

Оценка эффективности использования средств гликемического контроля в условиях неудовлетворительной компенсации сахарного диабета

© И.А. Курникова^{1*}, А.У. Уалиханова¹, Л.Ю. Моргунов^{1,2}, Э.Р. Мавлялиева², М.А. Сурикова²

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия; ²ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница им. А.К. Ерамишанцева ДЗМ, Москва, Россия

Основное предназначение современных глюкометров — регулярный самоконтроль гликемии на этапе амбулаторного наблюдения в условиях удовлетворительной компенсации сахарного диабета. Несмотря на то что глюкометры не предназначены для оценки уровня гликемии в условиях выраженных метаболических нарушений (кетоза, кетоацидоза), поскольку указанные состояния отрицательно влияют на точность прибора, в реальной жизни пациент (или врач) может оказаться в условиях, когда показания глюкометра будут единственным доступным средством для экспресс-оценки нарушений углеводного обмена.

Цель. Оценка клинической точности ПКГ-03 «Сателлит Экспресс» в исследовании гликемии у пациентов с сахарным диабетом (СД) 1-го и 2-го типов, получающих инсулинотерапию, в условиях, когда течение заболевания осложняется кетозом или кетоацидозом.

Материал и методы. У двух групп пациентов, получающих инсулинотерапию, одновременно проводился забор капиллярной крови из одной капли для оценки уровня гликемии на глюкометре Сателлит Экспресс и лабораторном анализаторе глюкозы и лактата SUPER GL. Основным критерием для распределения пациентов в группы было наличие нарушений кислотно-щелочного равновесия: у пациентов 1-й группы нарушений не было выявлено, у пациентов 2-й группы наблюдался кетоз или кетоацидоз. Полученные результаты оценивали по шкале ошибок Кларка.

Результаты. При сравнительном анализе проб крови, полученных от 77 пациентов, было установлено, что у пациентов без нарушений кислотно-щелочного равновесия (1-я группа) все отклонения показателей гликемии, полученные на глюкометре Сателлит Экспресс, от референсных значений, оказались в зонах А (клинически верные значения) и В (безопасные отклонения). У пациентов, госпитализированных в состоянии кетоза и кетоацидоза (2-я группа), в 97% случаев отклонения от референсных значений оказались в зонах А и В, и только 3% на границе зоны В и С.

Заключение. Использование глюкометра Сателлит Экспресс обеспечивало приемлемую диагностическую точность в условиях кетоза и кетоацидоза.

Ключевые слова: сахарный диабет, средства самоконтроля гликемии, кетоацидоз, шкала ошибок кларка.

Evaluation of the efficiency of using glucose monitoring devices upon unsatisfactory diabetes compensation

© Irina A. Kurnikova^{1*}, Aigerim U. Ualikhanova¹, Leonid Yu. Morgunov^{1,2}, Elvira R. Mavlyalieva, Maria A. Surikova²

¹People's Friendship University of Russia, Moscow, Russia; ²A.K. Eramishantsev Municipal Clinical Hospital, Moscow, Russia

Rationale. The key purpose of modern glucose meters is to ensure regular self-monitoring of glucose level when receiving outpatient management, provided that fair diabetes compensation is achieved. Although glucose meters are not intended for assessing the glucose level in severe metabolic disorders (ketosis, ketoacidosis), since these conditions have a negative effect on device accuracy, in actual life a patient (or a physician) can face a situation when a glucose meter is the only tool for evaluating carbohydrate metabolism disorders.

Objective. To evaluate clinical accuracy of Satellite Express PKG-03 glucose meter in measuring the glucose level in patients with type 1 and 2 diabetes mellitus (DM) receiving insulin therapy when the disease course is complicated by ketosis or ketoacidosis.

Material and methods. Capillary blood was simultaneously collected in two groups of patients receiving insulin therapy from the same drop to evaluate the glucose blood level using the Satellite Express glucose meter and a SUPER GL laboratory analyzer of glucose and lactate levels. Acid-base imbalance was the key criterion for distributing patients into groups: no disorders were detected in group 1 patients, while group 2 patients had ketosis or ketoacidosis. The results were evaluated using the Clarke error grid.

