

Статеві особливості порушення обміну заліза у хворих на цукровий діабет 2-го типу з інсулінорезистентним синдромом та їх корекція препаратами альфа-ліпоєвої кислоти

В.М. СКИБУН¹; О.В. КОРПАЧЕВА-ЗИНИЧ¹, к. мед. н.; Н.М. ГУРИНА¹, к. біол. н.; А.А. ШУПРОВИЧ¹; І.П. ЛУБЯНОВА², к. мед. н.; Т.Ф. ГОРБАНЬ²; Г.А. ЖУРБИЦЬКА²

¹ ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка АМН України», Київ;

² ДУ «Інститут медицини праці АМН України», Київ/

Резюме

Половые особенности нарушения обмена железа у больных сахарным диабетом 2-го типа с инсулинорезистентным синдромом и их коррекция препаратами альфа-липоевой кислоты

В.Н. Скибун, Л.В. Корпачева-Зинич, Н.М. Гурина, А.А. Шупрович, І.П. Лубянова, Т.Ф. Горбань, Г.А. Журбицкая

Определение показателей концентрации железа в сыворотке крови и насыщения трансферрина железом у 85 пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа (42 мужчины, 43 женщины) с признаками инсулинорезистентного синдрома (ИРС) показало наличие перегрузки организма негемовым железом по сравнению со здоровыми людьми соответствующего пола и возраста (61 человек), которое проявляется в виде повышения насыщения трансферрина железом. Содержание негемового железа в сыворотке крови у мужчин и женщин, больных СД 2-го типа, не превышало уровней в контрольной группе, а концентрация трансферрина в сыворотке (или общая железосвязывающая способность) была снижена по сравнению с контролем. Выявлены корреляционные связи между характеристиками ИРС и обменом железа, которые по-разному проявляются в зависимости от пола больных СД 2-го типа. У мужчин нагрузка организма железом усиливается с повышением инсулинемии, степени инсулинорезистентности, абдоминального ожирения и снижением обеспеченности тестостероном. У женщин проявляется обратная связь между уровнем трансферрина и инсулинемией/инсулинорезистентностью, что может указывать на отрицательную регуляцию инсулином процесса образования трансферрина. Не выявлено существенной разницы исследуемых показателей между пациентами одного пола с ожирением и без ожирения. В то же время, во всех группах имеет место отрицательная корреляция между уровнем железотранспортного белка трансферрина и показателями индекса массы тела (r от $-0,32$ до $-0,66$) и положительная – с возрастом больных. Лечение препаратами α -липоевой кислоты (Эспа-липон®) в течение 15 дней позволило нормализовать показатели насыщенности трансферрина железом у женщин и мужчин за счет снижения содержания железа в сыворотке крови.

Ключевые слова: негемовое железо, трансферрин, насыщение железом, инсулинорезистентный синдром, сахарный диабет 2-го типа, α -липоевая кислота

Summary

Gender Peculiarities of Disorders of Iron Metabolism in Type 2 Diabetes Mellitus Patients with Insulin Resistance Syndrome and Their Correction with A-Lipoic Acid

V.N. Skibun, L.V. Korpacheva-Zynych, N.M. Gurina, A.A. Shuprovich, I.P. Lubyanova, T.F. Gorban, G.A. Jurbitska

In 85 type 2 patients with signs of insulin resistance syndrome (m/f 42/43) iron overload was revealed comparing to healthy subjects (n=61), which manifested in increased serum transferrin saturation (STS %). Whole serum iron content in men and women did not exceed control level while serum transferrin concentration was lower than in control. Correlation between indices of iron metabolism and metabolic syndrome signs in men and women manifested in a different way. Iron overload in men increased in parallel with enhance of insulinemia, HOMA IR, abdominal obesity and with decrease of testosterone supplying. Negative correlation between serum transferrin level and insulinemia/insulin resistance in women may suggest a negative regulation of hepatic transferrin production by insulin. There was not any significant difference of indices investigated between obese and non-obese patients. Nevertheless there was a negative correlation between transferrin level and BMI (r $-0,32$ to $-0,66$) in all groups of patients independently of rate of obesity. Treatment with α -lipoic acid during 15 days normalized serum transferrin saturation both in women and in men as a result of decrease of serum iron content.

Key words: non-hemic iron, transferrin, saturation, insulin resistance syndrome, type 2 diabetes, α -lipoic acid

Розвиток сучасних медичних досліджень сприяє постійному розширенню переліку метаболічних порушень, які входять до поняття «метаболічний синдром» (МС), або «інсулінорезистентний синдром» (ІРС). Зокрема, у багатьох роботах показано, що порушення вуглеводного та ліпідного обміну при цукровому діабеті часто супроводжуються підвищенням накопиченням в орга-

нізмі негемових форм заліза [1–4]. Крім того, доведена участь заліза як металу зі змінною валентністю у процесах утворення вільних радикалів. Іони Fe^{2+} сприяють утворенню з первинних активних форм кисню (оксиду азоту NO та супероксиду OO^{\cdot}) та таких високотоксичних похідних, як гідроксил OH^{\cdot} і ліпоксил, здатних незворотно ушкоджувати різноманітні біомолекули [5].

При цьому порушується синтез дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК) і ферментів, відбувається пероксидація поліненасичених ліпідів клітинних мембран [1]. Супероксидні радикали здатні мобілізувати залізо з феритину, посилюючи тим самим оксидативний стрес. У зв'язку з цим надлишок заліза в організмі як чинник оксидативного стресу може відігравати суттєву роль у розвитку різноманітних патологічних станів, зокрема атеросклерозу, серцево-судинних захворювань, дегенеративних змін нервової системи, пневмосклерозу, а також цукрового діабету (ЦД) та його ускладнень. Останнім часом дедалі зростає кількість публікацій, які відповідають принципам доказової медицини та підтверджують значення підвищеного накопичення заліза в організмі у розвитку інсулінорезистентності (ІР) і гіперінсулінемії – провідних патогенетичних чинників розвитку ЦД 2-го типу [2, 3].

Загальноприйнятими маркерами підвищеного вмісту заліза в організмі є ступінь насичення трансферину залізом (НТЗ >45%), а також концентрація феритину в сироватці крові (>200 мкг/л у жінок, >300 мкг/л у чоловіків). Показано, що підвищення даних показників асоціюється з наявністю інших компонентів ІРС: ІР, артеріальної гіпертензії, зниженням вмісту холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), гіперурикемії [2]. Захворювання на ЦД, що розвивається на фоні ІР, характеризується підвищеними запасами заліза в організмі. Сироваткова концентрація феритину звичайно підвищена у осіб, хворих на ЦД 1-го та 2-го типів з незадовільним контролем [2, 6, 7]. Показано, що у 6,6% хворих на ЦД 2-го типу має місце гіперферитинемія. Вважають, що рівень феритину прогнозує концентрацію глікозильованого гемоглобіну (HbA1C) незалежно від глікемії, що, ймовірно, відображає посилений оксидативний стрес [6, 8].

