

И. И. Дедов, Ю. И. Сунцов, С. В. Кудрякова, С. Г. Рыжкова

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ИНСУЛИНЗАВИСИМОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА

Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАМН И. И. Дедов) РАМН, Москва

Эпидемиология сахарного диабета (СД) — раздел диabetологии, включающий в себя изучение основных закономерностей формирования эпидемиологической ситуации и эпидемиологических условий в отношении этого заболевания, а также экологических, социальных и биологических факторов, определяющих динамику его основных эпидемиологических характеристик.

Конечными точками эпидемического процесса являются распространенность случаев болезни, их частота и смертность больных диабетом. Каждая из этих характеристик определяется многими факторами, которые во времени могут изменять свою значимость, приоритетность и даже утрачивать ее.

Эпидемиологический подход в решении ряда проблем диabetологии основывается на тех же принципах, что и эпидемиология других неинфекционных заболеваний: сердечно-сосудистых, онкологических и некоторых других. Главные из них: объект исследования — население (популяция); изучение заболевания проводится в естественных условиях его развития и течения; в поле зрения исследователя вся совокупность факторов, которые могут ассоциироваться с фактом развития болезни.

Инсулинзависимый СД (ИЗСД) как одна из наиболее тяжелых форм СД выделен давно, но он носил несколько иные названия — юношеский диабет, ювенильный диабет и др. Тот факт, что доля его в общей структуре диабета составляла не более 10–15%, а заболеваемость наблюдалась в основном среди детей до 15 лет и не превышала 40,0 на 100 000 населения соответствующего возраста, определял сдержанность в дифференцированных широких эпидемиологических исследованиях, хотя потребность в них была высокой. Она определялась прежде всего тяжестью заболевания, ранней инвалидизацией и смертностью. Средняя продолжительность жизни больных, у которых ИЗСД развился в детстве, и в настоящее время не превышает 40 лет.

Этиология ИЗСД остается неясной, однако генетический фактор и факторы окружающей среды оказывают существенное влияние на развитие болезни [8, 47]. Хотя роль генов HLA в развитии ИЗСД достаточно хорошо изучена, пока не выяснены путь наследования и то, как факторы окружающей среды могут инициировать процесс, который приводит к деструкции β-клеток и СД. Частота ИЗСД наиболее высока в популяции лиц в возрасте до 15 лет, но только у 20–50% пациентов ИЗСД диагностируют в этом возрасте [27, 29].

Интерес к эпидемиологическим исследованиям ИЗСД появился в середине 1970-х годов. Толчком к проведению этих исследований послужили следующие факты. Во-первых, было установлено, что у больных ювенильным диабетом секреция инсулина незначительна или отсутствует, в то время как у больных с диабетом взрослых она сохранена. Во-вторых, эпидемиологические характеристики этих 2 заболеваний совершенно различны. В-третьих, у больных с ювенильным диабетом обнаружены ассоциации диабета с антигенами HLA, которые отсутствовали у больных со взрослым СД.

Стандартизированный сбор и анализ эпидемиологических данных ИЗСД начали в 1980-х годах. В конце 1980-х годов была создана группа DERI (Diabetes Epidemiology Research International Group), одна из задач которой — способствовать развитию и становлению регистров ИЗСД [34]. В качестве поддержки этой инициативы ВОЗ были организованы специальные сотрудничающие центры. Таким образом, если до 1980 г. было лишь несколько регистров детского диабета, причем в основном в странах Северной Европы и США, то к началу 1990-х годов их насчитывалось уже более 100.

В 1991 г. International Diabetic Federation (IDF) опубликовала информацию о распространенности ИЗСД в 27 странах Европы (табл. 1) и некоторых других странах мира (табл. 2). Однако не все приведенные данные по распространенности могут быть сравнимы, так как имелись различия в длительности периода наблюдения, возрасте пациентов и методах диагностики заболевания. Вместе с тем не вызывает сомнения то, что уровень распространенности ИЗСД в разных странах существенно различается, и это различие обусловлено многими факторами, которые более подробно будут изложены при анализе данных о частоте ИЗСД.

Одним из наиболее характерных показателей, определяющих эпидемиологическую ситуацию в отношении ИЗСД, является его частота. Анализ динамики этого показателя позволяет выделить и идентифицировать факторы, обуславливающие частоту ИЗСД, а также оценить риск развития болезни.

При сравнительном анализе показателей частоты ИЗСД в разных странах установлено, что их значения могут изменяться в зависимости от географического положения исследуемого региона, временного промежутка и сезона.

