

ЦИРКАДИАННАЯ И ИНДИВИДУАЛЬНАЯ ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ УРОВНЯ ТТГ И ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ У ЛИЦ С СУБКЛИНИЧЕСКИМ ГИПОТИРЕОЗОМ

М.А. Свиридонова, В.В. Фадеев, А.В. Ильин

ФГУ “Эндокринологический научный центра Минздравсоцразвития РФ”, Москва

М.А. Свиридонова — аспирантка ФГУ ЭНЦ; В.В. Фадеев — доктор мед. наук, профессор, заместитель директора Эндокринологического научного центра; А.В. Ильин — заведующий гормональной лабораторией Эндокринологического научного центра.

В ходе работы была изучена циркадианная и индивидуальная вариабельность уровней ТТГ, св. T_4 , св. T_3 при субклиническом гипотиреозе. В исследование были включены 20 пациентов с ранее диагностированным СГ в возрасте 18–60 лет. Исследование уровней ТТГ, св. T_4 и св. T_3 проводилось в 8.00–9.00 и 14.00–16.00 ч одного дня, а также в 8.00–9.00 ч через 4–6 нед. Медиана уровня ТТГ в утренние часы составила 5,83 мЕд/л, в дневные — 3,79 мЕд/л. Диапазон суточных колебаний в процентном отношении достигал 73% (Ме — 28,5%). В соответствии с действующим референсным интервалом для уровня ТТГ 0,44 мЕд/л гипотиреоз в утренние часы определялся у 95% включенных в исследование лиц, а в дневные лишь у 50%. В соответствии с предлагаемым референсным интервалом 0,4–2,5 мЕд/л в утренние часы гипотиреоз определялся у 95% лиц, в дневные — у 80%. Уровни ТТГ через 4–6 нед отличались от исходных на (–66) — 139%. Статистически и клинически значимой вариабельности уровня св. T_4 выявлено не было. Вариабельность уровня св. T_3 оказалась статистически значимой и соответствовала колебаниям ТТГ. Вариабельность уровня ТТГ при субклиническом гипотиреозе крайне высока. Снижению клинической значимости циркадианных колебаний ТТГ может способствовать сужение действующего референсного интервала в дневные часы.

Ключевые слова: ТТГ, св. T_4 , св. T_3 , референсный интервал, субклинический гипотиреоз, вариабельность.

Circadian and individual variability of TSH, fT_4 , fT_3 in patients with subclinical hypothyroidism

М.А. Sviridonova, V.V. Fadeyev, A.V. Ilyin

Federal Endocrinological Research Centre, Moscow

To investigate circadian and individual variability of TSH, fT_4 , fT_3 in patients with subclinical hypothyroidism (SH). 20 patients with earlier diagnosed SH at the age of 18–60 years have been included. Measurements of serum TSH, fT_4 , fT_3 were performed at 8.00–9.00 h and 14.00–16.00 during the day and at 8.00–9.00 h in 4–6 weeks. The median of TSH concentrations in the morning was 5.83 mU/l, at the daytime — 3.79 mU/l ($p < 0.05$). The amplitude of TSH circadian variability reached 73% (Me — 28.5%). According to the current TSH reference ranges (0.4–4.0 mU/l) 95% participants in the morning and 50% participants at the day-time have been classified as having a hypothyroidism. According to the proposed TSH reference ranges (0.4–2.5 mU/l) 95% participants in the morning and 80% participants at the daytime have been classified as having a hypothyroidism. TSH levels in 4–6 weeks differed from initial on (–66) — 139%. Statistically and clinically significant variability of fT_4 has not been found. Variability of fT_3 has appeared statistically significant and correlation with TSH changes. Variability of TSH level in patients with SH is highest. Reduction of the clinical importance of TSH circadian rhythm can be promoted by narrowing TSH reference range at the daytime.

Key words: TSH, fT_4 , fT_3 , variability, reference interval, subclinical hypothyroidism.

Введение

На сегодняшний день не существует единого подхода к терапии субклинического гипотиреоза (за исключением беременных женщин) [6]. Несмотря на многочисленные исследования, свидетельствующие

о связи субклинического гипотиреоза с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний [5], длительные проспективные работы, демонстрирующие целесообразность заместительной терапии при субклиническом гипотиреозе отсутствуют. На прак-

Для корреспонденции: Фадеев Валентин Викторович — 117036 Москва, ул. Дм. Ульянова, 11, ФГУ “Эндокринологический научный центр Минздравсоцразвития РФ”. E-mail: walfad@mail.ru

тике заместительная терапия считается практически всегда показанной, если уровень ТТГ > 10 мЕд/л, тогда как вопрос о назначении L-T₄ при ТТГ 4–10 мЕд/л остается открытым. Стабильность повышения уровня ТТГ в пределах этого диапазона зачастую является определяющим фактором. В то же время результаты ряда исследований свидетельствуют о выраженной вариабельности уровня ТТГ при субклиническом гипотиреозе. Определена сохранность как циркадианных, так и индивидуальных колебаний его уровня [3, 7].

