Б. ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

КАФЕДРА БИОЛОГИИ

ТЕМА: *МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ СДВИГИ В ОРГАНИЗМЕ,*

*ПРОИСХОДЯЩИЕ ВСЛЕДСТВИЕ ВОЗНИКНО-*

*ВЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА.*

ДИПЛОМНАЯ РАБОТА

СТУДЕНКИ VI - ГО КУРСА

БИОЛОГИЧЕСКОГО ФАКУЛЬТЕТА

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ:

УФА 1999.

СОДЕРЖАНИЕ:

Введение - 3

Глава 1. Аналитический обзор - 5

1.1.Общая характеристика сахарного диабета - 5

1.1.1.Определение и классификация - 5

1.1.2.Этиология - 8

1.1.3.Эпидемиология - 12

1.2.Патологическая физиология - 13

1.2.1.Поджелудочная железа как основной источник заболевания - 13

1.2.2.Гормоны - продукты внутрисекреторной деятельности

поджелудочной железы - 15

1.2.3.Нарушение углеводного обмена в результате патологической

деятельности гормонов поджелудочной железы - 21

1.2.4.Нарушение липидного обмена в результате патологической

деятельности гормонов - 23

1.2.5.Нарушение белкового обмена в результате патологической

деятельности гормонов - 25

1.2.6.Патологическая анатомия - 26

1.3.Некоторые методы диагностики заболевания - 35

1.4.Достижения современной медицины в методах лечения

сахарного диабета - 39

Использованная литература - 51

Введение

Из различных паталогических состояний,связанных с нарушениями эндокринной функции поджелудочной железы, сахарный диабет , характе-ризующийся абсолютной или относительной недостаточностью инсулина,

по частоте намного опережает все остальные и служит главным предметом настоящей работы. Нарушения секреции глюкагона при диабете часто являются вторичными и только в очень редких случаях ( например, при синдроме глюкагономы ) могут быть первичным фактором, определяющим нарушения обмена веществ.

Сахарный диабет характеризуется изменениями обмена в организме всех основных энергитических веществ - углеводы, жиры, белки исопровождается первичными или вторичными нарушениями секреции разнообразных гормонов: инсулин, глюкагон, гормон роста,-и чувствительности к ним.

Как с этиологической, так и с клинической точки зрения диабет не является единой назологической формой.При диабете I типа генетическая предрасположенность, связанная с системой HLA , имеет определенное значение, но может оказаться недостаточной для того,чтобы обусловить развитие заболевания.Большую роль играют, вероятно,приобретенные факторы, такие как вирусная инфекция и аутоиммунные процессы.Однако и эти факторы могут вызвать диабет только у генетически предрасположенных лиц.

Наблюдаемые при диабете метаболические нарушения отражают прежде всего степень абсолютной или относительной недостаточности инсулина. Поскольку инсулин является основным анаболитическим гормоном, уже минимальная его недостаточность приводит к снижению способности организма пополнять запасы энергетических веществ из-за недостаточного накопления потребляемых пищевых продуктов.При выраженном дефиците инсулина нарушается не только накопление энергетического материала в состоянии сытости, но происходит и черезмерная мобилизация эндогенных его запасов в состоянии голода(например, гипегликемия, гипераминоацидемия, гиперлипоацидемия натощак).В большинстве случаев тяжелой формы диабета (диабетический кетоацидоз) наблюдается черезмерная продукция глюкозы, а также выраженное ускорение катаболизма( липолиза, протеолиза).

Клиницисты обосновывают диагноз этого заболевания фактом гипергликемии. При явной симптоматике(полидипсия, полиурия, полифагия и исхудание), гипергликемия у больного, по всей вероятности, наблюдается не только после приема пищи, но и натощак Независимо от применяемых критериев точная интерпритация лабораторных данных требует правильного понимания методических и физиологических факторов, влияющих на результаты определения концентрации глюкозы.

За последние 50-60 лет произошло резкое изменение ожидаемой продолжительности жизни, а также причин смерти у больных диабетом. В доинсулиновую эру больные с инсулинзависимым диабетом редко жили больше нескольких месяцев или лет после установления диагноза,а смерть более чем в 40% случаев наступала от диабетического кетоацитоза. В настоящее время на долю кетоацитоза и гиперсмолярной комы приходится только 1% случаев смерти больных диабетом. Главной причиной смерти является почечная недостаточность(особенно при инсулинозависимом сахарном диабете I типа) и поражение коронарных артерий ( особенно при инсулинонезависимои сахарном диабете II типа).

ГЛАВА I Аналитический обзор

1.1.Общая характеристика сахарного диабета.

1.1.1.Определение и классификация.

Сахарный диабет(diabetes mellitus) представляет собой хроническое нарушение обмена веществ обусловленное абсолютной или относительной недостаточностью инсулина, характеризующейся гипергликемией после еды или натощак и сопровождающееся при наиболее выраженных формах кетозом и белковым истощением. При большей длительности заболевания оно осложняется поражением мелких сосудов( микроангиопатии), особенно сетчатки и почечных клубочков, и ускоренным развитием атеросклероза. Клинически сахарный диабет может варировать от бессимптомно текущего , выявляемого только на основании изменения содержания глюкозы , до скоротечного, потенциально катастрофического состояния при котором развивается шок или кома( Felig P., et al.,1985).

Во время многочисленных исследований, особенно тех в которых изучалась роль генетических и приобретенных факторов в этиологии сахарного диабета, свидетельствуют о том, что первичный сахарный диабет не является единым заболеванием, а представляет собой синдром, гетерогенный как в плане этиологии так и в плане патогенеза (Fajans S.S. et. al. ,1978).Эти данные свидетельствуют о необходимости учитывать при классификации потенциальные этиологические факторы, такие как присутствие антител к островковым клеткам и специфические гаплотипы HIA. С тех пор как человечество узнало о сахарном диабете было множество попыток классифицировать это заболевание. В 1985, по рекомендации ВОЗ, кроме ранее выделенных типов диабета, в классификацию была включена еще одна его клиническая форма. Она обусловлена недостаточностью питания главным образом в тропических странах у больных 10-50 лет(Зефирова Г .С.,1991).

Классификация сахарного диабета и других категорий нарушения толерантности к глюкозе :

1.Спонтанный сахарный диабет:

-инсулинзависимый -тип I

-инсулинонезависимый-тип II

а)-у лиц с нормальной массой тела

б)-с ожирением

2.Вторичный сахарный диабет, включая сахарный диабет, сопутствующий определенным состояниям или синдромам:

а) заболевания поджелудочной железы

б)гормональные нарушения

в)состояния вызванные лекарственными или химическими веществами

г)определенные генетические синдромы

д)смешанные состояния.

3.Диабет обусловленный недостаточностью питания (тропический):

а) панкреатический

б) панкреатогенный

1. Нарушение толерантности к глюкозе (НТГ)- ранее называвшийся химическим, бессимптомным, латентным и субклиническим диабетом: а ) у лиц с нормальной массой тела

б) с ожирением

в)НТГ обусловленное другими определенными состояниями и синдромами.

5.Диабет беременных. НТГ, начавшееся при беременности.

Б.Достоверные классы риска (лица с нормальной толерантностью к глюкозе , но со значительно увеличенным риском развития диабета ):

а) предшевствовавшие нарушения толерантности к глюкозе

б) потенциальные нарушения толерантности к глюкозе.(ВОЗ,1985)

ТАБЛИЦА 1 клинические,генетические и иммунные особенности ИЗД и ИНЗД.

