

Засновник: Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин
ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism
of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

Ендокринологія

ENDOKRYNOLOGIA

Передплатний індекс 74172

ТОМ 17, № 2
VOLUME 17, No. 2

2012

Науково-практичний журнал
Medical and experimental journal

Заснований у 1996 р.
Founded in 1996

www.endokrynologia.kiev.ua

Київ
Kyiv

Ендокринологія

ENDOKRYNOLOGIA

2012

Том 17, №2

Volume 17, No. 2

ISSN 1680-1466

Журнал заснований у 1996 році

Founded in 1996

Засновник: Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

Свідоцтво про державну реєстрацію КВ № 14099-3070 ПР від 17.06.2008

Фахова реєстрація у ВАК України: Постанова № 1-05/3 від 08.07.2009

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

ТРОНЬКО М.Д. [головний редактор]

ТАРАСЕНКО Л.В. [відповідальний секретар]

ЄФІМОВ А.С. [заступник головного редактора з клінічної ендокринології]

МИКОША О.С. [заступник головного редактора з експериментальної ендокринології]

БОДНАР П.М., БОЛЬШОВА О.В., КАРАЧЕНЦЕВ Ю.І., КВАЧЕНЮК А.М., КОВАЛЕНКО А.Є., КОВЗУН О.І., КОРПАЧОВ В.В., КРАВЧЕНКО В.І., МАНЬКОВСЬКИЙ Б.М., МАРКОВ В.В., НАУМЕНКО В.Г., ОЛІЙНИК В.А., ОРЛЕНКО В.Л., ПОЛТОРАК В.В., ПУШКАРЬОВ В.М., РЕЗНІКОВ О.Г., ТОМАШЕВСЬКИЙ Я.І.

РЕДАКЦІЙНА РАДА:

БОЦЮРКО В.І. (Івано-Франківськ), ВЕНДЗИЛОВИЧ Ю.М. (Львів), ВЛАСЕНКО М.В. (Вінниця), ВОЙНІЛОВИЧ В.О. (Чернігів), ГУЛЬЧІЙ М.В. (Київ), КОМІСАРЕНКО І.В. (Київ), ПАВЛОВСЬКИЙ М.П. (Львів), ПАВЛЮК П.М. (Київ), СЕЛІВАНОВА К.Ф. (Сімферополь), СПРИНЧУК Н.А. (Київ), ТКАЧ С.М. (Київ)

АДРЕСА РЕДАКЦІЇ:Адреса редакції: ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна
тел.: (044) 430-36-94, факс: (044) 428-19-96
E-mail: iem_admi@bigmir.net

Рекомендовано до видання вченою радою ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» від. 18.05. 2012 (протокол №7)

Редакція не завжди поділяє думки авторів статей. За точність викладеного матеріалу відповідає автор публікації. Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе рекламодавець. Передрук та інше відтворення в будь-якій формі в цілому або частково статей, ілюстрацій, та інших матеріалів дозволено тільки згідно попередньої письмової згоди редакції та з обов'язковим посиланням на джерело. Усі права захищені.

Видавець: ПП Медкнига, www.medkniga.kiev.ua

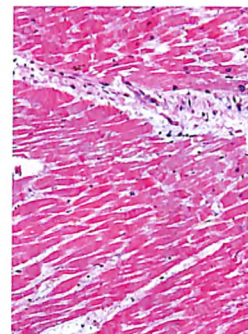
Тел./факс: (044) 443-10-14

Керівник проекту – О.П. Влас, тел. (066) 785-11-56

Відділ реклами – Т.Г. Овчаренко (066) 753-81-78, (067)-847-85-05

Адреса: вул. Маршала Гречка 13, м. Київ, 04136

Підписано до друку 26.06.2012. Наклад 5000 прим. Замовлення №12-185. Відгуки надсилайте на адресу: а/с 18, м. Київ-108, 04108

© ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», 2012
© Медкнига, 2012*На обкладинці:*

Very high magnification (400x) micrograph of a myocardial infarction ("heart attack" in common parlance) showing prominent contraction band necrosis with karyolysis (loss of the nuclei), edema and an inflammatory infiltrate consistent of monocytes.

http://en.wikipedia.org/wiki/File:ML_with_contraction_bands_very_high_mag.jpg

- 4 **Колонка редактора**
 5 **Ендокринна хірургія – досягнення й тенденції**

М.В. Гульчій

КЛІНІЧНІ ТА ФУНДАМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Оригінальні дослідження

- 7 Дослідження впливу біологічно-активних елементів навколишнього середовища на розвиток дифузного зоба в дітей Чернігівської області
О.І. Осадців, Г.М. Василькова, В.І. Кравченко, І.М. Андрусишина, Т.В. Уланович, І.В. Осадців
- 16 Рівні цинку в плазмі крові хворих на цукровий діабет залежно від території проживання, типу хвороби та наявності виразок стоп: попереднє повідомлення
М.Д. Халацгот, Н.В. Охріменко, В.А. Ковтун, В.І. Кравченко, С.В. Болгарська, В.М. Гаврилюк, М.О. Леонова, Л.І. Черв'якова, В.В. Чернікова
- 22 Популяционные исследования медленно прогрессирующего аутоиммунного диабета взрослых
Т.М. Тихонова, С.А. Штандель
- 28 Андродефіцитний стан у чоловіків, хворих на цукровий діабет 2 типу
В.Є. Лучицький
- 37 Особливості остеосинтезу у хворих на цукровий діабет 2 типу залежно від рівня інсулінемії
А.В. Ковальчук, В.В. Корпачов
- 40 Рівень вітаміну D і його зв'язок із вмістом глікованого гемоглобіну у хворих на цукровий діабет мешканців м. Києва
Ю.І. Комісаренко, О.В. Антоненко
- 44 Дослідження хіміко-фармацевтичних властивостей розчину для ін'єкцій інгібітора функції надниркових залоз о,п'-ДДД (хлодитану)
Я.Г. Бальон, О.В. Сімуров, С.М. Гурєєва
- 50 Особливості ліпідного обміну та стану комплексу інтима-медіа в жінок постменопаузального віку з гіпертонічною хворобою на тлі субклінічного гіпотиреозу
О.І. Мітченко, В.Ю. Романов, М.В. Гвоздик

З ФАХОВИХ ВИДАНЬ

- 57 Еволюція стратегії лікування цукрового діабету 2 типу метформіном: від монотерапії з негайним вивільненням лікарської речовини до комбінованої терапії препаратом із пролонгованим вивільненням
Антоніо Р. Чапра

ТЕМАТИЧНІ ЛЕКЦІЇ, ОГЛЯДИ

Огляд

- 66 Достижения регенеративной медицины в терапии сахарного диабета 1 типа. I. Источники получения β-клеток
Н.Д. Тронько, И.П. Пастер
- 74 Патогенетичні аспекти формування та прогресування ішемічної хвороби серця у хворих на цукровий діабет 2 типу (огляд літератури)
Н.В. Алтуніна, О.М. Бондарчук, В.М. Пилипенко, О.О. Артемчук

Освітній досвід

- 81 Особливості викладання ендокринології на додипломному рівні
П.М. Боднар, О.М. Приступюк, Г.П. Михальчишин, Ю.І. Комісаренко
- 86 **Новини**
- 89 **Прес-реліз**
- 90 **Події**
- 92 **Передплата**



Цукровий діабет – світова проблема

18-19 квітня в Києві пройшов II Конгрес Асоціації ендокринологів України. На конгресі широко висвітлювалась одна з основних тем сучасної ендокринології – проблема цукрового діабету та його ускладнень. Цілий комплекс питань, які обговорювалися на Конгресі, були присвячені цьому захворюванню. Це: епідеміологія та патогенез цукрового діабету та його ускладнень; цукровий діабет і серцево-судинна система; діабетична ретинопатія; діабетична нефропатія.

Пленарні лекції були прочитані провідними вченими – академіками НАМНУ М.Д. Троньком, В.М. Коваленком, членом-кореспондентом НАМНУ Б.М. Маньковським, професором В.В. Корпачовим й іншими. Під час конгресу провідними фахівцями обговорювались актуальні проблеми діабетології: новітні технології та сучасні дані й про патогенез і принципи,

діагностики, профілактики та лікування цукрового діабету та його ускладнень, питання вдосконалення організації медичної допомоги пацієнтам із діабетом тощо.

Не випадково питання, присвячені цукровому діабету, розглядалися як на пленарних, так і на секційних засіданнях і були пріоритетними, оскільки останніми десятиліттями спостерігається значне зростання цієї патології. Серед європейських країн поширеність діабету складає 4-6% у загальній популяції, зростаючи до 20-30% у групах осіб високого ризику, що дало підстави розцінювати його як “глобальну епідемію неінфекційного характеру”. В Україні кількість хворих на діабет перевищила 1 млн 200 тис.

Вивчення патогенезу цукрового діабету та його ускладнень, обґрунтування методів їх лікування, незважаючи на значний прогрес у розвитку діабетології, й далі залишається одним із актуальних напрямків медицини та перебуває в центрі уваги дослідників як у розвинутих країнах світу, так і в Україні, що було неодноразово наголошено на конгресі.

Сьогодні цукровий діабет перестає бути лише медичною проблемою, оскільки зачіпає й соціальні, й економічні, і навіть політичні аспекти розвитку суспільства. Захворювання на цукровий діабет призводить до ранньої інвалідизації та високої смертності. Це визначає профілактику й лікування хворих на цукровий діабет в якості пріоритету національних систем охорони здоров'я всіх без винятку країн світу.

Велике секційне засідання було присвячене судинним ускладненням ЦД: нефропатії, ретинопатії, серцево-судинним захворюванням, синдрому діабетичної стопи. Відомо, що тільки раннє виявлення хворих на цукровий діабет, а також діагностика діабетичних ускладнень на початку їх розвитку, проведення адекватної терапії та ранніх профілактичних заходів дає великий соціальний та економічний ефект через попередження розвитку судинних і неврологічних ускладнень в одних хворих і призупинення їх прогресування в інших.

Особливу увагу в конгресових доповідях було приділено інноваціям у діабетології: досвіду застосування нових цукрознижувальних препаратів – аналогів глюкагоноподібного пептиду-1, інгібіторів діпептидилпептидази-4, нових аналогів інсуліну.

II Конгрес Асоціації ендокринологів України став черговою віхою в розвитку вітчизняної діабетологічної науки та продемонстрував здатність українських фахівців протистояти “глобальній епідемії неінфекційного характеру” – розвитку та розповсюдженню ендокринологічних захворювань.

Головний редактор,
академік НАМН України,
член-кореспондент НАН України,
директор ДУ «Інститут ендокринології та
обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

Микола Дмитрович Тронько

Ендокринна хірургія – досягнення й тенденції

М.В. Гульчій

Головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Ендокринологія», д.мед.н.

У роботі секції ендокринної хірургії на II Конгресі асоціації ендокринологів України віддзеркалились досягнення й тенденції розвитку цього напрямку ендокринології. Головою секції член-кор. НАМН України, професором І.В. Комісаренком відзначалось, що на сьогодні в Україні є досить велика кількість хворих з ендокринними порушеннями, які потребують хірургічного лікування, збереження та поліпшення якості життя після оперативного втручання. Якщо ще кілька десятиліть тому оперативні втручання на ендокринних органах виконували загальні хірурги, то в сучасних умовах більше 90% операцій виконується в спеціалізованих центрах, що значно підвищило ефективність лікування, зменшило кількість ускладнень і дозволило використовувати сучасні спеціальні методи. Розвиток ендокринної хірургії пов'язаний не тільки зі стрімким багатоплановим розвитком клінічної та експериментальної ендокринології, а й з успіхами, досягнутими у вивченні гістоструктури ендокринних залоз із використанням сучасних цитологічних, імуногістохімічних та електронно-мікроскопічних методів, доопераційної візуалізації пухлин завдяки широкому впровадженню в клінічну практику ультразвукового дослідження, комп'ютерної та магнітно-резонансної томографії. На сьогодні розробка та впровадження нових оперативних втручань на залозах внутрішньої секреції мають здійснюватися з урахуванням таких чинників:

- об'єктивної оцінки ефективності консервативної корекції змін гормональної функції

ураженого органу;

- реального визначення онкологічної небезпеки захворювання;
- оцінки перспективи втрати ендокринної функції органу;
- мінімальної травматичності, безпеки й естетичності оперативного втручання.

Доповідь Коваленка А.Є. та Зінича П.П. відображає сучасні тенденції хірургічного лікування захворювань щитовидної та паращитовидних залоз. Відзначено, що в умовах розвитку сучасної ендокринної хірургії є виправданим клініко-патогенетичний підхід до лікування захворювань щитовидної та паращитовидних залоз, в основі якого лежить ультразвукова, цитологічна, морфологічна, гормональна, рентгенологічна діагностика. Відображено тенденції впровадження мінімально інвазивних оперативних технологій.

Сучасні підходи до ведення пацієнтів із захворюваннями гіпоталамо-гіпофізарної системи висвітлені в доповіді Кваченюка А.Н. Відзначено, що вимагає подальшого розвитку хірургія гіпофіза при хворобі Іценка-Кушинга, необхідні ширше впровадження відеоасистивних технологій при хірургічному лікуванні пухлин надниркових залоз та розширення ендovasкулярної хірургії й упровадження сучасних кортикостатичних і хіміотерапевтичних препаратів у терапії адренкортикального раку.

Автори доповіді Ларін О.С. і Паламарчук В.А. представили сучасні підходи до обсягів операцій і можливостей упровадження нових технологій хірургічних втручань при лікуванні

Слідами II Конгресу Асоціації ендокринологів України

таких захворюваннях щитовидної залози, як вузлові форми зоба, пухлини щитовидної залози, дифузний токсичний зоб.

Доповідь про сучасні тенденції диференціальної діагностики та лікування пухлин надниркових залоз зробив професор Черенько С.М. Він показав, що проблема лікування пухлин надниркових залоз в Україні складнішає у зв'язку з розвитком сучасної рентгенологічної техніки, гормональної діагностики, а це вимагає від хірургів диференційованого підходу та вироблення суворих лікувально-діагностичних протоколів.

Професором Йоффе А.Ю. представлена оглядова доповідь про можливості сучасної бариатричної хірургії в лікуванні пацієнтів із морбідним ожирінням і цукровим діабетом 2 типу. Повідомлені результати довгострокових спостережень за хворими, які перенесли органозберігаючі операції на щитовидній залозі при папілярній тиреоїдній карциномі (Болгов М.Ю., Тарашенко Ю.Н., Янчій І.Р.).

Наведені результати молекулярних і генетичних порушень у пацієнтів із папілярними карциномами щитовидної залози (Дінець А.В., Гульчій М.В.). Відзначено низький рівень BRAF T1799A мутацій у постчорнобильських папілярних карциномах щитоподібної залози на тлі хронічного лімфоцитарного тиреоїдиту, що вказує на прогностичне значення хронічного лімфоцитарного тиреоїдиту та його зв'язок із кращим прогнозом для пацієнтів.

Особливості мінімально інвазивної хірургії фолікулярних пухлин щитовидної залози наведені Чернишовим С.В. Повідомлені результати виконання гемітиреоїдектомії при пухлинах щитоподібної залози фолікулярної будови з розробленого авторами мінімально інвазивного доступу. Показаний низький рівень травматичності втручання, що дозволяє підвищити якість подальшої морфологічної діагностики.

Авторами Марковим В.В., Гулеватим С.В., Совенко Т.К. у доповіді «Радіонуклідна діагностика та лікування раку щитоподібної залози» наведені результати багаторічного спостереження за 2309 пацієнтами з високодиференційованим папілярним раком щитовидної залози, яким проведено лікування ізотопами йоду 131. Підтверджено високу ефективність методу в терапії регіонарних і віддалених метастазів у пацієнтів молодого віку.

У доповіді групи авторів (Матяшук С.І., Найда Ю.М., Олійник В.А.) представлені стандарти ефективності склеротерапії етанолом доброякісних новоутворень щитовидної залози з переважанням кістозного компоненту. Показана клінічна ефективність методу протягом тривалого періоду спостереження.

Нові підходи до лікування раку щитовидної залози наведені Пушкарьовим В.М. Проведено експериментальні дослідження протипухлинного ефекту препарату таксолу в поєднанні з впливом іонізуючого випромінювання. Визначена перспективна фармакологічна стратегія цієї терапевтичної програми.

Проведено детальний морфологічний аналіз 2658 тиреоїдних карцином в осіб, що народились до Чорнобильської аварії (Зурнаджи Л.Ю.). Визначено морфологічні характеристики карцином щитовидної залози в різні періоди після аварії на ЧАЕС. Відзначено, що з часом папілярні тиреоїдні карциноми стали менш агресивними, що, можливо, пов'язано з більшою ранньою їх діагностикою.

Доповідь, що була представлена Воскобойник Л.Г., присвячена дослідженню теоретичних і практичних аспектів експресії NIS у злоякісних тиреоїдних пухлинах, що взаємопов'язано з індукцією онкогенів та інвазивними властивостями карцином.

Представлена також доповідь, що відображає цитоморфологічні особливості радіоїднорезистентних метастазів папілярного раку щитовидної залози (Зелінська А.В.). У ній показано, що наявність кістозної дегенерації та експресія цитокератину 17 є доопераційними прогностичними факторами радіорезистентності метастазів папілярного тиреоїдного раку.

Автори Нечай А.П., Шептуха С.А., Черенько С.М. показали тенденції хірургічного лікування первинного гіперпаратиреозу з позицій можливості мультигландулярного ураження парашитовидних залоз.

Таким чином, комплекс робіт, представлених секцією ендокринної хірургії, дає повне уявлення щодо глибини та складності проблем лікування хворих з ендокринними порушеннями, які потребують хірургічного втручання, збереження та поліпшення якості життя. ■

Дослідження впливу біологічно-активних елементів навколишнього середовища на розвиток дифузного зоба в дітей Чернігівської області

О.І. Осадців^{1*},
Г.М. Василькова²,
В.І. Кравченко¹,
І.М. Андрусишина³,
Т.В. Уланович⁴,
І.В. Осадців⁴

¹ Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»;

² Управління охорони здоров'я Чернігівської обласної держадміністрації;

³ Державна установа «Інститут медицини праці НАМН України»;

⁴ Обласний центр радіаційного захисту та оздоровлення населення Чернігівської області.

Резюме. Проведено визначення чинників розвитку дифузного зоба в дітей Чернігівської області, серед яких головне місце посідає дефіцит йоду. Наявність зоба визначали методом ультразвукового дослідження щитоподібної залози шляхом порівняння її розмірів із відповідними віковими нормативами, рекомендованими ВООЗ. Методом атомно-емісійної спектрометрії досліджено вміст магнію, кальцію, цинку, заліза, міді в плазмі крові 91 дитини, що проживає в 4 районах Чернігівської області в умовах слабкого йодного дефіциту. Медіана вмісту мікроелементів у плазмі крові для більшості досліджених елементів, за винятком міді й заліза, суттєво відрізнялася від показників середнього їх вмісту. Для магнію вона становила 15,42 мг/л (середнє значення $17,18 \pm 1,07$), кальцію – 82,3 мг/л ($90,94 \pm 5,5$), цинку – 0,44 мг/л ($0,62 \pm 0,05$), заліза – 1,21 мг/л ($1,23 \pm 0,07$), міді – 1,03 мг/л ($1,1 \pm 0,08$). У 71,4% обстежених дітей виявлено дефіцит цинку, причому він спостерігався лише в окремих районах області. Достовірної кореляції між зниженим споживанням макро- й мікроелементів і частотою випадків зоба не виявлено. Отже дефіцит мікроелементів цинку, заліза і міді та надлишок макроелементів кальцію та магнію не є зобогенами в дітей, що мешкають у Чернігівській області.

Ключові слова: макроелементи, мікроелементи, йод, цинк, мідь, кальцій, магній, залізо, дифузний зоб.

На сьогодні в індустріально розвинутих країнах і регіонах світу внаслідок широкого промислового використання сполук металів, хімізації побуту, розвитку автомобільної індустрії

проблема впливу металів на живі істоти, у т.ч. на людину, за публікаціями Кундієва Ю.І., Сердюка А.М. та інших, набула високої актуальності [1, 2].

Регуляція функціональної активності залоз внутрішньої секреції є складним та багатокomпонентним процесом. Однією з її основних складових і запорукою ідеального фізіологічного стану ендокринної системи є

* адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна, e-mail: zdovado@uki.net

нормальний перебіг обміну біологічно активних мікро- та макроелементів. Дефіцит або накопичення деяких із них в організмі людини призводить до численних патологічних станів – мікроелементозів, безпосередню участь у виникненні та прогресуванні яких беруть залози внутрішньої секреції [3, 4].

Класичним мікроелементозом є розвиток патології щитоподібної залози, зокрема дифузного зоба, за дефіциту йоду. Слід зазначити, що в Чернігівській області дефіцит йоду підтверджено численними дослідженнями [5, 6]. До розвитку патології щитоподібної залози, зокрема дифузного зоба, призводить також дефіцит таких мікроелементів як цинк, селен, залізо та мідь.

Цинк входить до складу ядерного рецептора T_3 , (так звані «цинкові пальці»), який шляхом зв'язування з ДНК регулює експресію генів і синтез специфічних білків у клітині, що проявляється фізіологічними ефектами тиреоїдних гормонів. Дефіцит цинку може призводити до транзиторного гіпотиреозу новонароджених [7]. Показана роль дефіциту цинку в розвитку дифузного зоба [4]: він негативно впливає на метаболізм (зниження рівня T_3) та структуру щитоподібної залози [8]. За даними обстеження М. Ozata та співавт., в Туреччині дефіцит цинку спільно з дефіцитом йоду відіграє роль у розвитку дифузного зоба [9], хоча в деяких дослідженнях, зокрема у двох, проведених в Ірані [10, 13] та Німеччині [11, 12], не було виявлено зв'язку між дефіцитом цинку та розвитком дифузного зоба.

Залізо є складовою частиною ферменту тиреопероксидази. Низький рівень заліза призводить до зниження активності цього ферменту та зменшення концентрації тиреоїдних гормонів у крові [14, 15]. З дефіцитом заліза пов'язаний розвиток дифузного зоба: за даними проведеного в Ірані дослідження, за дефіциту заліза дифузний зоб виникає в 3,8 рази частіше [16].

Про роль міді в розвитку патології щитоподібної залози відомо мало. За деякими повідомленнями, дефіцит міді, зокрема в поєднанні з дефіцитом йоду, може призводити до розвитку дифузного зоба [4]. Хоча з клінічної точки зору очевидно, що ані захворювання, які супроводжуються депонуванням міді (хвороба Вільсона–Коновалова), ані, навпаки, генетичні ураження, що призводять до втрати здібності накопичувати мідь (синдром Менкеса), не

супроводжуються змінами функції та об'єму щитоподібної залози [17].

Надлишок таких біологічно активних елементів як кальцій [4, 18] та магній [19], які здатні зв'язуватися з йодом, може посилювати існуючий дефіцит йоду та призводити до розвитку дифузного зоба.

Враховуючи значну кількість вірогідних зобогенних чинників, **метою даного дослідження** було виявлення додаткових чинників впливу на щитоподібну залозу, які призводять до розвитку дифузного зоба в умовах слабкого йодного дефіциту в Чернігівській області.

Матеріали і методи

Було визначено вміст кальцію, магнію, цинку, заліза і міді в плазмі крові 91 дитини, що мешкає в 4 районах Чернігівської області (Семенівському, Корюківському, Козелецькому та Чернігівському). Серед обстежених дітей було 47 хлопчиків та 44 дівчинки віком 6-12 років. Середній вік обстежених дітей становив 10 років.

УЗД із визначенням розмірів, об'єму та структури залози виконували за допомогою УЗ-сканера «Aloka Prosound 4» з лінійним датчиком частотою 7,5 МГц за методом Bgroup [20]. Використовували нормативи об'єму щитоподібної залози за Ціммерманом (2004) [21]. При перевищенні гранично допустимих для даного віку розмірів залози встановлювали наявність зоба.

Дослідження вмісту макро- та мікроелементів проводилося після мікрохвильової мінералізації проб плазми крові [22] та подальшого визначення їх вмісту методом атомно-емісійної спектроскопії з індуктивно зв'язаною плазмою (джерело–МУ–2003) на приладі Optima 2100 DV фірми Perkin Elmer (США) за рекомендацією методикою [23] в лабораторії аналітичної хімії та моніторингу токсичних сполук ДУ «Інститут медицини праці НАМН України». Верхня (для кальцію та магнію) та нижня (для інших біологічно-активних елементів) межі норми вмісту біологічно-активних елементів в плазмі крові обстежених дітей визначалися за такими величинами: магній сироватки крові 28 мг/л [24], кальцій сироватки 112 мг/л [24], вміст цинку сироватки крові 0,76 мг/л [25], вміст заліза сироватки 0,5 мг/л [26], вміст міді 0,95 мг/л [27]. У лабораторії епідеміології діагностики та профілактики

йодозалежних захворювань відділу епідеміології ендокринних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» в сечі цих же дітей визначали вміст йоду церій-арсенітним методом (дані щодо вмісту йоду в сечі наводилися в попередніх публікаціях [28]). Статистичну обробку даних проводили згідно з рекомендаціями проведення статистичних досліджень у медицині [29,30] та за допомогою програми SPSS v.16.0.

Результати і їх обговорення

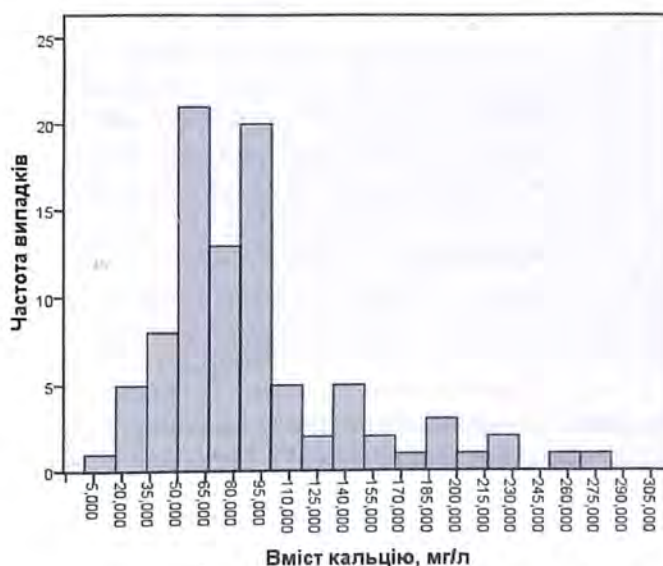
Отримані дані стосовно балансу макро- та мікроелементів у плазмі крові дітей були досить неоднорідними, тому для оцінки їх значимості нами проведено аналіз вибірки результатів по кожному з досліджуваних елементів. У багатьох публікаціях, присвячених дослідженню вмісту макро- та мікроелементів у біологічних середовищах організму людини, дані наводяться як $M \pm m$. Подача даних у такому вигляді можлива лише при нормальному розподілі результатів вибірки. В іншому випадку доцільно вказувати медіану. Аналіз доступних публікацій показав, що в більшості з них тип розподілу даних не враховувався. Іноді середньостатистичне та медіана можуть суттєво різнитися, що призводить до неправильної трактовки результатів щодо нормативів вмісту елементів. Таким чином, дані про недостатній або надлишковий вміст того чи іншого біологічно активного елемента, наведені в деяких дослідженнях без урахування типу розподілу результатів, можуть бути піддані сумніву [31, 32]. Середній вміст біологічно активних елементів (Ca, Mg, Zn, Fe, Cu) у здорових осіб наводиться за даними досліджень, проведених в Україні [33]. Нормальний вміст кальцію в плазмі крові дітей становить 90-112 мг/л. У Чернігівській області середній показник вмісту кальцію у плазмі крові дітей становив $90,9 \pm 5,50$ мг/л, медіана 76,43 мг/л, розподіл даних був неправильний ($p=0,001$), отже, для характеристики забезпеченості кальцієм дітей Чернігівської області краще використовувати такий показник як медіана. Відсоток проб плазми крові зі вмістом кальцію нижче опти-

мального рівня становив 64,8%. Гістограма розподілу показників вмісту кальцію в плазмі крові обстежених дітей наведена на **рис. 1**.

За показником медіанного рівня кальцію в плазмі крові дітей, що мешкають у Чернігівській області, спостерігається дефіцит кальцію серед обстежених. Розподіл даних вмісту кальцію у плазмі крові дітей, в залежності від віку і статі, наведено в **табл. 1**.

У старших вікових групах вміст кальцію був вірогідно підвищеним у віковій групі 11 років порівняно з групою 8 років ($p=0,026$, тест Манна-Вітні), між іншими віковими групами різниця була недостовірною. Між показниками вмісту кальцію у хлопчиків та дівчаток також не було виявлено достовірної різниці ($p=0,606$, критерій Манна-Вітні).

Рисунок 1. Гістограма розподілу даних вмісту кальцію в плазмі крові дітей Чернігівської області



Таблиця 1. Розподіл вмісту кальцію в плазмі крові в залежності від віку і статі

Вік досліджуваних дітей, роки	Хлопчики		Дівчатка		Загалом	
	M+m, мг/л	медіана, мг/л	M+m, мг/л	медіана, мг/л	M+m, мг/л	медіана, мг/л
6	96,88±21,4	87,24	94,31±18,77	97,82	95,41±13,64	87,24
7	65,92±26,08	65,91	83,54	83,54	71,79±16,16	83,54
8	66,33±18,48	67,69	58,65±3,88	59,93	63,13±10,59	61,44
9	98,63±26,0	93,96	90,69±24,08	95,34	94,66±16,47	95,34
10	88,73±16,94	76,35	92,27±5,34	79,1	90,57±11,15	79,1
11	109,35±24,32	84,35*	97,23±17,53	82,33*	103,29±14,57	84,35*
12	102,95±19,31	92,14	93,7±22,41	62,33	98,33±14,39	86,53
Загалом	92,3±8,07	83,32	89,49±7,53	74,6	90,94±5	82,23

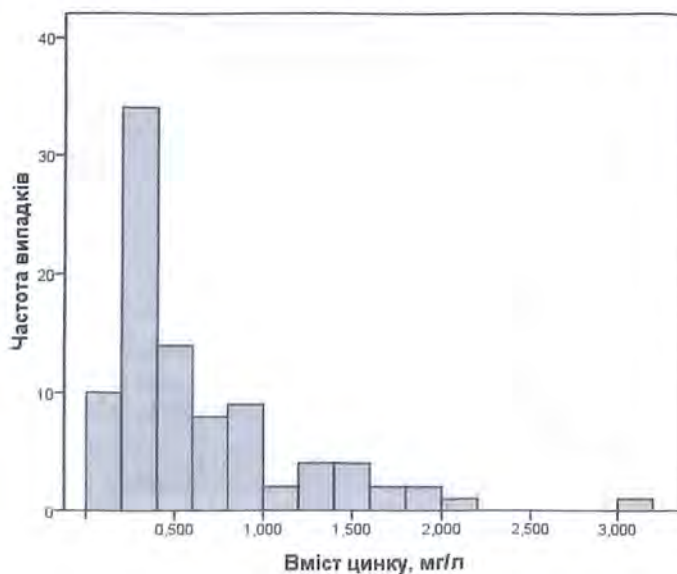
Примітка: * - вірогідність різниці ($p<0,05$) порівняно з показником у віковій групі 8 років.

Середній вміст магнію в плазмі всіх обстежених дітей становив $17,17 \pm 1,074$ мг/л, (мін 2,2, max 55,64; 95 Д.І. [15,04-19,31], медіана 15,42 мг/л). Оскільки розподіл даних за тестом Смирнова–Колмогорова відрізняється від нормального ($p=0,031$), для характеристики забезпеченості дітей області магнієм доцільно використовувати такий показник як медіана.

Аналіз отриманих даних вмісту цинку в плазмі крові дітей по області показав, що середній вміст цинку в обстежених дітей знаходився в межах $0,63 \pm 0,06$ мг/л. Водночас медіана вмісту цинку в плазмі дітей становила 0,44 мг/л. Розбіжність між середнім статистичним і медіаною свідчить про неправильний розподіл даних. Це підтверджує й тест Смирнова–Колмогорова ($p=0,011$). Аналіз індивідуальних результатів вимірювання вмісту цинку в плазмі крові (рис. 2) вказує на аномальний їхній розподіл і на необхідність відповідного статистичного підходу для їх оцінки. Виходячи з цього, був використаний критерій Манна-Вітні.

Вірогідної різниці між вмістом цинку в крові залежно від статі обстежених дітей не виявлено ($p=0,994$, критерій Манна-Вітні). Помічено, що медіана вмісту цинку знижується відповідно до збільшення віку обстежених дітей. Це може бути пов'язаним зі збільшенням фізіологічних потреб дитини в цьому біологічно активному елементі зі збільшенням віку. Загалом по області концентрація цинку нижче

Рисунок 2. Гістограма розподілу даних вмісту цинку в плазмі крові дітей, що мешкають у Чернігівській області



0,65 мг/л була виявлена в 65,9% обстежених, що свідчило про недостатнє споживання цього важливого мікроелементу дітьми Чернігівської області.

Для виявлення зв'язку дефіциту цинку з розвитком патології щитоподібної залози були проаналізовані дані вмісту цинку в плазмі крові дітей в окремих районах області. У Семенівському районі проживало 24 дитини, середній вміст цинку у них становив $0,41 \pm 0,07$ мг/л, медіана – 0,29 мг/л. Розподіл даних по Семенівському району був неправильним ($p=0,05$ за тестом Смирнова–Колмогорова), а дефіцит цинку у дітей становив 83,3%. Частота випадків зоба по цьому району – 45,0%.

У Корюківському районі була обстежена 21 дитина. Середній вміст цинку в плазмі крові – $0,77 \pm 0,1$ мг/л, медіана – 0,73 мг/л, розподіл даних правильний ($p=0,819$ за тестом Смирнова–Колмогорова). Більшість дітей (52,4%) мала вміст цинку в крові в межах норми. Можна зробити висновок про нормальну забезпеченість дітей цинком у цьому районі. Разом із тим, частота випадків зоба по Корюківському району становила 45,4%.

У Козелецькому районі обстежено 22 дитини. Середній показник вмісту цинку становив $0,93 \pm 0,17$ мг/л, медіана – 0,64 мг/л. Розподіл даних неправильний ($p=0,045$ за тестом Смирнова–Колмогорова). Дефіцит цинку спостерігався у 50,0% обстежених. Отже, забезпеченість дітей цинком у Козелецькому районі знаходиться в межах норми. Частота випадків зоба по цьому району становила 40,0%.

У Чернігівському районі обстежено 24 дитини. Середній показник вмісту цинку – $0,44 \pm 0,05$ мг/л, медіана – 0,39 мг/л. Розподіл даних правильний ($p=0,837$ за тестом Смирнова–Колмогорова). Проби з концентрацією цинку, нижчою за норму, виявлялися в 79,2% випадків. Таким чином, у Чернігівському районі спостерігається дефіцит цинку серед обстежених дітей. Частота випадків зоба по району становила 40,0%.

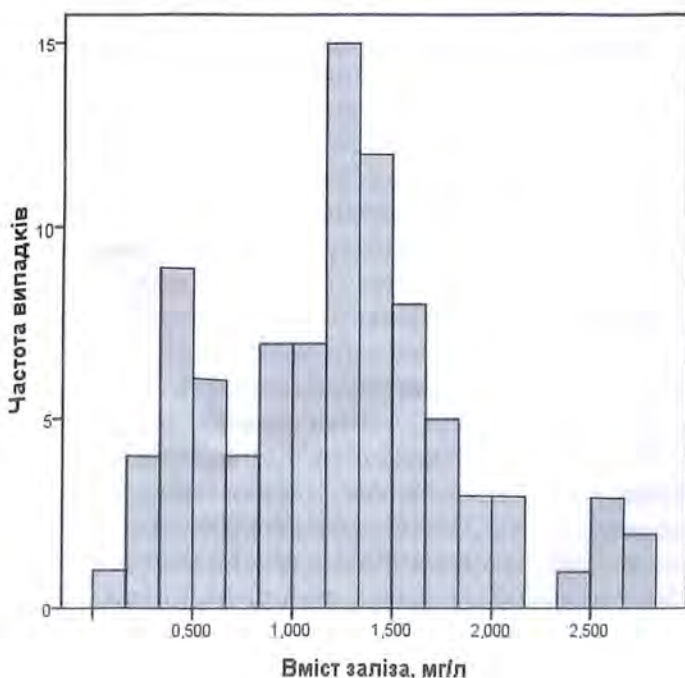
Було проведено порівняння показників вмісту цинку в плазмі крові дітей різних районів Чернігівської області. Оскільки розподіл даних по районах був як правильним, так і неправильним, використовували непараметричний критерій Манна-Вітні. Спостерігається вірогідна відмінність між вмістом цинку в плазмі крові дітей Семенівського та Корюківського ($p=0,007$), Семенівського та Козелецького

($p=0,031$) та Корюківського та Чернігівського ($p=0,026$) районів. Також було проаналізовано кореляцію між частотою випадків зоба та частотою випадків дефіциту цинку по кожному з районів. Не було виявлено вірогідної кореляції між частотою зоба та частотою дефіциту цинку по районах ($K=0,264$, $p=0,736$), середнім вмістом цинку ($K=-0,515$, $p=0,485$) і медіаною вмісту цинку в плазмі крові ($K=-0,183$, $p=0,818$). Отже, можна зробити висновок, що дефіцит цинку не є основним чинником розвитку зоба в цих районах області.

Межі нормального вмісту заліза в плазмі крові дітей становили 0,65-1,75 мг/л. У плазмі крові обстежених дітей середній вміст заліза становив $1,22 \pm 0,07$ мг/л, а медіана – 1,21 мг/л. Вміст заліза нижче 0,65 мг/л виявлено у 21,9% обстежених дітей. Розподіл даних, згідно з критерієм Смирнова–Колмогорова, правильний ($p=0,639$); отже, для порівняння груп обстежених краще використовувати параметричні критерії, такі як двовибірковий t-критерій Стьюдента. Гістограма розподілу даних вмісту заліза у плазмі крові дітей наведена на **рис. 3**.

У жодній із груп, розподілених за віком і статтю, не було виявлено випадків дефіциту заліза. Не виявлялося різниці щодо вмісту заліза в сироватці крові й між групами. Між показниками вмісту заліза у хлопчиків та дів-

Рисунок 3. Гістограма розподілу даних вмісту заліза в плазмі крові дітей, що мешкають у Чернігівській області



чаток за двовибірковим t-критерієм Стьюдента не було виявлено достовірної різниці ($p=0,344$). Враховуючи неправильний розподіл даних по одному з районів, для порівняння вмісту заліза в дітей із різних районів використовували непараметричні критерії. При порівнянні вмісту заліза в плазмі крові дітей по окремих районах, знайдена достовірна відмінність у вмісті заліза між Козелецьким і Чернігівським районами ($p=0,026$), але цей факт не міг вплинути на розвиток зоба в окремому районі, оскільки загалом вміст заліза в плазмі крові дітей був достатнім в обох районах. Між Семенівським і Корюківським ($p=0,916$), Семенівським і Козелецьким ($p=0,199$), Семенівським і Чернігівським ($p=0,268$), Корюківським і Козелецьким ($p=0,17$) та Корюківським і Чернігівським районами ($p=0,280$) не було виявлено достовірної різниці у вмісті заліза. У цілому, дефіциту заліза не виявлено в жодному з досліджених районів, отже, рівень споживання заліза не впливав на розвиток дифузного зоба в дітей, що мешкають у Чернігівській області.

Межі коливання вмісту міді в нормі становлять 0,83-1,52 мг/л. Середній вміст міді в плазмі крові обстежених дітей становив $1,1 \pm 0,08$ мг/л, медіана – 1,03 мг/л. Відмічено правильний розподіл даних вмісту міді в плазмі крові ($p=0,190$ за тестом Смирнова–Колмогорова), 60,0% результатів вмісту міді знаходилися в межах нормального рівня. Загалом можна говорити про нормальну забезпеченість міддю в дітей, що мешкають у Чернігівській області

Результати досліджень вмісту мікроелементів у плазмі крові в дітей, що мешкають у Чернігівській області, наведені в **табл. 2**, вказують на розбіжність значень для більшості досліджених елементів при їх представленні у вигляді середніх значень і медіани.

Порівняльний аналіз змін вмісту есенційних елементів у плазмі крові дітей різних районів області подано в **табл. 3**. Так, в обстежених дітей, що мешкають у Чернігівській області, вміст магнію в плазмі крові був нижче за норму. Дещо нижчі величини зафіксовані в Корюківському (14,97 мг/л) і Чернігівському (14,94 мг/л) районах (**табл. 2**). Різниці у вмісті магнію між районами виявлено не було (між Семенівським і Корюківським районами $p=0,48$, між Семенівським і Козелецьким $p=0,947$, між Семенівським і Чернігівським $p=0,397$, між Корюківським і Козелецьким $p=0,408$, між

Таблиця 2. Дані вмісту макро- й мікроелементів у плазмі крові дітей, що мешкають у Чернігівській області

Показник	Верхня (для Mg і Ca) та нижня (для Zn, Fe і Cu) межа норми, мг/л	Середня величина $M \pm m$, мг/л у дітей Чернігівської області	Середня величина $M \pm m$, мг/л, за даними інших досліджень	Медіана, мг/л у дітей Чернігівської області	95% Д.І.	25 перцентиль	75 перцентиль	Кількість обстежених із рівнем нижче норми, %
Mg (n=91)	28,0	17,18 \pm 1,07	15,39 \pm 6,46	15,42	15,04-19,31	9,04	22,3	56,0
Ca (n=91)	112,0	90,94 \pm 5,5	74,10 \pm 13,20	82,23	80,0-101,87	57,79	100,18	64,8
Zn (n=91)	0,76	0,62 \pm 0,05	1,11 \pm 0,19	0,44	0,51-0,74	0,24	0,83	71,4
Fe (n=90)	0,50	1,23 \pm 0,07	1,25 \pm 0,32	1,21	1,09-1,36	0,72	1,54	15,6
Cu (n=90)	0,95	1,1 \pm 0,08	1,35 \pm 0,30	1,03	0,94-1,26	0,53	1,43	44,4

Таблиця 3. Показники вмісту макро- й мікроелементів у плазмі крові обстежених дітей по районах області та медіана йодурії по цих районах

Район області, кількість обстежених дітей	Mg, медіана мг/л	Ca, медіана мг/л	Zn, медіана мг/л	Fe, медіана мг/л	Cu, медіана мг/л	Se, медіана мг/л	I, медіана мкг/л	Частота дифузного зоба, %
Козелецький 24	15,44	83,47	0,64	1,11*	1,03	0,032	71,9000	40,0
Корюківський 21	14,97	83,18	0,73*	1,29	1,15	0,026	67,1500	45,4
Семенівський 24	18,2	76,43	0,29	1,24	0,96	0,03	82,0700	45,0
Чернігівський 22	14,94	75,72	0,39	1,49	0,99	0,033	93,0200	42,8

Примітка. * - різниця вірогідна ($p < 0,05$) при порівнянні показника між Чернігівським районом та іншими районами області.

Корюківським і Чернігівським $p=0,96$, а між Чернігівським і Козелецьким $p=0,39$ за тестом Манна-Вітні). Також наведені дані щодо вмісту йоду в сечі цих же дітей, що були отримані раніше при оцінці йодної забезпеченості дитячого населення Чернігівської області [28]. Враховуючи те, що чинником дифузного зоба є підвищене надходження магнію в організм людини, а завищеного вмісту цього макроелемента в досліджених районах Чернігівської області не виявлено, можна стверджувати про відсутність впливу цього елемента на виникнення вказаної патології.

Середній вміст кальцію в обстежених дітей становив $90,94 \pm 5,5$ мг/л (min 5,8, max 268,5; 95 Д.І. [80,0-101,87], медіана 82,23 мг/л). Розподіл даних за тестом Смирнова-Колмогорова відрізняється від нормального ($p=0,01$), для характеристики забезпеченості дітей області кальцієм був використаний такий показник як медіана. Медіана вмісту кальцію в плазмі крові обстежених була дещо нижчою за норму по всіх досліджених районах області (табл. 2). Достовірної різниці у вмісті кальцію за тестом Манна-Вітні між різними районами виявлено не було: між Семенівським і Корюківським районами $p=0,855$, між Семенівським і Козелецьким $p=0,929$, між Семенівським і

Чернігівським $p=0,606$, між Корюківським і Козелецьким $p=0,884$, між Корюківським і Чернігівським $p=0,561$, а між Чернігівським і Козелецьким $p=0,567$. Можна стверджувати, що в дітей Чернігівської області спостерігається дефіцит кальцію. Оскільки лише надлишок кальцію може спричинити дифузний зоб, кальцій не виступає зобогенним чинником у досліджуваних районах.

Вміст заліза в середньому становив $1,23 \pm 0,07$ мг/л (min 0,1, max 2,8; 95 Д.І. [1,09-1,36], медіана 1,21 мг/л). Розподіл даних за тестом Смирнова-Колмогорова не відрізняється від нормального ($p=0,2$). Отже, для характеристики забезпеченості дітей області залізом доцільно було використовувати показник середнього вмісту заліза в плазмі крові та параметричні тести (t-критерій Стьюдента) для порівняння груп обстежених. Виявлена вірогідна різниця між середнім вмістом заліза по Чернігівському та Козелецькому районах ($p=0,014$). Достовірної різниці у вмісті заліза в сироватці крові дітей між іншими районами не спостерігалось: між Семенівським і Корюківським районами $p=0,971$, між Семенівським і Козелецьким $p=0,148$, між Семенівським і Чернігівським $p=0,439$, між Корюківським і Козелецьким $p=0,132$, між Корюківським і

Чернігівським $p=0,457$. Дефіциту заліза не було виявлено як по області в цілому, так і по окремих районах. До розвитку дифузного зоба призводить дефіцит цього мікроелемента. Отже, в досліджених районах Чернігівської області дефіцит заліза не був чинником розвитку дифузного зоба.

Середній вміст міді становить $1,1 \pm 0,08$ мг/л (мін 0,12, мах 4,9; 95 Д.І. [0,94-1,26], медіана 1,02 мг/л). Розподіл даних за тестом Смирнова–Колмогорова відрізнявся від нормального ($p=0,01$). У всій групі обстежених дітей і по окремих районах медіана вмісту міді в плазмі крові була вищою за нижню межу норми. Достовірної різниці у вмісті міді між окремими районами виявлено не було. До розвитку дифузного зоба може призводити дефіцит цього мікроелемента. Отже дефіцит міді також не є фактором розвитку дифузного зоба в досліджених районах Чернігівської області. Загалом ми вважаємо, що брак достовірних літературних даних про вплив міді на виникнення зоба та власні дослідження дозволяють виключити цей елемент зі списку зобогенних речовин.