Цель исследования – оценка клинической значимости циркадианной и индивидуальной вариабельности ТТГ, св. Т₄ и св. Т₃ при субклиническом гипотиреозе.

Материал и методы

В данное исследование были включены 20 пациентов с субклиническим гипотиреозом (ТТГ > 4 мЕд/л, св. Т₄ 9–22 пмоль/л) в недавнем анамнезе. Возраст исследуемых составил 18–60 лет. Критериями исключения явились диффузный/узловой зоб, прием препаратов L-тироксина и/или трийодтиронина, гипоталамо-гипофизарные заболевания и радиационное облучение гипоталамо-гипофизарной области в анамнезе, гиперкортицизм, сахарный диабет (СД) и другие тяжелые соматические заболевания, психические заболевания, “ночной” график работы, прием агонистов дофамина, препаратов глюкокортикоидов (ГК), анаболических стероидов, соматостатина, гонадотропинов, агонистов/антагонистов гонадолиберина, психотропных препаратов.

Для изучения циркадианной вариабельности ТТГ, св. Т₄, св. Т₃ исследование сыворотки крови проводилось в 8.00–9.00 ч утра и в 14.00–16.00 ч дня; индивидуальной вариабельности тех же показателей – в 8.00–9.00 ч через 4–6 нед.

Исследование уровней ТТГ, св. Т₄ и св. Т₃ в сыворотке крови выполнялось в лаборатории гормонального анализа ЭНЦ методом усиленной хемилюминесценции на автоматическом анализаторе Architect (фирма Abbott Diagnostics, Лос-Анджелес, США).

В отделении функциональной диагностики ЭНЦ проводилось ультразвуковое исследование (УЗИ) ЩЖ с использованием ультразвукового сканера Hewlett Packard Image Point НХ датчиком с переменной частотой 10 МГц и полем зрения 3,5 см. Объем ЩЖ определялся по формуле J. Brunn. Нормальным считался объем ЩЖ, не превышающий 18 мл. Наличие узлового зоба исключалось при отсутствии образований 1 см и более в диаметре.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ

Statistica (StatSoft Inc., версия 6.0, США). Качественные признаки описывались в виде долей и абсолютных значений. Для количественных признаков вычислялись медиана, крайние квартили [25, 75], минимальный (min) и максимальный (max) диапазоны. Для сравнения зависимых выборок применялся непараметрический критерий Вилкоксона (W), для оценки значимости различий частот – критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йетса (в независимых группах) и Макнемара (в зависимых группах), с целью изучения взаимосвязи количественных признаков – непараметрический метод Спирмена. Для коэффициента корреляции рассчитывался 95% доверительный интервал (ДИ). Статистически значимыми считались значения критериев и коэффициентов, соответствующие $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Исследования циркадианной вариабельности.

Уровни ТТГ при определении в дневные часы у 19 лиц (95%) оказались ниже утренних, у 1 пациента (5%) – выше. Медиана концентраций ТТГ в утренние часы составила 5,83 мЕд/л, крайним квартилям соответствовали 4,54 и 7,3 мЕд/л. Медиана уровней ТТГ в дневные часы оказалась ниже – 3,79 мЕд/л, крайние квартили составили 2,99 и 5,17 мЕд/л (табл. 1, рис. 1). Различия между группами по критерию Вилкоксона явились статистически значимыми ($p = 0,0001$).

Диапазон колебаний составил -7,1–0,5 мЕд/л (Me – -1,7 мЕд/л) (рис. 2). В процентном отношении от уровней ТТГ в утренние часы его концентрации в дневное время снизились на 28,5% [-73; 10]. Кроме того, была выявлена умеренная положительная корреляция между утренними уровнями ТТГ и величинами их колебаний в течение дня (коэффициент корреляции Спирмена – $r = 0,7$; $p = 0,0006$; 95% ДИ – 0,35–0,88) (рис. 3). Корреляций между величинами колебаний уровня ТТГ и его концентрациями в дневные часы выявлено не было ($p = 0,33$). В соответствии с действующим референсным интервалом 0,4–4 мЕд/л гипотиреоз (ТТГ > 4 мЕд/л) в утренние часы определялся у 19 включенных в исследование лиц (95%), а в дневные лишь у 10 (50%) (рис. 4).