Таблица 1

Распространенность ИЗСД в странах Европы (по данным DIRECTORY 1991 г. — IDF)

Страна	Распространенность ИЗСД, %
Австрия	0,8
Бельгия	0,35
Болгария	0,17
Чехословакия	0,52
Дания	0,4
Финляндия	0,5
Франция	0,3
Германия	0,25
Венгрия	0,3
Италия	0,85
Нидерланды	0,6
Норвегия	0,5
Польша	0,3
Португалия	0,2
Румыния	0,3
Швеция	0,6
Великобритания	0,25
Югославия	0,3

Таблица 2

Распространенность ИЗСД в некоторых странах мира (по данным DIRECTORY 1991 г. — IDF)

Страна	Распространенность ИЗСД, ‰
Аргентина	0,25
Австрия	0,5
Китай	0,24
Чили	0,02
Египет	0,08
Гана	0,43
Индия	0,02
Иран	0,09
Япония	0,06
Мексика	0,9
Новая Зеландия	1,0
Панама	0,15
Саудовская Аравия	0,5
Южная Африка	0,2
Тайланд	0,08
США	0,26

1. Географическая вариабельность частоты ИЗСД

Первые сообщения о значительных различиях в частоте ИЗСД, связанных с географическим положением, появились в литературе в 1970-х годах. Однако отсутствие стандартизированных методов затрудняло определение фактической заболеваемости ИЗСД в разных странах мира [9], и только благодаря усилиям группы DERI в конце 1980-х годов появилась возможность провести прямое сравнение данных по частоте ИЗСД, полученных в разных странах [34].

Существенную роль в получении стандартизированных данных о частоте ИЗСД сыграли многонациональный проект ВОЗ по изучению больных, заболевших в детстве, DIAMOND [50], совместный исследовательский проект EURODIAB для сбора информации по ИЗСД в Европе [18], а также совместные исследовательские группы DIABALT — группа в регионе Балтийского моря [45], Iberian Heritage — группа для изучения эпидемиологии ИЗСД на Иберийском полуострове и среди американцев [10], Italian Heritage [11], и Arab Heritage [12]. Все эти группы использовали стандартизированные методы исследования и работали по единому протоколу. Таким образом, полученные данные о частоте СД в странах — участниках этих программ могли быть сравнимы.

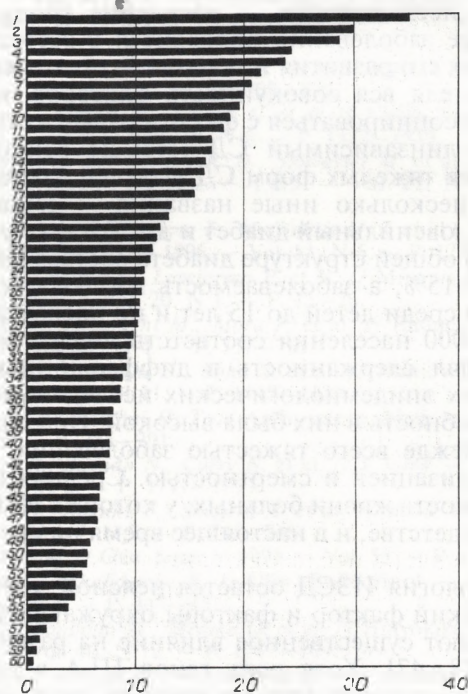
К концу 1980-х годов группа DERI представила данные о частоте ИЗСД в 15 странах [9, 34]. Выявлена большая вариабельность частоты ИЗСД, причем максимальные значения ее были почти в 60 раз выше минимальных. Так, наибольшая частота обнаружена в Финляндии, несколько ниже — в Швеции и Норвегии, минимальные значения показателей отмечены в Хоккайдо (Япония) и Мексике. Анализ этих данных позволил предположить наличие корреляции между значениями частоты ИЗСД, стандартизированными по возрасту, и среднегодовой температурой, а также существованием градиента значений частоты север — юг, что может указывать на важную роль факторов окружающей среды в этиологии ИЗСД.

Результаты исследований, проведенных группой DERI и другими авторами, а также выполненных в рамках программ EURODIAB, свидетельствующие о значительной географической вариабельности показателей частоты ИЗСД, представлены на рисунке.

Сравнительный анализ частоты ИЗСД на различных континентах выявил самые низкие ее значения в Азии, Океании (Австралии и Новой Зеландии), Южной и Северной Америке, а наиболее высокие — в Европе. По Африке имеется лишь несколько сообщений.