показатели ИЗД ,тип I ИНЗД , тип II

-возраст начала молодой, обычно до 30 старше 40

-начало болезни острое постепенное

-выраженность клини-

ческих симптомов резкая умеренная

-течение СД лабильное стабильное

-кетоацидоз склоны резистентные

-анализ мочи сахар и часто ацетон сахар

-масса тела снижена ожирение

-пол одинаково часто чаще женщины

-сезонность начала осенне-зимний отсутствует

-содержание в плазме снижено (инсулино- в норме часто повы-

инсулина и с-пептида пения) или не опре- шенно (редко снижено)

деляется

-антитела в крови к ост- 50-85% 10%

ровковым клеткам

-гаплотипы (HLA) В8, В15, DW5, DW4, не отличается от здоро-

DwR3,DwR4 вой популяции.

-Конкорданность у моно- < 50% > 90%

зиготных близнецов

-частота диабета у родст- < 10% > 20%

венников I-й степени

родства

-распространность 0,5% населения 2-5%населения

лечение инсулинотерапия диета, сахароснижающие

пероральные препа-

раты

- преобладание поздних

осложнений микроангиопатия макроангиопатия

Более чем в 90% случаев СД является спонтанным заболеванием, которое не удается отнести к какому -либо другому более раннему паталогическому процессу. Известны два главных типа спонтанного диабета : тип I, (инсулинзависимый) ,и тип II (инсулинонезависимый). Вторичный диабет (на долю которого приходится менее 5-10% всех случаев) представляет собой форму заболевания встречающуюся у больных с первичными паталогическими процессами в поджелудочной железе, гиперсекрецией гормонов -антагонистов инсулина(катехоламины, глюкагон, гормон роста, глюкокортикоиды,тироидные гормоны и др.),а также развивающиеся после приема лекарственных средств, нарушающих углеводный обмен, или в связи со сложными генетическими синдромами, для которых характерна гипергликемия. Клиническая картина в этих случаях варьирует, а связь с ожидаемыми осложнениями часто трудно установить.Длительное применение этих гормонов или повышение их секреции в организме приводит к разрушению толерантности к глюкозе вплоть до развития сахарного диабета.Гипергликемия, развивающаяся при повышенной секреции контринсулиновых гормонов при наличии генетической недостаточности инсулярного аппарата, приводит к нарушению углеводного обмена.

После приема таких лекарственных средств,как диуретики, психотропные венщества,дифенилгидантоин,нарушающих углеводный обмен, или в свези со сложными генетическими синдромами, для которых характерна гипергликемия(например, атаксия-телеангиэктазия,синдром Лоренса-Муна-Бидля,миотоническая дистрофия, атаксия Фридрейха),также может возникнуть вторичный диабет.

Патогенез тропических вариантов заболевания значительно отличается от всех других видов.В его основе лежит недостаточность питания в детском возрасте.В свою очередь этот тип диабета разделен на два подтипа: панкреатический и панкреатогенный.

Панкреатический диабет в свою очередь подразделяется на фиброкалькулезный и протеин-дефицитный.Первый распространен в Индии и Индонезии преимущественно среди мужчин(3:1)и характеризуется отсутствием кетоза при наличии I типа диабета. В протоках поджелудочной железы больных обнаруживаются кальцынаты и диффузный фиброз железы без воспалительных процессов.При этом виде заболевания отмечается низкая секреция инсулина и глюкагона и синдром нарушения всасывания.Второй вариант панкреатического диабета называют протеиндеффицитным(ямайским).Он обусловлен низким содержанием в диете белка и насыщенных жиров и характеризуется абсолютным дефицитом инсулина и отсутствием кетоза.

Панкреатогенный диабет обусловлен избыточным поступлением железа в организм и его отложением в поджелудочной железе(Зефирова Г.С.,1991).

Наконец, больных, у которых нарушение гомеостаза глюкозы удается выявить только с помощью глюкозотолерантного теста, относят к группе нарушения толерантности к глюкозе,харазующиеся следующими критериями:

1.Концентрация глюкозы натощак должно быть ниже тех значений, которые расцениваются как диабет, то есть уровень глюкозы в сыворотке венозной крови не более 7,8ммоль/л, в венозной цельной и капиллярной крови не более 6,7ммоль/л.

2.Уровень глюкозы в крови через 2 часа после приема пищи должен находиться между нормальными значениями и цифрами характерными для СД, а именно в сыворотке венозной крови 7,8-11,1ммоль/л, в цельной венозной крови 6,7-10,0ммоль/л(Балаболкин М.И.,1991)

1. ЭТИОЛОГИЯ.

До сих пор не удалось обнаружить единого причинного фактора, который

лежал бы в основе этиологии спонтанного диабета. На самом деле накап-

ливается все больше данных, свидетельствующих о том, что диабет пред-

ставляет собой гетерогенную группу расстройств с различной этиологией.

Основными идентифицированными факторами являются наследствен-

ность, аутоиммунные процессы, вирусные инфекции и питание

(Craighsid J.F. et all., 1978).

ГЕНЕТИКА.

Уже давно был установлен семейный характер диабета. Больших популя-

ционных исследованиях было обнаружено, что распространенность забо-

леваний среди родственников больных диабетом в 4-10 раз превышает

таковую среди лиц контрольной группы (Felig P. Et all, 1985). Первые ука-

зания на наследственный характер диабета относится к XVII веку. Пер-

вую гипотезу о наследственном характере болезни сформулировал

Wegeli (1896). Однако интенсивное изучение наследственного характера

сахарного диабета началось только в 20-30-х годах нашего столетия, а к

60-м годам было доказано, что основным этиологическим фактором этого

заболевания является генетический. Доказательства его наследственной

обусловленности заключались в преобладании частоты семейных форм

над распространенностью сахарного диабета в популяции и преобладании

частоты конкордантности среди монозиготных близнецов по сравнению

с дизиготными (Зефирова Г.С., 1991).

В 1974 году J.Nerup с соавторами, A.G.Gudworth и I.C.Woodrow обнару-

жили ассоциацию В - локуса лейкоцитарных антигенов гистосовместимо-

сти с сахарным диабетом 1 типа и отсутствие ее у больных инсулинонеза-висимым сахарным диабетом II типа. Данные авторов свидетельствовали

о том, что распространенность HLA - антигена В8 составляла среди боль-

ных сахарным диабетом 1 типа 49%, а среди здоровых 31%, а HLA В15 -

21 и 10% соответственно (Васюкова Е.А. и соав., 1981). Дальнейшее иссле-

дования позволили установить преобладание у больных СД 1 типа и дру-

гих HLA антигенов, имеющих отношение к D4 и DR - локусам. Так у боль-

ных инсулинозависимым диабетом с большей частотой по сравнению с

контрольной группой здоровых выявлялись HLA антигены - Dw3, DRw3,

Dw4, DRw4. Наличие у обследуемых гаплотипов В8 или В15 увеличивало

риск заболеваемости диабетом в 2-3 раза, В8 и В15 одновременно - при-

близительно в 10 раз. Присутствие гаплотипов Dw3/DRw3 увеличивало

относительный риск в 3,7 раз, а Dw4/DRw4 - в 4,9 раз, а Dw3/DRw4 - в 9,4 раза (Виденкова Е.Ф. и соав., 1988).

Что касается роли в патогенезе сахарного диабета, то различные аллели

HLA сами по себе могут и не определять предрасположенности к заболе-

ванию, а находится в неравновесной связи с другими генами, имеющими

более непосредственное отношение к подверженности этому заболеванию.