Results. Comparative analysis of blood samples collected from 77 patients showed that all deviations in glucose level indices measured using the Satellite Express glucose meter from the reference values belonged to zones A (the clinically valid values) and B (safe deviations) in patients without acid-base imbalance. In patients hospitalized for ketosis and ketoacidosis (group 2), the deviations from the reference values lay in zones A and B in 97%, while lying on the boundary between zones B and C only in 3%.

Conclusion. The Satellite Express glucose meter provided acceptable diagnostic accuracy in patients with ketosis and ketoacidosis.

Keywords: diabetes mellitus, tools for self-monitoring of glucose level, ketoacidosis, Clarke error grid.

Достижения медицины позволили взять под контроль большое количество серьезных системных заболеваний, в частности — сахарный диабет (СД). Помимо развития медикаментозной терапии, прин-

ципальное значение имело создание методов контроля уровня глюкозы в биологических жидкостях. В настоящее время невозможно оптимизировать лечение СД и добиться удовлетворительной его ком-



Рис. 1. Этапы развития технологий гликемического контроля.

пенсации без средств гликемического контроля и самоконтроля [1, 2].

В развитии методов гликемического контроля можно выделить несколько этапов: I – органолептический анализ, II – химический анализ, III – электрохимический анализ и уже отчетливо просматривающийся IV этап – нанотехнологический (рис. 1).

Методология первого этапа уже давно в прошлом. Наиболее совершенные разработки II этапа (тест-полоски Клинистикс) используются до сих пор, но возможность по-настоящему качественно контролировать СД появилась на этапе электрохимического анализа (III этап).

Создание эффективных средств гликемического контроля еще в 80-е годы прошлого века позволило поднять медицинскую помощь больным СД на качественно новый уровень. С этого времени биосенсоры постоянно совершенствовались, уменьшаясь в размерах, но увеличивая точность измерений и простоту использования. Современные биосенсоры (глюкометры) обладают высокой точностью, так как имеют три электрода. Референсный и базовый электроды контролируют поток электронов, абсорбируемых медиатором ферросеном при окислении глюкозы до глюконолактона (поток электронов пропорционален уровню глюкозы в крови), а триггерный электрод исключает эффект высоких концентраций «факторов влияния» (мочевой и аскорбиновой кислот и парацетамола), «вычитая» электроны метаболитов этих веществ.

Современная практическая медицина движется в направлении усовершенствования биосенсо-

ров. С этой целью в РФ впервые был принят и утвержден Национальный стандарт ГОСТ Р ИСО 15197-2015, подготовленный International Organization for Standardization [3]. В связи с этим возобновился интерес к оценке аналитической и клинической точности средств гликемического контроля, наиболее широко используемых в клинической практике.

В общей группе биосенсоров выделяют глюкометры для профессионального применения (госпитальные, многопользовательские) и для индивидуального применения (самоконтроля). На качество измерений глюкометров для самоконтроля влияет ряд физических (температура, влажность, высота над уровнем моря и др.) и биологических факторов (высокий или низкий гематокрит, повышенная вязкость крови, гиперлипидемия, ацидоз, алкалоз и др.). Однако пациенты не всегда осознают тяжесть своего состояния и продолжают пользоваться средствами самоконтроля. Представляется интересным выяснить, насколько увеличивается риск ошибки при применении средств самоконтроля в условиях изменения кислотно-щелочного равновесия, т.е. оценить так называемый запас прочности современных глюкометров. Такая возможность появилась в процессе клинического исследования (АААА-А16-116020410106-0, 2015-11-01- 2016-01-25 гг.) с оценкой качества гликемического контроля у больных СД при использовании портативных измерителей концентрации глюкозы в крови ПКГ-03 Сателлит Экспресс (ООО «Компания «ЭЛТА», Россия). Исследование проводилось в условиях стационара, что позволило осуществ-

влять наблюдение за пациентами, госпитализированными с неотложными состояниями (кетоацидозом).

Цель — оценить клиническую точность ПКГ-03 Сателлит Экспресс в исследовании гликемии у пациентов с СД 1-го и 2-го типов, получающих инсулинотерапию, в условиях, когда течение заболевания осложняется кетозом или кетоацидозом.