В соответствии с предлагаемым референсным интервалом 0,4–2,5 мЕд/л в утренние часы гипоти-

Таблица 1. Уровни ТТГ в утренние и дневные часы, мЕд/л

Время, ч	n	Медиана			Квартиль	
		сред. знач.	min	max	нижний	верхний
8.00–9.00	20	5,83	2,5	14,53	4,54	7,3
14.00–16.00	20	3,79	1,2	8,90	2,99	5,17

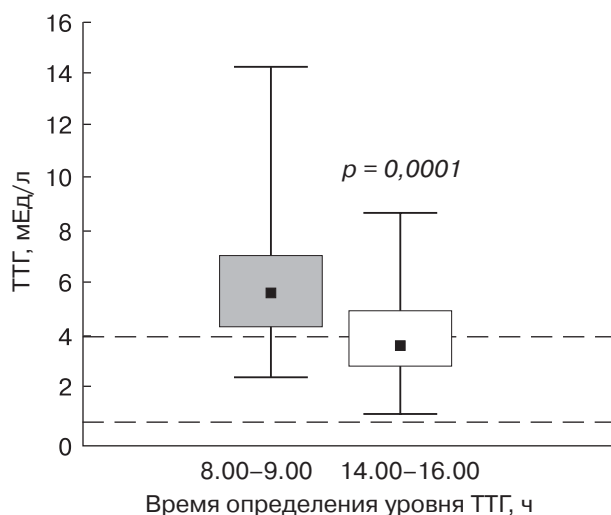


Рис. 1. Уровни ТТГ в утренние и дневные часы (Ме [25;75] min-max) у лиц с СГ.

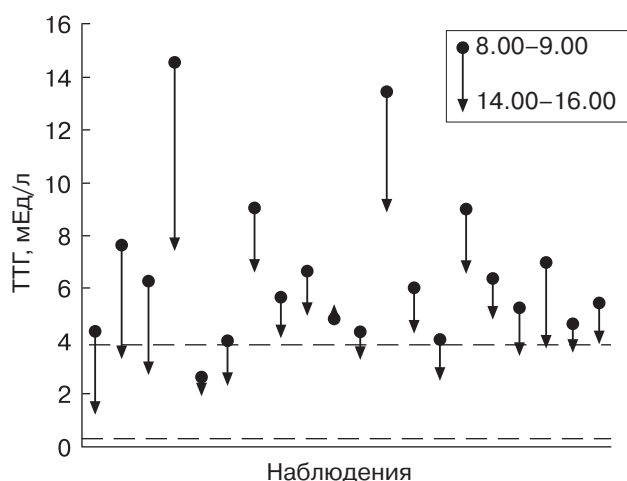


Рис. 2. Колебания уровня ТТГ в течение дня у лиц с СГ.

реоз (ТТГ > 2,5 мЕд/л) определялся у 19 лиц (95%), в дневные – у 16 (80%) (рис. 5).

По распространенности гипотиреоза в утренние и дневные часы при использовании действующего референсного интервала были выявлены статистически значимые различия (Макнемара $\chi^2 = 7,11$, $p = 0,0077$; $\chi^2 = 5,82$, $p = 0,016$). Различия по распространенности гипотиреоза при использовании референсного диапазона 0,4–2,5 мЕд/л в утренние и дневные часы явились статистически незначимыми (Макнемара $\chi^2 = 1,33$, $p = 0,25$; $\chi^2 = 11,5$, $p = 0,0007$). Различий по распространенности гипотиреоза в утренние часы при использовании разных референсных интервалов выявлено не было, различия в дневные часы оказались статистически недостоверными (χ^2 с поправкой Йетса – 2,81, $p = 0,09$) (рис. 6).

Уровни св. T_4 при утреннем и дневном определении статистически значимо не отличались (крите-

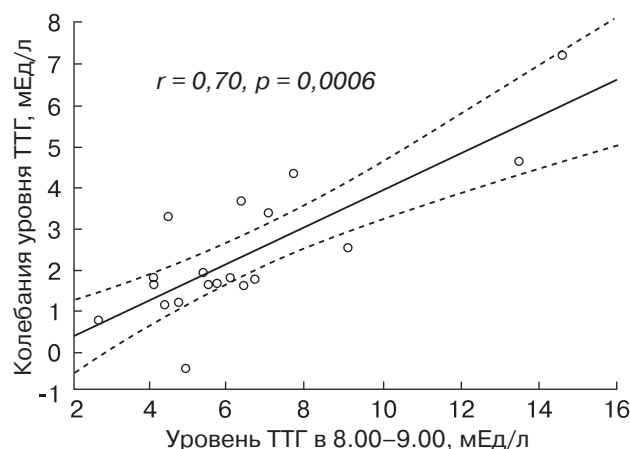


Рис. 3. Зависимость колебаний уровня ТТГ в течение дня от его утреннего уровня у лиц с СГ.

