

УДК 543.544:61

О.В. Кузишин¹, Н.В. Ковалишин¹, Х.В. Алмашина²

Біохемія цукрового діабету: 1. Теоретична частина (огляд)

¹*Прикарпатський національний університет імені Василя Стефаника,
вул. Шевченка, 57, м. Івано-Франківськ, 76025, Україна*

²*Національний медичний університет імені О.О. Богомольця,
проспект Перемоги, 34, м. Київ, 01001, Україна*

Робота присвячена проблемі цукрового діабету. Розглянуто історію хвороби, анатомо-фізіологічні та біохемічні дані, роль глюкози в життєдіяльності організмів, причини виникнення, епідеміологію, класифікацію, клінічні симптоми і біохемію, діагностику, основні принципи лікування (дієтотерапія, фармакотерапія, інсулінотерапія) цукрового діабету, діабетичні ангіопатії та нейропатії.

Ключові слова: цукровий діабет, глюкоза, інсулін.

O.V. Kuzyshyn¹, N.V. Kovalyshyn¹, Kh.V. Almashyna²

Biochemistry of the Diabetes: 1. Theoretical Part (Review)

¹*Vasyl Stefanyk' Precarpathian National University,
57, Shevchenko Str., Ivano-Frankivsk, 76025, Ukraine*

²*Bogomolets National Medical University,
34, Peremogy Av., Kyiv, 01001, Ukraine*

The work is devoted to the problem of diabetes. The background of the disease, anatomical-physiological and biochemical data, function of the glucose in the vital activity of an organism, initiation, epidemiology, classification, clinical symptoms and biochemistry, diagnostics, principles of the medical treatment (diet therapy, insulin therapy, pharmacotherapy) of the diabetes, diabetic angiopathies and neuropathies have been shown.

Key words: diabetes, glucose, insulin.

Стаття поступила до редакції 20.04.2010; прийнята до друку 17.05.2010.

Вступ

На сьогодні значний внесок медична хемія зробила у вивчення розвитку, протікання і лікування цукрового діабету. Цукровий діабет – одна з провідних медико-соціальних проблем. Мільйони людей у всіх країнах світу страждають на це захворювання. Цукровий діабет займає третє місце в світі після серцево-судинних і онкологічних захворювань. За різними джерелами в світі налічується від 120 до 180 млн. хворих діабетом, що складає 2-3% від всього населення планети. За сьогоднішніми прогнозами кожні 15 років очікується двократне збільшення числа хворих.

Актуальність проблеми цукрового діабету зумовлена значною поширеністю захворювання, тим що він є базою для розвитку складних супутніх захворювань та ускладнень, ранньої інвалідності та смертності. Основу їх складають діабетичні мікроангіопатії та нейропатії. У хворих на діабет значний ризик розвитку атеросклерозу та ішемічної хвороби серця. Більше 40% ампутацій нижніх кінцівок є наслідком синдрому діабетичної стопи. Цукровий діабет також є найчастіша причина сліпоти у людей. Все вищезазначене призводить до значних матеріальних витрат, спрямованих на лікування цукрового діабету та його ускладнень. Дослідження розвитку і протікання цукрового діабету має велике значення для одержання нових ефективних лікарських

засобів, опрацювання сучасних методів лікування та створення наукових рекомендацій щодо здорового способу життя людини. Враховуючи соціальну значимість цукрового діабету, в Україні розробили Комплексну програму "Цукровий діабет", яка була схвалена Президентом України у травні 1999 року.

Мета роботи полягала у підборі, аналізі літературних джерел інформації, узагальненні, систематизації матеріалу та в характеристиці хеміко-фізіологічних параметрів, пов'язаних з захворюванням на цукровий діабет, що становить теоретичну частину, та у виконанні експериментальної частини досліджень.

Цій меті підпорядковані такі завдання:

1. Провести дослідження та аналізу літературних джерел інформації, пов'язаних з цукровим діабетом.
2. Розглянути особливості механізмів дії на організм інсуліну та глюкози під час захворювання на цукровий діабет типу 1 і типу 2.
3. Проаналізувати та обґрунтувати зміну хеміко-фізіологічних параметрів, пов'язаних із захворюванням на цукровий діабет.
4. Провести статистичний аналіз результатів вимірювання концентрації глюкози в капілярній крові та інших параметрів крові і сечі хворого на цукровий діабет протягом ~10.000 год.

Методи дослідження. В роботі використані: глюкозооксидазний метод визначення концентрації глюкози в біологічних рідинах, методи статистичної аналізи.

I. Історія хвороби

1. Діабет (лат. diabetes, гр. diabētēs від diabaino – проходити крізь що-небудь) – патологічний стан, який характеризується виділенням великої кількості сечі та певних хемічних речовин, які утворюються в організмі у процесі обміну речовин [45, 100].

2. Термін «діабет» вперше ввів у науковий обіг та лікарську практику грецький лікар **Артей Каппадокійський** (81-138 р. н.д.), який цією назвою підкреслив, що у хворих діабетом спожита рідина не залишається в організмі, а «проходить крізь тіло», виділяючись у великих кількостях з сечею [45, 100].

В описі Артеєм цієї хвороби є ознаки як цукрового так і нецукрового діабету [45, 100].

3. Термін «діабет» входить у назви низки захворювань, які часто етіологічно чи патогенетично не пов'язані один з одним, але загальною ознакою яких є виділення води та інших хемічних речовин з сечею у великих кількостях.

4. Історія хвороби сягає III ст. до н.д. Цукровий діабет відомий з давніх давен. Про

захворювання, яке протікає з виділенням великої кількості сечі, згадується ще у папірусі Еберса (близько 17 ст. до н.д.).

5. У XVIII ст. виявлено солодкий присмак сечі у хворих (англ. лікар Добсон в 1756 р. виявив під час цукрового діабету цукор в сечі). З цього часу діабет називається цукровим.

Лікарські приписи хворим того часу:

- дієта (заміна частини вуглеводів жирами);
- фізичні навантаження.

6. 1841 р. розроблено метод визначення цукру в сечі, пізніше розробили визначення рівня цукру в крові.

7. 1869 р. в Берліні мікроскопічним аналізом підшлункової залози Поль Лангерганс (P. Langerhans) виявив характерні скупчення клітин, названих потому «острівцями Лангерганса». Пізніше Едуард Лагус показав, що в них утворюється секрет, який відіграє значну роль у регуляції травлення. У тварин був спровокований цукровий діабет. Вперше встановлена роль підшлункової залози в патогенезі цукрового діабету Мерінгом (J. Mehring) і О. Мінковським (Oscar Minkowski), які викликали експериментальний цукровий діабет у собак шляхом видалення підшлункової залози.

8. 1901 р. Л.В. Соболев показав, що вироблення протидіабетичної речовини, яка пізніше була названа інсуліном, відбувається в острівцях Лангерганса та встановив зміни в них при цукровому діабеті. Євген Опі (Eugene Opie) показав, що цукровий діабет обумовлений частинним або повним руйнуваннями острівків Лангерганса підшлункової залози.

Наступні 20 років були присвячені пошуку методів виділення острівкового секрету як потенціальних ліків.

9. 1906 р. Georg Ludwig Zueizer досягнув певного успіху в зниженні рівня глюкози в крові собак панкреатичним екстрактом.

10. 1911 – 1912 р.р. E. L. Scott у Чикагському університеті використовує водяний екстракт підшлункової залози для зниження глюкозурії.

11. 1919 р. такого же успіху досягнув Ізраель Кляйнер в Рокфеллеровському університеті.

12. 1921 р. Представник румунської школи Ніколя Паулеско публікує результати аналітичних досліджень, виконаних у Франції, у лікуванні цукрового діабету екстрактом підшлункової залози.

13. 1921 – 1922 р.р. Фредерик Бантінг і Чарльз Бест в Торонтському університеті вилучили з тканини підшлункової залози інсулін (від лат. insula – острів; первинна назва «айлетін»), котрий у собаки, хворого на цукровий діабет, усував ознаки хвороби. Очистка інсуліну виконана біохеміком Джеймсом Колліном.

14. 1922 р. інсулін використаний для лікування хворої на цукровий діабет людини чотирнадцятилітнього Леонарда Томпсона.

15. 1923 р. Маклауд і Бантінг отримали Нобелівську премію з фізіології та медицини за виділення інсуліну та успішне лікування хворих на цукровий діабет (вчені поділили премію з Бестом та Калліном). Патент на інсулін був проданий Торонському університету за 1\$, після того почалося виробництво інсуліна в промисловому обсязі.

16. 1958 р. Біолог Фредерік Сенгер визначив (дослідження 1945 – 1956 р.р.) точну послідовність амінокислот, з яких утворено молекулу інсуліну (інсулін став першим білком, для якого було повно визначено первинну структуру) – Нобелівська премія з хемії (1958 р.), що дозволило почати хемічний синтез інсуліну.

17. 1960 р. встановлена хемічна структура інсуліну; з інсуліну свині був синтезований людський інсулін.

18. 1979 р. Повний синтез людського інсуліну.

19. 1997 – 1998 р.р. Дороті Кроуфут Ходжкін за допомогою методу X-променевої дифракції визначила просторову будову молекули інсуліна (Нобелівська премія).

II. Анатомо-фізіологічні та біохемічні дані

1. Підшлункова залоза та інсулін.
Підшлункова залоза – це складно-альвеолярна залоза змішаної секреції, яка виконує зовнішньосекреторну (екскреторну або екзокринну) та внутрішньосекреторну (інкреторну або ендокринну) функції. Розташована залоза за шлунком, горизонтально, спереду вкрита очервиною. За проекцією на передню черевну стінку вона розташована на 5-10 см вище від рівня пупка. Залоза складається з трьох послідовно розташованих відділів (справа наліво): головки, тіла та хвоста. Між головкою та тілом є невелика звужена частина – шийка. Головка залози прилягає до дванадцятипалої кишки, а хвіст сягає коси. Довжина підшлункової залози становить 16-22 см, ширина (у ділянці головки) – 3-9 см, товщина – 2-3 см; загальна маса – 70-100 г [65].

Ендокринна частина підшлункової залози представлена острівцями. Вони становлять близько 1-3 % маси залози (їх загальна кількість –

1,0-1,5 млн.) і уявляють собою утворення жовтого кольору овальної або круглої форми. Розміри острівців Лангерганса 50 – 500 мкм; на 1 мг тканини залози припадає 10 – 20 острівців. Острівці розташовані по всій товщині залози, але більшість із них містяться в її хвості. Вивідних проток вони не мають. У кожному з острівців міститься від 80 до 200 клітин. Кількість острівців різна у різні вікові періоди, загальна кількість тканини з острівцями складає 0,9 – 3,6 % (у дітей) та 0,9 – 2,7 % (у дорослих) від маси залози. З віком їх кількість поступово зменшується, як і при різних захворюваннях (основним з яких є цукровий діабет). Острівці складаються із клітин різних типів (нараховують до 10 таких типів): гранули β-клітин (60-90 %), α-клітин (15-35 %) – основні типи, які секретують відповідно інсулін та глюкагон; Δ-клітини (2-8 %) – продукують соматостатин; інші клітини становлять до 5% загальної маси і секретують гастрин, панкреатичний поліпептид, ліпокаїн та інші гормони. β-Клітини розташовані переважно в центрі острівців, а інші типи клітин – на периферії. Якщо С, D-клітини втрачають гранули, то вони перетворюються на α і β-клітини. Порівняння маси підшлункової залози та ендокринних клітин наведено в табл. 1.

Тканина залози має багате кровопостачання та іннервацію, що дозволяє миттєво реагувати на різні коливання обміну речовин. Стимуляція симпатичної частини нервової системи пригнічує секрецію інсуліну, а парасимпатичної – посилює.

Інсулін – це поліпептид із молекулярною масою 6000 Д, (або 12000, або 36000 Д, так як в залежності від умов досліду в молекулу інсуліну об'єднується різна кількість мономерів), який побудований з двох ланцюгів, що містять 51 амінокислотний залишок. А-ланцюг побудовано із 21 амінокислотного залишку, В-ланцюг – із 30. Обидва ланцюги зв'язані двома дисульфідними містками (S-S) через залишки цистеїну в положеннях В₇ і А₇, В₁₉ і А₂₀ і уявляють собою первинну структуру (рис. 1) [50]. Наявність цих містків необхідна для проявлення гормональної активності: руйнування їх приводить до втрати активності.

Таблиця 1

Порівняння маси підшлункової залози та її ендокринних клітин на автопсії

Стани	Маса підшлункової залози, г	Маса ендокринної частини, мг	Маса ендокринних клітин, мг			
			В	А	Δ	PP
Норма	82 (67–110)	1395	850	225	125	190
Цукровий діабет типу 1	40 (26–51)	413	0	150	90	185
Цукровий діабет типу 2	73 (55–100)	1449	825	375	100	180

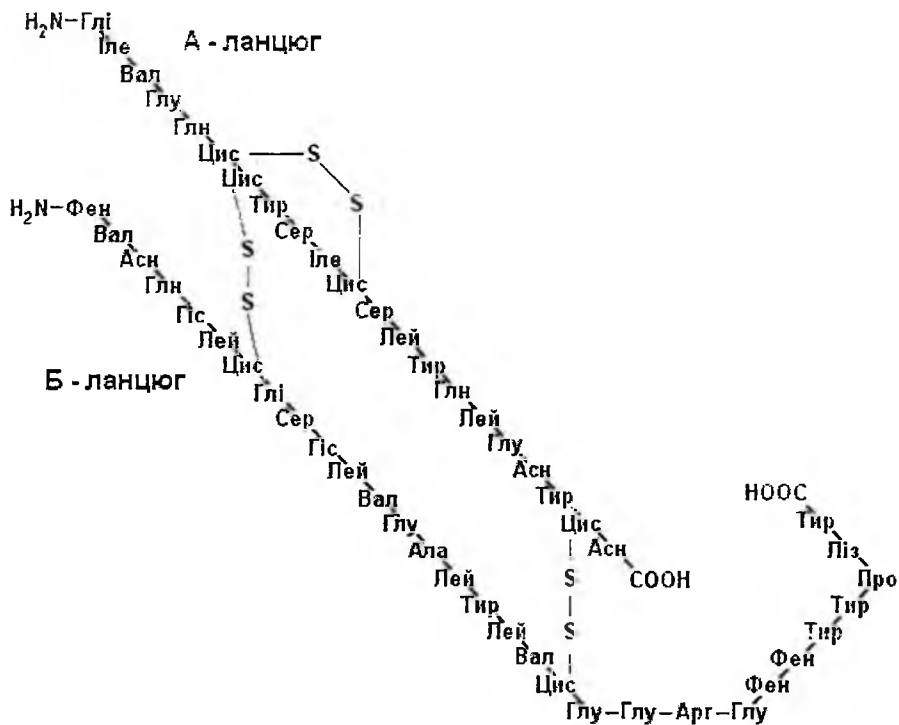
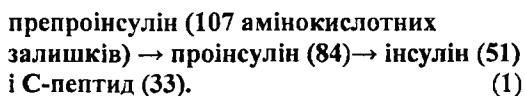


Рис. 1. Умовна первинна структура інсуліну [50].

Кристалічний інсулін містить 0,3-0,6 % цинку. За своєю будовою до інсуліну людини найбільш близький інсулін свиней (відрізняється лише однією амінокислотою в положенні В₃₀ (треонін-аланін)). На сьогоднішній день послідовність амінокислот в інсуліні розшифровано більше ніж у 30 видів тварин. Різні види інсуліну також різняться не тільки за амінокислотними залишками, але й за α -спіраллю, яка обумовлює вторинну структуру гормону [50]. Більш складною є третинна структура, утворена ділянками, відповідальними за біологічну активність та антигенні властивості гормону. Інсулін зберігається у вигляді гранул, утворенню яких сприяє цинк (він знижує розчинність інсуліну). Рівень вмісту інсуліну в підшлунковій залозі відповідає ступеню грануляції β -клітин. За добу у здорової людини секретується близько 40-50 ОД інсуліну, більша частина якого інактивується ферментом інсуліназою в печінці. Підраховано, що близько 50% виробленого інсуліну видаляється з крові під час першого пасажу його через печінку і тільки 50% гормону досягає периферійної крові.

Синтезується інсулін із білків-попередників шляхом обмеженого протеолізу:



Інсулін і С-пептид у клітинах острівців упаковуються в секреторні гранули і вивільняються в кров шляхом екзоцитозу [46]. Проінсулін складається із 3 пептидних ланцюгів (А, В і С), С-пептид зв'язує між собою А- та В-

ланцюги. Молекулярна маса проінсуліну – 9000 Д. Синтезований проінсулін надходить у пластинчастий комплекс, де під впливом протеолітичних ферментів розщеплюється на молекулу С-пептиду з молекулярною масою 3000 Д та молекулу інсуліну. Інсулін збирається в гранули та зберігається в β -клітинах, з яких повільно надходить у кров.

Швидкість секреції інсуліну залежить від концентрації глюкози в крові. При нормальному рівні глюкози в крові натщесерце (3,33–5,5 ммоль/л) секреція інсуліну мінімальна. Коливання глюкози за день у здорової людини сягає 2,7 – 8,3 ммоль/л. Під час споживання їжі підвищення концентрації глюкози в крові викликає збільшення секреції інсуліну. Механізм регуляторного впливу глюкози на секрецію інсуліну досить складний і пов'язаний зі швидкістю транспорту йонів Ca^{2+} через плазматичну мембрану β -клітин і інтенсивністю гліколізу в них. Конкретний метаболіт глюкози, який активує секрецію інсуліну, поки що невідомий. На швидкість синтезу і секреції інсуліну впливають також гормон росту, глюкагон, адреналін, секретин, холецистокінін, соматостатин, причому, за винятком адреналіну і соматостатину, всі інші збільшують секрецію інсуліну [46].

Рецептори інсуліну відкриті в багатьох типах клітин. Головними мішенями дії інсуліну є клітини м'язів, печінки, жирової тканини. Рецептори, що локалізовані у плазматичній мембрані, за хемічною природою є глікопротеїнами, вуглеводна частина яких знаходиться на зовнішній стороні мембрани.

Рецептор складається із 4 субодиниць: дві α -субодиниці зв'язують інсулін, а дві β -субодиниці є трансмембранними білками з активністю тирозинкінази. При зв'язуванні інсуліну з рецептором стимулюється кіназна активність β -субодиниць і відбувається автофосфорилування їх, а також фосфорилування ряду інших білків, що, у свою чергу, індукує активність цілого ряду ферментів. Вірогідно існує декілька вторинних посередників дії інсуліну, зокрема продукти розпаду інозитфосфатидів. Таким чином, інсулін запускає багатокаскадну розгалужену систему регуляторних реакцій [50].

Біологічні ефекти інсуліну поділяються на 4 групи, залежно від часу, за який вони реалізуються:

1. Дуже швидкі (протягом секунди) підвищення транспорту в клітини та з клітин йонів H^+ , K^+ , Ca^{2+} , в результаті чого має місце гіперполяризація мембрани, а також проникнення у клітини глюкози.

2. Швидкі (протягом хвилини) зміни активності ферментів. Інсулін активує ферменти анаболізму (глікогенезу, ліпогенезу, синтезу білків), гальмує ферменти катаболізму білків, жирів і ферменти глюконеогенезу. Під впливом інсуліну підвищується активність фосфатаз, що каталізують дефосфорилування таких ферментів, як глікогенсинтетаза, глікогенфосфорилаза тощо, активність фосфодіестерази цАМФ, яка розкладає циклічний АМФ.

3. Повільні (хвилини-години) підвищення проникнення в клітини амінокислот, індукція синтезу регуляторних ферментів анаболічних шляхів, репресія синтезу регуляторних ферментів катаболічних шляхів і глюконеогенезу. Механізми вибіркової дії інсуліну на генетичний апарат і транскрипцію окремих генів невідомі.

4. Дуже повільні ефекти (години-дні) стимуляції проліферації клітин (мітогенний ефект). Інсулін діє синергічно з іншими мітогенними факторами.

Дія інсуліну на обмін вуглеводів:

1. Підвищення перенесення глюкози з крові в клітини м'язів, жирової тканини, лімфатичної тканини, печінки тощо. Під впливом інсуліну надходження глюкози в клітини м'язів, що знаходяться в стані спокою, зростає у 15-20 разів. Надходження глюкози в мозок, нерви, мозковий шар нирок, зародковий епітелій сім'яників, клітини ендотелію судин, кристалик не залежить від інсуліну. Точний механізм активації інсуліном транспортної системи для глюкози невідомий.

2. Активація глюкокінази, глікогенсинтетази печінки і в результаті збільшення синтезу глікогену. Також зростає синтез глікогену в м'язах. Інсулін гальмує дію адреналіну і глюкагону на процес глікогенолізу, знижуючи вміст у клітинах цАМФ.

3. Стимуляція гліколізу і використання продуктів розпаду (діоксацетонфосфату і ацетил-КоА) для синтезу жирів. При тривалій дії інсулін індукує синтез ключових ферментів гліколізу.

4. Гальмування глюконеогенезу завдяки зниженню активності регуляторних ферментів процесу і пригнічення надходження амінокислот із позапечінкових тканин у печінку.

Дія інсуліну на обмін ліпідів:

1. Стимулює синтез жирів із продуктів розпаду вуглеводів, синтез фосfolіпідів.

2. Посилує синтез в печінці ліпопротеїнів низької густини.

3. Гальмує ліполіз у жировій тканині і звільнення жирних кислот у кров.

4. Гальмує окиснення жирних кислот та утворення кетонів тіл.

За високої концентрації глюкози інсулін включає утилізацію вуглеводів і гальмує катаболізм жирів. При низькій концентрації глюкози утилізується жир у всіх тканинах, за винятком мозку.

Дія інсуліну на обмін білків і нуклеїнових кислот:

1. Стимуляція транспорту амінокислот із крові в тканини.

2. Підвищення синтезу білків у тканинах завдяки збільшенню концентрації амінокислот і стимуляції процесу трансляції матричних РНК.

3. Гальмування катаболізму білків, виходу амінокислот із тканини у кров.

4. Інсулін стимулює синтез ДНК і РНК. За рахунок збільшення швидкості реплікації і транскрипції забезпечує проліферацію клітин.

Таким чином, інсулін стимулює синтез білків і нуклеїнових кислот, зумовлює позитивний азотний баланс. Разом із соматотропіном інсулін стимулює ріст організму.

Інсулін руйнується шлунковим соком. Вільний (надлишковий) інсулін в організмі швидко інактивується під впливом фермента інсулінази. Більш тривалу дію мають препарати інсуліну: суспензія аморфного Zn-інсуліна, розчин протамін-Zn-інсуліна, суспензія протамін-інсуліна тощо.

2. Глюкоза, її роль в життєдіяльності організмів. Вуглеводи надзвичайно поширені в рослинному і тваринному світі і мають виняткове значення в життєвих процесах, оскільки є джерелом енергії для біологічних систем. Поряд з білками, нуклеїновими кислотами і ліпідами вони є основними компонентами, з яких формуються клітини організмів людей і тварин.

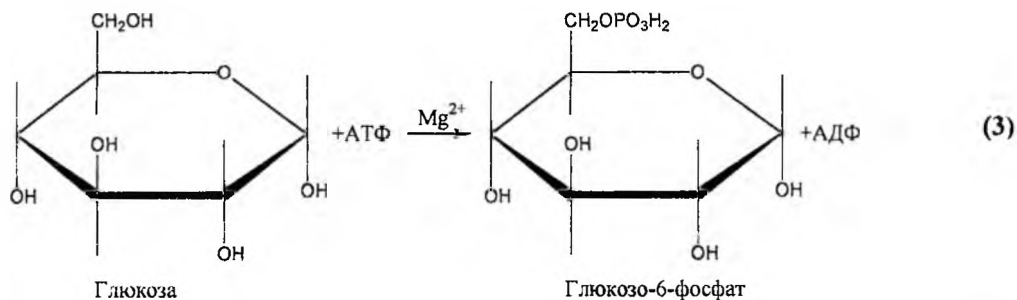
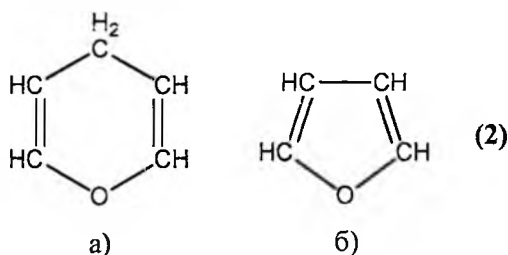
Вуглеводами називаються сполуки з загальною формулою $C_n(H_2O)_n$. За хемічною класифікацією вуглеводи належать до гідроксиальдегідів або до гідроксикетонів, до сполук, які містять одночасно гідроксильні і карбонільні групи. Класифікація вуглеводів наведена рис. 2 [114].



Рис. 2. Класифікація вуглеводів [114].