Самая высокая внутриконтинентальная вариабельность частоты ИЗСД была в Европе: от наиболее высоких значений (35,5 на 100 000 населения) в Финляндии [44] до наиболее низких (4,6 на 100 000) в северной Греции [18]. Частота ИЗСД в Северной Европе в целом была значительно выше, чем где-либо в Европе, за исключением Сардинии, где частота ИЗСД была второй по величине после Финляндии и составила 30,2 на 100 000 населения [18]. В период между 1970 и 1976 гг. частота ИЗСД в Дании составила лишь 1/2 таковой в Швеции [18, 24, 31], но к концу 1980-х годов частота ИЗСД в Дании достигла такого же уровня, как в Швеции и Норвегии. Наиболее низкие значения частоты ИЗСД среди стран Северной Европы были в Исландии [22].

О вариабельности частоты ИЗСД внутри каждой страны сообщалось из стран Северной Европы (Норвегии, Швеции, Финляндии) в 1970-х годах [20, 24, 33], с Британских островов в 1980-х годах



Частота (на 100 000 населения) ИЗСД в странах мира в возрастной группе до 15 лет (М. Карвонен и соавт., 1993 г.). Данные приведены в порядке возрастания значений частоты. б. — белые; ч. — черные; и. — испанцы; н. б. — не белые; н. и. — не испанцы.

По оси ординат — страны: 1 — Финляндия; 2 — Сардиния, Италия; 3 — Вирджинские острова (б.), США; 4 — Швеция; 5 — остров Принца Эдварда, Канада; 6 — Дания; 7 — Норвегия; 8 — Тэйсайд, Великобритания; 9 — Шотландия, Великобритания; 10 — Северная Дакота, США; 11 — Висконсин, США; 12 — Аллегания (б.), США; 13 — Рочестер, США; 14 — Северная Ирландия, Великобритания; 15 — Оксфорд, Великобритания; 16 — Джефферсон (б.), США; 17 — Колорадо (н. и.), США; 18 — Великобритания; 19 — Австралия (запад); 20 — округ Джефферсон, США; 21 — Джефферсон (ч.), США; 22 — Аоста, Италия; 23 — Аллегания (н. б.), США; 24 — Нидерланды; 25 — Мадрид, Испания; 26 — Каталония, Испания; 27 — Люксембург; 28 — Йоркшир, Великобритания; 29 — Эстония; 30 — Восточная Сицилия, Италия; 31 — Антверпен, Бельгия; 32 — Исландия; 33 — Афины, Греция; 34 — Новая Зеландия; 35 — Колорадо, США; 36 — Лестершир, Великобритания; 37 — Турин, Италия; 38 — Оран, Алжир; 39 — Франция; 40 — Австрия; 41 — Венгрия; 42 — Германия (бывшая ГДР); 43 — Вирджинские острова (и.), США; 44 — Литва; 45 — София, Болгария; 46 — Латвия; 47 — Словения; 48 — Судан; 49 — Польша, 3 города; 50 — Москва, Россия; 51 — Польша, запад; 52 — Бухарест, Румыния; 53 — Новосибирск, Россия; 54 — Израиль; 55 — Кувейт; 56 — Куба; 57 — Хоккайдо, Япония; 58 — Перу; 59 — Танзания; 60 — Мексико; по оси абсцисс — частота ИЗСД (на 100 000 населения).

[3, 7, 30] и из Италии. Вариабельность значений внутри стран была максимальной в Европе [4, 11, 18]. Северно-южный градиент в частоте ИЗСД, ранее зафиксированный между разными странами Европы, не обнаружен при анализе частоты внутри каждой отдельно взятой страны.

В Северной Америке уровень внутриконтинентальных вариаций частоты ИЗСД также был подвержен большим колебаниям: от 0,6 на 100 000 в Мексике до 23,9 на 100 000 на острове Принца Эдварда, причем частота ИЗСД в северных частях континента была больше, чем в южных [34]. Сведения об изменениях частоты ИЗСД в странах Южной Америки [5, 17, 38] и Океании [34, 38], к сожалению, недостаточно полные. Основываясь на имеющихся данных, можно сделать вывод о том, что частота ИЗСД в Южном полушарии, в Океании и Южной Америке, была низкой и не отличалась выраженной изменчивостью значений. В Азии вариабельность частоты ИЗСД внутри континента была меньше, чем в Европе и Северной Америке, причем частота не коррелировала с географической широтой [25, 34].