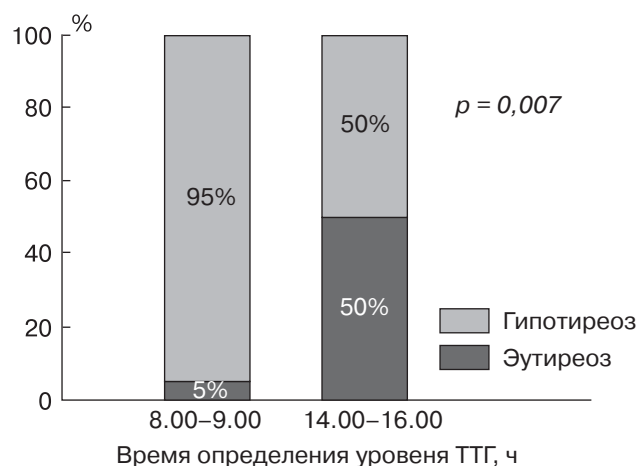


Рис. 4. Выявляемость гипотиреоза в разные часы при использовании референсного интервала для уровня ТТГ 0,4–4 мЕд/л у лиц с СГ.

рий Вилкоксона; $p = 0,36$). Характеристики выборок представлены в табл. 2.

Диапазон колебаний св. T_4 составил -0,7–1,9 пмоль/л (Ме – 0,05 пмоль/л) (рис. 7). В процентном отношении концентрации св. T_4 в дневные часы отличались от утренних уровней на -6–17% (Ме – 0,4%).

Уровни св. T_4 , а также величины их колебаний не коррелировали ни с концентрациями ТТГ в разное время, ни с величинами их колебаний ($p > 0,05$).

Таблица 2. Уровни св. T_4 в утренние и дневные часы, пмоль/л

Время, ч	n	Медиана			Квартиль	
		сред. знач.	min	max	нижний	верхний
8.00–9.00	20	11,8	9,7	14,5	11,1	12,6
14.00–16.00	20	312,2	9,4	14,1	11,1	12,9

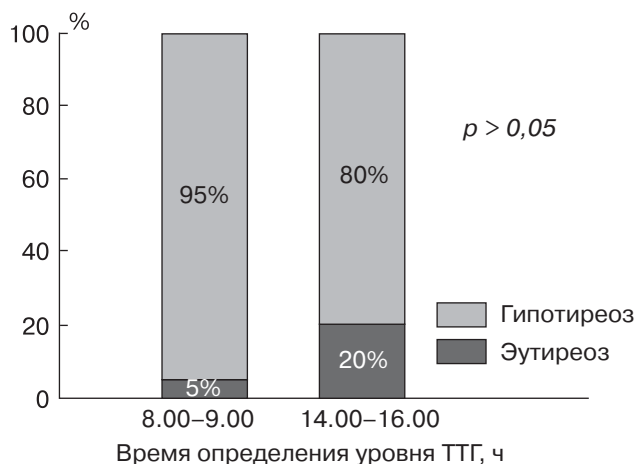


Рис. 5. Выявляемость гипотиреоза в разные часы при использовании референсного интервала для уровня ТТГ 0,4–2,5 мЕд/л у лиц с СГ.

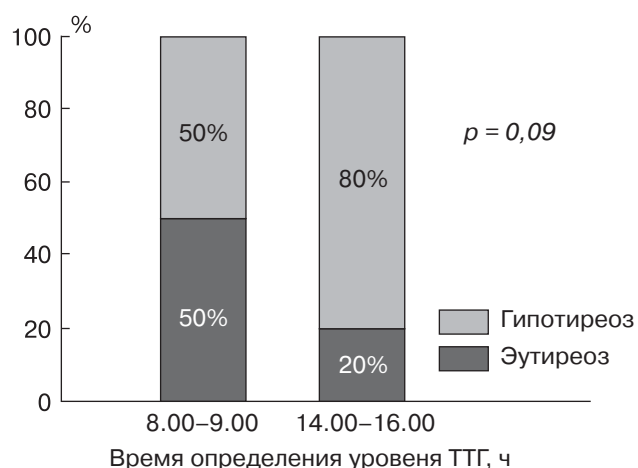


Рис. 6. Выявляемость гипотиреоза в дневные часы при использовании разных референсных интервалов для уровня ТТГ у лиц с СГ.

Таблица 3. Уровни св. T_3 в утренние и дневные часы, пмоль/л

Время, ч	n	Медиана			Квартиль	
		сред. знач.	min	max	нижний	верхний
8.00–9.00	20	4,3	3,1	5,3	3,9	4,75
14.00–16.00	19	3,9	3,0	5,1	3,6	4,3

В то же время уровни св. T_3 при определении в разное время суток отличались статистически значимо (критерий Вилкоксона; $p = 0,0006$). Характеристики выборок указаны в табл. 3 и изображены на рис. 8.