У людському організмі вміст вуглеводів становить приблизно 2% сухої маси. Серед них є декілька десятків моносахаридів і тисячі різних оліго- і полісахаридів. Центральне місце займають моносахариди – глюкоза і гомополісахарид глікоген, який складається із залишків глюкози [26].

У кристалічних станах вуглеводи існують у циклічній, так званій напівцетальній, формі. Напівцеталі існують у шестичленній піранозній формі (δ-формі), назва якої походить від циклу пірану (а), і п'ятичленній фуранозній (γ-формі) – від циклу фурану(б):

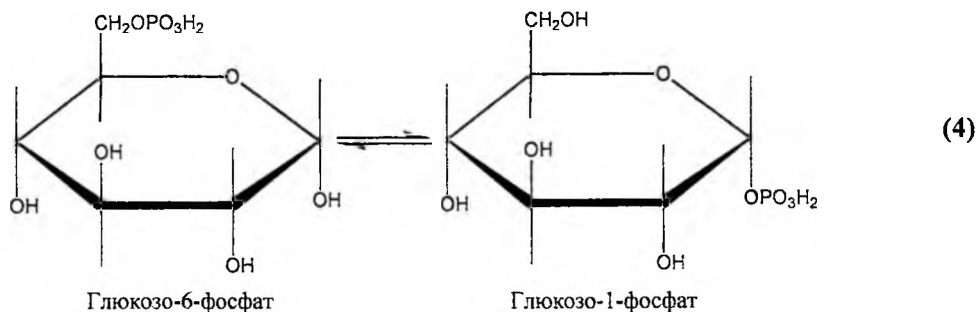


Глюкозо-6-фосфат перетворюється в полісахарид глікоген, який нерозчинний у воді. Він служить запасною формою вуглеводів в організмі тварин і людини або піддається катаболізму. Для синтезу полісахаридних ланцюгів глікогену глюкозо-6-фосфат повинен

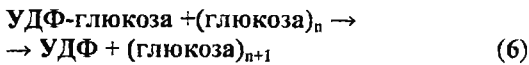
Загалом циклічна будова моносахаридів уявляє собою α- або β-форми, які називаються аномерами. Аномери мають різні температури топлення, різні кути обертання поляризованого світла і є діастереоізомерами між собою, але не енантіомерами [114]. Для α-форми характерне розташування глікозидного гідроксилу з того самого боку, що і гідроксил, який визначає конфігурацію моносахариди в цілому (D- або L-) і бере участь в утворенні циклу. β-Форма існує при розміщенні даних гідроксилів по різні боки циклу.

Вуглеводи надходять в організм у складі звичайних харчових продуктів рослинного і тваринного походження. Встановлено, що після надходження вуглеводневої їжі близько 55% глюкози захоплюється печінкою, 15% – інсулінозалежними клітинами жирової тканини і скелетних м'язів, 25% – інсулінонезалежними тканинами (мозком, нервами, еритроцитами, мозковою частиною нирок тощо), 5% – залишається в рідинах організму. У клітині печінки глюкоза надходить шляхом дифузії, оскільки її мембрана проникна для глюкози. Інсулін підвищує поглинання глюкози печінкою завдяки індукції синтезу печінкового ферменту глюкокінази [50]. Глюкоза затримується в клітинах завдяки її фосфорильованню до глюкозо-6-фосфату. Цей процес каталізується ферментом гексокіназою в реакції з АТФ:

спершу перетворитися у більш реакційно здатну форму уридиндифосфатглюкозу (УДФ-глюкозу), яка є безпосереднім донором залишків глюкози в процесі синтезу. УДФ-глюкоза синтезується за дві реакції:



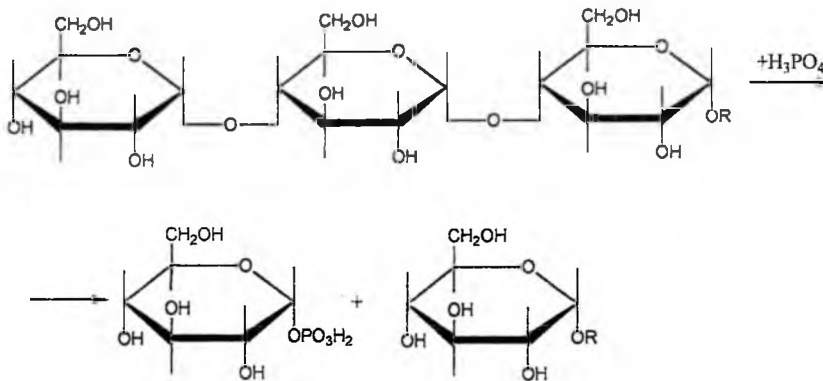
Далі залишок глюкози з УДФ-глюкози переноситься на кінець уже існуючої молекули глікогену. У цій реакції утворюється новий α -1,4-глікозидний зв'язок між першим атомом вуглецю залишку глюкози, який приєднується, і гідроксилом у С-4 кінцевого залишку глюкози ланцюга глікогену:



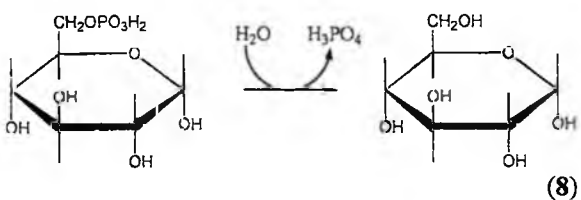
Утворення α -1,6-глікозидних зв'язків, які знаходяться у місцях розгалуження глікогену, відбувається шляхом відриву фрагмента із 5-7 залишків глюкози із кінця лінійного ланцюга і перенесення його на гідроксил 6-го вуглецю залишку глюкози, що каталізується ферментом трансферазою. Точки розгалужень утворюються приблизно через кожні 8-12 залишків вздовж α -1,4-ланцюга. Така сильно розгалужена структура глікогену має важливе значення, оскільки вона забезпечує наявність великої кількості кінців у молекулі, що сприяє швидкому приєднанню чи звільненню молекул глюкози. Основні запаси глікогену в організмі містяться в скелетних м'язах і печінці. Вміст у печінці складає 2-8% маси органу і залежить від регулярності харчування і фізичного

навантаження. Концентрація глікогену в скелетних м'язах, що знаходяться в стані спокою, – тільки 0,5-1%, але із-за великої маси м'язів більша частина глікогену тіла знаходиться в них. У середньому в дорослої людини після споживання їжі міститься в печінці близько 100 г глікогену, а в м'язах (стан спокою) – 400 г. Глікоген м'язів служить джерелом енергії під час скорочення м'язів, а функція глікогену печінки – підтримувати постійність концентрації глюкози в крові [46].

Розпад глікогену до глюкози в тканинах каталізується рядом ферментів. Глікоген-фосфорилаза каталізує розрив α -1, 4-глікозидного зв'язку між залишками глюкози на кінцях ланцюгів шляхом фосфоролізу, тобто взаємодії з неорганічним фосфатом. Крайні залишки глюкози відщеплюються у формі глюкозо-1-фосфату. Фосфорилазна реакція повторюється до тих пір, поки не залишаються 4 глюкозні залишки до точки розгалуження. Тоді фермент α -(1 \rightarrow 6)-глікозидаза переносить триглюкозний фрагмент на кінець сусіднього ланцюга, а четвертий залишок глюкози, який зв'язаний α -1, 6-глікозидним зв'язком, відщеплює гідролітичним шляхом у вигляді вільної глюкози [50]:



Далі глікоген-фосфорилаза каталізує відщеплення глюкозних залишків до нової точки розгалуження. Молекули глюкозо-1-фосфату перетворюються у глюкозо-6-фосфат під впливом фосфоглюкомутази. Перехід глюкозо-6-фосфату до вільної глюкози не може здійснюватись шляхом гексокіназної реакції, оскільки вона не зворотна. У печінці і нирках є фермент глюкозо-6-фосфатаза, який каталізує реакцію глюкозо-6-фосфату до глюкози:



Вільна глюкоза виділяється у кров і надходить в інші органи. У м'язах, мозку й інших тканинах глюкозо-6-фосфатаза відсутня. Таким чином, глікоген печінки служить джерелом глюкози для

всього організму, а глікоген м'язів, мозку розпадається до глюкозо-6-фосфату, який використовується у цих тканинах [46].

III. Причини виникнення, клінічні симптоми та біохемія цукрового діабету

1. Цукровий діабет – це стан хронічної гіперглікемії, що виникає внаслідок абсолютної чи відносної недостатності інсуліну, зумовлений впливом різноманітних екзогенних, імунних, ендокринних і генетичних факторів або їх поєднанням [33]. У структурі ендокринних захворювань його частка сягає 70%.

Розрізняють інсулінозалежні та інсуліно-незалежні форми цукрового діабету. У першому випадку рівень інсуліну в крові значно нижчий, ніж у нормі, а у другому випадку рівень інсуліну може знаходитись у межах норми або навіть вище.

При інсулінонезалежному діабеті має місце інсулінорезистентність клітин-мішеней, тобто зниження відповіді їх на ендогенний і екзогенний інсулін. У деяких випадках резистентність до інсуліну є наслідком зменшення кількості рецепторів до інсуліну.

Характерні для цукрового діабету біохімічні зміни і клінічні симптоми є наслідком основної причини – абсолютної чи відносної недостатці інсуліну, яка супроводжується відносним надлишком глюкагону і глюкокортикоїдів.

2. Однозначно існує ряд факторів, які підвищують ризик захворювання на цукровий діабет. На першому місці слід вказати **спадковість**. Практично всі лікарі-фахівці погоджуються з тим, що ризик захворіти на цукровий діабет зростає, якщо в родині хтось хворіє або хворів цукровим діабетом. Проте в різних джерелах наводяться різні цифри, які визначають ймовірність захворювання. Існують спостереження, що діабет типу 1 успадковується з ймовірністю 3-7% по лінії матері і з ймовірністю 10% по лінії батька. Якщо ж хворіють обое батьків то ризик захворіти зростає у кілька разів і може складати до 70%. Діабет типу 2 успадковується з ймовірністю 80% як по материнській, так і по батьківській лініях, а якщо інсулінонезалежним цукровим діабетом хворіють обое батьків, то ймовірність його виникнення у дітей наближається до 100%.

За іншими джерелами, немає особливої різниці в ймовірності захворювання цукровим діабетом типу 1 і типу 2. Вважається, що якщо цукровим діабетом хворіли ваші батько або мати, то ймовірність того, що ви також захворієте, складає приблизно 30%. Якщо ж хворіли обое батьків, ймовірність прояву у вас хвороби складає близько 60%.

3. Друга за значущістю причина діабету – ожиріння. Цей фактор може бути нейтралізований, якщо людина успішно буде боротися з надлишковою вагою.

4. Третя причина – це деякі хвороби, в результаті яких відбувається ушкодження β -клітин. Це хвороби підшлункової залози – панкреатит, рак підшлункової залози, захворювання інших залоз внутрішньої секречії, а також вірусні інфекції (краснуха, вітряна віспа, епідемічний гепатит, грипа і ряд інших).

5. На четвертому місці слід назвати нервовий стрес, як сприяючий фактор захворювання. Особливо необхідно уникати нервового і емоційного перенапруження особам із наслідковою схильністю до цукрового діабету.

6. На п'ятому місці серед факторів ризику – вік. Чим людина старша, тим більша ймовірність виникнення цукрового діабету. Побуває думка, що при збільшенні віку на кожні десять років, ймовірність захворювання зростає вдвічі. Іноді до цього захворювання призводять деякі

гормональні порушення, іноді ж діабет провокується ушкодженням підшлункової залози внаслідок вживання певних лікарських препаратів або довгого зловживання алкоголю, потрапляння в організм хемічних токсичних речовин, внаслідок чого порушується вироблення інсуліну організмом [70].

7. Незалежно від шляхів розвитку, недостатність інсуліну призводить в першу чергу до порушення вуглеводного обміну: знижується проникність оболонки клітин тканин для глюкози; знижується використання глюкози на різних етапах її перетворення – гліколітичному, циклі трикарбонових кислот, пентозному, що призводить до перетворення глюкозо-6-фосфату в глюкозу, і надходження її з клітин у міжклітинний простір і кров. Пригнічується активність ряду ферментів, зокрема аденілциклази, яка сприяє утворенню регулюючого клітинний обмін циклічного 3,5-АМФ. Знижуються процеси глікогенного утворення і депонування глюкози в печінці і м'язах. Підсилюються гліконеогенез, тобто утворення глюкози з білків і жирів. Всі ці процеси призводять до підвищення рівня глюкози в крові [41].

У результаті концентрація глюкози в крові зростає (гіперглікемія). Рівень гіперглікемії натщесерце у комплексі з іншими ознаками використовується для визначення ступеня тяжкості цукрового діабету. При прихованому діабеті концентрація глюкози в крові натщесерце перебуває у межах норми. Для виявлення прихованих порушень обміну вуглеводів використовують метод цукрового навантаження (тест на толерантність до глюкози). Через 2 години після навантаження при явному і при прихованому діабеті концентрація глюкози в крові чітко є вищою від вихідної (знижена толерантність до глюкози). У хворих на цукровий діабет із тяжкою формою перебігу гіперглікемія може досягати високих величин (25-30 ммоль/л і вище). При гіперглікемії вище ниркового порогу (приблизно 10 ммоль/л) глюкоза виділяється із сечею (глюкозурія).

8. При діабеті ліпіди забезпечують енергією тканини організму, за винятком мозку, зростає мобілізація жиру з депо, жирні кислоти транспортуються до печінки і меншою мірою до інших тканин. Окиснення їх частково забезпечує клітини енергією. Надлишок жирних кислот у печінці використовується в таких напрямках:

- 1) синтез кетонів тіл;
- 2) синтез жирів і фосфоліпідів;
- 3) синтез холестерину.

Синтезовані у печінці жири, фосфоліпіди і холестерин виводяться в кров у вигляді ліпопротеїнів дуже низької густини. Підвищується рівень ліпідів у крові (гіперліпопротеїнемія). При важких формах діабету швидко розвивається атеросклероз. Підвищений синтез жирів у печінці

хворих на цукровий діабет також може призвести до ожиріння печінки.

Посиленому синтезу кетонів тіл сприяє надлишок у гепатоцитах ацетил-КоА, який утворюється при β -окисненні жирних кислот (рис. 3). Використання ацетил-КоА в циклі Кребса (цитратсинтазна реакція) сповільнюється через дефіцит оксалоацетату, який за цих умов використовується для глюконеогенезу. Синтез жирних кислот із ацетил-КоА блокується внаслідок гальмування надлишком жирних кислот початкової реакції процесу – утворення малоніл-КоА (ацетил-КоА-карбоксилазна реакція). Дефіцит НАДФН також зумовлює гальмування синтезу жирних кислот. Таким чином, залишається незаблокованою тільки конденсація ацетил-КоА до β -гідрокси- β -метилглутарил-КоА з подальшим утворенням кетонів тіл і холестерину. Кетонів тіла, ацетооцтова і

β -оксималяна кислоти переносяться кров'ю до позапечінкових тканин, де окиснюються з виділенням енергії. Але швидкість утилізації кетонів тіл у тканинах відстає від швидкості їх утворення через дефіцит оксалоацетату. Значно зростає концентрація кетонів тіл у крові (кетонемія), виведення їх із сечею (кетонурія). Разом з ацетооцтовою і β -оксималяною кислотами виводяться з організму іони натрію, що використовуються для нейтралізації цих кислот. З ацетооцтової кислоти внаслідок спонтанного декарбоксилювання утворюється ацетон, який виділяється легеньми. Три симптоми – кетонемію, кетонурію і запах ацетону при диханні – об'єднують під спільною назвою «кетоз». Ацетооцтова і β -оксималяна кислоти відносяться до помірно сильних кислот, і зростання їх вмісту в крові зумовлює розвиток метаболічного ацидозу. рН крові падає до 7,1-7,0 і навіть нижче.



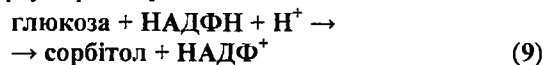
Рис. 3. Збільшення кетогенезу та синтезу холестерину при підвищеному розпаді жирних кислот та гальмуванні циклу трикарбоних кислот.

9. Відсутність інсуліну викликає зниження синтезу і зростання розпаду білків у тканинах. Амінокислоти частково окиснюються і служать джерелом енергії, а частково надходять у печінку і використовуються для глюконеогенезу. Внаслідок підвищення утилізації амінокислот зростає утворення сечовини і виведення її з організму. Підвищується рівень залишкового азоту в крові (азотемія) й азоту в сечі (азотурія). Розвиваються атрофія м'язів, кахексія.

10. Виведення через нирки значної кількості глюкози, кетонів тіл, сечовини, йонів Na^+ супроводжується втратою рідини, оскільки осмотичний тиск цих речовин у первинній сечі перешкоджає реабсорбції води в ниркових канальцях (осмотичний діурез). Добовий об'єм сечі може зростати у декілька раз (поліурія). Підвищується виведення з сечею Na^+ , K^+ та інших електролітів. Розвивається зневоднення (дегідратація) організму і як наслідок його – посилена спрага (полідипсія). Різке падіння об'єму циркулюючої крові призводить до недостатності периферичного кровообігу і гіпоксії тканин. У результаті ацидозу, гіпоксії і клітинної дегідратації порушується функція мозку з втратою свідомості (діабетична кома).

11. Кетоацидоз і дегідратація організму спостерігаються при вираженій гострій недостатці інсуліну. При хронічній недостатці інсуліну розвиваються ускладнення цукрового діабету – ураження нирок, стінок судин, нейропатії, катаракта. Основна причина їх – тривала гіперглікемія, яка викликає ферментативне і неферментативне глікозилювання різноманітних білків. Приєднання залишків глюкози до певних амінокислотних залишків поліпептидних ланцюгів змінює просторову структуру і порушує функції білків.

12. У деяких клітинах глюкоза під дією ферменту альдозоредуктази відновлюється до спирту сорбітолу:



У печінці та сперматозоїдах сорбітол окиснюється сорбітолдегідрогеназою до фруктози, яка утилізується. У кришталику ока, шванівських клітинах периферичних нервів сорбітолдегідрогеназа відсутня, а сорбітол погано проникає через клітини мембрани. Тому при гіперглікемії глюкоза надходить у ці інсулінонезалежні клітини, перетворюється в сорбітол, накопичення якого зумовлює осмотичне набухання клітин і порушення їх функцій. Так,

внаслідок глікозилювання білків кришталика і накопичення сорбітолу у хворих на цукровий діабет виникає помутніння кришталика – катаракта. Цей процес незворотний [50].

IV. Епідеміологія

1. У розвинених країнах кількість хворих на цукровий діабет становить у середньому 4-5% загальної популяції. З віком частота захворювання зростає, досягаючи в осіб віком понад 65 років 10-15%. Істинна захворюваність населення на цукровий діабет є значно вищою, оскільки співвідношення числа зареєстрованих хворих та осіб із прихованим, а також недиагностованим діабетом становить 1:2,5:3. На 01.01.2001 р. число хворих на цукровий діабет на земній кулі досягло 175 млн. (з них 18 млн. хворі на захворювання типу 1, а 157 млн. – на захворювання типу 2). У табл. 2, за даними ВООЗ, наведено кількість хворих на цукровий діабет і прогноз захворюваності на цукровий діабет до 2030 р. [65].

2. Гостроту проблеми цукрового діабету на сьогодні визначає не лише значне його поширення, але і надто швидкий розвиток ускладнень, які спричинюють інвалідність і смерть хворих. Порівняно з іншими захворюваннями цукровий діабет характеризується найбільш ранньою інвалідизацією. Так, товариства сліпих на 60-85% формують хворі на цукровий діабет. Приблизно 50% хворих на цукровий діабет типу 1 вмирає від хронічної ниркової недостатності. Серед таких хворих у 3-5 разів частіше, ніж у популяції населення того ж віку, діагностують інфаркт міокарду, у 2-3 рази – інсульт. Гангрена нижніх кінцівок трапляється в 200 разів частіше, 50-70% ампутацій нижніх кінцівок, не пов'язаних із травматизмом, припадає на хворих на цукровий діабет.

3. На поширення цукрового діабету впливає велика кількість факторів навколишнього

середовища, особливості популяції (генетичні, демографічні), концентрація факторів ризику захворювання.

В Україні на 01.01.2000 р. було зареєстровано 902,7 тис. хворих на цукровий діабет, із них 118,1 тис. хворих страждали на цукровий діабет типу 1, а 784,6 тис. – на цукровий діабет типу 2. При загальній частоті 2,2% поширеність цукрового діабету по регіонах України значно відрізнялася і становила від 1,5% (Волинська область) до 2,5-3% (Донецька, Одеська, Харківська, Хмельницька, Черкаська, Чернівецька області).

4. Епідеміологічні дослідження виявили чітку різницю в поширеності в світі основних типів цукрового діабету. Поширеність цукрового діабету типу 1 істотно відрізняється від такої типу 2. Найбільшу частоту цукрового діабету типу 1 спостерігають в Європі, де вона коливається від найвищої у Фінляндії (35,3 випадки на 100 тис. населення) до найнижчої в північних районах Греції (4,6 випадків на 100 тис. населення). Найбільшу різницю поширеності цукрового діабету типу 1 в середині однієї країни спостерігають в Італії.

К.Г. Альберті у своїх працях звернув увагу на глобальну поширеність цукрового діабету типу 2 і на широкі варіації частоти цього типу серед різних держав, а також етнічних груп. За даними Дж. Фулера, частота цукрового діабету типу 2 устанавленого за показниками глюкозотолерантного тесту, у різних районах земної кулі становить від 1 до 34%. Досить високу частоту (34,1%) спостерігають у північноамериканських індіанців, зокрема в племені піма, а також серед корінного населення тихоокеанського острова Науру (24,3%).

Важливе значення у виникненні цукрового діабету має віковий фактор. Поширеність цукрового діабету в різних вікових групах наведено в табл. 3.

Таблиця 2

Прогноз захворюваності на цукровий діабет у світі

Тип цукрового діабету	2000 р.	2015 р.	2030 р.
Тип 1	18 млн.	24 млн.	40 млн.
Тип 2	157 млн.	216 млн.	260 млн.
Усього	175 млн.	240 млн.	300 млн.

Таблиця 3

Поширеність цукрового діабету в різних вікових групах (М.І. Балаболкін)

Вікова група (років)	Поширеність цукрового діабету, %	Вікова група (років)	Поширеність цукрового діабету, %
До 17	0,12	45 – 54	6,02
18 – 24	0,89	55 – 62	10,74
25 – 34	1,86	65 – 74	16,68
35 – 44	3,15	Понад 75	14,33

V. Цукровий діабет як хвороба

1. **Класифікації цукрового діабету.** Нині не підлягає сумніву твердження про гетерогенність цукрового діабету як типу 2, так і типу 1. Цукровий діабет може розвинути як первинно як самостійне основне захворювання або вторинно внаслідок іншої патології. Тому важливо розділити різні типи цього захворювання для поліпшення діагностики та лікування. Комітетом експертів ВООЗ (1985) запропоновано наступну класифікацію цукрового діабету:

A. Клінічні класи:

I. Цукровий діабет.

1. Інсулінозалежний цукровий діабет (ІЗЦД).
2. Інсулінонезалежний цукровий діабет (ІНЦД):
 - в осіб з нормальною масою тіла;
 - в осіб з ожирінням.
3. Цукровий діабет, зумовлений недостатністю харчування.
4. Інші типи діабету, пов'язані з визначеними станами і синдромами:
 - захворюваннями підшлункової залози;
 - хворобами гормональної етіології;
 - станами, спричиненими вживанням лікарських засобів або впливом хемічних речовин;
 - аномаліями інсуліну або його рецепторів;
 - визначеними генетичними синдромами;
 - змішаними станами.
5. Порушена толерантність до глюкози:
 - в осіб із нормальною масою тіла;
 - в осіб з ожирінням;
 - пов'язана з визначеними станами і синдромами.
6. Цукровий діабет вагітних.

B. Класи статистичного ризику (особи з нормальною толерантністю до глюкози, але зі значно вираженим ризиком розвитку цукрового діабету):

I. Попередні порушення толерантності до глюкози.

II. Потенціальні порушення толерантності до глюкози.

V. Класифікація маніфестного (явного) цукрового діабету за А. С. Єфімовим (1983, 1998):

I. Клінічні форми:

1. Первинний: генетичний, есенціальний (з ожирінням або без нього).
2. Вторинний (симптоматичний): гіпофізарний, стероїдний, тиреогенний, адреналовий, панкреатичний (запалення, пухлина, видалення підшлункової залози), бронзовий (при гемохроматозі).
3. Цукровий діабет вагітних (гестаційний).

II. Ступені тяжкості: легкий, середній, тяжкий.

III. Типи цукрового діабету (характер перебігу):

- I тип – інсулінозалежний (лабільний, зі схильністю до ацидозу та гіпоглікемії; переважно юнацький);
- II тип – інсулінонезалежний (стабільний, цукровий діабет осіб літнього віку).