Связь систем HLA со специфическими генами, определяющими имунный

ответ, могла бы сводить роль диабетического генотипа к созданию воз-

можности взаимодействия вируса (см. далее) со специфическими антиге-

нами на мембране B клеток (Craighead J.E., 1978).

Сравнительное исследование характера наследования инсулинозависи-

мого и инсулинонезависимого дали дополнительные доказательства гене-

тической гетерогенности сахарного диабета (Fajans S.S. et all, 1978). Есть

данные, что у лиц женского пола с инсулинонезависимостью заболевание

наследуется по аутосомно-доминантному типу: 1) почти у половины жен-

щин обнаруживается вертикальная передача заболевания в трех поколе-

ниях; 2) у 85% больных родители страдают диабетом; 3) диабет встреча-

ется у половины сибсов. В отличие от этого у больных диабетом 1 типа

наследуемость в трех поколениях, заболевание у родителей или сибсов

встречаются менее чем в 10% случаев.

Несомненно, что в основе сахарного диабета II типа лежит генетическая

предрасположенность. Однако генетический маркер его до сих пор не об-

наружен, хотя имеются данные о локализации генов диабета II типа в 11

хромосоме. Основным провоцирующим фактором в этом случае является

ожирение (Lesli R.D. et all, 1987).

Характер наследования сахарного диабета 1 и II типов не совсем ясен.

Обсуждается вопрос о полегенном наследовании, где генетические факто-

ры (полигения) и экзогенные (экзогения) взаимосвязаны и принимают

участие в проявлении заболевания. К генетическим должны присоедини-ться определенные факторы окружающей среды (реализаторы заболева-

ния), чтобы полигенно детерминированные признаки или предрасполо-

женность к болезни осуществилась.

ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ И ДРУГИЕ ФАКТОРЫ ВНЕШНЕЙ СРЕДЫ

Высокий показатель дискордантности (50%) диабета у однояйцовых пар

близнецов, когда у пробандов диабет развивается в возрасте до 40 лет,

указывает на существующую роль негенетических (т.е. приобретенных)

факторов в этиологии диабета 1 типа. Особый интерес из потенциальных

средовых причин представляют вирусные инфекции. Указания на вирус-

ную этиологию сахарного диабета дают гистологические и эпидемиологи-

ческие исследования, а также в самое последнее время - прямые наблюде-

ния за передачей диабетом от человека эксперементальным животным

(Craighead J.E., 1978).

Гистологическая картина островков у умерших от сахарного диабета 1 ти-

па характеризуется инфильтрацией мононуклеарами, особенно лимфаци-

тами, и дегенерацией островковых клеток. Такая воспалительная реак-ция, называемая инсулитом, соответсвует представлению о вирусном или

аутоиммунном процессе. Дальнейшим косвенным доказательством вирус-

ной этиологии являются сезонные колебания частоты развития диабета

1 типа, максимально осенью и зимой и минимально весной или ранним

летом.

Что касается отдельных вирусов, то в качестве возможных этиологичес-

ких агентов назывались вирусы эпидемического паратита, краснухи и ви-

руса Коксаки. В многочисленных описаниях отдельных случаев диабета,

была отмечена временная связь с раннее перенесенным паратитом. Даль-

нейшие исследования показали, что вирусы паратита и Коксаки (В3 и В4)

способны к репликации в культуре В - клеток поджелудочной железы че-

ловека. Кроме того, повторный пассаж вируса Коксаки В4 в культурах

мышинных В - клеток позволил выделить диабетогенную линию, которая

при введении интактным мышам вызывала гипергликемию (Yoon J.W. et

all, 1979).

Хотя приведенные данные удовлетворяют постулатам Коха, оставляют

нерешенным вопрос о том, почему диабет 1 типа развивается менее чем у

0,5% населения, тогда как признаки инфицированности вируса Коксаки

В4 встречается почти у половины населения. Существует возможность, что В - тропные варианты вируса вызывают клинически выраженное за-

болевание очень редко. Инокуляция вируса энцефаломиокартита мышам

вызывает инсулит и гипергликемию только в случаях соответствующей

генетической предрасположенности, определяемой одним рецессивным

геном или более (Craighead J.E., 1978). Таким образом, как свидетельст-

вуют результаты обследований близнецов, вероятность деструкции В -

клеток могут определять как наследственные факторы, так и вирусная

инфекция.

АУТОИММУННЫЕ ПРОЦЕССЫ.

На возможность значения аутоиммунного процесса (Nerup J. et all, 1978) в

развитии диабета указывают ряд данных: 1) присутствие в островках под-

желудочной железы у больных со свежим диабетом 1 типа инфильтратов,

состоящих из мононуклиарных клеток (инсулит); 2) давно известная кли-

ническая связь между диабетом и аутоиммунными эндокринопатиями (бо-

лезнь Аддисона, множественная эндокринная недостаточность - синдром

Шмидта); 3) связь между диабетом и главным комплексом гистосовмести-

мости (HLA). Многочисленные наблюдения могут указывать на то, что антитела к островковым клеткам опосредуют эффекты токсических для

В - клеток веществ или просто отражают повреждения В - клеток.

У некоторых больных с синдромом тяжелого инсулинорезистентного диа-

бета и гиперпегминтации наблюдаются еще одна очень редкая форма

аутоиммунности, при которой присутствие в крови антитела к инсулино-

вым рецепторам припятствует связыванию гормона с его рецепторами на

клетках - мишенях.

ОЖИРЕНИЕ И ПИТАНИЕ.

В отличие от инсулинозависимого диабета 1 типа, при котором потенци-

альными этиологическими факторами могут служить вирусы и аутоим-

мунные процессы, при диабете II типа главным приобретенным факто-

ром, участвующим в патогенезе заболевания является ожирение. Ожире-

нием страдают 80% и более больных диабетом II типа. Кроме того, у туч-

ных лиц наблюдаются повышенная распространенность сахарным диабе-

та, зависящая от продолжительности, а не степени ожирения. Механизм,

с помощью которого ожирение предрасполагает к развитию сахарным ди-

абетом, тесно связан с инсулинорезистентностью, сопровождающей избы-

точную прибавку массы тела. Так, генетически предрасположенных лиц

с ограниченной способностью секретировать инсулин развитие ожирения

создает такие потребности в гармоне, которые превышают секреторную

способность В - клеток, в результате чего развивается сахарный диабет.

В качестве обобщения можно представить следующие схемы описываю-

щие этиологические процессы при сахарном диабете 1 типа:

Генетическая Факторы Ауто- Поврежде-

предрасположенность + внешней среды иммунная ние и

(HLA - сцепленная) (вирусная инфекция) реакция гибель

В - клеток

При сахарном диабете II типа:

Генетическая Дефицит инсулина Абсолютный или

предрасположенность или инсулинорези- относительный де-

(HLA - несцепленная) стентность фицит инсулина

+

Ожирение Инсулинорезистентность

1. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ.

Эпидемиология сахарного диабета изучает недостаточно. В настоящее

время распространенность сахарного диабета в мире колеблется в преде-

лах от 2 до 3%. Заболеваемость сахарным диабетом у детей и подростков

колеблется от 0,1 до 0,3%. С учетом недиагностированных форм распрост-

раненность его в отдельных странах достигает более 6%. В настоящее

время на земном шаре сахарным диабетом страдает более 60 млн.человек

(ВОЗ, 1985). Однако массовые обследования показали, что на каждый слу-

чай явного сахарного диабета приходится один больной с не выявленной

формой заболевания. Кроме этого, примерно 3% населения имеет генети-

чески обусловленный предиабет (Потемкин В.В., 1978). Заболеваемость

сахарным диабетом неуклонно возрастает. За последние 10-15 лет во всех

странах мира число этих больных увеличилось в двое. По мнению Коми-

тета экспертов по сахарному диабету при ВОЗ «диабет и его сосудистые

осложнения будут постоянно увеличивающимся бременем здравоохране-

ния». В экономически развитых странах сахарный диабет стал не только

медицинской, но и социальной проблемой.