Несмотря на то что данные из стран с низкой частотой ИЗСД неполные, и анализ их должен проводиться с осторожностью, очевидно, что ни глобальные, ни региональные тенденции ИЗСД в 1980-х годах не подкрепляют предположение о наличии корреляции между частотой ИЗСД и значениями географической широты или значениями среднегодовой температуры.

2. Временные изменения частоты ИЗСД

Как уже говорилось, с созданием регистров ИЗСД появилась возможность получения наиболее полной оценки эпидемиологических показателей этого заболевания. Однако большинство регистров ИЗСД функционировало в течение небольшого промежутка времени и лишь несколько — в течение 20 лет и более. Поэтому исследовать детально некоторые закономерности в динамике частоты ИЗСД было весьма сложно.

Вместе с тем было достаточно много сообщений о таких особенностях, как ежегодные колебания частоты ИЗСД. Такого рода закономерность была выявлена исследователями 35 стран.

Группа DERI [13], регистры ИЗСД [13, 19, 28, 35, 37, 39, 45, 48] зафиксировали ежегодные изменения в частоте ИЗСД в Северной Америке, Европе и Океании за 1966—1989 гг. За это время изменения частоты ИЗСД были отмечены в нескольких странах Европы. В Северной Америке были зафиксированы лишь единичные пики частоты ИЗСД, но четкой тенденции к повышению не отмечено. В нескольких популяциях, где был проведен правильный анализ результатов, тенденция временных изменений частоты ИЗСД не зависела от возраста, пола или даты рождения обследуемых [13, 19, 24, 31]. Единственными исключениями были графство Лестершир в Великобритании, где были выявлены различные тенденции частоты ИЗСД в разных возрастных группах [21], и Новая Зеландия, где тенденция к росту частоты ИЗСД была отмечена лишь среди белого населения [15]. Наибольший временной рост частоты ИЗСД зафиксирован в Европе, особенно в северной части континента. Например, в Финляндии с 1965 по 1984 г. частота ИЗСД за год возросла приблизительно на 60% [44].

Тенденция к увеличению частоты ИЗСД не может быть обусловлена лишь погрешностями в расчете данных, так как основной объем данных был собран и проверен согласно рекомендациям группы DERI [34]. Неясно, можно ли объяснить повышение частоты изменениями в генетической предрасположенности в популяции, ростом пенетрации генов, предрасполагающих к заболеванию в популяции, или увеличением пула лиц, предрасположенных к болезни. Частота ИЗСД наиболее резко повышается в Северной Европе, где популяция во многих странах стабильна и однородна и где перинатальная и детская смертность за последние несколько десятилетий значительно уменьшилась. Можно предположить, что это связано с изменениями эпидемиологических условий в отношении ИЗСД в этих странах, но каких — это предстоит выяснить.

Временные колебания в частоте, подобные эпидемиям, были отмечены и в некоторых других странах [4, 13, 35, 39, 40; 45, 49]. Так, в Северной Америке наиболее высокие показатели частоты ИЗСД наблюдались между 1981 и 1984 гг. [35, 40, 43, 48, 49]. В этот же период отмечено большинство пиков в Азии и Океании [39]. В Европе показатели частоты ИЗСД достигали пиковых значений между 1983 и 1988 гг. с максимумом в 1985 и 1986 гг. [4, 31, 35, 39, 45]. Аналогичная ситуация наблюдалась и в Африке, где в 1988 г. отмечено существенное повышение частоты ИЗСД [30].

Различия в годах максимальной частоты ИЗСД на разных континентах могут свидетельствовать о пандемии инфекционного заболевания, являющегося пусковым фактором в развитии ИЗСД.

3. Сезонность изменений частоты ИЗСД

Сезонные колебания частоты ИЗСД зафиксированы в большинстве стран мира [3, 18, 19, 24, 31, 34, 40, 41, 44, 49]. Отмечено, что по сравнению с прохладными зимними месяцами более низкие значения частоты были зарегистрированы в теплое время года. Месяц или сезон высокой заболеваемости ИЗСД варьировал в различных популяциях, однако низкая частота ИЗСД в течение теплых месяцев была постоянной. Вместе с тем отмечены и некоторые исключения в сезонном течении ИЗСД. Так, установлено, что в Европе (во Франции) [23] и в Восточной Сибири [39] не было сезонных различий в частоте СД. На Вирджинских островах (США) [43] пик частоты ИЗСД зафиксирован в июне. Однако число случаев было небольшим, а колебания показателей среднегодовой температуры — минимальными.