У дослідженні, проведеному у популяції 6044 дорослих американців, показано, що помірне збільшення запасів заліза (нижче за рівень, що спостерігається при спадковому гемохроматозі) є показником ризику МС у здорових чоловіків (2880 осіб) та у жінок у пре- та постменопаузальний періоди (1645 та 1424 особи відповідно). Метаболічний синдром (за сукупною наявністю трьох компонентів) частіше діагностували в осіб з найвищою концентрацією феритину в сироватці крові порівняно з особами з відносно низькою концентрацією феритину: у жінок в період пременопаузи – 14,9% проти 6,4%; у жінок в період постменопаузи – 47,5% проти 28,2%; у чоловіків – 27,3% проти 13,8% відповідно ($p < 0,002$) [6].

Результати проспективних епідеміологічних досліджень вказують на взаємозв'язок між ризиком захворювання на ЦД та ступенем навантаження організму залізом. Дослідження, що проводилися в Куопіо (Фінляндія) в рамках Програми з вивчення факторів ризику ішемічної хвороби серця, виявили залежність частоти цукрового діабету (1038 чоловіків у віці 42–60 років) та ішемічної хвороби серця (45 720 чоловіків у віці 40–75 років) від збільшення запасів заліза в організмі. Було відмічено, що ця залежність визначалася при такому навантаженні організму залізом, яке ще не досягло рівня, необхідного для прояву клінічно вираженого гемохроматозу [9, 10].

У дослідженні Y. Ren та співавторів у осіб, хворих на ЦД 2-го типу, спостерігали високу концентрацію феритину в сироватці крові (413 ± 155 нг/мл); дещо нижчий рівень виявлено в осіб із порушенням толерантності до глюкози та родичів хворих на ЦД (354 ± 173 та 231 ± 130 нг/мл), в той час як у осіб контрольної групи концентрація феритину становила 165 ± 110 нг/мл ($p < 0,05$) [8]. У пацієнтів зі щойно діагнованим ЦД 2-го типу рівень сироваткового феритину був вищим, ніж у осіб з більшою тривалістю захворювання (462 ± 132 проти 354 ± 173 нг/мл, $p < 0,05$). Таким чином,

рівень феритину в сироватці крові, який характеризує навантаження організму залізом, може змінюватися у процесі переходу від метаболічного синдрому (стадія предіабету) до маніфестації ЦД 2-го типу, а також залежно від тривалості захворювання.

Механізми, за допомогою яких підвищення запасів заліза сприяє розвитку ЦД 2-го типу, поки що остаточно не з'ясовані. Припускають, що складні процеси утворення кінцевих продуктів глікування білків (КПГ), як і «вільне» залізо, призводять до продукції активних кисневих радикалів. Показано, що КПГ здатні зв'язувати транзитні метали (утворення «глікохелатів»), потенціюючи їх токсичні ефекти [11]. Реактивні кисневі радикали впливають на процес проведення інсулінового сигналу на різних рівнях, включаючи порушення інтерналізації комплексів інсуліну з інсуліновими рецепторами та гальмування транслокації GLUT4 до плазматичної мембрани. Зниження запасів заліза може покращити стан інсуліночутливості шляхом редукції цих процесів.

За умов гіперглікемії неферментативне глікування трансферину знижує його здатність зв'язувати іони Fe²⁺, таким чином, шляхом збільшення пулу вільного заліза стимулює синтез феритину. Глікований холотрансферин також полегшує продукцію вільних радикалів кисню, таких як гідроксиди, які посилюють оксидативний ефект заліза [12]. Короточасне покращення глікемічного контролю супроводжується зниженням вмісту феритину в сироватці крові.

Резистентність периферичних тканин до інсуліну та гіперінсулінемія при ЦД 2-го типу або абсолютна недостатність гормону при ЦД 1-го типу можуть впливати на механізми, які регулюють метаболізм заліза. Інсулін є анаболічним гормоном, який стимулює накопичення заліза клітинами шляхом перерозподілу трансферинових рецепторів із внутрішньоклітинного мембранного компартменту на поверхню клітини, тим самим сприяючи зв'язуванню вільного заліза з клітинами та його поглинанню [13].

Поглинання печінкою та деградація інсуліну знижується з підвищенням запасів заліза, що може бути одним із чинників розвитку гіперінсулінемії [14]. При перевантаженні залізом зазвичай спостерігається печінкова ІР; є дані, що надлишок заліза впливає також на скелетні м'язи, тобто сприяє розвитку периферичної ІР. Таким чином, метаболізм заліза та інсуліну в організмі тісно пов'язані між собою.

Аналіз даних літератури свідчить про актуальність досліджень, спрямованих на з'ясування ролі порушення обміну заліза у розвитку інсулінорезистентного синдрому та цукрового діабету. В останні роки з'явилися дослідження, які розглядають взаємозв'язок між запасами заліза в організмі та ознаками МС у жінок і чоловіків та станом обміну заліза при ЦД 2-го типу [15, 16]. Деякі автори навіть пропонують окремо виділити «дисметаболічний синдром перевантаження залізом» [17]. Але в цих роботах зазвичай не проводиться спостережень стосовно статевозалежних взаємозв'язків між порушеннями обміну заліза та проявами МС, хоча у ряді робіт документовано вплив статевих гормонів на величину запасів заліза [18]. Це вказує на необхідність урахування статевих особливостей та забезпеченості статевими гормонами при розробці диференційованих підходів до корекції станів, пов'язаних із перевантаженням організму залізом, у чоловіків і жінок різного віку.

Незважаючи на велику кількість даних про наявність взаємозв'язків між МС, ЦД 2-го типу та перевантаженням організму залізом, поки що недостатньо вивчене питання про можливість корекції гіперферемії у пацієнтів із ЦД 2-го типу у процесі терапії цукрознижуючими препаратами з різними механізмами дії, зокрема – з використанням протидіабетичних засобів, які підвищують

інсуліночутливість. Відомо, що зменшення вмісту заліза шляхом флеботомії, вживання хелаторів заліза, а також дієти з обмеженим вживання червоних сортів м'яса підвищують чутливість організму до інсуліну [19–21].