В обстежених дітей виявлено дефіцит цинку – середній вміст цього мікроелемента в усіх досліджених районах становив $0,63 \pm 0,06$ мг/л (мін 0,1, мах 3,1; 95 Д.І. [0,51-0,74], медіана 0,44 мг/л). Розподіл даних за тестом Смирнова–Колмогорова відрізнявся від нормального ($p=0,001$). Відсоток показників нижче 0,76 мг/л становив 83,3%. Медіана вмісту цинку нижче норми спостерігалася в усіх районах. Найнижчі показники відмічено у Семенівському (0,29 мг/л) та Чернігівському (0,39 мг/л) районах. Спостерігалася достовірна відмінність (за тестом Манна-Вітні) між вмістом цинку у Семенівському й Корюківському ($p=0,007$), Семенівському і Козелецькому ($p=0,031$) та Корюківському і Чернігівському ($p=0,026$) районах. Для порівняння було обрано Чернігівський район, оскільки він найбільший за площею та кількістю населення, а також за поширеністю зоба (42,8%) посідає середнє місце серед досліджених районів. Спостерігається достовірна різниця між забезпеченістю дітей різних районів Чернігівської області цинком, а частота випадків дифузного зоба по районах, за даними попередніх досліджень [28], перебуває на одному рівні, у межах 40-45%, дефіцит цинку не можна вважати основним чинником розвитку дифузного зоба. За даними попере-

дніх досліджень дефіцит йоду в цих чотирьох районах становив 62% (63,12% по всій області).

Досліджували кореляцію між вмістом різних елементів поміж собою та між вмістом елементів і віком і статтю. Достовірної різниці між показниками вмісту біологічно активних елементів у хлопчиків та дівчаток виявлено не було.

Між вмістом біологічно активних елементів і віком, і статтю не виявлено достовірної кореляції. Виявлена слабка ($K=0,442$) достовірна ($p=0,001$) кореляція між вмістом кальцію та магнію, слабка ($K=0,414$) достовірна ($p=0,001$) кореляція між вмістом магнію та міді, слабка ($K=0,227$) достовірна ($p=0,03$) кореляція між вмістом кальцію та міді. Для визначення впливу біологічно активних елементів на розвиток дифузного зоба було оцінено відносний ризик розвитку цього захворювання в дітей, обстежених щодо вмісту біологічно активних елементів у плазмі крові. Дифузний зоб було виявлено у 31 дитини (79,5% обстежених). Достовірної різниці між наявністю зоба між хлопчиками та дівчатками не виявлено ($p=0,790$ за тестом Манна-Вітні).

Для оцінки відносного ризику розвитку дифузного зоба при дефіциті або надлишку біологічно активного елемента користувалися критерієм χ^2 для чотирипільної таблиці спряженості з корекцією за Йетсом.

Відносний ризик розвитку дифузного зоба при надлишку магнію становив 1,244 та був недостовірним ($p=0,343$). Відносний ризик розвитку зоба при надлишку кальцію становив 0,914 і був недостовірним ($p=0,878$).

Відносний ризик розвитку зоба при дефіциті заліза становив 1,097 ($p=1,0$), міді 1,318 ($p=0,199$), цинку 1,05 ($p=1,0$). Можна зробити висновок, що дефіцит або надлишок досліджених біологічно активних елементів не призводить до розвитку дифузного зоба в Чернігівській області. Основним чинником розвитку зоба в Чернігівській області слід визнати дефіцит йоду.

Висновки

1. У чотирьох обстежених районах (Козелецькому, Корюківському, Семенівському та Чернігівському), що рівномірно розташовані по території області, зафіксовано знижений вміст у плазмі крові макроелементів магнію, кальцію та мікроелемента цинку.

КЛІНІЧНІ ТА ФУНДАМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ • Оригінальні дослідження

2. Знижене споживання макро- та мікроелементів дітьми області супроводжувалося високою частотою в них дифузного зоба.

3. Достовірної кореляції між зниженим споживанням макро- й мікроелементів і частотою випадків зоба не виявлено, тому дефіцит мікроелементів цинку, заліза міді та надлишок макроелементів кальцію та магнію не є зобогенами в дітей, що мекають у Чернігівській області.

Література

1. Кундиев Ю.И. Химическая безопасность в Украине / Ю.И. Кундиев, И.М. Трахтенберг, К.: Авиценна. – 2007. – 72 с.
2. Сердюк А.М. Навколишнє середовище і здоров'я населення України / А.М. Сердюк // Довкілля та здоров'я. – 1998. – №4. – С. 2-7.
3. Тронько М. Мікроелементи в ендокринології / М. Тронько, О. Щербак // Аспекти фармакології. – 2002.- №10. – С.1-6.
4. Скальный А.В. Биоэлементы в медицине / А.В. Скальный, И.А. Рудаков.–М.: Мир, 2004. – 272 с.
5. Кравченко В.І. Звіт про національне дослідження вживання населенням харчових мікронутрієнтів / В.І. Кравченко, А.Н. Каракашян, І.П. Луб'янова, І.П. Калачева, Україна: ЮНІСЕФ. – 2004. – 70 с.
6. Динаміка йодного статусу в північних областях України, що були забруднені внаслідок Чорнобильської аварії / В.І. Кравченко, Н.І. Миронюк, В.І. Турчин [та ін.] // Ендокринологія. – 2006. - Т.11, № 1. – С. 124-133.
7. Braverman L.E. Diseases of the thyroid / L.E. Braverman, Totowa, New Jersey: Humana Press Inc. – 2003. – 385 p.
8. Single and multiple selenium-zinc-iodine deficiencies affect rat thyroid metabolism and ultrastructure / M. Ruz, J. Codoceo, J. Galgani [et al.] // J. Nutr. – 1999. – V. 129, N 1. – P. 174-180.
9. Iodine and zinc, but not selenium and copper, deficiency exists in a male Turkish population with endemic goiter / Ozata M., Salk M., Aydin A. [et al.] // Biol. Trace Elem. Res. – 1999. – V. 69, N 3. – P. 211–216.
10. Dabbaghmanesh M. H. Zinc status and relation to thyroid hormone profile in Iranian schoolchildren / M.H. Dabbaghmanesh, A. Sadegholvaad, F. Zarei, G. Omrani // J. Tropical Pediatrics. – 2008. – V. 54, N 1. – P. 58-61.
11. The role of selenium, vitamin C, and zinc in benign thyroid diseases and of selenium in malignant thyroid diseases: Low selenium levels are found in subacute and silent thyroiditis and in papillary and follicular carcinoma / R. Moncayo, A. Kroiss, A. Oberwinkler [et al.] // BMC Endocrine Disorders. – 2008. – V. 8, N 2.
12. Serum zinc levels and goitre epidemiology in Germany / R. Hampel, T. Khlberg, K.P. Schneider [et al.] // Zeitschr. Ernährungswissenschaft. – 1997. – V. 36, N 1. – P.12-15.
13. High prevalence of goiter in schoolchildren in Isfahan; zinc deficiency does not play a role / A.H. Keshteli, M. Hashemipour, M. Siavash [et al.] // Endokr. Polska. – 2010. – V. 61, N 3. – P. 287-290.
14. Evaluation of iron in serum and urine and their relation with thyroid function in female goitrous patients / G.A. Kandhro, T.G. Kazi, H.I. Afridi [et al.] // Biol. Trace Element Res. – 2008. – V. 125. – P. 203–212.
15. Zimmermann M.B. Iron deficiency predicts poor maternal thyroid status during pregnancy / M.B. Zimmermann, H. Burgi, R.F. Hurrell // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2007. – V. 92, N 9. – P. 3436-3440.
16. The relation between serum ferritin and goiter, urinary iodine and thyroid hormone concentration / F. Azizi, P. Mirmiran, R. Sheikholeslam [et al.] // Internat. J. Vitam. Nutr. Res. – 2002. – V. 72, N 5. – P. 296-299.
17. Абрамова Н.А. Зобогенные вещества и факторы / Н.А. Абрамова, В.В. Фадеев, Г.А. Герасимов, Г.А. Мельниченко // Клин. эксперим. тиреондология. – 2006. – № 1. – С. 21-32.
18. Авцын А.П. Микроэлементозы человека / А.П. Авцын, А.А. Жаворонков, М.А. Риш, Л.С. Строчкова. – М.: Медицина, 1991. – 496 с.
19. Gaur D.R. Goiter in school children of the Mewat area of Haryana / D.R. Gaur, A.K. Sood, V.P. Gupta // Indian Pediatr. – 1989. – V. 26. – P. 223–227.
20. Volumetrie der Schilddrusenlappen mittels real-time-sonographie / J. Brunn, U. Blocjk, J. Ruf [et al.] // Deutsche Medizin. Wochenschr. – 1981. – V. 106. – P. 1338-1340.
21. New reference values for thyroid volume by ultrasound in iodinesufficient schoolchildren: a World Health Organization Nutrition for Health and Development Iodine Deficiency Study Group Report / M.B. Zimmermann, S.Y. Hess, L. Molinari [et al.] // Am. J. Clin. Nutr. – 2004. – V. 79. – P. 231-237.
22. Авт. свидетельство СССР № 1497569 Способ определения тяжелых металлов в крови / Юдина Т.В., Гильденскольд Р.С., Егорова М.В. Опубл. 30.07.1989.
23. Методические указания 4.1.1482-03 «Определение химических элементов в биологических средах и препаратах методами атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно-связанной плазмой и масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой». – М.: Минздрав России – 2003. – 16 с.
24. Кудрин А.В. Микроэлементы в неврологии / А.В. Кудрин, О.А. Громова, М.: ГЕОТАР-Медиа. – 2006. – 204 с.
25. Micronutrients deficiency and associated sociodemo-

- graphic factors in Chinese children / J. Liu, A. Yue-Xian, A. Hanlon [et al.] // *World J. Pediatr.* – 2011. – V. 7, N 3. – P. 217-223.
26. Santos E.B. Nutritional status, iron, copper, and zinc in school children of shantytowns of Sao Paulo / E.B. Santos, O.M. Amancio, C.A. Oliva // *Rev. Assoc. Med. Bras.* – 2007. – V. 53, N 4. – P. 323-328.
27. Serum levels of antioxidants (Zn, Cu, Se) in healthy volunteers living in Tehran // L. Farzin, M.E. Moassesi, F. Sajadi [et al.] // *Biol. Trace Elem. Res.* – 2009. – V. 129, N 1-3. – P. 36-45.
28. Осадців О.І. Кластерне дослідження дефіциту йоду та ефективності масової йодної профілактики в Чернігівській області / Осадців О.І., Кравченко В.І. // *Клін. ендокринолог. ендокр. хірургія.* – 2011. – № 3(36). – С. 51-56.
29. Петри А. Наглядная статистика в медицине / А. Петри, К. Сэбин. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. – 144 с.
30. Румянцев О.П. Статистические методы анализа в клинической практике / О.П. Румянцев, В.А. Саенко, У.В. Румянцева // *Пробл. эндокринолог.* – 2009. – Т. 55, № 5. – С. 49-55.
31. Herring W.B. Trace metals in human plasma and red blood cells / W.B. Herring, B.S. Leavell // *Amer. J. Clin. Nutr.* – 1960. – V. 8. – P. 846-854.
32. Sansted H.H. Kwashiorkor in Egypt. Clinical and biochemical studies, with special reference to plasma zinc and serum lactic dehydrogenase / H.H. Sansted, A.S. Shukry // *Amer. J. Clin. Nutr.* – 1965. – V. 17. – P. 15-26.
33. Андрусишина І.М. Порівняльна оцінка спектральних методів визначення макро- та мікроелементів у біосередовищах людини / І.М. Андрусишина, О.Г. Лампека, І.О. Голуб // *Актуальні проблеми транспортної медицини.* – 2009. – Т. 18, № 4. – С. 78-83.

Исследование влияния биологически активных элементов внешней среды на развитие диффузного зоба у детей Черниговской области

О.И. Осадцев, Г.М. Василькова, В.И. Кравченко, И.М. Андрусишина, Т.В. Уланович, И.В. Осадцев

Государственное учреждение «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»

Резюме. Проведено определение факторов развития диффузного зоба у детей Черниговской области, среди которых основное место принадлежит дефициту йода. Наличие зоба определяли методом ультразвукового обследования щитовидной железы путем сравнения ее размеров с соответствующими возрастными нормативами, рекомендованными ВОЗ. Методом атомно-эмиссионной спектроскопии исследовано содержание магния, кальция, цинка, железа, меди в плазме крови 91 ребенка, проживающего в 4 районах Черниговской области

в условиях слабого йодного дефицита. Медиана содержания микроэлементов в плазме крови для большинства исследованных элементов, за исключением меди и железа, существенно отличалась от показателей среднего их содержания. Для магния она составляла 15,42 мг/л (среднее 17,18±1,07), кальция – 82,3 мг/л (среднее 90,94±5,5), цинка – 0,44 мг/л (среднее 0,62±0,05), железа – 1,21 мг/л (среднее 1,23±0,07), меди – 1,03 мг/л (среднее 1,1±0,08). У 71,4% обследованных детей выявлен дефицит цинка, причем он наблюдался лишь в отдельных районах области. Достоверной корреляции между сниженным потреблением макро- и микроэлементов и частотой случаев зоба не выявлено. Таким образом, дефицит микроэлементов цинка, железа и меди и избыток макроэлементов кальция и магния не является зобогенным фактором у детей Черниговской области.

Ключевые слова: макроэлементы, микроэлементы, йод, цинк, медь, кальций, магний, железо, диффузный зоб.

Research of environment trace elements influence on diffuse goiter development at children of the Chernigov region

O.I. Osadtsiv, G.M. Vasilkova, V.I. Kravchenko, I.M. Andrusishina, T.V. Ulanovich, I.V. Osadtsiv

State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, Natl Acad. Med. Sci. of Ukraine»

Summary. Definition of the diffuse goiter reasons development at children, who lives in Chernigov area, and among whom not last place deficiency of iodine occupies, was held. Diffuse goiter presence was defined with a method of ultrasonic research of a thyroid gland by comparison of its sizes with the specifications corresponding to age, recommended by the WHO. The method of atomic-emission spectrometry investigates the content of magnesium, calcium, zinc, iron, copper in blood plasma of 91 children, living in 4 districts of the Chernigov region in the conditions of mild iodine deficiency. The median of the content of trace elements in blood plasma for its majority, except for copper and iron, essentially differed from indications of their average content. For magnesium it was 15.42 mg/l (an average 17.18±1.07), calcium of 82.3 mg/l (average value 90.94±5.5), zinc of 0.44 mg/l (an average 0.62±0.05), iron of 1.21 mg/l (an average 1.23±0.07), copper of 1.03 mg/l (an average 1.1±0.08). At 71.4% of investigated children it was revealed deficiency of zinc, and deficiency of this element was observed only in separate districts of the area. Authentic correlation between the lowered content of trace elements and frequency of a diffuse goiters was not revealed, thus, deficiency of zinc, iron, copper and surplus of calcium and magnesium do not represent itself as goitrogens at children of the Chernigov region.

Key words: trace elements, iodine, zinc, copper, calcium, magnesium, iron, diffuse goiter. ■

(Надійшло 17.05.2012)

Рівні цинку в плазмі крові хворих на цукровий діабет залежно від території проживання, типу хвороби та наявності виразок стоп: попереднє повідомлення

М.Д. Халангот¹,
Н.В. Охріменко¹,
В.А. Ковтун¹,
В.І. Кравченко¹,
С.В. Болгарська¹,
В.М. Гаврилюк²,
М.О. Леонова³,
Л.І. Черв'якова⁴,
В.В. Чернікова⁵

¹ Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»;

² Івано-Франківська обласна клінічна лікарня;

³ Чернівецький обласний ендокринологічний центр;

⁴ Чернігівська обласна лікарня;

⁵ Клінічний ендокринологічний диспансер Запорізької обласної ради

Резюме. З метою виявлення факторів, що впливають на територіальну неоднорідність захворюваності на цукровий діабет 1 типу (ЦД 1) дослідили рівні цинку (Zn) в плазмі крові хворих на ЦД 1 та вміст Zn в питній воді в областях України з різною поширеністю ЦД 1. Zn та глікований гемоглобін (HbA_{1c}) вимірювали в крові хворих жителів чотирьох областей, які належать до різних територіальних кластерів, раніше виокремлених нами за поширеністю ЦД 1 в Україні: Запорізька та Чернігівська – до максимального (MAX), а Чернівецька та Івано-Франківська – до мінімального (MIN). Вміст Zn у крові визначали також у здорових осіб із відповідних областей і хворих на цукровий діабет 2 типу (ЦД 2) з виразками стоп і без них. У мешканців MAX кластеру, незалежно від наявності ЦД 1, рівень Zn у плазмі крові достовірно вищий, ніж у мешканців MIN кластеру. Концентрація Zn у плазмі крові у хворих на ЦД 1 не відрізнялась від осіб контрольної групи. Середній рівень Zn у хворих на ЦД 1 і здорових осіб в Запорізькій області був вищим, ніж у відповідних мешканців інших трьох досліджуваних областей України. Натомість, дослідженням рівнів Zn у питній воді відповідних міст встановлено, що найнижчий його рівень спостерігається в Чернігові, а найвищий – в Івано-Франківську, тобто вміст цього елемента у воді навряд чи обумовлює підвищення його рівня в крові. Рівень Zn в плазмі крові у хворих на ЦД 1 і ЦД 2 без виразок стопи був вищим, ніж у хворих із виразками. Серед останніх переважали хворі на ЦД 2. Виявлено негативний кореляційний зв'язок між рівнями Zn та HbA_{1c}. Отримані нові дані про зв'язок між рівнями Zn та поширеністю ЦД 1.

Ключові слова: цукровий діабет, цинк, тип цукрового діабету, поширеність, виразки.

* адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 59, м. Київ, 04114, Україна, e-mail: zdovado@ukr.net

Після нещодавньої ідентифікації нового білка-транспортера цинку 8-го типу (ZnT8) та виявлення зв'язку між мутацією його гена із порушенням толерантності до глюкози та цукровим діабетом 2-го типу (ЦД 2), знову привернула до себе увагу дослідників можлива роль Zn у патогенезі цукрового діабету [1]. Ще Парацельс (1493-1541 рр.), який вперше описав метал Zn, наполягав на існуванні зв'язку між певними металами та хворобами людини. Із 1934 року відомо, що Zn забезпечує утворення інсулінових кристалів: два або більше атоми Zn призводять до кристалізації інсуліну у вигляді гексамерів [2]. У тварин, які мають дефіцит цинку, наявна недостатність інсуліну в бета-клітинах [3]. Порушення гомеостазу Zn виявляються пов'язаними з цукровим діабетом: у хворих на ЦД 1 і ЦД 2 виявляли підвищення Zn у сечі, що залежить від рівня глюкози плазми крові [4, 5]. Zn плазми може бути низьким у хворих на ЦД 2 та підвищеним – у хворих на ЦД 1, а вживання Zn може поліпшувати наслідки ЦД, що пов'язані з гіперглікемією у хворих на ЦД [6]. Останніми роками досягнуте більш глибоке розуміння ролі Zn у фізіології як бета, так і альфа-клітин островців Лангерганса. R. Sladek зі співавторами описали у 2007 р. мутацію в гені ZnT8, яка є фактором ризику розвитку ЦД 2 [7]. Водночас J.M. Wenzlau та ін. [8] ідентифікували ZnT8 як один із головних автоантігенів у хворих на ЦД 1. Бета-клітини, зокрема їх гранули, надзвичайно багаті на Zn, тому активний транспорт проти градієнта концентрації є необхідним для підтримання адекватної концентрації Zn. Гомеостаз Zn регулюється білками родини переносників – транспортерів Zn, які забезпечують його транспорт із цитоплазми до позаклітинного простору або до цитоплазматичних структур, подібних до секреторних гранул. Ідентифікація ZnT8, що локалізуються в бета-клітинах [9], пояснює зв'язок між мутаціями гена ZnT8 та ризиком ЦД 2. Відповідні алелі призводять до порушення функції бета-клітин у хворих на ЦД 2 [10, 11].

Таким чином, задіяні в метаболізмі або гомеостазі Zn нові чинники, такі як протеїн ZnT8, його мутації та генетичний поліморфізм, вважають факторами ризику появи ЦД 2, а автоантітіла до ZnT8 – причетними до розвитку ЦД 1. Тому вивчення рівня цього мікроелемента може надати нові пояснення щодо територіальної неоднорідності ЦД.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведене в межах науково-дослідної розробки «Провести комплексні епідеміологічні та клініко-лабораторні дослідження ролі біологічно активних мікроелементів як можливих факторів ризику розвитку цукрового діабету першого типу та його ускладнень» (№ Держреєстрації 0110 U 001187), що виконується протягом 2010-2012 рр.

У 2010 р. в обстеженні взяли участь 27 хворих на ЦД 1 та 10 здорових осіб із кластеру з мінімальною поширеністю ЦД 1 (міста Івано-Франківськ та Чернівці), 21 пацієнт і 10 здорових осіб із кластеру з максимальною поширеністю ЦД 1 (міста Запоріжжя та Чернігів) і 15 здорових осіб (донорів) із м. Києва. У 2011 р. в обстеженні взяли участь 8 хворих на ЦД 1 і 10 здорових осіб із кластеру з мінімальною поширеністю ЦД 1, 24 пацієнти та 10 здорових осіб із кластеру з максимальною поширеністю ЦД 1 і 18 хворих на ЦД – пацієнтів кабінету «Діабетична стопа» ІЕОР з м. Києва. Дані про наявність виразки стопи у хворих із досліджуваних областей уточнювали за інформацією від обласних ендокринологів. Зразки крові отримували медичні працівники, уповноважені обласними ендокринологами. Досліджувані пацієнти підписували інформовану згоду на участь у клінічному дослідженні. Для відбору зразків крові використовували шприци Monovette, що містять антикоагулянт ЕДТА, плазму відокремлювали та зберігали при -20°C . Клітини крові зберігали в холодильнику до відправки до ІЕОР при 4°C . Кров і плазму крові, одержані від хворих, транспортували в термоізовольованому контейнері з холодоагентом до ІЕОР у лабораторію епідеміології цукрового діабету, де проводили визначення рівнів HbA_{1c} в крові, Zn та глюкози (G) у плазмі крові. Для визначення рівня G та HbA_{1c} використовували автоматичний біохімічний аналізатор Microlab 300 («Vitalscientific», Нідерланди). Визначення концентрації Zn у плазмі крові проводили за допомогою атомно-абсорбційного спектрофотометра С-115М ПК, виробництва науково-виробничого підприємства «УКРРОСПРИБОР» (м. Суми, Україна). Визначення HbA_{1c} в цільній крові проводили за методом афінної хроматографії з використанням набору «GLYCONEMOGLOBIN HbA_{1c} -test» («Humah», Німеччина). Рівень G у плазмі крові вимірювали за глюкозооксидазним

методом («Glucose», «BioSystems», Іспанія). Статистичні порівняння проводили за дизайном кросс-секційного (екологічного) дослідження [12]. Оцінювали відношення шансів (Odds ratio – OR) та відповідні 95 % довірчі інтервали (95 % Confidential intervals – CI) для оцінки ризику подій у поперечних дослідженнях за допомогою моделі логістичної регресії [13].

Для представлення результатів вимірювання кількісних показників розраховувалось їх середнє значення та помилка середнього (m). В усіх випадках вірогідними вважали відмінності при рівні $p < 0,05$. При проведенні статистичного аналізу використовували пакет програм MedStat та пакет SPSS 11.0 [14]. Для оцінки адекватного методу статистичного аналізу в кожному випадку порівняння рядів даних використовували критерій Шапіро-Вілка. Якщо розподіл даних не відрізнявся від нормального, використовували двобічний критерій t Стьюдента та порівнювали середні арифметичні. Якщо в одному чи обох рядах розподіл даних відрізнявся від нормального, використовували критерій W Вілкоксона та в таблицях для порівняння наводили медіани.

Аналіз відмінностей вмісту Zn у питній воді з обласних центрів чотирьох областей України, одержаної на водорозподільних станціях міст Запоріжжя, Івано-Франківськ, Чернігів, Чернівці проводився за даними вимірювань на атомно-абсорбційному спектрофотометрі С-115М ПК. Вимірювання кожного зразка проводилося 10 разів, результати аналізувалися як незалежні вибірки за непараметричним критерієм U Манна-Вітні.

Аналіз відмінностей вмісту Zn у зразках плазми крові, одержаних від обласних ендокринологів відповідних областей, проводився за даними вимірювань на тому ж атомно-абсорбційному спектрофотометрі

трі С-115М ПК. Вимірювання кожного зразка проводилося 3 рази, розраховувались середні значення, які, залежно від характеру розподілу даних, порівнювались за критеріями Вілкоксона або Стьюдента.

Результати та їх обговорення

Порівняння рівнів Zn у плазмі крові хворих на ЦД 1 (табл. 1А) виявило статистично значиме переважання показників хворих Запорізької області над показниками хворих з інших досліджуваних областей. Порівняння показників осіб контрольних груп із цих областей (табл. 1Б) виявило аналогічну різницю.

Результати досліджень вмісту Zn свідчили про те, що його рівень у плазмі крові здорових осіб Запорізької області статистично вірогідно вищий, ніж у здорових осіб з Івано-Франківської області. Рівні Zn були достовірно вищими у хворих на ЦД 1 і здорових осіб із кластеру максимальної поширеності ЦД 1 порівняно з хворими або здоровими особами з мінімального кластера (табл. 1 А, Б).

У кожному випадку дослідження зразків крові здорових осіб ми проводили вимірювання G крові, яка мала бути зібрана натще, про-

Таблиця 1А. Рівні цинку в плазмі крові хворих на ЦД 1 в областях України з різною поширеністю цього захворювання

Область	Кількість досліджених	Рівень цинку, мкг/л, медіана або \bar{x}	95% CI або m	Вірогідність відмінностей p
Запорізька	9	1050,4	890,6-1296,8	0,046*
Івано-Франківська	11	866,1	668,5-882,1	
Чернівецька	16	730,0	49,45	0,113**
Чернігівська	12	861,1	64,33	
Максимальний кластер	21	949,2	50,25	0,022**
Мінімальний кластер	27	787,7	45,39	

Примітка: Вірогідність відмінностей * - порівняно з даними хворих з Івано-Франківської області за критерієм Вілкоксона, двобічна критична область; ** - порівняно з даними хворих з Чернігівської області або мінімального кластера за двобічним критерієм Стьюдента.

Таблиця 1Б. Рівні цинку в плазмі крові здорових людей із контрольних груп в областях України з різною поширеністю ЦД 1

Область	n	Рівень цинку, мкг/л, середнє або медіана	Похибка середнього або 25% -75% CI	Вірогідність відмінностей p
Запорізька	10	960,3	31,8	<0,01**
Івано-Франківська	10	723,8	35,7	
Чернівецька	10	796,7	645,9-1036	0,04**
Чернігівська	10	818,1	43,96	
Максимальний кластер	20	904,4	630,7-855,6	0,027*
Мінімальний кластер	20	763,6	747,5-994,4	

Примітка: Вірогідність відмінностей * - за критерієм U Манна-Вітні, ** - за критерієм Шеффе.

те у 2-х зразках, надісланих із м. Запоріжжя, виявлено глікемію 7,4 ммоль/л, що скоріше за все вказує на недотримання умов відбору зразків. Середні рівні G були вищими у здорових осіб із кластера з максимальною поширеністю ЦД 1 відносно здорових осіб із мінімального кластера: 5,7 (0,2) та 4,9 (0,3) ммоль/л, відповідно, $p=0,027$.

Існує негативний корелятивний зв'язок між рівнями Zn та HbA_{1c} . Графічно цей зв'язок представлений на **рис. 1**. Лінійна кореляція може бути описана формулою $Zn = -60,81 HbA_{1c} + 1322$, вірогідність становить $p=0,006$; число ступенів свободи $k = 44$; коефіцієнт детермінації 0,159.

У хворих на ЦД 1 встановлено збільшення вірогідності належати до кластера з найбільшою поширеністю ЦД 1 із ростом рівня Zn (**табл. 2А**): відношення ризиків збільшується на 3 відсотки на кожен мкг Zn у літрі плазми. Стандартизація за рівнем HbA_{1c} не впливає на даний ризик, але стандартизована модель

має рівень лише статистичної тенденції. Медіана рівня Zn у плазмі крові для хворих без виразок стоп є достовірно ($p=0,043$) вищою, ніж для хворих, що мали виразки. Враховуючи гранично малу кількість хворих на ЦД 1 із виразками, що потрапила до аналізу, цей висновок стосується лише хворих на ЦД 2. Рівень Zn у плазмі крові хворих на ЦД 1 був вірогідно вищий, ніж у хворих на ЦД 2. Після проведення стандартизації за наявністю виразок ця відмінність зникла.

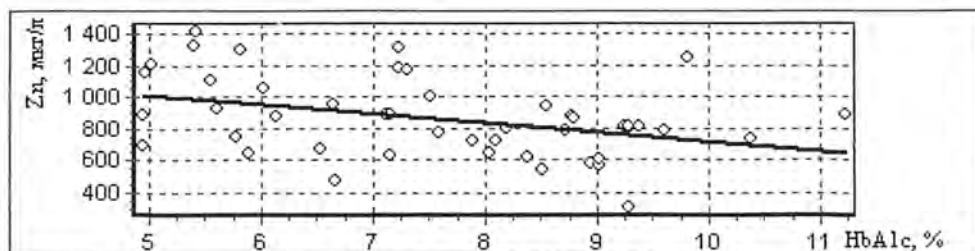
Таким чином, виявлено збільшення ризику хворих на ЦД 1 і всіх обстежених осіб (**табл. 2А, Б**) належати до кластера з найбільшою поширеністю ЦД 1 із ростом рівня цинку (OR збільшується на 0,3 та 0,2 відсотки на кожен мікрограм цинку, відповідно). Стандартизація за рівнем гемоглобіну HbA_{1c} та наявністю діабету не впливає на цей ризик, але ці моделі вказують лише на статистичну тенденцію, що свідчить про необхідність додаткових досліджень для остаточного висновку.

Рівень Zn у воді з м. Чернігова був статистично значно нижчим порівняно з іншими містами. Він також був суттєво нижчим у Чернівцях, ніж в Івано-Франківську.

Результати вимірювання вмісту Zn у питній воді порівнюваних міст (**табл. 3**) свідчать, що його найнижчий рівень віднайдено у Чернігові, а найвищий – у Івано-Франківську, тобто вміст цього елемента у воді навряд чи обумовлює підвищення його рівня в крові.

Аналіз рівнів Zn у плазмі крові у хворих на ЦД виявили вірогідно нижчі рівні в осіб із виразками стоп (**табл. 4**). Ця відмінність зберігається також і для хворих із ЦД 2.

Рисунок 1. Кореляційний зв'язок між рівнями Zn (мкг/л) у плазмі та HbA_{1c} (%) у крові хворих на ЦД 1



Таблиця 2. Моделі логістичної регресії зв'язку рівнів Zn плазми хворих на ЦД 1 та осіб без ЦД і територіального кластера

А: Хворі на ЦД 1, n=46 (MIN 22, MAX 24)

Модель	Ризик щодо зростання рівня Zn, мкг/л, продовжена змінна			p моделі	
	p	OR	95% CI		
Без стандартизації	0,03	1,003	1	1,006	0,019
Модель, стандартизована за рівнем HbA_{1c}	0,049	1,003	1	1,006	0,077

Б: Усі обстежені мешканці досліджуваних територій, n=88 (MIN 47, MAX 41)

Модель	Ризик щодо зростання рівня Zn, мкг/л, продовжена змінна			p моделі	
	p	OR	95% CI		
Без стандартизації	0,028	1,002	1	1,004	0,02
Модель, стандартизована за рівнем HbA_{1c}	0,028	1,002	1	1,004	0,054

КЛІНІЧНІ ТА ФУНДАМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ • Оригінальні дослідження

Таблиця 3. Порівняння концентрацій Zn у питній воді обласних центрів досліджуваних територій України

Місто	Кількість вимірювань	Концентрація Zn, мкг/л			р, порівняно з		
		Медіана	Квартілі		З	ІФ	Ч-в
			25-та	75-та			
Запоріжжя (З)	20	29,23	24,78	37,97		0,235	<0,001
Івано-Франківськ (ІФ)	10	32,10	27,99	36,01	0,235		<0,001
Чернігів (Ч-в)	10	15,47	10,87	20,16	<0,001	<0,001	
Чернівці	20	27,10	21,85	32,08	0,213	0,033	0,001

Таблиця 4. Порівняння концентрацій Zn у плазмі крові залежно від наявності виразки стопи та типу ЦД

	n	Медіана	Квартілі		р
			25-та	75-та	
усі типи діабету					
Хворі без виразок	33	914,7	812,0	1216,7	0,001*
Хворі з виразками	21	751,5	666,2	869,8	
ЦД 2					
Хворі без виразок	10	893,5	783,9	1056,7	0,043*
Хворі з виразками	20	768,6	665,9	880,3	

Примітка: * - різниця вірогідна за критерієм U Манна-Вітні.

Враховуючи отримані нами результати про рівні Zn у крові хворих на ЦД, дані літератури щодо генетичних мутацій ZnT8 як чинників ризику ЦД 2 [10, 11] та пов'язаного з ZnT8 порушення Т-клітинного імунітету [15], а також наші попередні дані про рівні антитіл до глутамат-декарбоксилази у вказаних груп хворих на ЦД 1 [16], доцільно поглибити вивчення причин територіальних відмінностей частоти виникнення ЦД й провести відповідні генетичні та імунологічні дослідження.

Література

- Rungby J. Zinc, zinc transporters and diabetes / J. Rungby // *Diabetologia*. - 2010. - V. 53. - P. 1549-1551.
- Scott D.A. Crystalline insulin / D.A. Scott // *Biochem. J.* - 1934. - Vol. 28. - P. 1952-1602.
- Huber A.M. Effect of zinc deficiency in rats on insulin release from the pancreas / A. M. Huber, S.N. Gershoff // *J. Nutr.* - 1973. - Vol. 103. - P. 1739-1744.
- Hyper zincuria in insulin treated diabetes mellitus - its relation to glucose homeostasis and insulin administration / P. McNair, S. Küilerich, C. Christiansen [et al.] // *Clin. Chim. Acta* - 1981. - V. 112. - P. 343-348.
- Kinlaw W.B. Abnormal zinc metabolism in type 2 diabetes mellitus / W.B. Kinlaw, A.S. Levine, J.E. Morley // *Am. J. Med.* - 1983. - Vol. 76. - P. 273-277.
- Jansen J. Zinc and diabetes - clinical links and molecular mechanisms / J. Jansen, W. Karges, L. Rink // *J. Nutr. Biochem.* - 2009. - V. 20. - P. 399-417.
- A genome-wide association study identifies novel risk loci for type 2 diabetes / R. Sladek, G. Rocheleau, J. Rung [et al.] // *Nature* - 2007. - V. 445. - P. 881-885.
- The cation efflux transporter ZnT8 (Slc30A8) is a major autoantigen in human type 1 diabetes / J.M. Wenzlau, K. Juhl, L. Yu. [et al.] // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* - 2007. - V. 104. - P. 17040-17045.
- Identification and cloning of a beta-cell-specific zinc transporter, localized into insulin secretory granules / F. Chimienti, S. Devergnas, A. Favier, M. Seve // *Diabetes.* - 2004. - Vol. 53. - P. 2330-2337.
- Staiger H. Polymorphisms within the novel type 2 diabetes risk locus MTNR1B determine b-cell function / H. Staiger, F. Machicao, S.A. Schafer // *PLoS ONE.* - 2008. - V. 3: e3962.
- Kirchhoff K. Polymorphisms in the TCF7L2, SDKAL1 and SLC30A8 genes are associated with impaired proinsulin conversion / K. Kirchhoff, F. Machicao, A. Haupt // *Diabetologia.* - 2008. - V. 51. - P. 597-601.
- Биглхол Р. Основы эпидемиологии / Р. Биглхол, Р. Бонита, Т. Кьельстрём - Женева: ВОЗ, 1994. - 259 с.
- Obtaining confidence intervals for the risk ratio in cohort studies / D. Katz, J. Baptists, S.F. Azen, M.C. Pike // *Biometrics.* - 1978. - V. 34. - P. 469-474.
- Сергиенко В. И. Математическая статистика в клинических исследованиях / В.И. Сергиенко, И.Б. Бондарева. - М.: ГЭОТАР Медицина, 2000. - 256 с.
- Human type 1 diabetes is associated with T cell

autoimmunity to zinc transporter 8 / M. Dang, J. Rockell, R. Wagner [et al.] // J. Immunol. – 2011. – V. 186. – P. 6056-6063.

16. Correlation between the prevalence of type diabetes with the daily insulin dose and the autoimmune process against glutamic acid decarboxylase in adults/ M. Khalangot, V. Kravchenko, M. Tronko, V. Gur'ianov // Eur. J. Intern. Med. – 2009. – V. 20, N 6. – P. 611-615.

Уровни цинка в плазме крови больных сахарным диабетом в зависимости от территории проживания, типа диабета и наличия язв стоп: предварительное сообщение

Н.Д. Халангот¹, Н.В. Охрименко¹, В.А. Ковтун¹,
В.И. Кравченко¹, С.В. Болгарская¹, В.М. Гаврилюк²,
М.А. Леонова³, Л.И. Червякова⁴, В.В. Черникова⁵

¹Государственное учреждение «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»;

²Ивано-Франковская областная клиническая больница; ³Черновицкий областной эндокринологический диспансер; ⁴Черниговская областная больница; ⁵Клинический эндокринологический диспансер Запорожского областного совета.

Резюме. С целью выявления факторов, которые влияют на территориальную неоднородность заболеваемости сахарным диабетом 1 типа (СД 1), исследовали уровни цинка (Zn) в плазме крови больных СД 1 и содержание Zn в питьевой воде в областях Украины с различной распространенностью СД 1. Zn и гликированный гемоглобин (HbA_{1c}) измеряли в крови больных жителей четырех областей, которые относятся к различным территориальным кластерам, ранее выделенным нами по распространенности СД 1: Запорожская и Черниговская – максимальный (MAX), а Черновицкая и Ивано-Франковская – минимальный (MIN). Zn в крови определяли также у здоровых людей из соответствующих областей и у больных сахарным диабетом 2 типа (СД 2) с язвами стоп и без них. У жителей MAX кластера, независимо от наличия СД 1, уровень цинка в плазме крови достоверно выше, по сравнению с жителями MIN кластера. Концентрация Zn в плазме крови больных СД 1 не отличалась от таковой лиц контрольной группы. Средний уровень Zn у больных СД 1 и здоровых лиц в Запорожской области был выше, чем у соответствующих жителей других трех исследуемых областей Украины. Вместе с тем, исследование уровней Zn в питьевой воде соответствующих городов показало, что самый низкий его уровень наблюдался в Чернигове, а самый высокий – в Ивано-Франковске, то есть, содержание этого элемента в воде вряд ли обуславливает повышение его уровня в крови. Уровень Zn в плазме крови больных СД 1 и СД 2 без язв стоп был выше, чем у больных с язвами. Среди последних преобладали больные СД 2. Установлена отрицательная корреляционная связь между уровнями Zn и HbA_{1c}. Получены новые данные о связи между уровнями Zn и распространенностью СД 1.

Ключевые слова: сахарный диабет, цинк, тип сахарного диабета, распространенность, язвы.

Plasma zinc levels in diabetic patients depending on the region, type of diabetes and foot ulcers: preliminary report

M.D. Khalangot¹, N.V. Okhrimenko¹, V.A. Kovtun¹,
V.I. Kravchenko¹, S.V. Bolgarska¹, V.M. Gavrilyuk²,
M.A. Leonova³, L.I. Chervyakova⁴, V.V. Chernikova⁵

¹State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, Natl Acad. Med. Sci. of Ukraine»; ²Ivano-Frankivsk Regional Hospital; ³Chernivtsi Regional Centre for Endocrinology; ⁴Chernihiv Regional Hospital; ⁵Zaporizhzhya Regional Centre for Endocrinology.

Summary. To reveal factors that determine territorial heterogeneity of type 1 diabetes (T1D), a measurement of plasma Zinc (Zn) in patients with T1D, as well as Zn levels in drinking water in Ukrainian regions with different prevalence of T1D was performed. Zn and glycosylated hemoglobin (HbA_{1c}) were measured in patients from 4 regions that belong to different territorial clusters, previously identified according to T1D prevalence as MAX (Zaporizka and Chernihivska regions) and MIN (Chernivetska and Ivano-Frankivska regions). Plasma Zn levels were also measured in healthy persons from corresponding regions as well as in type 2 diabetes (T2D) patients with and without foot ulcers. Residents of MAX cluster had significantly higher plasma Zn levels, comparing to residents of MIN cluster, irrespective of T1D. There was no difference between plasma Zn levels in patients with T1D and persons from control group. In Zaporizka region, average plasma Zn levels in patients with T1D and healthy individuals were higher, comparing to corresponding populations from 3 other regions. Nonetheless measurements of Zn in drinking water of corresponding regional capitals showed that Chernihiv (capital of Chernihivska region) had the lowest, while Ivano-Frankivsk (capital of Ivano-Frankivska region) had the highest water Zn levels. Thus, concentration of Zn in drinking water is not likely to cause increase of Zn levels in plasma. Plasma Zn levels in patients with T1D and T2D without foot ulcers were higher than in patients with foot ulcers. The latter were mostly T2D patients. We have revealed a negative correlation between Zn and HbA_{1c} levels and obtained new data about association between Zn levels and T1D prevalence.

Key words: diabetes mellitus, zinc, diabetes type, prevalence, ulcers.

(Надійшло 12.04.2012)

Популяционные исследования медленно прогрессирующего аутоиммунного диабета взрослых

Т.М. Тихонова,
С.А. Штандель

Государственное учреждение «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины»

Резюме. На основании клинико-генеалогического и генетико-демографического обследования 92 больных медленно прогрессирующим аутоиммунным диабетом взрослых (МПАДВ), 451 больного сахарным диабетом 1 типа (СД 1), 606 больных сахарным диабетом 2 типа (СД 2), их родственников первой и второй степени родства проведен анализ влияния структуры популяции на предрасположенность к развитию МПАДВ. Показано влияние степени метизации на подверженность МПАДВ: наиболее повышенный риск развития заболевания имеют потомки эндогамных браков. Установлено, что происхождение индивида из малого населенного пункта является фактором риска развития этой формы диабета.

Ключевые слова: медленно прогрессирующий диабет взрослых, сахарный диабет, семейное накопление заболеваний, структура популяции, степень метизации.

В результате проведенных генеалогических исследований в настоящее время установлено влияние структуры популяции на распространенность наследственных заболеваний [1, 2]. Во многом благодаря увеличению «генетического груза популяции» возрастает и распространенность многочисленных хронических заболеваний человека [3]. Таким образом популяция «расплачивается» за адаптацию к окружающей среде. «Генетический груз» состоит, в свою очередь, из двух компонентов.

Один из них – мутационный груз, открытый Г. Меллером [1]. Вторая компонента – так называемый сегрегационный груз (от лат. segregatio – расщепление), связанный с полиморфизмом генов. В оптимальной среде разные генотипы не отличаются жизнеспособностью по полиморфной части генома (они как бы равновелики). В субоптимальной, стрессогенной среде разные генотипы начинают вести себя по-разному. Гетерозиготные особи, у которых ген представлен разными аллелями, лучше приспособляются к изменениям окружающей среды, чем гомозиготные, поэтому в популяции возрастает гетерозиготность и накапливается «сегрегационный груз». Он может быть

* адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського, НАМН України», вул. Артема, 10, м. Харків, 61002, Україна, e-mail: zdovado@ukr.net

ощутимо велик, способствуя увеличению распространенности хронических заболеваний и влияя таким образом на изменение смертности в популяции [1]. К факторам, изменяющим частоту встречаемости гена в популяции, относят, наряду с вновь возникающими мутациями и отбором, миграцию, изоляцию и аутбридинг [4]. Под аутбридингом в современных популяциях человека подразумевается расширение круга брачных связей (увеличение среднего расстояния между местами рождения мужа и жены), увеличение частоты межнациональных браков [5]. Параметром, отражающим степень генетических различий между брачными партнерами, а, следовательно, и уровень аутбридинга, является расстояние между местами рождения супругов. В популяционной генетике миграция рассматривается как один из основных факторов популяционной динамики, изменяющих уровень генетического разнообразия популяций [5]. Миграционные потоки могут изменять частоты не только обычных генных маркеров и моногенных патологий, но и генов, предрасполагающих к развитию заболеваний, наследующихся полигенно [4].

Все вышесказанное в полной мере относится и к эндокринной патологии, в частности, к сахарному диабету (СД). В последнее время среди разных вариантов течения этого заболевания выделяют в качестве подтипа СД 1 типа (СД 1) его особую форму – медленно прогрессирующий сахарный диабет взрослых (МПАДВ, или Latent autoimmune diabetes of the adults – LADA) [6]. Торпидная манифестация при отсутствии выраженных жалоб в начале заболевания, возможность компенсации метаболических нарушений на первых порах вследствие применения пероральной сахароснижающей терапии с дальнейшим быстрым развитием потребности в инсулине считаются основными клиническими признаками МПАДВ. Однако, несмотря на то, что эта форма СД была описана уже в начале 80-х годов, остаются вопросы о роли наследственных факторов, особенностей эволюции и манифестации МПАДВ [7, 8]. К. Nagaguchi и соавторы на основании обследования пациентов с установленным диагнозом СД 2 типа (СД 2) и наличием аутоантител к глутаматдекарбоксилазе (GAD) показали, что эта форма СД имеет аутоиммунную природу, но отличается от СД 1 по инсулинозависимости и распределению предрасполагающих к СД аллелей [6]. При изучении семейного нако-

пления разных форм СД у больных с МПАДВ было выявлено присутствие родственников 1-й и 2-й степени родства, больных СД как 1, так и 2 типа [9, 10]. Проведенный генетический анализ этой формы диабета показал, что МПАДВ является генетически самостоятельной формой, имеющей в системе генетического контроля примерно одинаковое количество генов предрасположенности к СД 1 и 2 (65,3 и 66,1 %, соответственно) [11]. Таким образом, МПАДВ представляет собой заболевание, патогенетически обусловленное аутоиммунным повреждением клеток островкового аппарата поджелудочной железы, характеризующееся медленно прогрессирующим течением с конечным развитием клинической картины инсулиновой недостаточности, генетическая детерминация которого не изучена в достаточной степени.

Целью настоящего исследования было изучить влияние структуры популяции на подверженность МПАДВ и оценить возможность использования данных о степени метизации и семейном накоплении СД для прогнозирования риска развития МПАДВ у лиц с впервые выявленным СД при торпидной манифестации заболевания.