IV. Стан компенсації:

- Компенсація.
- Субкомпенсація.
- Декомпенсація.

V. Наявність діабетичних ангіопатій (I, II, III стадія) і нейропатій:

- Мікроангіопатія – ретинопатія, нефропатія, капілярнопатія (нижніх кінцівок чи іншої локалізації).
- Макроангіопатія – з переважним ураженням судин серця, мозку, ніг або іншої локалізації.
- Універсальна мікро- та макроангіопатія.
- Полінейропатія (периферійна, автономна, вісцеральна).
- Енцефалопатія.

VI. Ураження інших органів і систем: гепатопатія, катаракта, дерматопатія, остеоартропатія та ін.

VII. Гострі ускладнення цукрового діабету:

- Гіперкетонемічна кома.
- Гіперосмолярна кома.
- Гіперлактацидемічна кома.
- Гіпоглікемічна кома.

G. Етіологічна класифікація порушень глікемії (ВООЗ, 1999):

I. Цукровий діабет типу 1 (деструкція β -клітин, що звичайно призводить до абсолютної інсулінової недостатності):

- Автоімунний.
- Ідіопатичний.

II. Цукровий діабет типу 2 (від переважання резистентності до інсуліну з відносною інсуліновою недостатністю до переважання секреторного дефекту з інсуліновою резистентністю або без неї).

III. Інші специфічні типи діабету:

- Генетичні дефекти β -клітинної функції.
- Генетичні дефекти дії інсуліну.
- Захворювання екзокринної частини підшлункової залози.
- Ендокринопатії.
- Діабет, індукований лікарськими засобами або хемічними речовинами.
- Інфекції.
- Незвичайні форми імунно-опосередкованого діабету.
- Інші генетичні синдроми, інколи поєднані з діабетом.

IV. Гестаційний цукровий діабет.

Розподіл цукрового діабету на типи I і II можливий тільки за умов детального вивчення анамнезу хворих, аналізу клінічного перебігу захворювання та визначення деяких лабораторних

показників. Визначення типу цукрового діабету дозволяє лікарю обрати оптимальний лікувальний режим та призначити адекватну цукрознижувальну терапію.

У лікувальній практиці допустимий умовний поділ на діабет молодих, що виникає частіше на основі абсолютної недостатності інсуліну, і діабет немолодих, а також осіб, які хворіють ожирінням або іншою ендокринною патологією, у яких мова йде про відносну недостатність інсуліну.

Г. Клініка цукрового діабету визначається формою і важкістю захворювання і наявністю ускладнень, що враховується в приведеній класифікації [65]:

1. Первинний (істинний) діабет:

- за стадіями: потенціальний діабет (предіабет); латентний (прихований) діабет; явний (маніфестний) діабет. Останній по тяжкості розділяється на діабет легкого (I), середнього (II) і важкого (III) ступенів;
- за протіканням: стабільний діабет (дорослих і немолодих) і лабільний (дитячий, юнацький);
- за станом компенсації: компенсований, декомпенсований, субкомпенсований;
- за наявністю ускладнень: гострих (діабетична кома, гіпоглікемічна кома) і хронічних (ангіопатія, невропатія – поліневрит, дерматопатія, гепатопатія, ентеропатія, остеоартропатія, ліподистрофія).

2. Вторинний (симптоматичний) діабет: гіпоталамо-гіпофізарний, при хворобі Іщенко-Кушинга, при акромегалії, при гіпофізарному базофілізмі, наднирковій (пухлина кіркової речовини надниркових залоз, феохромоцитоме, при екзогенному гіперкортицизмі), тиреоїдний (тиреотоксичний, лікарський), ліпоплеторичний, печінковий (гемохроматоз).

Цукровий діабет типу 1 спостерігають у дитячому та юнацькому віці [34], у віці до 30-40 років, він має тяжкий лабільний перебіг. Цукровий діабет типу 2 спостерігають у 80-85% усіх хворих на цукровий діабет, розвивається у віці понад 30 років, близько 60-70% таких пацієнтів огрядні. Притаманні цьому типові цукрового діабету симптоми мало виражені, кетоацидоз виникає дуже рідко. Для впливу на гіперглікемію немає потреби в інсуліні. Цукровий діабет типу 2 є гетерогенним захворюванням із порушенням секреції інсуліну та його дії [41]. Більша частина випадків асоційована з резистентністю до інсуліну. Діабет, зумовлений недостатністю харчування, останнім часом трапляється дуже рідко і тому був рекомендований експертами ВООЗ до вилучення з класифікації.

Д. Клінічні форми явного цукрового діабету мають свої специфічні клінічні ознаки, які

в період декомпенсації захворювання супроводжуються постійними гіперглікемією та глюкозурією. До основних критеріїв ступенів тяжкості відносять наступні:

1. Легка форма – глікемія натщесерце до 8 ммоль/л, добова глюкозурія – до 20 г/л, стан компенсації досягається за рахунок дієтотерапії. Можуть бути діагностовані ангіонейропатії функціональних стадій.

2. Середня форма – глікемія натщесерце до 14 ммоль/л, глюкозурія до 40 г/л, можливий епізодичний невиражений кетоз, функціональні стадії ангіопатії та нейропатії. Для компенсації захворювання необхідно приймати пероральні цукрознижувальні препарати або інсулін у дозі до 40 ОД на добу (до 0,6 ОД/кг на добу).

3. Тяжка форма – глікемія натщесерце понад 14 ммоль/л, глюкозурія понад 40 г/л. Протягом доби виявляють коливання глікемії понад 5 – 6 ммоль/л, які часто супроводжуються станами кетозу і кетоацидозу. Хворим необхідно вводити інсулін у великих дозах – більше за 40 ОД на добу (більше за 0,7-0,8 ОД/кг на добу), у них діагностують термінальні стадії ангіопатій різної локалізації та нейропатію.

Необхідно відзначити, що об'єктивне визначення ступеня тяжкості при вперше виявленому цукровому діабеті можливе тільки через певний час (12 – 18 тиж) за умов тривалого спостереження за хворим у динаміці, комплексного клініко-лабораторно-інструментального обстеження на тлі адекватно призначеного цукрознижувального засобу.

2. Цукровий діабет типу 1. Цукровий діабет типу 1 є аутоімунним захворюванням, яке може бути індуковане вірусною інфекцією, а також різноманітними стресовими факторами зовнішнього середовища на тлі спадкової схильності. Для цього типу діабету характерна сезонність захворюваності зі збільшенням останньої восени та взимку (пік захворюваності припадає на жовтень і січень). Максимум захворюваності в дітей спостерігають у віці 5 та 11 років, що, ймовірно, пов'язано з реалізацією механізмів розвитку після перенесеної вірусної інфекції [65].

Зміна антигенних властивостей острівцевих клітин може бути зумовлена різноманітними факторами. Провідними серед них є вірусна інфекція, фактори зовнішнього середовища, у тому числі нервовий стрес і незадовільне харчування. Про роль вірусної інфекції свідчить факт частого виявлення у хворих високих титрів антитіл до деяких вірусів. На сьогодні вважають ймовірною участь деяких вірусів у патогенезі цукрового діабету типу 1: вірусу Коксаки В3 і В4, реовірусу типу-3, цитомегаловірусу, вірусу паротиту, природженої краснухи, енцефаломіокардиту, інфекційного мононуклеозу тощо.

При цукровому діабеті типу 1 маса та розміри підшлункової залози менші, ніж в осіб, які не хворіють на цукровий діабет, або в пацієнтів із цукровим діабетом типу 2. Кількість острівців, а також кількість інсуліну, екстрагованого з підшлункової залози, у хворих на цукровий діабет типу 1 значно менша порівняно з нормою [33].

Цукровий діабет типу 1 є хронічним автоімунним захворюванням, тому порушення автоімунітету є важливою ланкою в його розвитку. Центральний механізм останнього полягає в автоімунній агресії проти клітин острівців підшлункової залози, що супроводжується багатьма локальними і периферійними імунологічними феноменами. До доказів автоімунності належать: часте поєднання цього типу цукрового діабету з іншими захворюваннями автоімунної природи (автоімунні поліендокринопатії); наявність інсуліту (інфільтрація острівців підшлункової залози лімфоцитами, гістіоцитами і поліморфно-ядерними лейкоцитами) у хворих, які померли невдовзі після захворювання на цукровий діабет; наявність антитіл до острівцевих клітин у 70-90% хворих на цукровий діабет типу 1, титр яких значно зменшується зі збільшенням тривалості захворювання. Виявлено також патологію як клітинного, так і гуморального імунітету: порушену фагоцитарну функцію лімфоцитів, знижене число Т-супресорів і Т-хелперів, підвищений коефіцієнт Т-хелпери:Т-супресори.

Пусковим механізмом у розвитку цукрового діабету типу 1 є вірусна інфекція. Віруси руйнують β -клітини підшлункової залози в осіб, які мають генетично обумовлене ослаблення противірусного захисту. У відповідь на вірусне ушкодження розвивається автоімунна реакція проти ушкоджених клітин, що збільшує деструкцію інсулінопродукувального апарату підшлункової залози. Клінічне спостереження свідчить, що від прояву вірусної інфекції до появи перших клінічних ознак цукрового діабету проходить від одного місяця до двох років. Різна тривалість латентного періоду зумовлена індивідуальними особливостями організму (спадковість, стрес, супутні інфекції, стан імунної системи).

Відповідно до сучасних уявлень виділяють шість стадій у розвитку цукрового діабету типу 1:

- перша – визначається генетичною схильністю і реалізується лише в половини людей;
- друга – пусковий момент, зумовлений дією факторів навколишнього середовища (вірусна інфекція, стрес, переїдання, хемічні фактори);
- третя – розвиток імунологічних зрушень на тлі нормальної секреції інсуліну. У цей період з'являються імунологічні маркери цукрового діабету типу 1 – автоантитіла до

антигенів β -клітин (ICA), глутамат-декарбоксилази (GAD), інсуліну (IAA);

- четверта – характеризується вираженими імунологічними порушеннями, розвитком інсуліту, зниженням секреції інсуліну, рівень глікемії при цьому залишається в нормі;
- п'ята – маніфестація цукрового діабету типу 1 – розвивається після загибелі 80-90% усієї маси β -клітин. При цьому зберігається залишкова маса клітин;
- шоста – це абсолютна деструкція β -клітин.

На користь автоімунного характеру цукрового діабету типу 1 свідчать нижчезазначені патогенетичні фактори:

- хемічний зв'язок цукрового діабету типу 1 зі специфічним класом антигенів, пов'язаних з автоімунними хворобами;
- співіснування цукрового діабету типу 1 з автоімунними ендокринопатіями;
- сімейний зв'язок цукрового діабету типу 1 з автоімунними хворобами;
- швидке згасання лімфоцитарного інсуліту панкреатичних острівців (протягом 8-12 тижнів);
- наявність високого титру антитіл до клітин острівців;
- наявність антитіл до острівців у людей, які загинули від β -цитотоксичних агентів;
- збільшення числа Т-кілерів у 50 – 60% дітей з уперше діагностованим цукровим діабетом;
- розвиток інсуліту без реакції відторгнення у трансплантованій підшлунковій залозі від недіабетичного до діабетичного близнюка;
- можливість досягнення стану ремісії з допомогою імунодепресивної терапії в осіб, що захворіли вперше.

Отже, основою деструкції β -клітин – головної ланки патогенезу цукрового діабету типу 1 – є вплив зовнішніх факторів (віруси, інфекції), які в людей, схильних до діабету, активують імунокомпетентні клітини, збільшують біосинтез цитокінів (інтерлейкін, фактор некрозу пухлин, γ -інтерферон), простагландинів, циклооксигенази, оксиду азоту. Певна роль у цьому належить апоптозу. Це енергозалежний процес у клітинах, за якого нормальні клітини тканин беруть участь у власній деструкції, без порушення структури і функції тканини. Сукупність вищезазначених факторів призводить до деструкції, зменшення кількості β -клітин і розвитку автоімунного цукрового діабету.

3. Цукровий діабет типу 2. Цукровий діабет типу 2 є гетерогенним захворюванням основу якого становить інсулінорезистентність і недостатність функції β -клітин [33]. Базується цей тип захворювання на генетичній схильності, а основним провокуючим фактором є ожиріння.

Генетична схильність до цього типу вища, ніж до цукрового діабету типу 1.

Зовнішні (пускові) фактори цього типу діабету численні, серед них провідну роль відіграють **ожиріння**, особливо центральний або абдомінальний його типи, **вік**, **гіподинамія**, **вагітність та інші**. Основні фактори ризику цукрового діабету наведено нижче:

- спадкова обтяженість (наявність серед близьких родичів хворих на цукровий діабет);
- вік понад 40 років;
- надмірна маса тіла й ожиріння;
- патологія вагітності (плід масою понад 4 кг, природжені вродливості плода, мертвородження, глюкозурія під час вагітності);
- підвищена маса тіла на час народження;
- виражений атеросклероз, гіпертонічна хвороба, інфаркт міокарду, порушення мозкового кровообігу, облітеруючий атеросклероз судин нижніх кінцівок;
- епізодичні гіперглікемії та глюкозурії, виявлені під час стресових ситуацій (операцій, травм, інфекцій тощо);
- рани, які тривалий час не загоюються; ураження шкіри (піодермія, мікози, вульвіт, баланіт), катаракта, ксантоми, ксантелазми;
- спонтанні гіпоглікемії;
- хронічні захворювання **печінки, підшлункової залози, нирок; пародонтоз, фурункульоз;**
- супутні захворювання залоз внутрішньої секреції (дифузний токсичний зоб, акромегалія, гіперкортицизм, феохромоцитома тощо);
- тривале вживання **медикаментів (глюкокортикоїдів, тіазидних діуретиків, гіпотензивних препаратів, оральних контрацептивів тощо).**

Інсулінорезистентність визначається як порушена метаболічна відповідь на екзогенний чи ендогенний інсулін. Вона призводить до підвищеного рівня інсуліну в плазмі крові в порівнянні з необхідним для даного рівня глюкози. **Інсулінорезистентність** як основа патогенезу цукрового діабету типу 2 виявляється у 85% хворих. Вона може бути генетично обумовленою, набутою або змішаною, унаслідок чого розвивається компенсаторна гіперінсулінемія, гіперглікемія. Це призводить до збільшення надходження глюкози в клітини, зниження чутливості, а потім – блокади інсулінових рецепторів. Гіперінсулінемія сприяє депонуванню глюкози та жиру в жирових депо, що збільшує інсулінорезистентність, завдяки чому розвивається ожиріння. Гіперглікемія пригнічує секрецію β -клітин (глюкозотоксичність), вони виснажуються, що призводить до розвитку абсолютної інсулінової недостатності.

Механізми розвитку інсулінорезистентності при цукровому діабеті типу 2 гетерогенні. Стан тривалої декомпенсації цукрового діабету з високою гіперглікемією сприяє глюкозотоксичності, яка спричинює зниження чутливості β -клітин, що супроводжується зменшенням їх секреторної активності. Це, поряд із порушенням інсулінорецепторної взаємодії (зменшення кількості рецепторів до інсуліну, зниження їх афінності), супроводжується посиленням клінічних проявів інсулінорезистентності.

Ожиріння є провідним зовнішнім фактором у розвитку цукрового діабету типу 2. Клінічні спостереження показали, що ризик розвитку цукрового діабету типу 2 при ожирінні I ступеня збільшується в 3 рази, при ожирінні II ступеня – у 5 разів, а за наявності ожиріння III ступеня – у 10 разів. Особливе значення має абдомінальне (андроїдне, вісцеральне) ожиріння. Останнім часом із жирової тканини виділено гормон лептин, який впливає на апетит і регулює кількість жирової тканини в організмі.

Основу патогенезу цукрового діабету типу 2 становить зниження чутливості до інсуліну і порушення його секреції. У здорових людей секреція інсуліну відбувається хвилеподібно у відповідь на збільшення рівня глюкози. Рівень інсуліну різко знижується через 10-20 хв., і відновлюється чутливість інсулінових рецепторів. У хворих на цукровий діабет типу 2 перша (швидка) фаза секреції інсуліну, яка полягає у вивільненні везикул від накопиченого інсуліну, уповільнена або відсутня. Друга фаза (уповільнена) проявляється гіперінсулінемією та гіперглікемією. При цьому має місце гіперглюкагонемія. Важливу фізіологічну роль при цьому відіграє передчасне вивільнення проінсуліну з везикул β -клітин, що призводить до появи в кров'яному руслі значної кількості проінсуліну, який не впливає на рівень глікемії, але має значні атерогенні властивості.

У м'язах здорових людей утилізується і відкладається у вигляді глікогену до 75% використаної глюкози. У зв'язку з інсулінорезистентністю при цукровому діабеті типу 2 цей процес гальмується. Певну роль у цьому відіграє мутація в генах, що кодують білки-транспортери глюкози (ГЛЮТ), які забезпечують рух глюкози всередині клітини. Основним транспортером глюкози в ліпоцитах є ГЛЮТ-4. У хворих на цукровий діабет типу 2 з ожирінням вміст ГЛЮТ-4 знижується на 80%. З іншого боку, мутації гена ГЛЮТ-4 трапляються й у здорових людей. Високий рівень вільних жирних кислот гальмує функцію транспортера ГЛЮТ-2 у β -клітинах. Унаслідок цього порушується чутливість їх до глюкози, що відіграє провідну роль у розвитку гіперінсулінемії. Обтяжливим елементом патогенезу цукрового діабету типу 2 є метаболічний синдром, який об'єднує

інсулінорезистентність, ожиріння, дисліпопротеїдемію та артеріальну гіпертензію.

4. Клініка цукрового діабету. Клінічний перебіг цукрового діабету залежить від типу захворювання.

А. Гострий початок характерний для хворих на цукровий діабет типу 1, особливо для осіб молодого віку. Такі хворі відзначають, спрагу, поліурію, сухість у роті, швидко втрату маси тіла. Діагноз підтверджується наявністю гіперглікемії, глюкозурії, а інколи кетозу або кетоацидозу. На клінічний перебіг цукрового діабету впливає також рівень залишкової секреції інсуліну. Низька залишкова секреція гормону створює умови для лабільного перебігу, схильності до кетозу, кетоацидозу, гіпоглікемії [65].

Б. Цукровий діабет типу 2 частіше виявляють випадково, під час обстеження з приводу інших захворювань. Для нього характерний повільний початок, стабільний перебіг, наявність неспецифічних симптомів, на які пацієнти не звертають уваги, тому звертаються до спеціалістів іншого профілю. Основними симптомами цукрового діабету є [41]: полідипсія, поліурія, втрата маси тіла, свербіж шкіри, астеновегетативні прояви, ніктурія, поліфагія, анорексія, захворювання шкіри.

Гіперглікемія є кардинальним проявом даного захворювання. Експерти ВООЗ визначають цукровий діабет як синдром хронічної гіперглікемії. Розвиткові останньої сприяють два незалежні фактори: різке зниження транспорту глюкози з крові до тканин та збільшення гліюконеогенезу, що зумовлено прогресуючою абсолютною чи відносною недостатністю інсуліну. На перших етапах цукрового діабету гіперглікемія має захисний пристосувальний характер, бо забезпечує не тільки перехід глюкози до тканин унаслідок «глюкозного» тиску, а також її утилізацію. У подальшому «глюкозна інтоксикація» сприяє неферментативному гліюванню білків, які зумовлюють ураження судин і нервової системи.

В. Глюкозурія – наявність в сечі підвищеного рівня глюкози. У сечі здорової людини глюкози немає, бо вона реабсорбується в канальцях нирок. Повна реабсорбція можлива до рівня глікемії 8,8 ммоль/л, що має назву ниркового порогу. Більш висока глікемія зумовлює глюкозурію в здорових людей у разі надмірного вживання солодощів. При цукровому діабеті через клубочки нирок фільтрується глюкози в 3-7 разів більше, ніж у здорової людини. Кількість глюкози, що екскретується з сечею, залежить від інтенсивності реабсорбції та осмотичного тиску первинної сечі. При цукровому діабеті концентрація глюкози в сечі сягає 8-10%. У деяких хворих на цукровий діабет глюкозурія відсутня, незважаючи на те що рівень глікемії значно перевищує показники ниркового порогу.

Глюкозурія може з'явитися на тлі нормальної глікемії, якщо реабсорбція глюкози в нирках зменшена. Величина глюкозурії найчастіше співпадає з величиною гіперглікемії.

Тривала реабсорбція великої кількості глюкози призводить до утворення в епітелії канальців нирок гліюгену та до виснаження їх ферментативної активності. Унаслідок цього реабсорбція глюкози може знижуватись, і тоді за умов незмінної глікемії глюкозурія збільшується. Фільтрація глюкози в нирках залежить від стану судин.

Г. Поліурія – збільшення добової секреції сечі. Діурез здорової людини становить у середньому 1,4 л (0,9-2 л). При цукровому діабеті добова секреція сечі залежить від компенсації захворювання і може збільшуватися до 3-5 л і більше. Кількість сечі залежить від вираженості глюкозурії та поліурії.

Г. Полідипсія – спрага, збільшення потреби в прийомі рідини. Значна поліурія зневоднює хворого, зумовлює спрагу. Полідипсію також спричинюють сухість слизової оболонки ротової порожнини, пригнічення функції слинних залоз, підвищення осмолярності крові, зменшення об'єму циркулюючої крові.

Переважаання катаболічних процесів при декомпенсації цукрового діабету призводить до прогресуючої втрати маси тіла. Схуднення зумовлюють також зневоднення, ліполіз, гліюконеогенез.

Д. Поліфагія – сильне збільшення апетиту. Збільшення апетиту при цукровому діабеті пов'язано з ослабленою утилізацією глюкози, активацією гліюконеогенезу, значною втратою глюкози організмом, де вона необхідна для енергетичних потреб.

Е. Гіперкетонемія – наявність високого рівня кетонових тіл. Кетогенез у печінці збільшується внаслідок посиленого надходження вільних жирних кислот. Вони естерифікуються та посилено окиснюються до ацетил-КоА, а з нього утворюються кетонові тіла, накопичення яких призводить до гіперкетонемії.

Кетонурія – наявність кетонових тіл у крові. У здорової людини екскретується незначна кількість кетонових тіл, які не можна визначити існуючими методами. Реабсорбція кетонових тіл при нормокетонемії відбувається повністю, а гіперкетонемія призводить до кетонурії (аналогічно до виникнення глюкозурії).

Є. Серед клінічних проявів цукрового діабету доцільно виділити специфічні та неспецифічні симптоми.

Специфічні симптоми – це ушкодження внутрішніх органів, які виникають тільки при цукровому діабеті, характеризуються генералізацією низки специфічних проявів, які доповнюють клінічну картину захворювання та зумовлюють специфічний клінічний перебіг.

Неспецифічні симптоми, крім цукрового діабету, характерні для інших захворювань. Вони мають деякі особливості, модифікують, змінюють клінічний перебіг хвороби.

5. Діагностика цукрового діабету. Діагноз цукрового діабету встановлюють, урахувавши скарги на спрагу (полідипсію, сухість у роті, надмірне сечовиділення (поліурію), втрату маси тіла переважно у хворих на діабет I типу, загальну слабкість, свербіж шкіри та зовнішніх статевих органів, періодичний фурункульоз, погане загоєння ран. З розвитком пізніх ускладнень цукрового діабету приєднуються зниження зору, біль у ногах, підвищення артеріального тиску, набряки, ознаки ураження внутрішніх органів.

Наведені клінічні прояви діабету враховують лише під час встановлення діагнозу, який підтверджується лабораторними показниками. Діагностика цукрового діабету базується на якісному і кількісному визначенні цукру в добовій або післяобідній сечі і в крові натщесерце, дослідженні глюкозо-толерантного тесту. При масових обстеженнях на діабет використовуються індикаторні папірці (біофан, глюкотест тощо) для якісного виявлення цукру в сечі. В умовах стаціонару рекомендується поляриметричне кількісне визначення цукру в добовій сечі всіх хворих, схильних до діабету: хворих з атеросклерозом і ожирінням, з хронічними захворюваннями серця, печінки, нирок, очей, з гіпертонічною хворобою, родичів хворих діабетом, жінок з патологічними пологами, хворих з предіабетичними захворюваннями, з стійким поліневритом. Необхідність активного обстеження на діабет диктується тим, що він багато років протікає приховано, більше половини хворих дізнається про це випадково [41].

Групи діагностичних лабораторних показників цукрового діабету:

- I група – прямі показники вуглеводного обміну, які свідчать про беззаперечну

наявність даного захворювання: гіперглікемія і глюкозурія;

- II група – гліковані протеїни, визначення яких свідчить про компенсацію захворювання (глікований гемоглобін, фруктозамін);
- III група – неспецифічні показники, які в комплексі зі специфічними (глікемія) свідчать про значне порушення обміну речовин, особливо ліпідного, та допомагають у діагностиці гострих невідкладних станів (кетонові тіла в крові та сечі, рівень лактату, коефіцієнт лактат/піруват);
- IV група – гормони острівців підшлункової залози (глюкагон, С-пептид, імунореактивний інсулін), які допомагають визначити тип захворювання.