Позитивний ефект препаратів α -ліпоєвої кислоти при лікуванні ЦД та його ускладнень можна пояснити її здатністю до виведення з організму надлишкового заліза шляхом утворення хелатних комплексів [22–24]. Антиоксидантні властивості α -ліпоєвої кислоти сприяють переведенню Fe^{2+} в менш шкідливу форму Fe^{3+} . Ці властивості α -ліпоєвої кислоти та її відновленого похідного дитіолдигідроліпоєвої кислоти (ДГЛК) пов'язані з тим, що ДГЛК як донор електронів забезпечує рециклізацію вітамінів С, Е, глутатіону; обидві форми ліпоєвої кислоти є пасткою для вільних радикалів і активних форм кисню. Завдяки здатності проникати крізь гематоенцефалічний бар'єр, ліпоєва кислота проявляє також нейропротекторні ефекти [25–27].

Здатність α -ліпоєвої кислоти зв'язувати вільні радикали та вільне залізо запобігає участі останнього в перекисному окисненні ліпідів. Отримані експериментальні дані про те, що наявність заліза та утворення його комплексів із ДНК є неодмінною умовою вільнорадикального ушкодження ДНК, а зв'язування похідних α -ліпоєвої кислоти із залізом зумовлює цитопротекторні ефекти ліпоєвої кислоти [28, 29]. Однак поки існують лише окремі публікації про вплив препаратів α -ліпоєвої кислоти на метаболізм заліза в організмі [30–33].

Мета роботи: вивчення статевих особливостей порушення обміну заліза у хворих на цукровий діабет 2-го типу з інсулінорезистентним синдромом та впливу терапії препаратами α -ліпоєвої кислоти на показники насичення організму негемовим залізом.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 85 хворих на ЦД 2-го типу (із них 42 чоловіки та 43 жінки) віком 45–68 років, які були госпіталізовані у відділення клінічної фармакології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин АМН України». До контрольної групи увійшли 61 практично здорова особа (38 чоловіків та 23 жінки) віком понад 50 років, обстежені в ДУ «Інститут медицини праці АМН України».

Хворі отримували необхідну цукрознижуючу терапію; крім того, 21 пацієнту з ЦД 2-го типу (12 чоловіків та 9 жінок), було призначено лікування препаратом α -ліпоєвої кислоти Еспа-ліпон (Еспарма, Німеччина), крапельно внутрішньовенно, щоденно по 600 мг протягом 15 днів.

У хворих на ЦД та в осіб контрольної групи визначали вміст заліза у сироватці крові та показник загальної залізов'язуючої здатності сироватки крові (ЗЗЗС), величина якої відображає концентрацію в сироватці транспортного білка трансферину, визначали на біохімічному напівавтоматичному аналізаторі «Himolysen 2000» з використанням наборів тестів «Железо хромазуrol В СР МОНО» фірми «Біофарма». За концентрацією трансферину визначали ЗЗЗС (у мкмоль/л). За відношенням рівнів заліза в сироватці крові та концентрації трансферину обчислювали ступінь НТЗ, яку виражали у відсотках. Характеристика хворих на ЦД 2-го типу включала загальне клінічне обстеження, визначення антропометричних показників (Індекс маси тіла [ІМТ] та обвід талії/обвід стегон [ОТ/ОС]), глікемії натще і через 2 години після їжі, концентрації інсуліну в сироватці крові (визначали радіоімунологічним методом із використанням набору Immunotech), коефіцієнта інсулінорезистентності та відсотка функціонуючих β -клітин (НОМА-ІР та НОМА- β) [34].

Таблиця 1. Характеристика обстежених хворих на цукровий діабет 2-го типу та осіб контрольної групи без цукрового діабету

Група хворих	Вік, роки	Тривалість цукрового діабету, роки	Індекс маси тіла, кг/м ²	Відношення обвід талії/обвід стегон	Систолічний артеріальний тиск	Діастолічний артеріальний тиск	Глюкоза натще, ммоль/л	Глюкоза постпрандіальна, ммоль/л
Чоловіки з цукровим діабетом, n=42	53,36±1,42	5,26±0,71	33,25±0,87	1,02±0,01	142,42±3,56	86,66±2,56	9,03±0,40	9,95±0,44
Жінки з цукровим діабетом, n=43	58,74±1,33*	7,43±0,80*	31,55±0,68	0,91±0,01*	144,3±4,94	84,9±2,26	9,68±0,36	10,37±0,37
Здорові чоловіки, n=38	55,2±2,6	–	26,82±0,42	0,94±0,01	125,2±3,01	83,4±1,37	5,22±0,19	6,00±0,35
Здорові жінки, n=23	56,0±2,4	–	25,51±0,34	0,88±0,01	132,5±2,35	80,2±1,33	4,6±0,14	5,72±0,32

Примітка: * – достовірність різниці показників між чоловіками та жінками ($p < 0,05$).

Таблиця 2. Показники обміну заліза, забезпеченості інсуліном і тестостероном у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу порівняно зі здоровими чоловіками і жінками

Група хворих	Інсулін, КОд/мл	НОМА-ІР	НОМА- β , %	Загальний тестостерон, нмоль/л	Залізо у сироватці крові, мкмоль/л	Залізов'язувальна здатність сироватки крові, мкмоль/л	Насичення трансферину залізом, %
Здорові чоловіки, n=38	9,15±0,48	2,06±0,33	107,6±4,55	15,51±1,22	24,50±1,35	75,0±2,20	31,1±1,10
Здорові жінки, n=23	8,43±0,31	1,78±0,23	117,1±3,22	1,15±0,12**	18,70±1,50**	73,30±2,81**	25,60±1,80**
Чоловіки з цукровим діабетом, n=42	13,24±0,84*	5,51±0,38*	71,50±10,78*	11,98±0,83*	21,78±1,59	49,72±2,78*	35,59±1,61*
Жінки з цукровим діабетом, n=43	10,81±0,52*,**	4,73±0,29*,(**)	41,10±4,00*,**	1,57±0,11*,**	16,04±0,81**	50,65±1,95*	31,15±1,48*,**

Примітки: * – достовірність різниці показників із контрольною групою відповідної статі; ** – достовірність різниці показників між чоловіками та жінками ($p < 0,05$); (***) – тенденція ($p > 0,1$).

У таблиці 1 наведені основні характеристики обстежених пацієнтів із ЦД 2-го типу та здорових осіб: вік та тривалість захворювання, антропометричні показники, систолічний та діастолічний артеріальний тиск (САТ, ДАТ), рівні глікемії. Дві групи хворих на ЦД 2-го типу не відрізнялися за ступенем загального ожиріння (ІМТ), станом компенсації ЦД (глікемія натще і постпрандіальна глікемія). Вік, тривалість захворювання на ЦД були дещо більшими у жінок ($p < 0,05$). Особи контрольної групи без ЦД практично не відрізнялися від пацієнтів із ЦД 2-го типу за віком, але мали значення ІМТ, відношення ОТ/ОС, глікемії, артеріального тиску в межах норми, тобто не мали ознак ІРС.