Материалы и методы

Семейное накопление и степень метизации МПАДВ, СД 1 и 2 у родственников 1-й и 2-й степени родства было изучено у 92 больных МПАДВ, 451 пациента с СД 1 и 606 лиц с СД 2, находившихся на лечении в клинике ГУ «ИПЭП». В группу с предварительным диагнозом МПАДВ были включены пациенты с медленно прогрессирующей манифестацией заболевания, отсутствием стойкой компенсации и/или субкомпенсации на фоне приема пероральной сахароснижающей терапии и развитием инсулинозависимости в сроки от 1 до 6 лет (в среднем $3,81 \pm 0,34$ года) от момента появления первых диабетических жалоб. Верификация диагноза МПАДВ осуществлялась при помощи определения антител к цитоплазматическому антигену β -клеток островков Лангерганса – ICA ab, антител к GAD – GAD ab и антител к тирозинфосфатазе – IA-2A ab. Титр антител считали положительным, если оптическая плотность превышала таковую в контроле. Характеристика больных представлена в **табл. 1**. Сбор данных генеалогического анамнеза проводил-

Таблиця 1. Характеристика больных СД

Показатель	СД 1 типа	СД 2 типа	МПАДВ
Количество обследованных больных	451	606	92
Мужчины	197	238	30
Женщины	254	368	62
Возраст на момент обследования ($\bar{x} \pm S\bar{x}$)	37,13 \pm 0,71	53,94 \pm 0,47	52,19 \pm 1,45
Возраст начала СД ($\bar{x} \pm S\bar{x}$)	24,83 \pm 0,75	44,53 \pm 0,51	44,96 \pm 1,01
Возраст начала инсулинотерапии ($\bar{x} \pm S\bar{x}$)	24,83 \pm 0,75	53,14 \pm 0,81	47,67 \pm 1,10
Длительность эффективной пероральной сахароснижающей терапии ($\bar{x} \pm S\bar{x}$)	-	10,48 \pm 0,43	2,73 \pm 0,27

Примечание: \bar{x} - среднее арифметическое; $S\bar{x}$ - стандартное отклонение.

Таблиця 2. Возраст больного при манифестации заболевания и назначении инсулинотерапии у больных МПАДВ разной СМ, ($\bar{x} \pm S\bar{x}$), годы

СМ	Возраст начала СД	Возраст назначения инсулинотерапии	Длительность оральной сахароснижающей терапии
I	44,63 \pm 1,70	45,86 \pm 1,64	2,043 \pm 0,33
II	46,19 \pm 1,74	49,65 \pm 2,00	2,61 \pm 0,35
III	43,42 \pm 2,29	47,13 \pm 2,25	3,71 \pm 0,53*
IV	44,38 \pm 1,80	46,63 \pm 3,34	2,25 \pm 0,53

Примечание. * - достоверность различий по сравнению с СМ-I.

ся методом единичной регистрации согласно рекомендациям ВОЗ [12].

Степень метизации (СМ) больного определялась согласно [13]. Больные были разделены на четыре группы согласно сведениям о месте рождения и национальности родителей и пра-родителей, то есть СМ. Первую группу (СМ-I) составили индивиды, родители которых принадлежали к одной национальности и происходили из одного небольшого населенного пункта (села). Во второй группе (СМ-II) родители пробандов были одной национальности, но родились в разных населенных пунктах, либо в одном большом городе. Третью группу (СМ-III) составили лица, родители которых были разных, но этнически близких национальностей (русские и украинцы). В четвертую группу (СМ-IV) вошли больные, родители и пра-родители которых были разных этнически отдаленных национальностей (например, русские и казахи).

Оценка влияния СМ на подверженность всем формам СД и возраст начала заболевания оценивалась при помощи однофакторного дисперсионного анализа. Достоверность различий определялась при помощи критерия χ^2 [14].

Результаты и их обсуждение

Влияние структуры популяции на подверженность МПАДВ изучалось при помощи исследования распределения больных диабетом и особенностей семейного накопления СД 1 и СД 2 в зависимости от СМ больного. Контрольную группу составили здоровые лица, жители г. Харькова (140 женщин и 350 мужчин).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что распределение больных МПАДВ по СМ достоверно не отличалось от такового в популяции ($\chi^2 = 2,917$; $df=3$; $p=0,549$). Возраст начала заболевания у больных МПАДВ разной СМ приведен в табл. 2.

Проведенный однофакторный дис-персионный анализ не выявил влияния СМ больного на возраст начала заболевания ($F=0,402$; $p=0,752$) и назначения инсулинотерапии ($F=0,639$; $p=0,559$), показав лишь значимость влияния СМ на длительность пероральной сахароснижающей терапии у больных МПАДВ ($F=2,804$; $p=0,044$). Оцен-

Таблиця 3. Результаты однофакторного дисперсионного анализа семейного накопления СД 1 среди родственников 1-й и 2-й степени родства у больных МПАДВ разной СМ

Показатель	Суммарная факториальная (x)	Случайная (z)	Общая (y)
Дисперсия (C)	0,053	14,718	14,77134
Степень свободы (v)	3	980	984
Квадрат среднего квадратического отклонения (σ^2)	0,018	0,015	0,015
Критерий Фишера (F)	1,174		
$F_{ст}$	2,6		
p	>0,05		

Таблиця 4. Результаты однофакторного дисперсионного анализа семейного накопления СД 2 типа среди родственников 1-й и 2-й степени родства у больных МПАДВ разной СМ

Показатель	Суммарная факториальная (x)	Случайная (z)	Общая (y)
Дисперсия (C)	0,439	50,145	49,706
Степень свободы (v)	3	980	984
Квадрат среднего квадратического отклонения (σ^2)	0,146	0,051	0,051
Критерий Фишера (F)	2,88		
$F_{ст}$	2,60		
p	<0,05		

Таблица 5. Распределение родственников, страдающих СД, у больных СД пробандов в зависимости от СМ

Тип СД у пробанда	СМ больного	Класс родственников	Общее количество	Больные СД родственники			
				СД 1		СД 2	
				абс. кол-во	% (M±m)	абс. кол-во	% (M±m)
1	2	3	4	5	6	7	
МПАДВ	I	Родители	48	2	4,17±2,92	3	6,25±3,53
		Сибсы	54	0	0,00±1,82	0	0,00±1,82
		Деды	68	0	0,00±1,45	1	1,47±1,47
		Дяди	93	0	0,00±1,06	1	1,08±1,08
		Всего	263	2	0,76±0,54	5	1,90±0,84
	II	Родители	72	0	0,00±1,37	12	16,67±4,42
		Сибсы	50	2	4,00±2,80	4	8,00±3,88
		Деды	102	1	0,98±0,98	3	2,94±1,68
		Дяди	156	4	2,56±1,27	7	4,49±1,66
		Всего	380	7	1,84±0,69	26	6,84±1,30
	III	Родители	48	1	2,08±2,08	6	12,5±4,82
		Сибсы	33	3	9,09±5,08	2	6,06±4,22
		Деды	76	1	1,32±1,32	3	3,95±2,25
		Дяди	105	1	0,95±0,95	6	5,71±2,28
		Всего	262	6	2,29±0,93	17	6,49±1,52
	IV	Родители	16	0	0,00±5,88	3	18,75±10,00
		Сибсы	9	0	0,00±10,00	0	0,00±10,00
		Деды	14	0	0,00±6,67	1	7,14±7,14
		Дяди	40	0	0,00±2,44	1	2,5±2,5
		Всего	79	0	0,00±1,25	5	6,33±2,76
СД 1	I	Родители	138	0	0,00±0,85	15	10,87±2,66
		Сибсы	130	5	3,85±1,69	4	3,08±1,52
		Деды	260	1	0,38±0,38	5	1,92±0,85
		Дяди	331	1	0,30±0,30	9	2,72±0,90
		Всего	859	7	0,82±0,31	33	3,84±0,66
	II	Родители	423	10	2,36±0,74	26	6,15±1,17
		Сибсы	253	14	5,53±1,44	4	1,58±0,79
		Деды	753	9	1,20±0,40	27	3,59±0,68
		Дяди	872	10	1,15±0,36	21	2,41±0,52
		Всего	2301	43	1,87±0,28	78	3,39±0,38
	III	Родители	244	6	2,46±0,99	17	6,97±1,63
		Сибсы	151	7	4,64±1,72	1	0,66±0,66
		Деды	466	3	0,64±0,37	20	4,29±0,94
		Дяди	450	9	2,00±0,66	11	2,44±0,73
		Всего	1311	25	1,91±0,38	49	3,74±0,52
	IV	Родители	96	6	6,25±2,48	4	4,17±2,05
		Сибсы	42	5	11,91±5,06	0	0,00±1,52
		Деды	180	2	1,11±0,78	8	4,44±1,53
		Дяди	170	9	5,29±0,41	5	2,94±1,30
		Всего	488	22	4,51±0,94	13	2,66±0,73
СД 2	I	Родители	296	6	2,03±0,82	36	12,16±1,90
		Сибсы	324	4	1,23±0,61	29	8,95±1,59
		Деды	448	2	0,41±0,30	4	0,89±0,44
		Дяди	742	12	1,62±0,46	24	3,23±0,65
		Всего	1810	24	1,33±0,27	93	5,14±0,52
	II	Родители	553	15	2,71±0,69	97	17,54±1,62
		Сибсы	457	9	1,97±0,65	43	9,41±1,37
		Деды	779	6	0,77±0,31	22	2,82±0,59
		Дяди	1253	17	1,36±0,33	60	4,79±0,60
		Всего	3042	47	1,55±0,22	222	7,30±0,47
	III	Родители	228	7	3,07±1,14	31	13,60±2,28
		Сибсы	168	3	1,79±1,03	16	9,52±2,27
		Деды	356	1	0,28±0,28	9	2,53±0,83
		Дяди	575	4	0,70±0,35	20	3,48±0,76
		Всего	1327	15	1,13±0,29	76	5,73±0,64
	IV	Родители	128	7	5,47±2,02	23	17,97±3,41
		Сибсы	95	6	6,32±2,51	8	8,42±2,86
		Деды	186	2	1,08±0,76	4	2,15±1,07
		Дяди	300	5	1,67±0,74	21	7,00±1,48
		Всего	709	20	2,82±0,62	56	7,90±1,01

ка достоверности различий сахароснижающей терапии у больных МПАДВ разной СМ, проведенная при помощи критерия Стьюдента с поправкой Бонферрони, показала значимость различий длительности оральной сахароснижающей терапии между больными групп СМ-I и СМ-III ($t=2,77$; $p<0,05$). У лиц-потомков этнически близких национальностей инсулинозависимость развивалась позже.

Изучение влияния СМ на подверженность МПАДВ не выявило взаимосвязи СМ и семейного накопления СД 1 типа среди родственников 1-й и 2-й степени родства у больных разной СМ (табл. 3).

Вместе с тем, была показана значимость влияния СМ на семейное накопление СД 2 среди родственников 1-й и 2-й степени родства у больных МПАДВ (табл. 4).

Особенности семейного накопления СД среди родственников 1-й и 2-й степени родства у больных разными клиническими формами СД различной СМ приведены в табл. 5. Достоверность влияния СМ на семейное накопление СД 1 и СД 2 была показана нами ранее [15, 16].

Таким образом, данные генеалогического анализа основных клинических форм СД у больных разной СМ показывают увеличение семейного накопления СД 1 среди родственников 1-й и 2-й степени родства с ростом СМ у пробандов с 1 типом заболевания (0,82-1,87-1,91-4,51%, соответственно) при приблизительно одинаковом семейном накоплении СД 2 (3,84-3,39-3,74-2,66%, соответственно). У больных СД 2 увеличение СМ пробанда сопровождалось увеличением семейного накопления СД 2 у родственников 1-й и 2-й степени родства у больных II и IV СМ (5,14-7,30-5,73-7,90%, соответственно), тогда как накопление СД 1 в родословных незначительно увеличивалось только у больных IV СМ (1,33-1,55-1,13-2,82%, соответственно). У больных МПАДВ отмечался рост семейного накопления СД 1 среди родственников 1-й и 2-й степени родства с I по III СМ и его снижение у больных IV СМ (0,76-1,84-2,29-0,00%, соответственно), что отличалось от такового при СД 1 и 2; больные I СМ характеризовались значимо более низким семейным накоплением СД 2 среди родственников 1-й и 2-й степени родства (1,90-6,84-6,49-6,33%, соответственно), что также разнилось с таковым у больных СД как 1, так и 2 типа.

Проведенный анализ показал отличия се-

мейного накопления СД у больных СД 1 и 2 типа и МПАДВ с разной СМ, что подтверждает генетическую самостоятельность МПАДВ, доказанную нами ранее при помощи генетического анализа [6].

Полученные данные свидетельствуют о том, что наиболее подвержены МПАДВ потомки эндогамных браков (I СМ). Таким образом, происхождение из небольшого населенного пункта является фактором риска развития этой формы СД даже при отсутствии больных СД родственников.

Выводы

1. Показано влияние структуры популяции на подверженность МПАДВ.

2. Изменение семейного накопления СД 1 и 2 типа среди родственников 1-й и 2-й степени родства с увеличением метизации у больных МПАДВ отличается от такового у больных СД как 1, так и 2 типа.

3. Наиболее подвержены МПАДВ потомки эндогамных браков (I СМ). Происхождение из небольшого населенного пункта является фактором риска развития этой формы СД.

Литература

1. Алтухов Ю.П. Генетические процессы в популяциях / Ю.П. Алтухов – М: ИКЦ «Академкнига». – 2003. – 431 с.
2. Гинтер Е.К. Влияние урбанизации на груз наследственных болезней в популяциях / Е.К. Гинтер, А.А. Ревазов, А.Н. Петрин // Наследственность человека и окружающая среда; под ред. Ю.П. Алтухова. – М.: Наука. – 1992. – Вып. 2. – С. 22-35.
3. Курбатова О.Л. Демографическая генетика мегапопуляций: изменчивость параметров отбора / О.Л. Курбатова // Экология и демография человека в прошлом и настоящем. Материалы Третьих антропологических чтений к 75-летию со дня рождения академика В.П. Алексеева, Москва 15-17 ноября 2004 г. – Москва. – 2004. – С. 259-262.
4. Фогель Ф. Генетика человека / Ф. Фогель, А. Мотульски // М.: Мир. – Т. 2. – 1990. – 378 с.
5. Курбатова О.Л. Городские популяции: возможности генетической демографии (миграция, подразделенность, аутбридинг) / О.Л. Курбатова, Е.Ю. Победоносцева // Вестник ВОГиС – 2006. – Т. 10. № 1. – С. 155-188.
6. Clinical and genetic characteristics of anti-gad positive type 2 diabetes in Japanese / K. Hamaguchi, Y. Kusuda.

- N. Abe, T. Sakata // Clin. J. Pathophysiol. – 2001. – V. 17, N 8. – P. 768.
7. Trn C. C-peptide and autoimmune markers in diabetes / C. Trn // Clin. Lab. – 2003. – V. 49, N 1-2. – P. 1-10.
 8. Кононенко И.В. Функциональное состояние β -клеток, иммунологические и клинико-биохимические характеристики у больных с медленно прогрессирующим аутоиммунным диабетом взрослых / И.В. Кононенко, С.А. Прокофьев, О.М. Смирнова // Пробл. эндокринологии. – 2004. – Т. 50, № 1. – С. 18-22.
 9. Possible Human Leukocyte Antigen-Mediated Genetic Interaction between Type 1 and Type 2 Diabetes / Li H., Lindholm E., Almgren P. [et al.] // J. Clin. Endocr. Metab. – V. 86, N 2. – P. 574-582.
 10. Тихонова Т.М. Особенности семейного накопления сахарного диабета у больных латентным аутоиммунным диабетом взрослых / Т.М. Тихонова, С.А. Штандель // Эндокринология. – 2008. – Т. 13, № 2. – С. 227-234.
 11. Штандель С.А. Изучение особенностей наследования латентного аутоиммунного диабета взрослых (LADA) / С.А. Штандель, Т.М. Тихонова // Цитология и генетика. – 2008. – Т. 42, № 5. – С. 80-83.
 12. Методология семейных исследований генетических факторов // Доклад науч. группы ВОЗ: Серия техн. докл. ВОЗ. – 1972. – № 466. – С. 5-8.
 13. Morton M.E. Genetics of interracial crosses in Hawaii. / M.E. Morton, C.S. Chang, M.P. Mi – Basel: Karger – 1967. – 198 p.
 14. Лакин Г.Ф. Биометрия / Г.Ф. Лакин – М.: Высшая школа, 1990. – 352 с.
 15. Штандель С.А. Факторы популяционной динамики и подверженность сахарному диабету 1 типа / С.А. Штандель, Д.К. Милославский // В кн.: Достижения і проблеми генетики, селекції та біотехнології. Збірник наукових праць. – Київ: Логос – 2007. – Т. 1. – С. 560-563.
 16. Генетические процессы в популяции и реализация наследственной предрасположенности к составляющим метаболического синдрома / С.А. Штандель, И.Р. Барияк, И.А. Снегурская, Д.К. Милославский // В кн.: Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології. Збірник наукових праць. – Київ-Луганськ, 2009. – Вип. 3 (90). – С. 58-68.

Популяційні дослідження повільно прогресуючого аутоімунного діабету дорослих

Т.М. Тихонова, С.А. Штандель

Державна установа «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України», м. Харків, 61002, Україна

Резюме. На підставі клініко-генеалогічного і генетико-демографічного обстеження 92 хворих повільно прогресуючим аутоімунним діабетом дорослих (ППАДД), 451 хворого на цукровий діабет 1 типу (ЦД 1), 606 – на цукровий діабет 2 типу (ЦД 2), їх родичів 1-го та 2-го ступеня спорідненості проведено аналіз впливу структури популяції на схильність до ППАДД. Показано вплив ступеня метизації на схильність до ППАДД, зокрема найвищий ризик щодо розвитку цієї форми захворювання мали нащадки ендогамних шлюбів. Встановлено, що походження з малого населеного пункту є чинником ризику розвитку в нащадків цієї форми діабету.

Ключові слова: повільно прогресуючий аутоімунний діабет дорослих, цукровий діабет, родинне накопичення захворювань, структура популяції, ступінь метизації.

Population study of latent autoimmune diabetes of adults

T.M. Tikhonova, S.A. Shtandel

State Institution «V.Ya. Danilevsky Institute of Endocrine Pathology Problems, Natl Acad. Med. Sci. Ukraine», Kharkov, 61002, Ukraine

Summary. Based on clinico-genealogical and genetic-demographic data for 92 LADA patients, 451 type 1 diabetes mellitus patients, 606 type 2 diabetes mellitus patients, and their 1st and 2nd degree relatives, an analysis was conducted, of the impact of population structure on the susceptibility to LADA development. The influence of crossbreeding degree on LADA susceptibility has been shown, in particular, the fact that endogamy marriage offspring are at the highest risk of disease development. Subjects' origin from small settlements is a risk factor of development of this form of diabetes.

Key words: latent autoimmune diabetes of adults, diabetes mellitus, family accumulation of diseases, population structure, crossbreeding degree. ■

(Надійшла 21.02.2012)

Андрогенодефіцитний стан у чоловіків, хворих на цукровий діабет 2 типу

В.Є. Лучицький

Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

Резюме. У низці досліджень заперечується взаємозв'язок між цукровим діабетом 2 типу (ЦД 2) і рівнем тестостерону в крові чоловіків, тоді як інші автори вказують на наявність абсолютного або відносного андрогенодефіциту в чоловіків із ЦД 2. Обстежено 147 чоловіків віком від 35 до 65 років із ЦД 2 та 82 практично здорових чоловіків, які склали контрольну групу. Встановлено зниження середнього рівня загального тестостерону в крові в 53,0% пацієнтів: в 1/5 чоловіків, хворих на ЦД 2 спостерігалася клінічна картина повного гіпогонадізму, а в 1/3 – часткової андрогенної недостатності. Концентрація тестостерону в крові була нижчою від показника нижньої границі нормальних коливань гормону в 59,1% випадків. Залишається відкритим питання: андрогенодефіцит у чоловіків із ЦД 2 є наслідком чи патогенетичним чинником?

Ключові слова: гіпогонадізм, цукровий діабет 2 типу, вік, тестостерон, чоловік.

Проблема впливу порушень функціонального стану статевих залоз у чоловіків на розвиток у них цукрового діабету 2 типу (ЦД 2) досліджується давно, але протягом тривалого часу отримані дані були неоднозначними. У цілій низці досліджень стверджувалося, що рівень тестостерону (Т) у крові в чоловіків із ЦД перебуває в межах нормальних коливань і не відіграє патогенетичної ролі. Водночас епідеміологічні дослідження, проведені останніми роками, демонструють значну пошире-

ність низьких рівнів Т в крові серед чоловіків із ЦД 2 [1-4]. У більшості з них діагностується симптоматичний гіпогонадізм (ГГ), і часто це пояснюється низьким рівнем глобуліну, що зв'язує статеві стероїди (ГЗСС).

Популяційними дослідженнями встановлено взаємозв'язок ЦД та метаболічного синдрому (МС) у чоловіків з андрогенною недостатністю. ГГ діагностується у 20-64% чоловіків із ЦД 2, причому частіше він спостерігається в літніх чоловіків. Вважають, що ГГ може бути чинником ризику розвитку ЦД 2 та МС внаслідок дії різних механізмів: поліморфізму андрогенних рецепторів, переносу глюкози, зниження антиоксидантної активності тощо.

* адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна, e-mail: zdovado@ukr.net

Водночас ЦД 2 та МС можуть бути чинниками ризику розвитку ГГ під впливом таких механізмів, як підвищення маси тіла, зниження рівня ГЗСС, пригнічення секреції гонадотропінів або синтезу тестостерону в яєчках, опосередкованого цитокінами, підвищення активності ароматази з наступним надміром естрогенів [5].

Одним із перших вагомих досліджень, у якому було підтверджено дефіцит андрогенів у чоловіків 39-70 річного віку з одним або декількома хронічними захворюваннями, було Масачусетське дослідження старіння чоловіків (MMAS) [6]. У чоловіків із ЦД 2 рівні Т, ГЗСС і андрогенних метаболітів знижувались з віком так само, як і в групі чоловіків без обтяжливих хронічних захворювань, але рівні Т в досліджуваній групі були нижчими на 10-15%, і це зниження розвивалося на декілька років раніше. Також у чоловіків, у яких у подальшому розвинувся ЦД 2, були вірогідно нижчими середні рівні загального та вільного Т і ГЗСС. Концентрація загального Т (зТ) у крові знижувалася на 0,8%, а вільного (вТ) – на 2% за рік, починаючи з 35-річного віку. Старіння чоловіків асоціюється зі зростанням у них частоти ЦД 2 та ГГ. Концентрація естрогенів і кортизолу суттєво не змінювалася за цей віковий період і не різнилася між групами, а вміст фолікулостимулювального гормону (ФСГ), лютеїнізуючого гормону (ЛГ) і пролактину (ПРЛ) зростав без відмінностей між двома групами.

Обстеження 985 чоловіків віком 40-79 років у місті Ранчо Бернардо показало, що у 110 осіб із діабетом були значно нижчі середні рівні Т і ГЗСС в плазмі крові [7]. Середні рівні андростендіолу, естрогену та естрадіолу вірогідно не відрізнялись після корекції з урахуванням віку та індексу маси тіла (ІМТ). Знижені рівні Т в крові спостерігалися у 21% чоловіків, хворих на ЦД 2, і в 13% чоловіків без діабету. У всіх обстежених показники Т обернено пропорційно пов'язані зі ступенем глікемії, оскільки у всьому діапазоні рівнів глюкози плазми крові спостерігалось поступове зменшення середніх рівнів Т за явного зростання рівнів глюкози у плазмі натще. Подібну закономірність спостерігали як у хворих на ЦД 2, так і в здорових осіб.

Вважають, що зміни концентрації вТ в крові є значно частішими, ніж рівні зТ. При обстеженні 55 чоловіків із ЦД 2 (середній вік $63,6 \pm 7,9$ років) знижений рівень зТ ($< 3,4$ нг/мл) було віднайдено у 20%, а низький рівень вТ

(< 11 нг/мл) – у 54,5% обстежених [8]. Частка чоловіків із ЦД, які мали субнормальні рівні Т, зростала з віком: у віковому діапазоні 50-59 років субнормальний вміст зТ спостерігався в 11,2%, вТ – у 38%, у віці 60-69 років – відповідно у 17,4% і 69,6%, старше 70 років – у 36% і 54,5% відповідно. Проте лінійної кореляції між рівнями зТ та вТ і показниками глюкози натще, інсуліну, С-пептиду, фруктозаміну не віднайдено. Рівень зТ позитивно корелював із показником HbA_{1c} ($r=0,322$, $p=0,01$).

Разом із тим, дослідження останніх років засвідчили, що андрогенодефіцит відіграє певну роль у механізмах розвитку ЦД 2. Рівень Т, еректильна дисфункція (ЕД) і ГГ асоціюються в чоловіків із такими захворюваннями як ЦД, серцево-судинні, депресія та МС. Рівні вільного та загального Т в крові були зниженими відповідно в 46% та 34% хворих на ЦД та у 24% і 23% «не діабетиків» [9]. Субнормальні рівні вТ чітко корелювали з ЦД 2, але не з підвищеним індексом маси тіла (ІМТ), а субнормальні рівні зТ – з підвищеними показниками ІМТ та відношенням ОТ/ОС, але не з ЦД.

З метою визначення ролі ГГ в патогенезі МС та ЦД 2 у Фінляндії протягом 11 років було проведено моніторинг 702 чоловіків середнього віку [10]. Через 11 років МС розвинувся у 147, а ЦД 2 – у 57 чоловіків. У чоловіків із вираженим зменшенням рівнів загального та вільного Т і ГЗСС у декілька разів підвищений ризик розвитку МС (у 2,3, 1,7 та 2,8 рази відповідно) і ЦД 2 (у 2,3; 1,7 і 4,3 рази). Регресійний аналіз засвідчив, що серцево-судинні захворювання, куріння, вживання алкоголю не знімають цих асоціацій. Результати проведених досліджень підтвердили, що низькі рівні зТ і ГЗСС є незалежними предикторами розвитку МС та ЦД 2 в чоловіків середнього віку.

Подібного висновку дійшли й інші автори [1, 11], які підтвердили, що низькі рівні зТ та ГЗСС є незалежними предикторами розвитку МС і ЦД 2 в чоловіків, а гіпоандрогенізм є раннім маркером порушень метаболізму інсуліну та глюкози та сприяє патогенезу МС і ЦД 2. Низький рівень зТ у крові в чоловіків корелює зі смертністю від серцево-судинних захворювань [1]. Рівні дигідротестостерону (ДГТ) та дегідроепіандростерону сульфату (ДГЕА-С) у них також були знижені. Кореляційний аналіз засвідчив, що гормональні порушення не зумовлені ожирінням, зловживанням алкоголем та курінням. Рівень зТ (але не вТ) позитивно

корелював із холестерином ліпопротеїдів високої щільності та негативно – з рівнем тригліцеридів. Подібна асоціація спостерігалась і в чоловіків без ЦД. Вважають, що низький рівень ендogenous андрогенів спостерігається в літніх чоловіків із ЦД, причому вони корелюють із діабетичною дисліпідемією.

Tsai E.C. зі співавторами провели глюкозотолерантний тест (ГТТ) (75,0 глюкози per os натще) у 110 чоловіків та оцінювали ІМТ, вісцеральне ожиріння (інтраабдомінальну жирову зону з використанням КТ), визначали рівні інсуліну, С-пептиду, зТ. Рівень Т вірогідно корелював зі змінами інтраабдомінальної жирової зони, але не зі змінами загальної зони підшкірної жирової тканини, ІМТ, загального жиру. Використання моделі лінійної регресії показало, що зміни зони інтраабдомінального жиру вірогідно корелювали з базальним рівнем Т [12]. Таким чином, зменшення рівня зТ є незалежним провісником підвищення зони інтраабдомінального жиру, й це передбачає підвищення вісцерального ожиріння. Низькі рівні Т можуть підвищувати ризик ЦД 2.

Однак обстеження 990 чоловіків з ЕД (у 229 з них був ЦД) показали, що частота ГГ при ЦД 2 не відрізнялась суттєво від такої в загальній популяції [13].

Метою цієї роботи було дослідження функціонального стану гіпофізарно-статевої системи в чоловіків із ЦД 2 для визначення андрогенного забезпечення організму.

Матеріал і методи

Для оцінки андрогенного забезпечення в пацієнтів проведено визначення функціонального стану гіпофізарно-статевої системи. Обстежено 147 чоловіків віком від 35 до 65 років з ЦД 2 та 82 практично здорових чоловіка, які

склали контрольну групу. Проводилося визначення в крові концентрації таких гормонів: фолікулостимулювального гормону (ФСГ), лютеїнізуючого гормону (ЛГ), зТ, вТ, біодоступного Т (бТ), естрадіолу (Е₂), пролактину (ПРЛ), ДГЕА-С та ГЗСС за допомогою імуноферментного методу. Забір крові проводився натщесерце в період з 8 до 10 години ранку. За даними рівнів зТ в обстежених пацієнтів концентрація гормону нижче 8,0 нмоль/л розцінювалася нами як ознака тотального ГГ, від 8,0 до 12,0 нмоль/л – як ознака часткової андрогенної недостатності. Усім обстеженим чоловікам проводився загальноклінічний огляд із вимірюванням антропометричних показників та визначенням ІМТ. Критерієм ожиріння вважалося значення показника ІМТ >30 кг/м². Стадія компенсації та тяжкість ЦД 2 встановлювалася на підставі огляду лікаря-ендокринолога.

Результати та їх обговорення

Середній рівень зТ в крові в обстежених пацієнтів був вірогідно знижений (**табл. 1**). Спостерігалися виразні коливання показників концентрації гормону від 2,3 до 29,9 нмоль/л. При аналізі індивідуальних показників в окремих пацієнтів встановлено, що знижений рівень гормону (менше 11,7 нмоль/л) спостерігався в 64 із 147 обстежених чоловіків із ЦД 2, тобто в 43,5% пацієнтів. Встановлено, що у 28 (19,0%) пацієнтів із ЦД 2 рівень зТ був нижчим за 8,0 нмоль/л, а в 50 (34,0%) чоловіків перебував у межах 8-12 нмоль/л. Тобто, в 1/5 чоловіків, хворих на ЦД 2, спостерігалася клінічна картина повного ГГ, а в 1/3 – часткової андрогенної недостатності. У сумі відсоток таких пацієнтів складав 53,0% обстежених. Однак, слід зазначити, що нижня границя коливань рівнів

Таблиця 1. Концентрації гормонів гіпофіза та статевих залоз у крові чоловіків із ЦД 2

Група пацієнтів	Статистичний показник	Гормональні показники							
		зТ, нмоль/л	вТ, пмоль/л	бТ, нмоль/л	ЛГ, мОд/л	ФСГ, мОд/л	ГЗСС, нмоль/л	ПРЛ, мОд/л	ДГТ, нмоль/л
Контрольна група	M	20,1	45,7	13,4	4,2	4,4	43,1	254,4	4,9
	m	0,8	2,7	1,1	0,3	0,6	2,3	27,6	1,2
	n	82	33	15	55	24	40	16	16
Чоловіки з ЦД 2	M	11,9	20,8	7,7	4,5	4,4	36,3	342	3,8
	m	0,5	1,6	0,7	0,3	0,9	1,3	33,6	0,8
	n	147	88	33	114	57	76	30	28
	p	<0,001	<0,001	<0,001	>0,5	>0,5	<0,01	<0,10, >0,05	<0,001

Примітка. p – вірогідність різниці порівняно з контрольною групою.

зТ в сироватці крові здорових чоловіків у нашому дослідженні була 11,7 нмоль/л, тобто менше 12,0 нмоль/л.

Концентрацію вТ у крові було визначено в 88 чоловіків із ЦД 2. Середній рівень гормону у хворих був вірогідно знижений (табл. 1). Водночас спостерігався значний поліморфізм величин вТ у крові при аналізі індивідуальних показників у чоловіків, хворих на ЦД 2, – від 8,1 до 78,3 пмоль/л. У 52 із 88 обстежених (59,1%) концентрація вТ в крові була нижчою від показника нижньої границі нормальних коливань гормону в здорових чоловіків. Таким чином, можна констатувати, що при визначенні рівня вТ частота лабораторного ГГ у чоловіків, хворих на ЦД 2, є вищою, ніж при визначенні концентрації зТ у крові.

Відомо, що циркулюючий у крові Т представлений трьома основними фракціями: вільною (2-3%), неспецифічно пов'язаною з альбуміном (20-40%) і специфічно зв'язаною з ГЗСС (60-80%) [33]. Тестостерон вільний і зв'язаний з альбуміном належать до біологічно активної фракції і складають біодоступний Т (бТ). Визначення концентрації бТ у крові в чоловіків проведено нами в 33 пацієнтів із ЦД

2. Середній рівень бТ у чоловіків із ЦД 2 також виявився вірогідно зниженим (табл. 1). Більше того, цей показник був нижчим за нижню границю коливань у 23 із 33 обстежених чоловіків, тобто в 69,6%. Таким чином, визначення концентрації Т у крові чоловіків із ЦД 2 дало можливість встановити, що середній рівень загального, вільного та біодоступного Т у них понижений, що засвідчує розвиток андроген-дефіцитного стану. Найінформативнішим є показник біодоступного Т – він був зниженим у 2/3 обстежених пацієнтів, тоді як рівень зТ – у 43,5 % чоловіків із ЦД 2.

Концентрація ГЗСС була визначена в 76 чоловіків із ЦД 2. Середній рівень його був вірогідно зниженим (табл. 1). Рівні ГЗСС в крові здорових чоловіків коливались у діапазоні від 26,4 до 60,8 нмоль/л. Аналіз індивідуальних показників в обстежених пацієнтів показав, що понижені рівні ГЗСС спостерігалися в 36, нормальні – у 38 (причому в 16 чоловіків – у межах нижньої границі норми) і підвищені – у 2 пацієнтів. Отримані дані засвідчили, що при ЦД 2 рівень ГЗСС у крові був пониженим або перебував у межах нижньої границі нормальних коливань у 2/3 обстежених пацієнтів.

Таблиця 2. Концентрація гормонів гіпофізарно-статевої системи в крові чоловіків, хворих на ЦД 2, залежно від тяжкості та компенсації

Група обстежених	Статистичний показник	Концентрація гормонів						
		Т, нмоль/л	Е ₂ , нмоль/л	ЛГ, мОд/л	ФСГ, мОд/л	ПРЛ, мОд/л	ДГТ, нмоль/л	ГЗСС, нмоль/л
Контрольна група	M	19,7	0,15	4,2	4,5	207,3	4,5	45,3
	m	1,4	0,02	0,3	0,6	33,4	0,8	5,7
	n	24	11	55	10	10	10	10
ЦД 2 в стадії декомпенсації	M	11,3	0,18	4,9	5,8	178,9	2,1	57,6
	m	1,2	0,02	0,8	1,1	21,5	0,3	4,4
	n	30	22	24	9	17	15	19
	p	<0,001	>0,2	<0,02	>0,2	>0,2	<0,02	>0,1
ЦД 2 в стадії компенсації	M	15,0	0,15	5,1	8,2	236,2	1,9	78,7
	m	3,6	0,02	1,5	1,8	22,6	0,7	12,0
	n	9	7	8	3	5	4	6
	p	>0,5	>0,5	>0,5	0,05<0,1	>0,2	<0,05	<0,05
	p ₁	>0,2	>0,5	>0,5	>0,2	>0,2	>0,5	>0,5
ЦД 2 середньої форми тяжкості	M	12,6	0,21	5,1	4,7	229,9	2,2	65,1
	m	1,6	0,03	1,3	1,2	32,9	0,4	5,5
	n	22	14	16	7	12	12	14
	p	<0,01	>0,5	>0,2	>0,2	>0,5	<0,01	<0,02
ЦД 2 тяжкої форми	M	10,8	0,23	4,0	6,2	198,6	1,5	57,3
	m	1,8	0,02	0,6	0,9	22,9	0,3	5,3
	n	21	16	17	9	14	9	14
	p	<0,001	<0,02	>0,5	>0,1	>0,5	<0,01	>0,1
	p ₁	>0,2	>0,2	>0,2	>0,2	>0,2	>0,1	>0,5

Примітки: p₁ – вірогідність різниці порівняно з контрольною групою; p – вірогідність різниці порівняно з групою хворих середньої тяжкості.

Показники рівнів зТ у крові було проаналізовано залежно від стану компенсації метаболічних порушень, причому тільки в пацієнтів із тривалістю ЦД до 5 років (39 пацієнтів). Встановлено, що в пацієнтів із декомпенсацією середній рівень гормону був вірогідно нижчим, а при компенсації – не відрізнявся від показника в здорових чоловіків (табл. 2). Разом із тим, не спостерігалось вірогідної різниці між двома показниками, що можна пояснити значними коливаннями концентрації зТ і малою кількістю спостережень у групі пацієнтів із компенсацією ЦД 2. Середній рівень зТ був вірогідно підвищеним у чоловіків із тяжкою та середньої тяжкості формою ЦД 2 (табл. 2), причому він був дещо нижчим, але невірогідно, у хворих із тяжкою формою ЦД.

У чоловіків із ЦД 2 знижені рівні зТ у крові спостерігалися як за стабільного, так і за лабільного перебігу діабету. Не спостерігалось вірогідних відмінностей між середніми рівнями Т у крові залежно від перебігу ЦД. Концентрацію зТ у крові було проаналізовано в чоловіків, хворих на ЦД 2 залежно від тривалості діабету, оскільки вважають, що тривалість діабету та показники рівня Т у крові корелюють між собою [18]. Отримані результати показали, що середній рівень зТ був пониженим у всіх групах пацієнтів (табл. 3).

Абдомінальне ожиріння є, за даними літератури, суттєвим чинником розвитку андрогенодефіцитного стану [5, 19]. Нами проведено аналіз рівнів зТ у крові в пацієнтів із ЦД 2 залежно від наявності в них ожиріння. Встановлено, що середній рівень Т у сироватці крові

в пацієнтів обох груп понижений порівняно з показниками контрольної групи (табл. 4). Нижчі рівні гормону спостерігалися у пацієнтів 1-ї групи (із ЦД 2 та ожирінням), але вірогідної різниці між середніми рівнями в обох групах не було помічено.

ДГТ – гормон, який утворюється в результаті конверсії Т, в основному, у периферичних органах-мішенях репродуктивного тракту і має більшу біологічну активність.

Середній рівень ДГТ в крові був пониженим у чоловіків із ЦД 2 (табл. 1). Середні величини ДГТ у крові були вірогідно нижчими в пацієнтів із ЦД 2 незалежно від тяжкості діабету та компенсації метаболічних порушень діабету (табл. 2), перебігу ЦД та його тривалості (табл. 3). Слід зауважити, що в чоловіків із тривалістю діабету більше 5 років показники концентрації ДГТ у крові були нижчими, ніж у групі пацієнтів із тривалістю діабету до 5 років, але різниця була невірогідною, що може бути зумовлено невеликою кількістю обстежених.

Таким чином, дослідження концентрації ДГТ у крові у хворих із ЦД 2 засвідчило зниження його рівнів, яке не залежало від типу ЦД, тяжкості, компенсації метаболічних порушень, перебігу та тривалості захворювання.

Для оцінки функціонального стану центральної ланки регуляції стану статеві системи у хворих на ЦД 2 визначали базальні рівні лютропіну в крові.

Середня концентрація ЛГ в крові вірогідно не відрізнялася від аналогічного показника у хворих на ЦД 2 (табл. 1). Аналіз індивідуальних показників вмісту ЛГ показав, що нормаль-

Таблиця 3. Концентрація гормонів гіпофізарно-статевої системи в крові чоловіків, хворих на ЦД 2, залежно від тривалості ЦД

Група обстежених	Статистичний показник	Концентрація гормонів						
		Т, нмоль/л	Е ₂ , нмоль/л	ЛГ, мОд/л	ФСГ, мОд/л	ПРЛ, мОд/л	ДГТ, нмоль/л	ГЗСС, нмоль/л
Контрольна група	М	20,1	0,15	4,2	4,5	207,3	4,5	45,3
	m	0,8	0,02	0,5	0,6	33,4	0,8	5,7
	n	82	11	21	10	10	10	11
Чоловіки з ЦД 2 тривалістю до 5 років	М	13,1	0,15	5,8	3,2	137,4	2,1	74,7
	m	1,3	0,02	0,5	1,5	32,2	0,4	14,7
	n	34	14	11	6	11	10	12
	p	<0,01	>0,5	<0,05	>0,2	>0,1	<0,02	0,05<0,1
Чоловіки з ЦД 2 тривалістю більше 5 років	М	10,4	0,2	4,9	5,3	235,8	1,8	52,6
	m	1,2	0,02	0,8	1,0	24,2	0,4	5,6
	n	46	16	22	10	15	11	16
	p ₁	<0,001	0,05<0,1	>0,2	>0,2	>0,2	<0,01	>0,2
p	>0,2	>0,2	>0,2	>0,2	<0,05	>0,5	>0,1	

Примітка: p – вірогідність різниці порівняно з контрольною групою; p₁ – вірогідність різниці порівняно з групою тривалості ЦД до 5 років.

Таблиця 4. Концентрація гормонів гіпофіза та статевих залоз у крові в обстежених пацієнтів із ЦД 2 з ожирінням і без нього

Група пацієнтів	Стат показник	Показник						
		зТ	вТ	Е ₂	ЛГ	ФСГ	ГЗСС	ПРЛ
		нмоль/л	пмоль/л	нмоль/л	мОд/л	моО/л	нмоль/л	мОд/л
Контрольна група	М	20,1	45,7	0,14	4,2	4,4	43,1	254,4
	m	0,8	2,7	0,02	0,3	0,6	2,3	27,6
	n	82	33	28	55	24	40	16
ЦД 2 без ожиріння	М	12,18	23,5	0,12	4,05	3,12	38,1	339
	m	0,9	2,4	0,03	0,49	1,3	9,7	42,5
	n	18	18	13	13	11	13	11
	p	<0,001	<0,001	>0,2	>0,5	>0,2	>0,5	>0,1
ЦД 2 з ожирінням	М	11,6	17,3	0,18	4,28	4,15	40,6	342
	m	0,52	2,1	0,03	0,62	0,56	4,8	33,6
	n	38	38	22	30	30	30	30
	p	<0,001	<0,001	>0,2	>0,5	>0,5	>0,2	<0,1, >0,05

Примітка. p – вірогідність різниці порівняно з контрольною групою.

ні значення рівня гормону спостерігалися в 69, знижені – у 26 та підвищені – у 19 пацієнтів із ЦД 2. Слід зауважити, що в групі з нормальним вмістом ЛГ у крові у 27 пацієнтів рівні гормону перебували в межах нижньої границі норми. Тобто, рівні ЛГ у крові були пониженими або в межах нижньої границі норми майже в половині обстежених пацієнтів. Аналіз рівнів ЛГ у крові залежно від тяжкості діабету засвідчив, що середні рівні гормону вірогідно не відрізнялися від аналогічного показника осіб контрольної групи й у пацієнтів із ЦД середньої тяжкості, а також між собою (табл. 2). Стан компенсації метаболічних порушень ЦД також істотно не впливав на показники ЛГ у крові в пацієнтів із ЦД 2 (табл. 2). Звертає на себе увагу той факт, що середні показники ЛГ у крові були дещо вищими в стадії декомпенсації, ніж у стадії компенсації при різних типах ЦД, але різниця не була вірогідною.

Середня концентрація ЛГ у крові була вірогідно підвищеною в чоловіків із ЦД 2 тривалістю менше 5 років і вірогідно не відрізнялася від аналогічного показника в контрольній групі в чоловіків із тривалістю діабету більше 5 років (табл. 3).

Нами проведено визначення коефіцієнта Т/ЛГ, який певною мірою характеризує стан реалізації дії ендogenousного лютропіну на гормональну функцію яєчок. Встановлено, що коефіцієнт Т/ЛГ був вірогідно пониженим у чоловіків із ЦД 2 (табл. 5). Аналіз індивідуальних показників коефіцієнта Т/ЛГ показав, що він був пониженим у 27, нормальним у 18 та підвищеним у 25 чоловіків із ЦД 2. Отримані

результати є свідченням поєданого ураження центральної та периферичної ланок гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної системи та зниження її функціональної активності в частині обстежених пацієнтів, на що вказує зниження середньої концентрації Т і відсутність реакції на це зниження з боку ЛГ і ФСГ.

Старіння чоловіків асоціюється зі зростанням у них частоти ЦД 2 та гіпогонадного стану. У дослідженні «Baltimore Longitudinal Study of Aging» було встановлено, що рівень загального Т прогресивно знижується, починаючи з 30 років, причому частота ГГ зростає з 12% у чоловіків у 50 років до 19%, 28% і 49% у віці 60, 70 і 80 років відповідно [14]. При використанні індексу вТ (ІВТ) вказані відсоткові співвідношення були ще вищими (34, 64 та 91% відповідно). Рівень ГЗСС також зростає.

Більше того, за деякими даними у 85% здорових чоловіків літнього віку рівень зТ нижчий від нормального рівня і може розцінюватися як граничний до ГГ [15]. Ці зміни були ще виразнішими, коли визначали показники вільного та біодоступного Т [16], оскільки вміст вТ починає знижуватися раніше, ніж рівень зТ. Тому в осіб похилого віку порушення балансу стероїдних гормонів може розцінюватися як один з основних чинників розвитку багатьох хронічних захворювань.

Епідеміологічні дослідження демонструють більшу поширеність низьких рівнів Т у крові в чоловіків із ЦД 2 [17, 18], а також вірогідно більшу ймовірність розвитку в них ГГ, що підкреслює його клінічну значущість [19]. Проте результати дослідження частоти ГГ у чоловіків

із ЦД 2 є неоднозначними. У різних дослідженнях було встановлено, що від 20 до 64% чоловіків із ЦД 2 страждають на ГГ [7-9]. Обстеження 355 чоловіків у м. Барнслі (Шеффілд), де частота ЦД складає 6%, показало, що рівень Т ≤ 12 нмоль/л і симптоми ГГ мали 52% чоловіків із ЦД у віці близько 70 років. У 17,8% чоловіків із ЦД 2 рівень зТ був меншим 8,0 нмоль/л, а в 42,5% – нижчим за 12,0 нмоль/л; бТ у 40,37% був нижчим за 2,5 нмоль/л, а в 43,6% – нижче 4,0 нмоль/л [20]. Первинний ГГ було діагностовано у 26%, а вторинний ГГ – у 10% обстежених чоловіків. Рівні ЛГ та ФСГ у більшості осіб зі змішаним ГГ були нормальними [4]. Спостерігалася вікова залежність: відсоток чоловіків зі зниженими рівнями Т у крові зростав із віком, причому більшою мірою збільшувалося число осіб зі зниженим рівнем вТ. Подібну залежність було помічено між показниками ІМТ і рівнями зТ у крові – найвищі показники ІМТ спостерігалися в чоловіків із діабетом і рівнями Т менше 8 нмоль/л. Подібні результати були отримані й іншими авторами [2, 9, 21-23].

