



**Я. І. Томашевський¹, Ю. М. Вендзилович¹,
Н. Я. Томашевська¹, Л. Б. Хрупович²,
Н. Р. Данилевич², М. С. Хрупович², І. Б. Сулига²,
М. В. Фірчук²**

¹Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького

²Українська міжнародна академія профілактичної медицини
Наукового товариства імені Тараса Шевченка, м. Львів

Результати виявлення спадкової схильності до цукрового діабету 2-го типу (мітохондріального діабету) у населення Прикарпатського регіону за показниками оцінки вуглеводного обміну

*До 35-ї річниці від дня заснування кафедри ендокринології та клінічної фармакології
Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького
До 68-ї річниці Української міжнародної академії профілактичної медицини
Наукового товариства імені Тараса Шевченка
та Львівського обласного товариства ендокринологів*

Вступ. Із огляду на невідкладну потребу оптимізації методів профілактики цукрового діабету, Українська міжнародна академія профілактичної медицини Наукового товариства імені Т. Шевченка (президент – заслужений професор Ярема Томашевський) зосередила зусилля на розробці методів ранньої діагностики порушень вуглеводного обміну, які передують маніфестації цукрового діабету 2-го типу, а також популяризації в Україні та за її межами доступного для кожної сім'ї способу самоконтролю вуглеводного обміну [1–6].

Як відомо, в енергетичному обміні мітохондріальні дегідрогенази виконують ключові завдання. Завдяки піруватдегідрогеназній (ПДГ) активності утворюється ацетилкофермент А (ацетил-КоА) із пірвіноградної кислоти: $\text{піруват} + \text{НАД}^+ + \text{КоА-SH} \rightarrow \text{Ацетил-S-CoA} + \text{НАДН} + \text{H}^+ + \text{CO}_2$.

Фермент є складовою ПДГ-комплексу (піруватдегідрогеназа, дигідроліпоїлтрансацилаза, дигідроліпоїлдегідрогеназа), що активується інсуліном [1–7]. Стає очевидною доцільність вивчення ПДГ-активності крові з метою раннього діагностування цукрового діабету.

Коферментами ПДГ- та α -кетоглютаратдегідрогеназного (α -КГД) комплексів є тіаміндифосфат, ліпоєва кислота, КоА, НАД⁺ і ФАД [1], що свідчить про спорідненість обох ферментних систем.

Цілком обґрунтованою є необхідність з'ясувати стан гормональної регуляції вуглеводного обміну за показниками піруватдегідрогеназного та α -кетоглютаратдегідрогеназного тестів і використовувати їх для виявлення осіб зі спадковою схильністю до цукрового діабету 2-го типу, а також рекомендувати для самоконтролю вуглеводного обміну в домашніх умовах безкровний візуальний метод дослідження сумарного вмісту α -кетокислот у сечі, який допомагає визначити спадкову схильність населення до цукрового діабету 2-го типу, використати цю інформацію для проведення комплексу превентивних профілактичних заходів.

Мета дослідження. Виявити осіб зі спадковою схильністю до цукрового діабету 2-го типу (з мітохондріальним діабетом) у населення Прикарпатського регіону за допомогою оцінки вуглеводного обміну. Рекомендувати впровадження у домашніх умовах безкровного візуального методу дослідження сумарного вмісту α -кетокислот у сечі.

Матеріал і методи дослідження. Обстежено 292 практично здорових жителів Прикарпатського регіону (166 чоловіків та 126 жінок віком від 6 до 80 років), у яких рівень глюкози крові не перевищував 5,6 ммоль (100,8 мг %).

Стан вуглеводного обміну оцінювали за показниками рівня глюкози та ПДГ-активності крові на 120-й

хвилині глюкозотолерантного тесту, а також сумарного вмісту α -кетокислот (α -кетоглютарат, піруват) у двогодинній постпрандіальній сечі.

Стандартний вуглеводний сніданок (100,0 г вуглеводів) містив 20,0 г цукру (3 ч. ложки), 300,0 мл води і 200,0 г білого хліба (80,0 г вуглеводів).