Таким образом, как показывают приведенные выше данные, различия в частоте ИЗСД между странами, континентами, а соответственно и между северным и южным полушариями весьма значительны. Ни в одной стране, находившейся ниже экватора, не было частоты ИЗСД выше, чем 20,0 на 100 000, в то время как выше экватора диабет встречался гораздо чаще. Не обнаружено корреляции между значениями частоты и географической широтой или среднегодовой температурой. Наиболее высокие в мире показатели частоты ИЗСД отмечены в Северной Европе. При этом внутри европейского континента выявлены некоторые удивительные особенности колебаний частоты ИЗСД. Так, в Исландии частота ИЗСД составляла лишь 1/2 от значений в Норвегии и Швеции и 1/3 — от значений в Финляндии. В то же время в Сардинии, на

юге Европы, частота ИЗСД была почти такой же высокой, как и в Финляндии (в 3 раза выше, чем в целом по Европе).

Можно полагать, что колебания частоты ИЗСД в мире отражают распределение этнических групп и соответственно значимости различий в генетической предрасположенности к ИЗСД между популяциями. Показано, что во всех странах мира частота ИЗСД среди представителей европейской расы выше, чем у лиц монгольской расы или негров [1, 32, 34]. Однако и внутри этнических или расовых групп также имеются различия в частоте ИЗСД, обусловленные различиями географическим положением мест их проживания. Так, среди выходцев из Испании и черного населения частота ИЗСД может варьировать в зависимости от географического положения и смешения расовых групп: связанные с диабетом гены, присущие европейской расе, проникая в популяцию, могут увеличивать риск развития ИЗСД [6, 32, 47].

Большие различия в частоте ИЗСД отмечены и между некоторыми европейскими популяциями, которые территориально проживают близко и генетически очень похожи, например между финнами и эстонцами (частота ИЗСД в Финляндии в 3 раза выше, чем в Эстонии). Поскольку частота ИЗСД и в других скандинавских популяциях (в Швеции, Норвегии, Дании) выше, чем в Эстонии, выдвинуто предположение о том, что генетическая предрасположенность к ИЗСД имеет, скорее, скандинавское, а не угро-финское происхождение [47].

С другой стороны, у популяций, проживающих в различных условиях, но имеющих общий генетический базис (например, популяции Британских островов, Австралии и Новой Зеландии), риск развития ИЗСД почти одинаков. Таким образом, можно полагать, что хотя наличие генетической предрасположенности является важным фактором развития ИЗСД, одной ее все же недостаточно для возникновения заболевания. Очевидно, необходимо воздействие еще каких-то факторов окружающей среды, которые и способствуют возникновению ИЗСД.

Итак, имеющиеся в настоящий момент данные о распространенности и частоте ИЗСД позволяют приступить к проведению сравнительных популяционных исследований генетических факторов и факторов окружающей среды, способствующих развитию этого заболевания.

ИЗСД является примером полигенного заболевания. 30—70% случаев этого заболевания объясняют ассоциацией с генами, локализованными в главном комплексе гистосовместимости на хромосоме 6 [36].

Единогеномного HLA-маркера, который бы ассоциировался с развитием ИЗСД в различных этнических группах, пока не обнаружено. Вместе с тем во многих популяциях выявлена ассоциация ИЗСД с гаплотипами, содержащими HLA-DR3 и HLA-DR4, DQB1*0302. Устойчивость к развитию ИЗСД была связана с гаплотипами HLA-DR2 [51]. Сочетание гаплотипов DR3 и DR4 DQB*0302, как отмечено в ряде исследований, значительно чаще ассоциируется с наличием ИЗСД. Так, в популяции Великобритании, где частота ИЗСД составляет 16 случаев на 100 000 населения в год, присутствие DR3 вместе с DR4 обнаружено у 56% больных ИЗСД по сравнению с 6,4% в контроле [51]. В то же время в Финляндии с наиболее высокой в мире частотой ИЗСД (43 случая на 100 000 населения в год) соот-

ветствующие значения составили 21,6%, у больных ИЗСД и 4% в контроле [46].