Материал и методы

Материалы статьи представляют собой ранее не публиковавшийся фрагмент уже упомянутого клинического исследования IV фазы (пострегистрационные исследования). Одномоментное эпидемиологическое исследование проведено для группы пациентов, госпитализированных в состоянии кетоза или кетоацидоза.

В одной и той же капле капиллярной крови пациентов определяли гликемию на глюкометре Сателлит Экспресс и на лабораторном анализаторе глюкозы и лактата SUPER GL. В соответствии с требованиями ГОСТ Р ИСО 14155-2014 пункт 6.2.3.1. «Дизайн изучения» прецизионность измерения (близость соответствия показателей измерения или значений измеренной величины, полученных параллельными измерениями одного и того же или сходного объекта) обеспечивалась серией измерений в течение короткого интервала времени одним и тем же лицом с использованием одних и тех же глюкометров и реагентов [3].

Критерии соответствия

1. Пациенты с СД 1-го типа, поступившие в состоянии кетоза и кетоацидоза.

2. Пациенты с СД 2-го типа, получающие инсулинотерапию, поступившие в состоянии кетоза и кетоацидоза.

3. Пациенты с СД 1-го и 2-го типов, получающие инсулинотерапию, и не имеющие на момент исследования нарушений метаболического равновесия.

Основой для включения пациентов в исследование являлось также информированное согласие пациента.

Все пациенты были обследованы в условиях стационара; базовый диагностический комплекс, помимо оценки анамнеза и физикальных методов исследования, включал суточный мониторинг гликемии и определение уровня HbA_{1c} . Для диагностики кетоза и кетоацидоза определяли pH крови, HCO_3^- , pCO_2 , кетоновые тела в сыворотке и моче, анионный интервал, эффективную осмолярность плазмы, калий, натрий, гематокрит. Стандартная и неотложная помощь была оказана пациентам в соответствии

с алгоритмами специализированной медицинской помощи больным СД [2].

Обязательное условие для включения пациентов в исследование — инсулинотерапия. Основным критерием для распределения пациентов в группы было наличие нарушений кислотно-щелочного равновесия (кетоз, кетоацидоз). В 1-ю группу были включены пациенты без нарушений метаболического равновесия; во 2-ю группу — пациенты, у которых СД сопровождался кетозом или кетоацидозом, что и послужило причиной их госпитализации.

Оценка клинической точности глюкометра Сателлит Экспресс при использовании в условиях нарушения метаболического равновесия.

ГОСТ Р ИСО 15197-2015 не устанавливает критерии приемлемого риска (такой низкий уровень ошибки полученного значения показателя, что это не может привести к принятию неправильного решения), но эти критерии широко используются в оценке клинической точности глюкометров. Для установления приемлемой точности прибора был проведен отбор проб плановых пациентов, и разницу показателей, полученных на глюкометре и референтном анализаторе, оценивали по шкале ошибок Кларка. Данный метод позволяет изучить клиническую точность работы приборов для измерения концентрации глюкозы у пациентов с СД с учетом пяти зон риска. Оценка результатов по шкале ошибок Кларка рекомендована DIN EN ISO 15197-2:2013 и описана в Международном протоколе CLSI EP27-P:2009 [3, 4].

В процессе исследования сравнивали показатели гликемического контроля пациентов, полученные с помощью индивидуального глюкометра ПКГ-03 Сателлит Экспресс, с референсными значениями на предмет их соответствия требованиям ГОСТ Р ИСО 15197-2015. За референсные концентрации глюкозы в капиллярной крови принимались показатели анализатора глюкозы и лактата SUPER GL (CE Conformite Europeene, Германия). Автоматический анализатор предназначен для серийных исследований, имеет функцию измерения экстренных образцов. Принцип измерения — электрохимический энзиматический (глюкозооксидазный) метод. Анализатор калиброван по капиллярной крови. Для каждой партии тестов использовались 3 глюкометра и 3 тест-полоски из разных партий. Референтная методика измерения позволяет оценивать правильность измерения величины другими методиками (ИСО/МЭК Руководство 99:2007, определение 2.7).