Результати та їх обговорення

Статеві особливості взаємозв'язків між обміном заліза та характеристиками інсулінорезистентного синдрому у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу

У таблиці 2 представлені результати визначення показників забезпеченості організму залізом, а також концентрацій загального тестостерону, інсуліну, індексів НОМА-ІР та НОМА- β . Чоловіки та жінки із ЦД 2-го типу мають ожиріння з абдомінальним типом розподілу жиру, гіперглікемію та артеріальну гіпертензію, що є достатнім для встановлення ІРС. Крім того, хворі на ЦД 2-го типу відрізняються від здорових осіб відповідної статі вищими показниками НОМА-ІР та інсулінемії, але нижчими показниками НОМА- β .

У чоловіків, хворих на ЦД 2-го типу, зафіксовані вищі, ніж у жінок, середні значення інсулінемії (відповідно $13,24 \pm 0,84$ мкОд/мл проти $10,81 \pm 0,52$ мкОд/мл, $p < 0,01$), відсотка функціональних β -клітин підшлункової залози (НОМА- β у чоловіків $71,50 \pm 10,78$ % проти $41,10 \pm 4,00$ у жінок, $p < 0,01$). Значення НОМА-ІР становить у чоловіків $5,51 \pm 0,38$, у жінок – $4,73 \pm 0,29$, що свідчить про стан ІР, оскільки значно перевищує поріг, вище якого діагностують ІР (НОМА-ІР $> 2,6$). Виявлено також тенденцію до збільшення індексу НОМА-ІР у чоловіків порівняно з жінками ($p < 0,10$). Ці дані відповідають більш явному прояву ознак ІРС в обстежених чоловіків із ЦД 2-го типу на фоні вищого ступеня ІР та абдомінального ожиріння.

У чоловіків і жінок рівень інсулінемії проявляє достовірну негативну кореляцію з тривалістю захворювання (r від $-0,25$ до $-0,30$; $p < 0,05$). Лише у чоловіків, але не у жінок, концентрація інсуліну в сироватці крові та індекс НОМА- β позитивно корелюють з ІМТ ($r = 0,27$; $0,29$; $p < 0,05$), тобто продукція інсуліну скорочується з розвитком ЦД 2-го типу, але посилюється за наявності більшого ступеня ожиріння.

Для чоловіків похилого віку характерне поступове зниження рівня загального та вільного тестостерону в крові. В обстежених пацієнтів із ЦД 2-го типу виявлено гіпоандрогенію ($T < 11,3$ нмоль/л) у 23 випадках із 42 (54,8 %). Середнє значення загального тестостерону у чоловіків становить $11,98 \pm 0,83$ нмоль/л (порівняно з $13,51 \pm 1,22$ нмоль/л у контрольній групі, $p < 0,05$), а індивідуальні показники рівня загального тестостерону негативно корелюють з ІР та НОМА-ІР, ІМТ ($r = -0,34$; $-0,38$; $-0,32$; $p < 0,05$), що вказує на більшу вірогідність зниження забезпеченості ТС у осіб з більшим ступенем ІР, інсулінемії та ожиріння.

У жінок після припинення оваріальної продукції естрогенів відзначається зниження периферичної інсуліночутливості, що посилює негативні метаболічні зміни в організмі та супроводжується збільшенням абсолютної та відносної андрогенізації, тобто

зростанням рівня тестостерону та його вільної фракції в крові [35, 36]. У обстежених жінок із ЦД 2-го типу в 11 випадках із 43 (25 %) виявлено рівні загального тестостерону вище норми ($2,25$ нмоль/л), а середній рівень загального тестостерону ($1,57 \pm 0,11$ нмоль/л) підвищений порівняно з контрольною групою жінок без ЦД ($1,15 \pm 0,12$ нмоль/л, $p < 0,05$).

Ці результати відповідають даним літератури про погіршення забезпеченості тестостероном і зниження статевої функції у чоловіків із ЦД 2-го типу [37], а також про збільшення андрогенізації у жінок у постменопаузальний період із ЦД 2-го типу [38].

На фоні гормональних та метаболічних змін, які зафіксовані в обстежених жінок і чоловіків з ЦД 2-го типу, були визначені характеристики обміну заліза. В обстежених чоловіків із ЦД 2-го типу виражене перевантаження залізом (НТЗ > 45 %) спостерігалось лише в 13 (31 %) випадках, у жінок – в 6 (14 %) випадках, але визначення величин НТЗ та концентрації заліза в сироватці крові дозволяє оцінити ступінь забезпечення залізом та його наближеності до критичного рівня у різних групах хворих.

Вміст негемового заліза в сироватці крові у чоловіків, хворих на ЦД 2-го типу, не відрізнявся від рівня у контрольній групі ($21,78 \pm 1,29$ проти $24,50 \pm 1,35$ мкмоль/л, $p > 0,05$), а загальна ЗЗЗС знижена порівняно з контролем ($49,7 \pm 1,1$ проти $75,0 \pm 2,2$ мкмоль/л, $p < 0,001$). Це зумовлює достовірне збільшення насиченості трансферину залізом у чоловіків із ЦД 2-го типу порівняно з контролем ($35,59 \pm 1,61$ % проти $31,1 \pm 1,4$ %; $p < 0,05$), що передбачає погіршення здатності сироватки крові до забезпечення максимально «нешкідливої» зв'язаної форми розчинного заліза. Таким чином, за показником підвищеного НТЗ ми можемо констатувати наявність відносного надлишку вільного заліза у сироватці крові у чоловіків, хворих на ЦД 2-го типу. Враховуючи високий коефіцієнт НОМА-ІР та інсулінемію у чоловіків із ЦД 2-го типу, можна припустити взаємозв'язок між розвитком ІР та перевантаженням залізом.

У жінок із ЦД 2-го типу вміст заліза в сироватці крові практично не відрізнявся від такого у здорових жінок ($p > 0,05$). ЗЗЗС в сироватці крові у жінок із ЦД 2-го типу знижена порівняно зі здоровими особами ($50,65 \pm 1,95$ проти $73,30 \pm 2,81$ мкмоль/л, $p < 0,001$), як і у чоловіків. В результаті зменшення кількості трансферину, його насичення залізом у жінок із ЦД 2-го типу досягло $31,15 \pm 1,48$ % проти $25,60 \pm 1,80$ % у здорових жінок ($p < 0,001$). Показник НТЗ у хворих жінок ($31,15 \pm 1,48$ %) достовірно нижчий, ніж у чоловіків ($35,59 \pm 1,64$ %, $p < 0,05$).