Контролем слугували показники ПДГ-активності крові здорових осіб у межах 8,01–16,30 мккат/л, а також двогодинної α -кетонурії (6,4–11,4 мг, $p < 0,01$), що прийнято за норму.

Результати досліджень опрацьовували за параметричними і непараметричними методами варіаційної статистики. Параметричні методи застосовували за достатньої (понад 30 осіб) кількості однорідних спостережень, які підпорядковуються закону нормального розподілу Гаусса. Зокрема, параметричний t -критерій Стюдента використовували для оцінки різниці між однойменними частками двох вибірок. Непараметричні методи застосовували для обчислень невеликої кількості спостережень, які не підпорядковуються нормальній функції розподілу, а для оцінки динаміки епідеміологічних показників – епідеміологічне порівняння.

Результати дослідження та їх обговорення. Результати оцінки стану гормональної регуляції вуглеводного обміну обстежених жителів Прикарпатського регіону (табл. 1), дали змогу виявити ранні порушення, які передують маніфестації цукрового діабету 2-го типу.

Як бачимо з табл. 1, урівноважена фізіологічна гормональна регуляція вуглеводного обміну була лише у 31,85 % обстежених. Її маркерами є нормальна ПДГ-активність крові (8,01–16,30 мккат/л) за умовами нормокетонурії (6,4–11,4 мг).

Фізіологічний стан толерантності до глюкози піруватдегідрогеназної системи мітохондрій (нормальна ПДГ-активність крові 8,01–16,30 мккат/л) був у 73,98 % обстежених Прикарпатського регіону, серед яких 31,85 % були з нормокетонурією, 15,41 % з гіперкетонурією I ступеня, 13,70 % – II і 3,77 % – III ступеня, а також 9,25 % з гіпокетонурією (α -кетонурія $< 6,4$ мг), що свідчить про підвищену функціональну активність α -КГД-системи мітохондрій у циклі трикарбонових кислот, тобто гіперінсулінізм.

Компенсована ПДГ-недостатність діагностована у 8,22 % осіб із 292 обстежених ($n = 24$). У таких людей низький рівень ПДГ-активності крові на 120-й хвилині глюкозотолерантного тесту ($< 8,01$ мккат/л) реєструвався за умови нормокетонурії (6,4–11,4 мг).

ПДГ-гіпотолерантність до глюкози віддзеркалена показниками зниженої ПДГ-активності крові ($< 8,01$ мккат/л), що поєднується з інформацією про збільшену ($> 11,4$ мг) двогодинну α -кетонурію. Вказана констеляція виявлена у 7,88 % обстежених. Такий стан слід класифікувати як синдром мітохондріального діабету. У 6,51% обстежених стан контрінсулярної недостатності ілюструється показниками зниженої ПДГ-активності крові ($< 8,01$ мккат/л) в умовах гіпокетонурії; зафіксовано це у хворих з гіпотиреозом.

Таблиця 1
Критерії та результати оцінки стану гормональної регуляції вуглеводного обміну