Наиболее значимые из ныне известных маркеры предрасположенности к ИЗСД образуются вследствие полиморфизма генов DQA1 и DQB1 и наличия аргинина в позиции 52 в молекуле HLA-DQ- α [26] и любой аминокислоты, кроме аспарагина, в позиции 57 (non-Asp-57) в молекуле HLA-DQ- β [42]. Последний маркер в определенной степени объясняет наличие географических различий в частоте ИЗСД. Так, предварительные данные, полученные в Китае — стране с низкой частотой ИЗСД, показали, что распространенность маркера HLA-DQ- β non-Asp-57 среди китайцев очень мала [2]. Сотрудники исследовательского центра в Питтсбурге при анализе результатов обследования 6 разных популяций отметили значительную вариабельность в частоте этого маркера: от 0,2% в Китае до 60% в Сардинии, что свидетельствует о выраженных различиях в степени риска развития ИЗСД [14].

Таким образом ясно, что ИЗСД развивается вследствие взаимодействия генетических факторов и факторов внешней среды. Имеются не прямые эпидемиологические доказательства того, что вирусы Коксаки, паротита, краснухи и цитомегаловирус могут являться причинными факторами ИЗСД [16, 52]. Воздействие высоких доз токсинов, таких как пентамидин, стрептозотозин, нитрозамины и родентицид Вакор, также может привести к развитию ИЗСД. К сожалению, в отличие от других хронических заболеваний факторы внешней среды, обуславливающие развитие ИЗСД, исследованы недостаточно полно. Необходимость получения полной информации о них определяется и тем, что идентификация факторов внешней среды, приводящих к развитию ИЗСД, — наиболее простой и безопасный способ профилактики заболевания; а главное, снижение или устранение влияния факторов внешней среды более реально, чем изменение генетической предрасположенности индивидуума.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ajaankaar S. A. // *Diabetes* 1979 / Ed. W. Waldhausl. — Amsterdam, 1980. — P. 819—828.
2. Bao M. Z., Wang J. X., Dorman J. S., Trucco M. // *Lancet*. — 1989. — Vol. 2. — P. 497—498.
3. Bingley P. J., Gale E. A. M. // *Brit. med. J.* — 1989. — Vol. 298. — P. 558—560.
4. Bruno G., Merletti F., Vuolo A. et al. // *Diabet. Care*. — 1990. — Vol. 13. — P. 1051—1057.
5. Carrasco E., Lopez G., Garcia de los Rios M., Vargas N. // *Rev. Soc. Argent. Diabet.* — 1992. — Vol. 26, Suppl. — P. 14—15.
6. Chakraborty R., Kamboh M. I., Nwankwo M., Ferrell R. // *Amer. J. hum. Genet.* — 1992. — Vol. 50. — P. 145—155.
7. Crow Y. J., Alberti K. G. M. M., Parkin J. M. // *Brit. med. J.* — 1991. — Vol. 303. — P. 158—160.
8. Cudworth A. G., Wolf E., Gorsuch A. N., Festenstein H. // *Lancet*. — 1979. — Vol. 2. — P. 380—390.
9. Diabetes Epidemiology Research International Group // *Diabetes*. — 1988. — Vol. 37. — P. 1113—1119.
10. Diabetes Epidemiology Research International Group // *Diabet. Care*. — 1989. — Vol. 12. — P. 487—493.
11. Diabetes Epidemiology Research International (DERI) Group // *Diabet. Metab. Rev.* — 1990. — Vol. 6. — P. 63—69.
12. Diabetes Epidemiology Research International Study Group // *Bull. WHO.* — 1990. — Vol. 68. — P. 231—236.
13. Diabetes Epidemiology Research International Group // *Diabetes*. — 1990. — Vol. 39. — P. 858—864.
14. Dorman J. S., LaPorte R. E., Stone R. A., Trucco M. // *Proc. natl. Acad. Sci. USA.* — 1990. — Vol. 87. — P. 7370—7374.
15. Elliott R. B., Pilcher C. // *N. Z. med. J.* — 1985. — Vol. 87. — P. 922—923.