У хворих чоловіків виявлено кореляційні взаємозв'язки між характеристиками ІРС та обміну заліза. Загальний рівень заліза в сироватці крові чоловіків із ЦД 2-го типу проявляє пряму кореляцію з ІР, НОМА-ІР, ОТ/ОС ($r = 0,30$; $0,28$; $0,25$; $p < 0,05$), а НТЗ прямо корелює з інсулінемією та НОМА- β ($r = 0,28$; $0,34$; $p < 0,05$) і зворотно корелює з рівнем загального тестостерону ($r = -0,29$; $p < 0,05$), тобто навантаження організму залізом посилюється зі збільшенням інсулінемії, вираженості ІР, абдомінального ожиріння та зниженням забезпеченості тестостероном. Прямий зв'язок вмісту заліза в сироватці крові з рівнем інсуліну можна пояснити здатністю інсуліну збільшувати поглинання заліза клітинами (через вплив на трансферинові рецептори), що призводить до насичення залізом транспортного білка трансферину [12].

У жінок із ЦД 2-го типу виявлено достовірні зворотні кореляційні зв'язки між рівнями трансферину у сироватці крові та інсуліну, НОМА-ІР ($r = -0,23$; $-0,33$; $p < 0,05$). Можна припустити, що це є проявом негативної регуляції інсуліном процесу утворення трансферину. Пряма кореляція між НОМА-ІР та НТЗ ($r = 0,50$; $p < 0,05$) може

свідчити про роль ІР у збільшенні навантаження організму залізом при ЦД 2-го типу та ІРС.

За даними літератури порушення вуглеводного обміну, викликаючи глікування трансферину, знижує його здатність зв'язувати іони Fe і, таким чином, шляхом збільшення пулу вільного заліза посилює продукцію вільних радикалів кисню [12]. Процеси синтезу в печінці білків, що беруть участь у метаболізмі заліза, при ЦД також порушені. Виявлене нами зниження кількості трансферину у чоловіків і жінок, хворих на ЦД 2-го типу, та висока насиченість трансферину залізом порівняно з контрольними значеннями можуть бути чинником оксидативного стресу в організмі хворих.

Чоловіки з ЦД 2-го типу відрізняються від жінок більш вираженим зниженням концентрації трансферину та підвищенням НТЗ порівняно з контролем, при більших значеннях інсулінемії та меншому забезпеченні тестостероном. НТЗ та вміст заліза в сироватці крові у чоловіків проявляють пряму кореляцію з інсулінемією та НОМА-ІР та зворотну – з рівнем загального тестостерону, що вказує на наявність зв'язку між порушенням обміну заліза та гормональними змінами в період зниження андрогенної функції у чоловіків із ЦД 2-го типу. У жінок підвищення значення НТЗ зумовлено також зниженням рівня трансферину, але на відміну від чоловіків виявлено зворотну кореляцію між вмістом трансфе-

рину та інсуліну/НОМА-ІР, що дає привід припустити негативну регуляцію процесу утворення трансферину в печінці інсуліном за умов печінкової ІР.

Таким чином, серед обстежених пацієнтів із ЦД 2-го типу похилого віку з ознаками ІРС у чоловіків виявлено достовірне зниження середнього рівня загального тестостерону порівняно з контрольною групою, а в 55 % випадків зафіксовано гіпоандрогенію. У хворих жінок підвищення концентрації тестостерону вище норми виявлено в 25 % обстежених; достовірно вищий рівень загального тестостерону порівняно з контролем свідчить про збільшення андрогенізації. Вміст негемового заліза в сироватці крові у чоловіків і жінок, хворих на ЦД 2-го типу, не перевищував рівнів контрольної групи, а концентрація трансферину в сироватці була зниженою порівняно з контролем. Це зумовило збільшення насиченості трансферину залізом, яка є маркером відносного надлишку заліза у сироватці крові. Виявлено кореляційні зв'язки між характеристиками ІРС та обміну заліза, які по-різному проявляються залежно від статі хворих на ЦД 2-го типу. У чоловіків навантаження організму залізом посилюється зі збільшенням інсулінемії, вираженості ІР, абдомінального ожиріння та зниженням забезпеченості ТС. У жінок проявляється зворотний зв'язок між рівнем залізотранспортного білка трансферину та інсулінемією/ІР, що може вказувати на негативну регуляцію інсуліном процесу утворення трансферину.

Таблиця 3. Характеристика обстежених хворих на цукровий діабет 2-го типу залежно від ступеня ожиріння

Група пацієнтів		Вік, роки	Тривалість цукрового діабету, роки	Індекс маси тіла, кг/м ²	Відношення обвід талії/обвід стегон	Систолічний артеріальний тиск	Діастолічний артеріальний тиск	Глікемія натще, ммоль/л	Глікемія постпрандіальна, ммоль/л
Чоловіки	Без ожиріння, n=12	55,91±2,14	6,67±1,34	27,68±0,43	0,98±0,01	142,42±3,56	86,66±2,56	9,08±0,87	9,86±0,98
	3 ожиріння, n=30	52,33±1,79**	4,69±0,84	35,48±0,93*,**	1,03±0,01*,**	143,5±2,96	88,80±1,77	9,01±0,44	9,98±0,49
Жінки	Без ожиріння, n=17	58,18±1,18	8,18±1,59	27,20±0,51	0,91±0,01**	144,3±4,94	84,9±2,26	9,56±0,47	10,24±0,57
	3 ожиріння, n=26	58,74 ±1,13**	7,43±0,80	31,55±0,68*,**	0,91±0,01**	145,2±2,59	87,2±1,4	9,65±0,37	10,37±0,37

Примітки: * – достовірна різниця показників між підгрупами з ожирінням та без ожиріння; ** – достовірна різниця показників між підгрупами чоловіків та жінок з однаковою масою тіла.

Таблиця 4. Показники обміну заліза, забезпеченості інсуліном і тестостероном у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу залежно від ступеня ожиріння

Група пацієнтів		Інсулін, мкОд/мл	НОМА-ІР	НОМА-β, %	Загальний тестостерон, нмоль/л	Залізо у сироватці крові, мкмоль/л	Залізовв'язувальна здатність сироватки крові, мкмоль/л	Насичення трансферину залізом, %
Чоловіки	Без ожиріння, n=12	9,86±1,41	4,55±0,52	48,59±14,13	12,13±1,43	15,79±1,78	50,58±4,20	33,00±2,01
	3 ожиріння, n=30	14,59±0,94*,**	5,79±0,43*,**	80,66±13,77*,**	11,92±1,02	18,98±1,45(*)	49,38±3,40	37,81±1,20*,**
Жінки	Без ожиріння, n=17	10,04±1,01	4,59±0,53	37,6±5,65	1,54±0,19**	17,53±1,41	53,77±2,02	30,62±1,76
	3 ожиріння, n=26	10,78±0,53**	4,66±0,29**	41,09±3,99**	1,56±0,11**	16,04±0,81(**)	50,65±1,95	31,15±1,48**

Примітки: * – достовірна різниця показників між підгрупами з ожирінням та без ожиріння; ** – достовірна різниця показників між підгрупами чоловіків та жінок з однаковою масою тіла; (*) – тенденція (p<0,1).