Шкала ошибок Кларка распределяет парные показатели по пяти зонам (А, В, С, D и E) в зависимости от риска, связанного с неточным определением уровня глюкозы: зона А — клинически точные результаты, позволяющие скорректировать терапию; зона В — отклонения показателей не представляют опасности из-за принятого на их основе решения по



Рис. 2. Оценка клинической точности ПКГ-03 Сателлит Экспресс по согласованной сетке ошибок (Consensus Error Grid, CEG) по показателям капиллярной крови. Здесь и на рис. 3:

Зона А — клинически точные результаты; зона В — отклонения показателей не представляют опасности; зона С — ошибки, не представляющие существенной опасности для здоровья пациента; зона D — опасные отклонения показателей от истинных значений; зона Е — ошибочные данные, противоположные истинным.

коррекции терапии; зона С — ошибки привели бы к чрезмерной коррекции нормального уровня глюкозы, но не представляющей существенной опасности для здоровья пациента; зона D — ошибка не позволяет адекватно определить требующий коррекции уровень гликемии, а это уже опасно; зона Е — ошибочные данные, противоположные истинным. Любой датчик уровня глюкозы должен пройти этот тест. Шкала ошибок Кларка — «золотой стандарт» оценки точности таких устройств. Получаемые с помощью сенсора результаты должны точно соответствовать результатам стандартных лабораторных исследований с 99,0% нахождением данных в зонах А и В [3, 4].

Соответствие исследования нормам биомедицинской этики подтверждено заключением Комитета по этике Медицинского института Российского университета дружбы народов (протокол №8 от 18.02.16).

Принципы расчета размера выборки: размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных. Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием пакета прикладных программ Statistica (StatSoft Inc. версия 8.0, USA) и SPSS 11.0. Количественные переменные в двух независимых группах при нормальном типе распределения оценивались методом дисперсионного анализа. Для

расчета прецизионности использовался анализ вариант ANOVA. За уровень статистической значимости принималась $p < 0,05$. Анализ проведен по согласованной сетке ошибок Кларка (Consensus Error Grid, CEG).

Результаты

В исследовании приняли участие 77 пациентов с СД 1-го типа (26 человек) и СД 2-го типа, находившиеся на инсулинотерапии (51 человек) в возрасте от 20 до 65 лет; из них 28 человек были госпитализированы в состоянии кетоза или кетоацидоза. В 1-й группе (пациенты, у которых не было нарушений кислотно-щелочного равновесия) оказалось 49 человек, от которых в процессе динамического исследования было получено 705 проб крови. Во 2-й группе (пациенты, поступившие в состоянии кетоза и кетоацидоза) было 28 пациентов, у которых однократно (до начала интенсивной терапии) проводился забор капиллярной крови (28 проб).

При оценке значений гликемии в 705 пробах капиллярной крови пациентов без кетоза и кетоацидоза (1-я группа) по шкале ошибок Кларка (рис. 2) было установлено, что 98% (692 пары) проб, полученных непосредственно из крови пациентов, оказались в зоне А и 2% (13 пар) — в зоне В. Ни один из показателей не находился в зонах С, D или Е.

Точность результатов измерений концентрации глюкозы с использованием ПКГ-03 Сателлит Экспресс по шкале Clark Error Grid — CEG у пациентов в условиях стационарного лечения

Клиническая группа	Число проб	Зона ошибок А, %	Зона ошибок В, %	Зона ошибок С	Зона ошибок D и E
Пациенты, получавшие интенсивную терапию	243	96,7	3,3	0	0
Пациенты, получавшие стандартную гипогликемизирующую и антигипергликемическую терапию	462	99	1	0	0
Пациенты в состоянии кетоза или кетоацидоза	28	90	7	3%	0



Рис. 3. Оценка клинической точности ПКГ-03 Сателлит Экспресс по согласованной сетке ошибок (Consensus Error Grid, CEG) по анализам нативной крови пациентов, находящихся в состоянии кетоацидоза.

Клиническая и диагностическая точность результатов, полученных в группе пациентов, поступивших в состоянии кетоза и кетоацидоза (2-я группа), была ниже (рис. 3).