Рівень глюкози в крові (глікемія) є визначальним показником під час діагностики цукрового діабету і рекомендується експертами ВООЗ для визначення натще та протягом доби. Нормальний рівень глікемії в здорової людини натще коливається в межах 3,3-5,5 ммоль/л (80-120 мг%), а протягом доби від 4 до 8-9 ммоль/л залежно від функціонального стану органів і систем та вживання продуктів харчування.

У табл. 4 наведено критерії діагностики цукрового діабету та інших категорій гіперглікемії, згідно з даними ВООЗ (1999). Діагноз цукрового діабету встановлюють, якщо визначають глікемію натще (5,1 ммоль/л та більше (за умови попереднього голодування не менше як 8-12 год.) або випадково серед доби від 11 ммоль/л (за наявності класичних симптомів захворювання). Для підтвердження результатів аналізу необхідно повторити 2-3 рази в інші дні.

За наявності сумнівних, а також невизначених результатів під час проведення скринінгу цукрового діабету проводять глюкозну провокацію – пероральний тест на толерантність до глюкози (глюкозо-толерантний тест).

Таблиця 4

Критерії діагностики цукрового діабету та інших категорій гіперглікемії (ВООЗ, 1999)

Діагноз	Концентрація глюкози, ммоль/л			
	Цільна кров		Плазма	
	Венозна	Капілярна	Венозна	Капілярна
Цукровий діабет:				
Натще	≥6,1	≥6,1	≥7,0	≥7,0
Через 2 год. після навантаження глюкозою (75г)	≥10,0	≥11,1	≥11,1	≥12,2
Порушена толерантність до глюкози:				
Натще	<6,1	<6,1	<7,0	<7,0
Через 2 год. після навантаження глюкозою (75г)	6,7-10,0	7,8-11,1	7,8-11,1	8,9-12,2
Порушена глікемія:				
Натще	5,6-6,1	7,8-11,1	7,8-11,1	8,9-12,2
Через 2 год. після навантаження глюкозою (75г)	<6,7	<7,8	<7,8	<8,9

Показання до проведення глюкозо-толерантного тесту:

- наявність цукрового діабету в родині;
- надлишкова маса тіла;
- наявність в анамнезі в жінок народження мертвих дітей чи дітей з масою понад 4,5 кг;
- гіпертензія та гіперліпідемія;
- глюкозурія вагітних, патологічна вагітність і пологи;
- наявність випадкової гіперглікемії (до 9,9 ммоль/л) після їди;
- реактивна гіпоглікемія;
- хронічні інфекції, дерматопатії, ретинопатія і нейропатія невідомої етіології.

Проводячи глюкозо-толерантний тест, слід дотримуватися таких правил:

- протягом трьох днів до проведення тесту слід дотримуватися звичайного режиму харчування (із вмістом вуглеводів не менше як 125-150 г на добу) і фізичного навантаження;
- за три доби до проведення тесту відмінюють лікарські засоби, які впливають на рівень глікемії та сприяють хибнопозитивним або хибнонегативним результатам, у першу чергу глюкокортикоїди, тiazиди, пероральні контрацептиви, β-адреноблокатори;
- перший забір капілярної крові з пальця беруть для визначення вихідного рівня глікемії. Його проводять після повного голодування протягом 10-14 год. (вживання води не обмежують);
- після визначення глікемії натще обстежуваний вживає перорально 75 г сухої речовини глюкози, попередньо розчиненої в 250-300 мл води, протягом 2-5 хв. Для поліпшення смакових якостей до розчину глюкози можна додати лимонний сік або лимонну кислоту; під час обстеження дітей глюкозу розчиняють із розрахунку 1,75 г на 1 кг маси дитини, але не більше за 75 г;
- наступні рівні глікемії визначають через 1 та 2 год. після вживання розчину глюкози;
- під час проведення тесту пацієнт повинен перебувати в стані спокою; курити, вживати алкоголь і виконувати фізичні навантаження забороняється. Під час менструації проводити тест недоцільно.

Інтерпретацію отриманих результатів глюкозо-толерантного тесту наведено в табл. 4.

Важливо пам'ятати про фактори, що впливають на результати глюкозотолерантного тесту. Це перш за все вік обстежуваного. Відомо, що рівень глюкози капілярної крові підвищується з кожним десятиліттям після 50-річного віку на 0,55 ммоль/л. Певне значення мають гіподинамія, маловуглеводна дієта, медикаменти (салуретики, кортикостероїди, пероральні контрацептиви, психогенні засоби), алкоголь, а також хронічна

ниркова недостатність, цироз печінки, стрес, інфаркт міокарду, сепсис. Ураховуючи наведене, при гіперглікеміях на тлі інфаркту міокарду та сепсису глюкозотолерантний тест не слід проводити впродовж гострого та підгострого періодів.

Провідні діабетологи ввели ще одну категорію гіперглікемії – «порушена глікемія натще (критерії див. в табл. 4). При уремії спостерігають легку гіперглікемію натще й значну після споживання їжі. Основним патогенетичним фактором у цьому випадку виступає висока чутливість до глюкагону. Визначення рівня глікемії проводять за різними методами, які необхідно вказувати для правильної оцінки результатів аналізів.

Визначення глюкозурії буває якісним і кількісним. Із сечею здорової людини екскретується мінімальна кількість глюкози (до 0,2 г на добу, 0,001-0,015%), визначення якої за сучасними методами неможливе. Глюкоза з'являється в сечі здорової людини за умов перевищення показників ниркового порогу, який відповідає рівню глікемії 8,8-9 ммоль/л. Кількісне визначення цукру в сечі проводять за допомогою поляриметричного методу або індикаторних тест-смужок, які можуть виявляти концентрацію глюкози в сечі від 0,1 до 5 %. Глюкозурію доцільно визначати в добовій сечі.

Визначення наявності кетонових тіл у крові – кетонемії – зараз не проводять у зв'язку зі складною методикою. Вважають, що для діагностики кетоацидотичних станів і кетонемічної коми достатнім є визначення кетонівих тіл у сечі – кетонурії, яку визначають за допомогою набору для діагностики ацетону в сечі, а також індикаторних смужок [41].

Гліковані протеїни – це білки з глюкозою, приєднаною неферментативним шляхом які точно відображають ступінь порушення вуглеводного обміну і є основними показниками якості компенсації цукрового діабету. Вони відіграють велику роль у розвитку діабетичних мікроангіопатій та атерогенезі. У табл. 5 наведено низку білків, які можуть глікозилюватись, і порушення, що при цьому спостерігаються. Серед глікованих протеїнів найбільше клінічне значення мають глікований гемоглобін та фруктозамін. Глікований гемоглобін: у нормі – 4-7%, при цукровому діабеті – сягає понад 7%. В організмі людини присутня деяка кількість глікованого гемоглобіну. У хворих на цукровий діабет подальше глікування гемоглобіну є незворотним процесом, не залежить від наявності інсуліну та свідчить про ступінь компенсації захворювання за останні 90 діб. Визначення глікозилюваної форми гемоглобіну HbA_{1c} служить цінною діагностичною ознакою [41].

Ступінь глікування прямо пропорційний концентрації глюкози і на тлі постійної гіперглікемії відбувається «зацукрювання» до 20%

усього гемоглобіну. Рівень глікованого гемоглобіну рекомендується визначати кожні 3 місяці. Підвищення рівня глікованого гемоглобіну є одним із ранніх показників в порушенні обміну вуглеводів. Оскільки рівень глікованого гемоглобіну має пряму кореляцію з рівнем глікемії, то його доцільно використовувати для контролю за лікуванням хворих на цукровий діабет.

Співвідношення концентрації глюкози крові та глікованого гемоглобіну приведені у табл. 6.

Фруктозамін: у нормі – менше як 0,285 ммоль/л, при цукровому діабеті – понад 0,285 ммоль/л. Фруктозамін – це продукт взаємодії глюкози з деякими білками плазми, у першу чергу з альбуміном, який має період

напівжиття близько 14 діб, тому за рівнем фруктозаміну можна визначити якість компенсації цукрового діабету протягом цього періоду, тоді як рівень глікованого гемоглобіну є «інтегральним» показником за період 3 місяців [65].

Визначення імунореактивного інсуліну доцільно тільки в тих хворих, які не отримують і ніколи не отримували препаратів інсуліну, оскільки до екзогенного інсуліну утворюються антитіла, що може впливати на вірогідність даного показника. Останній дозволяє зробити висновок про секрецію ендогенного інсуліну. У нормі вміст імунореактивного інсуліну становить 86-180 ммоль/л, але цей показник коливається залежно від тест-набору, за яким його визначають.

Таблиця 5

Глікозування білків при цукровому діабеті

Білок	Патофізіологічні прояви
Білки базальної мембрани клубочків нирок (глікоротейни тощо)	Порушення фільтрації в клубочках
Білки мембрани ендотеліальних клітин капілярів	Порушення проникності судин, мікроангіопатії
Білки кришталика ока (кристаліти)	Порушення зору, катаракта
Білки мієлінової оболонки	Патологія нервової системи, нейропатії
Гемоглобін	Зниження спорідненості з киснем
Білки системи згортання крові	Порушення згортання крові
Колаген	Порушення рубцювання ран
Мембранні переносники глюкози	Інсулінорезистентність
Апопротеїни ЛНГ	Порушення зв'язування ЛНГ із рецепторами клітин
Апопротеїни ЛВГ	Прискорення їх зникнення з крові. В результаті зростає відношення ЛНГ/ЛВГ, що сприяє атеросклерозу
Альбумін	Не виявлені

Таблиця 6

Співвідношення концентрації глюкози в крові та глікованого гемоглобіну

Глюкоза крові, ммоль/л	Глюкоза у плазмі крові, ммоль/л	Глікований гемоглобін, %
4,5	5,0	5,0
6,0	6,7	6,0
8,0	8,9	7,0
10,0	11,1	8,0
12,0	13,3	9,0
14,0	15,5	10,0
17,0	18,9	11,0
19,0	21,1	12,0

Визначення С-пептиду дозволяє оцінити функціональний стан інкреторного апарату підшлункової залози, у тому числі й на тлі інсулінотерапії. С-пептид є найточнішим показником, який використовують для визначення типу цукрового діабету. У нормі рівень С-пептиду становить 1-2,8 нмоль/мл, його визначають за допомогою радіоімунологічних тест-наборів. У хворих на цукровий діабет типу 1 рівень С-пептиду зменшений, при цукровому діабеті типу 2 – нормальний або підвищений, у хворих із гіперінсулінізмом (інсуліномою) – підвищений. Концентрація С-пептиду натще перевищує 0,6 нмоль/л та після стимуляції глюкагоном – 1,1 нг/л, що свідчить про достатню секреторну активність інкреторного апарату підшлункової залози. Рівень стимульованого С-пептиду 0,6 нмоль/л та менше свідчить про потребу в екзогенному інсуліні. Ці показники можуть також варіювати залежно від різних тест-наборів, що обов'язково слід урахувати під час оцінки отриманих результатів.

Рівень глюкагону в нормі становить 50-125 нг/л та підвищується при декомпенсованому цукровому діабеті.

Для всебічної оцінки патологічного стану хворого необхідно визначити ступінь розвитку пізніх (хронічних) ускладнень цукрового діабету.

6. Діабетичні ангіопатії та нейропатії. Судинні ускладнення цукрового діабету виникають у разі тривалого перебігу захворювання та відсутності стійкої компенсації обміну речовин.

Діабетична ангіопатія включає в себе генералізоване ураження артеріол і капілярів (мікроангіопатія) та судин середнього і великого калібру (макроангіопатія). Діабетична мікроангіопатія є специфічним ускладненням цукрового діабету, а макроангіопатію розглядають як ранній і поширений атеросклероз [33].

Діабетична мікроангіопатія характерна переважно для цукрового діабету типу 1, проявляється стовщенням базальної мембрани капілярів та проліферацією ендотелію.

Діабетична макроангіопатія характерна для цукрового діабету типу 2, проявляється атеросклерозом аорти, коронарних і церебральних судин, ризик якого при цукровому діабеті в 4-5 разів вищий, ніж у загальній популяції. Атеросклероз у хворих на цукровий діабет розвивається на 10-15 років раніше, ніж у загальній популяції, характеризується великою поширеністю та тяжким перебігом. Унаслідок ушкодження мікросудин у таких хворих погано формується колатеральний кровообіг.

Діабетична нефропатія є тяжким і небезпечним судинним ураженням, яке виникає при цукровому діабеті та має несприятливий прогноз. Вона є основною причиною ранньої інвалідизації та смертності хворих на цукровий

діабет, значно підвищує ризик ретинопатії і серцево-судинних ускладнень. Частота розвитку діабетичної нефропатії становить 30-50 % при цукровому діабеті типу 1 та 15-30 % у хворих на діабет типу 2. Головна небезпека нефропатії полягає в її повільному, поступовому розвитку, що значно утруднює діагностику [65].

Ушкодження нирок у хворих на цукровий діабет виникає внаслідок мікроангіопатії судин ниркових клубочків. Спочатку воно проявляється розширенням капілярів, підвищенням тиску в них, збільшенням об'єму кровотоку, гіперфільтрацією. Ці зміни зумовлені гіперглікемією, яка сприяє розширенню капілярів, зменшенню функціональної здатності перичитів. Унаслідок змін у базальних мембранах збільшується їх проникність, з'являється мікроальбумінурія, яка є раннім доклінічним проявом ушкодження нирок у хворих на цукровий діабет.

Діабетична ретинопатія є одним із найтяжчих проявів універсальної діабетичної мікроангіопатії та основною причиною сліпоти. Остання у хворих на цукровий діабет виникає в 25 разів частіше, ніж у загальній популяції, та в 10 % випадків стає причиною інвалідизації. Частота її виникнення зростає пропорційно до тривалості цукрового діабету, патологічні зміни на сітківці виникають уже через 7-10 років після початку захворювання. Діабетична ретинопатія після 10-річної тривалості цукрового діабету зустрічається у 50 %, а після 15-річного – у 80 % таких хворих [41].

Діабетична ретинопатія характеризується наявністю специфічних аномалій у судинах і тканині сітківки: зміною калібру та звивистістю ретинальних судин; появою мікроаневризм, крововиливів, набряку, твердих і м'яких ексудатів, новоутворених судин, гліальної проліферації, вітреоретинальних тракцій. Провідною в патогенезі є спадкова схильність, яка на тлі гіперглікемії призводить до ураження сітківки. Унаслідок гіперглікемії підвищується рівень соматотропіну, що в умовах недостатку інсуліну призводить до зміни синтезу гепатоцитами білків, які зумовлюють диспротеїнемію. Окрім цього, гіперглікемія гальмує продукцію простагліцину ендотеліальними клітинами. Посилення агрегації еритроцитів і тромбоцитів погіршує гемодинаміку в системі мікроциркуляції, що призводить до розвитку гіпоксії та ішемії сітківки.

Основою профілактики та лікування діабетичної ретинопатії є підтримання тривалої і стабільної компенсації цукрового діабету. Застосування медикаментозних засобів малоєфективне. Найбільш раціональним методом лікування діабетичної ретинопатії і запобігання сліпоті нині є метод лазерної фотокоагуляції, який спрямований на припинення функціонування новоутворених судин, що уявляють собою

основну загрозу розвитку незворотних змін ока. Лазерна фотокоагуляція зон ішемії сітківки призводить до регресу новоутворених судин. Використовують три основні методи лазерної фотокоагуляції: **фокальний, бар'єрний та панретинальний.**

Ураження судин нижніх кінцівок є найчастішим проявом ангіопатій при цукровому діабеті. Судинні порушення в гомілкях та стопах зумовлені комбінованим ураженням як мікро-, так і макросудин. Наслідком цього можуть бути різні трофічні розлади від болю в нижніх кінцівках до розвитку виразок і гангрен. Остання може розвиватися за типом сухої, коли виникає поступова муміфікація, демаркація та відторгнення некротичних тканин, або за типом вологої з тяжкою загальною симптоматикою аж до швидкого розвитку септичного стану.

Ефективним і найпростішим методом виявлення уражень нижніх кінцівок є огляд гомілок і пальців стоп. Щоденний огляд стопи хворого включає в себе: огляд міжпальцевих проміжків (тріщини); пальців (почервоніння на них чи припухлості); шкіри (гіперкератоз і мозолі); п'ят (тріщини на них); всієї шкіри стопи (її почервоніння чи посиніння). Більш детальну інформацію можна отримати після детального клініко-інструментального обстеження нижніх кінцівок.

Діабетична нейропатія – це ускладнення цукрового діабету з боку нервової системи, характерною особливістю якого є збільшення його частоти зі збільшенням віку пацієнтів та тривалості захворювання. Частота виникнення діабетичної нейропатії значно коливається і становить 1-2 % при вперше виявленому цукровому діабеті типу 1, 14-20 % – при вперше виявленому цукровому діабеті типу 2, 50 – 70 % – у разі тривалості цукрового діабету більше ніж 15 років.

Діабетична нейропатія є наслідком порушень структурно-функціонального стану і, перш за все, метаболічних порушень у периферійних нервах. Серед провідних патофізіологічних механізмів розвитку нейропатії провідне місце відводять гіперглікемії, унаслідок якої активується альдозоредуктаза, що призводить до накопичення в нервовій тканині глюкози, фруктози та сорбітолу. Поряд із цим зменшується вміст міоїнозитола, який є субстратом для синтезу мембранного фосфатиділінозитола. Тривале зменшення вмісту внутрішньоклітинного міоїнозитола призводить до зменшення кількості фосфоїнозитидів у мембрані й пригнічення активності натрієво-калієвої АТФ-ази нервових волокон, що сприяє затримці натрію та гідратації їх. Унаслідок гіперглікемії посилюється процес глікування протеїнів і зменшується здатність фіксувати амінокислоти. У свою чергу мікроангіопатія судин нервів призводить до

значного зменшення кисневого забезпечення метаболічних процесів, що призводить до гіпоксії. Особливе значення приділяється аутоімунним механізмам, оксидативному стресу.

Синдром діабетичної стопи – це комплекс анатомо-функціональних змін, зумовлених діабетичними мікро- та макроангіопатіями і нейропатією, що призводить до виразково-некротичного ураження м'яких тканин нижніх кінцівок. Він зустрічається в 5-20 % хворих на цукровий діабет, у 15 разів збільшує кількість ампутацій нижніх кінцівок, ніж у загальній популяції, спричинює інвалідизацію пацієнтів.

У патогенезі виникнення синдрому діабетичної стопи провідними факторами є ішемія і нейропатія, які ускладнюються інфекцією.

Основою профілактики цього ускладнення є компенсація цукрового діабету, обізнаність хворого щодо нього та важливості суворого дотримання догляду за нижніми кінцівками (стопами).

7. Основні принципи лікування цукрового діабету. Лікування цукрового діабету вимагає дотримуватися певних принципів, які забезпечать гідну якість життя та сприятливий прогноз. **Основні принципи лікування цукрового діабету:**

- максимальна компенсація (нормалізація) порушеного обміну речовин: вуглеводів (нормоглікемія, аглюкозурія, нормальні показники глікованого гемоглобіну), жирів (нормоліпідемія), білків, мінералів;
- досягнення та підтримання нормальної маси тіла;
- забезпечення нормального росту та розвитку дітей;
- запобігання розвитку ангіо- та нейропатій, а також гострих ускладнень (гіпоглікемії, кетозу, кетоацидозу, коматозних станів);
- режим дозованих фізичних навантажень;
- збереження або відновлення працездатності.

Головна мета лікування цукрового діабету – досягнення стійкої компенсації захворювання, яка гальмує розвиток судинних ускладнень, поліпшує самопочуття хворих. **Критеріями ідеальної компенсації** нині вважають нормоглікемію натще, коливання глікемії протягом доби в межах 3,3-9,0 ммоль/л, аглюкозурію, відсутність кетозу та гіпоглікемічних станів. Це створює умови для нормалізації усіх видів обміну речовин: вуглеводного, ліпідного, білкового, мінерального та ін. Останнім часом незалежними міжнародними групами та федераціями було розроблено декілька критеріїв компенсації цукрового діабету, найбільш важливі з яких є відображені в табл. 7 [65].

Критерії компенсації цукрового діабету [65]

Показники	Компенсація		
	Добра	Задовільна	Погана
Глікемія, ммоль/л: натще	4,4-6,1	6,2-7,8	>7,8
після вживання їжі	5,5-8,0	8,1-10,0	>10,0
Глікований гемоглобін,%	<6,5	6,5-7,5	>7,5
Холестерин загальний, ммоль/л	<5,2	5,2-6,5	>6,5
Тригліцериди, ммоль/л	<1,7	1,7-2,2	>2,2
Індекс маси тіла:			
• чоловіки	<25,0	25,0-27,0	>27,0
• жінки	<24,0	24,0-25,0	>25,0
Артеріальний тиск, мм рт. ст.:			
• систолічний	<120,0	120,0-140,0	>140,0
• діастолічний	<80,0	80,0-90,0	>90,0

Основні методи лікування цукрового діабету:

- дієтотерапія;
- дозоване фізичне навантаження;
- цукрознижувальна фармакотерапія;
- навчання хворого самоконтролю;
- профілактика та лікування пізніх ускладнень.

Оскільки при цукровому діабеті уражуються всі види обміну речовин, судини та внутрішні органи, призначення цукрознижувальної терапії може бути недостатнім, тому призначають лікарські засоби з інших фармакологічних груп. Окрім цього, у лікуванні цукрового діабету широко використовують фізіотерапевтичні методи, санаторно-курортне лікування, лікувальну фізкультуру, фітотерапію, ентеросорбцію, голкорексотерапію та інші методи.

8. Дієтотерапія. Дієта з давніх часів була головним методом лікування цукрового діабету. Найточніше її роль охарактеризував Гіппократ: **«Наші харчові речовини повинні бути лікарськими засобами, а наші лікарські засоби повинні бути харчами».** Перший дієтичний режим для лікування цукрового діабету з обмеженням енергетичної цінності їжі запропонував англійський лікар Джон Ролло. Після відкриття інсуліну були запропоновані та розроблені дієти з оптимальним умістом білків, жирів і вуглеводів. Харківські вчені С.Г. Генес та О.Я. Резницька (1939) запропонували для таких хворих дієтичні раціони з нормальною кількістю вуглеводів, білків і жирів з урахуванням виду трудової діяльності [192].

За останні роки індивідуальна дієтотерапія визнана основою лікування цукрового діабету. Вона забезпечується широким впровадженням системи навчання хворих. Сподівання, що інтенсифікована терапія дозволить хворим перебувати на «вільній», неконтрольованій

дієті, не справдилися. Сучасна інсулінотерапія не може повністю компенсувати обмін речовин.

Дієтотерапія є головним компонентом кваліфікованого лікування. Її значення зростає зі збільшенням недостатності інсуліну. Сучасні принципи дієтотерапії враховують емоційний і соціальний аспекти харчування, що забезпечує хворим пристойну якість життя і дозволяє реалізувати відомий принцип: **«Дієта для хворого на цукровий діабет, а не хворий для дієти».**

Наводимо сучасні принципи дієтотерапії цукрового діабету:

- фізіологічність;
- енергетична цінність дієти повинна бути адекватною до енерговитрат хворого та розрахованою на «ідеальну» масу тіла з урахуванням статі, віку, професії;
- обмеження рафінованих вуглеводів і заміна їх на сучасні цукрозамінники;
- створення стабільного режиму фізичної активності та харчування;
- достатнє вживання харчових волокон, мікроелементів, вітамінів;
- обмеження жирів тваринного походження (на добу не більше як 50%).

Фізіологічність забезпечує збалансоване співвідношення основних інгредієнтів харчового раціону: вуглеводів (50-60%), жирів (25-30%), білків (15-20 %), що сприяє усуненню гіперглікемії та значному зниженню ризику гіпоглікемічних станів. Збільшення в дієті кількості вуглеводів до 60 % від загальної енергетичної цінності супроводжується підвищенням чутливості тканин до інсуліну, зниженням гіперінсулінемії при цукровому діабеті типу 2, підвищенням швидкості засвоєння глюкози, зниженням резистентності жирової тканини до інсуліну при цукровому діабеті типу 1.

Сучасною харчовою формулою є така:

білки:жири:вуглеводи = 16%:24%:60%. (10)

Збільшення частки вуглеводів у дієті дозволяє знизити споживання жирів, зменшити їх атерогенну дію, а одночасне зменшення кількості білків до 10-20 % сприяє гальмуванню розвитку мікроангіопатії.