Вивчення впливу ступеня ожиріння на показники обміну негемового заліза у чоловіків та жінок із цукровим діабетом 2-го типу

Оскільки відомо, що ожиріння є важливим чинником ІРС, було цікаво проаналізувати його вплив на показники вмісту заліза у пацієнтів з ЦД 2-го типу, тому усіх хворих чоловіків та жінок було розділено на підгрупи залежно від індексу маси тіла. Ожиріння констатували при $IMT \geq 30 \text{ кг/м}^2$, відсутність ожиріння – при $IMT < 30 \text{ кг/м}^2$. Із таблиці 3 видно, що у чоловіків з ожирінням більше виражений абдомінальний розподіл жиру порівняно з чоловіками без ожиріння. Показники артеріального тиску, глікемії натще та через 2 години після їжі суттєво не відрізнялися між розглянутими підгрупами хворих.

Порівняння показників концентрації інсуліну, тестостерону та обміну заліза (табл. 4) показало, що у чоловіків з ожирінням порівняно з чоловіками без ожиріння достовірно вищий рівень інсуліну натще ($14,59 \pm 0,94$ проти $9,86 \pm 1,41$ мкОд/мл), відсотка функціональних β -клітин ($HOMA-\beta = 80,66 \pm 13,77$ проти $48,59 \pm 14,13$ %), індексу $HOMA-IP$ ($5,79 \pm 0,43$ проти $4,55 \pm 0,52$); $p < 0,05$. Зазначені показники у чоловіків з ожирінням також достовірно перевищують відповідні значення у жінок з ожирінням ($p < 0,05$).

Рівні трансферину в усіх групах хворих суттєво не відрізнялися між собою, проте вони достовірно нижчі, ніж у здорових чоловіків та жінок (див. табл. 2). Тенденцію до підвищення концентрації заліза в сироватці крові виявлено у чоловіків з ожирінням порівняно з жінками з ожирінням ($18,98 \pm 1,45$ проти $16,04 \pm 0,81$ мкмоль/л, $p < 0,10$). У чоловіків з ожирінням має місце достовірне підвищення НТЗ (до $37,81 \pm 1,20$ %) порівняно з чоловіками без ожиріння ($33,00 \pm 2,01$ %) та з жінками з ожирінням ($33,00 \pm 2,01$ %, $p < 0,05$). У підгрупі чоловіків з ожирінням виявлено позитивну кореляцію НТЗ з рівнем ІР ($r = 0,34$) та $HOMA-IP$ ($r = 0,32$). Ці дані свідчать про те, що ожиріння у чоловіків із ЦД 2-го типу на відміну від жінок пов'язано з посиленням навантаження організму негемовим залізом, тобто у чоловіків наявність ожиріння, ІР та гіперглікемії асоціюється з порушенням обміну заліза.

Той факт, що в обстежених жінок не виявлено достовірної різниці показників забезпечення залізом між особами з ожирінням і без ожиріння, може вказувати на те, що ожиріння не є вирішальним чинником у розвитку перевантаження залізом у жінок при ЦД 2-го типу. Натомість у жінок з ожирінням виявлено зворотний кореляційний зв'язок між рівнем трансферину та інсуліну ($r = -0,38$, $p < 0,05$), а також прямий – із рівнем загального тестостерону ($r = 0,33$,

$p < 0,05$), що може вказувати на регуляцію кількості залізотранспортного білка цими гормонами.

Таким чином, наявність ожиріння у чоловіків із ЦД 2-го типу, на відміну від жінок, асоціюється зі збільшенням відносного навантаження негемовим залізом, тобто у чоловіків набір (кластер) таких ознак, як ІРС, ожиріння, ІР та гіперглікемія, можна вважати прогностичним щодо порушення обміну заліза. У жінок із ЦД 2-го типу ожиріння не викликає підвищення навантаження залізом, але мають місце асоціації показників обміну заліза з рівнями інсуліну та загального тестостерону, що узгоджується з результатами, опублікованими в роботі М. Martínez-García та співавторів [17].

Статеві особливості корекції порушення обміну негемового заліза з використанням α -ліпоєвої кислоти (Еспа-ліпон) у хворих на цукровий діабет 2-го типу з інсулінорезистентним синдромом

З даних літератури відомо, що негативний вплив перевантаження залізом може бути зменшений за допомогою фармакологічних засобів, які виявляють антиоксидантну дію та/або можуть зв'язувати вільне залізо [13, 14]. До таких сполук належить α -ліпоєва кислота, яка широко використовується у комплексному лікуванні ЦД 2-го типу та його ускладнень.

У даному дослідженні пацієнти, які отримали лікування α -ліпоєвою кислотою (Еспа-ліпон), хворіли на ЦД 2-го типу від 1 до 17 років (жінки – $7,7 \pm 2,5$ року, чоловіки – $5,0 \pm 2,1$ року), IMT становив від $25,8$ до $36,6 \text{ кг/м}^2$ у жінок та від $26,3$ до $45,3 \text{ кг/м}^2$ у чоловіків, абдомінальний тип розподілу жирової тканини (відношення OT/OC становило в середньому $0,94 \pm 0,01$ у жінок та $1,01 \pm 0,01$ у чоловіків), підвищений кров'яний тиск ($САД/ДАД$ у жінок – $147 \pm 8,8 / 93 \pm 4,4$ мм рт. ст., у чоловіків – $163 \pm 14 / 83 \pm 8$ мм рт. ст. відповідно). Середні значення глікемії натще та через 2 години після їжі у хворих жінок становили до лікування $10,21 \pm 0,68$ та $10,52 \pm 1,04$ ммоль/л, у чоловіків – $8,87 \pm 0,54$ та $8,70 \pm 0,72$ ммоль/л відповідно (табл. 5). Після проведення курсу лікування рівні глікемії натще у жінок знизилися до $8,22 \pm 0,43$ ммоль/л ($p < 0,05$), у чоловіків відзначена тенденція до зниження вмісту глюкози в крові ($p < 0,1$). Достовірних змін постпрандіальної глікемії після лікування не виявлено. Стан ІР констатовано у всіх хворих, яким призначено лікування. Після лікування ступінь ІР у чоловіків достовірно знизився (з $6,17 \pm 0,97$ до $3,71 \pm 0,29$; $p < 0,05$), як і рівень інсуліну в сироватці крові (з $15,85 \pm 1,11$ до $12,52 \pm 1,22$; $p < 0,05$). У групі жінок достовірних змін цих показників не виявлено ($p > 0,05$).