Основными причинами, которые определяют увеличение заболеваемости

сахарным диабетом, является увеличение числа лиц с наследственно обус-

ловленным предрасположением к сахарному диабету в результате резкого

уменьшения смертности новорожденных, родившихся от родителей боль-

ных сахарным диабетом; заместительное лечение, продлевающее жизнь

больных; увеличение длительности жизни населения; увеличение распро-

страненности ожирения; учащения хронических сердечно-сосудистых за-

болеваний; ранее выявление заболевания методами активной диспансери-

зации.

Влияние пола мало сказывается на частоте ювенильного диабета, а с уве-

личением возраста наблюдается преобладание женщин в странах Европы,

США, Африки. В Японии, Индии, Малайзии диабет встречается несколь-

ко чаще у мужчин (Мазовецкий А.Г., 1987).

Национальный и географический фактор также влияют на распростра-

ненность заболевания. Так в некоторых странах Юго-Восточной Азии, Океании, Северной Африки, среди эскимосов он распространен значи-

тельно меньше, чем у населения Европы и США.

1. ПАТАЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ.
2. ПОДЖЕЛУДОЧНАЯ ЖЕЛЕЗА КАК ОСНОВНОЙ ИСТОЧНИК

ЗАБОЛЕВАНИЯ.

В 1869 году Пауль Лангерганс гистологически идентифицировал остров-

ковые клетки, состовляющие эндокринную часть поджелудочной железы

(Felig P. et all, 1982).

Поджелудочная железа - непарный орган пищеварительной системы. Же-

леза мягкая, желто-розового цвета, располагается ретроперитониально на

уровне нисходящей части двенадцатиперстной кишки (справа) и селезен-

ки (слева). В ней различают головку, тело и хвост. Железа имеет дольча-

тое строение. Длина ее составляет около 15 см, вес около 100 г. Крово-

снабжение поджелудочной железы осуществляется селезеночной и верх-

ней мезентериальной артерией. Винозная кровь поступает в селезеночную

и верхнюю мезентериальную вены. Инервируется поджелудочная железа

симпатическими и парасимпатическими нервами, терминальные волокна

которых контактируют с клеточной мембраной островковых клеток

(Старкова Н.Т. и др. 1991).

Поджелудочная железа обладает экзокринной и эндокринной функцией.

Эндокринная часть поджелудочной железы представлена панкреатически-

ми островками, которые в виде сферических образований диффузно рас-

пределяются в паренхиме экзокринной части железы. Эти островки сос-

тавляют около 1-3% массы железы (от 1 до 1,5 млн.). Диаметр каждого ос-

тровка - около 150 мкм. В одном островке содержится от 80 до 200 клеток

(Старкова Н.Т. и др., 1991).

С помощью электронной микроскопии и иммунноцитохимических ис-

следований удалось установить, что островок поджелудочной железы сос-

тоит в основном из клеток 4 типов (Orci L. et all, 1979).

ТАБЛИЦА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА ЭНДОКРИННЫХ КЛЕТОК

ОСТРОВКА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.

Тип клеток Содержится Секреторный Секреторные гранулы

в островке % гормон

А 20 глюкагон плотная сердцевина и

бледная периферия

В 75 инсулин кристаллоиды различ-

ной формы

D 3-5 саматостатин гамогенные, низкой

плотности, заполняют

почти всю клетку

РР 2 панкреатичес- различной формы

кий полипеп-

тид

Тем же L.Orci и его соавторами (1976) с помощью иммуннофлюоресцент-

ной методике было обнаружено, что относительное процентное соотноше-

ние перечисленных клеток в островке поджелудочной железы различно в

зависимости от места его локализации. Однако в большинстве случаев В -

клетки являются основными клетками островков поджелудочной железы.

Поджелудочная железа больных инсулинозависимым диабетом при

длительном течении сахарного диабета уменьшается в массе. Современ-

ные методы исследования показали, что островки состаят преимущест-

венно из РР либо А и D клеток и небольшое количество В клеток. Для са-

харного диабета 1 типа характерно почти полное разрушение и исчезнове-

ние В клеток (Балаболкин М.И., 1994). У таких больных, умерших через

несколько дней или недель после развития сахарного диабета, часто на-

блюдается лимфоцитарное инфильтрация островков (инсулит). Эти дан-

ные упоминались в качестве доказательства аутоиммунной и вирусной этиологии сахарного диабета 1 типа (Gepts W., 1977). Примерно у 40%

больных, по мере прогрессирования заболевания, в конце концов развива-

ется гиалиновое перерождение, проявляющееся аморфными отложениями

(с характеристиками окрашивания, свойственными амилоиду) вокруг кровеносных сосудов и между клетками.

Примерно у 25% больных отмечается фиброз. Он начинается с утолщения

капсулы и инвазии в островки фиброзной ткани, которая в конце концов

полностью замещает функционирующие клетки. Процесс распространяет-

ся и за предел островков, в значительной мере захватывая иногда и внешнесекреторную ткань поджелудочной железы.

У некоторых больных обнаруживают гликогеноз островков, проявляю-

щийся крупными вакуолизированными клетками (Kohner E.M., 1977).

У больных с инсулинонезависимым сахарным диабетом гистологи-

ческие изменения в островках минимальны или отсутствуют. Однако тщательное определение объема островков обнаруживает уменьшение массы островковых клеток практически у всех больных (Felig P. et all,

1985).

В поджелудочной железе более чем 60% больных сахарным диабетом II типа выявляется склероз панкреотических артерий. К тому же у больных

сахарным диабетом чаще встречается жировая атрофия (Балаболкин М.И., 1994).

Большое внимание заслуживает отмеченное при инсулинонезависимом

диабете увеличение массы А - клеток островков, которые в сочетании с

отмеченным выше уменьшением массы В - клеток, приводит к изменению

соотношения в клеточном составе поджелудочной железы, чем и опреде-

ляется развитие сахарного диабета. Отмеченные различия относительного

содержания А и В - клеток в островках поджелудочной железы в группах

умерших, страдавших ИНСД, является статистически достоверным, что

подтверждает высказывающиеся ранее рядом авторов (Ferner H., 1952,

Nolt C., 1955) мнение о связи развития сахарного диабета с изменением соотношения клеточного состава островков поджелудочной железы.

Представлением об инсулиновой недостаточности как основном механиз-

ме развития ИНСД протеворечит также успешное применение для его ле-

чения препаратов сульфанилмочевины и бигуанидов, которые оказывают

повреждающее действие на А - клетки островков поджелудочной железы.

В этом отношении заслуживают большого внимания результаты исследо-

вания Ю.А.Орошевского и Е.А.Вояковой, показавших, что под влиянием

лечения больных ИНСД сульфанилмочевиной в их крови уменьшается со-

держание вырабатываемого А - клетками глюкагона, тогда как содержа-

ние инсулина не изменяется (Агеев А.К., 1984).

1. ГАРМОНЫ - ПРОДУКТЫ ВНУТРИСЕКРЕТОРНОЙ ДЕЯТЕЛЬ-

НОСТИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.