При определении в дневные часы уровни св. T_3 оказались ниже утренних у 16 лиц (84,2%), выше — у 2 лиц (10,5%), неизменными — у 1 пациента (12%). Диапазон колебаний составил -1,0–0,2 пмоль/л (Ме — -0,3 пмоль/л) (рис. 9). В процентном отношении от уровня св. T_3 в утренние часы его концентра-

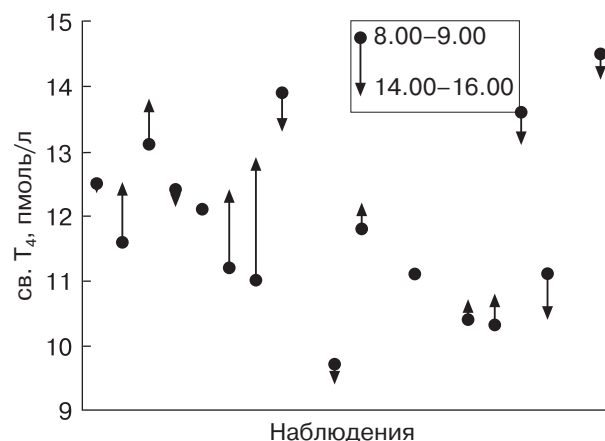


Рис. 7. Колебания уровня св. T_4 в течение дня у лиц с СГ.

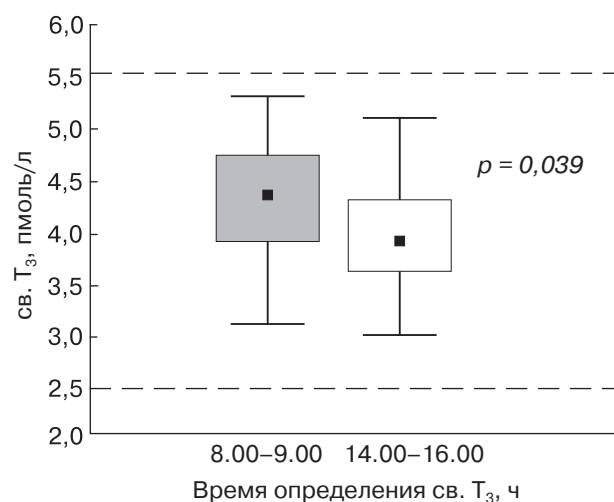


Рис. 8. Уровни св. T_3 в утренние и дневные часы (Ме [25;75] min-max) у лиц с СГ.

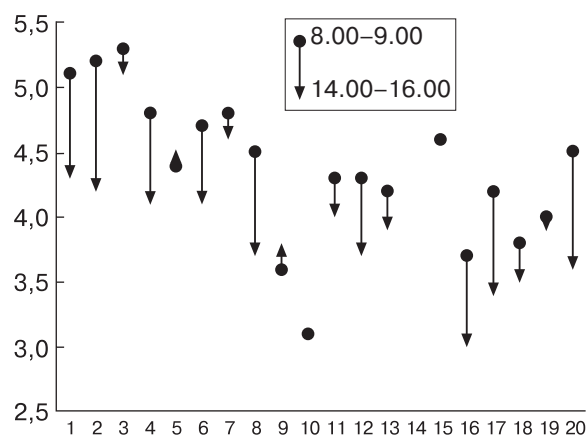
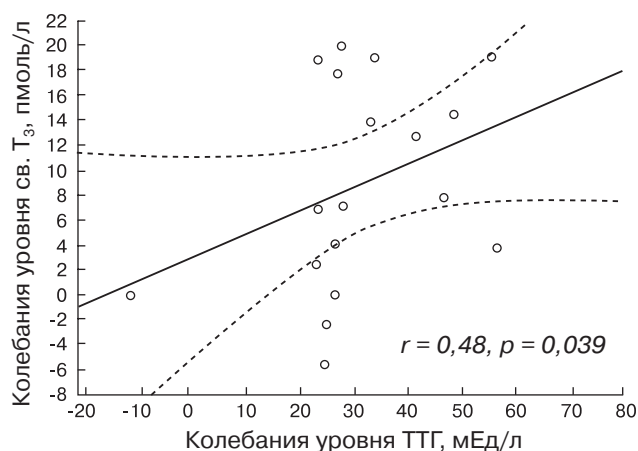
Таблица 4. Уровни ТТГ исходно и через 4–6 нед, мЕд/л

Время	n	Медиана			Квартиль	
		сред. знач.	min	max	нижний	верхний
Исходно	20	5,83	2,5	14,5	4,54	7,3
Через 4–6 нед	15	4,37	1,8	14,8	3,56	6,2

ции в дневное время отличались на -20 – 5,6% (Ме — -7,9%).

Уровень св. T_3 с уровнями ТТГ не коррелировали, однако между относительными величинами колебаний св. T_3 и ТТГ была выявлена умеренная положительная корреляция ($r = 0,48$; $p = 0,039$; 95% ДИ — 0–0,78) (рис. 10).

Исследования индивидуальной variability. Характеристики выборок, полученных при сравнении уровней ТТГ, определенных в утренние часы с интервалами 4–6 нед, указаны в табл. 4.

Рис. 9. Колебания уровня св. T_3 в течение дня при СГ.Рис. 10. Зависимость колебаний уровня св. T_3 от динамики продукции ТТГ при субклиническом гипотиреозе.