Таблиця 5. Основні показники вуглеводного обміну та обміну заліза у чоловіків і жінок, хворих на цукровий діабет 2-го типу, до і після лікування препаратами α -ліпоєвої кислоти (Еспа-ліпон) порівняно з показниками у здорових осіб

Група пацієнтів		Глікемія натще, ммоль/л	Глікемія постпрандіальна, ммоль/л	Інсулін, мкОд/мл	НОМА-ІР	НОМА- β , %	Загальний тестостерон, нмоль/л	Вміст заліза в сироватці крові, мкмоль/л	Залізовв'язувальна здатність сироватки крові, мкмоль/л	Насичення трансферину залізом, %
Чоловіки, n=12	До лікування	8,87±0,54	8,70±0,72	15,85±1,11	6,17±0,97	91,45±24,78	8,27±0,60	24,44±3,03	60,8±3,14	41,81±3,35
	Після лікування	7,45±0,43*	7,84±0,54	12,52±1,22*	3,71±0,29*	85,54±24,70	12,39±1,23*	17,50±2,10*	64,78±4,30	29,50±2,95*
Жінки, n=9	До лікування	10,21±0,68	10,52±1,04	10,34±1,51	4,54±0,67	32,9±5,85	1,52±0,21	15,18±1,09	52,63±5,09	33,48±3,66
	Після лікування	8,22±0,43*	8,91±0,76	9,52±1,75	3,67±0,32	35,33±6,44	0,95±0,19*	11,38±0,97*	48,85±1,74	23,37±2,77*

Примітка: * – достовірна різниця між показниками до і після лікування.

Визначення показників обміну заліза продемонструвало статистично достовірне зниження загального вмісту сироваткового заліза як у чоловіків (з $26,67 \pm 3,14$ до $17,54 \pm 2,10$ мкмол/л, $p < 0,01$), так і у жінок (з $15,18 \pm 1,09$ до $11,38 \pm 0,97$ мкмол/л, $p < 0,05$). Показник ЗЗЗС (що відповідає вмісту трансферину) у чоловіків і жінок залишився практично незмінним ($p > 0,05$). Знизилися з $34,48 \pm 3,66$ до $23,37 \pm 2,77$ % ($p < 0,05$) та наблизилися до норми ($25,60 \pm 1,80$ %) значення НТЗ у жінок. У чоловіків достовірне зменшення НТЗ (з $41,81 \pm 3,35$ до $29,50 \pm 2,95$ %, $p < 0,05$) також дозволило досягти рівня контрольної групи ($31,1 \pm 1,1$ %, $p > 0,05$).

Таким чином, після 15-денного курсу лікування α -ліпоєвою кислотою показник НТЗ, який відображає ступінь навантаження організму негемовим залізом, практично нормалізувався як у жінок, так і у чоловіків, практично досягнувши рівня контрольної групи, хоча початково НТЗ у чоловіків був значно вищим, ніж у жінок ($p < 0,05$). Зниження НТЗ відбулося за рахунок зменшення рівня заліза в сироватці крові без помітної зміни концентрації трансферину.

Застосування α -ліпоєвої кислоти (Еспа-ліпон) у комплексній терапії пацієнтів з ЦД 2-го типу на фоні поліпшення показників інсулінемії/НОМА-ІР і рівня тестостерону зменшило концентрацію заліза в крові, але не вплинуло на рівень трансферину, хоча і зумовило зниження НТЗ. Найбільш імовірно, що зафіксоване зниження вмісту заліза в сироватці крові пов'язано з хелатуючими властивостями α -ліпоєвої кислоти. Можна припустити, що зменшення глікемії та інсулінемії могло знизити глікування трансферину та покращити його здатність до зв'язування з рецепторами на клітинах і депонування заліза, внаслідок чого насиченість трансферину залізом знизилася.

Висновки

1. Визначення показників концентрації заліза в сироватці крові та насичення трансферину залізом у 85 пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу (42 чоловіки та 43 жінки) показало наявність переважання організму негемовим залізом порівняно зі здоровими людьми відповідної статі та віку (61 особа), яке проявляється у підвищенні насичення трансферину залізом та найбільш виражене у хворих чоловіків.
2. Не виявлено суттєвої різниці досліджуваних показників між пацієнтами однієї статі з ожирінням та без ожиріння. Водночас у всіх групах має місце негативна кореляція між рівнем залізотранспортного білка трансферину та показниками індексу маси тіла (від $-0,32$ до $-0,66$) і позитивна – з віком хворих (від $0,25$ до $0,72$).
3. Лікування препаратами α -ліпоєвої кислоти (Еспа-ліпон) протягом 15 днів дозволило нормалізувати показники насичення трансферину залізом у жінок та чоловіків за рахунок зниження вмісту заліза в сироватці крові.

Література

1. Hebbel R.P. Auto-oxidation and a membrane-associated «Fenton reagent»: A possible explanation of membrane lesions in sickle erythrocytes // *Clin. Haematol.* – 1985. – Vol. 14. – P. 129.
2. Ford E.S., Cogswell M.E. Diabetes and serum ferritin concentration among U.S. adults // *Diabetes Care.* – 1999. – Vol. 22. – P. 1978–1983.
3. Vantuyghem M., Girardot C., Boulogne A., Wemeau J. Iron overload and insulin resistance // *Presse Med.* – 2005. – Vol. 34, № 19 (1). – P. 1391–1398.
4. Fernandez-Real J.M. Cross-Talk Between Iron Metabolism and Diabetes // *Diabetes.* – 2002. – Vol. 51. – P. 2348–2354.
5. Wolf S.P. Diabetes mellitus and free radicals: free radicals, transition metals and oxidative stress in the aetiology of diabetes mellitus and complications // *Br. Med. Bull.* – 1993. – Vol. 49. – P. 642–652.
6. Jehn M. et al. Serum ferritin and risk of the metabolic syndrome in U.S. Adults // *Diabetes Care.* – 2004. – Vol. 27, № 10. – P. 2422–2428.