Таким чином, на підставі більшості публікацій складається враження про відчутний вплив метаболічних порушень при ЦД на гіпоталамо-гіпофізарно-гонадну систему, функціональний стан якої змінюється впродовж тривалого періоду хвороби. Найвиразніші зміни настають у пацієнтів із поганим глікемічним контролем, але важливими є також тривалість захворювання та наявність хронічних ускладнень. У хворих на ЦД 2 зрілого та літнього віку вже під час виявлення захворювання визначається знижений рівень Т у крові. При обстеженні 1419 чоловіків віком 25-84 років було встановлено існування негативної кореляції між рівнями HbA_{1c} та зТ і ГЗСС, а також позитивної кореляції з ІМТ та ОТ [11]. Множинний регресійний аналіз показав, що рівні зТ і ГЗСС, кількість цигарок, ІМТ та ОТ незалежно корелювали з HbA_{1c} . У чоловіків із ЦД в анамнезі були нижчі рівні зТ і ГЗСС. Автори заключають, що нижчі рівні зТ і ГЗСС у крові асоційовані з підвищеними рівнями HbA_{1c} та ЦД незалежно від ступеня ожиріння та розподілу жирової тканини. Однак, за даними Соґопа J. та співав. [3], при обстеженні чоловіків із ЕД ГГ виявили в 41% обстежених із МС і ЦД 2 і у 29% із МС без ЦД 2 за рівнем

Таблиця 5. Коефіцієнти Т/Е₂ та Т/ЛГ у чоловіків із ЦД 2

Групи обстежених	Статистичний показник	Коефіцієнт Т/Е ₂ (ум.од.)	Коефіцієнт Т/ЛГ (ум.од.)
Контрольна група	М	128,5	4,5
	m	13,9	0,3
	n	11	38
Чоловіки з ЦД 2	М	91,4	3,1
	m	16,0	0,3
	n	32	70
	p	<0,1, >0,05	<0,001

Примітка: p – вірогідність різниці порівняно з контрольною групою.

зТ і відповідно в 77,1% та в 58% – за рівнем вТ.

Вісцеральне ожиріння є складовою МС, часто зустрічається при ЦД 2 і є головним незалежним чинником ризику розвитку захворювань коронарних судин, а також воно асоціюється з інсулінорезистентністю, яка є предиктором розвитку ЦД 2 [8]. Останні огляди літератури містять відомості про те, що ГГ споріднений з ожирінням і підвищеними ризиками серцево-судинних захворювань [24]. Деякі дослідники стверджують, що за низьким рівнем зТ у крові можна передбачити розвиток центрального ожиріння та акумуляцію інтраабдомінального жиру [25]. У чоловіків із ЦД рівні Т у крові знижуються пропорційно ступеню ожиріння, причому лептин, який продукується жировою тканиною, гальмує секрецію Т і є причинним фактором ГГ у чоловіків з ожирінням і найкращим предиктором дефіциту Т у старіючих чоловіків [26].

У нашому дослідженні середній рівень Т у крові в пацієнтів із ЦД 2 був знижений у пацієнтів з діабетом і ожирінням та в пацієнтів із діабетом без ожиріння. Нижчі рівні гормону спостерігалися в пацієнтів із ожирінням, але вірогідної різниці між середніми рівнями в обох групах не було помічено. Нижчі рівні Т у чоловіків із ЦД без ожиріння порівняно з контрольною групою спостерігалися в роботі Selvin E. та співав. [27]. Тому можна припустити, що не тільки ожирінню належить визначальна роль у подальшому розвитку порушень вуглеводного обміну. Разом із тим, низка авторів припускають, що жирова маса та інсулінорезистентність асоціюються з первинним ГГ, причому саме жирова маса, лептин і, можливо, адипокіни мають домінуючий ефект. Низький рівень Т самостійно може впливати на інсулінорезистентність через підвищення маси жиру та зменшення маси м'язів [28]. Гіпотеза

Нурогонадал-Obesity-Adipocytokine Cycle визначає стимулювальний ефект ожиріння на метаболізм Т і ослаблену здатність гіпоталамо-гіпофізарно-статевої системи [29]. Рівні ГЗСС обернено корелюють з ожирінням, тому вважають, що швидкість зниження рівня зТ вища в чоловіків з ожирінням порівняно з худими внаслідок нижчої швидкості підйому ГЗСС [18, 22, 25-27]. Ожиріння та ГЗСС репрезентують важливі чинники ураження у взаємовідносинах між Т і ЦД 2. Однак, у тривалому дослідженні не була підтверджена предикторна роль вТ у розвитку ЦД 2 та не виявлена вірогідна асоціація зТ і ГЗСС із діабетом після корекції показників центрального ожиріння [30], хоча низький рівень ГЗСС був підтверджений в якості строгого незалежного предиктора ЦД 2 [31]. При обговоренні ролі ожиріння в каскаді подій, які зрештою призводять до розвитку інсулінорезистентності і судинної ендотеліальної дисфункції, що є потенційними причинними чинниками зростання серцево-судинних захворювань і ЕД, ми згадували гіпотезу Нурогонадал-Obesity-Adipocytokine Cycle, тобто взаємодія між низьким рівнем Т і вісцеральним ожирінням, діючи через прозапальні агенти, спричиняє стимулювальний ефект ожиріння на метаболізм Т та ослаблену здатність гіпоталамо-гіпофізарно-статевої системи [29]. Можливо, у цьому контексті можна припустити наявність спільних ефектів дефіциту Т і вісцерального ожиріння.

Залишається відкритим питання: ГГ у чоловіків із ЦД 2 розвивається як наслідок чи він є патогенетичним чинником? Результати цілої низки досліджень чітко засвідчили предикторну роль низьких рівнів Т і ГЗСС у крові в розвитку ЦД 2 [32]. У дослідженні НІМ (гіпогонадізм і метаболічний синдром) встановлено, що співвідношення ГГ з ЦД 2 (перевага) складало 50 % (коливання 45,5-54,5), шанси -2,09 [33]. Наші дані та результати численних досліджень свідчать про відчутний вплив метаболічних порушень і хронічних ускладнень діабету на гіпоталамо-гіпофізарно-гонадну систему. Ці дані дають можливість припускати, що низький рівень Т і ГЗСС у крові є предиктором розвитку ЦД 2 типу в чоловіків, але після маніфестації симптомів діабету з плином часу відбувається подальше зниження концентрації Т у крові та спостерігається погіршення симптомів ГГ.

Література

1. Barret-Connor E. Lower endogenous androgen levels and dyslipidemia in men with noninsulin-dependent diabetes mellitus / E. Barret-Connor // *Ann. Intern. Med.* – 1992. – V. 117, N 10. – P. 871-872.
2. Frequent occurrence of hypogonadotrophic hypogonadism in type 2 diabetes / S. Dhindsa, S. Prab-hacar, M. Sethi [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – V. 89. – P. 5462-5468.
3. NCEP-ATPIII – defined metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus, and prevalence of hypogonadism in male patients with sexual dysfunction / J. Corona, E. Mannucci, L. Petrone [et al.] // *J. Sex. Med.* – 2007. – N 4. – P. 1038-1045.
4. Biochemical associations of testosterone and type 2 diabetes / G. Hackett, N. Cole, A. Deshpande [et al.] // *Poster EESM Brussels.* – Dec. 2008.
5. Kalyani R.R. Androgen deficiency, diabetes, and the metabolic syndrome in men / R.R. Kalyani, A.S. Dobs // *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* – 2007. – V. 14. – P. 226-234.
6. Age, disease, and changing sex hormone levels in middle-aged men: results of the Massachusetts Male Aging Study / A. Gray, H. Feldman, J. McKinlay [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1991. – V. 73, N 5. – P. 1016-1025.
7. Barrett-Connor E. Endogenous sex hormone levels in older adult men with diabetes mellitus / E. Barrett-Connor, K.T. Khaw, S.S. Yen // *Am. J. Epidemiol.* – 1990. – V. 132. – P. 895-901.
8. Partial androgen deficiency in aging type 2 diabetic men and its relationship to glycemic control / J.J. Corrales, R.M. Burgo, B. Garca-Berrocal [et al.] // *Metabolism.* – 2004. – V. 53, N 5. – P. 666-672.
9. Diabetes mellitus is associate with subnormal serum levels of free testosterone in men / E.L. Rhoden, E.P. Ri-beiro, C. Teloken [et al.] // *BJU Int.* – 2005. – V. 96, N 6. – P. 867-870.
10. Testosterone and sex hormone-binding globulin predict the metabolic syndrome and diabetes in middle-aged men / D.E. Laaksonen, L. Niskanen, K. Punnonen [et al.] // *Diabetes Care.* – 2004. – V. 27. – P. 1036-1041.
11. The associations of endogenous testosterone and sex hormone-binding globulin with glycosylated hemoglobin levels, in community dwelling men. The Tromso Study / J. Svartberg, T. Jenssen, J. Sundsfjord [et al.] // *Diabetes Metab.* – 2004. – V. 30, N 1. – P. 29-34.
12. Low serum testosterone level as a predictor of increased visceral fat in Japanese – American men / E.C. Tsai, E.J. Boyko, D.L. Leonetti [et al.] // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* – 2000. – V. 24. – P. 487-491.
13. Guay A.T. Characterization of patients in a medical

- endocrine-based center for male sexual dysfunction. / A.T. Guay, E. Velasquez, J.B. Perez // *Endocr Pract.* – 1999. – V. 5. – P. 314-321.
14. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. Baltimore Longitudinal Study of Aging / S.M. Harman, E.J. Metter, J.D. Tobin [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2001. – V. 86. – P. 724-731.
 15. Testosterone administration to elderly men increases skeletal muscle strength and protein synthesis / R.J. Urban, Y.H. Bodenbun, C. Gilkison [et al.] // *Am. J. Physiol.* – 1995. – V. 269. – P. 820-826.
 16. Kaufman J.M. Declining endocrine function in aging men / J.M. Kaufman, A. Vermeulen // *Bail. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997. – V. 11. – P. 289-309.
 17. Androgens, insulin resistance and vascular disease in men / D. Kapoor, C.J. Malkin, K.S. Channer [et al.] // *Clin. Endocrinol.* – 2005. – V. 63. – P. 239-250.
 18. Zitzmann M. Association of specific symptoms and metabolic risks with serum testosterone in older men / M. Zitzmann, S. Faber, E. Nieschlag // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* – 2006. – V. 9. – P. 4335-4343.
 19. The triad of erectile dysfunction, hypogonadism and metabolic syndrome / R. Shabsigh, S. Arver, K.S. Channer [et al.] // *Int. J. Clin. Prac.* – 2008. – P. 1-8.
 20. Jones T.H. Is there a role for testosterone in type 2 diabetes mellitus / T.H. Jones // *Нарада спеціалістів – експертів, Відень.* – 2006. – P. 12.
 21. Stellato R.K., Feldman H.A., Hamdy O. et al. Testosterone, sex hormone-binding globulin, and the development of type 2 diabetes in middle-aged men: prospective results from the Massachusetts male aging study // *Diabetes Care.* – 2000. – V. 23. – P. 490-494.
 22. Oh J. Y., Barrett-Connor E., Wedick N.M. Endogenous sex hormones and the development of type 2 diabetes in older men and women: the Rancho Bernardo study // *Diabetes Care.* – 2002. – V. 25. – P. 55-60.
 23. Dhindsa S., Prabhakar S., Sethi M. et al. Frequent occurrence of hypogonadotrophic hypogonadism in type 2 diabetes. // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* - 2004. - V. 89. - P. 5462-5468.
 24. Guay A., Jacobson J. The Relationship Between Testosterone Levels, the Metabolic Syndrome (by Two Criteria), and Insulin Resistance in a Population of Men with Organic Erectile Dysfunction. // *J. Sex. Med.* 2007. - V. 4. - P. 1046-1055.
 25. Wang Ch., Jackson G., Jones T.H. et al. Low Testosterone Associated With Obesity and the Metabolic Syndrome Contributes to Sexual Dysfunction and Cardiovascular Disease Risk in Men With Type 2 Diabetes. // *Diabetes Care.* - 2011. - V. 34. - P. 1669-1679.

26.-33.*

Андрогенодефіцитное состояние у мужчин, больных сахарным диабетом 2 типа

В.Е. Лучицкий

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»

Резюме. В ряде исследований отрицается взаимосвязь сахарного диабета 2 типа (СД 2) с уровнем тестостерона в крови у мужчин, тогда как другие авторы указывают на наличие абсолютного или относительного андрогенодефицита у мужчин с СД 2. Обследованы 147 мужчин в возрасте от 35 до 65 лет с СД 2 и 82 практически здоровых мужчины, которые составили контрольную группу. Установлено снижение среднего уровня общего тестостерона в крови у 53,0% пациентов: у 1/5 мужчин, больных СД 2, отмечался абсолютный гипогонадизм, а у 1/3 – относительный андрогенодефицит. Концентрация тестостерона в крови была ниже показателя нижней границы нормальных колебаний гормона в 59,1% случаев. Остается открытым вопрос: является ли андрогенодефицит у мужчин с СД 2 следствием или патогенетическим фактором?

Ключевые слова: гипогонадизм, сахарный диабет 2 типа, возраст, тестостерон, мужчина.

Androgen deficiency in males with type 2 diabetes mellitus

V. Ye. Luchytskiy

State Institution «V.P. Komissarenko Institute of Endocrinology and Metabolism Natl Acad. Med. Sci. of Ukraine»

Summary. Some studies deny the presence of relationships between type 2 diabetes (T2DM) and low testosterone levels in males, while other authors note the presence of absolute or relative androgen deficiency in males with T2DM. 147 males aged from 35 to 65 years with T2DM and 82 practically healthy males representing a control group, were followed up. A decrease in mean level of total testosterone was noted in 53.0% of patients: for 1/5 of males with T2DM absolute hypogonadism was reported, and 1/3 had a relative androgen deficiency. The concentration of testosterone in blood was below the lower limit of normal hormone levels in 59.1% of cases. The question remains whether androgen deficiency for males with T2DM is a complication or a pathogenic factor?

Key words: hypogonadism, type 2 diabetes mellitus, age, testosterone, male.

(Надійшла 14.05.2012)

Особливості остеосинтезу у хворих на цукровий діабет 2 типу залежно від рівня інсулінемії

А.В. Ковальчук *,
В.В. Корпачов

Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

Резюме. Установлена обернена залежність між ступенем остеосинтезу та рівнем інсулінемії в жінок у постменопаузі, хворих на цукровий діабет 2 типу. Збільшення вмісту інсуліну в крові супроводжується достовірним зниженням рівня остеокальцину. Серед чоловіків не віднайдено подібної закономірності, проте виділені групи з достовірно зниженим і нормальним рівнями остеокальцину в крові. Припускається, що послаблення процесів остеосинтезу може призводити до розвитку остеопенії, переважання процесів кісткової резорбції з наступним остеолізом і негативно впливати на відновлення кісток.

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, остеокальцин, інсулін, глюкоза, похилий вік, стать.

Відомо, що цукровий діабет 2 типу та остеопороз широко розповсюджені серед людей похилого віку та часто спричиняють ускладнення, які стають причиною інвалідності. Багатоцентрові клінічні дослідження показують, що ризик переломів стегна у хворих на цукровий діабет 2 типу зростає в 1,4-1,7 рази порівняно з особами, в яких відсутнє порушення вуглеводного обміну, при цьому мінеральна щільність кісток у цих пацієнтів є підвищеною [1]. Сучасні малочисельні дослідження вказують на існування зв'язку між концентрацією остеокальцину в крові та метаболічними мар-

керами в жінок, що знаходяться в постменопаузі [2]. Установлено, що вміст остеокальцину вірогідно відрізняється в осіб із нормальною толерантністю до глюкози, латентним діабетом і клінічним цукровим діабетом. Тобто рівень остеокальцину обернено корелює з розвитком цукрового діабету 2 типу незалежно від віку, статі, індексу маси тіла та глюкози натще [3-5]. З іншого боку, похилий вік пацієнтів і відповідні інволютивні зміни статевих залоз також є однією з причин, що передують розвитку остеопорозу. Тому метою нашого дослідження стало вивчення особливостей остеосинтезу на тлі цукрового діабету 2 типу в осіб похилого віку залежно від рівня інсулінемії, тобто при поєднанні обох процесів.

* адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна; e-mail: zdovado@ukr.net

Матеріали та методи

До дослідження було залучено 34 пацієнти, хворих на цукровий діабет 2 типу, які приймали пероральні цукрознижувальні препарати. Серед них було 18 жінок віком від 51 до 73 років у стані постменопаузи та 16 чоловіків старше 50-ти років.

Відповідно до Міжнародного Кодексу медичної етики клінічні дослідження проводились за згодою пацієнтів після відповідного роз'яснення.

Пацієнти були розділені на групи за статтю та ступенем порушення остеосинтезу. У кожній із груп визначали вміст інсуліну в сироватці крові (норма від 3 до 25 мОд/л) та остеокальцину, який є маркером процесів остеосинтезу (норма для жінок у постменопаузі від 12,8 до 30,5 нг/мл, для чоловіків – 9,6-40,8 нг/мл). Рівень глікемії натще досліджували в плазмі крові (норма 3,5-5,5 ммоль/л). Вміст остеокальцину визначали методом хемолюмінесцентного імунологічного аналізу з використанням парамагнітних часток за допомогою імуноаналізатора «Immulite» («Siemens», Німеччина). Вміст інсуліну досліджували за допомогою хемілюмінесцентного імуноаналізу із застосуванням аналізатора «Centaur» («Siemens», Німеччина), глюкози – глюкозооксидазним методом. Статистичне опрацювання матеріалу проведене за допомогою методів варіаційної статистики з використан-

Таблиця 1. Рівень інсулінемії та глікемії натще в чоловіків, хворих на ЦД 2 типу, залежно від рівня остеокальцину в крові

Групи пацієнтів	Показники		
	Остеокальцин, нг/мл	Глюкоза натще, ммоль/л	Інсулін натще, мОд/л
Група 1	13,01±1,24	10,71 ± 2,44	8,12 ± 1,42
Група 2	6,09±1,01	12,78 ± 2,13	11,34 ± 2,01
P	= 0,01	> 0,05	> 0,05

Примітка: P – вірогідність різниці між групами пацієнтів.

Таблиця 2. Вміст інсуліну і глюкози натще в крові жінок, хворих на ЦД типу 2 залежно від рівня остеокальцину в крові

Групи пацієнтів	Показники		
	Остеокальцин, нг/мл	Глюкоза натще, ммоль/л	Інсулін натще, мОд/л
Група 1	19,12±1,1	12,78 ± 1,65	6,01 ± 2,07
Група 2	7,52±1,68	10,94 ± 1,37	13,53 ± 1,13
P	< 0,001	> 0,05	< 0,05

Примітка: P – вірогідність різниці між групами пацієнтів.

ням стандартних пакетів статистичних розрахунків Origin 7.0. Для порівняння середніх абсолютних величин у досліджуваних групах використовувався параметричний критерій Стьюдента для незалежних і парних вибірок. Різницю вважали достовірною при P<0,05.

Результати та їх обговорення

Серед чоловіків було виділено 2 групи, в яких рівень остеокальцину, що характеризує стан остеосинтезу, вірогідно відрізнявся. Проте за рівнями інсулінемії та глікемії натще між цими групами чоловіків відмінності не було віднайдено (табл. 1).

Серед жінок також визначено групи з достовірно різним рівнем остеокальцину. Але, на відміну від чоловіків, у жінок зі знизеним ступенем остеосинтезу спостерігався вірогідно вищий рівень інсулінемії порівняно з групою з нормальним вмістом остеокальцину (табл. 2).

Аналіз даних, отриманих у різних групах пацієнтів, хворих на клінічний цукровий діабет 2 типу, породжує думку про певний парадокс – підвищення інсулінемії супроводжується зниженням процесів остеосинтезу, незважаючи на анаболічний характер дії гормону. Подальші дослідження полягатимуть у визначенні механізму процесів ослаблення формування кісткової тканини, що можуть відбуватися або внаслідок неадекватного формування матриксу, або через недостатню його кальцифікацію.

На сьогодні взаємозв'язок між рівнем остеокальцину та вуглеводним обміном остаточно не з'ясований. Враховуючи попередні дослідження на тваринах можна припустити, що остеокальцин відіграє одну з провідних ролей у координації регуляції метаболізму глюкози. Разом із тим, інсулінові рецептори на остеобластах можуть регулювати кістковий метаболізм і циркуляцію остеокальцину в крові [6]. Таким чином, ламкість кісток при цукровому діабеті 2 типу залежить від погіршення «якості» кісток більшою мірою, ніж від зменшення кісткової маси, оскільки мінеральна щільність кісток при цукровому діабеті 2 типу є навіть вищою ніж при цукровому діабеті 1 типу (можливо, внаслідок підвищення маси тіла), але рівень остеокальцину є нижчим у хворих на цукровий діабет 2 типу в постменопаузі, ніж при діабеті 1 типу [7].

Висновки

1. У жінок у постменопаузі, хворих на цукровий діабет 2 типу, віднайдено обернену залежність ступеня остеосинтезу від рівня інсулінемії: збільшення вмісту інсуліну в крові супроводжується достовірним зниженням рівня остеокальцину та порушенням кісткового метаболізму.

2. У чоловіків не віднайдено подібної закономірності, проте виділені групи хворих на цукровий діабет 2 типу, в яких рівень остеокальцину в крові вірогідно відрізняється.

3. Зниження ступеня остеосинтезу може призводити до розвитку остеопенії, переважання процесів кісткової резорбції з наступним остеолізом і негативно впливати на відновлення кісток при пошкодженні внаслідок травми чи порушення архітектоники стопи за умов діабетичної нейропатії.

Література

1. Yamaguchi T. Bone metabolism and fracture risk in type 2 diabetes mellitus (Review) / T. Yamaguchi, T. Sugimoto // *Endocr. J.* – 2011. – V. 58, N 8. – P. 613-624.
2. Saleem U. Serum osteocalcin is associated with measures of insulin resistance, adipokine levels, and the presence of metabolic syndrome / U. Saleem, T.H. Mosley, I.J. Kullo // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2010. – V. 30, N 7. – P. 1474-1478.
3. Hwang Y.C. Circulating osteocalcin level is associated with improved glucose tolerance, insulin secretion and sensitivity independent of the plasma adiponectin level / Y.C. Hwang, I.K. Jeong, K.I. Ahn, H.Y. Chung // *Osteoporos. Int.* – 2011. – Jun 9. [Epub ahead of print].
4. Villaf n-Bernal J.R. Molecular modulation of osteocalcin and its relevance in diabetes (Review) / J.R. Villafan-Bernal, S. Sanchez-Enriquez, J.F. Munoz-Valle // *Int. J. Mol. Med.* – 2011. – V. 28, N 3. – P. 283-293.
5. Serum concentrations of osteocalcin, procollagen type 1 N-terminal propeptide and beta-CrossLaps in obese subjects with varying degrees of glucose tolerance / P. Iglesias, F. Arrieta, M. Pinera [et al.] // *Clin. Endocrinol.* – 2011. – V. 75, N 2. – P. 184-188.
6. Sullivan T.R. An old friend in a new light: the role of osteocalcin in energy metabolism / T.R. Sullivan, G. Duque, A.C. Keech, M. Herrmann // *Cardiovasc. Ther.* – 2011. – Oct 5. [Epub ahead of print].
7. Christensen J.O. Bone mineral in pre- and postmenopausal women with insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetes mellitus / J.O. Christensen, O.L. Svendsen // *Osteoporos. Int.* – 1999. – V. 10, N 4. – P. 307-311.

Особенности остеосинтеза у больных сахарным диабетом 2 типа в зависимости от уровня инсулинемии

А.В. Ковальчук, В.В. Корпачев

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»

Резюме. Установлена обратная зависимость между степенью остеосинтеза и уровнем инсулинемии у женщин с сахарным диабетом 2 типа в постменопаузе. Увеличение концентрации инсулина в крови сопровождается достоверным снижением уровня остеокальцина. Среди мужчин подобной закономерности не найдено, но выделены группы с достоверно сниженным и нормальными уровнями остеокальцина в крови. Предполагается, что ослабление процессов остеосинтеза может приводить к развитию остеопении, преобладанию костной резорбции с последующим остеолізом и отрицательно воздействовать на восстановление костной ткани.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, остеокальцин, инсулин, глюкоза, пожилой возраст, пол.

Peculiarities of osteosynthesis in patients with type 2 diabetes mellitus depending on insulinemia level

A.V. Kovalchuk, V.V. Korpachev

State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, Natl Acad. Med. Sci. Ukraine», Kyiv, 04114, Ukraine

Summary. An inverse relationship between osteosynthesis degree and insulin blood level was established in females with type 2 diabetes mellitus in postmenopausal period. An increase in insulin blood level was associated with a significant reduction in osteocalcin level. In males a similar pattern was not found, but groups with a significant difference in reduced and normal osteocalcin levels were identified. It is assumed that an attenuation of osteosynthesis may lead to the development of osteopenia, predominance of bone resorption followed by osteolysis, and have a negative impact on bone recovery.

Key words: type 2 diabetes mellitus, osteocalcin, insulin, glucose, elderly, gender. ■

(Надійшло 15.05.2012)

Рівень вітаміну D і його зв'язок із вмістом глікованого гемоглобіну у хворих на цукровий діабет мешканців м. Києва

Ю.І. Комісаренко,
О.В. Антоненко

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця

Резюме. Вивчено показники рівня 25-гідроксихолекальциферолу ($25(\text{OH})\text{D}_3$), глікемії, глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}), сезонні зміни вітаміну D_3 у хворих на цукровий діабет типу 1 та 2, що мешкають у Києві. Результати досліджень свідчать про те, що в переважній більшості хворих на цукровий діабет був низький рівень $25(\text{OH})\text{D}_3$, який мав інверсивну асоціацію зі ступенем компенсації цукрового діабету. Крім того, суттєвий вплив на рівень вітаміну D_3 у хворих мали сезонні коливання.

Ключові слова: цукровий діабет 1 та 2 типу, вітамін D_3 , глікований гемоглобін, сезонні зміни.

Дефіцит вітаміну D є загальною та достатньо розповсюдженою проблемою, що має виражені клінічні наслідки [1]. Щоб стати фізіологічно активною речовиною, вітамін D_3 має бути метаболічно перетвореним. Він надходить до організму через шлунково-кишковий тракт або ж утворюється у шкірі.

Ендогенний синтез вітаміну D_3 в організмі відбувається внаслідок УФ-опромінювання (290-320 нм) шкіри, у результаті якого 7-дегідрохолестерол перетворюється в епідермісі на вітамін D_3 – холекальциферол.

З їжею людина може отримувати як вітамін D_3 , так і вітамін D_2 (ергокальциферол), але тільки невелика кількість харчових продуктів містить достатньо вітаміну D_3 . Таким чином, при поєднанні недостатнього вживання вітаміну D_3 з їжею та уникнення сонячного опромінення внаслідок неправильного стилю життя (канцерофобії, проведення більшості часу в приміщенні) не є дивним, що на сьогодні гіповітаміноз D у світі оцінюється як ендемія [2].

Вітамін D_3 , який усмоктується в кишечнику або синтезується в шкірі, з током крові потрапляє в печінку, де розподіляється між гепатоцитами та ретикулоцитами. У гепатоцитах під впливом вітаміну D_3 -25-гідроксилазних фер-

* адреса для листування (Correspondence): Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, бульвар Т. Шевченка, 13, м. Київ, 01601, Україна; e-mail: zdovado@ukr.net

ментів, що розташовані в мікросомах і мітохондріях, він перетворюється на 25-гідрокси-холекальциферол ($25(\text{OH})\text{D}_3$) – кальцидіол. А потім послідовно утворюється активна або «гормональна» форма – 1,25-дигідроксिवітамін D_3 . Визначення рівня $25(\text{OH})\text{D}_3$ вважається індикатором стану забезпеченості організму вітаміном D [3].

Відомо, що низький рівень вітаміну D_3 сприяє розвитку низки аутоімунних захворювань. Епідеміологічними дослідженнями було доведено, що вітамін D-дефіцитний статус асоціюється з цукровим діабетом (ЦД) 1 та 2 типу [4, 5]. Більше того, проспективні дослідження демонструють, що вітамін D-дефіцит може сприяти появі порушеної толерантності до глюкози та навіть розвитку ЦД [6, 7], а за наявності останнього – призводити до його декомпенсації.

Матеріали та методи

Нами було проаналізовано дані досліджень 89 хворих на ЦД віком 20 і більше років, що проходили лікування у відділеннях стаціонару міського Центру ендокринології та обміну речовин (м. Київ).

Обстежених хворих зі зниженим рівнем вітаміну D_3 було розподілено на 2 групи за рівнем $25(\text{OH})\text{D}_3$: хворі (22 хворих на ЦД 1 типу і 25 – на ЦД 2 типу), у яких вміст вітаміну був ≤ 50 нмоль/л, склали групу пацієнтів із дефіцитом вітаміну D_3 . Хворих на ЦД 1 (n=17) і 2 (n=20) типу, в яких рівень $25(\text{OH})\text{D}_3$ становив 51-75 нмоль/л, було віднесено до іншої групи.

Кількісне визначення рівня $25(\text{OH})\text{D}_3$ проводилося за допомогою імуноферментного методу з використанням наборів «25-OH D IDS OSTEIA» фірми «Immunodiagnostik, Bensheim and Biomedica», Австрія.

Статистичний аналіз отриманих результатів проводився з використанням методів варіаційної статистики з розрахунком частотних характеристик показників для якісних параметрів (p) і середніх величин для кількісних даних (середньої арифметичної – X) з оцінкою їх варіабельності (середнє квадратичне відхилення – σ).

Оцінка статистичної значимості різниці між порівнюваними групами за їх частотними характеристиками проводилась з використанням критерію Хі-квадрат (χ^2) та z-критерію. Порівняння рівнів кількісних клінічних пара-

Таблиця 1. Порівняльна оцінка рівнів вітаміну $25(\text{OH})\text{D}_3$ ($x \pm \sigma$ нмоль/л) у хворих із цукровим діабетом 1 типу залежно від сезону, ступеня тяжкості захворювання та статі

Досліджувані чинники	Рівень вітаміну $25(\text{OH})\text{D}_3$, нмоль/л	
	до 50 нмоль/л (n=22)	від 51 до 75 нмоль/л (n=17)
Сезон		
Весна	40,5±6,2	60,9±6,0
Осінь	43,8±5,9	65,8±6,2
p	0,19	0,09
Ступінь тяжкості ЦД		
Середній	46,2±6,1	65,3±6,3
Тяжкий	39,3±5,8	63,9±6,0
p	0,007*	0,55
Стать		
Чоловіки	40,4±6,1	63,6±6,2
Жінки	44,8±5,8	66,1±5,8
p	0,12	0,37
Разом	42,5±6,0	64,2±5,9
	50,7±6,5	

Примітка: тут і в таблицях 2 і 3 * – вірогідність різниці ($p < 0,05$) між групами за критерієм U Манна-Вітні.

Таблиця 2. Порівняльна оцінка рівнів вітаміну $25(\text{OH})\text{D}_3$ ($x \pm \sigma$, нмоль/л) у хворих із цукровим діабетом 2 типу залежно від сезону, ступеня тяжкості захворювання та статі

Досліджувані чинники	Рівень вітаміну $25(\text{OH})\text{D}_3$, нмоль/л	
	до 50 нмоль/л (n=25)	від 51 до 75 нмоль/л (n=20)
Сезон		
Весна	36,8±6,5	57,1±6,9
Осінь	40,7±5,9	64,8±7,5
p	p=0,12	p=0,008*
Ступінь тяжкості ЦД		
Середній	41,9±6,0	63,2±7,3
Тяжкий	35,7±6,4	58,8±6,8
p	p=0,037*	p=0,34
Стать		
Чоловіки	37,5±6,1	60,8±5,9
Жінки	39,2±6,3	63,5±6,6
p	p=0,18	p=0,37
Разом	38,6±6,2	62,4±6,1
	46,5±6,4	

метрів проводилось за критерієм U Манна-Вітні.

Статистична значимість результатів оцінювалась при заданому граничному рівні похибки першого роду (α) не вище 5% ($p < 0,05$).

Результати та обговорення

Результати досліджень свідчать, що серед обстежених хворих на ЦД 1 типу 56% мали виражений дефіцит вітаміну D_3 , а інші 44% – помірний гіповітаміноз (табл. 1). Серед усіх хворих на ЦД 1 типу мінімальний рівень вітаміну D_3

визначався при тяжкому ступені захворювання й становив $39,3 \pm 5,8$ нмоль/л ($p=0,007$). Така ж закономірність спостерігалась й у хворих на ЦД 2 типу, в яких рівень вітаміну D був найменшим при тяжкій формі та характеризувався ще меншим вмістом вітаміну D – $35,7 \pm 6,4$ нмоль/л ($p < 0,037$). Частка хворих із вираженим дефіцитом D_3 становила 55% (табл. 2).

Рівень $25(OH)D_3$ в жінок, хворих на ЦД як 1, так і 2 типу, був дещо вищим (невірогідно), ніж у чоловіків.

При порівняльній оцінці показників стану вуглеводного обміну, а саме – рівнів глюкози та глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}), у групах хворих на ЦД 1 та 2 типу з різним ступенем дефіциту вітаміну D_3 , була віднайдена інверсивна асоціація між рівнем вітаміну D_3 та HbA_{1c} (табл. 3). Найвищі рівні глікемії натще та значно

Таблиця 3. Порівняльна оцінка показників стану вуглеводного обміну в групах хворих на цукровий діабет із різним рівнем дефіциту вітаміну D_3 ($x \pm \sigma$)

Тип діабету	Показники	Рівень $25(OH)D_3$		p
		до 50 нмоль/л	від 51 до 75 нмоль/л	
1	HbA_{1c} , %	$9,1 \pm 1,1$	$8,4 \pm 0,91$	$p=0,003^*$
	Глюкоза, ммоль/л	$8,1 \pm 0,95$	$7,8 \pm 0,93$	$p=0,15$
2	HbA_{1c} , %	$10,2 \pm 1,1$	$9,6 \pm 1,0$	$p=0,01^*$
	Глюкоза, ммоль/л	$9,7 \pm 1,08$	$9,05 \pm 0,95$	$p=0,006^*$

збільшений вміст HbA_{1c} спостережено в групі хворих із вираженим дефіцитом $25(OH)D_3$, причому різниця між рівнями HbA_{1c} у групах із вираженим і помірним дефіцитом вітаміну D_3 була достовірною.

Крім того, отримані нами данні свідчать про те, що на забезпечення організму киян вітаміном D_3 впливає сезонність. Спостерігається стійка тенденція до збільшення рівня $25(OH)D_3$ в осінній період порівняно з весняним в усіх групах хворих. У групі хворих на ЦД 2 типу та помірною недостатністю вітаміну D_3 ця різниця навіть вірогідна ($p=0,008$), хоча й не досягає мінімальної необхідної межі норми. На рис. 1 та 2 чітко видно, що, поступово збільшуючись, свого максимуму рівень вітаміну D_3 досягає в липні-вересні. За своєю формою криві в групах із різним ступенем дефіциту вітаміну D_3 схожі між собою, проте максимальний рівень вітаміну у хворих на ЦД із помірним ступенем D_3 -дефіциту був закономірно вищим, ніж у хворих із тяжкою недостатністю вітаміну D_3 .

Рисунок 1. Сезонна динаміка рівня вітаміну D_3 у групі хворих із тяжкою недостатністю вітаміну (до 50 нмоль/л)

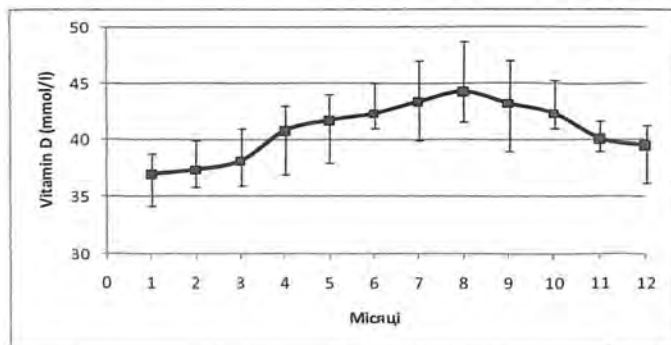
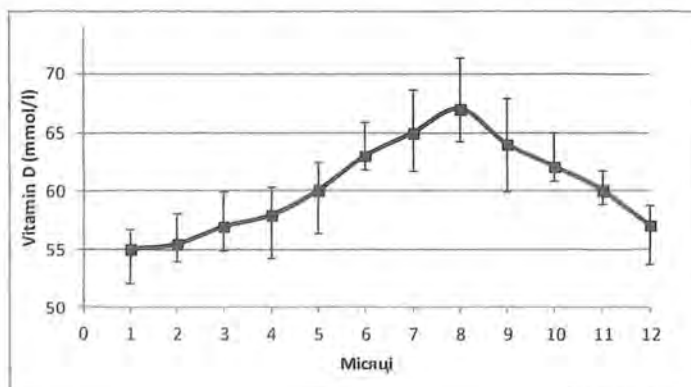


Рисунок 2. Сезонна динаміка вітаміну D_3 у групі хворих із помірною недостатністю вітаміну (51–75 нмоль/л)



Висновок

Абсолютна більшість хворих на цукровий діабет 1 та 2 типу мають знижений рівень $25(OH)D_3$, при цьому визначається різний ступінь дефіциту вітаміну D_3 – як виражений (≤ 50 нмоль/л), так і помірний (51–75 нмоль/л). Спостерігається інверсивна асоціація між рівнем $25(OH)D_3$ та ступенем компенсації цукрового діабету. Суттєвий вплив на рівень вітаміну D_3 у хворих на цукровий діабет мешканців м. Києва має сезонність.

Література

- Holick M.F. Vitamin D deficiency / M.F. Holick // N. Engl. J. Med. – 2007 – V. 357. – P. 266-281
- Wagner C.L. Does vitamin D make the world go 'round'? /

- C.L. Wagner, S.N. Taylor, B.W. Hollis // *Breastfeed Med.* – 2008. – V. 3, N 4. – P.239-250.
3. Holick M.F. Diabetes and the vitamin D connection / M.F. Holick // *Curr. Diab. Rep.* – 2008. – V. 8. – P. 393-398.
 4. Serum 25-hydroxyvitamin D concentration and subsequent risk of type 2 diabetes / C. Mattila, P. Knekt, S. Mannisto [et al.] // *Diabetes Care.* – 2007. – V.30. – P. 2569-2570
 5. Baseline serum 25-hydroxy vitamin D is predictive of future glycemic status and insulin resistance: the Medical Research Council Ely Prospective Study 1990-2000. / N.G. Forouhi, J. Luan, A. Cooper [et al.] // *Diabetes.* – 2008. – V. 57. – P. 2619-2625
 6. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis / A.G. Pittas, J. Lau, F.B. Hu, B. Dawson-Hughes // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2007. – V. 92. – P. 2017-2029.
 7. Scragg R. Third National Health and Nutrition Examination Survey. Serum 25-hydroxy vitamin D, diabetes, and ethnicity in the Third National Health and Nutrition Examination Survey / R. Scragg, M. Sowers, C. Bell // *Diabetes Care* – 2004. – V. 27. – P. 2813-2818.

Уровень витамина D и его связь с содержанием гликированного гемоглобина у больных сахарным диабетом жителей г. Киева

Ю.И. Комиссаренко, О.В. Антоненко

Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца

Резюме. Изучены показатели уровня 25-гидроксиголекальциферола (25(OH)D₃), гликемии, гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), сезонные изменения витамина D₃ у больных сахарным

диабетом типа 1 и 2, проживающих в Киеве. Результаты исследований свидетельствуют о том, что подавляющее большинство больных сахарным диабетом имели низкий уровень 25(OH)D₃, при инверсивной ассоциации со степенью компенсации сахарного диабета. Кроме этого, существенное влияние на уровень витамина D₃ у больных оказывали сезонные изменения.

Ключевые слова: сахарный диабет типа 1 и 2, витамин D₃, гликированный гемоглобин, сезонные изменения.

Association between HbA1c levels and Vitamin D status in diabetes mellitus patients residents of Kyiv

Yu.V. Komisarenko, O.V. Antonenko

O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Summary. The authors have determined the 25-hydroxyvitamin D, glycemia, HbA1c, and seasonal changes in vitamin D3 in patients with type 1 and 2 diabetes mellitus residents of the City of Kyiv. The results of investigations suggest that most of patients had low levels of 25(OH)D3 in the presence of an inverse association with the degree of diabetes mellitus compensation. Seasonal changes in vitamin D3 status have also been observed.

Key words: type 1 and 2 diabetes, vitamin D₃, HbA_{1c}, seasonal variation.

(Надійшла 17.05.2012)

Дослідження хіміко-фармацевтичних властивостей розчину для ін'єкцій інгібітора функції надниркових залоз о,п'-ДДД (хлодитану)

Я.Г. Бальон^{1*},
О.В. Сімуров¹,
С.М. Гурєєва²

¹ Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»;

² ПАТ «Фармак»

Резюме. Досліджено хіміко-фармацевтичні властивості 5% розчину для ін'єкцій інгібітора функції надниркових залоз о,п'-ДДД (хлодитану), які регламентують такі показники: опис, ідентифікація, прозорість, кольоровість, механічні включення, супровідні домішки, об'єм, що витягується, стерильність, бактеріальні ендотоксини, аномальна токсичність, кількісне визначення, умови зберігання та термін придатності. Ці показники досліджувались згідно з вимогами Державної фармакопеї України (ДФУ) і були використані для створення аналітичної нормативної документації на ін'єкційний розчин о,п'-ДДД (хлодитану).

Ключові слова: ін'єкційний розчин о,п'-ДДД, хлодитан, кора надниркових залоз, показники, методи контролю, аналітична нормативна документація.

Уперше створено розчинну лікарську форму інгібітора функції кори надниркових залоз (КНЗ) – о,п'-ДДД (хлодитану) для внутрішньовенного введення при лікуванні хвороби Іценка-Кушинга та злоякісних пухлин КНЗ. Ці захворювання КНЗ належать до хвороб, які безпосередньо загрожують життю хворо-

го. Тяжкість стану хворого пов'язана як із загальною онкологічною симптоматикою, так і з гормональною гіперфункцією, яка може самостійно бути причиною смерті. Тому актуальною залишається проблема лікування значених форм патології як із метою усунення гіперфункції гормонів, так і для позбавлення хворого від пухлини та її метастазів. Доведено клінічну ефективність застосування інгібіторів функції КНЗ, які спричиняють цитотоксичний вплив на неї [1, 2]. Найбільшу

* адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна; e-mail: zdovado@ukr.net

адренкортиколітичну активність на сьогодні проявляє орто, пара-дихлордифенілдіхлоретан (о,п'-ДДД, хлодитан, мітотан, лізодрен), який застосовують у вигляді таблеток [3]. Розроблено комбінований медикаментозно-хірургічний метод лікування цих захворювань із використанням адреналектомії та хлодитану [4, 5]. Для досягнення стійкого клінічного ефекту необхідно застосовувати хлодитан перорально протягом кількох місяців (максимальна добова доза 8-10 г), причому курси лікування необхідно повторювати. Ефект лікування цим препаратом залежить від індивідуальної реактивності хворого, а також від морфологічного та функціонального стану КНЗ. У деяких хворих може розвиватись резистентність до хлодитану, у цих випадках без операції не обійтись. Застосування препарату призводить до нормалізації функції КНЗ більш ніж у 90% випадків. При пероральному використанні високих доз хлодитану спостерігаються деякі побічні ускладнення – нудота, блювання, свербіж шкіри, діарея, атаксія, лейкопенія, гінекомастія та ін. [6, 7]. Крім того, треба зазначити, що внаслідок своєї ліпофільності хлодитан при пероральному застосуванні має невисоку біодоступність. З метою підвищення терапевтичної ефективності хлодитану, зниження його дозування та зменшення побічної дії запропонована розчинна лікарська форма препарату для внутрішньовенного введення, яка не має світових аналогів [8].

Слід зазначити, що за параметрами гострої токсичності розчин о,п'-ДДД для ін'єкцій є малотоксичним [9], він виявляє активність інгібітора функції КНЗ як у культурі КНЗ людини (*in vitro*), так і в собак при внутрішньовенному введенні (*in vivo*), що є визначальним для подальших клінічних досліджень цієї форми препарату [10].

Важливим етапом подальших досліджень було експериментальне визначення основних хіміко-фармацевтичних показників, які є необхідними для створення аналітичної нормативної документації на розчин для ін'єкцій 50 мг/мл відповідно до вимог ДФУ [11].

Матеріали та методи

Об'єктом дослідження було обрано 5% розчин о,п'-ДДД (хлодитану) в суміші розчинників пропіленгліколю, спирту етилового, N,N-диметилацетаміду у співвідношенні 7:2:1.

Ці розчинники та співвідношення застосовуються для створення лікарських препаратів [12]. Специфікація на 5% розчин для ін'єкцій о,п'-ДДД (хлодитану) починається з опису: органолептично встановлено, що розчин є прозорою безбарвною рідиною зі слабким специфічним запахом. Важливим показником розчину діючої субстанції є його ідентифікація. Її проводять за ультрафіолетовим спектром 0,02% розчину в області від 220 до 350 нм, що має максимум поглинання при 261 ± 1 нм, 268 ± 1 нм та 275 ± 1 нм (спектрофотометр Simadzu UV 3100). Якісною реакцією для розчину є характерна реакція на хлориди. Для цього сухий залишок 0,1 г після випаровування 5 мл суміші розчинників спікають із сумішшю для спікання [13] (2,5 г безводного вуглекислого натрію розтирають із 4,5 г безводного вуглекислого калію та 2,5 г нітриту калію). Отриманий сплав розчиняють у 10 мл води, фільтрують. Фільтрат дає характерну реакцію на хлориди (ДФУ, 2.3.1, с. 73).

Розчин має бути прозорим (ДФУ, 2.2.1, с. 15) і безбарвним, або забарвлення – не інтенсивніше за еталон ВУ7 (ДФУ, 2.2.2, с. 15).

Розчин випробовують на наявність механічних включень. Візуально оцінюють наявність рухомих нерозчинних часток у розчині за допомогою спеціального обладнання (ДФУ, 2.9.20, с.166). Наявності механічних включень в ін'єкційному розчині о,п'-ДДД (хлодитану) не виявлено.

Випробування на «супутні домішки» проводять методом тонкошарової хроматографії (ДФУ, 2.2.27, с. 41), використовуючи хроматографічні пластини Silicagel 60 фірми «Merck» (Німеччина) на алюмінієвій основі розміром 10x15 см і товщиною шару 0,20 мм. Готують такі розчини.