При проведении парных сравнений по критерию Вилкоксона различия между группами явились статистически значимыми ($p = 0,047$). Уровень ТТГ через 4–6 нед оказался ниже исходных у 11 лиц, выше — у 4 лиц. Диапазон колебаний составил $-5,2$ – $3,6$ мЕд/л (Ме — $-0,78$ мЕд/л) (рис. 11). В процентном отношении от исходного уровня ТТГ его концентрации через 4–6 нед отличались на -66 – 139% (Ме — $-9,4\%$). Корреляций между величинами колебаний ТТГ, исходными уровнями и уровнями ТТГ через 4–6 нед выявлено не было ($p > 0,05$).

В соответствии с референсным диапазоном $0,4$ – 4 мЕд/л из 15 оставшихся в исследовании человек через 4–6 нед гипотиреоз определялся лишь у 10 (66,7%) (рис. 12), а в соответствии с предлагаемым референсным интервалом ТТГ $0,4$ – $2,5$ мЕд/л — у 14 пациентов (93,3%) (рис. 13). Однако при использовании как действующего, так и предлагаемого референсных интервалов распространенность гипотиреоза через 4–6 нед по сравнению с исходной статис-

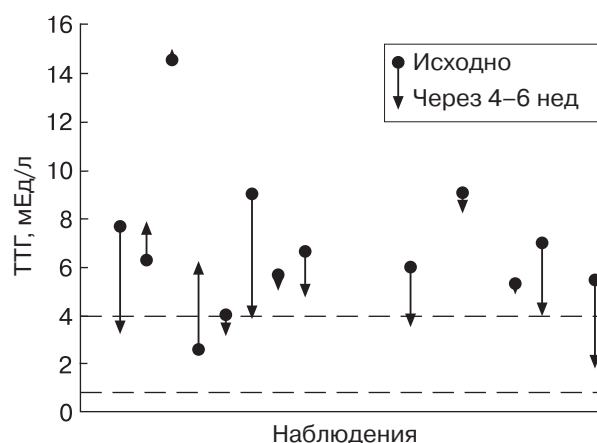
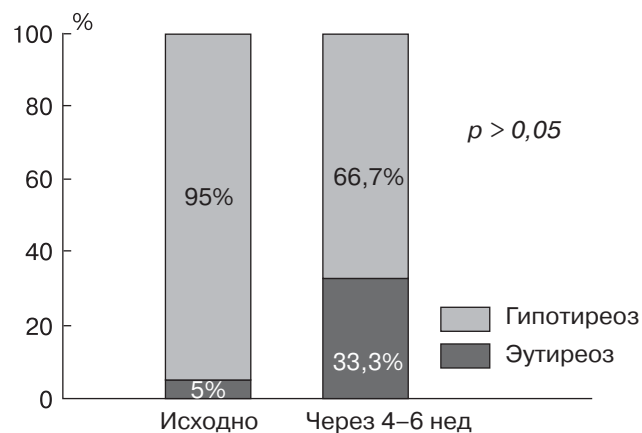


Рис. 11. Изменения уровня ТТГ в течение 4–6 нед у лиц с СГ.

Рис. 12. Выявляемость СГ исходно и через 4–6 нед при использовании референсного интервала для уровня ТТГ $0,4$ – 4 мЕд/л.

тически значимо не отличалась (критерий Макнемара; $p > 0,05$).

Достоверных различий по уровню св. T_4 при определении с интервалами 4–6 нед выявлено не было (критерий Вилкоксона; $p = 0,4$). Характеристики выборок представлены в табл. 5.

Уровни св. T_4 через 4–6 нед оказались ниже исходных у 4 лиц, выше — у 9 лиц. Диапазон колебаний уровня св. T_4 составил $-1,9$ – $2,4$ пмоль/л (Ме — $0,6$ пмоль/л) (рис. 14). Концентрации св. T_4 через 4–6 нед отличались от исходных на -14 – 22% (Ме — $4,8\%$).

Таблица 5. Уровни св. T_4 исходно и через 4–6 нед, пмоль/л

Время	n	Медиана			Квартиль	
		сред. знач.	min	max	нижний	верхний
Исходно	20	11,8	9,7	14,5	11,1	12,6
Через 4–6 нед	13	12,7	10,3	13,5	12,0	13,0

Уровни св. T_4 , а также величины их колебаний не коррелировали ни с уровнями ТТГ в разное время, ни с величинами их колебаний ($p > 0,05$).

Уровни св. T_3 при определении с интервалами 4–6 нед также статистически значимо не отличались (критерий Вилкоксона; $p = 0,55$). Характеристики выборки указаны в табл. 6.

Концентрации св. T_3 через 4–6 нед оказались ниже исходных у 6 лиц, выше — у 8 пациентов, остались неизменными в одном случае. Диапазон колебаний уровня св. T_3 составил -1,0–5,5 пмоль/л (Ме — 0,1 пмоль/л) (рис. 15). Концентрации св. T_3 через 4–6 нед отличались от исходных на -24–104% (Ме — 2,08%). Уровни св. T_3 , а также величины их колебаний не коррелировали ни с уровнями ТТГ в разное время, ни с величинами их колебаний ($p > 0,05$).