7. O'Brien T., Basset B., Burray D.M. et al. Usefulness of biochemical screening of diabetic patients for hemochromatosis // *Diabetes Care.* – 1990. – Vol. 13. – P. 532–534.
8. Ren Y., Tian H., Li X. et al. Elevated Serum Ferritin Concentrations in a Glucose-Impaired Population and in Normal Glucose Tolerant First-Degree Relatives in Familial Type 2 Diabetic Pedigrees // *Diabetes Care.* – 2004. – Vol. 27. – P. 622–623.
9. Fleming D., Jaques P., Tucker K. et al. Iron status of free-living, elderly Framingham Heart Study cohort: an iron-replete population with a high prevalence of elevated iron-stores // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2001. – Vol. 73, № 3. – P. 638–646.
10. Nettleton J., Steffen L., Ni H. et al. Dietary patterns and risk of incident type 2 diabetes, in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) // *Diab. Care.* – 2008. – Vol. 31. – P. 1777–1782.
11. Qian M., Liu M., Eaton J.M. Transition metals bind to glycosylated proteins forming redox active «glycochelates»: implications for the pathogenesis of certain diabetic complications // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1998. – Vol. 250. – P. 358–359.
12. Fujimoto S., Kawakami N., Ohara A. Nonenzymatic glycation of transferrin: decrease of iron-binding capacity and increase of oxygen radical production // *Biol. Pharm. Bull.* – 1995. – Vol. 18. – P. 396–400.
13. Davis R., Corvera S., Czech M.P. Insulin stimulates cellular iron uptake and causes the redistribution of intracellular transferrin receptors to the plasma membrane // *J. Biol. Chem.* – 1986. – Vol. 261. – P. 870–871.
14. Niederau C., Berger M., Stremmel W. et al. Hyperinsulinemia in non-cirrhotic haemochromatosis: impaired hepatic insulin degradation? // *Diabetologia.* – 1984. – Vol. 26. – P. 441–444.
15. Branten J., Swinkels D., Klaseen I., Wetzels J. Serum ferritin levels are increased in patients with glomerular diseases and proteinuria // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2004. – Vol. 19, № 11. – P. 2754–2760.
16. Mojiminiyi O.A., Marouf R., Abdella N.A. Body iron stores in relation to the metabolic syndrome, glycemic control and complications in female patients with type 2 diabetes // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* – 2008. – Vol. 18, № 8. – P. 559–566.
17. Martinez-Garcia M., Luque-Ramirez M., San-Millan J., Escobar-Morreale H. Body iron stores and glucose intolerance in premenopausal women. Role of hyperandrogenism, insulin resistance, and genomic variants related to inflammation, oxidative stress, and iron metabolism // *Diab. Care.* – 2009. – Vol. 32, № 8. – P. 1525–1530.
18. Riva A., Trombini P., Mariani R. et al. Reevaluation of clinical and histological criteria for diagnosis of dysmetabolic iron overload syndrome // *World J. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 14, № 30. – P. 4745–4752.
19. Fernandez-Real J., Penarroja G., Castro A. et al. Blood letting in high-ferritin type 2 diabetes: effects on insulin sensitivity and β -cell function // *Diabetes.* – 2002. – Vol. 51. – P. 1000–1004.
20. Fernandez-Real J., Lopez-Bermejo A., Ricart W. Iron stores, blood donation, and insulin sensitivity and secretion // *Clin. Chemistry.* – 2005. – Vol. 51, № 7. – P. 1201–1205.
21. Fachini F.S., Saylor R.L. A low-iron-available, polyphenol-enriched, carbohydrate-restricted, carbohydrate-restricted diet to slow progression of diabetic nephropathy // *Diabetes.* – 2003. – Vol. 52. – P. 1204–1209.
22. Ou P., Tritschler H., Wolff S. Thiocitic (lipioc) acid: a therapeutic metal-chelating antioxidant // *Biochem. Pharmacol.* – 1995. – Vol. 50, № 1. – P. 123–126.
23. Grunert R. The effect of DL-alpha lipioic acid on heavy metal intoxication in mice and dogs // *Arch. Biochem. Biophys.* – 1960. – Vol. 86. – P. 190–195.
24. Fernandez-Real J., Equitani F., Moreno J. et al. Study of circulating hepcidin in association with insulin sensitivity and changing iron stores // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2009. – Vol. 94, № 3. – P. 982–988.
25. Packer L., Witt E., Tritschler H. Alpha-lipoic acid as a biological antioxidant // *Free Radic. Biol. Med.* – 1997. – Vol. 19, № 2. – P. 227–250.
26. Packer L., Tritschler H., Wessel K. Neuroprotection by the metabolic antioxidant alpha-lipoic acid // *Free Radic. Biol. Med.* – 1995. – Vol. 22, № 1–2. – P. 359–378.
27. Корпачев В.В., Борщевский М.И. Лекарственные формы тиоктовой кислоты // *Пробл. эндокр. патол.* – 2006. – № 1. – С. 1–12.
28. Devasagayam T., Subramanian M., Pradhan D., Sies H. Prevention of singlet oxygen-induced DNA damage by lipoate // *Chem. Biol. Interact.* – 1993. – Vol. 86, № 1. – P. 79–92.
29. Nickander K., McPhee B., Low P. et al. Alpha-lipoic acid: antioxidant potency against lipid peroxidation of neural tissues in vitro and implications for diabetic neuropathy // *Free Rad. Biol. Med.* – 1996. – Vol. 21, № 5. – P. 631–639.
30. Bustamante J., Lodge J., Marcocci L. et al. Alpha-lipoic acid in liver metabolism and disease // *Free Rad. Biol. Med.* – 1998. – Vol. 24, № 6. – P. 1023–1029.
31. Кундіев Ю.И., Лубянова И.П., Михайлик О.М. и др. Препарат α -ліпоєвої кислоти БерлітронR 300 ораль як средство корекції змін у організмі, зв'язаних з гіперферремією // *Фармакол. вестн.* – 2000. – № 3. – С. 6–10.
32. Лубянова И.П., Михайлик О.М., Дудченко Н.А. Вплив α -ліпоєвої кислоти на рівень білірубину, трансферину та вміст заліза у складі феритину та трансферину // *Укр. біохім. журн.* – 2001. – № 2. – С. 102–105.
33. Трахтенберг Р.М., Ермакова О.В., Лубянова И.П. Современные аспекты применения α -липоєвой кислоты при экзогенных токсических воздействиях (обзор литературы) // *Соврем. пробл. эндокринологии.* – 2005. – № 3. – С. 27–31.
34. Matthews D., Hosker J., Rudenski A. et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man // *Diabetologia.* – 1985. – Vol. 28. – P. 412–419.
35. Wu S., Chou P., Tsai S. et al. The impact of years since menopause on the development of impaired glucose tolerance // *J. Clin. Epidemiol.* – 2001. – Vol. 54. – P. 117–120.
36. Демидова Т.Ю., Аметов А.С., Титова И.О. Современные возможности коррекции инсулинорезистентности у пациентов с метаболическим синдромом // *Тер. архив.* – 2006. – Vol. 78, № 10. – P. 36–40.
37. Тронько М.Д., Корпачева-Зінчик О.В. Гендерні та статеві особливості цукрового діабету – К.: Книга плюс, 2008. – 208 с.
38. Erik L., Ding B., Song Y. et al. Sex differences of endogenous sex hormones and risk of type 2 diabetes // *Jama.* – 2006. – Vol. 295. – P. 1288–1299.