Люди впервые получили инсулин в 1921 году из поджелудочной железы

собак Бантинг и Бест приготовили экстракт. В кристаллическом виде в

1926 году Sanger определил аминокислотный состав инсулина - первого

белка, последовательность которого была полностью расшифрована. В

1965 году Katsogonnis сумел осуществить химический синтез инсулина. В

1969 году с помощью методик ретгенодифракции была определена трех-

мерная структура инсулина. Steiner в 1967 году обнаружил проинсулин -

биологический предшественник инсулина более крупного размера. Проин-

сулин синтезируется на рибосомах грубой эндоплазматической сети. Про-

инсулин состоит из трех пептидных цепей (А, В и С). А- и В- цепочки сое-

динены дисульфидными мостиками, С - пептид связывает А - и В - цепи.

Молекулярный вес проинсулина 900 дальтон. Синтезированный проинсу-

лин поступает в аппарат Гольджи, где под влиянием протеолитических

ферментов расщепляется на молекулы С - пептиды с молекулярным ве-

сом 3000 и молекулы инсулина с молекулярным весом 6000. А - цепь инсу-

лина состоит из 21 аминокислотного остатка, В - цепь - из 30, а С - пептид

из 27-33. Из аппарата Гольджи (пластинчатный комплекс) инсулин, С - пептид и частино проинсулин поступают в везикулы, где первый связыва-

ется с цинком и депонируется в кристаллическом состоянии. Под влияни-

ем различных стимулов везикулы продвигаются к цитоплазматической

мембране и путем эмиоцитоза освобождают инсулин в растворенном виде

в прекапиллярные пространства (Старкова Н.Т., 1991). Среди различных

факторов, способных стимулировать секрецию инсулина, наиболее важ-

ным с физиологической точки зрения является глюкоза. Это находит свое

отражение в том, что ежемоментные колебания уровня инсулина в плазме

повторяют колебания содержания глюкозы в ней.

Существуют две альтернативные теории, одна из которых исходит из роли

метаболизма глюкоза в островковых клетках, а другая - из взаимодейстия

молекул глюкозы с мембранным рецептором - «глюкорецептором». В пользу метаболической теории свидетельствуют следующие наблюдения:

1. метаболизируемые сахара (гексозы или триозы) являются более мощ-

ными стимуляторами секреции инсулина, чем неметаболизируемые угле-

воды (моннозы); 2) глюкоза увеличивает концентрацию интермедиатов

гликолеза в островковых клетках; 3) вещества угнетающие метаболизм

глюкозы (манногептулоза и 2-дезоксиглюкоза), припятствуют секретеции

инсулина.

С другой стороны, имеются наблюдения, результаты которых свидетель-

ствуют в пользу существования механизма распознавания глюкозы за

счет активации ею мембранного рецептора (глюкорецептор), в следствие

чего, запускается «процесс высвобождения» инсулина (Zawalich W.S., 1979). В механизме, с помощью которого гликолиз стимулирует секрецию

инсулина может принимать участие увеличения в клетке уровня НАД \* Н

и НАДФ \* Н, равно как и концентрации Н + (Molaise W.J. et all, 1979).

Характерной особенностью реакции инсулина на глюкозу является ее двухфазность. Начальный быстрый «всплеск секреции» начинается в пре-

делах 1 мин. после введения глюкозы, достигает максимума в пределах

2 мин. и снижается в последующие 3-5 мин. Вторая фаза, начинается спус-

тя 5-10 мин. после начала инфузии глюкозы и продолжается в течение по-

следующего часа. В опытах на перфузируемой поджелудочной железе ин-

гибитор синтеза белка пуромицин ослабляет действие второй фазы, но не

влияет на раннюю фазу секреции инсулина. Эти данные позволили пред-

положить, что в В - клетке содержится два пула инсулина (Polte D.H. et all

1969).

Кроме глюкозы, стимулирующим влиянием на освобождение и сек-

рецию инсулина обладают аминокислоты (аргинин, лейцин), глюкогон,

гастрин, секретин, панкреозимин, желудочной ингибиторной полипептид,

нейротензин, бомбезин, сульфаниламидные препараты, В - адреностиму-

ляторы, глюкокортикоиды, соматотропный гормон, адренокортекотроп-

ный гормон. Подавляют секрецию и освобождение инсулина гипоглике-

мия, соматостатин никотиновая кислота, диазоксид, А - адреностимуля-

ция, фепитоин, фенотиазины.

Инсулин в крови находится в свободном (иммуннореактивный ин-

сулин; ИРИ) и связанном состоянии. Деградация инсулина происходит в

печени (до 80%), почках и жировой ткани под влиянием глютатионтран-

сферазы и глютатионредуктазы (в печени), инсулиназы (в почках), проте-

олитических ферментов (в жировой ткани). Проинсулин и С - пептид так-

же подвергаются деградации в печени, но значительно медленнее.

Инсулин является анаболическим гармоном, усиливающим синтез

углеводов, белков, нуклеиновых кислот и жира (Старкова Н.Т., 1991). Осуществляет утилизацию, метаболизм и «кладирование» поступающих

в организм пищевых веществ. Он также участвует в процессах роста и

дифференциации тканей. Ниже представлены основные биологические

эффекты инсулина:

Углеводный обмен.

1. Увеличение утилизации глюкозы мышцами и жировой тканью.
2. Увеличение синтеза гликогена печенью и мышцами.
3. Повышение фосфорилированной глюкозы.
4. Усиление гликолиза.
5. Уменьшение глюконеогинеза.
6. Уменьшение гликогенолиза.

Жировой обмен.

1. Повышение липогинеза.
2. Повышение активности липопротеиновой липазы.
3. Увеличение синтеза жирных кислот.
4. Увеличение образования глицерофосфата.
5. Увеличение этерификации жирных кислот в триглицериды.
6. Уменьшение липолиза.
7. Уменьшение кетогинеза.

Белковый обмен.

1. Увеличение анаболизма белка.
2. Увеличение поглощения аминокислот.
3. Увеличение синтеза белка.
4. Уменьшение катаболизма белка.

Обмен нуклеиновых кислот.

1. Увеличение синтеза нуклеиновых кислот.
2. Увеличение синтеза РНК.
3. Увеличение синтеза ДНК (Балаболкин М.И., 1994).

Период биологической полужизни инсулина находится в пределах 4-5 мин.

Основным местом разрушения инсулина является печень, которая извле-

кает 40-60% гормона из крови за 1 пассаж. Как отмечалось, после связы-

вания с рецепторами инсулин подвергается интернализации в печени и

локализуется в лизосомах - месте средоточения в клетке разнообразных

ферментов разрушения. Обнаружены по меньшей мере 2 фермента с инсу-

линдеградирующей активностью. Одним из них является глутотион -

инсулинтрансгидрогеназа - восстанавливающий фермент, который рас-

щепляет дисульфидный связи, высвобождая интактные А - и В - цепи.

Идентифицированы также протеазы, инактивирующие инсулин, расщеп-

ляя пептидные связи (Duckworth W.C. et all, 1980).

В почках происходит распад 15-20% инсулина. Почечный клиренс инсу-

лина привлекает скорость клубочковой фильтрации, что указывает на

элиминацию гормона из крови не только за счет фильтрации, но и за счет

канальцевых механизмов. У больных с недостаточностью почек поглоще-

ние инсулина в почках может снижаться до 9% (Rabkin R. et all, 1970).

А - клетки синтезирует глюкагон. В островках поджелудочной желе-зы человека они распределяются по всей площади островка. Хотя А - клетки островка поджелудочной железы были описаны M.A.Lane еще в

1907 году, но только в 1962 G.Baum и Coubi с помощью прямой флюорес-

ценции установили, что глюкагон секретируется именно этими клетками.