В стандартных исследованиях при оценке аналитических характеристик (точность, вариативность) глюкометров состояние кетоацидоза и декомпенсация СД — критерии исключения. В представленном разделе исследования оценка достоверности результатов измерения уровня гликемии проводилась по отклонениям от референсных значений именно в группе пациентов с доказанным кетоацидозом (рН < 7,2) или кетозом (кетонурия). Чтобы оценить качество гликемического контроля с помощью ПКГ-03 в условиях кетоацидоза, также был построен график по шкале ошибок Кларка (см. рис. 3).

В отклонениях показателей гликемии, полученных на глюкометре, от референсных значений во 2-й группе на границе зоны В и С оказался только один (3%) показатель, а это свидетельствует о том, что все пары значений оказались в зоне безопасных

отклонений, даже в условиях острых осложнений СД (кетоз, кетоацидоз).

Оценка эффективности использования глюкометра у пациентов с диабетическим кетоацидозом, т.е. в условиях, которые могли бы привести к ошибочным результатам при самоконтроле гликемии, представлена в таблице .

В процессе исследования нежелательных явлений не отмечено.

Обсуждение

Полученные отклонения в показателях глюкометра у пациентов 1-й группы оказались в зонах А и В, т.е. зонах клинически точных результатов и безопасных отклонений.

В результате исследования были получены данные, позволяющие оценить диагностическую точность глюкометра Сателлит Экспресс у пациентов с СД и нарушениями кислотно-щелочного равновесия. При гликемии более 30 ммоль/л активизирует-

ся липолиз, что приводит к нарастанию уровня свободных жирных кислот и глицерина. Свободные жирные кислоты поступают в печень, где из них образуются кетоновые тела. В результате развиваются неконтролируемая продукция кетоновых тел, ацидоз, оказывающий значительное влияние на точность показаний глюкометра. Ацидоз может приводить к ложно низким показателям глюкозы крови.

В глюкометрах, имеющих три электрода, качество измерения определяется активностью триггерного электрода, который исключает импульсы, образующиеся при распаде кислот. Сохранение диагностической точности прибора в условиях ацидоза может косвенным образом характеризовать качество работы триггерного электрода глюкометра Сателлит Экспресс, основная функция которого (триггерный электрод) — исключение влияния электронов метаболитов других веществ.

Данные, полученные при исследовании крови пациентов, находящихся в состоянии кетоацидоза, позволяют считать, что глюкометр Сателлит Экспресс является надежным техническим средством самоконтроля гликемии даже в условиях возможного влияния биологических факторов на точность измерений гликемии.

Обычно наличие таких факторов, как ацидоз, алкалоз, дегидратация, гипоксия, является основанием для исключения из любых исследований по оценке аналитических и клинических характеристик средств измерения содержания глюкозы в крови. В приведенном же исследовании изначально складывался нестандартный подход, а именно оценка пределов точности ПКГ Сателлит Экспресс в ус-

ловиях ацидоза, поскольку в реальной жизни пациент может оказаться в таких условиях.

Заключение

Использование ПКГ-03 Сателлит Экспресс в клинической практике позволяет качественно контролировать гликемию, удобно и безопасно для пациентов. Пределы допустимой систематической погрешности измерений соответствуют требованиям национального и Международного стандартов и обеспечивают удовлетворительное качество контроля, даже в условиях декомпенсации СД (кетоз и кетоацидоз); 97% отклонений показаний глюкометра от референсных значений в этих случаях соответствуют зонам клинически верных и безопасных отклонений.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ.

Источник финансирования. Проведение клинического исследования было проведено на основании Договора, заключенного между Российским университетом дружбы народов и ООО «Компания «ЭЛТА», Россия. Финансирование клинического исследования и публикации материалов за счет средств ООО «Компания «ЭЛТА».

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов: концепция и дизайн исследования — И.А. Курникова, Л.Ю. Моргунов; сбор и обработка материала — А.У. Уалиханова, Э.Р. Мавлялиева, М.А. Сурикова; анализ полученных данных — И.А. Курникова, А.У. Уалиханова, Л.Ю. Моргунов; написание текста — И.А. Курникова, А.У. Уалиханова; редактирование — И.А. Курникова **Благодарности.** Авторы выражают благодарность Российским университетом дружбы народов (ректор — акад. РАО В.М. Филиппов) и Городской клинической больнице им. А.К. Ерамишанцева Департамента здравоохранения Москвы (главный врач — д.м.н. А.Р. Габриелян) за помощь в организации и проведении исследования.