Пропонуємо такі нормативи з розрахунку на 1 кг маси тіла хворого: білків – 1-1,5 г (для дітей та жінок, які годують, – 2,5-4 г, при діабетичній нефропатії – 0,6-0,7 г); жирів – 0,75-1,5 г (у літньому віці – 0,75-1 г); вуглеводів – 4,5-5 г (при надлишковій масі – 2-2,5 г).

Потреба в білках становить 70-100 г на добу; задовольняється вживанням 200-300 г риби або нежирних сортів м'яса, 1-2 яєць, 100-150 г нежирного сиру, 0,5 л молочних продуктів. Добова потреба в білках, особливо для хворих молодого віку, повинна не менше як на 50 % забезпечуватися білками тваринного походження, які містять незамінні амінокислоти. Білки та жири гальмують усмоктування вуглеводів і повільніше підвищують рівень глікемії. Це стосується також продуктів, що містять крохмаль, і фруктів. Тому доцільно вживати поєднання таких продуктів, особливо у додаткові прийоми їжі.

Добова потреба в жирах становить 60-90 г (20 г вершкового масла і 25-30 г олії; решту жиру пацієнт отримує з м'ясними та молочними продуктами).

Необхідну кількість вуглеводів містить такий добовий набір продуктів: хліба – 150-250 г, круп – 60-70 г, картоплі – 250-300 г, овочів – до 600 г, фруктів і ягід – 300-400 г, кисломолочних продуктів – 500 мл.

Енергетична цінність дієти повинна бути адекватною до енергетичних витрат та розраховуватися на «ідеальну» масу тіла. Для лікування хворих на цукровий діабет використовують три варіанти дієти №9: столи №9-1, №9-2, №9-3 (за М.І. Певзнером №9-А та №9-В):

- стіл №9-1 – низької енергетичної цінності – 7120-8370 кДж; призначають як пробну дієту при вперше виявленому цукровому діабеті, за відсутності дефіциту маси тіла, а також хворим на цукровий діабет з ожирінням;
- стіл №9-2 – помірної енергетичної цінності – 9210-10470 кДж – основна підтримувальна дієта для хворих із нормальною масою тіла;
- стіл №9-3 – висока енергетична цінність – 12600-13400 кДж; рекомендований хворим із дефіцитом маси тіла, а також у разі підвищених енергетичних витрат. Енергетичну цінність їжі посилюють за рахунок білків.

Певну особливість має дієтотерапія при різних типах цукрового діабету. Зокрема, при діабеті типу 1 добова енергетична цінність має бути постійною, забезпечувати досягнення нормальної маси тіла, співвідношення основних

компонентів їжі, часу вживання їжі. При цьому необхідно збільшувати вживання вуглеводів перед фізичним навантаженням.

Дієта при цукровому діабеті типу 2 у хворих із надлишковою масою тіла повинна бути гіпокалорійною. Допускаються помірні відхилення добової енергетичної цінності та співвідношення інгредієнтів їжі. Необхідне певне обмеження жирів тваринного походження, особливо у хворих із надмірною масою тіла та в людей літнього віку.

Головною особливістю дієти хворих на цукровий діабет є вилучення з раціону або різке обмеження рафінованих вуглеводів (цукру, солодоців, кондитерських виробів), які легко засвоюються, обмеження багатих на вуглеводи продуктів із відносно рівномірним розподілом вуглеводів між уживаннями їжі. Вид, склад і кількість вуглеводів у раціоні визначають значною мірою ступінь глікемії. Однак посталіментарна (постпрандіальна) глікемія залежить також від вмісту в продуктах харчових волокон, білків, жирів, а також багатьох інших факторів. Для оцінки впливу їжі на посталіментарну глікемію було запропоновано так званий глікемічний індекс (відношення площини під посталіментарною глікемічною кривою продукту до площини під глікемічною кривою для глюкози або білого хліба), який відображає ступінь підвищення посталіментарної глікемії для певного продукту порівняно з глюкозою. Для визначення глікемічного індексу проводять триразове визначення глікемії на тлі терапії та вживання їжі (глікемічний профіль), визначають площу і порівнюють її з такою після вживання глюкози або білого хліба. Для розрахунку дози інсуліну необхідно враховувати цей показник [192].

У регулюванні вуглеводного обміну людини беруть участь багато есенціальних мікроелементів, наприклад Цинк, Купрум, Манган, Селен, Хром та ін. Цинк входить до структури інсуліну, збільшує тривалість його цукрознижувальної дії. Гіперглікемія призводить до збільшення екскреції Цинку з організму, погіршує перебіг цукрового діабету та його ускладнень. Дефіцит Цинку сприяє розвитку оксидативного стресу та руйнації клітин [122]. Хром впливає на якість зв'язку інсуліну з рецепторами, потенціює вплив інсуліну на вуглеводний обмін. Дефіцит Хрому відіграє роль у формуванні діабетичної нейропатії. Існують дані про зв'язок між розвитком цукрового діабету та вмістом в організмі Селену. Недостатність в організмі Мангану може сприяти розвитку цукрового діабету типу 2. Ці факти свідчать про необхідність контролю за вмістом мікроелементів та його корекції за допомогою раціонального харчування. Добова потреба есенціальних елементів (за А.А. Покровським) становить для

Цинку 10-15 мг, Мангану – 5-10 мг, Хрому – 0,2-0,25 мг, Купруму – 2 мг, Селену – 0,5 мг [130].

Забезпечення вітамінами задовольняється за рахунок різноманітних овочів і фруктів, тому останні є обов'язковими в харчуванні. **Переважає це яблука, цитрусові, кавуни, гранати, лісові та городні ягоди (чорниця, полуниця, брусниця, зелений агрус тощо), банани.** Виключають із раціону фрукти, які містять багато цукрів (виноград, груші, дині, абрикоси, сливи). Дозволяють спеціальні консервовані овочеві та фруктові продукти (без цукру). У весняно-літній період необхідно споживати більше овочів, які бідні на вуглеводи (капуста, салат, огірки, томати, редис). Загальна кількість овочів і фруктів має бути до 500 г на добу.

Обмеження жирів тваринного походження забезпечується за рахунок вживання рослинної олії, багатої на поліненасичені жирні кислоти. Олії повинні становити не менше ніж 30 % потреби в жирах для молодих і не менше ніж 50-60 % для пацієнтів літнього віку. **Раціон треба поповнювати рибою, особливо морською, яка багата на поліненасичені жирні кислоти.**

Основні групи пероральних цукрознижувальних засобів:

- похідні сульфонілсечовини;
- бігуаніди;
- засоби, що знижують абсорбцію глюкози в кишківнику;
- постпрандіальні стимулятори секреції інсуліну короткої дії;
- препарати, що потенціюють дію інсуліну.

1. Група похідних сульфонілсечовини залишається основною в лікуванні цукрового діабету типу 2. До неї входить близько 20 препаратів із різними клініко-фармакологічними характеристиками. Уже багато років використовується глібенкламід, манініл, у т.ч. мікронізований, що обґрунтовується їх економічною доступністю.

Серед похідних сульфонілсечовини II генерації найбагатшим на фармакологічні властивості є гліклазид, особливо його ретардна форма – **Діабетон MR**, виготовлена на основі гідрофільної матриці. Активна речовина препарату поступово вивільняється і забезпечує 24-годинний контроль глікемії.

Препарат відновлює ранній пік секреції інсуліну, активує його базальну та імпульсну секрецію, селективно діє тільки на інсулінопродукуючі клітини, не погіршує перебіг серцево-судинних захворювань, має ангіопротекторну дію, гальмує тромбоутворення та розвиток атеросклерозу. **Діабетон MR** випускається по 30 мг, і більшості хворим його рекомендують приймати по 2 таблетки 1 раз на день.

Похідні сульфонілсечовини прискорюють і збільшують секрецію інсуліну, підвищують

доступність його в тканинах і, можливо, посилюють його дію. Вони гальмують перехід стану порушеної толерантності до глюкози в маніфестний цукровий діабет типу 2. Виділяють два основні ефекти препаратів сульфонілсечовини: панкреатичний та екстрапанкреатичний. Панкреатичний ефект полягає у зв'язуванні рецепторами сульфонілсечовини плазматичних мембран інсулоцитів, блокуванні залежних від АТФ каналів транспорту Калію, посиленні транспорту Кальцію через клітинну мембрану. При цьому гранули інсуліну переміщуються до поверхні інсулоцитів, відбувається екзоцитоз інсуліну. Екстрапанкреатичний ефект похідних сульфонілсечовини полягає в зниженні інсулінорезистентності шляхом активації рецепторів до зв'язування з інсуліном та посилення клітинних функцій, що залежать від нього.

Показання до призначення препаратів сульфонілсечовини: цукровий діабет типу 2 в літньому віці без схильності до кетозу, особливо в разі прогресування захворювання у хворих із легкою формою цукрового діабету, коли неможливо досягти компенсації захворювання тільки за допомогою дієти та дозованого фізичного навантаження. Препарати показані також хворим на цукровий діабет із нормальною або дещо підвищеною масою тіла для проведення інсулінотерапії на тлі досягнення компенсації та відсутності кетозу.

Протипоказання до призначення препаратів сульфонілсечовини: цукровий діабет типу 1 зі схильністю до кетозу; вагітність і лактація; кетоацидоз, прекома та кома; цитопенічні стани (лейкопенія, анемія, тромбоцитопенія); ураження печінки та нирок; прогресуюча втрата маси тіла; підвищена чутливість до сульфаніламідних препаратів; гострі інфекції, оперативні втручання, гарячка, опіки; виражені стадії нефропатії та ангіопатії нижніх кінцівок.

Побічні реакції препаратів сульфонілсечовини – це гіпоглікемічні стани, перебіг яких характеризується рецидивами з переважанням неврологічної симптоматики, особливо в осіб літнього віку з нирковою недостатністю, на тлі гострого супутнього захворювання.

Пероральні цукрознижувачі засоби та механізм їх дії наведені у табл. 8.

2. Бігуаніди були першими цукрознижувальними засобами, які застосовували для лікування цукрового діабету. У 1918 р. із французької лілеї було виділено біологічно активну речовину гуанідин, яка мала достатню цукрознижувальну дію. Сьогодні для застосування в клініці експерти ВООЗ рекомендують лише один препарат цієї групи – метформін (сіофор), який випускається у вигляді таблеток по 500 та 850 мг. Метформін використовується переважно в

Пероральні цукрознижуючі засоби

Група препаратів	Препарати	Механізм дії
Похідні сульфонілсечовини	I генерація <ul style="list-style-type: none"> Толбутамід (бутамід, дірастан) Хлорпропамід (діагенез, хлопамід) 	<ul style="list-style-type: none"> Секретогени інсуліну Посилення транспорту глюкози в клітинах Гальмування секреції глюкагону Підвищення синтезу глікогену
	II генерація <ul style="list-style-type: none"> Глібенкламід (манініл, даоніл, бетаназ, глібен) Гліклазид (мідіаб, глібенез, діабетон MR (ретардна форма гліклазиду)) Глюренорм (гліквідон) 	
	III генерація <ul style="list-style-type: none"> Глімепірид (амарил) 	
Несульфонілсечогінні секретогени інсуліну: похідні бензойної кислоти та фенілаланіну	<ul style="list-style-type: none"> Репаглінід (новонорм) Натеглінід (старлікс) 	<ul style="list-style-type: none"> Постпрандіальні секретогени інсуліну
Похідні бігуанідидів (метформін)	<ul style="list-style-type: none"> Глібомет (комбінація метформіну з глібенкламідом) Глюкофаж Діаформін Діанормет Діанорм М (комбінація метформіну з гліклазидом) Новонорм Діанорит Сіофор Метфгамма Метформін 	<ul style="list-style-type: none"> Гальмування глюконеогенезу печінкою Зниження інсулінорезистентности
Акарбоза	<ul style="list-style-type: none"> Глюкобай 	<ul style="list-style-type: none"> Гальмує активність α-глюкозидази, всмоктування глюкози в кишках
Глітазони, тiazолідіндіони	<ul style="list-style-type: none"> Піоз Рогліт Діаглітазон Піоглітазон (піонорм) Розиглітазон (авандія, розинарм) 	<ul style="list-style-type: none"> Знижують інсулінорезистентність
Природні	<ul style="list-style-type: none"> Виджайсар (червона камедь) 	<ul style="list-style-type: none"> Захист і відновлення β-клітин, зниження інсуліно-резистентности
Стимулятори секреції інсуліна	<ul style="list-style-type: none"> Глібомет Глірид Глюкованс Новонорм Меглімід Олтар Манініл Глюренорм Діабетон MR Амаріл Глібетік Глімепірид Діапірид 	<ul style="list-style-type: none"> Збільшення секреції та інсулінорезистентности
Селективні інгібітори	<ul style="list-style-type: none"> Рофексид циклооксигенази-2 	
Регулятори метаболічних процесів	<ul style="list-style-type: none"> Берлітон 300 ораль (α-ліпосва кислота) 	<ul style="list-style-type: none"> Участь в процесах окиснення при декарбоксилуванні α-кетокислот Підвищення глікогену в печінці

комбінації з іншими цукрознижувальними препаратами, а останнім часом випускаються навіть офіційні комбінації глібенкламіду і метформіну (глібомет), гліклазиду і метформіну (діанорм М). Вплив метформіну на рівень глюкози крові розцінюється як антигіперглікемічна дія, тому що вона не супроводжується зростанням рівня інсуліну.

Основні ланки механізму дії метформіну:

- зниження інсулінорезистентності та збільшення утилізації глюкози м'язами, печінкою і жировою тканиною;
- гальмування глікогеногенезу в печінці;
- зменшення надходження глюкози в кров після вживання їжі внаслідок уповільнення кишкової абсорбції та активації анаеробного гліколізу в тонкій кишці.

Показання до призначення бігуанідів: цукровий діабет типу 2 середньої тяжкості в поєднанні з ожирінням; алергія або непереносимість препаратів сульфонілсечовини; алергія до інсуліну; інсулінорезистентність; гіпофізарний діабет; цукровий діабет типу 1 зі стабільним перебігом.

Протипоказання до призначення бігуанідів: діабетичний кетоз, кетоацидоз, прекома, кома; гострі та хронічні захворювання печінки та нирок із порушенням їх функцій; інфаркт міокарда, серцева, серцеволегенева недостатності; інфекційні захворювання; хірургічні втручання, травми, шок, колапс, або вагітність, період лактації, дитячий та підлітковий вік; лактатацидоз або гіпоксія в анамнезі; гострий або хронічний алкоголізм.

Бігуаніди не посилюють шкідливої для організму гіперінсулінемії, не формують ризику

гіпоглікемії. До побічних проявів бігуанідів належать диспепсичні розлади – нудота, метеоризм, іноді блювання, біль у животі, металевий присмак у роті. Основним є ризик лактат-ацидозу. Відомо, що цукровому діабету притаманний підвищений рівень лактату в крові, особливо при гіпоксії, хворобах печінки та нирок. Лактат-ацидоз можуть провокувати барбітурати, саліцилати, антигістамінні препарати та цукрозамінник фруктоза. Рівень лактату в крові при лактат-ацидозі може сягати 7-25 ммоль/л (при нормі до 3 ммоль/л). Критерієм лактат-ацидозу вважають рівень рН, нижчий за 7,35, та рівень лактату, більший за 5-6 ммоль/л. У разі тривалого вживання бігуанідів необхідно постійно контролювати вміст лактату крові.

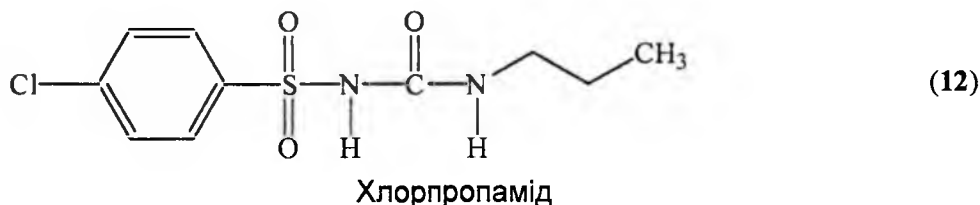
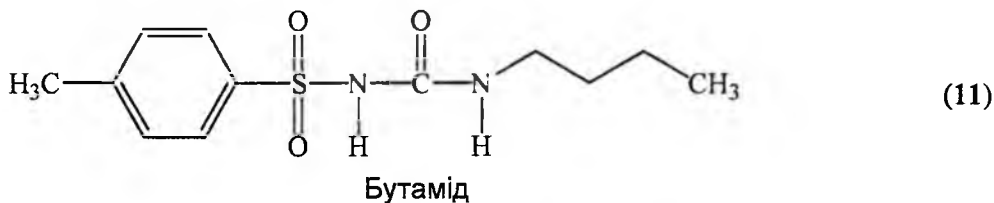
3. Заслужують на увагу несольфонілсечогінні постпрандіальні секретогени інсуліну, особливо похідний бензойної кислоти репаглілід (новонорм).

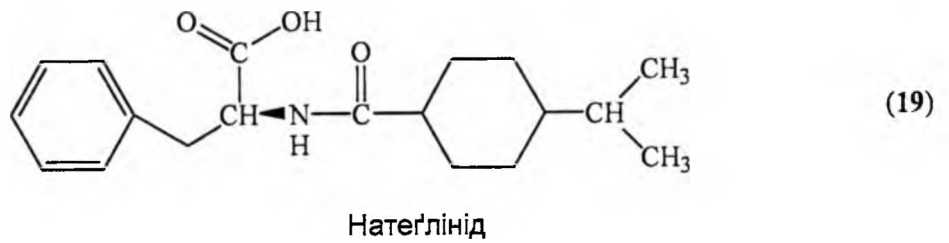
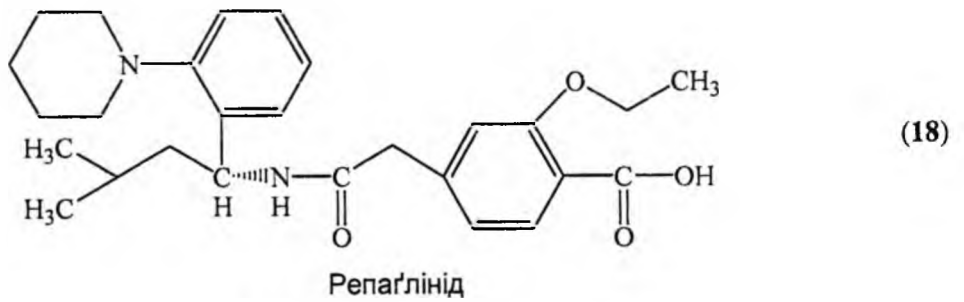
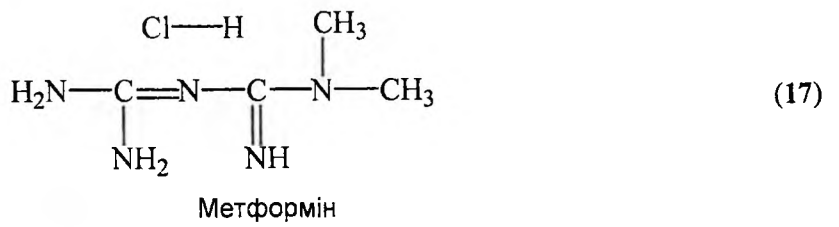
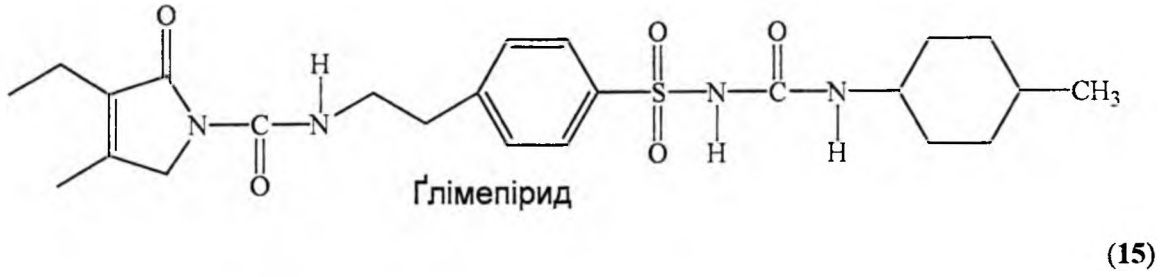
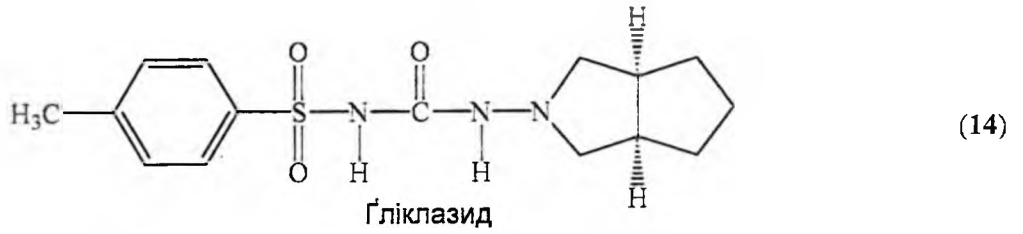
4. Перспективними для лікування діабету II типу є інгібітори α -глюкозидази, особливо у людей з надмірною вагою.

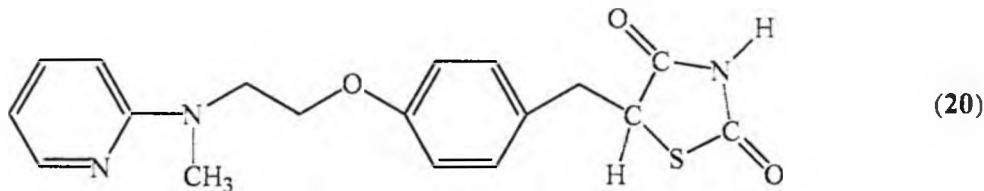
5. Глітазони недавно увійшли до арсеналу пероральних цукрознижувальних засобів. Вони інтенсивно вивчаються в ряді міжнародних багаточентрових досліджень.

Пероральні цукрознижувальні препарати розпочинають використовувати у вигляді монотерапії. Комбінована терапія найбільш раціональна при поєднанні похідних сульфонілсечовини і метформіна або глітазонів. Репаглілід комбінувати доцільно з різними пероральними препаратами.

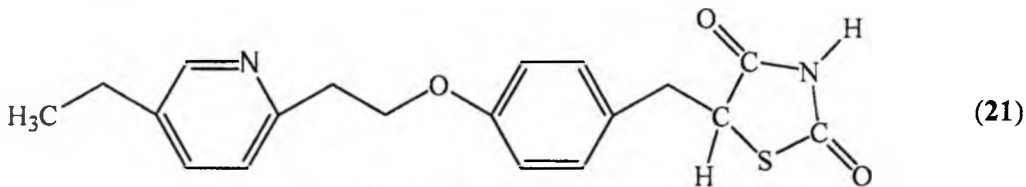
Хімічні формули деяких пероральних цукрознижувачих препаратів:



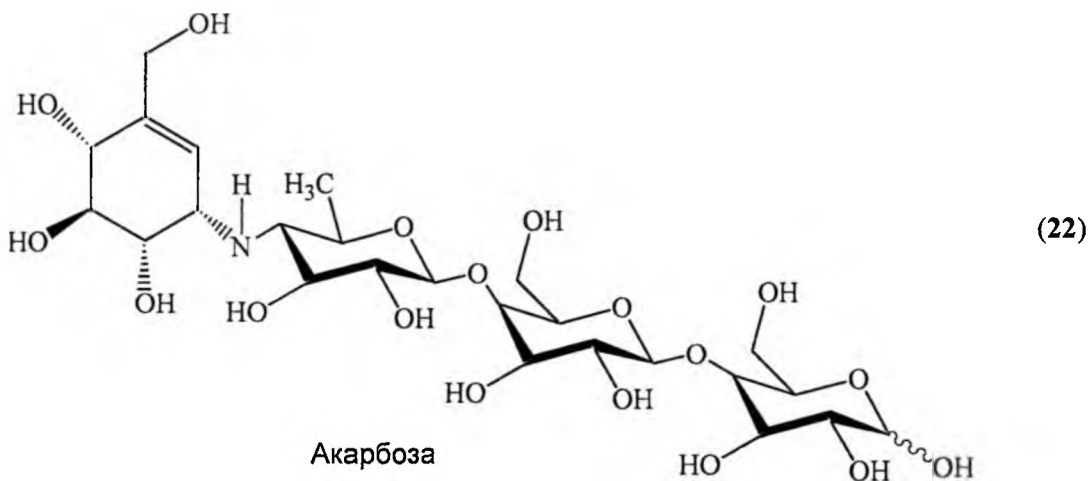




Розиґлітазон



Піоґлітазон



Акарбоза

10. Інсулінотерапія. Інсулін є гормональним препаратом білкового походження. Його отримують із тваринної сировини або методом генної інженерії. Інсулін регулює обмін речовин, особливо вуглеводневий, підтримує рівень глікемії між 3 та 8 ммоль/л. Це єдиний гормон, який знижує рівень глюкози в крові. Кінцевим результатом дії інсуліну є забезпечення енергетичних і пластичних процесів, переважно в печінці, м'язовій та жировій тканині. Інсулін має цукрознижувальну, анаболічну та антикатаболічну дію.