Стан гормональної регуляції вуглеводного обміну	ПДГ-активність крові, мккат/л (у знаменнику показник двогодинної α -кетонурії, мг)	Кількість
1. ПДГ-нормотолерантність, нормокетонурія	$\frac{8,01-16,30}{6,4-11,4}$	31,85 %, $n = 93$
2. ПДГ-нормотолерантність, гіперкетонурія I ступеня	$\frac{8,01-16,30}{11,9-15,0}$	15,41 %, $n = 45$
3. ПДГ-нормотолерантність, гіперкетонурія II ступеня	$\frac{8,01-16,30}{15,1-20,0}$	13,70 %, $n = 40$
4. ПДГ-нормотолерантність, гіперкетонурія III ступеня	$\frac{8,01-16,30}{20,1-40,0}$	3,77 %, $n = 11$
5. ПДГ-нормотолерантність, гіпокетонурія (гіперінсулінізм)	$\frac{8,01-16,30}{2,8-6,0}$	9,25 %, $n = 27$
6. ПДГ-гіпотолерантність, нормокетонурія	$\frac{< 8,01}{6,4-11,4}$	8,22 %, $n = 24$
7. ПДГ-гіпотолерантність, гіперкетонурія–мітохондріальний діабет, недостатність циклу трикарбонових кислот (ЦТК)	$\frac{< 8,01}{> 11,4}$	7,88 %, $n = 23$
8. ПДГ-гіпотолерантність, гіпокетонурія	$\frac{< 8,01}{< 6,4}$	6,51 %, $n = 19$
9. ПДГ-гіпертолерантність, нормокетонурія (гіперінсулінізм)	$\frac{> 16,30}{6,4-11,4}$	1,37 %, $n = 4$
10. ПДГ-гіпертолерантність, гіперкетонурія (синдром Сомоджі)	$\frac{> 16,30}{> 11,4}$	1,03 %, $n = 3$
11. ПДГ-гіпертолерантність, гіпокетонурія (гіперінсулінізм)	$\frac{> 16,30}{< 6,4}$	1,03 %, $n = 3$
Усього:		100,00 %, $n = 292$

ПДГ-недостатність виявлена у 22,61 % обстежених.

У 32,88 % обстежених була α -КГД-гіпотолерантність до глюкози, критеріями виявлення якої є збільшений вміст α -кетокислот у двогодинній постпрандіальній сечі ($> 11,4$ мг) за умови нормальної ПДГ-активності крові (8,01–16,30 мккат/л); $p < 0,01$. Така низька α -кетоглютаратдегідрогеназна активність у мітохондріях є ознакою функціональної недостатності циклу трикарбонових кислот.

Двогодинну постпрандіальну гіперкетонурію виявлено у 40,76 % обстежених Прикарпатського регіону, що свідчить про функціональну недостатність α -КГД-системи мітохондрій у циклі трикарбонових кислот і є маркером спадкової схильності організму до цукрового діабету 2-го типу (мітохон-

дріального діабету). У 7,88 % вона зумовлена ПДГ-недостатністю, у 32,88 % – α -КГД-недостатністю.

У 3,43 % діагностовано гіперінсулінізм (підвищена активність β -клітин панкреатичних острівців), маркерами якого є показники високого рівня ПДГ-активності крові ($> 16,3$ мккат/л) на 120-й хвилині глюкозотолерантного тесту.

Маючи на меті посприяти використанню в домашніх умовах оптимального методу оцінки стану вуглеводного обміну, який би допоміг виявити спадкову схильність до виникнення цукрового діабету 2-го типу, ми здійснили порівняльну оцінку інформативності ПДГ- та α -кетонуричного (α -КУ) тестів у діагностиці порушень толерантності до глюкози ЦТК та α -КГД- системи мітохондрій. З'ясовано, що частота порушень вуглеводного обміну ПДГ-тестом виявляється у 22,61 % обстежених, а α -КУ-тестом – у 41,78 %, частота гіперінсулінізму ПДГ-тестом – у 3,43 %, а α -КУ-тестом – у 9,25 % обстежених.

Стає очевидною доцільність використання для самоконтролю вуглеводного обміну безкровного візуального дослідження мітохондріального діабету (предіабету) та інсулінорезистентності механізмів глікоконнеогенезу визначення сумарного вмісту α -кетокислот (α -кетоглютарату, пірувату) в сечі.

Для цього в нічній сечі досліджують сумарний вміст α -кетокислот. Норма сумарного вмісту α -кетокислот у нічній сечі 15,0–24,0 мг, у двогодинній пострандіальній – 6,4–11,4 мг.

Ступені інсулінорезистентності в циклі Корі (глікоконнеогенезу) наведені в табл. 2.