S.H.Stoub с соавторами (1955) получили кристаллическую форму глюкаго-

на, W.W.Bromer с соав. (1957) определили последовательность аминокис-

лотных остатков в молекуле глюкагона свиньи. Оказалось, что молекула

представляет собой полипептидную цепь, состоящую из 29 аминокислот-

ных остатков, в которой N - концевой аминокислотой является гистигин,

а C - концевой треонин. Молекулярная масса глюкагона 3485, изоэлектри-

ческая точка 6,2 (Балаболкин М.И., 1994). В отличии от инсулина глюка-

гон сохраняет одну и ту же аминокислотную последовательность у всех изученных видов млекопитающих.

Местом биосинтеза глюкагона являются А - клетки островков Лангерган-

са. В самих островковых клетках синтез глюкагона проходит вначале стадию образования более крупного предшественника (проглюкагона),

молекулярная масса которого определена в 9000 и который лишен глико-

генолитической активности. После расщепления этой молекулы до глю-

кагона содержимое секреторных гранул в А - клетки выделяется в процес-

се экзоцитоза, который аналогичен таковому для инсулина.

У здоровых лиц, потребляющих смешанную пищу, секреция глюкагона на

протяжении дня колеблется в очень узких пределах. Таким образом, от-

носительно постоянный уровень глюкагона отличается от уровня инсули-

на, претерпевающего отчетливые колебания при приеме смешанной пищи

или даже при еще меньших изменениях (100-200 мг/л) содержание глюко-

зы в крови. Основными физиологическими стимулами секреции глюкаго-

на у здорового человека служит белковая пища, инфузия аминокислот или

физическая нагрузка, особенно если она велика или длительна (Sherwin R.S. et all, 1977).

Физиологические приросты содержания глюкагона вызывают повышение

уровня глюкозы в крови за счет стимуляции гликогенолиза и глюконеоге-

неза в печени. Наоборот снижение концентрации глюкагона ниже исход-

ного уровня приводит к снижению в печени продукции глюкозы(Сherring-ton A.D. et all, 1976). Реакция инсулина, вызываемая белковой пищей,

обеспечивает поглощение и утилизацию клетками содержащихся в ней

аминокислот. Однако само по себе повышение уровня инсулина должно

было бы снизить выход глюкозы из печени и тем самым вызвать гипогли-

кемию. Одновременный же прирост уровня глюкагона препятствует про-

явлению такого эффекта инсулина и обеспечивает сохранение продукции

глюкозы на стабильном уровне. Поскольку при приеме смешанной пищи

не изменяется содержание глюкагона можно предположить, что глюкагон

в ходе эволюции приобрел роль регулятора гликемии главным образом при потреблении мяса. Секрецию глюкагона регулируют глюкоза, амино-

кислоты, гастроинтерстинальные гармоны и симпатическая нервная система. Угнетают продукцию глюкагона соматостатин, гипергликемия,

повышенный уровень свободных жирных кислот в крови. Содержание глюкагона в крови повышается при декомпенсированном сахарном диа-

бете, глюкагономе. Инактивируется он преимущественно в печени и поч-

ках путем расщепления на неактивные фрагменты под влиянием фермен-

тов карбоксипептидазы, трипсин, хемотрипсина и др. (Зефирова Г.С., 1991).

Основной механизм действия глюкагона характеризуется увеличе-

нием продукции глюкозы печенью путем стимуляции его распада и акти-

вации глюконеогенеза. Глюкагон связывается с рецепторами мембраны

гепатоцитов и активирует фермент аденилацитазу, которая стимулирует

образование цАМФ. При этом происходит накопление активной формы

фосфорилазы, участвующей в процессе глюконеогинеза. Кроме того, по-

давляется образование ключевых гликолитических ферментов и стиму-

лируется выделение энзимов, участвующих в процессе глюконеогинеза.

Другая глюкозозависимая ткань - жировая. Связываясь с рецепторами

адиоцитов с образованием глицерина и свободных жирных кислот. Этот

эффект осуществляется путем стимуляции цАМФ и активации гармончув-

ствительной липазы. Усиление липолиза сопровождается повышением в

крови свободных жирных кислот, включением их в печень и образовани-

ем кетокислот. Глюкагон стимулирует гликогенолиз в сердечной мышце,

что способствует увеличению сердечного выброса, расширению артериол

и уменьшению общего периферического сопротивления, уменьшает агре-

гацию тромбоцитов, секрецию гастрина, панкреозимина и панкреотичес-

ких ферментов. Образование инсулина, соматотропного гармона, кальци-

топеина, катехоламинов, выделение жидкости и электролитов с мочой

под влиянием глюкагона увеличивается (Зефирова Г.С., 1991).

В отличии от инсулина глюкагон разрушается в основном не в печени, а

в почках. Вследствие этого уровень глюкагона в плазме при уремии повы-

шается, несмотря на отсутствие его гиперсекреции (Sherwin R.S. et all, 1977).

Ю.П.Алексеев и А.Х.Мирхаджаев в 1978 году выдвигали гипотезу,

согласно которой сахарный диабет является бигормональным заболева-

нием, возникающим вследствие отсутствия инсулина и избытка глюкаго-

на. Усиленная продукция кетоновых тел при диабетическом кетоацидозе

также приписывается избытку глюкагоном. Всевозможные исследования

положили начало изучению биохимическим и физиологическим взаимоот-

ношениям между инсулином и глюкагоном в регуляции продукции сахара

печенью путем гликогенолиза и глюконеогенеза. Введение глюкагона сти-

мулирует многие метаболические процессы, включая гликогенолиз, глю-

конеогенез и избирательное образование глюкозы. Levine R. впервые было

показано, что инсулин является гармоном обеспечивающим приток глю-

козы из внеклеточного пространства, тогда глюкагон главным образом влияет на ее поступление в это пространство (Levine R., 1972). Очевидно,

если концентрация глюкозы во внеклеточном пространстве остается по-

стоянной во время колебаний ее потока, то это является следствием как

равного поступления глюкозы в это пространство, так и равного ухода из

него. Подобное равновесие возможно лишь в условиях тесного взаимодей-

ствия А - и В - клеток.

Гипотеза о бигармональном нарушении при сахарном диабете была прив-

лечена для объяснения развития диабетического кетоацидоза. Это обус-ловлено тем, что глюкагон стимулирует ферментотивную систему карни-

тин-ацилтрансферазы, ускоряет окисление с образованием кетоновых тел

(McCarry G.D., 1985). То, что глюкагон активно участвует в развитии диа-

бетического кетоацидоза подтверждают клинические наблюдения, в кото-

рых введение соматостатина предупреждало возникновение кетоацидоза

у инсулинозависимых больных (Serich G.E. et all, 1975).