Нині у світі використовують людські, свинячі, яловичі та змішані (свинячо-яловичі) препарати інсуліну. У розвинених країнах світу до 80 % хворих на цукровий діабет, які потребують інсулінотерапії, забезпечені препаратами людського інсуліну. Тваринні інсуліни відрізняються від людського амінокислотними залишками [65].

Інсулінотерапія показана хворим з абсолютним дефіцитом інсуліну – цукровим діабетом типу 1 незалежно від віку [34]; цукровим діабетом типу 2, – якщо не можна досягти компенсації захворювання шляхом використання дієти, дозованого фізичного навантаження та пероральних цукрознижувальних засобів. До

показань належить також цукровий діабет обох типів, який ускладнився інфекцією, гострими запальними процесами, захворюваннями шкіри, застійною серцевою недостатністю, хірургічним втручанням, вторинною резистентністю до препаратів сульфонілсечовини, цукровий діабет на тлі вагітності та лактації.

Інсулінотерапію призначають також при первинній і вторинній сульфамідорезистентності, цукровому діабеті типу 2 з нефропатією в термінальних стадіях, іншими ураженнями нирок із порушеною азотовидільною функцією, прогресуючою ретинопатією, у разі значного порушення функції печінки, при синдромі діабетичної стопи [34].

Препарати інсуліну короткої дії використовують при діабетичному кетозі, кетоацидозі, прекомі та комі, для лікування гіперкаліємії, транзиторної гіперглікемії новонароджених; для проведення провокаційного інсулінолерантного тесту, щоб уточнити секрецію соматотропіну та спричинити інсуліновий шок у хворих на шизофренію.

Єдиним протипоказанням до введення інсуліну є виражена алергія на інсулін. Його недоцільно вводити при гіперінсулінізмі та інших станах, що зумовлюють гіпоглікемії.

Рівень інсуліну в підшлунковій залозі здорової людини відповідає ступеню грануляції β -клітин. Інсулін зберігається у вигляді гранул, утворенню яких сприяє Цинк шляхом зниження його розчинності. У підшлунковій залозі здорової людини міститься близько 4 ОД/г інсуліну, що становить у цілому 200 ОД. За добу в здорової людини виділяється близько 40-50 ОД інсуліну, більша частина якого інактивується в печінці. 1 ОД – це така кількість інсуліну, яка в разі введення кролю масою 2 кг, голодному протягом 12 – 16 год., знижує рівень глікемії до 45 мг %, визначеної за методом Хагедорна-Єнсена.

Розраховують добову дозу інсуліну для кожного пацієнта індивідуально. Разові та добові дози інсуліну призначають з урахуванням рівнів глікемії та екскреції глюкози із сечею. Обережно визначають дозу інсуліну хворим з ураженням нирок, тому що низькі показники глюкозурії не завжди точно відображають справжній рівень глікемії. Відомо, що нирки є місцем інактивації інсуліну і в разі порушення їх функції знижується потреба в інсуліні. Добову потребу в інсуліні розраховують на 1 кг «ідеальної» маси тіла пацієнта. Доза інсуліну може коливатися в межах 0,3-0,8 ОД/кг на добу. Хворим з уперше виявленим цукровим діабетом типу 1 інсулін призначають у дозі 0,5 ОД/кг на добу. У період хронічної ремісії цукрового діабету, так званого «медового місяця», – 0,3-0,4 ОД/кг. При декомпенсації цукрового діабету, у пацієнтів із тривалим цукровим діабетом типу 1, який відрізняється мінімальною наявністю або повною відсутністю власної секреції інсуліну, потреба в ньому становить 0,7-0,8 ОД/кг. Далі секреція ендогенного інсуліну продовжує знижуватися і потреба в ньому зростає до 1,2 ОД/кг на добу. При стійкій компенсації цукрового діабету потреба в інсуліні знижується до 0,4-0,5 ОД/кг. Середня добова потреба в інсуліні при цукровому діабеті типу 1 становить 0,6-0,7 ОД/кг. Залежно від різних функціональних станів організму доза коливається від 0,3 ОД/кг (під час ремісії цукрового діабету) до 1 ОД/кг (при вираженій декомпенсації цукрового діабету) та 1,5-2 ОД/кг (при діабетичній прекомі та комі). Більшість хворих на цукровий діабет потребує введення 40-50 ОД інсуліну. При цьому 2/3 необхідної дози вводять у першу половину доби, а 1/3 – ввечері.

Дозу інсуліну коригують кожні 2-3 доби залежно від показників глікемічного профілю, тобто кількаразового визначення рівня глюкози крові протягом доби. Препарати інсуліну короткої дії вводять підшкірно, внутрішньом'язово та внутрішньовенно. Препарати пролонгованої дії – тільки підшкірно та внутрішньом'язово. У деяких випадках можливе внутрішньочеревне та внутрішньошкірне введення. При внутрішньовенному введенні початок дії інсуліну найшвидший, а тривалість дії найкоротша.

Швидкість усмоктування інсуліну уповільнюється при внутрішньочеревному, внутрішньом'язовому, підшкірному та внутрішньошкірному шляхах уведення.

Основне завдання різних режимів інсулінотерапії – постійно підтримувати рівновагу між уведеним екзогенним інсуліном і потребою в ньому, характером харчування та фізичною активністю. Виділяють два основні режими інсулінотерапії: традиційний та інтенсифікований [34].

При традиційній інсулінотерапії відсутня гнучка залежність дози інсуліну від рівня глікемії, який змінюється залежно від вживання їжі та фізичного навантаження.

Основними принципами традиційної інсулінотерапії є:

- найчастіше призначають інсулін пролонгованої дії;
- інсулін короткої дії використовують у невеликих дозах;
- приймання їжі «підганяють» під піки дії інсуліну;
- кількість приймань їжі не менша ніж 5-6 разів на добу;
- добову дозу вводять переважно в 1-2 ін'єкціях;
- використовують її при відносно невеликій потребі в інсуліні.

Інтенсифікована інсулінотерапія є адекватним, найбільш фізіологічним методом, при якому відтворюється імітація фізіологічної секреції інсуліну – моделюються природні коливання рівня інсулінемії протягом доби.

Основні принципи інтенсифікованої інсулінотерапії:

- призначають у разі потреби у великій дозі інсуліну;
- найчастіше вводять інсулін короткої дії;
- кількість ін'єкцій інсуліну за добу становить не менше як 3 – 4;
- інсулін пролонгованої дії використовують у невеликих дозах у вигляді базальної ін'єкції;
- в основу методу покладено природний ритм виділення інсуліну;
- ін'єкції інсуліну «підганяють» під вживання їжі, а не навпаки.

Під час проходження інсулінотерапії можуть виникати певні ускладнення. Негативні реакції інсулінотерапії зумовлені білковою структурою гормону, неадекватною дозою інсуліну, недотриманням рекомендацій лікаря, іншими факторами. Тому, призначаючи інсулін, необхідно провести відповідне навчання. До основних побічних реакцій інсулінотерапії належать: гіпоглікемічні стани, інсулінорезистентність, інсулінові ліподистрофії, алергія до інсуліну, хронічне передозування інсуліну (синдром

Сомоджі), інсулінові набряки, порушення рефракції, гіперестезія шкіри.

Гіпоглікемічні стани є найчастішим ускладненням інсулінотерапії і виникають унаслідок неадекватного дозування інсуліну, порушення режиму харчування та фізичних навантажень.

Інсулінорезистентність – це пригнічення або ослаблення біологічних ефектів інсуліну в органах, тканинах, системах організму. Під цим терміном розуміють терапевтичну резистентність до екзогенно введеного інсуліну.

Інсулінові ліподистрофії являють собою деструктивні процеси в підшкірній жировій тканині в місцях введення інсуліну – атрофію (атрофічна форма) або гіпертрофію (гіпертрофічна форма). Вони частіше виникають у жінок і дітей. Основним методом профілактики ліподистрофії є зміна місць введення інсуліну.

Алергію до інсуліну спостерігають у вигляді місцевих реакцій та загальних проявів, які виникають відразу після введення інсуліну або через деякий час. При тяжких проявах алергії необхідно відмінити інсулін, а при легких призначають антигістамінні препарати.

Синдром Сомоджі (хронічне передозування інсуліну, синдром постгіпоглікемічної гіперглікемії) характеризується різким підвищенням глікемії після гіпоглікемічної реакції, зумовленої введенням інсуліну. Інсулінові набряки спостерігають у хворих із недостатньою компенсацією цукрового діабету після початку інсулінотерапії. Набряки спонтанно зникають через декілька тижнів без лікування. Затримка Натрію та рідини виникає внаслідок зменшення глюкозурії та поліурії. Головною причиною набряків є прямий вплив інсуліну на нирки та збільшення реабсорбції натрію.

Інсулінова пресбіопія зумовлюється зниженням рівня глікемії, яке виникає після початку інсулінотерапії. Також великі коливання глікемії при лабільній формі цукрового діабету можуть спричиняти часткові порушення рефракції, зумовлені змінами фізичних властивостей кристалика, що призводить до порушення акомодатії.

Інсулінова шкірна гіперестезія виникає внаслідок пошкодження іннерваційного апарату шкіри ін'єкційною голкою. У хворих

спостерігають болючість під час натискання на ділянки шкіри, в які вводили інсулін.

Інсулінові препарати, що класифіковані відносно терміну дії, приведені в табл. 9 [14]. Як видно з табл. 9, а) інсуліни надшвидкої дії мають початок дії $\tau_0=1,0-2,0$ год., максимальний ефект досягається за $\tau_{\max}=1,0-2,0$ год., а тривалість дії сягає $\tau_{\text{lim}}=2,0$ год.; б) інсуліни короткої дії відповідно мають такі характеристики: $\tau_0=0,5$ год.; $\tau_{\max}=1,0-5,0$ год.; $\tau_{\text{lim}}=5,0-8,0$ год.; в) інсуліни проміжної дії мають такі характеристики: $\tau_0=0,5-3,0$ год.; $\tau_{\max}=2,0-16,0$ год.; $\tau_{\text{lim}}=8-26$ год.; г) інсуліни тривалої дії з пролангаторами (**ZnCl₂** або білок) мають такі характеристики: $\tau_0=1,0-4,0$ год.; $\tau_{\max}=4,0-24,0$ год.; $\tau_{\text{lim}}=24,0-36,0$ год.; г) інсуліни змішаного типу (інсуліни короткої дії+інсуліни проміжної дії (пролонгатор-білок)) мають такі характеристики: $\tau_0=0,5-1,5$ год.; $\tau_{\max}=1,0-8,0$ год.; $\tau_{\text{lim}}=11,0-24,0$ год.

У табл. 9 позначено:

- 1) вид інсуліна: Т – телячий; С – свинний; Л – людський;
- 2) НМ (лат.) = ЛМ (укр.) = ЧМ (рос.) – людський монокомпонентний; ВО – С – високого очищення, свинний; МС (лат.) = МК (укр., рос.) – монокомпонентний, свинний;
- 3) позначення фірм виробників: Норд. – «Ново Нордск», Данія (інсуліни виробництва Данії та Індії); Ліллі – «Елі Ліллі», США (інсуліни виробництва США і Індії); Авент. – «Авентіс», Німеччина – Франція (колишня «Хехст»); Б Хемі – «Берлін Хемі», Німеччина; Пліва – «Пліва», Хорватія; Майкоп – «Російський інсулін», Росія, м. Майкоп; Бринц. – «Бринцалов А», «Ферейн», Росія;
- 4) Депо-Інсуліни – суміш рапіда і базала. Інсуман-Комб – суміш рапіда і базала. Мікстард – суміш актрапіда і профана. Хумулін М1-М4 – суміш хумуліна Р і хумуліна Н.
- 5) у дужках у першому графі після назви змішаного інсуліну вказано співвідношення (%) інсулінів короткої та проміжної дії.

На рис. 4 [14] показана динаміка дії інсуліна природньої секреції (1), інсуліна короткої дії (2), інсуліна проміжної дії (3) та змішаних інсулінів (4–8).

Таблиця 9

Препарати інсуліну, що класифіковані за строком їх дії [14]

№ п/п	Назва	Фірма	Вид	Пролонгатор	Середній профіль дії		
					Початок дії, τ_0	Максимальний ефект, τ_{\max}	Тривалість дії, τ_{lim}
1. Інсуліни надшвидкої дії							
1	Новорапід	Норд.	Л	—	1-2	1-2	до 2
2	Хумалог	Ліллі	Л	—	1-2	1-2	до 2
3	Хумалог	-//-	Л	—	1-2	1-2	до 2

2. Інсуліни короткої дії							
4	Актрапід	Норд.	С	—	0,5	1,0-3,0	6-8
5	Актрапід МС	-//-	С	—	0,5	1,0-3,0	6-8
6	Актрапід НМ	-//-	Л	—	0,5	1,0-3,0	6-8
7	Актрапідим	-//-	Л	—	0,5	1,0-3,0	6-8
8	Актрапід НМ Пенфіл	-//-	Л	—	0,5	1,5-3,5	7-8
9	Велозулін (актрапід)	-//-	Л	—	0,5	1-3	5-8
10	Ілетін регулятор І	Ліллі	С	—	0,5	2-4	6-8
11	Ілетін регулятор ІІ	-//-	С	—	0,5	2-4	6-8
12	Хумулін Р	-//-	Л	—	0,5	1-3	5-7
13	Хумулін Р	-//-	Л	—	0,5	1-3	5-7
14	Інсуман-Рапід-НМ	Авент.	Л	—	0,5	1-4	6-8
15	Інсуман-Рапід-НМ	-//-	Л	—	0,5	1-4	6-8
16	Берлінсулін Н нормаль	Б Хемі	Л	—	0,5	2-3	6-8
17	Берлінсулін Н нормаль	-//-	Л	—	0,5	2-3	6-8
18	Інсулін С	-//-	С	—	0,5	2-3	6-8
19	Інсулін НСК	-//-	С	—	0,5	2-3	6-8
20	Хоморап 40	Плива	Л	—	0,5	2-5	6-8
21	Хоморап 100	-//-	Л	—	0,5	2-5	6-8
22	Інсулрап СПП	-//-	С	—	0,5	2-5	6-8
23	Максірапід ВО-С	Майкоп	С	—	0,5	2,5-5	7-8
24	Брінсулрапі МС	Бринц.	С	—	0,5	1-3	до 8
25	Брінсулрапі Л	-//-	Л	—	0,5	1-3	до 8
26	Пенсулін СР	-//-	С	—	0,5	1-3	до 8
27	Пенсулін ЧР	-//-	Л	—	0,5	1-2	6-7
3. Інсуліни проміжної дії							
28	Семіленте МС	Норд.	С	цинк	1,5	5-10	12-16
29	Інсулатард	-//-	Л	білок	1,0-1,5	4-12	16-24
30	Ленте	-//-	С	цинк	2,5	7-15	до 24
31	Ленте МС	-//-	С	цинк	2,5	7-15	до 24
32	Моногард МС	-//-	С	цинк	1,5-2,0	7-15	до 24
33	Моногард ІІМ	-//-	Л	цинк	2,5	7-15	18-24
34	Актрафан НМ	-//-	Л	цинк	0,5	3-12	до 24
35	Протафан МС	-//-	С	білок	1,5	3-12	до 24
36	Протафан НМ	-//-	Л	білок	1,0-1,5	3-12	16-24
37	Протафан НМ	-//-	Л	білок	1,0-1,5	3-12	16-24
38	Хумінсулін	Ліллі	Л	білок	0,5-1,0	3-10	18-20
39	Базал НПХ	-//-	Л	білок	1,0	4-12	18-20
40	Ілетін ІІ	-//-	С	цинк	1,0-2,0	4-16	17-22
41	Ілетін ІІ Л	-//-	С	цинк	1,0-3,0	4-16	18-26
42	Хумулін Н/НПХ	-//-	Л	білок	1,0	4-12	18-20
43	Хумулін Н/НПХ	-//-	Л	білок	1,0	4-12	18-20
44	Хумулін Л	-//-	Л	цинк	2,0	3-16	до 24
45	Інсуман-Базал НМ	Авент.	Л	білок	1,0	4-12	до 20
46	Інсуман-Базал НМ	-//-	Л	білок	1,0	4-12	до 20
47	Берлінсулін Н базаль	Б Хемі	Л	білок	1,0-1,5	4-12	16-24
48	Берлінсулін Н базаль	-//-	Л	білок	1,0-1,5	4-12	16-24
49	Л-інсулін СНК	-//-	С	цинк	1,5-2,5	3-16	до 18
50	Хомофан 100	Плива	Л	білок	1,5	4-12	до 24
51	Хомолонг 40	-//-	Л	цинк	2,5	3-15	до 22
52	Мініленте СПП	-//-	С	цинк	1,0-2,5	3-10	до 16

53	Інсулонг СПП	-//-	С	цинк	2,5	3-15	до 22
54	Ленте ВО-С	Майкоп	С	цинк	2,0	3-16	до 24
55	Семіленте ВО-С	-//-	С	цинк	1,0-1,5	2-8	8-12
56	Брінсулміді МС	Бринц.	С	цинк	2,5	4-15	до 24
57	Брінсулміді Ч	-//-	Л	цинк	2,5	3-16	до 24
58	Пенсулін СС	-//-	С	білок	1,5	3-12	до 24
59	Пенсулін ЧС	-//-	Л	білок	1,0-2,0	3-12	18-24
60	Протафан НМ Пенфіл	-//-	Л	цинк	1,5	4-12	до 24
4. Інсуліни тривалої дії							
61	Ультраленте МС	Норд.	Т	цинк	4,0	10-24	до 36
62	Ультратард НМ	-//-	Л	цинк	3,0-4,0	8-24	24-28
63	Хумулін У (ультраленте)	Ліллі	Л	цинк	3,0	10-18	24-28
64	Лантус (гларгін)	Авент.	Л	білок	1,0	4-24	24-29
65	Лантус (гларгін)	-//-	Л	білок	1,0	4-24	24-29
66	Ультраленте ВО-С	Майкоп	С	цинк	1,0-3,0	10-24	24-30
5. Інсуліни змішаної дії							
67	Мікстард НМ 10 (10:90)	Норд.	Л	білок	0,5	2-8	12-24
68	Мікстард НМ 20 (20:80)	-//-	Л	білок	0,5	2-8	12-24
69	Мікстард НМ 30 (30:70)	-//-	Л	білок	0,5	2-8	12-24
70	Мікстард НМ 40 (40:60)	-//-	Л	білок	0,5	2-8	12-24
71	Мікстард НМ 50 (50:50)	-//-	Л	білок	0,5	2-8	12-24
72	Хумулін М1 (10:90)	Ліллі	Л	білок	0,5	1,5-9	16-18
73	Хумулін М2 (20:80)	-//-	Л	білок	0,5	1,5-8	14-16
74	Хумулін М3 (30:70)	-//-	Л	білок	0,5	1,5-8,5	14-15
75	Хумулін М4 (40:60)	-//-	Л	білок	0,5	1-8	14-15
76	Депо-Н15 Інсулін (15:85)	Авент.	Л	білок	0,5-1,0	1-6	11-20
77	Депо-Н Інсулін (25:75)	-//-	Л	білок	0,5-1,0	3-6	12-18
78	Інсуман-Комб НМ (50:50)	-//-	Л	білок	0,5	3-5	12-14
79	Інсуман-Комб НМ (50:50)	-//-	Л	білок	0,5	3-5	12-14
80	Інсуман-Комб НМ (25:75)	-//-	Л	білок	0,5-1,5	4-6	14-16
81	Інсуман-Комб НМ (25:75)	-//-	Л	білок	0,5-1,5	4-6	14-16
82	Інсуман-Комб НМ (15:85)	-//-	Л	білок	1,5	4-8	18-20
83	Інсуман-Комб НМ (15:85)	-//-	Л	білок	1,5	4-8	18-20
84	Берлінсулін Н (10:90)	Б Хемі	Л	білок	0,5	2-8	до 18
85	Берлінсулін Н (10:90)	-//-	Л	білок	0,5	2-8	до 18
86	Берлінсулін Н (20:80)	-//-	Л	білок	0,5	2-8	до 14
87	Берлінсулін Н (20:80)	-//-	Л	білок	0,5	2-8	до 14
88	Берлінсулін Н (30:70)	-//-	Л	білок	0,5	2-8	до 14
89	Берлінсулін Н (30:70)	-//-	Л	білок	0,5	2-8	до 14
90	Берлінсулін Н (40:60)	-//-	Л	білок	0,5	2-8	до 14
91	Берлінсулін Н (40:60)	-//-	Л	білок	0,5	2-8	до 14

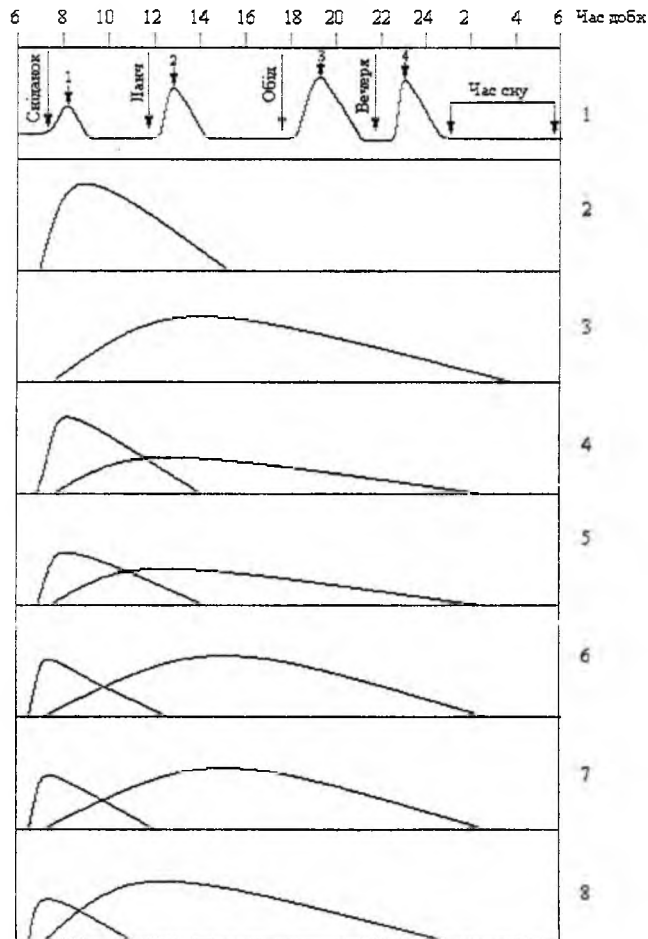


Рис. 4. Динаміки дії природньої секреції інсуліну (1); інсуліну короткої дії Актрапід НМ (2); інсуліну проміжної дії Протафан НМ (3); змішаних інсулінів: Микстарл 50/50 НМ (4); Микстарл 40/60 НМ (5); Микстарл 30/70 НМ (6); Микстарл 20/80 (7); Микстарл 10/90 НМ (8) [14].

Висновки

1. Розглянуто та піддано аналізу 302 джерела інформації з проблем цукрового діабету та лікарських засобів його лікування.

2. Розглянуто історію хвороби, анатомо-фізіологічні та біохемічні дані, роль глюкози та

хемії її перетворень в процесі життєдіяльності організмів, причини виникнення, епідеміологію, класифікацію, клінічні симптоми і біохемію, діагностику, основні принципи лікування (дієтотерапія, фармакотерапія, інсулінотерапія) цукрового діабету, діабетичні ангіопатії та нейропатії, хемічні формули деяких пероральних цукрознижуючих препаратів.

Література

1. Алан Л., Рубин П. *Диабет для «чайников». Diabetes For Dummies.* – 2-е изд. – Москва: Диалектика, 2006. – С. 496. – ISBN 0-7645-6820-5.
2. Алексеев А.И., Шимонко И.Т., Орлов О.Б. Механизм лечебного действия вод типа Нафтуси // *Здравниці України.* – 1997. – № 3. – С. 16-18.
3. Амосова Е.Н. Сахарный диабет и ИБС // *Журнал АМН України.* – 2000. – Т. 6. – С. 508-517.
4. Андреев Л.В., Спрыгин М.В. Методы и эффективность лечения больных сахарным диабетом на курорте Трускавец // *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры.* – 1971. – № 4. – С. 31-36.
5. Антонюк М.В., Иванова И.Л., Хасина Э.И. Влияние внутреннего приема углекислых минеральных вод на обмен липидов и углеводов при развитии экспериментального ожирения // *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры.* – 1996. – № 1. – С. 23-25.
6. Анциферов М. Б., Майоров А. Ю., Ристич С. Глюкодинамика и фармакокинетика аналога инсулина (Хумалого) у больных инсулинзависимым сахарным диабетом // *Клиническая фармакология и терапия.* – 1997. – Т. 6, №1. – С. 68-70.