В проведенном ранее исследовании вариабельности уровня ТТГ при эутиреозе диапазон его циркадианных колебаний достигал 58% (Ме — 21,45%). Тем не менее уровни ТТГ всех обследуемых лиц и в утренние, и в дневные часы определялись в пределах референсного диапазона — 0,4–4 мЕд/л [2]. Следует отметить, что при СГ диапазон циркадианной вариабельности уровня ТТГ оказался выше (Ме — 28,5%) и достигал 73%. Кроме того, выявляемый в утренние часы гипотиреоз почти в половине случаев не определялся в дневное время. Характерно, что медиана концентраций уровня ТТГ в утренние часы превышала верхнюю границу принятого в настоящее время референсного диапазона (5,83 мЕд/л), а в дневное время соответствовала показателям нормальной функции ЩЖ (3,79 мЕд/л).

В то же время следует отметить двух пациентов с утренними уровнями ТТГ, превышающими дискриминационную величину 10 мЕд/л. В дневные часы концентрации ТТГ этих пациентов оказались в пределах 4–10 мЕд/л.

Указанные наблюдения в совокупности с данными исследования валовых результатов определения ТТГ в лаборатории ЭНЦ за 2008–2009 гг. (отсутствие случаев определения уровней ТТГ в дневные часы в интервале 9–19 мЕд) свидетельствуют в пользу выраженности циркадианных колебаний ТТГ при СГ [1].

Обращает на себя внимание аналогичная наблюдаемой при эутиреозе [2] положительная корреляция между диапазоном циркадианных колебаний и утренним уровнем ТТГ, а также отсутствие взаимосвязи с дневными концентрациями ТТГ. Максимальное снижение наиболее высоких уровней ТТГ в течение дня определяет ограниченную информативность дневного исследования ТТГ в первичной диагностике субклинических нарушений функции ЩЖ.

Таблица 6. Уровни св. T_3 исходно и через 4–6 нед, пмоль/л

Время	n	Медиана			Квартиль	
		сред. знач.	min	max	нижний	верхний
Исходно	20	4,35	3,1	5,3	3,9	4,75
Через 4–6 нед	15	4,7	3,2	10,8	4,0	5,1

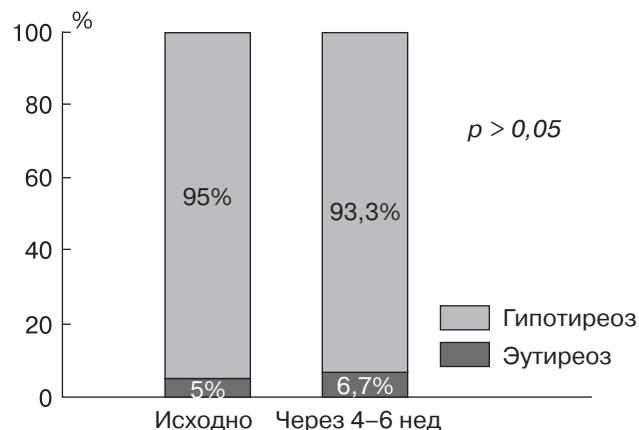


Рис. 13. Выявляемость СГ исходно и через 4–6 нед при использовании референсного интервала для уровня ТТГ $> 0,4$ – $2,5$ мЕд/л.

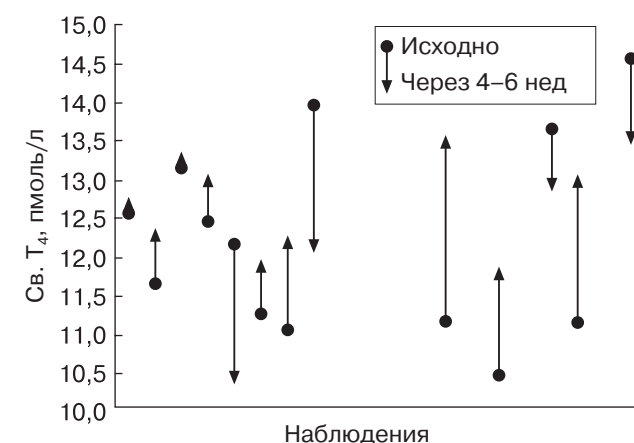


Рис. 14. Изменения уровня св. T_4 в течение 4–6 нед у лиц с СГ.