Випробувальний розчин. Ін'єкційний розчин (8 мл) препарату випарюють при температурі від 100 до 105 °С і вакуумі 2 мм рт. ст. до сухого залишку та охолоджують. До залишку додають 5 мл ацетону, ретельно перемішують протягом 2 хв скляною паличкою до повного розчинення осаду.

Розчин порівняння (а). 0,2 г п,п'-ДДД розчиняють в ацетоні й доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл.

Розчин порівняння (б). 0,5 мл розчину порівняння (а) доводять ацетоном до об'єму 10 мл і перемішують.

Розчин порівняння (в). 5 мл розчину по-

рівняння (б) доводять ацетоном до об'єму 10 мл і перемішують.

Розчини використовують свіжоприготованими.

На лінію старту хроматографічної пластини наносять 50 мкл (4000 мкг о,п'-ДДД) випробувального розчину, 10 мкл (10 мкг п,п'-ДДД) розчину порівняння (б) і 10 мкл (5 мкг п,п'-ДДД) розчину порівняння (в). Пластину сушать на повітрі до зникнення запаху ацетону, поміщають у камеру з сумішшю розчинників етилацетат-гексан (5:95) і хроматографують методом вертикального елюювання. Коли фронт розчинників пройде 10 см від лінії старту, пластину виймають із камери, сушать у струмені теплого повітря та переглядають в УФ-світлі з довжиною хвилі 254 нм.

На всіх хроматограмах на одному рівні присутні тільки плями випробувального розчину та відповідні за розміром плями розчинів порівняння, що свідчить про відсутність супутніх домішок і відповідність зразків вимогам ДФУ (2.2.27, с. 41).

Результат аналізу вважають вірогідним, якщо на хроматограмі чітко видно пляму розчину порівняння (в).

Об'єм, що витягується, має відповідати вимогам ДФУ (2.9.17, с. 164) – у контейнері повинно міститися не менше 10,5 мл розчину.

Для одержання стерильного розчину була запропонована стерилізація в паровому стерилізаторі при температурі 121 °С протягом 15 хв. Перевірка придатності цього методу проводилась у лабораторії мікробіологічного контролю ПАТ «Фармак». Випробування проводилось в асептичних умовах (зона А, клас В) згідно з вимогами ДФУ, розділ 2.6.1. Для дослідження були використані ламінарна шафа HSP 18 «Негаеус», стеритест-компакт «Millipore», інкубатори UB 12, BK 6160, «Kendro», фільтрувальні системи стеритест TZHV LA 210 «Millipore». Як живильні середовища застосовувались: тіогліколове (Thio), соєво-казеїновий бульйон (TSB), розчин 1 г/л пептону казеїнового, соєво-казеїновий агар (TSA), розчин 9 г/л натрію хлориду, колумбійський агар. Посів на живильні середовища проводили методом мембранної фільтрації з використанням стерильних одноразових систем TZHV LA 210. Вміст 20 флаконів розчину для ін'єкцій 50 мг/мл по 10 мл кожний (200 мл) пропускали через 2 стерильні мембранні фільтри, попередньо зволожені стерильним

розчином 1 г/л пептону казеїнового. Після закінчення фільтрації кожний мембранний фільтр відмивали п'ятьма порціями по 100 мл стерильного розчину 1 г/л пептону казеїнового.

Для перевірки придатності методики випробування в останню порцію промивної рідини об'ємом 200 мл вносили 2 мл суспензії відповідного штаму мікроорганізмів (*Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027, *Clostridium sporogenes* ATCC 9404, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Candida albicans* ATCC 10231, *Aspergillus niger* ATCC 16404) з концентрацією не більше 100 КУО/мл, струшували для рівномірного розподілу клітин і фільтрували крізь два мембранні фільтри стеритесту.

Після закінчення фільтрації каністри стеритесту заповнювали тіогліколовим середовищем або середовищем із соєво-казеїновим бульйоном відповідно до внесених тест-штамів мікроорганізмів, рекомендованих для кожного живильного середовища.

Для контролю експерименту крізь два мембранні фільтри стеритесту фільтрували таку ж кількість розчину 1 г/л пептону казеїнового з такою ж концентрацією відповідних тест-штамів мікроорганізмів та заповнювали живильними середовищами (позитивний контроль).

Усі посіви інкубували одночасно при відповідних температурах згідно з вимогами ДФУ: посіви в тіогліколовому середовищі при температурі від 30 до 35 °С; посіви в соєво-казеїновому середовищі при температурі від 20 до 25 °С. Тривалість інкубації становила не більше 5 діб для всіх посівів. Придатність методики визначали при порівняльній оцінці інтенсивності росту тест-культур у випробуваннях із препаратом та без нього.

Оцінка біологічної чистоти препарату проводилась за кількістю бактеріальних ендотоксинів, значення вмісту яких подається в міжнародних одиницях (МО) і аналізується методом «Гелеутворення: граничне випробування» відповідно до вимог ДФУ (2.6.14, с. 127 метод А-В). У досліджах використовувались реактиви та стандарти фірми «Assoc/ of Cape Cod Incorp», лізат амебоцитів (Pyrotell) з чутливістю 0,03 ЕО/мл, розведений на буфері 0,2 М трис(гідрокси-метиламінометан) гідрохлориду. Виявлено, що дослідні зразки 5% розчину для ін'єкцій о,п'-ДДД (хлодитану) у мак-

симально допустимому розведенні не містять чинників, які здатні впливати на кінетику взаємодії гідролізату амебоцитів і ліпополісахаридного компоненту ендотоксинів. Крім того, було встановлено, що фактичний вміст ендотоксинів в аналізованих зразках препарату був значно нижчим від граничної концентрації, обчисленої теоретично (3,5 МО/мл). На підставі проведених досліджень розділ "бактеріальні ендотоксини" згідно з вимогами ДФУ (2.6.14, с.127) подано в такій редакції – Гранична концентрація ендотоксинів має не перевищувати 3,5 МО/мл.

Аномальна токсичність визначалась згідно з вимогами ДФУ (2.6.9, с. 109). Кожній із 5 здорових мишей внутрішньочеревинно вводять по 1 мл ін'єкційного розчину о,п'-ДДД, а контрольній групі – по 1 мл стерильного фізіологічного розчину. За станом тварин спостерігають упродовж семи діб. За цей час усі миші залишилися живими, й у них не спостерігалося ознак зміни рухливості, споживання їжі та води. Це свідчить про те, що цей розчин є нетоксичним, і тест-доза при аномальній токсичності складає 50 мг о,п'-ДДД в 1 мл на 1 мишу.

Кількісне визначення діючої субстанції в розчині проводилось згідно з вимогами ДФУ (5.3.1, с. 67) методом газової хроматографії на хроматографі «Хром-5» (Чехія) з полум'яно-іонізаційним детектором за таких умов: колонка з нержавіючої сталі довжиною 1,5 м і діаметром 3 мм, нерухома фаза – 5% SE-30 на хроматоні N-AW, зернистість від 0,125 до 0,160 мм, газ-носії – гелій, швидкість газу-носія 50 мл/хв, температура термостата – 190 °С, температура випаровувача – 270 °С, об'єм проби, що вводилася, – 10 мкл, розчин порівняння – 5% розчин п,п'-ДДД.

Для приготування розчину порівняння спочатку готують суміш розчинників – 70% пропіленгліколя, 20% етанолу і 10% N,N-диметлацетаміду. Далі в мірну колбу на 100 мл поміщають 5±0,01 г п,п'-ДДД (стандарт), додають 50 мл суміші розчинників, енергійно струшують до повного розчинення й доводять об'єм до мітки.

Попеременно хроматографують 1 мкл випробуваного розчину та 1 мкл розчину порівняння не менше, ніж 5 разів. Сумарний сигнал розчинників, який з'являється на початку хроматографування, не береться до уваги, а площі всіх отриманих піків сумують і знаходять їх середню величину – $S_{\text{ст}}$ і S_x . За отриманими

даними визначають вміст о,п'-ДДД в 1 мл розчину за формулою:

$$m_x = S_x \times m_{\text{ст}} / S_{\text{ст}}$$

де, S_x – середнє значення площі піків досліджуваного зразка, $S_{\text{ст}}$ – середнє значення площі піків стандарту, $m_{\text{ст}}$ – маса (г) наважки стандарту в 1 мл розчину, m_x – маса (г) діючої субстанції в 1 мл розчину.

Відносне стандартне відхилення площі піків о,п'-ДДД не повинно перевищувати 2 %.

Вміст о,п'-ДДД в 1 мл розчину повинен бути від 0,049 до 0,051 г.

П'ять контейнерів розчину для ін'єкцій 50 мг/мл по 10 мл кожний зберігались у холодильнику та п'ять – при температурі від 15 до 25 °С. При зберіганні в холодильнику в двох контейнерах діюча субстанція випала в осад, тому розділ зберігання подано в такій редакції – у захищеному від сонця місці при температурі від 15 до 25 °С.

Стерильний 5% розчин о,п'-ДДД було закладено на початку 2009 р. для визначення його терміну придатності. При закладанні розчин був прозорий, безбарвний, без механічних включень. Через кожні три місяці зберігання проводилось візуальне обстеження зразків (прозорість, кольоровість), проводилось дослідження на наявність механічних включень, супутніх домішок, стерильність, кількісне визначення діючої субстанції в розчині, ідентичність розчину доводилася якісною реакцією на хлориди та УФ-спектроскопією. Протягом 3 років зберігання ніяких змін розчину не було зареєстровано. Визначення терміну придатності ін'єкційного розчину о,п'-ДДД триває.

Результати та їх обговорення

Для ідентифікації розчину була запропонована характерна реакція на хлориди із застосуванням суміші для спікання, яка наведена в фармакопеї РФ [13], на жаль, вона відсутня в ДФУ, хоча необхідність її очевидна. Теоретично при стерилізації розчину в паровому стерилізаторі при 121 °С можуть утворюватися естерні сполуки або продукти дегідрохлорування – 1-(о-хлорфеніл)-1-(п-хлорфеніл)-2-хлоретилен. Комплексними дослідженнями (УФ-спектроскопія, мас-спектрометрія, тонкошарова та газова хроматографії) було дове-

Таблиця 1. Визначення концентрації інокулята

Назва тест-штамів мікроорганізмів	Середовище	Кількість КУО на кожній із 2 чашок	Концентрація інокулята (середнє з 2 чашок)
Staphylococcus aureus ATCC 6538	TSA	37 ; 44	42
Pseudomonas aeruginosa ATCC 9027	TSA	62 ; 63	63
Clostridium sporogenes ATCC 19404	Колумб. агар	60 ; 75	72
Bacillus subtilis ATCC 6633	TSA	20 ; 29	25
Candida albicans ATCC 10231	TSA	85 ; 79	82
Aspergillus niger ATCC 16404	TSA	30 ; 34	32

Таблиця 2. Визначення кількості мікроорганізмів у суспензії для інокуляції

Назва тест-штамів мікроорганізмів	Середовище	Температура інкубації, °С	Облік результатів	
			Кількість КУО на кожній із 2 чашок	Посівна доза
Staphylococcus aureus ATCC 6538	TSA	32,5	37; 44	42
Pseudomonas aeruginosa ACC 9027	TSA	32,5	62; 63	63
Clostridium sporogenes ATCC 19404	Колумб. агар	32,5	60; 75	72
Bacillus subtilis ATCC 6633	TSA	32,5	20; 29	25
Candida albicans ATCC 10231	TSA	22,5	85; 79	82
Aspergillus niger ATCC 16404	TSA	22,5	30; 34	32

дено, що розчин у цих умовах не зазнає ніяких змін. Проводилась перевірка цього способу стерилізації методом мембранної фільтрації, результати проведених досліджень наведено в **табл. 1-3**.

Слід зазначити, що препарат в умовах проведення випробування проявив антимікробну дію, яка для тест-штамів *Candida albicans* ATCC 10231 та *Bacillus subtilis* ATCC 6633 не була нейтралізована промиванням фільтру п'ятьма порціями по 100 мл стерильного розчину 1 г/л пептону казеїнового. Відповідно до вимог ДФУ [11], розділ 2.6.1, загальний об'єм промивної рідини не має перевищувати п'яти порцій по 200 мл, навіть у тому разі, коли при перевірці придатності методики встановлено, що такий режим відмивання мембранних фільтрів не дозволяє повністю усунути антимікробну активність лікарського засобу. Усі живильні середовища і рідини було перевірено на стерильність і наявність ростових властивостей, а в тест-штамах мікроорганізмів визначено концентрацію інокулята (**табл. 1**).

Кількість мікроорганізмів у суспензії для інокуляції наведено в **табл. 2**. Результати перевірки методики випробування на

стерильність наведено в **табл. 3**. Слід зауважити, що протягом 14 діб як у тіогліколевому середовищі, так і в середовищі соєво-казеїнового бульйону спостерігалась відсутність бактеріостатичної та фунгістатичної дії препарату. Інтенсивність росту мікроорганізмів у присутності та відсутності препарату була однаковою.

На основі проведених хіміко-фармацевтичних досліджень створена аналітична нормативна документація на о,п'-ДДД,

розчин для ін'єкцій 50 мг/мл, із специфікацією, що подана в **табл. 4**.

Висновок

Досліджено хіміко-фармацевтичні властивості ін'єкційного розчину о,п'-ДДД згідно з вимогами Державної фармакопеї України, на основі яких створено аналітичну нормативну документацію на препарат.

Література

1. Комиссаренко В.П. Ингибиторы функции надпочечных желез / В.П. Комиссаренко, А.Г. Резников, Киев: Здоров'я. – 1972. – 374 с.
2. Ингібітори гормонотворення в надниркових залозах та їх застосування у клінічній практиці / М.Д. Тронько, І.В. Комісаренко, Я.Г. Бальон [та ін.] // Журн. АМН України. – 2010. – Т.16, № 2. – С. 271-287.

Таблиця 3. Результати перевірки придатності методики випробування на стерильність

Назва тест-штамів мікроорганізмів	Середовище	Температура інкубації, °С	Наявність та інтенсивність росту тест-культур (р), +	
			З препаратом. Відмивання порціями 5 по 100 мл	Без препарату (позитивний контроль)
Staphylococcus aureus ATCC 6538	Thio	32,5	P+++	P+++
Pseudomonas aeruginosa ATCC 9027	Thio	32,5	P+++	P+++
Clostridium sporogenes ATCC 19404	Thio	32,5	P+++	P+++
Bacillus subtilis ATCC 6633	TSB	32,5	н/р*	P+++
Candida albicans ATCC 10231	TSB	22,5	н/р*	P+++
Aspergillus niger ATCC 16404	TSB	22,5	P+++	P+++

Примітка: *Відповідно до вимог ДФУ 2.6.1, загальний об'єм промивної рідини не має перевищувати 5 порцій по 200 мл.

Таблиця 4. Специфікація

Пункти	Назва показника	Допустимі межі	Методи контролю
1	Опис	Прозора безбарвна рідина зі слабким специфічним запахом.	За п.1 ДФУ органолептично
		УФ-спектр 0,02% розчину в області від 220 до 350 нм має максимуми поглинання при 261±1 нм, 268±1 нм, 275±1 нм.	
2	Ідентифікація	5 мл розчину препарату випарюють до утворення сухого залишку. 0,1 г отриманої маси сплавляють із 0,5 г суміші для спікання (2,5 г безводного вуглекислого натрію розтертого з 4,5 г безводного вуглекислого калію і 2,5 г нітригу калію). Отриманий сплав дає характерну реакцію на хлориди	За п.2, ДФУ* 2.2.25 За п.2, ДФУ* 2.3.1
3	Прозорість	Має бути прозорим	За п.3, ДФУ* 2.2.1
4	Кольоровість	Має бути безбарвним або забарвлення не інтенсивніше за еталон ВУ,	За п.4, ДФУ* 2.2.2, метод II
5	Механічні включення	Має відповідати вимогам	За п.5, ДФУ* 2.9.20
6	Супровідні домішки	На хроматограмі випробуваного розчину спостерігається пляма, що розміщена на рівні плями розчину порівняння.	За п.6, ДФУ* 2.2.27 (метод ТШХ)
7	Об'єм, що витягується	Має відповідати вимогам	За п.7, ДФУ* 2.9.17
8	Стерильність	Препарат повинен бути стерильним	За п.8, ДФУ* 2.6.1
9	Бактеріальні ендотоксини	Гранична концентрація ендотоксинів становить 3,5 МО на 1 мл	За п.9, ДФУ* 2.6.14, метод А
10	Аномальна токсичність	Тест-доза: 50 мг о,п'-ДДД в 1 мл на 1 мишу	За п.10, ДФУ* 2.6.9
11	Кількісне визначення о,п'-ДДД	Від 0,049 до 0,051 г в 1 мл препарату	За п.11 (метод газової хроматографії)
12	Зберігання	У щільно закупореному контейнері, у захищеному від світла місці при температурі від 15 до 25 °С	

* - діюче видання.

3. Хлодитан / В.П. Комиссаренко, А.Г. Резников, И.В. Комиссаренко, Я.Г. Бальон // Хим.-фарм. журн. – 1977. – Т.11, № 9. – С.146-149.
4. Кваченюк А.М. Хлодитанотерапія адренокартикального раку / А.М. Кваченюк // Лікарська справа. – 2004. - № 8. – С. 64-67.
5. Комиссаренко И.В. Фармакотерапия опухолей коркового вещества надпочечных желез / И.В. Комиссаренко, С.И. Рыбаков // Фармакол. вісн. – 2000. - № 1. – С. 50-53.
6. Бальон Я.Г. Деякі досягнення у створення лікарських засобів для лікування ендокринної патології / Я.Г. Бальон, В.В. Корпачев // Ендокринологія. – 1996. – Т.1, № 1. – С. 25-31.
7. Машковский М.Д. Лекарственные средства (хлодитан). / М.Д. Машковский, Москва: ООО Новая волна, 2005. – 1200 с.
8. Пат. 94543, Україна Спосіб одержання ін'єкційного розчину 1-(орто-феніл)-1-(пара-феніл)-2,2-дихлоретану (хлодитану), який є інгібітором функції кори надниркових залоз / Бальон Я.Г., Резніков О.Г., Тронько М.Д. [та ін.]; заявник і патентовласник ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комиссаренка НАМН України». - опубл. 10.05.2011, Бюл. № 9.
9. Бальон Я.Г. Дослідження гострої токсичності паренте-

ральної форми о,п'-ДДД (хлодитану) / Я.Г. Бальон, В.В. Ховака, О.В. Сімуров // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2010. - № 3 (16). – С. 12-16.

10.-13.*

Investigation of chemical-pharmaceutical properties of the adrenal glands inhibitor injection o,p'-DDD (chloditan)

Ya.G.Bal'on¹, A.V.Simurov¹, S.N.Gureeva²

¹State Institution «V.P.Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, Natl. Acad. Med.Sci. of Ukraine», Kyiv, 04114, Ukraine

²«Farmak», Kyiv, 04080, Ukraine

Summary. There were studied chemical and pharmaceutical properties of an inhibitor of adrenal gland function o,p'-DDD (chloditan) 5% solution for injection, which regulate the following indicators: description, identification, transparency, color, solid particles, associated impurities, the amount of which is extended, sterility, bacterial endotoxins, abnormal toxicity, quantification, storage conditions and expiry date. These parameters were investigated in accordance with the requirements of State Pharmacopoeia of Ukraine (SPU) and were used to create an analytical standard documentation for injectable o,p'-DDD (chloditan).

Key words: injectable o,p'-DDD, chloditan, adrenal cortex, the indicators, methods of control, analytical normative documentation.

(Надійшла 2.04.2012)

Особливості ліпідного обміну та стану комплексу інтима-медіа в жінок постменопаузального віку з гіпертонічною хворобою на тлі субклінічного гіпотиреозу

О.І. Мітченко*,
В.Ю. Романов,
М.В. Гвоздик

Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска НАМН України»

Резюме. Проведені дослідження зв'язку субклінічного гіпотиреозу з порушенням ліпідного обміну та ураженням сонних артерій (потовщення комплексу інтима-медіа та наявність атеросклеротичних бляшок). Обстежено 161 пацієнта жіночої статі (середній вік $63,02 \pm 7,75$ років) із гіпертонічною хворобою, у 47 з яких діагностовано субклінічний гіпотиреоз (некомпенсований), у 42 – субклінічний гіпотиреоз (компенсований на тлі прийому левотироксину натрію), у 27 – уперше виявлений маніфестний гіпотиреоз і 45 жінок контрольної групи з непорушеною функцією щитоподібної залози. Встановлена наявність тісного зв'язку між субклінічним гіпотиреозом, атерогенною дисліпідемією та ураженням сонних артерій. Виявлено, що для жінок із гіпертонічною хворобою та субклінічним гіпотиреозом на тлі прийому левотироксину натрію були характерними нижчі рівні загального холестерину та холестерину ліпопротеїдів низької щільності, кращий добовий профіль артеріального тиску та менші величини товщини комплексу інтима-медіа.

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, атеросклероз сонних артерій, дисліпідемія, комплекс інтима-медіа, метаболічний синдром, субклінічний гіпотиреоз.

В останні десятиліття у структурі захворюваності та смертності населення України провід-

не місце належить хворобам системи кровообігу, якими у 2010 р. було зумовлено 66,6% всіх смертей [1]. Одним із пріоритетних завдань сучасної кардіології є виявлення та усунення факторів ризику розвитку серцево-судинних захворювань, а також розробка методів їх про-

* адреса для листування (Correspondence): ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска НАМН України», вул. Народного Ополчення, 5, м. Київ, 03151, Україна; zdovado@ukr.net

філактики та лікування. Повною мірою цьому завданню відповідає дослідження впливу дисфункції щитоподібної залози на серцево-судинні захворювання, адже в структурі ендокринних захворювань України саме патологія щитоподібної залози посідає перше місце – 46,67% (друге місце належить цукровому діабету – 31,88%) [2].

Серед усіх форм тиреоїдної дисфункції найчастіше зустрічається субклінічний гіпотиреоз (СГ), поширеність якого в загальній популяції становить від 1,2 до 15% залежно від віку та статі обстежених, у середньому – 6%, тоді як маніфестний гіпотиреоз (МГ) виявляється тільки у 2-3% населення [3]. За даними Американської Асоціації Ендокринологів, СГ зустрічається в 3% чоловіків незалежно від віку й значно частіше в жінок – 10%, а у віковій групі понад 60 років зростає до 20%. Вагомість даної патології обумовлена тим, що впродовж одного року у 5-15% пацієнтів СГ переходить у МГ, причому в 70% хворих із появою серцево-судинних симптомів [4].

На сьогоднішній день встановлено численні механізми впливу гіпотиреозу на кардіометаболічні фактори ризику, продовжують накопичуватися дані стосовно його впливу на розвиток атеросклерозу та серцево-судинний континуум. Загальновідомими є розвиток на тлі МГ атерогенної дисліпідемії, діастолічної гіпертензії, що здатні призводити до прогресування атеросклерозу та зростання смертності від серцево-судинних захворювань [5, 6], тоді як вплив на серцево-судинну систему СГ досліджено ще недостатньо. Таким чином, проблема субклінічних порушень функції щитоподібної залози є порівняно новою, адже її широке вивчення стало можливим тільки після запровадження високочутливих методів лабораторної діагностики.

Критерієм постановки діагнозу СГ є нормальний рівень вільного тироксину (vT_4) на тлі помірно підвищеного рівня тиреотропного гормону (ТТГ) – від 4,01 до 10 мОд/л, при нормі 0,4-4,0 мОд/л (рис.) [3].

СГ та МГ мають спільну етіологію, у більшості випадків – це автоімунний тиреоїдит, лікування ^{131}I та струмектомія [3].

На сьогоднішній день, вплив СГ на серцево-судинні захворювання активно вивчається, однак дані щодо наявності такого зв'язку – суперечливі. Відомо, що гіперхолестеринемія є одним із найпотужніших факторів ризику розвитку серцево-судинних ускладнень [8], і більшість авторів пов'язують СГ із підвищеним рівнем холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХсЛПНЩ) і тригліцеридів [9-13]. Разом із тим, Vierharrer Н. та співавт. було отримано протилежні дані [14].

Проведено низку досліджень, в яких вивчався вплив СГ на товщину комплексу інтимедіа (КІМ) загальної сонної артерії (ЗСА), потовщення якого є раннім маркером розвитку атеросклерозу та незалежним предиктором серцево-судинних ускладнень [15, 16]. Зв'язок між товщиною КІМ та серцево-судинними подіями вперше було продемонстровано в дослідженні Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor, в якому відмічалось зростання на 11% ризику розвитку інфаркту міокарда (ІМ) на кожні 0,1 мм потовщення КІМ сонних артерій [17]. У дослідженні ARIC протягом 15 років спостерігали 13145 осіб й встановили, що на кожних 0,19 мм приросту КІМ сонних артерій ризик смерті або ІМ збільшувався на 36% [18].

На сьогоднішній день дані щодо зв'язку СГ і товщини КІМ ЗСА є суперечливими. Так, F. Mozzanі та ін. опублікували дані про наявність потовщення КІМ у пацієнтів із СГ й зменшення товщини КІМ після 6-місячного прийому левотироксину натрію [19]. Схожі результати отримали й інші автори після обстеження пацієнтів із СГ [20-22]. Проте існують також

Рисунок. Лабораторна діагностика гіпотиреозу [7] (ТТГ – тиреотропний гормон, vT_4 – вільний тироксин)



дослідження, в яких не було виявлено зв'язку між СГ та товщиною КІМ ЗСА [23-27].

Таким чином, дані щодо зв'язку СГ з дисліпідемією та атеросклерозом сонних артерій досить суперечливі, тому необхідні додаткові дослідження здатності СГ спричиняти дисліпідемію та призводити до прогресування атеросклерозу і, як наслідок, підвищувати серцево-судинну смертність.

Метою даної роботи було дослідити особливості ліпідного обміну та стан ранніх маркерів атеросклерозу (товщини КІМ і наявності атеросклеротичних бляшок у сонних артеріях) у жінок із артеріальною гіпертензією на тлі субклінічного гіпотиреозу.

Матеріали та методи

Обстежено 161 пацієнта жіночої статі з гіпертонічною хворобою (ГХ) – середній вік $63,02 \pm 7,75$ років, які склали такі клінічні групи:

1 група (контрольна група) – 45 жінок із ГХ та еутиреозом (середній вік $62,60 \pm 7,07$ років, середній рівень ТТГ – $1,62 \pm 0,84$ мОд/л);

2 група (група дослідження) – 47 жінок із ГХ і СГ (середній вік $63,11 \pm 8,50$ років, середній рівень ТТГ – $5,81 \pm 1,43$ мОд/л);

3 група (група дослідження) – 42 жінки з ГХ і компенсованим на тлі прийому левотироксину натрію («Еутирокс» виробництва компанії Nyscomed, середня добова доза $79,73 \pm 38,11$ мкг) СГ (середній вік $61,86 \pm 8,83$ років, середній рівень ТТГ – $2,38 \pm 1,42$ мОд/л).

4 група (група дослідження) – 27 жінок із ГХ і МГ, який уперше було діагностовано у відділі дисліпідемій ДУ ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска НАМН України» (середній вік $62,52 \pm 8,70$ років, середній рівень ТТГ – $12,43 \pm 7,74$ мОд/л);

Для оцінки функціонального стану щитоподібної залози всім пацієнтам проводилося визначення рівнів в T_4 та ТТГ імунохемилюмінесцентним методом [28].

Критерій постановки діагнозу «субклінічний гіпотиреоз» – нормальний рівень T_4 та помірно підвищений рівень ТТГ – від 4,01 до 10 мОд/л. Критерій постановки діагнозу «маніфестний гіпотиреоз» – значне підвищення рівня ТТГ – понад 10 мОд/л або помірне підвищення ТТГ – від 4,01 до 10 мОд/л при зниженні рівня T_4 [3].

Метаболічний синдром (МС) верифікували згідно з критеріями консенсусу по метаболіч-

ному синдрому 2009 р. (International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention, National Heart, Lung, and Blood Institute, American Heart Association, World Heart Federation, International Atherosclerosis Society, International Association for the Study of Obesity) для європейської популяції – за наявності, як мінімум, трьох з п'яти компонентів МС [29].

Дослідження сонних артерій проводилося на ультразвуковому діагностичному апараті «Medison SonoAce 9900» згідно з Консенсусом Американського Товариства Ехокардіографістів 2008 р. Відповідно до Консенсусу, товщина КІМ ЗСА розраховувалася як середнє значення трьох вимірів, які проводились на відстані 1 см від біфуркації сонної артерії на задній стінці. Товщина КІМ окремо вимірювалася для правої та лівої ЗСА, нормальним вважався показник до 0,9 мм, а значення від 0,9 до 1,3 мм розцінювалось як потовщення КІМ. З метою виявлення атеросклеротичних бляшок проводилося ультразвукове обстеження екстракраніальних відділів сонних артерій на всій протяжності локації каротид. Бляшка діагностувалася при товщині КІМ понад 1,3 мм або якщо товщина КІМ на 50% перевищувала товщину прилеглих ділянок [30, 31].

Опрацювання даних дослідження проводили за допомогою електронних таблиць «Excel 2003» та SPSS Statistics v.17.0.

Результати та обговорення

У дослідженні брала участь 161 пацієнтка, порівняні за віком та антропометричними даними (табл. 1). У більшості жінок діагностовано ожиріння, переважно першого ступеня, з рівномірним розподілом по групах.

Достовірної різниці за рівнями глюкози в контрольній і дослідних групах не відмічалося, тоді як рівні ТТГ вірогідно ($p < 0,01$) відрізнялися від нормальних.

Усі жінки страждали на гіпертонічну хворобу, переважно II стадії (табл. 2). Тривалість ГХ у групах суттєво не відрізнялася й у середньому становила $11,1 \pm 5,1$ р. Варто відмітити, що в жінок із гіпотиреозом достовірно частіше спостерігалася ГХ III стадії, що, можливо, свідчить про виразніше ураження органів-мішеней на тлі гіпофункції щитоподібної залози.

Добове моніторування артеріального тиску (АТ) не виявило достовірної різниці показни-

ків середнього діастолічного та систолічного АТ (Сдоб. – середньо-добовий, Сден. – середньо-денний та Сніч. – середньо-нічний) між групами (табл. 3). Також не виявлено достовірної різниці в показниках добового систолічного (ДІС) та діастолічного (ДІД) індексів у жінок з еутиреозом, СГ і МГ, тоді як у жінок на тлі ЗГТ спостерігалися достовірно ($p < 0,05$) вищі індекси ДІС і ДІД, що може бути свідченням позитивного впливу компенсації функції щитоподібної залози на добовий профіль АТ. Крім того, у жінок 3 групи порівняно з пацієнтками 1 та 2 груп достовірно рідше відмічався несприятливий добовий профіль АТ «night-peaker» і частіше – добовий профіль АТ «dipper».

Дослідження ліпідного профілю виявило, що в переважній більшості жінок усіх груп рівні загального холестерину (ЗХс) та ХсЛПНЩ перевищували цільові (табл. 4) [32]. Найвищі рівні відмічалися в жінок із СГ і МГ, що узгоджується з даними літератури та результатами досліджень, які були проведені у відділі дисліпідемій у попередні роки [33].

Аналіз із виявленням відношення шансів виникнення дисліпідемії в жінок із субклінічним гіпотиреозом виявив значний асоціативний зв'язок між наявністю СГ та атерогенною дисліпідемією, а саме: підвищенням рівня ЗХс понад 5 ммоль/л (ВШ [95% ДІ]=13,2 [2,8-61,9]; $p=0,001$) та підвищенням рівня ХсЛПНЩ понад 3 ммоль/л (ВШ [95% ДІ]=23,6 [2,9-188,4]; $p=0,0029$).

Високі рівні ЗХс і ХсЛПНЩ при гіпотиреозі пов'язані зі зниженням активності холестериненіфрального транспортного білка та печінкової ліпази, які забезпечують до 30% зворотного транспорту холестерину; порушенням структури ХсЛПВЩ та апо-А1, зменшенням кількості та чутливості рецепторів ХсЛПНЩ у гепатоцитах із подальшим зниженням печінкової екскреції холестерину та підвищенням рівнів ХсЛПНЩ.

Із результатів, які наведені в табл. 4, можна зробити висновок, що наявність гіпофункції щитоподібної залози в жінок із ГХ вже на субклінічному етапі супроводжувалася вираженою

атерогенною дисліпідемією. Варто відмітити, що в жінок 3 групи показники ліпідограми достовірно не відрізнялися від еутиреодної групи, тобто прийом левотироксину натрію супроводжувався значно нижчими рівнями ЗХс і ХсЛПНЩ порівняно з жінками з СГ і МГ. Рівні тригліцеридів, ХсЛПВЩ і ХсЛПДНЩ у групах суттєво не відрізнялися.

Враховуючи виражену атерогенну дисліпідемію в жінок із гіпотиреозом було оцінено стан сурогатних маркерів атеросклерозу – товщину КІМ ЗСА та наявність атеросклеротичних бляшок у сонних артеріях.

У результаті обстеження було встановлено, що в переважній більшості жінок наявне потовщення КІМ ЗСА (табл. 5). Середні показники товщини КІМ ЗСА перевищували нормативні 0,9 мм у всіх групах, проте в жінок із СГ і МГ товщина КІМ була достовірно біль-

Таблиця 1. Характеристика груп за антропометричними даними, рівнем глюкози та ТТГ у плазмі крові ($M \pm m$) (ОТ – обсяг талії, ІМТ – індекс маси тіла)

Показник	Група			
	1	2	3	4
ОТ, см	103,1±11,2	100,1±10,5	100,1±9,2	98,7±9,2
ІМТ, кг/м ²	32,19±5,08	31,20±4,98	32,49±5,90	31,82±4,05
Глюкоза, ммоль/л	5,64±1,58	5,49±1,07	5,43±0,93	5,33±0,71
ТТГ, мОд/л	1,62±0,84	5,81±1,43*	2,38±1,42*	12,43±7,74*

Примітка: * – різниця показників вірогідна порівняно з хворими 1 групи ($p < 0,01$).

Таблиця 2. Розподіл жінок у групах (%) за стадією гіпертонічної хвороби та добовим профілем АТ

		Група			
		1	2	3	4
Стадія ГХ	I	4,4	6,4	0,0	0,0
	II	91,1	87,2	85,7	88,9
	III	2,2	6,4	14,3	11,1
Добовий профіль АТ	Night-peaker	15,8	20,7	9,1	7,7
	Non-dipper	47,4	37,9	40,9	69,2
	Dipper	36,8	41,4	50,0	23,1

Таблиця 3. Показники добового моніторингу артеріального тиску в групах обстежених ($M \pm m$)

Показник	Група			
	1	2	3	4
Сдоб. САТ, мм рт.ст.	128,8±15,1	130,1±14,8	126,2±11,9	128,9±15,0
Сдоб. ДАТ, мм рт.ст.	71,9±9,8	73,7±11,2	70,1±8,8	70,0±6,3
Сден. САТ, мм рт.ст.	131,8±14,3	130,9±16,3	131,1±12,6	129,4±15,1
Сден. ДАТ, мм рт.ст.	74,8±9,4	73,6±11,9	73,8±10,2	69,4±8,8
Сніч. САТ, мм рт.ст.	125,8±18,3	124,5±15,2	118,2±14,3	122,3±16,9
Сніч. ДАТ, мм рт.ст.	66,5±11,2	67,6±10,6	63,6±8,3	65,7±6,9
ДІС (%)	7,0±7,5	6,4±9,1	10,2±7,8*	5,8±5,5
ДІД (%)	11,1±9,1	11,6±9,9	14,2±9,1*	11,8±8,4

Примітка: * – різниця показників достовірна порівняно з хворими 1, 2 та 4 груп ($p < 0,05$).

Таблиця 4. Показники ліпідного профілю в групах обстежених (M±m)

Показник	Група			
	1	2	3	4
ЗХС, ммоль/л	5,62±1,23	6,72±1,53*	5,67±1,06	7,14±1,34*
ТГ, ммоль/л	1,53±0,53	1,58±0,71	1,46±0,78	1,65±0,75
ХсЛПВЩ, ммоль/л	1,40±0,19	1,46±0,20	1,42±0,19	1,43±0,21
ХсЛПНЩ, ммоль/л	3,49±1,14	4,44±1,36*	3,55±0,94	5,03±1,18*
ХсЛПДНЩ, ммоль/л	0,71±0,24	0,74±0,35	0,69±0,37	0,78±0,35
Індекс атерогенності	3,06±0,93	3,60±1,14*	3,04±0,89	4,12±0,93*

Примітка: * - різниця показників достовірна порівняно з хворими 1 та 3 груп (p<0,01).

Таблиця 5. Товщина комплексу інтима-медіа загальної сонної артерії в групах обстежених (M±m)

Показник, мм	Група			
	1	2	3	4
Товщина КІМ правої ЗСА	0,88±0,22	0,99±0,24	0,95±0,23	1,06±0,22
Товщина КІМ лівої ЗСА	0,91±0,22	1,08±0,25	1,01±0,26	1,19±0,38
Середня товщина КІМ	0,90±0,22*	1,03±0,25*	0,98±0,25**	1,13±0,32*

Примітка: * - різниця показників вірогідна порівняно з хворими 1 групи (p<0,01);
- різниця показників вірогідна порівняно з хворими 2 групи (p<0,05).**Таблиця 6.** Наявність потовщення комплексу інтима-медіа загальної сонної артерії в групах обстежених (у %)

Показник	Група			
	1	2	3	4
Потовщення КІМ правої ЗСА	33,3	53,2	45,2	63,0
Потовщення КІМ лівої ЗСА	44,4	61,7	61,2	74,1
Всього пацієнтів із потовщенням КІМ	48,9	66,0*	63,8**	77,8*

Примітка: * - різниця показників вірогідна порівняно з хворими 1 групи (p<0,01);
- різниця показників вірогідна порівняно з хворими 2 групи (p<0,05).**Таблиця 7.** Наявність атеросклеротичних бляшок у сонних артеріях у групах обстежених (у %)

Показник	Група			
	1	2	3	4
Наявність бляшки в правих СА	20,0	27,7	33,3	40,7
Наявність бляшки в лівих СА	33,3	36,2	42,9	48,1
Всього пацієнтів із бляшками в СА	42,2	48,9*	52,4*	59,3*

Примітка: * - різниця показників достовірна порівняно з хворими 1 групи (p<0,05).

Таблиця 8. Кореляційні зв'язки між досліджуваними показниками та рівнем ТТГ у жінок із ГХ

Показник	Коефіцієнт кореляції
Загальний холестерин	0,55
Тригліцериди	0,17
ХсЛПВЩ	0,10
ХсЛПНЩ	0,54
ХсЛПДНЩ	0,26
Індекс атерогенності	0,48
Товщина КІМ у правій ЗСА	0,21
Товщина КІМ у лівій ЗСА	0,31
Наявність потовщення КІМ ЗСА	0,22
Наявність атеросклеротичних бляшок у сонних артеріях	0,16

шою порівняно з пацієнтками 1 та 3 груп.

Окрім відмінностей між групами у виразності потовщення КІМ ЗСА, відмічалася різниця й у частоті його виявлення (табл. 6). Найчастіше потовщення КІМ ЗСА фіксувалося в жінок із СГ і МГ – у 66,0% і 77,8%, відповідно.

У жінок із ГХ СГ достовірно асоціювався з наявністю потовщення КІМ ЗСА (ВШ [95% ДІ]=2,7 [1,1-6,5]; p=0,03), водночас асоціативний зв'язок із наявністю атеросклеротичних бляшок був недостовірним (ВШ [95% ДІ]=1,3 [0,5-3,0]; p=0,5218).

Ураження сонних артерій найчастіше мало двосторонній характер, тоді як ізольоване потовщення КІМ ЗСА виявлялося значно рідше. У всіх групах частота потовщення КІМ ЗСА та його виразність були вищими в лівій сонній артерії, що може бути пов'язано з її більшим гемодинамічним навантаженням.

Привертає увагу достовірно менша (p<0,05) частота виявлення та виразність потовщення КІМ ЗСА в групі жінок із СГ на тлі прийому левотироксину натрію порівняно з жінками із СГ, що не отримували замісної гормональної терапії: це підтверджує літературні дані про її здатність модифікувати даний фактор ризику [34-36].

Окрім оцінки товщини КІМ ЗСА, усі жінки були обстежені щодо наявності атеросклеротичних бляшок у сонних артеріях. Установлено, що в переважній більшості жінок спостерігався каротидний атеросклероз (табл. 7), причому найрідше атеросклеротичні бляшки виявлялися в 1-й групі (еутиреоз) – 42,2%, а найчастіше – в групі жінок з МГ – 59,3%. У жінок із СГ частота атеросклеротичного ураження сонних артерій була вірогідно вищою (p<0,01), ніж у групі з еутиреозом, нижчою порівняно з жінками з МГ і достовірно не відрізнялася при порівнянні з жінками, які знаходилися на замісній гормональній терапії, тобто з 3 групою.

Таблиця 9. Компоненти метаболічного синдрому в групах

Група	МС у групі (%)	SAT ≥ 130 або DAT ≥ 85 мм рт.ст.	ОТ ≥ 80 см	Глюкоза ≥ 5,6 ммоль/л	ТГ ≥ 1,7 ммоль/л	ХсЛПВЩ < 1,3 ммоль/л	Середня кількість компонентів
1	55,6	100 %	100 %	27,7	38,6	18,8	2,8
2	53,2	100 %	100 %	34,0	36,4	6,8	2,8
3	59,5	100 %	100 %	47,6	28,6	19,0	3,0
4	74,1	100 %	100 %	34,6	42,3	26,9	3,0

Примітка: ОТ – обсяг талії.

Для виявлення залежності між рівнями ТТГ, показниками ліпідограми та маркерами атеросклерозу було проведено кореляційний аналіз (табл. 8).

Таким чином, виявлено помірний кореляційний зв'язок між рівнями ТТГ, ЗХс ($r=0,55$ $p<0,05$), ХсЛПНЩ ($r=0,54$ $p<0,05$), індексом атерогенності ($r=0,48$ $p<0,05$) і товщиною КІМ лівої ($r=0,31$ $p<0,05$) ЗСА.

Враховуючи літературні дані щодо впливу гіпотиреозу на компоненти МС, було також проаналізовано частоту МС і його компонентів у жінок із ГХ залежно від наявності гіпофункції щитоподібної залози (табл. 9) [12-14].

Не відмічено значущої різниці між частотою МС і його компонентів у групах із еутиреозом і СГ, тоді як МС вірогідно частіше виявлявся в жінок із МГ. Кореляційний аналіз не виявив залежності між рівнями ТТГ та компонентами МС.

Таким чином, отримані результати свідчать про атерогенний потенціал субклінічного гіпотиреозу, який реалізується здебільшого через підвищення рівнів ЗХс і ХсЛПНЩ, а не через вплив на компоненти МС.

Висновки

1. У жінок постменопаузального віку з гіпертонічною хворобою наявність субклінічного гіпотиреозу асоціюється з підвищенням рівнів загального холестерину та ХсЛПНЩ, що свідчить про значний атерогенний потенціал субклінічної гіпофункції щитоподібної залози.

2. У жінок постменопаузального віку з гіпертонічною хворобою та субклінічним гіпотиреозом КІМ ЗСА характеризується вищою частотою потовщення та більшими показниками товщини порівняно з пацієнтами без дисфункції щитоподібної залози.

3. Наявність як маніфестного, так і субклінічного гіпотиреозу в жінок постменопаузального віку з гіпертонічною хворобою супровод-

жується достовірно частішим виявленням атеросклеротичних бляшок у сонних артеріях – у 59,3% та 48,9%, відповідно, порівняно з жінками без порушень функції щитоподібної залози (42,2%).

4. Установлено, що жінки постменопаузального віку з гіпертонічною хворобою та субклінічним гіпотиреозом на тлі прийому препарату еутирокс, мали нижчі рівні загального холестерину та ХсЛПНЩ, кращий добовий профіль артеріального тиску та менші величини товщини КІМ ЗСА.

Література

1. Коваленко В.М. Регіональні особливості рівня здоров'я народу України (Аналітично-статистичний посібник) / В.М. Коваленко, В.М. Корняцький – Київ: СПД ФО «Коломіщина В.Ю.», 2011. – С. 36-46.
2. Аналіз діяльності ендокринологічної служби України у 2010 році та перспективи розвитку медичної допомоги хворим з ендокринною патологією / О.С. Ларін, В.І. Паньків, М.І. Селіваненко, О.О. Грачова // Міжнародний ендокринологічний журнал – 2011. – № 3 (35). – С. 10-19.
3. Паньків В.І. Практична тиреоїдологія / Донецьк: Видавель Заславський О.Ю., 2011. – 224 с.
4. Cooper D.S. Subclinical hypothyroidism / D.S. Cooper, S. David // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2001. – V. 87. – P. 120-127.
5. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias / R. Zeljko, L. Alberico, Catapano [et al.] // Eur. Heart J. – 2011. – V. 32. – P. 1769-1818.
6. Cappola A.R. Hypothyroidism and atherosclerosis / A.R. Cappola, P.W. Ladenson // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2003. – V. 88, N 6. – P. 2438-2444.
7. Фадеев В.В. Професіональний взгляд на проблему гіпотиреоза / В.В. Фадеев // Лечащий врач. – 2005. – № 5. – С. 13-17.
8. Коваленко В.М. Настанова з кардіології / В.М. Коваленко – К.: МОПІОН, 2009. – 1368 с.
9. LDL/HDL-changes in subclinical hypothyroidism: possible risk factors for coronary heart disease / B.U. Althaus, J.-J. Staub, A. Ryff-De L chet [et al.] // Clin. Endocrinol. – 1988. – V. 28, N 2. – P. 157-163.
10. Mya M.M. Subclinical hypothyroidism is associated with

- coronary arterial disease in older persons / M.M. Mya, W.S. Aronow // J. Gerontol. Biol. Sci. Med. Sci. – 2002. – V. 57. – P. 658-659.
11. The prevalence of subclinical hypothyroidism at different total plasma cholesterol levels in middle aged men and women: a need for case finding / A.J. Bindels, R.G. Westendorp, M. Frolich [et al.] // Clin. Endocrinol. – 1999. – V. 50. – P. 217-220.
 12. Metabolic cardiovascular disease risk factors and their clustering in subclinical hypothyroidism / K. Ashizawa, M. Imaizumi, T. Usa [et al.] // Clin. Endocrinol. – 2010. – V. 72, N 5. – P. 689–695.
 13. Nah E.H. The relationship between thyroid function and the risk factors of cardiovascular disease at female medical checkups / E.H. Nah, J.G. Lee // Korean J. Lab. Med. – 2009. – V. 29, N 4. – P. 286-292.
 14. Low density lipoprotein cholesterol in subclinical hypothyroidism / H. Vierhapper, A. Nardi, P. Grosser [et al.] // Thyroid. – 2000. – V. 10. – P. 981-984.
 15. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis / M.W. Lorenz, H.S. Markus, M.L. Bots [et al.] // Circulation. – 2007. – V. 115. – P. 459-467.
 16. Coronary artery calci cation compared with carotid intima-media thickness in the prediction of cardiovascular disease incidence: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) / A.R. Folsom, R.A. Kronmal, R.C. Detrano [et al.] // Arch. Intern. Med. – 2008. – Vol. 168, N 12. – P. 1333-1339.
 17. Salonen J.T. Ultrasound B-mode in observational studies of atherosclerotic progression / J.T. Salonen, R. Salonen // Circulation. – 1993. – Vol. 87. – P. 56-65.
 18. Arterial wall thickness is associated with prevalent cardiovascular diseases in middle-aged adults. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study / G.L. Burke, G.W. Evans, W.A. Riley [et al.] // Stroke. – 1995. – V. 26. – P. 386-391.
 - 19.-36.*

Особенности липидного обмена и состояние комплекса интима-медиа у женщин постменопаузального возраста с гипертонической болезнью на фоне субклинического гипотиреоза

Е.И. Митченко, В.Ю. Романов, М.В. Гвоздик

ГУ «Национальный научный центр «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско НАМН Украины»

Резюме. Проведено исследование связи субклинического гипотиреоза (СГ) с нарушением липидного обмена и поражением сонных артерий (утолщение комплекса интима-медиа и наличие атеросклеротических бляшек). Обследован 161

пациент женского пола (средний возраст $63,02 \pm 7,75$ лет) с гипертонической болезнью, у 47 из которых диагностирован субклинический гипотиреоз (некомпенсированный), у 42 – субклинический гипотиреоз (компенсированный на фоне приема левотироксина натрия), у 27 – впервые выявленный манифестный гипотиреоз и 45 женщин контрольной группы с сохраненной функцией щитовидной железы. Установлено наличие значительной связи между СГ, атерогенной дислипидемией и поражением сонных артерий. Выявлено, что для женщин с гипертонической болезнью и субклиническим гипотиреозом на фоне приема левотироксина натрия были характерными более низкие уровни общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности, лучший суточный профиль артериального давления и меньшие величины толщины комплекса интима-медиа.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, атеросклероз сонных артерий, дислипидемия, комплекс интима-медиа, метаболический синдром, субклинический гипотиреоз.