7. Астамирова Х.С., Ахманов М.С. Настольная книга диабетика. – Москва-Санкт Петербург: Издательский дом «Нева», ОЛМА-Пресс. – 383 с. – Первое издание – 1998; второе издание 1999;
8. Астамирова Х.С., Ахманов М.С. Настольная книга диабетика. – Издание во второй редакции. – Москва: ЭКСМО-Пресс. – 2000-2003гг., 395 с.
9. Ахманов М. Вода, которую мы пьем. – Санкт Петербург: Невский Проспект. – 2002. – 189 с.
10. Ахманов М. Диабет в пожилом возрасте. – Санкт Петербург: Невский Проспект. – 2000 – 2002. – 179 с.
11. Ахманов М. Диабет – не приговор. О жизни, судьбе и надеждах диабетиков. – Санкт Петербург: Невский Проспект. – 2003. – 192 с.
12. Ахманов М. Диабет: стратегия выживания. – Санкт Петербург. – Фолио-Пресс. – 1999. – 287 с.
13. Ахманов М. Сладкое без сахара. – Санкт Петербург. – Теса. – 2002. – 32 с.
14. Астамирова Х.С., Ахманов М.С. Настольная книга диабетика. – Москва: Эксмо, 2008. – 320 с. – Библиогр.: с. 305-310 (63 наим.). – Словарь терминов: с. 311-316. – ISBN 978-5-699-04658-4.
15. Атабек А.А. Несахарный диабет. – Москва, 1951.
16. Балаболкин М.И. Диабетология. – Москва: Медицина, 2000. – 512 с.
17. Балаболкин М. И. Полноценная жизнь при диабете. – Москва. – Универсум Паблишинг. – 1995. – 112 с.
18. Балаболкин М. И. Сахарный диабет. Как сохранить полноценную жизнь. – Москва: издание журнала «На боевом посту» внутренних войск МВД. – 1998. – 288 с.
19. Баранов В.Г. К вопросу о показаниях к лечению диабета инсулином и методика его применения. – Врач. Газета, 1926. – № 19. – С. 937.
20. Баранов В.Г., Беккер С.М., Уголева С.В. Сахарный диабет и беременность. – Пробл. эндокринолог., 1975. – №2. – С.3.
21. Беккер С.М. Патология беременности. – Ленинград, 1975.
22. Бергер М., Старостина Е.Г., Йоргенс В. Практика инсулинотерапии. 1-е рус. изд. Berlin, Springer-Verlag, 1995.
23. Біологічна хімія з біохімічними методами дослідження: Підручник / О.Я. Склярів, Н.В. Фартушок, Л.Д. Сойка, І.С. Смачило. – Київ: Медицина, 2009. – 352 с.: іл. (42 рис.). – Табл. 39. – 15.5. Коагуляційний гемостаз. Схема згортання крові: с. 327-331; 10.11. Регуляція обміну вуглеводів. Гіпотата гіперглікемії: с. 221-223; Патології вуглеводного обміну. Спадкові порушення обміну та глікогену: с. 223-231. – Запитання та завдання для самоконтролю: в кінці гл. – Тестові завдання: в кінці гл. – Практичні завдання: в кінці гл. – Бібліогр.: с. 344 (15 назв). – ISBN 978-966-10-0-050-5.
24. Біохімічні показники в нормі і при патології / Д.П. Бойків, Т.І. Бондарчук, О.Л. Іванків та ін. / За ред. О.Я. Склярів. – Київ: Медицина, 2007. – 320 с.: іл. (9 рис.). – Табл. 163. – Предм. покаж.: с. 304-314. – Бібліогр.: с. 315-318 (44 назви). – ISBN 966-8144-16-3.
25. Бобырев Ю.А., Турова Е.А., Дидковская А.Г. Бальнеотерапия сахарного диабета // Военно-медицинский журнал. – 2000. – № 1. – С. 31-34.
26. Бобрівник Л. Д., Руденко В. М., Лезенко Г. О. Органічна хімія: підручник. – Київ: Ірпінь: ВТФ «Перун», 2005. – 544 с.
27. Богомолов В.Н. Минеральные воды для питьевого лечения // Курортология и физиотерапия. – Москва: Медицина, 1985. – С. 214-225.
28. Бондар П.М., Михальчишин Г.П. Актуальні питання діагностики та лікування цукрового діабету // Журнал сучасного лікаря. Мистецтво лікування. — 2003. – № 1. – С. 51-55.
29. Болезни органов эндокринной системы / Под ред. акад. РАМН И.И. Дедова. – Москва: Медицина, 2000. – 568 с.
30. Ботвинева Л.А., Полушина Н.Д., Фролков В.К. Эффекты сочетанного приема минеральной воды с аскорбиновой кислотой в рутинном эксперименте и клинике // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2000. – № 2. – С. 31-34.
31. Брусенская И. В. Все о диабете. – Ростов-на-Дону, - Москва. – Феникс, АСТ. – 1999. – 320 с.
32. Брэнкенридж Б. П., Долинар Р. О. Диабет 101. (перевод с англ.). – Москва – Вильнюс: Полина. – 1996. – 190 с.
33. Бубнова М.М., Мартынова М.И. Сахарный диабет у детей. – Москва, 1963.
34. Будрейко Е. А. Интенсифицированная инсулинотерапия с использованием аналогов инсулина у детей и подростков, больных сахарным диабетом // Эндокринологія. – 2006. – Т. 11, №2, С. 251.
35. Вейсинь У., Линн У. Диабет: новый взгляд. – Москва – Санкт Петербург. – издательский дом «Нева», «ОЛМА-Пресс». – 2000. – 157 с.
36. Верещагіна Н.Я., Горіх Г.О. Застосування мінеральної води Збручанського родовища в лікуванні захворювань внутрішніх органів // Вісник наукових досліджень. – 1999. – № 3. – С. 34-36.
37. Виктор З. Клиническая нефрология / Пер. с польск. – Варшава, 1968.
38. Вилунас Ю. Г. Рыдающее дыхание против диабета. Санкт Петербург: Весь. – 263 с.

39. **Винокуров Ю.В., Владимиров Н.Ф.** Динамика гликемии, глюкозурии и массы тела у больных сахарным диабетом в условиях курортного лечения // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 1986. – № 2. – С. 41-43.
40. **Вихерт А.М., Соколова Р.И.** Диабетический гломерулосклероз. – Арх. Патол., 1972. – Т. 34. - №2. – С. 3.
41. **Внутренние болезни:** Под ред. проф. Г.И. Бурчинского, изд. 2-е, испр. и доп. – Київ: Вища школа, 1981. – 768 с.
42. **Вопросы теории и практики фармацевтического обслуживания больных основными нозологиями в условиях страховой медицины /** Немченко А. С., Панфилова А. Л., Подколзина М. В., и др // Провизор. – 1998. - №21. – С. 18-21
43. **Геллер Л.И.** Патология внутренних органов при сахарном дабете. – Москва, 1975.
44. **Гольбер Л.М.** Диабет несахарный // БСЭ. – Т.8. – Москва: Сов. энциклопедия, 1972. – С. 222.
45. **Гольбер Л.М.** Диабет сахарный // БСЭ. – Т.8. – Москва: Сов. энциклопедия, 1972. – С. 222.
46. **Гонський Я. І., Максимчук Т. П., Калинська М. І.** Біохімія людини: Підручник. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2002. – 744с.
47. **Грицак Л.Я.** Роль курортних чинників у корекції дисбалансу у системі антиоксидантного захисту організму хворих на цукровий діабет // Медицинская реабилитация, курортология и физиотерапия. – 2001. – № 2. – С. 43-44.
48. **Грессор М.** Диабет. Многое зависит от вас. (перевод с англ.). – Санкт Петербург. – Норинт. – 2000. – 62 с.
49. **Губергриц А. Я., Линеvский Ю. В.** Лечебное питание. – Киев: Выща школа, 1989.
50. **Губський Ю. І.** Біологічна хімія: Підручник. – Київ-Тернопіль: Укрмедкнига, 2000. – 508с.
51. **Губський Ю.І.** Біоорганічна хімія: Підручник. – Київ-Вінниця: Нова книга, 2007. – 432 с. – ISBN 978-966-382-045-3.
52. **Гугалан М.Ф., Соловьева А.И.** Как быть здоровым. – 3-е изд. – Москва: Советский спорт, 2005. – 464 с.
53. **Гурвич М.М.** Диетолог отвечает на вопросы. – Москва: Знание, 1982. – 96 с.
54. **Гурвич М. М.** лечебное питание при сахарном диабете. – Москва. – Советский спорт. – 2001. – 285 с.
55. **Давыдова О.В., Турова Е.А., Теняева Е.А.** Бальнеотерапия сахарного диабета // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 1994. – № 2. – С. 44-51.
56. **Данилова Л. А.** Анализы крови и мочи. Санкт Петербург. – Деан. – 1999. – 127 с.
57. **Дедов И.И., Анциферов М.Б., Галстян Г.Р.** Обучение больных сахарным диабетом. Москва, 1999.
58. **Дедов И., Йоргенс В., Старостина Е.** Книга о сахарном диабете. Руководство для больных сахарным диабетом, получающих инсулин. 1-е рус. изд. Mainz, Kirchheim-Verlag; 1990.
59. **Диабет: Лучшие методы лечения /** Сост. Н.А. Данилова. – Санкт-Петербург: Вектор, 2008. – 158 с. – Приложение: табл.: с. 146-157. – ISBN 5-9684-0573-2.
60. **Диабет /** Под ред. Р. Уильямса // Пер. с англ. – Москва, 1964. – С. 548.
61. **Диабет от А до Я** (перевод с англ.). Санкт Петербург. – ЭЛБИ-СПб. – 20003. – 203 с.
62. **Диабет сахарный /** В.Г. Баранов, К.А. Великанов, В.Г. Второва и др. // Большая медицинская энциклопедия. – Москва: Сов. энциклопедия, 1977. – Т.7. – С. 227-241.
63. **Добжанский Т.** Вопросы внутренней патологии у психически больных / Пер. с польск. – Москва, 1973.
64. **Добжанская А.К.** Психические и нейрофизиологические нарушения при эндокринных заболеваниях. – Москва, 1973.
65. **Эндокринологія /** Боднар П. М., Приступок О. М., Щербак О. В., та ін.; за ред.. проф. П. М. Боднара. – Київ: Здоров'я, 2002. – 512 с.
66. **Эндокринологія /** За ред. Проф. П.М. Боднара. – Київ: Здоров'я, 2002. – 512 с.
67. **Ефимов А. С., Боднар П. Н., Зелинский Б. А.** Эндокринология. – Київ: Вища шк., 1983. -328 с.
68. **Ефимов А.С.** Диабетические ангиопатии. – Киев, 1973.
69. **Ефимов А.С.** Диабет стероидный // Большая медицинская энциклопедия. – Москва: Сов. энциклопедия, 1977. – Т.7. – С. 241.
70. **Ефимов А.С., Скробонская Н.А.** Клиническая диабетология. – Київ: Здоров'я, 1998. – 320 с.
71. **Ефимов А. С., Скробонская Н. А.** Клиническая диабетология. – Київ: Здоров'я, 1998. – 329 с.
72. **Жирова І. В.** Методичні підходи до медикаментозного забезпечення хворих цукровим діабетом в умовах медичного страхування – Автореф.
73. **Жирова І. В., Немченко А. С.** Використання фармакоекономічних методів аналізу схем лікування цукрового діабету / Метд. реком. – Харків: НфаУ, 2003. – 24 с.
74. **Жирова І. В., Немченко А. С., Карамішев Д. В.** Методичні рекомендації з розробки формулярів та страхових переліків лікарських засобів для лікування цукрового діабету // Харків: НфаУ, 2003. – 23с.

75. **Жирова І. В., Немченко А. С., Карамішев Д. І.** Проблеми медикаментозного забезпечення хворих на цукровий діабет // Тези допов. наук. конф. «Фармація ХХІ століття». – Харків: Вид-во НФаУ. – 2002. – с. 90.
76. **Жирова І. В., Немченко А. С.** Методологічні аспекти медикаментозного забезпечення хворих на цукровий діабет в умовах переходу до бюджетно-страхової медицини // Мат. V Нац. з'їзду фармацевтів України «Досягнення сучасної фармації та перспективи її розвитку у новому тисячолітті». Харків: Вид-во УкрФА. – 1999. – С. 79-80.
77. **Жирова І. В., Немченко А. С.** Розробка фармакоеконімічних методів визначення страхового переліку та стандартів едікаментозної допомоги хворим на цукровий діабет // мат. науко-практ. конф. «Вчені України – вітчизняній фармації» - Харків: Вид-во НФАУ. – 2000. – С. 363-364.
78. **Жирова І. В., Немченко А. С.** Фармакоеконімічні аспекти лікарського забезпечення хворих на цукровий діабет // тези допов. наук. конф. молодих вчених та студентів. – Харків: Вид-во НФАУ. 2001. – С.90.
79. **Жирова І. В., Немченко А. С.** Фармакоеконімічні дослідження лікування цукрового діабета // Ліки України. – 2002. – №6. – С. 50-52.
80. **Жуковский М.А.** Детская эндокринология. – Москва, 1971.
81. **Захаров Ю. А.** Диабет – от отчаяния к надежде // Москва. – Яуза. – 2000. – 220 с.
82. **Захаров Ю. А.** Диабет. Новая методика лечения // Санкт Петербург. – Питер. – 2002. – 544 с.
83. **Захаров Ю. А., Корсун В. Ф.** Диабет // Москва. – ПБОЮЛ Гарнов. – 2002. – 506 с.
84. **Зелинский Б.А., Фищук О.А., Сивак П.А.** Эффект комбинированной терапии на оксигенацию периферических тканей у больных сахарным диабетом на курорте Хмельник // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 1992. – № 1. – С. 33-35.
85. **Зернов Н.Г., Федорова Е.В.** Внутреннее употребление минеральных вод у детей // Педиатрия. – 1980. – № 8. – С. 51-55.
86. **Зубкова С.Т., Самосюк И.З., Зубкова Е.В.** Физиотерапия, бальнеотерапия и гомеопатия в лечении эндокринных заболеваний. - К., 2001. – 164 с.
87. **Йойриш Н.П.** Лікувальні властивості меду і бджолиної отрути. – Київ: Держмедвидав, 1960. – 192 с.
88. **Казьмин В. Д.** Лечение сахарного диабета народными средствами // Ростов-на-Дону. – Владис. – 2001. – 63.
89. **Казьмин В. Д.** Сахарный диабет. Как избежать осложнений и продлить жизнь // Ростов-на-Дону. – Феникс.- 2000. – 313 с.
90. **Как жить с диабетом.** Советы для подростков с сахарным диабетом, а также для родителей больных детей. Брошюра / Москва. – 1995. – 25 с.
91. **Калугін В.А., Гараздюк І.В., Пішак В.П.** Лікувальні властивості пляшкової мінеральної води «Збручанська» при внутрішньому вживанні // Нове у діагностиці та лікуванні захворювань органів травлення. – Вінниця, 1993. – С. 86.
92. **Каткова М. С.** Как с диабетом быть гурманом. Брошюра // Санкт Петербург. – Санкт Петербургское диабетическое общество. – 1994. – 53 с.
93. **Капитаненко А.М.** Профилактика болезней поджелудочной железы. – Москва: Знание, 1985. – 96 с.
94. **Катеринчук В. І.** Найтипівіші помилки в діагностиці і лікуванні цукрового діабету типу 2. Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава 1(7) 2008 / лікарю-практику.
95. **Кило Ч., Уильямсон Дж.** Что такое диабет? Факты и рекомендации / пер. с англ. С. Kilo and J. R. Williamson “Diabetes. The Facts Let You Regain Control of You Life”, 1987. – Москва: Мир, 1993. – 135 с.
96. **Клініко-імунологічна оцінка ефективності курортного лікування хронічних запальних захворювань гепатобіліарної системи / Єпішин А.В., Бугай Б.Г., Кузьмич Ю.П. та ін. // Нове у діагностиці та лікуванні захворювань органів травлення. – Вінниця, 1993. – С. 77-78.**
97. **Клименко М. В., Жирова І. В.** Аналіз асортименту антидіабетичних лікарських засобів // мат. студ. наук. конф. – Харків: Вид-во НФАУ. – 2000. – С. 89.
98. **Клиническая эндокринология.** Руководство / Н. Т. Старкова. — издание 3-е, переработанное и дополненное. – Санкт-Петербург: Питер, 2002. – С. 209. – 576 с. – («Спутник Врача»). – ISBN 5-272-00314-4.
99. **Клиническая патофизиология:** Учеб. пособие для студентов вузов / Алмазов В. А.. – издание 3-е, переработанное и дополненное. – Санкт-Петербург гос. мед. ун-т им. И. П. Павлова; Москва: ВУНМЦ: Питер, 1999. – С. 209–213.
100. **Клячко В.Р., Богданович Н.К.** Диабет // Большая медицинская энциклопедия. – Москва: Сов. энциклопедия, 1977. – Т.7. – С. 222-226.
101. **Клячко В.Р.** Диабет несахарный // Большая медицинская энциклопедия. – Москва: Сов. энциклопедия, 1977. – Т.7. – С. 225-226.
102. **Князев Ю. А., Никберг И. И.** сахарный диабет. – Москва: Медицина, 1989. – 143 с.

103. **Когоут П., Павличкова Я.** Диета при сахарном диабете / пер. с чешс. – Москва. – Крон-Пресс. – 1998. – 142 с.
104. **Колесник К.Э.** Бальнеотерапия как этап санаторно-курортного лечения у детей с сахарным диабетом // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2003. – № 4. – С. 26-30.
105. **Концепция страховой рецептуры в Украине** / Немченко А. С., Подколзина М. В., Жирова И. В. и др. // В кН.: VII Конгресс фармацевтов и медиков. – Ялта, 2000. – С. 23-26.
106. **Корнєєв Б.І.** Реабілітація хворих на хронічний некалькульозний холецистит з використанням мінеральної води Збручанського родовища // Мат-ли симпозиуму «Актуальні питання реабілітації гастроентерологічних хворих» – Чернівці, 1996. – С. 175-177.
107. **Костур З.В., Томашевский Я.И., Мищук В.Г.** Эффективность лечения больных сахарным диабетом на курорте Моршин // Тез. докл. IV респ. конф. «Санаторно-курортное лечение больных сахарным диабетом». – Миргород, 1987. – С. 181-183.
108. **Кохен М.** Сахарный диабет. Краткое руководство по лечению. Москва, 1997.
109. **Крашеница Г.М., Ботвинева Л.А., Гринзайд Ю.М., Якушенко О.А.** Динамика некоторых лабораторных показателей у больных инсулинзависимым сахарным диабетом при курортном лечении // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры. – 1997. – № 6. – С. 28-30.
110. **Крашеница М. Г.** Курортное лечение сахарного диабета. – Ставрополь. – Ставропольское книжное издательство. – 1986. – 109 с.
111. **Крис Мак-Лафлин.** Диабет. Помощь больному. Практические советы. / пер. с англ. – Москва: Аргументы и факты, Аквариум, 1998. – 140 с.
112. **Кто и что в мире диабета.** Справочник под общей редакцией А. М. Кричевского. – Москва: Арт Бизнес Центр, 2001. – 160 с.
113. **Лаптенюк Л. В.** Пособие для больных сахарным диабетом. – Минск: Беларусь, 1989. – 144с.
114. **Ластухін Ю. О., Воронов С. А.** Органічна хімія: Підручник. – Львів: Центр Європи, 2001. – 864 с. – ISBN 966-7022-19-6.
115. **Лейтес С.М., Лаптева Н.Н.** Очерки по аптофизиологии обмена веществ и эндокринной системы. – Москва, 1967.
116. **Лифляндский В. Г., Закревский В. В., Андропова М. Н.** Лечебные свойства пищевых продуктов. (в двух томах.). – Санкт Петербург: Азбука. – 1997. – 335 с.
117. **Лодевик П. А., Биерманн Д., Тухей Б.** Мужчина и диабет (пер. с англ.). – Москва – Санкт Петербург: Бином, Невский Диалект, 2001. – 203 с.
118. **Лушникова Л.А.** К распознаванию почечного диабета. – Казанск. мед. журн., 1962. – № 3. – С. 54.
119. **Маловичко А.** Очищение и лечение эндокринной системы народными методами. Сахарный диабет. – Санкт Петербург: Респекс, 1999. – 175 с.
120. **Маньковський Б.М.** Сучасні підходи до проведення цукрознижуючої терапії цукрового діабету 2 типу // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2002. – № 3. – С. 33-39.
121. **Мартынов Ю.С., Сучкова И.А.** Особенности течения нарушений мозгового кровообращения при сахарном диабете. – Журн. невропат. и психиат., 1968. – Т. 68. – В. 7. – С. 972.
122. **Медицинская химия: Учебник** / Калибабчук В. А., Грищенко Л. И., Галинская В. И., и др. / Под ред. Калибабчук В. А.– Киев: Медицина, 2008. – 400 с. – ISBN 978-966-8144-90-5.
123. **Медична хімія: Підручник** / В.О. Калібабчук, Л.І. Грищенко, В.І. Галинська та ін. / Під ред. В.О. Калібабчук. – Київ: Інтермед, 2006. – 460 с. – ISBN 966-96192-3-8.
124. **Мехтиева З.Х.** Изменение нервной системы при сахарном диабете. – Баку, 1973.
125. **Михайлов В. В.** Основы патологической физиологии: Руководство для врачей. / Б. М. Сагалович. – Москва: Медицина, 2001. – С. 117–124. – 704 с. – ISBN 5-225-04458-1.
126. **Миронович Л. М., Мардашко О. О.** Медична хімія: Навч. посібник. – Київ: Каравела, 2008. – 168 с. – ISBN 966-8019-69-5.
127. **Мірошніченко С.А.** Цукровий діабет: Правильне харчування перемагає хворобу. – Донецьк: ТОВ ВКФ «БАО», 2008. – 240 с. – Пер. з рос. І.Г. Данилюка. – ISBN 978-966-338-811-3 (укр.); ISBN 978-966-338-581-5 (рос.).
128. **Многотомное руководство по внутренним болезням** / Под ред. Е.М. Тареева. – Ленинград, 1966. – Т. 7. – С. 279.
129. **Многотомное руководство по внутренним болезням** / Под ред. Е.М. Тареева. – Ленинград, 1966. – Т. 7. – С. 399.
130. **Мороз А. С., Луцевич Д. Д., Яворська Л. П.** Медична хімія. – Вінниця.: НОВА КНИГА, 2006. – 776 с. – ISBN 966-8609-53-0.