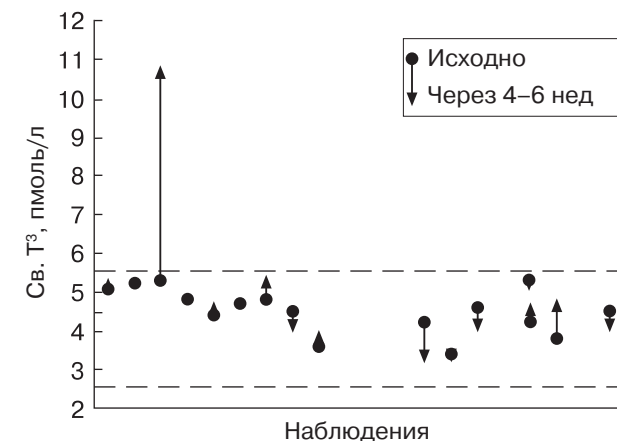


Рис. 15. Изменения уровня св. T_3 в течение 4–6 нед у лиц с СГ.

Отсутствие значимых различий в распространенности гипотиреоза в утренние и дневные часы в соответствии с предлагаемым референсным интервалом 0,4–2,5 мЕд/л подтверждает мнение исследователей Национальной академии биохимии США считать уровень ТТГ, превышающий 2,5 мЕд/л, маркером ранней стадии развития гипотиреоза [4]. Однако при комплексной оценке клинической значимости вариабельности уровня ТТГ (с учетом результатов исследования лиц с эутиреозом [2]) подобные наблюдения не могут являться основанием для изменения границ его референсных значений. При определении уровня ТТГ через 4–6 нед было выявлено, что его индивидуальная вариабельность при СГ может достигать 139%, однако исходный уровень ТТГ не определяет ни величину, ни направление его колебаний. Отсутствие статистически значимых различий между исходной распространенностью гипотиреоза и таковой через 4–6 нед, вероятно, связано с недостаточной мощностью исследования.

При исследовании циркадианных колебаний уровня св. Т₄ при СГ статистически и клинически значимой вариабельности получено не было. Различия между утренними и дневными уровнями св. Т₃ оказались статистически достоверными, относительные величины их колебаний коррелировали с таковыми для уровней ТТГ (см. рис. 10). Аналогичные данные были получены нами при исследовании группы лиц с эутиреозом [8].

При определении уровней св. Т₄ и св. Т₃ через 4–6 нед статистически и клинически значимых различий с исходными концентрациями обнаружено не было, корреляции с изменениями уровней ТТГ также не наблюдалось.

Заключение

Таким образом, необходимо учитывать вариабельность уровня ТТГ, клиническое значение которой при СГ в соответствии с действующим референсным диапазоном для уровня ТТГ оказалось крайне высоким. Как было показано, при исследовании указанной группы лиц использование суженного референ-

сного интервала снижает клиническую значимость вариабельности уровня ТТГ. В то же время нельзя оставлять без внимания обратную ситуацию, выявленную при эутиреоидном состоянии. Может оказаться целесообразным применение действующего референсного интервала в утренние, а суженного — в дневные часы. Кроме того, выявление столь выраженной циркадианной вариабельности уровня ТТГ при СГ требует уточнения границ дискриминационного диапазона в зависимости от времени его определения.

Список литературы

1. Свиридонова М.А., Фадеев В.В., Ильин А.В. Клинические аспекты циркадианной вариабельности уровня ТТГ // Клин. и эксперим. тиреолог. 2009. №4. С. 38–41.
2. Свиридонова М.А., Фадеев В.В. Циркадианная и индивидуальная вариабельность уровней ТТГ, св. Т₄ и св. Т₃ при эутиреозе // Клин. и эксперим. тиреолог. 2010. №1. С. 39–45.
3. Adriaanse R., Romijn J.A., Endert E., Wiersinga W.M. The nocturnal TSH surge is absent in overt but present in mild primary hypothyroidism and equivocal in central hypothyroidism // Acta Endocrinol. 1992. V. 126. P. 206–212.
4. Baloch Z., Carayon P., Conte-Devolx B. et al. Guidelines Committee, National Academy of Clinical Biochemistry. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease // Thyroid. 2003. V. 13. P. 3–126.
5. Gharib H., Tuttle R.M., Baskin H.J., Fish L.H. et al. American Association of Clinical Endocrinologists/American Thyroid Association/Endocrine Society. Subclinical thyroid dysfunction: a joint statement on management from the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association, and the Endocrine Society // Endocr. Pract. 2004. V. 10(6). P. 497–501.
6. Glinioer D. The systematic screening and management of hypothyroidism and hyperthyroidism during pregnancy // Trends Endocrinol. Metab. 1998. V. 9. N10. P. 403–411.
7. Karmisholt J., Andersen S., Laurberg P. Variation in thyroid function tests in patients with stable untreated subclinical hypothyroidism // Thyroid. 2008. V. 18(3). P. 303–308.
8. Russell W., Harrison R.F., Smith N. et al. Free triiodothyronine has a distinct circadian rhythm that is delayed but parallels thyrotropin levels // J. Clin. Endocrin. Metab. 2008. V. 93(6). P. 2300–2306.