Lipid metabolism and the state of intima-media complex in postmenopausal women with hypertension and subclinical hypothyroidism

O.I. Mitchenko, V.J. Romanov, M.V. Gvozdyk

State Institution «National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology, Natl Acad. Med. Sci. of Ukraine»

Summary. The aim of the study was to analyze the influence of subclinical hypothyroidism on lipid metabolism and carotid disease (intima-media thickness and the presence of atherosclerotic plaques). The study involved 161 female patients (mean age 63.02 ± 7.75 years) with hypertension, including 47 patients with subclinical hypothyroidism (without Levothyroxine treatment) and 42 patients with subclinical hypothyroidism (euthyroid on Levothyroxine treatment), 27 patients with overt hypothyroidism and 45 female without thyroid dysfunction. The research determined the presence of a significant relationship between subclinical hypothyroidism, atherogenic dyslipidemia and carotid disease. It was found that women with hypertension and subclinical hypothyroidism with Levothyroxine treatment characterized by lower levels of total cholesterol and LDL-cholesterol, normalization of daily index of diastolic and systolic blood pressure and lower values of intima-media thickness.

Key words: hypertension, carotid atherosclerosis, dyslipidemia, intima-media thickness, metabolic syndrome, subclinical hypothyroidism. ■

(Надійшло 17.05.2012)

* повний перелік літератури – у редакції

Еволюція стратегії лікування цукрового діабету 2 типу метформіном: від монотерапії з негайним вивільненням лікарської речовини до комбінованої терапії препаратом із пролонгованим вивільненням*

Антоніо Р. Чакра,
доктор медицини,
доктор філософії

1 частина

Director of the Diabetes Center, Federal University of Sao Paulo,
Sao Paulo, Brazil

Резюме. За останні 40 років метформін здійснив революцію в лікуванні цукрового діабету 2 типу в усьому світі, і сьогодні, як і раніше, він є найважливішим пероральним протидіабетичним препаратом. Наразі в міжнародних приписах рекомендується розпочинати лікування метформіном пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу щойно хворобу буде діагностовано, оскільки така терапія продемонструвала покращання довгострокових клінічних результатів порівняно з первинним лікуванням лише дієтою, без підвищення ризику розвитку гіпоглікемії або збільшення ваги. Для старших пацієнтів вживання лікарської форми метформіну з негайним вивільненням речовини має певні обмеження, оскільки збільшує кількість шлунково-кишкових побічних ефектів, що призводить до зменшення дозування в деяких пацієнтів і перешкоджає дотриманню приписів лікування та подальшому контролю глікемії.

Проте друге покоління препарату з пролонгованим вивільненням речовини (метформін XR) має потенціал для вирішення цих проблем. У цьому огляді ми пропонуємо добірку доказів на користь використання метформіну в якості препарату першої лінії для лікування цукрового діабету 2 типу, а також зростання його потенційної ролі в майбутньому. Ми також розглядаємо переваги метформіну XR з точки зору його переносимості та зручності дозування, а також здійснюємо огляд його терапевтичних можливостей у ситуації, коли прогресування захворювання неминуче призводить до неадекватного глікемічного контролю при монотерапії. Ці терапевтичні можливості включають синергетичний потенціал комбінованих лікувальних

* Переклад О. Заяц, публікується у скороченому вигляді.
Частина 2 буде надрукована в №4 журналу «Ендокринологія».

що пацієнт не досягне задовільного рівня глікемічного контролю за 3-6 місяців), лікування метформіном має бути розпочато якомога швидше [7].

Механізм дії

Механізм дії метформіну відрізняється від механізму дії інших антигіперглікемічних пероральних препаратів – приблизно 80% його дії реалізується в печінці та 20% – у м'язах [8, 10]. Його до кінця не вивчено, але, як відомо, цей механізм пов'язаний із фосфорилюванням та активацією АМФ-активованої протеїнкінази (АМФК), яка відіграє важливу роль у регуляції глюкози та метаболізмі жирних кислот [10, 11].

Метформін здатний активувати АМФК у гепатоцитах печінки [11], обмежуючи при цьому печінковий глюконеогенез, пригнічуючи ліпогенні ферменти та викликаючи окислення жирних кислот [10]. Ці ефекти, ймовірно, сприяють зниженню рівня тригліцеридів, ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) та підвищують інсулінчутливість печінки [10]. АМФК також робить свій внесок у здатність метформіну знижувати синтез ліпідів у печінці та не допускати виникнення жирової дистрофії печінки; АМФК-активація також видається необхідною в процесі пригнічення метформіном продукування глюкози [10].

На додаток до цих печінкових реакцій до антигіперглікемічних властивостей метформіну може бути віднесено збільшення транспортування глюкози до скелетних м'язів через АМФК-активацію, що призводить до підвищення периферичного поглинання глюкози – ефекту, що є додатковим до ефекту інсуліну [10, 12].

Клінічне застосування

Метформін знижує рівень глюкози у плазмі натще (ГПН) і глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}) – зазвичай, це залежить від дозування [13]. Зниження рівня глюкози спостерігається й при таких низьких дозах, як 500 мг/добу, і при збільшенні до рекомендованої добової дози в дорослих до 2550 мг/добу [8, 13]. Тому можливе титрування медикаментозної терапії для досягнення потрібної концентрації глюкози в конкретних хворих на цукровий діабет 2 типу [14].

Звичайна стартова доза становить 500 мг

Таблиця 1. Пропонований графік титрування метформіну

Тиждень	Доза на добу (мг/дл) (вживається за кілька прийомів)
1	1000 мг (вживати по 2 дози)
2	1500 мг
3	2000 мг

двічі на день або 850 мг один раз на день і вживається під час прийому їжі. Збільшення дозування має проводитися з кроком підвищення дози з 500 мг на тиждень або 850 мг кожні 2 тижні і максимально до 850 мг 3 рази на день (2550 мг/добу) (табл. 1). Також можна титрувати дозу від 500 мг двічі на день до 850 мг двічі на день через 2 тижні [8].

Під час Британського проспективного дослідження діабету (UKPDS), 10-річного рандомізованого проспективного багатоцентрового процесу вивчення діабету, було порівняне звичайне лікування (у першу чергу дієтою) з інтенсивною терапією метформіном у підгрупі пацієнтів, які мали зайву вагу. Дані показали зниження ГПН та HbA_{1c} за перший рік лікування метформіном. Середній рівень HbA_{1c} за 10 років спостереження склав 7.4% у групі, яка вживала метформін, і 8.0% у групі з традиційним лікуванням. Під час вторинного аналізу були порівняні результати пацієнтів із зайвою вагою, які отримували метформін, і пацієнтів, які отримували інтенсивну терапію хлорпропамідом, глібенкламідом або інсуліном. Пацієнти, яким було призначено препарати сульфонілсечовини або інсулін, мали ті ж показники HbA_{1c} , що й метформінова група [15, 16].

Систематичний огляд пероральних препаратів для лікування цукрового діабету 2 типу також виявив, що монотерапія метформіном покращує глікемічний контроль так само, як і препарати сульфонілсечовини [17]. Лікування метформіном також чинить сприятливий вплив на маркери серцево-судинного ризику. Метформін зменшує гіперкоагуляцію та надмірну агрегацію тромбоцитів й адгезію у хворих на цукровий діабет за рахунок зменшення рівня інгібітору тканинного активатора плазміногена (ІАП-1) [18].

Результати двох рандомізованих плацебо-контрольованих багатоцентрових досліджень, до яких було долучено пацієнтів із помірним ожирінням і погано контрольованим інсулін-незалежним цукровим діабетом, показали, що після 29-тижневої терапії метформіном у хво-

рих значно знизився рівень загального холестерину (середній показник — 11 проти 1 мг/дл, $P=0.001$), ЛПНЩ-холестерину (середній показник — 11 проти 2 мг/дл, $P=0.019$) та тригліцеридів (середній показник — 17 проти 6 мг/дл), порівняно з плацебо. Крім того, у систематичному огляді 216 контрольованих випробувань і когортних досліджень за 2007 рік і двох попередніх систематичних оглядах було зафіксовано, що метформін зменшив рівень ЛПНЩ-холестерину приблизно на 0.26 ммоль/л (10 мг/дл), тоді як інші пероральні препарати не мали на нього очевидного впливу [17].

Дослідження UKPDS і його постдослідницький аналіз показали, що довгострокові результати лікування є кращими при інтенсивному контролі з використанням метформіну порівняно із застосуванням традиційної терапії [16]. Як показало 10-річне дослідження UKPDS, порівняно із традиційним лікуванням, у першу чергу лише дієтою ($n=411$), інтенсивна терапія метформіном ($n=342$) у пацієнтів із вперше виявленим цукровим діабетом 2 типу продемонструвала 32-відсоткове зниження кількості будь-яких пов'язаних із діабетом випадків смерті ($P=0.002$). У групі, яка вживала метформін, на 39 відсотків був нижчим ризик виникнення інфаркту міокарда ($P=0.010$), також спостерігалася зменшення кількості інших серцево-судинних ускладнень (у тому числі смертності) порівняно з групою із традиційним лікуванням, однак не було помічено значного ризику мікросудинних хвороб. Крім того, метформінова група показала на 42% нижчу, ніж група традиційного лікування, пов'язану з діабетом смертність ($P=0.017$), а також 36-відсоткове зниження ризиків для всіх причин смертності ($P=0.011$) [15]. Пацієнти, яким було призначено хлорпропамід ($n=265$), глібенкламід ($n=277$) або інсулін ($n=409$) також мали кращі результати порівняно з тими, які отримували звичайне лікування, але в цій невеликій досліджуваній групі пацієнти, які вживали метформін, продемонстрували значно більше поліпшень для будь-яких пов'язаних із діабетом випадків смерті ($P=0.0034$) і смертності загалом ($P=0.021$) порівняно із хворими, яких лікували традиційно. Ці зниження ризиків порівняно із традиційною терапією зберігалися протягом 10-річних додаткових спостережень після припинення рандомізованого дослідження. Протягом постдослідницьких 10 років зни-

ження ризиків летальних випадків, пов'язаних із діабетом, у пацієнтів, які лікувалися метформіном, порівняно з групою на традиційній терапії, склало 21% ($P=0.01$), випадків інфаркту міокарда — на 33% ($P=0.005$) і смерті через інші причини — 27% ($P=0.002$) [16].

Лікування метформіном допомогло вижити 19 691 пацієнту з цукровим діабетом і важким атеротромбозом, які були учасниками програми REACH (Reduction of Atherothrombosis for Continued Health) — 5473 осередки у 44 країнах [19]. Показники смертності через 2 роки склали 6.3% із метформіном та 9.8% без метформіну, скоригований коефіцієнт ризику становив 0.76 ($P<0.001$). Нижча смертність спостерігалася в підгрупах хворих з історією застійної серцевої недостатності (відношення ризиків 0.69; $P=0.006$), у пацієнтів віком понад 65 років (0.77; $P=0.02$), і в пацієнтів із кліренсом креатиніну 30-60 мл/хв на 1.73 м (0.64; $P=0.003$). Незважаючи на досягнення аналогічного рівня глікемічного контролю, метформін асоціюється з набагато нижчим рівнем як значної, так і незначної гіпоглікемії, ніж препарати сульфонілсечовини.

Протягом 10 років проведення UKPDS було виявлено, що серед пацієнтів, які отримували призначене лікування, співвідношення таких, які пережили один або кілька великих гіпоглікемічних нападів, отримуючи традиційне лікування (переважно дієту), хлорпропамід, глібенкламід, інсулін і метформін, виглядає так: 0.7%, 0.6%, 2.5%, 0.3% та 0%, відповідно; щодо будь-якого гіпоглікемічного епізоду співвідношення є таким: 0.9%, 12.1%, 17.5%, 34.0% та 4.2% [15].

Подібне зменшення гіпоглікемічних ризиків при лікуванні метформіном було також відзначено в систематичному огляді 216 контрольованих випробувань і когортних досліджень і двох попередніх систематичних оглядах ризиків і користі пероральних протидіабетичних препаратів [17]. 14-відсоткова абсолютна різниця в ризиках виникнення гіпоглікемії була помічена між комбінацією препаратів сульфонілсечовини та метформіну і монотерапією метформіном [17]. Результати систематичного огляду та UKPDS також показали, що прийом метформіну не був пов'язаний зі збільшенням ваги [15, 17].

Як було зафіксовано в даних UKPDS, за 10-річний період лікування пацієнти, які вживали метформін, набрали близько 1 кг ваги, так

само, як і ті, кому було прописано дієту, тоді як пацієнти на препаратах сульфонілсечовини додали у вазі 3 кг, а на інсуліні – 6 кг. Об'єднана середньозважена різниця в масі тіла між пацієнтами, які були на препаратах сульфонілсечовини, і тими, що отримували метформін протягом 24 тижнів і більше, склала 35% [17].

Нові дані: потенційна роль метформіну

Хоча метформін офіційно не використовується для профілактики цукрового діабету, люди, які перебувають у групі ризику розвитку цукрового діабету типу 2, можуть знизити свої шанси захворіти, вживаючи метформін [20].

Серед 3234 осіб, в яких був відсутній діабет, але спостерігалася підвищена концентрація глюкози в плазмі крові натще та після навантажень глюкозою, захворюваність на цукровий діабет була на 31% нижчою в тих, хто вибірково отримував метформін, порівняно з тими, кому давали плацебо [20]. Для молодих людей із вищим індексом маси тіла метформін та інтенсивна зміна способу життя були однаково ефективними [20]. Через 10 років захворюваність на цукровий діабет була на 18% нижчою в тих пацієнтів, які отримували метформін, порівняно з тими, кому давали плацебо [21].

Під час вагітності метформін може бути настільки ж ефективним і так само добре переноситися при лікуванні гестаційного діабету, як і інсулін [22]. Дані, отримані в процесі дослідження дії метформіну при гестаційному діабеті (n=751), засвідчили, що метформін порівняно з інсуліном, не був пов'язаний зі зростанням перинатальних ускладнень. Коли були оцінені переваги для пацієнта від лікування метформіном, жінки з гестаційним діабетом обрали метформін замість інсуліну; і більшість жінок у групі, яку лікували метформіном, ніж в інсуліновій групі, заявили, що вони обрали б прописане їм лікування знову (76.6% порівняно з 27.2%; $P < 0.001$) [22]. Невелике дослідження типу «випадок-контроль» (n=127) також показало, що діти від матерів, які отримували метформін замість інсуліну, рідше мали зайву вагу та демонстрували кращі неонатальні показники, у тому числі зниження кількості випадків недоношеності (0% порівняно з 10%; $P \leq 0.01$), зниження частоти виникнення жовтяниці новонароджених (8% порівняно з 30%; $P \leq 0.01$) та зменшення ви-

падків потрапляння до відділення інтенсивної терапії новонароджених (6% порівняно з 19%; $P \leq 0.01$) [23]. Для цих цілей метформін ще не затверджено Управлінням із контролю за продуктами харчування та лікарськими засобами, і щоб підтвердити ці висновки, ще потрібні довгострокові клінічні дослідження.

Метформін і кломіфен були однаково ефективними щодо підвищення фертильності в пацієнтів із полікістозом яєчників, про що свідчать дані систематичного огляду чотирьох прямих порівняльних досліджень [24]. Великий огляд 27 рандомізованих клінічних досліджень, здійснений організацією «Кокранівська співпраця» [25], засвідчив, що метформін позитивно впливає на овуляцію та підвищує шанси завагітніти в жінок із полікістозом яєчників, зокрема, у поєднанні з кломіфеном, але при цьому не було помічено зв'язку між метформіном і будь-яким збільшенням народжуваності живих немовлят. Таким чином, застосування метформіну для поліпшення репродуктивної функції в жінок із полікістозом яєчників може бути обмеженим [25].

Терапія метформіном також може стати потенційним інструментом первинної профілактики раку підшлункової залози у хворих на цукровий діабет 2 типу. Велике дослідження типу «випадок-контроль» показало, що ризик розвитку раку підшлункової залози у хворих на цукровий діабет, які отримували метформін, був на 62% нижчим, ніж у тих, хто ніколи його не вживав [26]. У пацієнтів, які отримували інсулін або препарати сульфонілсечовини, спостерігався у 5 і 2,5 рази вищий ризик розвитку раку підшлункової залози, відповідно, порівняно з тими, хто не проходив таке лікування [26]. Обсерваційні дослідження також показали зниження на 25-37% випадків виникнення раку у хворих на цукровий діабет, які приймали метформін, порівняно з індивідуально підібраними пацієнтами без історії вживання метформіну [27, 28].

Використання метформіну поза прямими показаннями для схуднення при ожирінні поширене в деяких країнах Латинської Америки. Систематичний огляд і метааналіз досліджень оцінки впливу метформіну на вагу в повних пацієнтів або тих, які мають надмірну вагу, у тому числі дорослих, підлітків та дітей, за відсутності в них цукрового діабету, надав попередні докази того, що метформін спричиняє втрату ваги [29, 30]. Попередні дані також по-

казують, що лікування метформіном справляє позитивний вплив на такі складові метаболічного синдрому, як окружність талії, рівень глюкози у крові, чутливість до інсуліну, рівень тригліцеридів, артеріальний тиск і холестерин ліпопротеїнів високої щільності [29, 30]. Тим не менше, випробування були обмежені малою кількістю пацієнтів і слабким поділом на групи. Тож для підтвердження цих результатів потрібні великі довгострокові дослідження в різних групах пацієнтів.

Протипоказання та переносимість метформіну

Метформін протипоказаний пацієнтам із нирковими захворюваннями та порушенням функції нирок, гіперчутливістю до метформін гідрохлориду, а також тим, хто має гострий або хронічний метаболічний ацидоз, включаючи діабетичний кетоацидоз [8]. Пацієнтів, яким призначено метформін, слід застерегти від надмірного споживання алкоголю, оскільки, як відомо, він підсилює вплив метформіну на метаболізм молочної кислоти. Порівняно з препаратами сульфонілсечовини, менш імовірною є взаємодія метформіну з ліками, що зв'язуються з білками, у тому числі саліцилатами, сульфаніламидами, хлорамфеніколом і пробенецидом, оскільки сам він зв'язується з білками плазми незначною мірою [8].

Лактатацидоз виникає тоді, коли у крові накопичується молочна кислота, знижуючи рівень рН крові. Це рідкісний, але серйозний побічний ефект лікування метформіном [8]. Фіксація випадків лактатацидозу в пацієнтів, які отримують метформін, є дуже низькою (1-5 випадків на 100 000) [31].

Огляд випадків виникнення лактатацидозу при вживанні метформіну, зафіксованих у період з травня 1995 року до січня 2000 року, дозволяє зробити висновки, що, хоча термін «лактатацидоз, викликаний вживанням метформіну» і був використаний для опису явища, яке спостерігалось при метформін-терапії, сам метформін як основний чинник лактатацидозу не фігурував у звітах, і, таким чином, смертність від цієї хвороби не була пов'язана лише з метформіном [32]. Інше дослідження вказало на відсутність різниці між темпами захворюваності на лактатацидоз у США до та після схвалення метформіну [33].

У Кокранівському систематичному огляді

було зроблено висновок, що лікування метформіном не було пов'язане з підвищеним ризиком розвитку лактатацидозу, порівняно з терапією іншими антигіперглікемічними препаратами [34]. Об'єднані дані 347 порівняльних і когортних досліджень не виявили випадків смертельного та несмертельного лактатацидозу в 70 490 пацієнто-років, які вживали метформін, або 55 451 пацієнто-років у групі без метформіну. Верхня межа захворюваності на лактатацидоз на 100 000 пацієнто-років склала 4.3 випадки в групі, де вживали метформін, та 5.4 випадки в групі, де його не отримували. Не було зафіксовано відмінностей у рівнях молочної кислоти як на середньому етапі лікування, так і при чистих вимірах вихідних показників для терапії метформіном порівняно з лікуванням без нього [34]. Метформін, утім, протипоказаний пацієнтам із симптомами, які можуть спровокувати в них лактатацидоз, такими як ниркова недостатність або дисфункція, або застійна серцева недостатність [8].

У пацієнтів, що приймають метформін, рекомендується здійснювати щорічний моніторинг вмісту вітаміну B_{12} у сироватці крові, оскільки дефіцит вітаміну B_{12} може бути пов'язаним із анемією. Зменшення вмісту вітаміну B_{12} спостерігається приблизно в 7% пацієнтів, які приймають метформін [8]. Таким пацієнтам слід додатково вживати вітамін B_{12} , або ж припинити терапію метформіном.

Метформін виводиться в незміненому вигляді через нирки, тому ризик накопичення метформіну та виникнення лактатацидозу підвищується з віком і в пацієнтів із нирковою недостатністю [35, 36]. Виведення метформіну погіршується, коли кліренс креатиніну падає до 60 мл/хв і надалі скорочується до 50 мл/хв [36]. Людям, які приймають метформін, рекомендується контролювати функцію нирок і маркери ниркової недостатності (оцінка швидкості клубочкової фільтрації 60 мл/хв на 1.73 m^2) [6]. Попри те, що ниркові функціональні тести не завжди можливі в пацієнтів, які приймають метформін, вони усе ж потрібні, якщо існує значна ймовірність ниркової недостатності [6].

Незважаючи на часті випадки діабетичної нефропатії та широке використання метформіну, немає загальновизнаних приписів щодо того, коли потрібно зупинити лікування метформіном у разі ниркової недостатності, а база даних із цього приводу обмежена [35]. Якщо

Таблиця 2. Рекомендації щодо застосування метформіну, засновані на ШКФ* [37]

ШКФ (мл/хв на 1.73 м ²)	Рекомендації із застосування
≥60	Немає протипоказань, щорічний контроль функції нирок
<60 і ≥45	Контролювати функцію нирок кожні 3-6 міс, продовжувати прийом метформіну з обережністю
<45 і ≥30	Призначати метформін з обережністю, використовувати нижчі дози, уважно стежити за функцією нирок (кожні 3 міс). Якщо пацієнт лікувався немедикаментозно, не починати вживати метформін
<30	Припинити вживання метформіну

* ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації.

є свідчення аномального функціонування нирок, відношення ризику й користі від метформіну слід ретельно зважити, і в разі потреби або зменшити дозу, або припинити вживання препарату повністю [6, 35].

Оскільки старіння пов'язане зі зниженням функції нирок, слід обережно використовувати метформін у пацієнтів похилого віку. Дуже важливо, щоб прийятна доза препарату була ретельно підібрана на основі регулярного контролю за функцією нирок (**табл. 2**).

У пацієнтів, яких лікували метформіном, спостерігались часті симптоми розладу шлунково-кишкового тракту (ШКТ) – діарея, нудота та блювання, метеоризм, розлад травлення та черевний дискомфорт були зареєстровані відповідно в 50%, 25%, 12%, 7% і 6% пацієнтів [8]. Частота таких побічних ефектів від вживання метформіну є найвищою відразу ж після початку лікування та має тенденцію до зниження з плином часу [38, 39]. Щоб звести до мінімуму побічні ефекти у ШКТ, пацієнтам спочатку призначають низькі дози метформіну, із подальшим поступовим збільшенням дози (**табл. 1** [8]). Але процеси в ШКТ можуть бути досить серйозними для того, щоб обмежити дозування в деяких пацієнтів. Шлунково-кишкові проблеми спонукають 5% пацієнтів припинити лікування метформіном, а тих, хто продовжує, – дещо змінити схему прийому [40, 41].

У цілому, 50% пацієнтів отримують не всю користь від терапії, оскільки не повністю дотримуються лікарських рекомендацій [42]. У пацієнтів із цукровим діабетом недотримання

режиму лікування пов'язане з недостатнім глікемічним контролем [43, 44]. Навіть із поправкою на демографічні та клінічні особливості в дослідженні групи з 677 хворих 10-відсоткове відхилення від курсу лікування метформіном було значною мірою пов'язано з підвищенням на 0.14% рівня HbA_{1c} [43]. Погане дотримання рекомендацій також сприяє значному збільшенню захворюваності та підвищенню вартості лікування – зі значно вищим ризиком госпіталізації [45, 46]. Тривале когортне дослідження 775 пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу зафіксувало, що дотримання режиму лікування значно знизило загальні річні витрати на охорону здоров'я (8.6-28.9% зниження щорічних витрат на кожні 10% покращання виконання лікарських рекомендацій; P<0.001), враховуючи тип лікування та інші показники [45].

Література

1. Witters LA. The blooming of the French lilac. *J Clin Invest.* 2001;108:1105–1107.
2. Campbell IW. Metformin—life begins at 50: a symposium held on the occasion of the 43rd Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, Amsterdam, The Netherlands, September 2007. *Br J Diab Vasc Dis.* 2007;7:247–252.
3. US FDA press release: FDA approves new diabetes drug. 30 December 1994. Available at: <http://classic-web.archive.org/web/20070929152824/http://www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/ANS00627.html>. Accessed June 20, 2011.
4. SDI/Verispan, VONA. 2009 Top 200 generic drugs by total prescriptions. *Drug Topics.* 2010. Available at: <http://drugtopics.modernmedicine.com/drugtopics/data/articlestandard//drugtopics/252010/674982/article.pdf>. Accessed August 7, 2011.
5. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care.* 2006;29:1963–1972. [Erratum in: *Diabetes Care.* 2006].
6. IDF Clinical Guidelines Task Force. Global guideline for type 2 diabetes: recommendations for standard, comprehensive, and minimal care. *Diabet Med.* 2006;23:579–593.
7. Latin American Diabetes Association (ALAD). Guidelines for the diagnosis, control and treatment of type 2 diabetes mellitus. *Rev Assoc Lat Diab.* 2000;8:101–167.
8. US FDA. Glucophage prescribing Information for the

- US, 2008. Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/020357s031.021202s016lbl.pdf. Accessed June 20, 2011.
9. Lerario AC, Chacra AR, Pimazoni-Netto A, et al. Algorithm for the treatment of type 2 diabetes: a position statement of Brazilian Diabetes Society. *Diabetol Metab Syndr*. 2010;2:35.
 10. Zhou G, Myers R, Li Y, et al. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *J Clin Invest*. 2001;108:1167–1174.
 11. Kim YD, Park KG, Lee YS, et al. Metformin inhibits hepatic gluconeogenesis through AMP-activated protein kinase-dependent regulation of the orphan nuclear receptor SHP. *Diabetes*. 2008;57:306–314.
 12. Collier CA, Bruce CR, Smith AC, et al. Metformin counters the insulin-induced suppression of fatty acid oxidation and stimulation of triacylglycerol storage in rodent skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2006;291:E182–E189.
 13. Garber AJ, Duncan TG, Goodman AM, et al. Efficacy of metformin in type II diabetes: results of a double-blind, placebo-controlled, dose-response trial. *Am J Med*. 1997;103:491–497.
 14. DeFronzo RA, Goodman AM. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. The Multicenter Metformin Study Group. *N Engl J Med*. 1995;333:541–549.
 15. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998;352:854–865 [Erratum in: *Lancet*. 1998;352:1558]. *American Journal of Therapeutics* (2012) 0(0) www.americantherapeutics.com 10 Chacra
 16. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-Year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359:1577–1589.
 17. Bolen S, Feldman L, Vassy J, et al. Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 2007;147:386–399.
 18. Kirpichnikov D, McFarlane SI, Sowers JR. Metformin: an update. *Ann Intern Med*. 2002;137:25–33.
 19. Roussel R, Travert F, Pasquet B, et al; for the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH Registry Investigators). Metformin use and mortality among patients with diabetes and atherothrombosis. *Arch Intern Med*. 2010;170:1892–1899.
 20. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002;346:393–403.
 21. Knowler WC, Fowler SE, Hamman RF, et al; Diabetes Prevention Program Research Group. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet*. 2009;374:1677–1686.
 22. Rowan JA, Hague WM, Gao W, et al; MiG Trial Investigators. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:2003–2015 [Erratum in: *N Engl J Med*. 2008;359:106].
 23. Balani J, Hyer SL, Rodin DA, et al. Pregnancy outcomes in women with gestational diabetes treated with metformin or insulin: a case-control study. *Diabet Med*. 2009;26:798–802.
 24. Palomba S, Pasquali R, Orio F Jr, et al. Clomiphene citrate, metformin or both as first-step approach in treating anovulatory infertility in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS): a systematic review of head-to-head randomized controlled studies and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;70:311–321.
 25. Tang T, Lord JM, Norman RJ, et al. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiroinositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*. January 20, 2010:CD003053.
 26. Li D, Yeung SC, Hassan MM, et al. Antidiabetic therapies affect risk of pancreatic cancer. *Gastroenterology*. 2009;137:482–488.
 27. Evans JM, Donnelly LA, Emslie-Smith AM, et al. Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients. *BMJ*. 2005;330:1304–1305.
 28. Libby G, Donnelly LA, Donnan PT, et al. New users of metformin are at low risk of incident cancer: a cohort study among people with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32:1620–1625.
 29. Levri KM, Slaymaker E, Last A, et al. Metformin as treatment for overweight and obese adults: a systematic review. *Ann Fam Med*. 2005;3:457–461.
 30. Desilets AR, Dhakal-Karki S, Dunican KC. Role of metformin for weight management in patients without type 2 diabetes. *Ann Pharmacother*. 2008;42:817–826.
 31. Brown JB, Pedula K, Barzilay J, et al. Lactic acidosis rates in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 1998;21:1659–1663 [Erratum in: *Diabetes Care* 1998;21:2203].
 32. Lalau JD, Race JM. Lactic acidosis in metformin therapy: searching for a link with metformin in reports of metformin-associated lactic acidosis. *Diabetes Obes Metab*. 2001;3:195–201.
 33. Misbin RI, Green L, Stadel BV, et al. Lactic acidosis in patients with diabetes treated with metformin. *N Engl J Med*. 1998;338:265–266.
 34. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, et al. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;4:CD002967.
 35. Herrington WG, Levy JB. Metformin: effective and safe in

- renal disease? *Int Urol Nephrol.* 2008;40:411–417.
36. Sambol NC, Chiang J, Lin ET, et al. Kidney function and age are both predictors of pharmacokinetics of metformin. *J Clin Pharmacol.* 1995;35:1094–1102.
37. Lipska KJ, Bailey CJ, Inzucchi SE. Use of metformin in the setting of mild-to-moderate renal insufficiency. *Diabetes Care.* 2011;34:1431–1437.
38. Howlett HC, Bailey CJ. A risk-benefit assessment of metformin in type 2 diabetes mellitus. *Drug Saf.* 1999;20:489–503.
39. Haupt E, Knick B, Koschinsky T, et al. Oral antidiabetic combination therapy with sulphonylureas and metformin. *Diabete Metab.* 1991;17:224–231.
40. Dunn CJ, Peters DH. Metformin. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Drugs.* 1995; 49:721–749.
- 41.-83. *

Эволюция стратегии лечения метформином сахарного диабета 2 типа: от монотерапии метформином с немедленным высвобождением лекарственного вещества к комбинированной терапии препаратом с пролонгированным высвобождением

Антонио Р. Чакра, доктор медицины, доктор философии
Director of the Diabetes Center, Federal University of Sao Paulo, Sao Paulo, Brazil

Резюме. За последние 40 лет метформин совершил революцию в лечении сахарного диабета 2 типа во всем мире, и сегодня, как и ранее, он является наиболее важным пероральным противодиабетическим препаратом. Сейчас в международных предписаниях рекомендуется начинать лечение метформином пациентов с сахарным диабетом 2 типа как только болезнь будет диагностирована, поскольку такая терапия продемонстрировала улучшение долгосрочных клинических исходов по сравнению с первичным лечением только диетой, без повышения риска развития гипогликемии или увеличение веса. Для пациентов старшего возраста прием лекарственной формы метформина с немедленным высвобождением вещества имеет определенные ограничения, поскольку увеличивает количество желудочно-кишечных побочных эффектов, что приводит к уменьшению дозы у некоторых пациентов и препятствует соблюдению предписаний лечения и дальнейшего контроля гликемии.

Однако, второе поколение препарата с пролонгированным высвобождением вещества (метформин XR) имеет потенциал для решения этих проблем. В этом обзоре мы предлагаем подборку доказательств в пользу использования метформина в качестве препарата первой линии для лечения сахарного диабета 2 типа, а также увеличение его потенциальной роли в будущем. Мы также рассматри-

ваем преимущества метформина XR с точки зрения его переносимости и удобства дозирования, терапевтических возможностей в ситуации, когда прогрессирование заболевания неизбежно приводит к неадекватности гликемического контроля при монотерапии. Эти терапевтические возможности включают синергетический потенциал комбинированных лечебных качеств метформина XR и ингибиторов дипептидилпептидазы 4 - сочетание, которое также может применяться на ранней стадии лечения (на момент постановки диагноза) в качестве потенциального метода для сохранения функции бета-клеток.

Ключевые слова: метформин, сахарный диабет 2 типа, лечение, немедленное высвобождение вещества, пролонгированное высвобождение вещества.

Evolving metformin treatment strategies in type-2 diabetes: from immediate-release metformin monotherapy to extended-release combination therapy

Antonio R. Chacra, MD, PhD*

Director of the Diabetes Center, Federal University of Sao Paulo, Sao Paulo, Brazil

Summary. Over the last 40 years, metformin has revolutionized the treatment of type-2 diabetes worldwide and is still the most influential oral antidiabetic drug today. International guidelines now recommend that patients with type-2 diabetes are started on metformin therapy as soon as they are diagnosed, as it has been shown to improve long-term clinical outcomes compared with initial management with diet alone, without increasing the risk of developing hypoglycemia or weight gain. The older, immediate-release formulation of metformin does have some limitations, with incidence of gastrointestinal adverse effects restricting the dose in some patients, forming a barrier to treatment adherence, and subsequent glycemic control. However, the second-generation extended-release formulation (met XR) has the potential to overcome these challenges. In this review, we provide an overview of the evidence supporting the use of metformin as the first-line gold standard for type-2 diabetes management and the expansion of its potential roles for the future. We also consider the advantages of met XR, in terms of its tolerability and convenient dose regimen, and review therapeutic options for when disease progression inevitably leads to inadequate control with monotherapy. These therapy options include the synergistic potential of combination strategies with met XR and dipeptidyl peptidase 4 inhibitors, a combination that has also been indicated for early-stage use (at diagnosis) as a potential method for preserving b-cell function.

Key words: metformin, type 2 diabetes, treatment, immediate release, extended release. ■

* закінчення переліку літератури – у кінці частини 2 (№4, 2012, Ендокринологія)

Достижения регенеративной медицины в терапии сахарного диабета 1 типа. I. Источники получения β -клеток

Н.Д. Тронько,
И.П. Пастер

1 часть

Государственное учреждение «Институт эндокринологии и обмена веществ имени В.П. Комиссаренко НАМН Украины»

Резюме. Представлены современные научные данные о достижениях регенеративной медицины в поиске источников получения инсулинпродуцирующих клеток для лечения сахарного диабета 1 типа.

Ключевые слова: сахарный диабет первого типа, стволовые клетки, инсулинпродуцирующие клетки.

Актуальность проблемы сахарного диабета

Сахарный диабет (СД) 1 типа является хроническим заболеванием, поражающим генетически предрасположенных лиц, у которых инсулинсекретирующие β -клетки островков Лангерганса поджелудочной железы (ПЖ) избирательно и необратимо разрушены в результате аутоиммунной «атаки» организма [1].

СД 1 типа приводит к росту заболеваемости и прогрессированию ишемической болезни сердца, инсульта и заболеваниям перифери-

ческих артерий, а также к 2-4-кратному увеличению риска смертельных исходов при этих заболеваниях [2, 3].

СД 1 типа при прогрессировании заболевания может привести к возникновению тяжелых системных осложнений, в том числе, диабетической нейропатии, нефропатии, ретинопатии, болезни сердца и инсульта [4]. Также СД является причиной для большей заболеваемости и смертности [5].

Число пациентов во всем мире, которые страдают от хронического заболевания СД, растет с угрожающей скоростью. Этому способствуют многие факторы, в частности, рост численности населения, старение, урбанизация, рост распространенности ожирения и отсутствия физической активности [6].

* адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комиссаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна; pasteur@bigmir.net

По оценкам специалистов, распространенность СД для всех возрастов во всем мире составляла 2,8% в 2000 г. и составит 4,4% в 2030 г., а общее количество людей, страдающих СД, увеличится с 171 млн в 2000 г. до 366-400 млн в 2030 г., даже если распространенность ожирения останется стабильной до 2030 г. [6, 7].

СД 1 типа является одним из наиболее распространенных заболеваний в детском возрасте, что приводит к значительной заболеваемости и смертности, а также огромным затратам на здравоохранение. Хуже того, ожидается удвоение заболеваемости СД 1 типа у детей в возрасте до 5 лет к 2020 г. [6].

Общая стоимость диагностики СД, по оценкам специалистов, составляла 174 млрд долларов США в 2007 г., которая включала 116 млрд долларов прямых медицинских расходов и 58 млрд долларов – косвенных (выплаты по инвалидности, потере работы и преждевременной смертности) [8].

В Украине уровень заболеваемости СД 1 типа возрос с 92 тыс. в 2004 г. до 116 тысяч в 2011 г., а его распространенность – с 969269 больных или 2043,1 человека на 100 тыс. населения в 2004 г. до 1264500 больных или 2773,1 человека на 100 тыс. населения в 2011 г. [9, 10].

Более 80 лет основной терапевтический подход ограничивался лечением симптомов СД заместительной инсулинотерапией. Результаты проведенного исследования «Контроль сахарного диабета и его осложнений» («Diabetes Control and Complications Trial») показали, что жесткая регуляция уровня глюкозы крови при интенсивной инсулинотерапии приводит к значительному повышению риска тяжелых гипогликемических реакций, таких как приступы и кома, и не исключает вероятности развития вторичных деструктивных осложнений СД (нефропатии, нейропатии, ретинопатии и сердечно-сосудистой патологии) [11, 12].

Внедрение новых научных достижений в клиническую практику направлено на оптимизацию лечения СД и его осложнений, что позволяет существенно улучшить качество жизни многих больных СД [13]. Современные исследования по терапии СД направлены на необходимость поиска средств (препаратов), действия которых максимально приближены к физиологическим условиям динамики секреции инсулина. Основные разработки ведутся фактически по трем направлениям:

а) усовершенствование препаратов инсулина путем создания их аналогов с помощью генноинженерной технологии;

б) усовершенствование способов доставки инсулина путем разработки аэрозольных форм для введения с помощью специальных ингаляторов или разработки пероральных форм, предварительно иммобилизованных в полимерном гидрогеле;

в) усовершенствование методов трансплантации ПЖ, островков Лангерганса и β -клеток путем инкапсулирования в трансплантат или использование полученных с помощью генноинженерной технологии псевдо- β -клеток [13].

Весьма перспективным методом терапии СД является также использование стволовых клеток (СК) в качестве практически неограниченного источника физиологически компетентного заменителя первичных островков Лангерганса, что и стало предметом данного обзора.

Клеточные нарушения при сахарном диабете

У больных СД отмечается нарушение мобилизации СК из костного мозга [14] и функциональные нарушения в циркулирующих клетках-предшественниках [15, 16]. Количество циркулирующих в крови эндотелиальных клеток-предшественников обратно пропорционально степени тяжести СД, в частности, уровням HbA_{1c} и глюкозы в крови [17-19], а мобилизация клеток костного мозга чувствительна к гипергликемии [14].

Одним из механизмов токсических эффектов гипергликемии на СК костного мозга может быть дисбаланс между оксидом азота и активными формами кислорода [20]. Известно, что гипергликемия увеличивает образование активных форм кислорода, которые при взаимодействии с оксидом азота приводят к снижению его биодоступности и, как следствие, к замедлению пролиферации и мобилизации СК костного мозга [21, 22].

Экспериментальные исследования в условиях *in vitro* показали, что моделирование условий СД приводит не только к ухудшению мобилизации СК костного мозга, но и влияет на продолжительность жизни и функциональные свойства взрослых СК, что можно объяснить сокращением количества циркулирующих эндотелиальных клеток-предшественников [23-27].

Хорошо известно, что гипергликемия приво-

дит к активации процессов неферментативно-го гликозилирования белков и последующему образованию конечных продуктов гликирования, которые через каскад внутриклеточных взаимодействий вызывают повреждение тканей [28]. При этом конечные продукты гликирования непосредственно угнетают репаративные функции эндотелиальных клеток-предшественников и мезенхимальных СК [29-31].

Таким образом, результаты экспериментальных исследований показывают, что СД негативно влияет на мобилизацию и функцию взрослых СК, что является основанием для использования этих клеток при лечении СД и его осложнений [32].

Требования к заместительной терапии β -клетками

Цель регенеративной медицины при терапии СД заключается в создании неограниченного источника β -клеток, которые имеют происхождение от самого пациента и являются неиммуногенными, способны вырабатывать и секретировать инсулин соответственно физиологическим потребностям организма и способны к самообновлению [33].

Главным ограничением широкого применения трансплантации островков Лангерганса является значительный дефицит донорского материала, так как каждая трансплантация требует ткани от трех доноров [34], а возможность перепрограммирования клеток-предшественников *in vivo* или *in vitro* является привлекательной перспективой в качестве возобновляемого и непрерывного источника новых β -клеток [33].

Аллогенная трансплантация островков Лангерганса от нескольких трупных доноров требует проведения иммуносупрессивной терапии, которая обладает β -клеточной цитотоксичностью и рядом других потенциально серьезных побочных эффектов [35]. Возможность перепрограммирования собственных клеток пациента позволяет полностью исключить иммунный ответ [33].

Отсутствие иммуногенности у β -клеток является весьма желательным, но не обязательным условием, если достижения в области инкапсуляции ткани или клеток позволят исключить презентацию антигена трансплантата при возможности неограниченной диффузии питательных веществ, мессенджеров и

метаболитов [36,37].

Регуляция секреторной активности пересаженных клеток является главной проблемой при любой попытке использовать клетки-предшественники в заместительной терапии β -клетками. Клетки, вырабатывающие инсулин, но выделяющие его на одном уровне, не подходят для трансплантации, поскольку нерегулируемая секреция инсулина является фактором риска и не имеет преимуществ по сравнению с обычной инсулинотерапией [38].

В связи с этим при дифференцировке клеток-предшественников в инсулинпродуцирующие клетки (ИПК) должен быть индуцирован регуляторный секреторный путь, обеспечивая тем самым накопление инсулина и его быстрое выделение в ответ на ряд физиологических сигналов. Для достижения этого клеткам необходимо активизировать сложную систему экспрессии генов, очень напоминающую таковую в нормальных β -клетках [39].

Идентификация ключевых факторов транскрипции, определяющих эмбриональное развитие островков Лангерганса, может позволить манипулировать дифференцировкой эмбриональных стволовых клеток (ЭСК) путем обработки растворимыми факторами для увеличения количества клеток-предшественников, подверженных дифференцировке с образованием физиологически регулируемых ИПК. Вместе с тем, дифференцировка сопровождается снижением пролиферативной способности клеток. Таким образом, необходимо ограничивать нерегулируемый клеточный рост после трансплантации [39].

Даже при оптимальных условиях дифференцировки существует вероятность того, что ИПК, образующиеся в культуре тканей из клеток-предшественников, не будут соответствовать по некоторым параметрам нормальному фенотипу β -клетки. Некоторые отклонения могут являться позитивными, например неспособность экспрессировать антигены β -клеток, что впоследствии сделает такие клетки резистентными к возвратному аутоиммунитету. Кроме того, такие клетки могли бы экспрессировать более высокие уровни нейтрализующих свободные радикалы ферментов по сравнению с нормальными β -клетками. Считается, что низкие уровни таких ферментов, как каталаза и супероксиддисмутаза, делают β -клетки особенно чувствительными к цитокинин-индуцированному апоптозу [40].

Получение β -клеток из стволовых клеток

Последние достижения биологии СК сделали возможным применение трансплантационной терапии пациентам с СД 1 типа с помощью метода генерирования функциональных панкреатических β -клеток [1, 41, 42].

Некоторые ткани являются источником клеток-предшественников или СК, которые в случае успешного выделения и размножения в условиях *in vitro*, а затем дифференцировки для приобретения фенотипа β -клеток, могут быть потенциальным источником ткани для трансплантации [1].

Трансдифференциация, т.е. переход одних видов высококодифференцированных типов клеток в другие, была бы идеальным методом стимуляции β -клеточной регенерации при лечении СД, так как высококодифференцированные клетки имеются в избытке во многих органах (например, в печени [43-46] и костном мозге [47-49]) и легко доступны.