ЛИТЕРАТУРА | REFERENCES

1. Майоров А.Ю., Мельникова О.Г., Филиппов Ю.И. Самоконтроль гликемии — основа эффективного лечения сахарного диабета. // Эффективная фармакотерапия. эндокринология. — 2014. — Т.46. — №5. — С. 62-72. [Mayorov AY, Melnikova OG, Filippov YuI. Self-monitoring of blood glucose: a mainstay of effective diabetes treatment. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2014;46(5):62-72. (In Russ).].
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. Дедова И.И., Шестаковой М.В. (7-й выпуск) // Сахарный диабет. — 2015. — Т. 18. — № 1S. — С. 1-112. [Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR, et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov II, Shestakova MV. (7th edition). *Diabetes mellitus*. 2015;18(1S):1-112. (in Russ).]. doi: 10.14341/dm20151s1-112
3. Национальный стандарт Российской Федерации ГОСТ Р ИСО 14155-2014. Клинические исследования. Надлежащая клиническая практика. Введут 2015-06-01 / Федеральное агентство по техническому регулированию и метрологии. МЕДИТЕСТ. — М.: Стандартинформ; 2015. — 47 с. Доступно по <http://www.internet-law.ru/gosts/gost/57438/>. Ссылка активна на 12.12.2016. [National standard of Russian Federation GOST R ISO 14155-2014. Clinical studies. Good clinical practice. Accepted 2015-06-01 / Federal agency on technical regulating and metrology. MEDITEST. m.: Standartinform; 2015. 47 p. Available on URL: <http://www.internet-law.ru/gosts/gost/57438/>. (in Russ).].
4. Freckmann G, Baumstark A, Jendrike N, et al. System Accuracy Evaluation of 27 Blood Glucose Monitoring Systems According to DIN EN ISO 15197. *Diabetes Technol Ther*. 2010;12(3):221-231. doi: 10.1089/dia.2009.0128

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

***Курникова Ирина Алексеевна** — д.м.н., проф. [Irina A. Kurnikova, MD, PhD, Professor]; Адрес: 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6 [address: 6, Miklukho-Maklaya street, Moscow, 117198 Russia]; phone: +7 (495) 471-11-12; Email: curnikova@yandex.ru; eLibrary SPIN-код: 8579-9455.

Уалиханова Айгерим Уалихан-кызы — асп. [Aigerim U. Ualihanova, MD]. Email: uuaigerim@mail.ru.

Моргунов Леонид Юльевич — д.м.н., проф. [Leonid Y. Morgunov, MD, PhD, Professor]; email: morgunov.l.y@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6608-2825>; eLibrary SPIN-код: 5586-3482.

Мавлялиева Эльвира Рафаэлевна — к.м.н. [Elvira R. Mavlyalieva, MD, PhD]; Email: elviram2003@list.ru.

Сурикова Мария Александровна [Maria A. Surikova, MD, PhD]; Email: surikovama@gmail.ru.

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Курникова И.А., Уалиханова А.У., Моргунов Л.Ю., Мавлялиева Э.Р., Сурикова М.А. Оценка эффективности использования средств гликемического контроля в условиях неудовлетворительной компенсации сахарного диабета. // Проблемы эндокринологии. — 2017. — Т. 63. — №1. — С. 23-29. doi: 10.14341/probl201763123-29

Получена: 01.12.2016. Принята к публикации: 26.12.2016. Опубликовано: 25.02.2017.

TO CITE THIS ARTICLE:

Kurnikova IA, Ualihanova AU, Morgunov LY, Mavlyalieva ER, Surikova MA. Assessment of efficiency of glycemetic control agents in insufficient compensation of diabetes. *Problems of endocrinology*. 2017;63(1):23-29. doi: 10.14341/probl201763123-29

Received: 01.12.2016. Accepted: 26.12.2016. Published online: 25.02.2017.