Таблиця 2
Ступені інсулінорезистентності, мг

I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X
25,0–34,0	35,0–44,0	45,0–54,0	55,0–64,0	65,0–74,0	75,0–84,0	85,0–94,0	95,0–105,0	105,0–114,0	$> 114,0$

Обладнання: 1. Пробірки (5,0 мл) – можуть бути ампули для дистильованої води, новокаїну чи ізотонічного розчину NaCl. 2. Піпетка – використовується інсуліновий шприц. 3. Кольорова шкала (додається); еталони, мг %: 4,0, 8,0, 12,0, 16,0. 4. Домашні аналітичні ваги – забезпечує Академія профілактичної медицини.

Реактиви: 1. Розведена соляна кислота (HCl, 8,33 %); слід придбати в аптеці. 2. Солянокислий 0,1% розчин 2,4-динітрофенілгідразину (ДНФГ): 50,0 мг реактиву розчиняють у 30,0 мл розведеної HCl (8,33 %), легко підігрівачи суміш, залишають до наступного дня, тоді об'єм розчину доводять водою до 50,0 мл. 3. Стандартний розчин пірувату – 80,0 мг%: 50,0 мг натрію пірувату (відповідає 40,0 мг піровиноградної кислоти) розчиняють у 50,0 мл H₂O, зберігають у холодильнику. У день дослідження готують робочі (еталонні) розчини, мг%: 4,0, 8,0, 12,0, 16,0:

Еталони	Е 4	Е 8	Е 12	Е 16
1. Стандартний розчин пірувату 80,0 мг%, мг	0,5	1,0	1,5	2,0
2. H ₂ O, мл	9,5	9,0	8,5	8,0
Розведення, мг%:	4,0	8,0	12,0	16,0

Хід визначення:

У пробірки – дослідну (Д) і чотири еталонні (Е 4, Е 8, Е 12, Е 16) вносять:

	Д	Е 4	Е 8	Е 12	Е 16
1. H ₂ O, мл	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
2. ДНФГ, мл	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4
3. Еталони, мл	–	0,1	0,1	0,1	0,1
4. Сеча, мл	0,1	–	–	–	–

Вміст пробірок змішують після додавання кожного реактиву і на 20 хв залишають в умовах кімнатної температури. Потім додають по 1,0 мл 12,0% розчину NaOH, змішують і через 5 хв порівнюють інтенсивність червоно-оранжевого забарвлення розчину дослідної пробірки із кольоровою шкалою, мг%: 4,0, 8,0, 12,0, 16,0.

Нижче наводимо приклад обчислення за формулою

$$\text{Сумарний вміст } \alpha\text{-кетокислот (} \alpha \text{ КК) у сечі, мг} = \frac{\text{Рівень } \alpha\text{-КК, мг \%} \times D}{100}, \text{ мг,}$$

де D – діурез, мл.

Висновки. Спадкова схильність до цукрового діабету 2-го типу (мітохондріальний діабет) є у 40,76 % обстежених у Прикарпатському регіоні. У 7,88 % вона зумовлена ПДГ-недостатністю і у 32,88 % – α -КГД-недостатністю. Використання в домашніх умовах доступного для кожної сім'ї безкровного візуального методу дослідження сумарного вмісту α -кетокислот у сечі є ефективним способом самоконтролю вуглеводного обміну, який сприятиме виявленню осіб зі спадковою схильністю до порушень вуглеводного обміну (мітохондріальним діабетом), який передуює маніфестації цукрового діабету 2-го типу, а також дасть змогу вжити необхідних заходів з метою запобігти його виникненню.