Популяции СК можно получить также размножением тканевых стволовых клеток (ТСК) из биоптатов ПЖ, печени или костного мозга больного. Независимо от их происхождения СК будут дифференцироваться в ИПК, которые будут формировать инсулиноподобные структуры для пересадки пациентам с СД [1, 41].

Получение β -клеток из эмбриональных стволовых клеток

Внутренняя клеточная масса бластоцита используется для генерирования линий плюрипотентных ЭСК, которые могут размножаться *in vitro* с образованием миллиардов клеток, необходимых для трансплантационной терапии [50].

Плюрипотентные ЭСК происходят из внутренней клеточной массы эмбрионов на стадии бластоцита. Они считаются «бессмертными» в силу экспрессии теломеразы обратной транскриптазы и могут бесконечно размножаться в культуре тканей в условиях, поддерживающих их плюрипотентность. ЭСК способны к спонтанной дифференцировке с образованием практически всех типов клеток, включая зародышевые клетки и гаметы [51].

В ряде работ показано, что ЭСК могут дифференцироваться в клетки с инсулинэкспрессирующим фенотипом одним из двух способов: с помощью генетической манипуляции

или спонтанной дифференцировки с последующим культивированием при определенных условиях [52-61]. ЭСК человека и мышей, подверженные спонтанной дифференцировке, образуют, наряду со многими другими типами клеток, небольшой процент ИПК [52, 53, 62-64]. Установлено, что такие клетки восстанавливают эугликемию у мышей-реципиентов со стрептозотоциновым СД [52, 65].

С помощью обогащения и размножения нестин-положительных нейроэндокринных клеток-предшественников, развивающихся из ЭСК мышей и людей, эффективность образования инсулинположительных клеток была значительно увеличена [54, 66-68]. Хотя эти клетки продуцировали небольшие количества инсулина по сравнению с β -клетками, его секреция изменялась в зависимости от уровня глюкозы.

Получение β -клеток из тканевых стволовых клеток

Показано, что некоторые взрослые ткани содержат ТСК и клетки-предшественники, ответственные за репарацию и обновление нормальной ткани и отвечающие критериям СК по определению: самообновлению, мультипотентности и тканевому восстановлению, или реконструкции [69]. Способность к росту этих клеток считается ограниченной по сравнению с ЭСК и снижается с возрастом. Помимо меньшего риска неконтролируемой пролиферации, ТСК позволяют использовать аутологичные клетки, преимущество которых является повышенная толерантность по сравнению с аллотрансплантатом [70].

Хотя ограниченная репликационная способность ТСК по сравнению с ЭСК имеет преимущество с точки зрения безопасности, она также ограничивает их применение как достаточного источника клеток для трансплантации [71].

Перспектива использования ТСК для образования суррогатных β -клеток зависит от их естественной гибкости. До недавнего времени считалось, что ТСК коммитированы, и поэтому могут образовывать меньшее количество различных типов клеток по сравнению с ЭСК. В последние годы концепция клеточного коммитирования была подвергнута сомнению, что связано с появлением сообщений, доказывающих, что клетки взрослых органов

могут давать начало не имеющим к ним отношения клеточным типам как *in vivo*, так и в культуре при наличии соответствующих стимулов [72, 73].

В 2006 году был сделан прорыв в области исследования плюрипотентных СК: была предложена методика дифференциации взрослых соматических клеток в плюрипотентные СК, также известные как индуцированные плюрипотентные СК (ИППСК), за счет введения нескольких ключевых факторов транскрипции или плюрипотентности генов, включая Oct3/4, Sox2, c-Myc и Klf4 [74]. ИППСК привлекательны в качестве источника аутологичных клеток для клеточной терапии, поскольку они позволяют избежать разрушения иммунной системой реципиента [75].

В последнее время ИППСК были получены из самых разных типов взрослых соматических клеток от пациентов с различными заболеваниями, в том числе и СД 1 типа, для последующего терапевтического применения [76]. Так, ИППСК могут быть получены от пациентов с СД 1 типа путем перепрограммирования взрослых фибробластов при помощи транскрипционных факторов Oct4, Sox2 и Klf4. Полученные клетки имеют признаки плюрипотентности и могут спонтанно дифференцироваться в ИПК [76]. Эти клетки являются не только С-пептид-положительными и глюкагон-положительными клетками, но и секретируют С-пептид в ответ на стимуляцию глюкозой [77]. ИППСК, полученные из кожных фибробластов, могут быть дифференцированы в ИПК, которые реагируют на стимуляцию глюкозой в физиологических или патологических состояниях, нормализуя уровень гликемии у мышей с моделированным СД [78].

Получение β -клеток из клеток поджелудочной железы

Одним из основных источников зрелых СК, способных к дифференцировке с образованием β -клеток, является ПЖ. СК, которые способны дифференцироваться в ИПК, были получены из островков Лангерганса [79], протоков ПЖ [80-83], ацинарных клеток ПЖ [84-87], эмбриональной или зрелой ПЖ без дополнительной спецификации [88].

В экспериментальных исследованиях показано, что эпителий протоков ПЖ служит источником клеток, способных к неогенезу

островков Лангерганса у взрослых животных при их повреждении, а также может являться источником нормального обновления островков в течение всей жизни [81, 89-94].

В исследованиях на культуре тканей показана способность клеток протоков человека и мышей к дифференцировке с образованием ИПК [95, 96]. Зрелые клетки панкреатических протоков также преобразовывались в инсулинэкспрессирующие клетки путем эктопической экспрессии основного транскрипционного фактора helix-loop-helix класса В нейрогена 3, который является ключевым фактором развития эндокринной части ПЖ у мышей [97]. Экспрессия другого транскрипционного фактора β -клеток – NeuroD/Beta2 – в этой системе дала аналогичные результаты [97].

В экспериментах на крысах была рассмотрена возможность образования из экзокринных клеток ПЖ островковых клеток через промежуточную стадию дедифференцировки с образованием клеток с маркерами протоков – процесса, стимулируемого гормоном гастринном [98]. СК также были описаны в числе островков ПЖ [99]. Эти клетки, называемые NIP (нестин-положительные стволовые/предшественники, происходящие из островков), были выделены из островков ПЖ человека и грызунов и размножены в культуре тканей. Они реагируют на ряд факторов активацией островками гормональной экспрессии [70].

Хотя эти результаты и обнадеживают, эффективность размножения этих типов панкреатических клеток-предшественников в культуре тканей и их способность к дифференцировке с образованием ИПК должны быть намного выше, чтобы получать значительные количества клеток для ТР [70].

Получение β -клеток из клеток печени

Общее эволюционное происхождение ПЖ и печени делает последнюю оптимальным кандидатом для трансдифференцировки с образованием β -подобных клеток [43, 44, 46]. Зрелые гепатоциты способны реагировать на изменение концентрации глюкозы в крови и имеют сходство в экспрессии генов со зрелыми β -клетками, включая переносчик глюкозы GLUT2 и глюкозофосфорилирующий фермент – глюкокиназу. Кроме того, гепатоциты являются первичной мишенью инсулина, который поступает из ПЖ через воротную

вену. В тоже время гепатоциты не имеют регулируемого секреторного пути [70].

Показано, что клетки из эмбриональной печени мышей проходят дифференцировку в условиях *in vivo* с образованием ряда печеночных, панкреатических и кишечных клеточных типов [100]. Кроме того, СК печени взрослых крыс (так называемые овальные клетки) дают начало панкреатическим эндокринным клеткам в условиях *in vitro* [101].

Клетки печени мышей активируют экспрессию гена β -клетки в условиях *in vivo* после экспрессии PDX-1 – транскрипционного фактора, играющего ключевую роль в развитии ПЖ и экспрессии гена в зрелых β -клетках [43]. Экспрессия NeuroD/Beta2 в клетках печени мышей в условиях *in vivo* приводит к снижению уровня гипергликемии [102].

Можно индуцировать клетки-предшественники из эмбриональной печени человека с помощью гена Pdx1 для выработки и накопления зрелого инсулина в значительных количествах (примерно треть вырабатываемого нормальными β -клетками) для его секреции при изменениях уровня глюкозы и замещения функции β -клеток у мышей со стрептозотоциновым СД без ожирения и с тяжелым комбинированным иммунодефицитом [103].

Хотя имеются многочисленные факты в пользу того, что экспрессия Pdx1 индуцирует регулируемый секреторный путь в эмбриональных клетках печени, необходимы электронно-микроскопические исследования для установления субклеточной локализации инсулина в этих клетках. Изменения условий культивирования могут способствовать дальнейшей дифференцировке этих клеток в β -клеточный фенотип [70, 104-106].

Получение β -клеток из клеток кишечника

Эпителиальные клетки кишечника имеют общее эволюционное происхождение с ПЖ, а также регулируемый секреторный путь, который позволяет им накапливать инсулин и выделять его в ответ на физиологические сигналы. Эктопическая экспрессия Pdx1 в сочетании с обработкой бетацеллюлином или коэкспрессией Isl1 (другого транскрипционного фактора β -клетки) в клеточной линии IEC-6 энтероцитов крыс приводила к активации экспрессии инсулина [107]. Инсулиновые

секреторные гранулы были выявлены электронно-микроскопически; однако, секреция инсулина сохранялась монотонной [108].

Выработка инсулина первичными клетками кишечника мышей индуцировалась обработкой глюкагоноподобным пептидом-1, который активизировал экспрессию Ngn3 [109]. После трансплантации этих клеток мышам со стрептозотоциновым СД уровень глюкозы крови нормализовался только через 8 недель. Такой длительный интервал времени свидетельствует в пользу предположения, что в условиях *in vivo* происходила дальнейшая клеточная дифференцировка или пролиферация, которая была необходима для достижения достаточного уровня выработки инсулина [70].

В то же время, потенциал кишечных клеток, как источника для получения суррогатных ИПК, недостаточен из-за их малого количества и плохой доступности для биопсии, что, вероятно, потребует применения аллогенных клеток для реализации их потенциала [70].

Получение β -клеток из клеток костного мозга

Известно, что костный мозг содержит не менее двух типов СК с плюрипотентными свойствами: кроветворные и стромальные или мезенхимальные СК, а пересадка костного мозга как у мышей, так и у человека приводит к дифференцировке трансплантированных клеток с образованием различных экто-, мезо- и эндодермальных тканей [110]. В тоже время, показано, что эти результаты в некоторых случаях вызваны слиянием клеток. Многочисленные детальные исследования свидетельствуют о высоком дифференцировочном потенциале СК костного мозга [70].

Предполагают, что СК костного мозга могут служить обновляемым источником инсулинположительных клеток, имеющих в ряде тканей у животных со стрептозотоциновым СД [111, 112]. Возможно, что у больных с СД 1 типа непрерывное обновление островков происходит за счёт клеток собственного костного мозга. Однако вновь образованные β -клетки быстро разрушаются антителами. В тоже время клетки костного мозга являются перспективным источником аутологичных клеток, поскольку их биопсия не вызывает сложностей [70].

Показано, что клетки костного мозга *in vitro*

и *in vivo* могут дифференцироваться с образованием клеток эндокринной части ПЖ (при этом было специфически исключено слияние клеток) [47-49, 113, 114], а также индуцировать регенерацию эндогенных островков у мышей со стрептозотоциновым СД [115]. В то же время в другом сообщении об использовании клеток костного мозга мышей, меченых зеленым флуоресцентным белком, было показано, что эти клетки не способствуют репопуляции островков после стрептозотин-индуцированного повреждения β -клеток [47].

Получение β -клеток из нервных клеток

Известно, что нервные клетки-предшественники мозга обладают способностью к интенсивному размножению в условиях *in vitro* [116] и дифференцировке в клетки всех трех зародышевых слоев [117, 118]. Эти данные представляют особый интерес, поскольку в популяциях нейронов также экспрессируются все элементы глюкозочувствительного механизма синтеза и секреции инсулина β -клеток [119, 120].

Недавно установлено, что СК нервной системы крысы способны экспрессировать ген инсулина и адекватно реагировать на питательные вещества и сульфонилмочевину [121], что согласуется с данными более ранних работ по временной экспрессии препроинсулина в мозге плода в процессе развития [122, 123].

Получение β -клеток из клеток пуповинной крови

В последнее время в качестве источника СК рассматривается пуповинная кровь. СК пуповины имеют высокую пластичность, т.е. способность дифференцироваться в различные клетки [124-127], что делает их перспективными в лечении многих заболеваний, в том числе и СД. Кроме того, использование пуповинной крови в научных и терапевтических целях позволяет избежать многих моральных ограничений [128].

Пуповинная кровь имеет ряд преимуществ в качестве источника СК для трансплантации гематопоэтических СК по сравнению с другими источниками [128]. Так, пуповинная кровь широко доступна, а метод ее забора является неинвазивным, безопасным и безболезненным. СК пуповинной крови могут быть успешно трансплантированы с более высокой степенью

HLA-соответствия и более низкой вероятностью реакции «трансплантат против хозяина» по сравнению с трансплантацией клеток костного мозга неродственного донора [129-131]. Кроме этого, СК пуповинной крови являются криоконсервированными, что обеспечивает быстрый и легкий доступ к ним.

Основными недостатками использования пуповины в качестве источника СК являются ограниченное количество клеточной массы, с чем связан более высокий уровень неэффективности трансплантации, более низкая скорость восстановления гематопоэтических СК и более высокий риск инфицирования материала [128].

Кроме того, в клинической практике часто требуются СК из аллогенных источников, а у подавляющего большинства людей никогда не возникнет необходимости в трансплантации гематопоэтических СК (оценка вероятности аутологичной трансплантации СК колеблется от 1:20000 до 1:200000) [132,133].

Мультипотентные мезенхимальные СК, первоначально выделенные из костного мозга, были также выявлены в пуповинной крови [134, 135]. Эти клетки были признаны перспективным источником для регенеративной медицины в связи с их способностью к мультилинейной дифференциации в различные типы клеток мезенхимального происхождения, стимулировать пролиферацию и дифференциацию клеток-предшественников реципиента, а также секретировать целый ряд цитокинов и хемокинов [136].

Мезенхимальные СК являются привлекательным источником СК для генерации суррогатных бета-клеток [137, 138]. Трансплантация этих клеток иммунодефицитным мышам со стрептозотоциновым СД приводила к их дифференциации в ИПК и снижению гипергликемии [137]. Мезенхимальные СК из крови пуповины человека показали способность дифференцироваться в клетки ПЖ с функцией секреции инсулина [139]. Вместе с тем, предполагается, что мезенхимальные СК не дифференцируются в ИПК, а способствуют повышению уровня секреции инсулина путем обеспечения трофической поддержки поврежденных тканей, предупреждения отторжения аллотрансплантата, секреции цитокинов и стимуляции процессов васкуляризации трансплантата [140-147].

Література

1. Burns C.J. Stem cell therapy for diabetes: do we need to make beta cells? / C.J. Burns, S.J. Persaud, P.M. Jones // *J. Endocrinol.* – 2004. – V. 183. – P. 437-443.
2. Beckman J.A. Diabetes and atherosclerosis epidemiology, pathophysiology, and management / J.A. Beckman, M.A. Creager, P. Libby // *JAMA.* – 2002. – V. 287. – P. 2570-2581.
3. Systemic tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand delivery shows antiatherosclerotic activity in apolipoprotein E-null diabetic mice / P. Secchiero, R. Candido, F. Corallini [et al.] // *Circulation.* – 2006. – V. 114. – P. 1522-1530.
4. Noguchi H. Pancreatic stem/progenitor cells for the treatment of diabetes / H. Noguchi // *Rev. Diabet. Stud.* – 2010. – V. 7. – P. 105-111.
5. Mortality trends in men and women with diabetes, 1971 to 2000 / E.W. Gregg, Q. Gu, Y.J. Cheng [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2007. – V. 147. – P. 149-155.
6. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030 / S. Wild, G. Roglic, A. Green [et al.] // *Diabetes Care.* – 2004. – V. 27. – P. 1047-1053.
7. Borowiak M. The new generation of beta-cells: replication, stem cell differentiation, and the role of small molecules / Borowiak M. // *Rev. Diabet. Stud.* – 2010. – V. 7. – P. 93-104.
8. Stem cell approaches for the treatment of type 1 diabetes mellitus / R.T. Wagner, J. Lewis [et al.] // *Transl. Res.* – 2010. – V. 156. – P. 169-179.
9. Основні показники діяльності ендокринологічної служби України за 2004 рік // Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка АМН України. – Київ, 2005. – 37 с.
10. Довідник основних показників діяльності ендокринологічної служби України за 2011 рік // *Ендокринологія.* – 2012. – Т. 17, № 1, додаток 2. – 36 с.
11. Nathan D.M. Long-term complications of diabetes mellitus / D.M. Nathan // *N. Engl. J. Med.* – 1993. – V. 328. – P. 1676-1685.
12. The DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus // *N. Engl. J. Med.* – 1993. – V. 29. – P. 977-986.
13. Аметов А.С. Перспективы развития диабетологии / А.С. Аметов // *Тер. архив.* – 2005. – № 10. – С. 5-9.
14. Diabetes impairs progenitor cell mobilisation after hindlimb ischaemiareperfusion injury in rats / G.P. Fadini, S. Sartore, M. Schiavon [et al.] // *Diabetologia.* – 2006. – V. 49. – P. 3075-3084.
15. Human endothelial progenitor cells from type II diabetics exhibit impaired proliferation, adhesion, and incorporation into vascular structures / O.M. Tepper, R.D. Galiano, J.M. Capla [et al.] // *Circulation.* – 2002. – V. 106. – P. 2781-2786.
16. Endothelial progenitor cell dysfunction: a novel concept in the pathogenesis of vascular complications of type 1 Diabetes / C.J.M. Loomans, E.J.P. De Koning, F.J.T. Staal [et al.] // *Diabetes.* – 2004. – V. 53. – P. 195-199.
17. Effects of treatment for diabetes mellitus on circulating vascular progenitor cells T. Kusuyama, T. Omura, D. Nishiya [et al.] // *J. Pharmacol. Sci.* – 2006. – V. 102. – P. 96-102.
18. Glucose tolerance is negatively associated with circulating progenitor cell levels / G.P. Fadini, L. Pucci, R. Vanacore [et al.] // *Diabetologia.* – 2007. – V. 50. – P. 2156-2163.
19. Generalised reduction of putative endothelial progenitors and CXCR4-positive peripheral blood cells in type 2 diabetes / C.G. Egan, R. Lavery, F. Caporali [et al.] // *Diabetologia.* – 2008. – V. 51. – P. 1296-1305.
20. Endothelial nitric oxide synthase uncoupling impairs endothelial progenitor cell mobilization and function in diabetes / T. Thum, D. Fraccarollo, M. Schultheiss [et al.] // *Diabetes.* – 2007. – V. 56. – P. 666-674.
21. Recruitment of stem and progenitor cells from the bone marrow niche requires MMP-9 mediated release of Kit-ligand / B. Heissig, K. Hattori, S. Dias [et al.] // *Cell.* – 2002. – V. 109. – P. 625-637.

Досягнення регенеративної медицини в терапії цукрового діабету 1 типу. I. Джерела отримання β -клітин (огляд літератури)

М. Д. Тронько, І. П. Пастер

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

Резюме. В огляді представлені сучасні наукові дані про досягнення регенеративної медицини в пошуку джерел отримання інсулін-продукуючих клітин для лікування цукрового діабету першого типу.

Ключові слова: цукровий діабет першого типу, стовбурові клітини, інсулінпродукуючі клітини.

Advances of regenerative medicine in the therapy of type 1 diabetes mellitus. I. Sources of β -cell production (literature review)

M. D. Tronko, I. P. Pasteur

State institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, Natl Acad. Med. Sci. of Ukraine»

Summary. Modern scientific data are presented in the review, on the advances of regenerative medicine in the search for sources generating insulin-producing cells for the therapy of type 1 diabetes mellitus.

Key words: type 1 diabetes mellitus, stem cells, insulin-producing cells. ■

(Надійшла 15.05.2012)

Патогенетичні аспекти формування та прогресування ішемічної хвороби серця у хворих на цукровий діабет 2 типу (огляд літератури)

Н.В. Алтуніна¹,
О.М. Бондарчук¹,
В.М. Пилипенко²,
О.О. Артемчук¹

¹Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ;

²Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ

Резюме. У роботі наведено огляд літературних даних щодо впливу метаболічних порушень, зумовлених цукровим діабетом 2 типу, на формування та прогресування ішемічної хвороби серця. Головну увагу приділено ендотеліальній і мітохондріальній дисфункціям, процесам пероксидації та запальної активації як патогенетичній основі атеросклеротичного процесу.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, цукровий діабет, гіперглікемія, інсулінорезистентність, гіперінсулінемія.

Серцево-судинна патологія є домінуючою проблемою сучасної медицини. В Україні на серцево-судинні захворювання (ССЗ) страждають 25,8 млн наших співвітчизників, тобто близько 57% населення країни. Серед ССЗ одне з основних місць посідає ішемічна хвороба серця (ІХС), частка якої серед населення України становить 35% (близько 8,5 млн осіб). При цьому смертність від ІХС в Україні

в 4 рази більша, ніж у країнах Євросоюзу [1, 2]. Доречно сказати, що частота виникнення ССЗ у хворих на цукровий діабет (ЦД) вища, ніж у середньому в популяції, а прогноз життя у хворих на ІХС із ЦД значно гірший порівняно з прогнозом у пацієнтів без діабету. Так, смертність від ССЗ у хворих на ЦД вища в 2-3 рази, а тривалість життя менша на 10-30% [3-8]. Зауважимо, що розповсюдженість ЦД у світовій популяції на початок 2010 р. складала 4,6%, тобто 285 млн осіб. За оцінками експертів прогнозується збільшення кількості хворих у 2025 р. до 300 млн осіб, а у 2030 р. – до 366 млн.

* адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.Л. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна. zdvovado@ukr.net

В Україні зареєстровано близько 1,3 млн хворих на ЦД, причому більшість із них (85-90%) страждають на ЦД 2 типу, який і надає захворюванню характер глобальної епідемії [4, 9-11].

Отже, ЦД є одним із чинників ризику розвитку ІХС. Тому особливу актуальність сьогодні становить проблема поєднаності цих захворювань, оскільки у хворих із супутнім ЦД ішемічна хвороба має гірший прогноз. Доречно наголосити, що у хворих на ЦД 2 типу у 2-6 разів збільшується ризик атеросклеротичного ураження коронарних, мозкових і периферичних судин порівняно з особами без діабету. Інсулінорезистентні стани, предіабет та ЦД 2 типу асоційовані з унікальним прискореним (передчасним) атеросклерозом – атеросклеропатією. Атеросклероз при ЦД розвивається на 8-10 років раніше та значно швидше прогресує, ніж у недіабетичній популяції [3, 8]. У зв'язку з цим, судинну ендотеліальну та мітохондріальну дисфункцію, процеси пероксидації та запальної активації за наявності ЦД широко досліджують як потенціальні механізми, що впливають на збільшення кардіоваскулярного ризику.

Проаналізувавши дані літератури, спробуємо окреслити найважливіші метаболічні порушення, які є основою формування та прогресування ІХС у хворих на ЦД 2 типу.

Проатерогенний вплив ЦД, передусім, визначається характерними метаболічними порушеннями, а саме: наявністю гіперглікемії, інсулінорезистентністю, гіперінсулінемією, що є патогенетичною основою ЦД 2 типу та асоціюється з передчасним розвитком коронарного атеросклерозу.

Вплив гіперглікемії

Гіперглікемія як патогенетична основа ЦД потенційно сприяє пошкодженню тканин кількома шляхами.

При блокаді гліколізу активуються альтернативні шляхи окислення глюкози, зокрема, поліоловий та гексозаміновий. Активація поліолового шляху призводить до посиленого формування реактивних видів кисню, запускаючи оксидативний стрес, якому відводять ключову роль в індукції апоптозу гладком'язових клітин і ремоделюванні міокарда. Відомо, що важлива роль в антиоксидантному захисті належить системі глутатіону, що включає глутатіонпероксидазу та відновлену форму глутаті-

ону. У відновленні окисленого глутатіону бере участь глутатіонредуктаза та відновлена форма НАДФ – НАДФ-Н. Встановлено, що рівень НАДФ-Н у хворих на ЦД знижений, особливо при хронічній декомпенсації захворювання, що зумовлено активним використанням НАДФ-Н під час реакцій за поліоловим шляхом окислення глюкози. Отже, відбувається зниження утворення глутатіону, який є одним із важливих антиоксидантів і зменшує кількість вільних радикалів, що утворюються в надлишку при окислювальних стресах [12-17].

Посилення перетворення сорбітолу на фруктозу під дією сорбітолдегідрогенази за поліоловим шляхом окислення глюкози призводить до підвищення синтезу діацилгліцеролу, який активує ізоформи бета-1- і бета-2-протеїнкінази С (ПКС) [18]. У результаті активації ПКС збільшується утворення супероксиду, відбувається зниження активності ендотеліальної NO-синтази (eNOS) і зменшення продукції оксиду азоту (NO) в ендотелії. Основна захисна роль в інтактному ендотелії відведена саме NO, який забезпечує вазодилатацію шляхом стимуляції гуанілатциклази й збільшення внутрішньоклітинної концентрації цГМФ, що зумовлює зниження концентрації Ca^{2+} всередині клітини. Окрім регуляції судинного тону, NO гальмує експресію молекул адгезії та агрегації тромбоцитів і має антипроліферативну, антиапоптичну та антитромботичну дію. NO пригнічує процеси окислення ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), залучається до запальних реакцій при атеросклерозі, пригнічує експресію лейкоцитарних молекул адгезії, запобігає проліферації гладком'язових клітин, агрегації тромбоцитів і синтезу ендотеліну-1 [19]. Крім негативних впливів на ендотеліальну функцію, активація ПКС також зумовлює збільшення продукції чинників росту: судинного ендотеліального чинника росту, епідермального ростового чинника та трансформованого ростового чинника.

Активація гексозамінового шляху утилізації глюкози призводить до посилення транскрипції генів запальних цитокінів, що робить свій внесок у формування судинного запалення та проатерогенного стану [5, 20].

Гіперглікемія активує процес глікозилювання білків, тобто зв'язування молекули глюкози з білком без участі ферменту, що супроводжується каскадом складних біохімічних реакцій і призводить до ушкодження білкової

молекули. Кінцеві продукти глікозилювання (КПГ), накопичуючись у тканинах, спричиняють утворення вільних радикалів кисню й посилюють оксидативний стрес. При взаємодії КПГ із рецептором відбувається активація цілого каскаду сигнальних механізмів, що веде до зростання експресії та виділення низки прозапальних цитокінів (ФНП- α , ІЛ-1 та ІЛ-6), вазоконстрикторів – ендотеліну-1, молекул адгезії та ростових чинників, що порушують функцію судин і сприяють передчасному розвитку атеросклерозу та запальних процесів. Встановлено, що рівень модифікованих ЛПНЩ суттєво зростає в результаті їхнього глікозилювання, яке нерідко супроводжується окисненням (пероксидацією або глікооксидацією). Ліпопротеїди після глікооксидації значно посилюють свій атерогенний потенціал. Хімічно модифіковані ліпопротеїди (окислені, глікозилювані) здатні запускати автоімунні реакції, що супроводжується формуванням ЛПНЩ-вмісних автоімунних комплексів, які, у свою чергу, активують макрофаги й ушкоджують ендотеліальні клітини. Крім того, хімічно модифіковані ЛПНЩ (та імунні комплекси, що містять ЛПНЩ) стимулюють викид і секрецію моноцитами або макрофагами прозапальних цитокінів у підвищеній кількості, які індукують прилипання моноцитів до ендотеліальних клітин, сприяють синтезу прокоагулянтних речовин, чинників росту та проліферації гладком'язових клітин. Окислені форми ЛПНЩ посилюють секрецію ендотеліну-1, пригнічують активність NO-синтази, порушують продукцію простагліцину – потужного вазодилататора та інгібітора агрегації тромбоцитів; знижують активність фібринолізу, пригнічуючи секрецію ендотеліальними клітинами тканинного активатора плазміногену та стимулюють продукцію цими ж клітинами інгібітора тканинного активатора плазміногену-1, посилюючи тромбоутворення. Вони здатні змінювати структуру ДНК і справляти цитотоксичну дію, внаслідок чого порушуються регенеративно-проліферативні процеси в ендотеліальних клітинах і формується проатерогенний стан [20-25].

Гіперглікемія зумовлює розвиток мітохондріальної дисфункції. Протягом короткого життєвого циклу мітохондрія зазнає певних змін: за фазою злиття іде фаза поділу з утворенням дрібних окремих мітохондрій. У кінці життєвого циклу мітохондрії від неї відгалу-

жується дисфункціональна дочірня мітохондрія, яка містить ушкоджені клітинні елементи й елімінується з клітини за допомогою автофагоцитозу. За патологічних умов відбувається зсув у бік розщеплення мітохондрії та пригнічення автофагоцитозу, що призводить до зменшення мітохондріальної маси й накопичення дисфункціональних мітохондрій у клітині, які мають властивість утворювати активні форми кисню в збільшених кількостях і сприяють порушенню утворення АТФ [26]. За нормальних умов практично весь кисень використовується в мітохондріях для синтезу АТФ, і лише 1-2% його витрачається на синтез активних форм кисню для фізіологічних потреб. При ЦД це співвідношення зміщується в бік синтезу супероксиданіону, який, взаємодіючи з іншими сполуками, перетворюється на гідроксилрадикал, пероксид водню та пероксинітрит. За умов гіперглікемії мітохондріальна супероксиддисмутаза не справляється з надходженням великої кількості супероксиданіону. Зростання вмісту пероксинітриту, який на сьогодні є визнаним оксидантом номер один в біологічних системах, призводить до розвитку оксидативно-нітративного стресу. Основну свою негативну функцію пероксинітрит виявляє шляхом модифікації (нітрування в 3-му положенні ароматичного кільця) тирозинових залишків у структурі білків, у результаті чого останні можуть втрачати свої біологічні функції, особливо це критично для ензимів і сигнальних молекул. Крім модифікації білків, пероксинітрит значно посилює перекисне окиснення ліпідів, розриви ДНК, що, у свою чергу, призводить до активації полі(АДФ-рибоза)полімерази-1, індукції некрозу й апоптозу [20, 27-31].

Активація полі(АДФ-рибоза)полімерази-1 у результаті пошкодження ДНК пероксинітритом у поєднанні з високим вмістом глюкози призводить до активації поліолового та гексозамінового шляхів, накопичення продуктів і попередників неензиматичного глікозилювання, активації РКС. Ці порушення призводять до значного посилення неензиматичного глікозилювання, порушення багатьох біохімічних і фізіологічних параметрів, збіднення клітин на ендogenous антиоксиданти, а також посилює запальні процеси із залученням імунокомпетентних клітин. У підсумку все це значно посилює оксидативно-нітративний стрес, формуючи таким чином «хибне коло» [32-34].

Глікемія через невідомі механізми призводить до порушень регуляції активності активатора проліферації пероксисом рецепторів (PPAR) альфа, зменшуючи окислення жирних кислот (ЖК) і сприяючи накопиченню пошкоджуючих продуктів метаболізму ЖК, таких як церамід [35].

Із порушенням регуляції активності PPAR-альфа можуть бути пов'язані й прозапальні ефекти. Гіперглікемія супроводжується запаленням у стінці судин. Так, у дослідженні Davi G. [36] та співавторів у хворих на ЦД 1 типу, у яких вміст глюкози натще вдвічі перевищував норму, спостерігали збільшення вмісту ФНП- α – у 8 разів, СРП – у 4 рази, ІЛ-6 – у 8 разів. У роботі Кравчуна П.Г. та співавторів [37] рівні ФНП- α , ІЛ-1 α та ІЛ-6 були достовірно вищими в групі хворих на ЦД 2 типу. Крім того, спостерігалось їх зростання зі збільшенням функціонального класу серцевої недостатності, зумовленої ІХС. Болотська Л.А. та ін. [38] також показали статистично значуще збільшення вмісту прозапальних цитокінів ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-8 та ФНП- α у хворих на ІХС та ЦД 2 типу. Встановлено, що ФНП- α , ІЛ-1 α та ІЛ-6 чинять кардіодепресивну дію. Припускають, що кардіодепресивний ефект ФНП- α пов'язаний зі зміною кальцієвого гомеостазу клітин, а ІЛ-1 α – із цитотоксичною дією вільних радикалів кисню [39].

Вплив інсулінорезистентності

У фізіологічних умовах ефекти інсуліну реалізуються двома шляхами: через фосфоінозитол-3-кіназу (ФІК3) та мітоген-активуючу протеїнкіназу (МАПК). Перший шлях регулює метаболізм глюкози в м'язах, жировій тканині та печінці, а також активує продукцію NO ендотелієм та гладкими м'язами судин [40-42]. Інший забезпечує мітогенні та проліферативні ефекти інсуліну, секрецію ендотеліну-1 ендотеліальними клітинами, а також збільшує експресію молекул адгезії на судинному ендотелії [43, 44]. При інсулінорезистентності специфічно ушкоджується ФІК3-шлях, тоді як інший залишається непорушеним, що зумовлює дисбаланс між ФІК3- та МАПК-залежними ефектами інсуліну [45-47]. Компенсаторна гіперінсулінемія, як результат інсулінорезистентності, додатково посилює МАПК-залежний шлях реалізації ефектів інсуліну [48].

При інсулінорезистентності в жировій клі-

тині активується ліполіз, що призводить до викиду великої кількості вільних ЖК (ВЖК) у кровотік. Вони є субстратом для синтезу тригліцеридів печінкою й надмірної продукції ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ). Під впливом печінкової ліпази ЛПДНЩ перетворюються на дрібні та щільні частки ЛПНЩ. Підвищення вмісту холестерину (ХС) ЛПНЩ та ЛПДНЩ сприяє порушенню продукції ендотелієм ендотеліязалежних вазодилаторів, у першу чергу NO. Такі частки піддаються швидкому окисленню й проникають у субендотеліальний простір, де зазнають подальшого окислення, захоплюються макрофагами і, таким чином, беруть участь в утворенні заповнених ліпідами ксантомних (пінистих) клітин, які є невід'ємним компонентом атероматозної бляшки. Окрім того, гіпертригліцеридемія активує фактор VII згортання крові (проконвертин), що посилює синтез фібриногену, агрегацію тромбоцитів та утворення фібринового згустка.

З іншого боку, збільшення активності білка, що переносить ефіри холестерину, призводить до переходу тригліцеридів від ЛПДНЩ до ЛПВЩ (в обмін на ХС). У результаті цього зменшується концентрація ЛПВЩ – основних часток, що здійснюють зворотний транспорт холестерину. Більше того, вони змінюються якісно (частки стають дрібнішими), що є причиною їх швидкого виведення з кровотоку. Отже, відбуваються не тільки кількісні, але й якісні зміни параметрів ліпідного обміну [49, 50].

Таким чином, порушення ліпідного обміну при ЦД проявляється збільшенням апо-В-вмістних часток, таких як тригліцериди, ХС ЛПДНЩ, дрібні та щільні частки ХС ЛПНЩ і зниженням апо-А1-вмістних часток ХС ЛПВЩ. Зміна співвідношення ХС ЛПНЩ, ЛПДНЩ, тригліцеридів та ХС ЛПВЩ є однією з причин прискорення атеросклеротичного ураження судин життєво важливих органів у хворих на ЦД 2 типу.

Водночас високі циркулюючі рівні ВЖК протидіють вазодилатуючим та вазопротекторним властивостям антиатерогенної молекули ендотеліального NO [51, 52]. Суттєве підвищення рівня ВЖК викликає розлади мітохондріального дихального ланцюга та втрату кисню з формуванням цитокін-індукованого пошкодження органів. ВЖК пригнічують окислення глюкози з утворенням пірувату, порушують синтез глікогену, знижують тран-

спорт і фосфорилування глюкози, сприяючи поглибленню метаболічних порушень. ВЖК також стимулюють утворення колагену – інтегрального компоненту атеросклеротичної бляшки.

Вплив гіперінсулінемії

В експериментах на щурах було встановлено ушкоджувальну дію інсуліну на серце: після його введення протягом 8 тижнів у 50% тварин розвивався інфаркт міокарда на тлі вираженого потовщення стінки та зміни просвіту інтраміокардіальних судин [53]. Наявність проатерогенної дії інсуліну була підтверджена в порівняльному дослідженні, що включало хворих з інсулінзалежним та інсуліннезалежним ЦД. За однакового збільшення рівня глюкози в крові атеросклеротичні ураження сонних артерій були характернішими для осіб з інсуліннезалежним ЦД [54, 55].

Високий рівень інсуліну стимулює гепатоцити печінки виробляти більше ХС і тригліцеридів. Постійно підвищені рівні інсуліну змушують організм зменшувати продукцію ХС ЛПВЩ й збільшувати вироблення фракцій ХС ЛПНЩ, а також ХС ЛПДНЩ. Поряд із цим високий рівень інсуліну сприяє порушенню реологічних властивостей крові та таким структурним змінам молекули ХС, які полегшують процес його зсідання на стінках артерій, підсилюючи розвиток атеросклеротичних змін.

Поряд із розвитком дисліпідемій постійна гіперінсулінемія діє стимулюючим чином на проліферацію гладком'язових клітин судинної стінки, сприяючи прогресуванню атеросклерозу. Інсулін стимулює проліферативні процеси як безпосередньо, так і через супутню активацію локальної продукції ангіотензину II (крім активації факторів росту, ангіотензин II активує й синтез прозапальних цитокінів). Тому тривале застосування інгібіторів ангіотензин-перетворюючого ферменту при ЦД та артеріальній гіпертензії зменшує частоту виникнення кардіальних подій на 50% і більше порівняно з терапією блокаторами кальцієвих каналів, незважаючи на подібне зниження артеріального тиску [56-58].

Проатерогенний вплив інсуліну при ЦД визначається і його здатністю пригнічувати апоптоз макрофагів і підтримувати запальний процес у судинній стінці. Відомо, що інсулін

діє як атерогенний гормон у дозах, що перевищують фізіологічні (наприклад, при інсулінорезистентності), малі дози інсуліну, навпаки, можуть проявляти антиатерогенну дію, сприяючи утворенню NO [59, 60].

Аналіз даних світової наукової літератури дозволив окреслити коло порушень, які сприяють розвитку атеросклерозу та ІХС у хворих на ЦД 2 типу. Отже, можна виділити первинні ланки метаболічних порушень при ЦД 2 типу – гіперглікемію, інсулінорезистентність та гіперінсулінемію. Кожна з них запускає каскад вторинних порушень, які є безпосередньою причиною раннього розвитку атеросклерозу та ІХС.

Так, гіперглікемія за рахунок активації альтернативних шляхів окислення глюкози та мітохондріальної дисфункції різко посилює процеси пероксидації, внаслідок чого пошкоджується ендотелій та відбувається модифікація ліпопротеїдів. Останній процес посилюється модифікацією внаслідок глікозилювання білків при ЦД, а модифікація ліпопротеїдів – це, як відомо, основа формування атеросклерозу.

Інсулінорезистентність і гіперінсулінемія, у свою чергу, посилюють синтез субстрату окислення – ЛПДНЩ та ЛПНЩ. Крім того, гіперінсулінемія підтримує запальний процес у стінці судини, який активується гіперглікемією, а також стимулює проліферативні процеси в судинній стінці.

Таким чином, метаболічні порушення, які виникають при ЦД 2 типу, є патогенетичною основою атеросклерозу та ІХС, що зумовлює їх ранній розвиток порівняно з недіабетичною популяцією. Вирішення проблеми патогенезу ІХС за наявності ЦД надасть можливість своєчасної діагностики та інформативного моніторингу серцево-судинної патології і, в подальшому, призначення адекватної терапії таких ускладнень.

Література

1. Коваленко В.М. Профілактика і лікування інфаркту міокарду в Україні / В.М. Коваленко // Український кардіологічний журнал. – 2009. – № 4. – С. 2-8.
2. Ілащук Т.О. Гострий коронарний синдром, ускладнений синдромом серцевої недостатності: предиктори несприятливих подій та сучасні алгоритми лікування / Т.О. Ілащук, В.К. Тащук // Новости медицины и фармации. – 2010. - № 314. – С. 35-42.

3. Александров А.А. Сердечно-сосудистые осложнения и современный алгоритм сахароснижающей терапии: «Флорентийская перспектива» / А.А. Александров // Русский медицинский журнал. – 2010. – № 14. – С. 879-884.
4. Бирюкова Е.В. Сахарный диабет и сердечно-сосудистые осложнения: возможно ли прервать порочный круг? / Е.В. Бирюкова // Русский медицинский журнал. – 2010. – Т. 18, № 4. – С. 904-906.
5. Обрезан А.Г. Структура сердечно-сосудистых заболеваний у больных сахарным диабетом 2-го типа, диабетическая кардиомиопатия как особое состояние миокарда / А.Г. Обрезан, Р.М. Бицадзе // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2010. – N 4. – С. 18-22.
6. Панова Е.И. Инфаркт миокарда и сахарный диабет 2-го типа: некоторые особенности сочетанной патологии / Е.И. Панова // Нижегородский медицинский журнал. – 2008. – № 1. – С. 10-14.
7. Тронько М.Д. Довідник лікаря-ендокринолога. – 2010. – 460 с.
8. Hurst R.T. Increased incidence of coronary atherosclerosis in type 2 diabetes mellitus: mechanisms and management / R.T. Hurst, R.W. Lee // Ann. Intern. Med. – 2006. – V. 139. – P. 824-834.
9. Валенси П. Безбольова ішемія міокарда у хворих із цукровим діабетом 2-го типу / П. Валенси // Внутрішня медицина. – 2008. - № 4(10). – с. 94-99.
10. Вернигородський В.С. Методика визначення стану серцево-судинної системи у прогнозуванні втрати працездатності у хворих на цукровий діабет / В.С. Вернигородський, В.Ю. Забур'янова [та ін.] // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2010. – № 6. – С. 15-17.
11. Аналіз діяльності ендокринологічної служби України у 2010 році та перспективи розвитку медичної допомоги хворим з ендокриною патологією / О.С. Ларін, В.І. Паньків, М.І. Селіваненко, О.О. Грачова // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2011. – № 3. – С. 10-19.
12. Бершова Т.В. Патогенетическое значение апоптоза кардиомиоцитов при сердечной недостаточности / Т.В. Бершова, С.В. Монаенкова, А.Г. Гасанов / Педиатрия. – 2009. – Т. 88, № 5. – С. 147-154.
13. Занозина О. В. Свободнорадикальное окисление у больных сахарным диабетом: источники образования, характеристика составляющих, патогенетические механизмы токсичности (обзор) / О.В. Занозина, Н.Н. Боровков, Т.Г. Щербатюк // Современные технологии в медицине. – 2010. – № 3. – С. 104 – 112.
14. Зенков, Н.К. Окислительный стресс: Биохимический и патофизиологический аспекты / Н.К. Зенков, В.З. Ланкин, Е.Б. Меньщикова. – М.: МАИК «Наука/Интерпериодика». – 2001. – 343 с.
15. Науменко В.Г. Клинический опыт применения препарата Тиогамма в лечении диабетической нейропатии / В.Г. Науменко, Т.Л. Милютин, Т.С. Остапенко // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2007. - № 4 (10). – С. 38-41.
16. Denisov E.T. Handbook of Antioxidants / E.T. Denisov, T.G. Denisova, – New York: CRC Press. – 2000. – P. 35-38.
17. Ferdinandy P. Nitric oxide, superoxide, and peroxynitrite in myocardial ischemia-reperfusion injury and preconditioning / P. Ferdinandy, R. Schulz // Br. J. Pharmacology. – 2003. – V. 138. – P. 532-543.
18. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications / M. Brownlee // Nature. – 2001. – V. 414. – P. 813-820.
19. Ignarro L. J. Visiting Professorial Lecture: Nitric oxide in the regulation of vascular function: an historical overview / L.J. Ignarro, Wei Lun // J. Card. Surg. – 2002. – V. 17, N 4. – P. 301-306.
20. Аметов А.С. Сердечно-сосудистые осложнения при сахарном диабете: патогенез и пути коррекции / А.С. Аметов, О.Л. Соловьева // Русский медицинский журнал. – 2011. – Том 19, № 27. – С. 1694-1700.
21. Волков В.И. Ишемическая болезнь сердца при сахарном диабете 2-го типа: эпидемиология, патофизиология и профилактика / В.И. Волков, С.А. Серик // Международный медицинский журнал. – 2006. – № 4. – С. 41-47.
22. Волков В.И. Ишемическая болезнь сердца и сахарный диабет / В.И. Волков, С.А. Серик // Здоров'я України. – 2007. – № 1. – С. 7-8.
23. Приступюк О.М. Метаболічна терапія хворих на цукровий діабет / О.М. Приступюк // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2010. – № 6 (30). – С. 64-68.
24. Prevention Conference VI: Diabetes and Cardiovascular Disease: Writing Group II: pathogenesis of atherosclerosis in diabetes / R.H. Eckel, M. Wassef, A. Chait [et al.] // Circulation – 2002. – V. 105, N 18. – P. 138-143.
25. Timmis A.D. Diabetic heart disease: clinical considerations / A.D. Timmis // Heart. – 2001. – V. 85, N 4. – P. 463-469.
26. Lowell B.B. Mitochondrial dysfunction and type 2 diabetes / B.B. Lowell, G.I. Shulman // Science. – 2005. – 307. – P. 384-387.
27. Дрель В.Р. Основні механізми виникнення та розвитку діабетичних ускладнень: роль нітративного стресу / В.Р. Дрель // Біологічні Студії / Studia Biologica. – 2010. – Т. 4, №2. – С. 141-158.
28. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism / M. Brownlee // Diabetes. – 2005. – V. 54, N 6. – P. 1615-1625.
29. Glucolipotoxicity alters lipid partitioning and causes mitochondrial dysfunction, cholesterol, and ceramide deposition and reactive oxygen species production in INS832/13 ss-cells / W. El-Assaad, E. Joly, A. Barbeau [et al.] // Endocrinology. – 2010. – V. 151. – P. 3061-3073.
30. Poly(ADP-ribose)polymerase inhibition alleviates experimental diabetic sensory neuropathy / O. Ilnytska, V.V. Lyzogubov, M.J. Stevens [et al.] // Diabetes. – 2006. – V. 55, N 6. – P. 1686-1694.
31. Pacher P. Nitric oxide and peroxynitrite in health and

disease / P. Pacher, J.S. Beckman, L. Liaudet // *Physiol. Rev.* – 2007. – V. 87, N 1. – P. 315-424.

32. Дрель В.Р. Роль PARP-1 у регуляції функціонування клітин / В.Р. Дрель // *Вісник Львівського Університету. Серія біологічна.* – 2010. – Вип. 54. – С. 41-50.

33. PRAR regulates adipocyte cholesterol metabolism via oxidized LDL receptor 1 / P.C. Chui, H.P. Guan, M. Lehrke, M.A. Lazar // *J. Clin. Invest.* – 2005. – V. 115. – P. 2244-2256.