D - клетки секретирующие соматостатин имеют в своей цитоплазме

гранулы, которые несколько крупнее, чем в А - и В - клетках, но менее

плотные. В 1973 году в лаборатории, руководимой R.Guillimin, из гипота-лямуса овец был изолирован пептид, названный соматостатином, угнетав-

ший спонтанное высвобождение СТГ. В том же году был осуществлен син-тез этого пептида. Соматостатин является тетродекопептид с молекуляр-

ным весом 1600, состоящий из 13 аминокислотных остатков. Необычное

распределение D - клеток в организме, а именно их распределение среди

других экзокринных и эндокринных клеток, в нервных окончаниях, сино-птических пузырьках, поджелудочной железе, желудочно-кишечном трак-

те, щитовидной железе, сетчатке, является морфологической основной для повсеместного действия соматостатина. Биологическая роль сомато-

статина заключается в подавлении секреции СТГ, АКТГ и ТТГ, гастрина, глюкагона, инсулина, метиллина, ренина, секретина, вазоактивного желу- дочного пептида , желудочного сока, панкреатических ферментов и электролитов. Он понижает абсорбцию ксилизы, сократимость желчно-

го пузыря, кровоток внутренних органов, перистальтику кишечника, а

также уменьшает освобождение ацетилхолина из нервных окончаний и

электровозбудимость нервов. Период полураспада парентериально вве-

денного соматостатина составляет 1-2 мин., что позволяет рассматривать

его как гормон и нейротрансмиттер. Многие эффекты соматостатина опо-

средуются через его влияние на вышеперечисленные органы и ткани. Ме-ханизм же его действия, с помощью которого соматостатин влияет на се-крецию инсулина, противоречивость имеющихся данных пока не позволя-

ет решить, снижает ли соматостатин концентрацию цАМФ в В - клетках,

изменяет его приток кальция или увеличивает А - адренергическую ак-

тивность (Gerich J.E. et all, 1978).

В островке поджелудочной железы человека РР - клетки обнаруживают по его периферии и, кроме того, в паренхиме около протоков малого и

среднего калибра.

Панкреотический полипептид (РР) был выделен J.Kammel и соав. в 1968 из поджелудочной железы цеплят. Молекула РР состоит из 36 аминокис-лотных остатков, его молекулярная масса 4200.

РР угнетает внешнесекреторную деятельность поджелудочной железы и

способствует релаксации желочного пузыря. Это позволяет предположить, что РР как бы сохраняет ферменты поджелудочной железы и вызывает

задержку желчи до следующего приема пищи (Балаболкин М.И., 1994).

В 1984 был очищен и идентифицирован амилин или амилоидный поли-

пептид островков поджелудочной железы. Предполагают, что амилоид-

ный белок островков является местным секреторным продуктом, участ-

вующим в патогенезе сахарного диабета 1 типа. K.H.Gohnson с соав. (1991) установили, что амилин локализуется в секреторных гранулах

В - клетках и высвобождается из них вместе с инсулином в ответ на вве-

дение глюкозы или других веществ (Fehmann H.S. et all, 1990).

Изучая механизм влияния амилина на углеводный обмен, T.G.Rink и соав.

1. установили, что инсулин и амилин влияют на цикл Кори. Если ин-

сулин стимулирует накопление периферических запасов гликагона, то

амилин стимулирует как глинеогенез, так и гликолиз. В скелетных мыш-

цах амилин снижает скорость поглощение глюкозы и накопление глико-

гена, увеличивает гликогенолиз. При этом активность фосфорилазы уве-

личивается в 2 раза, а стимуляция гликогенолиза осуществляется через

цАМФ - независимую протеинкиназу (Балаболкин М.И., 1994).

1. НАРУШЕНИЕ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА В РЕЗУЛЬТАТЕ

ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ГОРМОНОВ.

Существует два типа клеток, в которых «сгорает» сахар (глюкоза). Одни

из них глюкоза принимает легко без участия инсулина. Обычно внутри

этих клеток уровень глюкозы почти такой же как и вне клетки. Из таких

клеток состоят наши почки, мозг и кровеносные сосуды.

Клетки другого типа потребляют глюкозу только с помощью инсулина. К

ним относятся клетки мышц и жировой ткани. Инсулин способствует про-

никновению глюкозы внутрь этих клеток, которая затем или используется

для текущих нужд, или накапливается. Без инсулина глюкоза просто не может пройти сквозь стенки клеток и становится недоступной для получе-

ния энергии (Кило И. И др., 1993).

Непосредственным источником энергии является глюкоза при ее окислении. Основное расщепление углеводов происходит в тонком кишеч-

нике, где под влиянием ферментов поджелудочной железы (диастоза, мальтоза, сахароза) они превращаются в моносахариды. Глюкоза, подвер-

гаясь фосфорилированию, служит отправным элементом всех превраще-

ний углеводов - окисления, синтеза из нее гликогена и жира. Схематично

этот процесс можно представить следующим образом:

АТФ

Глюкоза + гексокиназа гексо-монофосфат + АДФ

Активатором гексокиназы в реакции фосфорилирования глюкозы являет-

ся инсулин. Обогатившись макроэргической фосфатной связью, глюкоза

получает возможность проникнуть в стенку кишечника и т.д.

Для того чтобы проникнуть в клетки почки из портального круга кровообращения, глюкоза вторично подвергается процессу фосфорилиро-

вания. В результате повторного фосфорилирования, происходящего под

влиянием гексокиназы, образуется глюкозо-6-фосфат, что делает глюкозу

вновь физиологически активной. При повторном фосфорилировании, как

и на первом этапе, активность гексокиназы повышается инсулином.

Значение пентозного цикла в обмене веществ велико, ибо этот цикл

представляет собой единственный источник рибозо-5-фосфата, который используется для синтеза РНК. При окислении глюкозы в пенторном цик-

ле образуется большая часть восстановленного НАДФИ + Н+, необходи-мого для синтеза жирных кислот (В.В.Потемкин, 1978).

Причиной возникновения резкой гипергликемии при СД заключает-

ся, как уже указывалось, в недостатке инсулина, обеспечивающего, с од-

ной стороны, нормальную проницаемость клеточных мембран скелетных

и сердечной мышц, а также некоторых других тканей по отношению к глюкозе, с другой стороны, регулирующего активность ряда ферментов печени и уравновешивающего влияния на нее группы диабеточных гормо-

нов.

Наиболее легким нарушением углеводного обмена при диабете является

снижение талерантности к глюкозе на фоне норамльной концентрации ее в крови натощак. В этих условиях принятая глюкоза не вызывает аде-кватной реакции инсулина и поэтому избегает поглощения печенью и мед-

ленее метаболизируется периферическими тканями. С количественной

точки зрения, если у здорового человека печень утилизирует 60% из 100%

принятой внутрь глюкозы, то при нередко выраженном диабете только 40% этого количества метаболизируется печенью.

При абсолютной или относительной недостаточности инсулина в исход-ном состоянии повышается уровень глюкозы натощак. У таких больных

продукция глюкозы обычно не изменена или незначительно повышена

(Wahren J. et all, 1972) тогда как функциональный кругооборот глюкозы

(отношение утилизации глюкозы к ее концентрации в плазме) снижена.

Кроме того, вдвое повышается относительная роль глюконеогенеза в об-

щей продукции глюкозы печенью. Повышение глюконеогенеза при уме-ренной недостаточности инсулина согласуется с тем, что для угнетения

глюконеогенеза требуется сравнительно больше количества инсулина, чем для угнетения гликогенелиза (Felig P. et all, 1971).

В крайней ситуации полной недостаточности функции В - клеток даже вы-

раженная гипергликемия натощак не может вызвать секреторного ответа

этих клеток. В отсутствие «сдерживающего влияния, оказываемого исход-ным количеством инсулина» продукция глюкозы печенью в 3 раза и более

превышает норму главным образом за счет ускорения глюконеогенеза. Хотя почки также содержат ферменты, необходимые для глюконеогенеза,

при диабете у человека не наблюдается дополнительного поступления глюкозы в кровоток из почек (Felig P. et all, 1975). Клиническим эквива-лентом этих нарушений является выраженная гипергликемия, наблюда-емая при диабетическом кетоацидозе или гиперсмолярной коме, не сопро-

вождаемой кетозом.