Список літератури

1. Томашевський Я. І. Основи профілактичної діабетології / Я. І. Томашевський, О. Я. Томашевська. – Львів : НТШ, 1992. – 128 с.
2. Томашевський Я. І. Дослідження станів гормональної регуляції вуглеводного обміну у загальній популяції / Я. І. Томашевський, О. І. Бумбар, Н. Я. Томашевська, З. О. Бумбар // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2011. – № 6. – С. 25–34.
3. Уніфікована програма загальної диспансеризації населення та профілактики йододефіцитних захворювань / за ред. Я. І. Томашевського. – Львів: НТШ, 2011. – 22 с.
4. Ендокринологія: навч. посіб. для студентів та лікарів / за ред. Я. Томашевського та О. Сергієнка. – Львів: НТШ, 2009. – 291 с.
5. Томашевський Я. І. Актова промова: “Український міжнародний інститут профілактичної медицини НТШ на магістралі боротьби з ендокринними захворюваннями (3 грудня 2009 р.). – Львів, 2009. – 32 с.
6. Томашевський Я. І. Звіт ендокринологічної секції Української міжнародної академії профілактичної медицини про наукову роботу / Я. І. Томашевський, О. І. Бумбар, Н. Я. Томашевська, З. О. Бумбар // Феномен людини. Здоровий спосіб життя: зб. наук. ст. – Львів, 2013. – Вип. 14. – С. 28–32.

Стаття надійшла до редакції журналу 10.12.2013 р.

Результати виявлення спадкової схильності до цукрового діабету 2-го типу (мітохондріального діабету) у населення Прикарпатського регіону за показниками оцінки вуглеводного обміну

**Я. І. Томашевський, Ю. М. Вендзилович, Н. Я. Томашевська,
Л. Б. Хрупович, Н. Р. Данилевич, М. С. Хрупович, І. Б. Сулига, М. В. Фірчук**

Наведено результати оцінки вуглеводного обміну із застосуванням піруватдегідрогеназного та α -кетоглютаратдегідрогеназного тестів у 292 жителів Прикарпатського регіону, що дало змогу виявити спадкову схильність до цукрового діабету 2-го типу (мітохондріальний діабет) у 40,76 % обстежених. Серед них у 7,88 % вона зумовлена піруватдегідрогеназною недостатністю і у 32,88 % – α -кетоглютаратдегідрогеназною недостатністю. Рекомендовано використовувати в домашніх умовах доступний для кожної сім'ї безкровний візуальний метод дослідження сумарного вмісту α -кетокислот у сечі як ефективний спосіб самоконтролю вуглеводного обміну, який сприятиме виявленню осіб зі спадковою схильністю до порушень вуглеводного обміну (мітохондріального діабету), що передують маніфестації цукрового діабету 2-го типу, а також дасть змогу запобігти його виникненню.

Ключові слова: мітохондріальний діабет, цукровий діабет 2-го типу, цикл трикарбонових кислот, піруватдегідрогеназа, α -кетоглютаратдегідрогеназа.

The Results of the Genetic Predisposition to Type 2 Diabetes Mellitus (Mitochondrial Diabetes) Determination Among Population of Prykarpattya Region According to the Indices of Carbohydrate Metabolism Evaluation

**Ya. Tomashevskiy, Yu. Vendzylovych, N. Tomashevskaya, L. Hrupovych,
N. Danylevych, M. Hrupovych, I. Sulyga, M. Firchuk**

The article presents information on the results of carbohydrate metabolism evaluation, using pyruvate dehydrogenase and α -ketoglutarate dehydrogenase tests in 292 inhabitants of Prykarpattya region. It let us determine a genetic predisposition to type 2 diabetes mellitus (mitochondrial diabetes) in 40.76 % of the patients, in particular, in 7.88 % – due to pyruvate dehydrogenase deficiency and in 32.88 % – due to α -ketoglutarate dehydrogenase deficiency. So, it is recommended to use at home a bloodless visual research method of α -keto acids total amount detection in the urine available to every family, as an effective way of self-control of carbohydrate metabolism, which will facilitate the identification of the individuals with inherited predisposition to the disorders of carbohydrate metabolism (mitochondrial diabetes), followed by the manifestation of type 2 diabetes mellitus and will allow to take the necessary measures to prevent its occurrence.

Keywords: Mitochondrial diabetes, type 2 diabetes mellitus, citric acid cycle, pyruvate dehydrogenase, α -ketoglutarate dehydrogenase.