34. Nogueira-Machado J.A. From hyperglycemia to AGE-RAGE interaction on the cell surface: a dangerous metabolic route for diabetic patients / J.A. Nogueira-Machado, M.M. Chaves // *Expert. Opin. Ther. Targets.* – 2008. – V. 12, N 7. – P. 871-882.

35. Opie L.H. Controversies in the cardiovascular management of type 2 diabetes / L.H. Opie, D.M. Yellon, B.J. Gersh // *Heart.* – 2011. – V. 97, N 1. – P. 6-14.

36. Davi G. Enhanced lipid peroxidation and platelet activation in the early phase of type 1 diabetes mellitus / G. Davi, F. Chiarelli, F. Santilli // *Circulation.* – 2003. – V. 107, N 25. – P. 3199-3203.

37. Кравчун П.Г. Иммуновоспалительные и нейрогормональные механизмы развития сердечной недостаточности на фоне СД 2 типа с компонентами метаболического синдрома: способы терапевтической коррекции / П.Г. Кравчун, О.И. Шушляпин // *Здоров'я України.* – 2008. – № 11(1). – С. 72-73.

38. Болотская Л.А. Обоснование новых клинико-иммунологических и нейрогормональных подходов к диагностике, профилактике и лечению хронической сердечной недостаточности при ишемической болезни сердца, отягощенной сахарным диабетом типа 2 / Л.А. Болотская // *Міжнародний ендокринологічний журнал.* – 2011. – № 3(35). – С. 94-112.

39. Premature atherosclerotic cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus / P.E. Westerweel, K.M. Remco, C. Luyten [et al.] // *Arthr. Rheum.* – 2007. – V. 56, N 5. – P. 1384-1396.

40. Cantley L.C. The phosphoinositide 3-kinase pathway / L.C. Cantley // *Science.* – 2002. – V. 296. – P. 1655-1657.

41. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms / J.A. Kim, M. Montagnani, K.K. Koh, M.J. Quon // *Circulation.* – 2006. – V. 113. – P. 1888-1904.

42. Roles for insulin receptor, PI3-kinase, and Akt in insulin-signaling pathways related to production of nitric oxide in human vascular endothelial cells / G. Zang, F.H. Nystrom, L.V. Ravichandran [et al.] // *Circulation.* – 2000. – V. 101. – P. 1539-1545.

43. Montagnani M. Inhibition of phosphatidylinositol 3-kinase enhances mitogenic actions of insulin in endothelial cells / M. Montagnani, I. Golovchenko, I. Kim // *J. Biol. Chem.* – 2002. – V. 277. – P. 1794-1799.

44. Insulin resistance in spontaneously hypertensive rats is

associated with endothelial dysfunction characterized by imbalance between NO and ET-1 production / M.A. Potenza, F.L. Marasciulo, D.M. Chieppa [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2005. – V. 289. – P. 813-822.

45.-60.*

Патогенетические аспекты формирования и прогрессирования ишемической болезни сердца у больных сахарным диабетом 2 типа (обзор литературы)

Н.В. Алтунина¹, А.Н. Бондарчук¹, В.Н. Пилипенко², О.А. Артемчук¹

¹Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев;
²Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев

Резюме. В работе представлен обзор литературных данных о влиянии метаболических нарушений, обусловленных сахарным диабетом 2 типа, на формирование и прогрессирование ишемической болезни сердца. Основное внимание уделено эндотелиальной и митохондриальной дисфункции, процессам перекисидации и воспалительной активации как патогенетической основе атеросклеротического процесса.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, гипергликемия, инсулинорезистентность, гиперинсулинемия.

Pathogenetic aspects of formation and progression of coronary heart disease in type 2 diabetes mellitus patients (review of literature)

N.V. Altunina¹, A.N. Bondarchuk¹, V.N. Pilipenko², O.A. Artemchuk¹

¹O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine
²P.L. Schupik National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Summary. The article represents a literature review on the impact of metabolic disorders caused by type 2 diabetes mellitus, on the formation and progression of coronary heart disease. The main attention is focused on endothelial and mitochondrial dysfunction, peroxidation processes, and inflammatory activation as a pathogenetic basis of atherosclerotic process.

Key words: coronary heart disease, diabetes mellitus, hyperglycemia, insulin resistance, hyperinsulinemia. ■

(Надійшла 18.04.2012)

* повний перелік літератури – у редакції

Особливості викладання ендокринології на додипломному рівні

**П.М. Боднар,
О.М. Приступюк,
Г.П. Михальчишин,
Ю.І. Комісаренко**

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця

Ендокринологія давно стала медичною спеціальністю й успішно вивчається як на додипломному, так і на післядипломному рівнях. Систематизоване викладання ендокринології в Україні вперше було розпочато у Вінницькому, Київському та Львівському медичних інститутах. Сьогодні при багатьох вищих медичних навчальних закладах створені кафедри (курси) ендокринології.

Викладання ендокринології триває в нашому університеті близько 40 років і було зосереджено спочатку на курсі, а потім на кафедрі ендокринології.

На фотографії представлено колектив кафедри ендокринології НМУ ім. О.О. Богомольця (2002). Зліва направо сидять: доц. Приступюк О.М., асист. Кононенко Л.О., проф. Боднар П.М., доц. Михальчишин Г.П., доц. Комісаренко Ю.І., стоять: доц. Щербак О.В та доц. Бобрик М.І.



З початку включення ендокринології до навчальних планів як самостійної медичної дисципліни МОЗ України поклало на нас обов'язки опорної кафедри. Кафедра ендокринології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця тісно співпрацює з усіма кафедрами (курсами) ендокринології вищих медичних навчальних закладів України. Підготовка лікарів здійснюється у відповідності до галузевих стандартів – Освітньо-кваліфікаційних характеристик (ОКХ) і Освітньо-професійних програм (ОПП) для медичного факультету.

На викладання ендокринології сьогодні відводиться 120 навчальних годин (4 кредити) на IV та VI курсах відповідно до програми навчальної дисципліни «Внутрішня медицина» (2008 р.).

Сучасні умови науково-технічного прогресу вимагають від майбутніх фахівців уміння накопичувати та поповнювати свої професійні знання протягом короткого часу та постійного прагнення до підвищення своєї професійної компетентності. У царині лікарської діяльності – це періодичні атестування з метою підтвердження своєї ком-

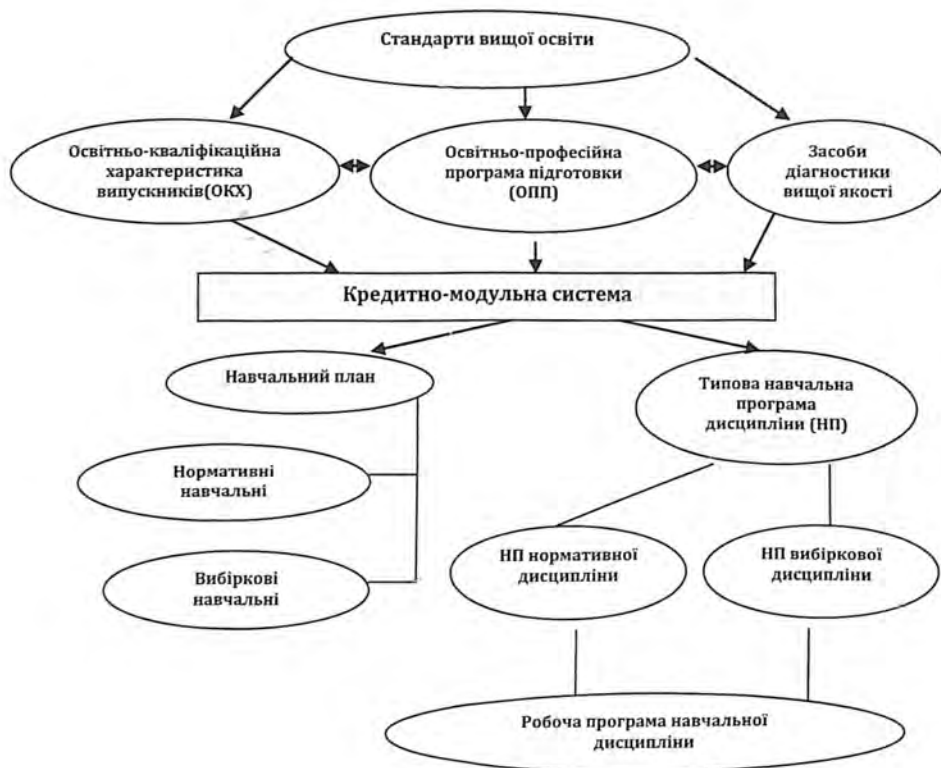


Рисунок. Стандарти викладання ендокринології на додипломному рівні

петентності та лікарської кваліфікації. Атестаційний процес передбачає ґрунтовну передатестаційну підготовку та безперервність підвищення рівня професійної майстерності. Кафедрою ендокринології враховуються вказані вимоги. Методичне забезпечення самостійної роботи студентів спрямовується на формування потреби професійного саморозвитку і самовдосконалення, позитивного мотиваційно-ціннісного ставлення до себе як до суб'єкта професійної діяльності. Педагогічна література визначає професіоналізм як високий стійкий рівень знань, умінь і навичок, які дають змогу досягти найбільшої ефективності у професійній діяльності. Це не тільки розвиток задатків, в яких виявляється професіоналізм, а також навички та уміння, які необхідні для успішного використання цієї діяльності. У цьому сенсі навчальний процес та виховні заходи на кафедрі

спрямовані переважно на формування уміння самостійної роботи. Навчальні посібники та підручники, укладені співробітниками кафедри, містять сучасні знання та скеровують студентів технологічно до їх засвоєння. Сучасне навчання, яке ґрунтується на кредитно-модульній технології, передбачає посилення самостійної пізнавальної діяльності студентів і спрямоване на формування та розвиток студентів як суб'єктів навчального процесу, на їхній саморозвиток і самоактуалізацію через індивідуалізацію та самостійну пізнавальну діяльність.

Для студентів IV курсу суттю самостійної роботи є опанування суми знань із підручника з ендокринології. Для цього він має бути чітко структурований у викладенні навчального матеріалу. Його засвоєнню сприяють контрольні питання в кінці кожного

За підручник «Ендокринологія», підготовлений співробітниками кафедри, колектив авторів був нагороджений у 2007 р. премією з клінічної медицини. На фото зліва направо: чл.-кор. НАМН України В.А. Міхньов, проф. П.М. Боднар, доц. Михальчишин Г.П., академік НАМН України Ю.П. Зозуля, доц. Комісаренко Ю.І., доц. Приступюк О.М.



підрозділу підручника, наведені типові формулювання клінічних діагнозів. Закріпленню студентами знань на етапі доаудиторного навчання сприяє вирішення клінічних задач із програмованими відповідями до них. Початковий етап практичного заняття розпочинається із тестування студентів відповідно до задач доаудиторної підготовки. Таким чином здійснюється певний тренінг «готовності та налаштування» до наступного, найбільш відповідального, етапу – пізнання клінічної суті кожної з нозологій у прикладному аспекті.

Для студентів-субординаторів самостійна робота розширюється. Їм рекомендовано вивчати предмет додатково до підручника, використовуючи інформацію з медичної періодики. Зокрема з часописів професійного для ендокринологів спрямування: «Ендокринологія», «Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія», «Проблеми ендокринної патології».

Сучасні вимоги до підготовки фахівців зумовлюють необхідність пошуку нових засобів і методів підготовки студентів, які б сприяли активному й самостійному засвоєнню ними нових знань, та вимагають належного науково-методичного забезпечення навчального процесу. У цьому контексті самостійна робота студентів розглядається як вид навчальної праці, без безпосереднього втручання викладача, але під його керівництвом, та як засіб залучення студентів до оволодіння методами самостійної пізнавальної діяльності й розвитку потенційних інтелектуальних можливостей. Для створення можливості доброго засвоєння навчального матеріалу та вміння поглибленого вивчення наукової літератури створено навчальний посібник, який дозволяє вибирати основне та потрібне зі всього масиву інформації. Вказаний алгоритм самостійної доаудиторної підготовки формує навички читання професійної літератури, уміння порівнювати різноманітні точки зору та вироблення власного погляду. У студентів формується здатність вибирати основне з отриманої інформації, складати тези роботи, робити самостійні висновки за темою вивчення навчальної дисципліни та створити можливості для додаткового спілкування між собою в процесі навчання. Посилення активності та інтенсифікація пізнавальної діяльності студентів вимагає засобів контролю засвоєних знань на аудиторному етапі навчання. З цією метою створено блок контрольних клінічних завдань, які ви-

користовуються на заключному етапі кожного заняття.

Окремої уваги заслуговує організація самостійної роботи лікарями-інтернами. Мета цієї роботи полягає в розвитку здатності організувати та реалізовувати свою діяльність, вміти планувати самостійну роботу, здійснювати самоконтроль і працювати в напруженому темпі. Самопізнання також вимагає спрямування його у певне русло конкретних завдань. З цією метою підготовлений спеціальний поради́ник лікаря-інтерна. Провідною ідеєю поради́ника є формування усвідомлення власної ролі лікаря, його відповідальності за результати своїх дій і постійну необхідність самоаналізу, самостійного оцінювання досягнутих результатів, а також можливих упущень. Навчальний процес лікаря-інтерна спрямовується на розвиток здатності до самовдосконалення заради відповідності соціальним запитам суспільства, щоб посідати належне місце у житті та відповідати критеріям обраної професійної діяльності. Ефективність пізнавальної діяльності лікаря зростатиме за умов бачення ним сприятливих наслідків своєї професійної діяльності. Через це передумовою вдалої професійної діяльності є глибокі знання, досконалі вміння, психологічна здатність співпереживанню бідам своїх пацієнтів.

Клінічні заняття на кафедрі здійснюються винятково в діалоговому режимі, коли всі учасники навчального процесу, викладач та студенти, усвідомлюють свою рівноправність і діють за принципами рівноправності позицій. При цьому студент мусить доказово та обґрунтовано доводити своє вміння отримувати від пацієнта всю необхідну інформацію, правильно інтерпретувати її на підставі знань, отриманих раніше, засвоєних на лекціях, практичних заняттях та самостійно набутих. Побудова занять в діалоговому режимі виокремлює особистість кожного студента, окреслює його цілісність, дає змогу виявити його здібності та інтелект. У студентів поступово накопичується професійний досвід, виховується здатність до самореалізації, поглиблюється потреба в самоосвіті та самовихованні. Студенту надається можливість продемонструвати свою начитаність, культуру мовлення, рівень самостійного аналізу, мати власну думку з предмету вивчення, формулювати конструктивні пропозиції, ідеї, підходи до діагностики та лікування пацієнтів.

Пізнавально-творча самостійність студен-

тів неможлива без спрямовуючого впливу викладача. Саме він організовує доаудиторний етап самостійного вивчення предмету, направляє та контролює вірність безпосереднього обстеження хворого, визначає правильність інтерпретації студентом отриманих результатів додаткових обстежень, скеровує студента на призначення доцільних методів обстежень заради верифікування діагнозу.

Під час вивчення ендокринології значна увага приділяється фармакотерапії ендокринних захворювань. Вимогою є засвоєння студентами лікувальних схем відповідно до чинних протоколів лікування. У студентів формується правило постійно керуватись у своїй професійній діяльності медичними та правовими актами й знати юридичну відповідальність щодо їх недотримання. Інформаційний простір щедро насичений недоказовою інформацією лікувальних технологій. Тому вже під час навчання необхідно скеровувати зусилля студентів, орієнтувати їх на необхідність використовувати у своїй діяльності засоби та методи лікування, які ґрунтуються на засадах доказової медицини.

Аудиторний етап клінічної підготовки лікарів включає також проведення поточного та підсумкового модульного контролю. Цей процес теж повинен відповідати певним технологічним особливостям. Як підсумкове, так і поточне оцінювання студентів здійснюється на основі трьох діагностичних критеріїв, кожному з яких відповідають певні методи контролю.

Вивчення ендокринології на VI курсі має певні відмінності порівняно з вивченням дисципліни на IV курсі. Вхідження нашої держави у міжнародний освітній простір визначає необхідність узгодити назви та сутність навчальних дисциплін із загальноновизнаними в європейській освіті, використовувати номенклатуру захворювань та причин смерті від-

повідно до міжнародних класифікаторів. Наказом МОЗ України №503 від 29 серпня 2008 року введено в дію Міжнародну статистичну класифікацію хвороб і споріднених проблем охорони здоров'я Десятого перегляду (МКХ-10) та ухвалено методичні рекомендації кодування відповідно до неї. МКХ-10 є документом статистики та класифікації, що забезпечує єдність методичних підходів для систематизованої реєстрації, аналізу, інтерпретації та порівняння даних, отриманих в різних країнах або регіонах в різний час. Логічна структура МКХ-10 побудована таким чином, щоб виокремити провідну причину звернення пацієнта по медичну допомогу, необхідність госпіталізації його або смерті, що настала внаслідок цієї провідної причини, а не встановлення діагнозу як такого. Подібний підхід дисциплінує мислення студента та лікаря. У навчанні студентів-субординаторів акценти формулювання діагнозів зміщуються відповідно до номенклатури МКХ-10.

На кафедрі ендокринології практикується виконання студентами самостійних робіт із тематики, не охопленої програмою навчання та навчальними планами. Вказаний розділ самостійної роботи диференційований відповідно до курсу навчання. Студенти IV курсу готують реферативну роботу за певною темою. Реферат доповідається та обговорюється під час навчальних занять, заключний висновок із теми підводить викладач. Студентам-субординаторам пропонується оформити розвідку з певного напрямку діагностики або лікування уражень ендокринної системи з використанням достатнього масиву сучасних інформаційних джерел. Робота захищається під час навчальних занять та активно обговорюється всіма членами навчальної групи. Викладач спрямовує дискусію в потрібне русло, вносить корекцію у твердження та порівнює їх із чинними

Алгоритм вивчення ендокринології

Етап навчального процесу	Методичне забезпечення	Контроль
Доаудиторна підготовка	Підручники, посібники, медична періодика, ресурси інтернету	Вхідний письмовий програмований контроль вихідного рівня знань
Аудиторна підготовка	Методичні рекомендації з курації ендокринного хворого	Клінічний аналіз оглянутих хворих, письмовий програмований контроль кінцевого рівня знань. Модульний контроль (поточний та підсумковий). Інтегровані іспити Крок-2 та Крок-3
Позааудиторна підготовка	Індивідуальні творчі завдання	Публікації, участь у наукових заходах та конкурсах

стандартами в ендокринологічній практиці.

Загальноновизнаним є твердження, що пізнавальна активність втілюється через діяльність та поза нею не існує. Умотивованість та інтелектуальна готовність спрямовують майбутнього фахівця до активної пізнавальної діяльності. Наукова робота студентів відображає їх пізнавально-творчу активність і формує такі риси: здатність самостійно ставити власні цілі та завдання, знаходити шляхи, методи та прийоми їх вирішення, формулювати, викладати, обґрунтовувати й доводити свої висновки в прилюдній дискусії під час наукових форумів.

Практичним втіленням наукових стремлень студентів на кафедрі ендокринології є робота студентського наукового гуртка: він працює з часу створення курсу в 1978 р., а невдовзі – і кафедри ендокринології в 1994 р. Участь у роботі студентського наукового гуртка дозволяє засвоїти методики та методологію наукового дослідження (гностичний компонент діяльності) та презентувати свої творчі ідеї (презентативний компонент діяльності). Перші гуртківці на сьогодні вже є науковцями й працюють на кафедрі університету, у науково-дослідних та лікувальних установах міста.

Кафедра приділяє значну увагу підготовці лікарів для зарубіжних країн через систему англomовного навчання.

Ендокринологію на кафедрі вивчають не лише студенти-іноземці, а й здійснюється підготовка кваліфікованих ендокринологів через систему магістратури, клінічної ординатури та аспірантури. Кандидатами медичних наук стали громадяни КНР, Хашимітського Королівства Йорданії, Палестини, Сирії.

Варто визнати, що якість підготовки лікаря залежить від змісту освіти, методів та прийомів навчання. Найсучасніші технології можуть бути реалізованими за умов високої власної активності здібного студента та повної самореалізації його особистості.

Навчальна література, підготовлена та випущена у світ співробітниками кафедри:

1. Ефимов А.С. Эндокринология / А.С. Ефимов, П.Н. Боднар, Б.А. Зелинский. Под ред. А.С. Ефимова. – К.: Вища школа, Головне вид-во, 1983. – 328 с.

2. Ендокринологія / П.М. Боднар, О.М. Приступюк, О.В. Щербак [та ін.] За ред. проф. П.М. Боднара. – К.: Здоров'я, 2002. – 512 с.

3. Ендокринологія: Підручник / А.С. Єфімов, П.М. Боднар, О.В. Большова-Зубковська [та ін.]. За ред. А.С. Єфімова. – К.: Вища школа, 2004. – 494 с.

4. Ендокринологія: Підручник / За ред. проф. П.М. Боднара (російською мовою). – Вінниця: Нова Книга, 2007. – 344 с.

5. Endocrinology. Textbook / Study Guide for the Practical Classes. Ed. by Petro M. Bodnar. – Vinnytsya: NOVA KNYHA Publishers, 2008. – 496 p.

6. Ендокринологія. Підручник. Видання друге / За ред. проф. П.М. Боднара. – Вінниця: Нова Книга, 2010. – 464 с.

7. Endocrinology. Second edition. / Ed. by Petro M. Bodnar – Vinnytsya: NOVA KNYHA Publishers, 2012. – 358 p.

8. Боднар П.Н., Зелинский Б.А. Руководство к практическим занятиям по эндокринологии: Учеб. пособие. – К.: Вища школа. Головне вид-во, 1989. – 287 с.

9. Посібник з ендокринології / П.М. Боднар, Ю.І. Комісаренко, Г.П. Михальчишин [та ін.]. За ред. П.М. Боднара і С.Д. Максименка. – К.: Здоров'я, 2004. – 184 с.

10. Ендокринологія. Навчальний посібник / За ред. проф. П.М. Боднара. – Вінниця: Нова Книга, 2012. – 452 с.

11. Тронько М.Д. Історія розвитку ендокринології в Україні / М.Д. Тронько, П.М. Боднар, Ю.І. Комісаренко. – К.: Здоров'я, 2004. – 68 с.

12. Гликозилированные протеины / В.А. Галенок, П.Н. Боднар, В.С. Диккер, С.В. Ромашкин. – Новосибирск: Наука, 1989. – 258 с.

13. Медична освіта у світі та в Україні / Ю.В. Поляченко, В.Г. Передерій, О.П. Волосовець [та ін.]. – К.: Книга плюс, 2005. – 383 с. ■

Виявлено “стрункий” ген діабету

18 червня 2012 року

Джерело: Коледж медицини та стоматології при Екстерському університеті

Результати дослідження опубліковано в PLoS Genetics.

Дослідження показують, що худі люди з виявленим цукровим діабетом 2 типу мають значну генетичну схильність до цього захворювання

Цукровий діабет 2 типу зазвичай пов'язують з ожирінням і малорухливим способом життя. Однак, так само, як існують люди, які страждають на ожиріння без цукрового діабету 2 типу, є й стрункі, що це захворювання мають. Науковці вже давно припускали, що цукровий діабет 2 типу в худих людей є більш генетично зумовленим. Нове дослідження наукової групи, очолюваної вченими з Коледжу медицини та стоматології при Екстерському університеті, до якого були залучені науково-дослідні установи у всьому світі, вперше довело, що стрункі пацієнти, хворі на цукровий діабет 2 типу, мають вищу генетичну схильність до цього захворювання, ніж аналогічні хворі з ожирінням. У процесі дослідження також було виявлено новий спадковий чинник, пов'язаний лише зі стрункими діабетиками.

Використовуючи дані повногеномних досліджень зв'язку, команда науковців вивчала генетичні маркери в геномі близько 5000 худих пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу, 13 000 діабетиків з ожирінням і 75000 здорових осіб.

Учені виявили відмінності в генетичному насиченні в худих та повних пацієнтів, що підтверджує гіпотезу про те, що стрункі люди, які страждають на цукровий діабет, мають значну спадкову схильність до цього захворювання. Тоді як хвороба в діабетиків з ожирінням зазвичай виникає під впливом інших чинників. Крім того, у худих хворих на цукровий діабет 2 типу було виявлено генетичні варіанти гена LAMA1, які значно підвищували ризик виникнення захворювання.

Доктор Джон Перрі, один із провідних авторів дослідження, зазначив: «Щоразу, коли знаходять новий ген хвороби, з'являється потенційна можливість використовувати його як нову мішень при лікуванні або ж як біомаркер, але щоб зрозуміти, має чи ні цей ген такий потенціал, потрібно багато роботи».

Він також додав: «Це вперше було виявлено, що ген цукрового діабету 2 типу може діяти таким чином – ми не знаємо, чому це пов'язано з однією підгрупою пацієнтів, а не з іншою. Можливо, це вказує на той факт, що цукровий діабет 2 типу може бути не одним захворюванням, а становити

собою сукупність хвороб. Знову ж таки, потрібно багато роботи, щоб довести цю гіпотезу».

Доктор Перрі підсумував: «Це справді міжнародне дослідження, яке об'єднало колективи вчених із різних країн світу і провідних британських наукових установ, таких як Оксфордський університет, Кембриджський університет, Королівський коледж у Лондоні, Університет Данді та Единбурзький університет».

Віднайдено ціль для протидіабетичних препаратів

22 травня 2012 року

Джерело: Академічний центр здоров'я при Університеті Цинциннаті

ЦИНЦИННАТІ – Нове дослідження Університету Цинциннаті визначає вироблений природним шляхом білок аполіпропротеїн А-IV (апоА-IV) як потенційну ціль для нових методів лікування діабету. Патрик Цо, доктор філософії, професор кафедри патології і лабораторної медицини Університету Цинциннаті, опублікував дослідження про здатність апоА-IV знижувати рівень цукру в крові і підвищувати секрецію інсуліну. Результати було опубліковано в травні 2012 року в інтернет-виданні Праць Національної академії наук.

АпоА-IV виділяється в тонкому кишечнику у відповідь на поглинання жирів. Попередні дослідження показали, що рівень апоА-IV підвищується в людей у результаті обхідного шлункового анастомозу, що корелюється з поліпшенням симптоматики діабету. Команда доктора Цо виявила, що миші з дефіцитом апоА-IV мали порушення толерантності до глюкози (інсулін не виділявся, щоб перемістити глюкозу з крові). У цих мишей також розвивався цукровий діабет, коли їх годували продуктами з високим вмістом жирів. При введенні апоА-IV ці ж миші продемонстрували поліпшення реакції інсуліну на глюкозу, незважаючи на раціон із високим вмістом жиру. Дослідники також перевірили реакцію на ін'єкції апоА-IV у хворих на цукровий діабет мишей і виявили, що в них також знизився рівень глюкози. Доктор Цо зауважує, що ці дослідження показують, що дія апоА-IV аналогічна дії інкретину – шлунково-кишкового гормону, який викликає підвищене виділення інсуліну після прийому їжі для боротьби з високим рівнем глюкози в крові. Два відомі інкретини, які були використані при розробці існуючих протидіабетичних препаратів, – це глюкозозалежний інсулінотропний поліпептид (ГПП) та глюкагоноподібний пептид-1 (ГПП-1).

НОВИНИ

«Проблема обох цих інкретинів полягає в тому, що вони недовговічні – живуть усього кілька хвилин – і швидко інактивуються ферментом, – зауважує Цо. – Їх також пов'язують із гіпоглікемією, або низьким рівнем цукру в крові, коли приймати їх за умов низької концентрації глюкози в крові. Завдання полягає в тому, щоб знайти щось безпечніше з тривалішим періодом напіврозпаду».

Цо вказує на те, що апоА-IV має тривалий період напіврозпаду (від семи до восьми годин), і додає, що тести в лабораторії показали, що апоА-IV не впливає на рівень глюкози при прийомі за умов низької її концентрації. Натомість, каже він, видається, що апоА-IV нормалізує глюкозу.

Університет Цинцинаті запатентував це дослідження і розпочав запуск біотехнологічної корпорації Арофге, заснованої підприємствами охорони здоров'я Кембриджа, штат Массачусетс. Арофге сприятиме подальшому вивченню дії апоА-IV на організм людини для розробки нових методик лікування діабету.

Дослідники з онкологічного центру при гавайському університеті створили нові ліки від раку

23 травня 2012 року

Джерело: Онкологічний центр при Гавайському університеті

Використання інноваційних методів комп'ютерного моделювання в розробці ліків

ГОНОЛУЛУ – Команда дослідників з Онкологічного центру при Гавайському університеті на чолі з доктором філософії Джеймсом Тарксоном створила новий різновид ліків проти раку під назвою ВР-1-102. Препарат, який можна вживати перорально, діє на ключовий білок, який викликає розвиток багатьох різновидів раку, включно з раком легенів, молочної залози та шкіри.

Розробкою ВР-1-102 керували за допомогою комп'ютерного молекулярного аналізу переносників сигналу та активаторів транскрипції-3 (білків Stat3), які викликають рак шляхом сприяння росту аномальних клітин на противагу здоровим.

«Молекулярна структура гіперактивного білка Stat3 в основі своїй нагадує два автомобілі, які їдуть пліч-о-пліч, – зазначив професор Тарксон. – Ми використали комп'ютерну програму, що створює молекулярні моделі потенційних ліків, які зв'язуються з білком Stat3, утворюючи препарат ВР-1-102, який буквально роз'єднує молекули Stat3, що робить цей білок нездатним викликати рак».

Унікальна особливість ВР-1-102 полягає в

тому, що він залишається дуже ефективною протидією раку навіть при вживанні перорально. Наразі більшість протиракових препаратів потребують внутрішньовенного введення в клініці або лікарні, що збільшує фінансові, фізичні й емоційні навантаження на хворих раком. Експериментальна форма ВР-1-102 показала свою перспективність у лікуванні раку молочної залози і раку легенів. Наразі рак молочної залози та рак легенів є двома найчастіше діагностованими різновидами раку – близько півмільйона випадків на рік у США із понад 200 000 смертей. На Гаваях діагностують у середньому 1500 випадків захворюваності і понад 600 випадків смерті від раку грудей та легенів щороку.

Статтю опубліковано у Працях Національної академії наук від 22 травня.

Учені доводять: зниження рівня тестостерону в чоловіків не є частиною нормального процесу старіння

25 червня 2012 року

Джерело: Ендокринна спільнота

Нове дослідження показує, що зниження рівня тестостерону з плином часу, швидше за все, є результатом поведінкових змін і стану здоров'я людини, а не старіння. Результати дослідження представлено на 94-му щорічному з'їзді Ендокринної спільноти в Г'юстоні.

«Зниження рівня тестостерону не є неминучою частиною процесу старіння, як багато хто думає», – зазначив співавтор дослідження Гері Віттер, доктор медицини, професор Університету Аделаїди, Австралія. «Коливання рівня тестостерону значним чином пояснюється поведінкою курця та змінами у стані здоров'я, зокрема, ожирінням та депресією», – каже Віттер.

Багато літніх чоловіків мають низький рівень статевого гормону тестостерону, але причина цього не відома. За словами професора Віттера, у кількох популяційних дослідженнях було простежено за зміною рівня тестостерону з плином часу в одних і тих же чоловіків.

У дослідженні, здійсненому за підтримки Австралійської національної ради з питань здоров'я та медицини, автори проаналізували показники рівня тестостерону в більш ніж 1500 чоловіків, у яких вимірювали тестостерон під час двох відвідувань клініки з різницею в п'ять років. Як зауважує доктор Віттер, усі зразки крові на вміст тестостерону було протестовано відповідно до часу здачі.

НОВИНИ

Після того, як дослідники виключили з аналізу усіх чоловіків, які мали аномальні лабораторні показники, вживали препарати або мали захворювання, що впливають на гормони, залишилося 1382 учасники. Це були чоловіки віком від 35 до 80 років, середній вік становив 54 роки. У середньому, як повідомили автори, у рівні тестостерону з плином п'яти років спостерігались незначні скорочення – менш ніж на 1 відсоток на рік. Однак, коли дослідники проаналізували дані по підгрупах, вони виявили, що певні чинники призвели до того, що в деяких чоловіків за п'ять років рівень тестостерону став нижчим, ніж був на початку дослідження. «Чоловіки, у яких спостерігались спади тестостерону, переважно страждали на ожиріння, кинули курити чи були пригнічені під час відвідування клініки, – зауважив Віттер. – І хоча відмова від куріння може стати причиною незначного зниження рівня тестостерону, користь від такої відмови є величезною».

Проведені дослідження довели зв'язок між депресією та низьким рівнем тестостерону. Цей гормон має важливе значення для багатьох функцій організму, у тому числі для підтримання здорової конституції тіла, фертильності та статевого потягу. «Дуже важливо, щоб лікарі розуміли, що зниження рівня тестостерону не є природною складовою процесу старіння, і що воно, швидше за все, пов'язано зі способом життя чи станом здоров'я», – додав Віттер.

Дослідження показало, що неодружені чоловіки мали більш значне зниження рівня тестостерону, ніж одружені. Віттер пов'язує ці результати з тим, що, як доводять зібрані дані, одружені чоловіки зазвичай здоровіші та щасливіші, ніж неодружені. «Крім того, регулярна сексуальна активність призводить до збільшення рівня тестостерону», – пояснив він.

КОРОТКО:

Щитоподібна залоза: літій покращує результати лікування дифузного токсичного зоба

Фіона Мітчелл

Джерело: *Nature Rev. Endocrinol.* 8, 319 (червень 2012 року) | doi:10.1038/nrendo.2012.60

Як свідчать нові дані, опубліковані в Клінічній Ендокринології, ад'ювантний літій підвищує вірогідність досягнення успішних результатів при лікуванні радіоактивним йодом дифузного токсичного зоба і токсичних вузлових утворень.

Діабет: застосування бариатричної хірургії для лікування цукрового діабету 2 типу

Джоана Осоріо

Джерело: *Nature Rev. Endocrinol.* 8, 317 (червень 2012 року) | doi:10.1038/nrendo.2012.57

Як свідчать два проспективні рандомізовані дослідження, опубліковані в Журналі медицини Нової Англії, бариатрична хірургія сприяє кращому контролю глікемії в пацієнтів із за давним цукровим діабетом 2 типу (ЦД 2 типу) порівняно з медикаментозною терапією.

Харчування: споживання білого рису підвищує ризик виникнення ЦД 2 типуДжерело: *Nature Rev. Endocrinol.* 8, 322 (червень 2012 року) | doi:10.1038/nrendo.2012.67

Новий метааналіз доводить, що споживання білого рису значно підвищує ризик розвитку цукрового діабету 2 типу (ЦД 2 типу). Дослідники проаналізували сім проспективних когортних досліджень і зафіксували 13 284 нових випадки ЦД 2 типу в 352 384 осіб.

Автоімунітет: точне виявлення генетичної схильності до цукрового діабету 1 типу в дітей

Керол Вілсон

Джерело: *Nature Rev. Endocrinol.* 8, 322 (червень 2012 року) | doi:10.1038/nrendo.2012.58

Нові дані показують, що в дітей із генетичним ризиком розвитку цукрового діабету 1 типу (ЦД 1 типу), клінічні симптоми якого проявляються до настання статевої зрілості, пов'язані з діабетом автоімунні процеси починаються у віці до 4 років.

Надиркові залози: профілювання метилювання ДНК – новий інструмент для діагностики пухлин надиркових залоз?

Фіона Мітчелл

Джерело: *Nature Rev. Endocrinol.* 8, 320 (червень 2012 року) | doi:10.1038/nrendo.2012.61

Згідно з результатами дослідження, опублікованими в Журналі клінічної ендокринології та метаболізму, профілювання метилювання ДНК тканин кори надиркових залоз може використовуватись для розрізнення доброякісних та злоякісних пухлин кори надиркових залоз. «Дані метилювання були абсолютно різними, і можуть слугувати для виокремлення нормальних, доброякісних, первинних злоякісних та метастатичних зразків тканин кори надиркових залоз», – зауважує старший дослідник Електрон Кебб'ю з Національного інституту раку Бетесди, штат Меріленд, США.

Підбірку новин підготував В.М. Пушкар'юв, переклад О.Заяц

У новому обсерваційному дослідженні доведено вищу ефективність препарату Віктоза® щодо зменшення маси тіла та економічності лікування хворих на діабет 2 типу порівняно з ексенатидом та інгібіторами діпептидилпептидази 4 [1]

Новими даними доведено, що Віктоза® (ін'єкції ліраглутиду, виробленого за біотехнологією рекомбінантної ДНК) порівняно з ексенатидом та інгібіторами діпептидилпептидази 4 (ДПП-4) забезпечує більш значне зниження HbA_{1c} , маси тіла, а також вартості лікування хворих на діабет 2 типу, яке проводиться сімейними лікарями відповідно до Наставни з лікування хворих на цукровий діабет 2 типу (Великобританія). Дані цього дослідження, що було представлено 11 червня 2012 р. на 72-й щорічній науковій сесії Американської діабетологічної асоціації (АДА), також свідчать про те, що більшість хворих віддають перевагу ін'єкційним препаратам із подовженим профілем дії, ніж таблетованим препаратам із сітагліптинподібним профілем дії [1].

«Це дослідження показало, що результати клінічних досліджень ліраглутиду співпадають із даними повсякденної практики сімейних лікарів, — зазначив Марк Еванс (Mark Evans), один з авторів дослідження з Ландоугської клініки (Llandough Hospital; Кардиф, Уельс), — «Для одержання найкращих результатів слід обирати такий метод лікування, який би повністю влаштував хворого, та якого б він охоче дотримувався — це є основою ведення пацієнтів із цукровим діабетом».

Оцінка клінічної ефективності ліраглутиду, ексенатиду та інгібіторів ДПП-4, а також визначення препарату, якому віддається перевага хворими на діабет 2 типу, ґрунтуються на даних спостереження 1114 пацієнтів, з практики лікарів сімейної медицини у Великобританії.

Основні результати дослідження [1]:

- у хворих, яких лікували ліраглутидом, відзначено більш виражене зменшення рівня HbA_{1c} , ніж при лікуванні ексенатидом та інгібіторами ДПП-4 — на $1,23 \pm 0,14\%$, $0,79 \pm 0,19\%$, та $0,72 \pm 0,23\%$, відповідно $p < 0,05$;
- у хворих, яких лікували ліраглутидом ($n=256$), відзначено вірогідно більше зменшення маси тіла $-3,9 \pm 5,7$ кг, ніж у хворих, які одержували інгібітори ДПП-4 ($n=710$) $-0,8 \pm 3,1$ кг, $p < 0,05$, та ексенатид ($n=148$), $-2,9 \pm 5,8$ кг;
- більшість хворих віддавали перевагу препаратам із профілем дії подібним до ліраглутиду (62,5%), ніж із сітагліптинподібним (37,5%, $p < 0,05$);
- розрахункова кількість років приросту тривалості життя на одного хворого становила: після лікування ліраглутидом — 0,12, ексенатидом — 0,08, інгібітором ДПП-4 — 0,07;

- ґрунтуючись на даних ефективності, у Проспективному дослідженні діабету у Великобританії (United Kingdom Prospective Diabetes Study — UKPDS) було використано 68 показників, які впливають на економічну ефективність лікування протягом 20 років. Значення витрати/збережені роки якісного життя (QALYs — Quality Adjusted Life Years) відносно їх рівня до лікування становили для хворих, які застосовували ліраглутид, 16505 фунтів стерлінгів, ексенатид — 16648 фунтів стерлінгів, інгібітор ДПП-4 (сітагліптин) — 20661 фунтів стерлінгів.

Дослідження в умовах реального життя та отримані дані

Дослідження в умовах реального життя, які також називають неінтервенційними або обсерваційними, проводять для визначення ефективності лікування як на рівні надання первинної медичної допомоги, так і в стандартних умовах клінічної практики. Дані, одержані під час таких досліджень, використовують для аналізу результатів лікування (клінічні звіти, повідомлення хворих), доцільності використання ресурсів (системою охорони здоров'я, хворими та громадськими організаціями), різних методів лікування, дієздатності мережі надання медичної та соціальної допомоги, а також визначення препаратів, яким хворі віддають перевагу, ролі набутого хворими досвіду в лікуванні, їх схильності дотримуватися режиму лікування [3].

А/Т Ново Нордиск, зі штаб-квартирою у Данії, є світовою компанією з охорони здоров'я, яка має 89-річний досвід інновацій та є лідером у лікуванні діабету. Компанія також посідає ведучі позиції у виробництві препаратів для лікування гемофілії, для терапії гормоном росту та гормональній замісній терапії. Докладну інформацію розміщено на сайті novonordisk.com.

Література

- 1 Evans M. et al, Evaluating the Clinical and Cost-Effectiveness and Patient Preference of Incretin Therapies When Used in Accordance with National Guidelines in Routine UK Primary Care Practice; presented at American Diabetes Association Scientific Sessions 2012.
- 2 Victoza® [summary of product characteristics]. Bagsv. rd, Denmark: Novo Nordisk A/S; 2012.
- 3 Association of the British Pharmaceutical Industry (ABPI) 'Guidance — Demonstrating Value with Real World Data: A practical guide'. 2011

До уваги читачів журналу!

1. В № 1 журналу «Ендокринологія» за 2012 р. на с. 99 було допущено технічну помилку: замість зображення еластографічного дослідження печінки щура з експериментальним стеатогепатозом було надруковано зображення печінки контрольної щура. Виправляємо помилку і приносимо вибачення авторам.

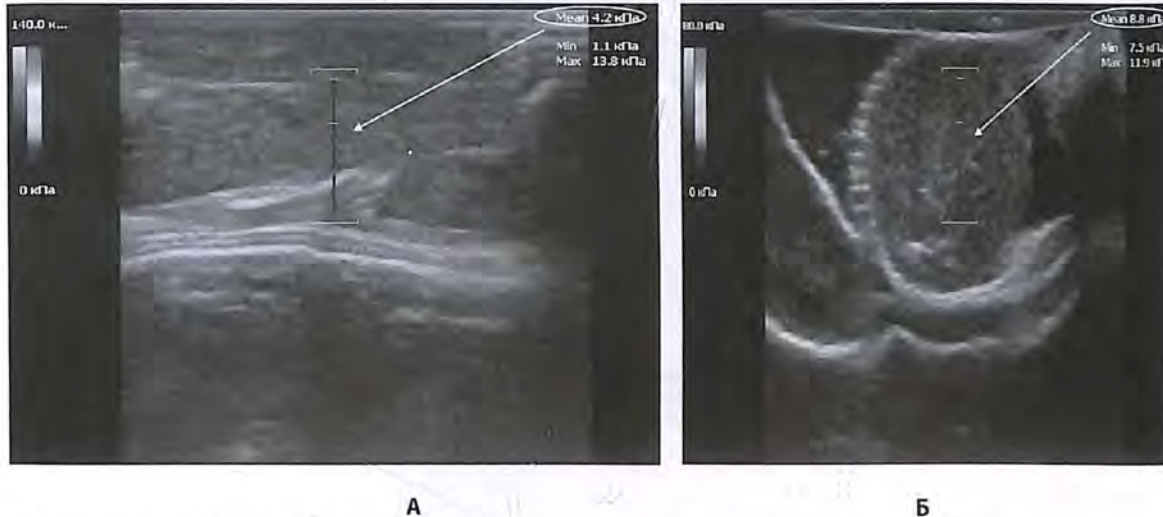


Рис. 6. Еластографія хвилі зсуву печінки щура **А** – контрольної групи; **Б** – з експериментальним стеатогепатозом.

2. Внаслідок прикрої технічної помилки в Додатку 1 до т. 17 журналу «Ендокринологія» за 2012 р., присвяченому II Конгресу Асоціації ендокринологів України, що відбувся 18-19 квітня 2012 р. в м. Києві, не було надруковано тези С.В. Ярцевої та співавторів. Виправляємо нашу помилку і приносимо вибачення авторам.

**З повагою,
Редакція журналу «Ендокринологія»**

ЕФЕКТИВНІСТЬ БЕЗПЕРЕРВНОГО МОНІТОРУВАННЯ ГЛІКЕМІЇ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 1 ТИПУ

С.В. Ярцева, Н.В. Козлова, Т.О. Чхетія, О.С. Торба, О.І. Поддубченко

Луганський державний медичний університет; Луганська обласна клінічна лікарня

Метою нашого дослідження була оцінка ефективності використання добового моніторингу рівня глюкози крові у досягненні компенсації вуглеводного обміну у хворих на цукровий діабет (ЦД).

В дослідженні взяли участь 37 хворих на ЦД 1 типу віком від 27 до 45 років, тривалість захворювання у середньому становила $5,7 \pm 1,4$ років (72 % жінок, 28 % чоловіків). 76 % хворих знаходились на базально-болусній схемі інсулінотерпії аналогами інсуліну, 24 % – отримували терапію людськими генно-інженерними інсулінами. Усім хворим, поряд із загальноклінічними дослідженнями, був проведений аналіз глікемії фракційно, визначення рівня глікозилированого гемоглобіну та безперервне добуве моніторування глікемії з використанням приладу CGMS (Continuous Glucose Monitoring System, виробництва «Медтронік», США) протягом 5-7 діб під час перебування у стаціонарі. Усім хворим проводилась корекція інсулінотерапії в залежності від результатів, що були отримані.

Результати вимірювання після комп'ютерної обробки були представлені як у вигляді цифрових даних (288 вимірювань за добу із зазначенням часу, меж коливання та середніх значень глікемії), так і у вигляді графіків, на яких відмічені коливання рівня глікемії за час проведеного дослідження. Так, при дослідженні під час надходження до стаціонару у більшості хворих був виявлений незадовільний рівень компенсації вуглеводного обміну на підставі результатів 2-3 днів спостереження. Так, період нормоглікемії склав $57,5 \pm 1,02$ %, період гіперглікемії – $37,1 \pm 1,02$ % та період гіпоглікемії – $5,4 \pm 1,12$ %, при цьому рівень HbA_{1c} в середньому дорівнював 8,6 %. У відповідності до отриманих даних в усіх хворих проводилась корекція інсулінотерапії. Після цього знову оцінювали рівень компенсації вуглеводного обміну спостереження хворих: періоди нормо-, гіпер- та гіпоглікемії склали: $83,6 \pm 1,45$ %, $15,2 \pm 1,13$ % та $1,2 \pm 0,98$ %, відповідно. Рівень HbA_{1c} через 3 місяці після перебування в стаціонарі в середньому склав 7,7 %.

Важливо відмітити, що профілі постійного вимірювання глікемії й записи, що отримані за допомогою моніторів, дозволяють ідентифікувати періоди прихованих нічних гіпоглікемії, постпрандіальних гіперглікемії й коригувати схему інсулінотерапії, вносити зміни у план харчування і графік фізичної активності, і тим самим досягти кращої компенсації вуглеводного обміну у хворих на цукровий діабет 1 типу.