16. Forrest J. M., Menser M. A., Burgess J. A. // Lancet. — 1988. — Vol. 2. — P. 1—4.
17. Franco L., Vivolo M. // International Diabetes Federation Congress, 13-th. Satellite Congress on Epidemiology of Diabetes: Abstracts. — Hobart, 1988. — P. 165.
18. Green A., Gale E. A. M., Patterson C. C. // Lancet. — 1992. — Vol. 339. — P. 905—909.
19. Green A., Andersen P. K., Svendsen A. J., Mortensen K. // Diabetologia. — 1992. — Vol. 35. — P. 178—182.
20. Hagglof B., Holmgren G., Wall S. // Hum. Hered. 1982. — Vol. 32. — P. 408—417.
21. Hearnshaw J. R. // Diabetes 1985 / Eds M. Serrano-Rios, P. J. Lefebvre. — Amsterdam, 1986. — P. 31—42.
22. Helgason T., Danielsen R., Thorrdon A. // Diabetologia. — 1992. — Vol. 35. — P. 880—883.
23. Hours M., Febray J., Siemiatycki J., Francois R. // Rev. Epidemiol. Sante Publ. — 1984. — Vol. 32. — P. 107—112.
24. Joner G., Sovik O. // Diabetologia. — 1989. — Vol. 32. — P. 79—83.
25. Kelly H. A., Byrne G. C. // Diabet. Care. — 1992. — Vol. 15. — P. 515—517.
26. Khalil I., d'Auriol L., Gober M. et al. // J. clin. Invest. — 1990. — Vol. 85. — P. 1315—1319.
27. Laakso M., Pyorala K. // Diabet. Care. — 1985. — Vol. 8. — P. 114—117.
28. Matsuura N., Fukushima N., Fujita H. et al. // Tohoku J. exp. Med. — 1983. — Vol. 141, Suppl. — P. 181—189.
29. Meltron L., Palumbo P., Chu C. // Diabet. Care. — 1983. — Vol. 6. — P. 75—86.
30. Metcalfe M. A., Baum J. D. // Brit. med. J. — 1991. — Vol. 302. — P. 443—447.
31. Nystrom L., Dahlquist G., Rewers M., Wall S. // Int. J. Epidemiol. — 1990. — Vol. 19. — P. 141—146.
32. Reitnauer P. J., Go R. C. P., Acton R. T. et al. // Diabetes. — 1982. — Vol. 31. — P. 532—537.
33. Reunanen A., Akerblom H. K., Kaar M. L. // Acta paediatr. scand. — 1982. — Vol. 71. — P. 893—899.
34. Rewers M., LaPorte R. E., King H., Tuomilehto J. // World Health Stat. — 1988. — Vol. 41. — P. 179.
35. Rewers M., Stone R. A., LaPorte R. E. et al. // Amer. J. Epidemiol. — 1989. — Vol. 129. — P. 569—581.
36. Rotter J. I., Landaw E. M. // Clin. Genet. — 1984. — Vol. 26. — P. 529—542.
37. Schranz A. G., Prikatsky V. // Diabet. Med. — 1989. — Vol. 6. — P. 228—231.
38. Seclen S., Rojas M. I., Valdivia H. et al. // IDF Congress Satellite Symposium Epidemiology of Diabetes and its Complications, 14-th: Abstracts. — Williamsburg, 1991. — P. 211.
39. Shubnikov E., Podar T., Tuomilehto J., Nikitin Y. // Diabet. Care. — 1992. — Vol. 15. — P. 915—917.
40. Siemiatycki J., Colle E., Aubert D. et al. // Amer. J. Epidemiol. — 1986. — Vol. 124. — P. 545—560.
41. Songini M. // Medicographia. — 1992. — Vol. 13. — P. 10—13.
42. Todd J. A., Bell J. I., McDevitt H. O. // Nature. — 1987. — Vol. 329. — P. 599—604.
43. Tull E. S., Roseman J. M., Christian C. L. E. // Diabet. Care. — 1991. — Vol. 14. — P. 558—564.
44. Tuomilehto J., Lounamaa R., Tuomilehto-Wolf E. et al. // Diabetologia. — 1992. — Vol. 35. — P. 70—76.
45. Tuomilehto J., Podar T., Brigis G. et al. // Int. J. Epidemiol. — 1992. — Vol. 21. — P. 518—527.
46. Tuomilehto-Wolf E., Tuomilehto J. // Diabetes. — 1990. — Vol. 39, Suppl. 21A. — P. 81.
47. Tuomilehto-Wolf E., Tuomilehto J. // Ann. Med. — 1991. — Vol. 23. — P. 481—488.
48. Wagenknecht L., Roseman M., Allexandex W. // Diabetes. — 1989. — Vol. 38. — P. 629—633.
49. Wagenknecht L. E., Roseman J. M., Herman W. H. // Amer. J. Epidemiol. — 1991. — Vol. 133. — P. 1024—1031.
50. WHO DIAMOND Project. WHO Multinational project for childhood diabetes // Diabet. Care. — 1990. — Vol. 13. — P. 1062—1068.
51. Wolf E., Spencer K. M., Cudworth A. G. // Diabetologia. — 1984. — Vol. 24. — P. 224—230.
52. Yoon J.-W., Austin M., Ondera T., Notkins A. L. // N. Engl. J. Med. — 1979. — Vol. 300. — P. 1173—1179.