131. Назарчук И.И., Кузнецова Е.Ф., Бринь Г.А. Опыт применения минеральной воды Збручанского месторождения при функциональных расстройствах желчевыводящей системы // Нове у діагностиці та лікуванні захворювань органів травлення. – Вінниця, 1993. – С. 149.
132. Немченко А. С., Жирова И. В. Вопросы разработки страхового перечня антидиабетических лекарственных средств // Мат. научно-практ. конф. «Актуальні проблеми фармацевтично маркетингу». Харків, основа – 1999. – С. 27.
133. Немченко А. С., Жирова І. В., Карамішев Д. І. Фармакоєкономічні питання медикаментозного забезпечення хворих на цукровий діабет // мат. наук.-практ. конф. «Здобутки та перспективи розвитку управління фармацевтичними організаціями в умовах ринкової економіки». Харків: Вид-во НфаУ, 2003. – С. 209-214.
134. Немченко А. С., Жирова І. В. Маркетингове дослідження антидіабетичних лікарських засобів // Вісник фармації. – 2003. -№1. – С. 59-62.
135. Немченко А. С., Жирова І. В. Методологічні аспекти фармакоєкономіки // Клін. фармація. – 2002. – Том 6, №2. – С. 4-8.
136. Нестерова Л.Н., Титовский В.И. О предварительных результатах исследования минеральной воды «Сатановская» // Физические и курортные факторы и их лечебное применение. – Москва. 1975. – С. 28 – 32.
137. Ніжник Г.П. Фармацевтична хімія: Підручник. – Київ: Медицина, 2010. – 352 с. – ISBN 978-617-505-031-6.
138. Николайчук Л. В. Лечебное питание при сахарном диабете. – Минск: Современное слово, 1998. – 285 с.
139. Николайчук Л. В. Лечение сахарного диабета растениями. – Минск: Современное слово, 1998. – 255 с.
140. Новодран О.В., Нікіпелова О.М., Беленький К.Е. Сучасний стан, вивченість та перспектива використання мінеральних вод Хмельницької області // Медицинская реабилитация, курортология и физиотерапия. – 2001. – № 2. – С. 36-40.
141. Нора Танненхаус. Как победить сахарный диабет / пер. с англ. Nora Tannenhaus “What you can do about diabetes”. – Москва: Крон-Пресс, 1997. – 156 с.
142. Онипко В. Д. Книга для больных сахарным диабетом. Профессионально о важном. – Санкт Петербург: Весь, 2001. – 192 с.
143. Органічна хімія: Підручник / В.Я. Чирва, С.М. Ярмолюк, Н.В. Толкачова, О.С. Земляков. – Львів: БаК, 2009. – 996 с. – ISBN 966-7065-87-4.
144. Оржешковский В.В., Оржешковский В.М. Физиотерапия сахарного диабета // Вестник физиотерапии и курортологии. – 2000. – Т. 4. – С. 46-52.
145. Орлов О.Б., Парахоняк Н.М. Гормономодулююча дія мінеральної води Нафтуса як основа ефективності санаторно-курортного лікування хворих на цукровий діабет // Лікарська справа. – 2002. – № 7. – С. 73-76.
146. Основы нефрологии / Под ред. Е.М. Тареева. – Москва, 1972. – Т.1. – С. 289.
147. Остороухова Е. Н. Правильное питание при сахарном диабете. – Москва – Санкт Петербург: Диля, 2002. – 158 с.
148. Питание для диабетиков: Вкусное и здоровое питание для всей семьи (перевод с нем.). / М. Тойлер и др. – Москва: Кристина и К, 1996. – 176 с.
149. Питер Дж. Уоткинс. Сахарный диабет. ABC of Diabetes / М. И. Балаболкина. – 2. – Москва: Бином, 2006. – Р. 15. – 134 с.
150. Поджелудочная железа: Лучшие методы лечения / Сост. В.Ф. Ильин. – Санкт-Петербург: Вектор, 2008. – 120 с. – ISBN 978-5-9684-0991-1.
151. Пола Бриско. Диабет. Вопросы и ответы / пер. с англ. – Москва, Крон-Пресс, 1997. – 201 с.
152. Полушина Н.Д., Ботвинева Л.А., Фролков В.К. Изменения тканевой чувствительности к инсулину под влиянием минеральной воды // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры. – 1999. – № 6. – С. 16-19.
153. Попова Ю.С. Сахарный диабет: Самые эффективные методы лечения. – Санкт-Петербург: Изд-во «Крылов», 2010. – 160 с. – ISBN 978-5-9717-0699-1.
154. Популярно о питании / А.И. Столмакова, И.О. Мартынюк, Б.М. Штабский и др. / Под ред. А.И. Столмаковой, И.О. Мартынюка. – Київ: Здоров'я, 1989. – 272 с.
155. Прихожан В.М. Поражение нервной системы при сахарном диабете. – Москва, 1973.
156. Радкевич В. Сахарный диабет. – Москва: Грэгори, 1998. – 316 с.
157. Ротасенко А.П., Дейнега І.П., Холявко Н.В., Мельник М.І. Функціональний стан нирок при лікуванні мінеральною водою родовища Карпати // Науковий вісник Ужгородського університету. Сер. Медицина. – 2001. – Вип. 15. – С. 96-98.

158. **Руководство по клинической эндокринологии** / Под ред. В.Г. Баранова. – Ленинград, 1977. – С. 209.
159. **Руководство по клинической эндокринологии** / Под ред. В.Г. Баранова. – Ленинград, 1977. – С.44.
160. **Руководство по эндокринологии** / Под ред. Б.В. Алешина и др. – Москва, 1973.
161. **Руководство по эндокринологии** / Под ред. Б.В. Алешина и др. – Москва, 1973. – С.88.
162. **Румер-Зараев М.** Диабет // Звезда. – 2000. - № 2.
163. **Румянцева Т.** Диабет. Диалог с врачом. – Санкт Петербург: Литера, 1999. – 350 с.
164. **Санаторно-курортное лечение больных сахарным диабетом.** / Ефимов А.С., Ткач С.Н., Скробонская Н.А. и др. // Київ: Альтпрес, 2001. – 224 с.
165. **Сахарный диабет.** Доклад комитета экспертов ВОЗ. – Женева, ВОЗ, 1966. – Сер. техн. докл. - №310.
166. **Сахарный диабет** / Под ред. В.Р. Клячко, Москва, 1974.
167. **Сахарный диабет у детей** / Под ред. Ю.А. Князева, Москва, 1976.
168. **Серов В.В.** Диабетическая микроангиопатия по данным клиники и биопсии (почки и кожа). – Арх. Патол., 1972. – Т.34. - №2. – С.15.
169. **Скляров Я.П.** О механизме действия минеральной воды Трускавецкого источника «Нафтуся» // Природные лечебные факторы курорта Трускавец. – Трускавец-Львов, 1968. — С. 8-9.
170. **Смолянский Б. Л., Лифляндский В. Г.** Сахарный диабет – выбор диеты. – Москва – Санкт Петербург: Издательский дом «Нева», «ОЛМА-Пресс», 2003. – 157 с.
171. **Соболик Тетяна.** Споживаючи фруктозу – старіємо // Газета «Репортер» за 15 травня, 2008. – № 20 (365).
172. **Соматоневрологические синдромы** / Под ред. Мартынова, Москва, 1976.
173. **Софер Л., Дорфман Р., Гебрилав Л.** Надпочечные железы человека / Пер. с англ. – Москва, 1966. – С. 124.
174. **Ставицкий В. Б.** Диетическое питание больных сахарным диабетом. Советы диетолога. – Ростов-на-Дону: Феникс, 2002. – 95 с.
175. **Старостина Е.Г.** Интенсивная инсулинотерапия при сахарном диабете I типа. Клиническая фармакология и терапия. – 1993. - № 3. – С. 58-63.
176. **Талантов В.В.** Диабет почечный // Большая медицинская энциклопедия. – Москва: Сов. энциклопедия, 1977. – Т.7. – С. 226-227.
177. **Таланов В. В., Тусов В. В., Филимонов В. А.** Травы... Травы... Травы... Лекарственные растения больному сахарным диабетом. Брошюра. – Казань, 1992. – 35 с.
178. **Тарасенко Л.М., Григоренко В.К., Непорада К.С.** Функціональна біохімія: Підручник. – 2-е вид. / За ред. Л.М. Тарасенко. – Вінниця: Нова книга, 2007. – 384 с. – ISBN 978-966-382-018-7.
179. **Тронько Н.Д., Ефимов А.С., Ткач С.Н.** Пероральные сахароснижающие препараты и тактика их применения. – Киев, 2002. – 110 с.
180. **Туркевич М.М., Владзімірська О.В., Лесик Р.Б.** Фармацевтична хімія: Підручник / За ред. Б.С. Зіменковського. – Вінниця: Нова книга, 2003. – 464 с. – ISBN 966-7890-33-3.
181. **Турова Е.А., Теняева Е.А., Головач А.В.** Физио- и бальнеотерапия сахарного диабета // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 1999. – № 6. – С. 43-48.
182. **Улащик В.С.** Физиотерапия в современной медицине, ее достижения и перспективы развития // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2003. – № 6. – С. 9-18.
183. **Уоткинс П. Дж.** Сахарный диабет / пер. с англ. – Москва – Санкт Петербург: Бином, Невский Диалект, 2000. – 96 с.
184. **Фармацевтична хімія:** Навч. посіб. – Вид. 2-ге, перероб і доп. / П.О. Безуглий, І.С. Грищенко, І.В. Українець та ін. / За загал. ред. П.О. Безуглого. – Вінниця: Нова книга, 2006. – 552 с. – ISBN 966-382-027-6.
185. **Федько Н., Жирова І.** Аналіз асортименту антидіабетичних лікарських засобів // Тези допов. студ. наук. конф. – Харків: Вид-во УкрФА. – 1999. – С. 101.
186. **Федюкович Н. И.** Современные сахароснижающие препараты. – Минск: Университетское, 1998. – 207 с.
187. **Фізіотерапевтичні та фізіопунктурні методи і їх практичне застосування** / І.З. Самосюк, В.М. Парамончик, В.П Губенко. та ін. – Київ: АЛЬТЕРПРЕС, 2001. – 316 с.
188. **Фостер Шерил.** Диабет / пер. с англ. – Москва: Панорама, 1999.
189. **Харман М.** Сахарный диабет. Метод преодоления. – Санкт Петербург: Респекс. – 141 с.
190. **Хей Луиза Л.** Исцели свою жизнь. Исцели свое тело. Сила внутри нас. – Каунас: Ltd. «Ritas», 2000. – 224с.
191. **Хюртель П., Тревис Л. Б.** Книга о сахарном диабете I типа для детей, подростков, родителей и других. – Герхардс/Франкфурт, Германия, 1992. – 211 с.

192. Цукрозамінники в харчових продуктах для хворих на цукровий діабет / М. Д. Тронько, Я.Г. Бальон, О. В. Сімуров і ін. // Журн. АМН України. – 2008. – Т. 14, № 3. – С. 470 – 483.
193. Эндокринно-обменная диагностика / Под ред. И. Пенчева // Пер. с болг. – София, 1962. – С. 53.
194. Эскин И.А. Основы физиологии эндокринных желез. – Москва, 1975.
195. **Abraira C., Colwell J., Nuttall F.** Cardiovascular events and correlates in the Veterans Affairs Diabetes Feasibility Trial. Veterans Affairs Study on Glycemic Control and Complications in Type 2 Diabetes // Arch. Intern. Med. – 1997. – Vol.157. – P. 181-188.
196. **A Desktop Guide to Type 1 (Insulin-dependent) Diabetes Mellitus.** European Diabetes Policy Group. Brussels, 1998.
197. **American Diabetes Association.** Treatment of hypertension in adults with diabetes // Diabetes Care. – 2003. – Vol. 26, Suppl. 1. – P. S80-S82.
198. **American Diabetes Association.** Standards of Medical Care in diabetes // Diabetes Care. – 2006. – Vol. 29. – S. 1, 4-S 42.
199. **Andersen J.L., Fasmussen L.M., Ledet T.** Diabetic macroangiopathy and atherosclerosis // Diabetes. – 1996. – Vol. 45, suppl. 3. – P. 91-94. П -125.
200. **Bailey C.J., Turner R.C.** Metformin // N. Engl. J. Med. – 1996. – 334. – P. 574-579.
201. **Baron J. A., Sandler R. S.** Cardiovascular events associated with rofecoxib^ final analysis of the APPROVe trial. Lancet. November 15, 2008; 372:1756-64/
202. **Bartnik M., Malberg K., Norhammar A.** Newly detected abnormal glucose tolerance: an important prediction of long-term outcome after myocardial infarction // Eur Heart J. – 2004. – Vol. 25. – P. 1990-1997.
203. **Bell E.T.** Diabetes mellitus. – Springfield, 1960.
204. **Bleuler M.** Endokrinologische Psychiatrie, в кн.: Psychiatrie der Gegenwart, hrsg. V.H.W.Gruhle, Bd 1/1 B,S. 161, B.u.a., 1964.
205. **Bloomgarden Z.T.** Treatment issues in type 2 diabetes // Diabetes Care. – 2002. – Vol. 25, № 2. – P. 390-394.
206. **Bonikowska-Zgainska M.** Influence of health resort treatment on insulin and C-peptide concentration in girls with insulin-dependent diabetes // Mater. Med. Pol. – 1996. – Vol. 28. – P. 115–131.
207. **Bristow M.R., Gilbert E.M., Abraham W.T.** For the MOCHA investigators effect of carvedilol on left ventricular function and mortality in diabetic versus non-diabetic patients with ischaemic or non-ichaemic dilated cardiomyopathy // Eur Heart J. – 1996. – Vol. 17. – P. 78.
208. **Brunelli A.** Review of modern hydrobiological approaches related to the use of bicarbonated mineral waters for the prevention of hyperketoacidosis and blood electrolyte imbalances in diabetes // Minerva Ecol. Idroclimatol. Sanit. – 1977. – Vol. 17. – P. 1-19.
209. **Cat H., Harrison D.G.** Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress // Circ. Res. – 2000. – Vol. 87. – P. 840-844.
210. **Campbell J.a.o.** Diabetogenic effect of purified growth hormone. – Endocrinology, 1950. – V. 46. – p. 273.
211. **Chehade J.M., Mooradian A.D.** A rational approach to drug therapy of type 2 diabetes mellitus // Drugs. – 2000. – Vol. 60, № 1. – P. 95-113.
212. **Conn J.W.a. Fajana S.S.** The prediabetic state. – Amer. J. Med? 1961. – V. 31. – p. 839.
213. **Cusi K., De Fronzo R.A.** Metformin: a review of its metabolic effects // Diabetes Rev. – 1998. – Vol. 6, № 2. – P. 89-131.
214. **DCCT: Diabetes Control and Complications Trial (Diabetes Control and Complications Trial Research Group)** // N. England J. Med. – 1993. – Vol. 329. – P. 977-986.
215. **Diabetes, mellitus, theory and practice / Ed. by M. Ellenberg a.H.Rifken.** – N.Y., 1970.
216. **Diabetes mellitus,** hrsg. V. H. Bibergeil u.W. Bruns, Jena, 1974.
217. **Diabetes Prevention Program Research group.** Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin // N. Engl. J. M ed. – 2002. – Vol. 346, № 6. – P. 393-403.
218. **Ditscherlein G.** Nierenveränderungen bei Diabetikern, Jena, 1969.
219. **Earryly diabetes / Ed. By R.A. Camerini-Davalos a.H.S.Cole.** – N.Y.-L., 1970.
220. **Eurich D. T., McAlister F. A., Blackburn D. F. et ai.** Benefits and Harms of antidiabetic agents in patients with diabetes and heart failure^ systematic review. BMJ. September 8, 2007; 335;497.
221. **Folsom A., Eckfeldt J., Weitzman S. et al.** Relation of carotid artery wall thickness to diabetes mellitus, fasting glucose and insulin, body size, and physical activity. Risk in Communities (ARIC) Study Investigators // Stroke. – 1994. – № 25. – P. 66-73.
222. **Gerich J.E.** Matching treatment to pathophysiology in type 2 diabetes // Clin. Ther. – 2002. – Vol. 23, № 5. – P. 646-659.
223. **Green J.R. a.o.** Hereditary and idiopathic types of diabetes insipidus, Brain, 1967. – V. 90. – p. 707.

224. **Grzeszczak W., Moczulski D., Zukovska-Szczechowska E.** et al. Effect of health resort treatment on the circadian rhythm of follicle-stimulating hormone, lutropin, and testosterone in male patients with diabetes mellitus // Pol. Arch. Med. Wewn. – 1995. – Vol. 94. – P. 113-123.
225. **Gueret P., Lablanche J.M., Hanania G.** et al. Major prognostic role of admission glycemia on 30-day outcome in non-diabetic patients admitted for myocardial infarction. Results from the nationwide French USIC study // Eur Heart J. – 2004. – Vol. 25, Suppl. 645.
226. **Hallsten K., Virtanen K.A., Lonnqvist** et al. Rosiglitazone but not metformin enhances insulin- and exercise-stimulated skeletal muscle glucose uptake in patients with newly diagnosed type 2 diabetes // Diabetes. – 2002. – Vol. 51, № 12. – P. 3479-3485.
227. **Handbook of physiology** / Ed. By R.O. Greep a. E.B. Astwood. – Washington, 1972. – Sect. 7. – V.1.
228. **Hanefeld M., Koehler C., Schaper F.** et al. Postprandial plasma glucose is an independent risk factor for increased carotid-medial thickness in non-diabetic individual // Atherosclerosis. – 1999. – № 144. – P. 229-235.
229. **Heffner S.M., Alexander C.M., Cook T.J.** Reduced coronary events in simvastatin-treated patients with coronary heart disease and diabetes or impaired fasting glucose levels. Subgroup analyses in the Smvastatin Survival Study // Arch. Intern. Med. – 1999. – Vol. 159, № 22. – P. 2661-2667.
230. **Heisig N.** Diabetes und Schwangerschaft. – Stuttgart, 1975.
231. **Hirsch B., Farkas-Hirsch R., Skyler S.** Intensive insulin therapy for treatment of type 1 diabetes. Diabetes Care. – 1990. - № 1. – P. 1265-83.
232. **Holmboe E.S.** Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes: Clinical applications // JAMA. – 2002. – Vol. 287, № 3. – P. 373-376.
233. <http://www.beautynet.ru/diets/99.html>.
234. <http://updiet.info/dieta-pri-saharnom-diabete.html>.
235. http://kremlevskaya-dieta.narod.ru/dieti-best_04.html.
236. <http://www.gabr.org/mps/diabet5.html>.
237. <http://woerwagpharma.kiev.ua/patients/124.html>
238. <http://www.xcell-center.ru/возможности-лечения/лечимые-болезни/диабет.aspx?gclid=CNWbjte68KICFQU9ZgodJX67JQ>
239. http://ru.wikipedia.org/wiki/Сахарный_диабет
240. <http://saharu.net/>
241. <http://www.dialand.ru/>
242. <http://www.diabetes.org.ru/>
243. <http://medsocium.com/2008/01/31/sovremennye-standarty-meditsinskoj-pomoshchi-patsientam-s-sakharnym-diabetom-chast-1-diag>
244. <http://www.diabetes.org/>
245. <http://www.idf.org/>
246. http://care.diabetesjournals.org/content/26/suppl_1/s5.full
247. <http://www.mobus.com/zdorove/211922.html>
248. <http://www.medlinks.ru/article.php?sid=36838>
249. http://www.krugosvet.ru/enc/medicina/DIABET_SAHARNI.html
250. http://www.krugosvet.ru/enc/nauka_i_tehnika/biologiya/INSULIN.html
251. <http://www.krugosvet.ru/enc/medicina/INSULIN.html>
252. <http://likar.info/coolhealth/35326/>
253. <http://uk.wikipedia.org/wiki/Інсулін>
254. <http://www.insulin03.ru/diabet.php>
255. <http://insulin-info.ru/>
256. <http://www.refine.org.ua/pageid-3021-1.html>
257. http://www.polykhrest.od.ua/other/years_articles129.php
258. <http://health-ua.com/articles/1075.html>
259. <http://www.dialand.ru/basik/analys/cpeptid.htm>
260. <http://www.pump-ukraine.com/Diabetes.aspx>
261. <http://www.eurolab.ua/eurolab/pricelist/tests/156/167/516/>
262. <http://www.medstream.ru/articles/15759.html>
263. http://www.voed.ru/insulin_secr_dist.htm
264. <http://norma.kiev.ua/?p=22>
265. http://www.spruce.ru/internal/endocrinology/diabetes/insulin_01.html
266. <http://him.1september.ru/article.php?ID=200800801>
267. <http://www.xumuk.ru/encyklopedia/>
268. http://ru.wikipedia.org/wiki/Сахарный_диабет
269. http://www.poedim.ru/ld_diabet/

270. **IDF Clinical Guidelines** Task Force. Global Guideline for type 2 diabetes. Brussels: International Diabetes federation, 2005.
271. **Inzucchi S.E.** Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes // *JAMA*. – 2002. – Vol. 287, № 3. – P. 360-372.
272. **Iwakura K., Ito H., Ikushima M.** et al. Associated between hyperglycemia and the no-reflow phenomenon in patients with Acute Myocardial Infarction // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2003. – Vol. 41. – P. 1-7.
273. **Joslin E.P.** Diabetes mellitus, Philadelphia, 1971.
274. **Keersten J.R., Toller W.G., Tessmer J.P.** et al. Hyperglycemia reduces coronary collateral blood flow through a nitric oxide-mediated mechanism // *A m . J Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2001. – Vol. 281. – P. 2097-2104.
275. **Klein R.** Hyperglycemia and microvascular and macrovascular disease in diabetes // *Diabetes Care*. – 1995. – Vol. 18. – P. 258-268.
276. **Knowler W.C., Barrett-Connor E., Fowler S.E.** et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – 346. – 393-403.
277. **Kuusisto J., Mykkanen L., Pyorala K., Laakso M.** Hyperinsulinemic microalbuminuria. A new risk indicator for coronary heart disease // *Circulation (United States)*. – 1995. – Vol. 91. – P. 831-837.
278. **Labhart A.** Klinik der inneren Sekretion. – B.-N.Y., 1971.
279. **Lebovitz H.E., Dole J.F., Patwardhan R.** et al. Rosiglitazone monotherapy is effective in patients with type 2 diabetes // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2001. – Vol. 86, № 1. – P. 280-288.
280. **Li D., Yeung S. C., Hassan M. M.** et al. Antidiabetic therapies affect risk of pancreatic cancer. *Gastroenterology*. August 2009; 137(2):482-8.
281. **Lipsombe L. L., Gomes T., Lévesque L. E.** et al. Thiazolidinediones and Cardiovascular Outcomes in Older Patients With Diabetes. *JAMA*. December 12, 2007; 298(22):2634-2643.
282. **Magerson A.B., Inzucchi S.E.** Type 2 diabetes therapy. A pathophysiology approach // *Postgrad. Med.* – 2002. – Vol. 111, № 3. – P. 83-90.
283. **Moser M., Klieber M., Winkler R.** Comparative study on the effect of diet, exercise and iodine balneotherapy on blood rheologic parameters in diabetics within the scope of a 4 week health resort stay in Bad Hall // *Wien. Klin. Wochenschr.* – 1985. – Vol. 97. – P. 327-331.
284. **Nissen S. E., Wolski K.** Effect of Rosiglitazone on the Risk of Myocardial Infarction and Death from Cardiovascular Causes. *N Engl J Med* 2007;356.
285. **O'Moore-Sullivan T.M., Prins J.B.** Thiazolidinediones and type 2 diabetes: new drugs for the old disease // *Med. J. Aust.* – 2002. – Vol. 176, № 8. – P. 381-386.
286. **Paszkot M., Greszczak W., Kokoszka-Paszkot J.** The influence of the Wysowa Spa treatment on heart function // *Wiad. Lek.* – 1999. – Vol. 52. – P. 151-157.
287. **Pittas A.G., Greenberg A.S.** Thiazolidinediones in treatment of type 2 diabetes // *Expert Opin. Pharmacother.* — 2002. – Vol. 3, № 5. – P. 529-540.
288. **Pometta La microangiopathie diabetique.** – Copenhagen, 1971.
289. **Press-Release NHLBI: For Safety, NHLBI Changes Intensive Blood Sugar Treatment Strategy in Clinical Trial Of Diabetes and Cardiovascular Disease, February 6, 2008.**
290. **Reaven G.M.** Pathophysiology of insulin resistance in human disease // *Physiol. Rev.* – 1995. – 75(3). – P. 473-486.
291. **Ryden L., Standl E., Bartnic M.** et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes and cardiovascular disease: executive summary // *European Heart Journal.* – 2007. – 28. – 88-136.
292. **Richards M.A.a Sloper J.C.** Diabetes insipidus – the complexity of the syndrome. – *Acta endocr. (KBH)*, 1969. – V. 62. – p. 627.
293. **Selvin E., Bolen S., Yeh H.-C.** et al. Cardiovascular outcomes in trials of oral diabetes medications: a systematic review. *Arch Intern Med*. October 27, 2008;168(19):2070-2080.
294. **Spiro R.G.** Biochemistry of the renal glomerular basement membrane and its alterations in diabetes mellitus. – *New Engl. J. Med.*, 1973. – V. 288. – p. 1337.
295. **Stumvoll M., Haring H.U.** Glitazones: clinical effects and molecular mechanisms // *Ann. Med.* – 2002. – Vol. 34, № 3. – P. 217-224.
296. **The Action to control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group.** Effects Of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. June 12, 2008; 358:2545-59.
297. **The Diabetes Control and Complications Trial Research Group.** The effects of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-86.
298. **UKPDS Group.** Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34) // *Lancet*. – 1998. – Vol. 352. – P. 854-865.

299. **UKPDS Group.** Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in type 2 diabetes (UKPDS 33) // *Lancet*. – 1998. – Vol. 352. – P. 837-853.
300. **VanGaal L.F., DeLeeuw I.M.** Rational and options for combination therapy in the treatment of type 2 diabetes // *Diabetologia*. – 2003. – Vol. 46, Suppl. 1. – P. 44-52.
301. **Warren S., Le Compte P.M.a. Legg M.A.** The pathology of diabetes mellitus. – Philadelphia, 1966.
302. **Zimmet P., Alberti K.G., Shaw J.** Global and societal implications of the diabetic epidemic // *Nature*. – 2001. – Vol. 414. – P. 782-787.

Кузишин О.В. – викладач курсу «Медична хемія для хеміків» катедри теоретичної та прикладної хемії.

Ковалишин Н.В. – магістрант катедри теоретичної та прикладної хемії.

Алмашина Х.В. – студентка I курсу, спеціальности «педіатрія», медичний факультет №3.

Рецензент

Мазена М.А. – професор, доктор медичних наук, професор катедри біохемії та біотехнології Прикарпатського національного університету імені Василя Стефаника.