Поступила 27.03.97

◆ РЕФЕРАТЫ

МУЖСКОЙ КЛИМАКС

A. Vermeulen (руководитель отделения эндокринологии университетского госпиталя Гента, Бельгия)

Старение всегда ассоциировалось с угасанием функции половых желез. У женщин среднего возраста менопауза означает конец репродуктивного периода, циклических гормональных изменений, прекращения роста и развития первичных фолликулов. У мужчин аналогичной внезапной остановки сперматогенеза, фертильности и изменения секреции половых гормонов чаще всего не происходит. В связи с этим продолжает оставаться спорным ряд вопросов, затрагивающих вопросы существования андропавзы, или мужского климакса. Этой проблеме посвящена статья проф. А. Вермулена.

Как отмечает проф. А. Вермулен, у мужчин не существует внезапной потери фертильности. Тем не менее сам процесс старения сопровождается прогрессирующим снижением продукции спермы и ее фертильных свойств. Одновременно уменьшается количество волос на участках тела, высокочувствительных к андрогенам, снижаются мышечная масса и сила, физическая выносливость, либидо и сексуальная активность, повышается частота импотенции. Эти симптомы, по мнению проф. А. Вермулена, отражают возрастное снижение "андрогенной насыщенности". Повышенная раздражительность и возбудимость, бессонница, потливость и даже горячие приливы, т. е. те симптомы, которые обычно ассоциируются с климактерическим синдромом у женщин, наблюдаются и у стареющих мужчин. Они могут быть успешно купированы с помощью заместительной терапии андрогенами, что подтверждает ведущую роль их относительного дефицита в развитии указанной выше симптоматики. Известно, что содержание биологически активной фракции свободного тестостерона начинает постепенно снижаться приблизительно с 35 лет, и к 80 годам его уровень составляет только около 40% от средних показателей мужчин 25-летнего возраста. Между тем существуют значительные индивидуальные колебания его уровня, обусловленные рядом факторов. К ним относятся генетические, конституциональные факторы (повышенный массо-ростовой индекс сопровождается снижением уровня стероидсвязывающего глобулина и общего тестостерона), наличие стрессов (освобождение кортикотропин-рилизинг-гормона и опиатергического ингибирования

пульсаторного освобождения гонадотропин-рилизинг-гормона), наличие атеросклероза (сопровождается снижением уровня тестостерона), курение (у курильщиков средний уровень тестостерона выше, чем у некурящих, на 5—10%). По мере старения снижаются также тканевые концентрации андрогенов, в то же время уровень в плазме крови основного активного метаболита — дигидротестостерона — остается постоянным. Даже при очень широких интервалах нормы уровня свободного тестостерона по мере старения существенно возрастает частота случаев абсолютного гипогонадизма (снижение уровня общего тестостерона ниже 12 нмоль/л). Так, у мужчин 20—40 лет он встречается только в 1% наблюдений, 40—60 лет — в 7%, 60—80 лет — в 20%, а у лиц старше 80 лет — в 35%.

Причины снижения уровня тестостерона по мере старения мужчины обусловлены рядом факторов, прежде всего уменьшением числа клеток Лейдига, снижением тестикулярной гемо- и лимфоциркуляции, снижением чувствительности клеток Лейдига к стимуляции лютеинизирующим гормоном. Последнее обстоятельство усугубляется снижением пульсовой амплитуды лютеинизирующего гормона, обусловленного функциональными нарушениями в секреции гонадотропин-рилизинг-гормона. Кроме того, существенно увеличивается активность глобулина, связывающего половые стероиды, что, по-видимому, обусловлено возрастным снижением инсулиноподобного фактора роста-1.

Как у женщин, так и у мужчин секреция дигидроэпиандростерона и дигидроэпиандростерона сульфата постепенно снижается приблизительно с 25-летнего возраста со скоростью 2% в год и к 80-летнему возрасту составляет только 20% от уровня 25-летних. Хотя количественно это наиболее важные стероидные гормоны, их андрогенная и частично эстрогенная активность невысока. Между тем недавние исследования, проведенные на животных, показали, что эти надпочечниковые андрогены оказывают иммуномодулирующее, антиоксидантное, антиатерогенное и противоопухолевое действие. Необходимы дальнейшие исследования для того, чтобы уточнить их роль в процессе старения человека.