Одним из проявлений нарушения углеводного обмена при сахарном

диабете является глюкозерия. В моче здорового человека сахара нет, т.к.

он реабсорбируется почечными канальцами из протекающей через них

«первичной» мочи. Реабсорбция глюкозы по С.М.Лейтесу может прохо-дить только после ее фосфорилирования, что осуществляется ферментом

гексокиназой. После фосфорилирования глюкоза может поступать из по-чек в кровь лишь в том случае, если на нее воздействует фосфатоза. Меха-

низм действия последней заключается в отщеплении от глюкозы фосфор-

ной кислоты. При инсулиновой недостаточности вследствие нарушения

процессов фосфорилирования глюкозы реабсорбция ее снижается.

Гипергликемия ведет к обезвоживанию тканей. Это происходит вследствие повышения осмотического давления крови и ее влияния на

ЦНС (полидипсия), нарушается нормальный клеточный обмен и усилива-

ется диурез (полиурия) (В.В.Потемкин, 1978).

1. НАРУШЕНИЕ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА В РЕЗУЛЬТАТЕ

ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ГОРМОНОВ.

Основным запасным источником энергии в организме являются жиры.

По мере необходимости жиры из жирной ткани поступают в виде неэсте-рифицированных (свободных) жирных кислот (СЖК) в кровь, а затем в пе

чень. После распада в печени жиры используются тканями в качестве энергетического материала. Триглицериды, поступившие в кровь из жиро-

вых депо, комплексируются в печени с А - и В - глобулинами и выходят из

нее в составе А - и В - липопротеидов (В.В.Потемкин, 1978).

Нарушение липидного обмена возникает при диабете чаще вторич-но, в результате первичных изменений в обмене углеводов.

При декомпенсированном диабете часто повышается содержание в

плазме СЖК, триглицеридов и холестерина. Распространенность гипер-гликемии при ИЗСД может достигать 50% (Chase P.H. et all, 1976).

Увеличение концентрации СЖК является следствием их усиленного вы-свобождения из жировых депо, т.к. скорость образования новых жирных

кислот у больных диабетом снижена. Таким образом, при диабете увели-чен приток СЖК из жировых депо в печень и другие ткани. Усиление ли-

полиза происходит в результате выпадения нормального тормозного вли-

яния инсулина на гормончувствительную липозу в жировой ткани. Кроме

того снижение утилизации глюкозы приводит к уменьшению содержания

глицерин-3-фосфата, необходимого для реэстерификации жирных кислот

в самой жировой клетке.

Механизм гиперглицеридемии при диабете более сложен. В норме богатые триглицеридами липопротеины попадают в плазму либо в виде

хиломикронов, образующихся из жира, содержащегося в пище, либо в ви-де липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОИП), синтезируемых в пе-

чени и кишечнике. Высвобождение жирных кислот из триглициридов обо-их видов и их поглощение жировой тканью зависят от липопротеиновой

липазы, содержащейся в эндотелии капилляров и активизирующейся ин-сулином. При не леченном или недостаточно компенсированном диабете

снижение активности липопротеиновой липазы обусловливает повыше-ние уровня триглицеридов в плазме, что влияет на содержание хиломик-

ронов, ЛПОНП или чаще обоих кланов липопротеинов. В повышении син-

теза триглицеридов может играть роль и увеличенная доставка жирных

кислот в печень, поскольку в этом органе образование эфиров между жир-

ными кислотами и глицерином при диабете не нарушается. В результате у

больного декомпенсированным диабетом, несмотря на практически пол-ное прекращение синтеза жирных кислот, может увеличиваться перегру-женная жирами печень и повышаться уровень триглицеридов в крови

(Brunrell J.D. et all, 1978).

Закономерная зависимость между контролем гликемии и уровнем холе-стерина в сыворотке отсутствует. Основным остается тот факт, что гипер-

холестеринемия является, вероятно, одним из факторов, обусловлива-ющих ускорение развития атеросклероза при диабете.

При резко выраженной недостаточности инсулина изменения жиро-вого обмена в жировой ткани, печени и мышцах обусловливают накопле-

ние кетоновых тел (В - оксибутират, ацетоацетат и ацетон). Нормальный

«сдерживающий» эффект инсулина на кетонемию обусловливается его способностью тормозить липолиз, снижать окисление жирных кислот до

кетоновых тел в печени и стимулировать утилизацию последних мышца-

ми. При тяжелой инсулиновой недостаточности увеличивается как до-ставка жирных кислот в печень, так и активность фермента, ограничива-

ющего скорость окисления жирных кислот в данном органе (ацилкарни-

тинтрансфераза). Изменения активности этого фермента в печени опосре-

дуется повышением содержания карнитина и снижением уровня малония -

КОА (первый, промежуточный продукт синтеза жирных кислот), который

в норме ингибирует ацилкарнитинтрансферазу.

1. НАРУШЕНИЕ БЕЛКОВОГО ОБМЕНА В РЕЗУЛЬТАТЕ

ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ГОРМОНА.

Выраженный дефицит инсулина сопровождается отрицательным азотис-

тым балансом и резким белковым истощением. При ювенильном инсулин-

зависимом диабете частым осложнением в случае некомпенсированного заболевания является задержка роста. Такие нарушения не вызывают удивления, ибо инсулин, если он присутствует в нормальных количествах,

стимулирует синтез белка и поглощение аминокислот мышцами и тормо-зит расход белка и высвобождение аминокислот мышечной тканью. Изме-

нения белкового обмена сказываются и на глюконеогенезе, поскольку из-быточная продукция глюкозы при диабете, сопровождающемся кетозом отчасти зависит от повышения утилизации образующихся из белка пред-шественников.

При инсулинозависимом диабете с легко или умеренно выраженной ги-пергликемией изменяется содержание аминокислот в крови, их поглоще-ние печенью и высвобождение мышцами. При спонтанном диабете у чело-

века неоднократно отмечали снижение концентрации (аланина) в плазме

и повышение концентрации аминокислот. Несмотря на снижение уровня

аланина в плазме, поглощение этой глюкогенной аминокислоты и других

предшественников глюкозы печенью увеличивается в 2 раза и более

(Wahren J., 1972). Вследствие такого повышения поглощения субстратов на долю глюконеогенеза приходится более 30-40% от общей продукции

глюкозы печенью, тогда как у здорового человека эта величина составля-ет 15-20%. Поскольку содержание аланина в крови при диабете снижает-ся, увеличение его поглощения печенью обусловливается повышением

фракционной экстракции этой аминокислоты. В отсутствии нормального

«сдерживающего» эффекта инсулина на глюконеогенез печень выступает

в роли сифона, снижающего концентрацию аланина в артериальной кро-ви.

У больных диабетом количество азотистых продуктов в мышце пос-ле приема белковой пищи восстанавливается труднее, чем в норме. В от-

личие от интенсивного и длительного поглощения аминокислот с раветв-

ленной цепью мышичной тканью сопровождающее прием белковой пищи

у здорового человека, у больных диабетом наблюдается лишь транзитор-ное поглощение их. Вследствие этого снижается общее поглощение амино-

кислот мышцами, а уровень аминокислот с разветвленной цепью в плазме

после приема белковой пищи чрезмерно повышается (Wahren J. et all, 1976). Это согласуется с известным стимулирующим влиянием инсулина на поглощение мышцами аминокислот, особенно с разветвленной цепью

увеличение концентрации в артериальной крови, а снижение поглощения аминокислот после приема белковой пищи указывают на то, что диабет

характеризуется нарушением не только к глюкозе, но и к белку. Наруше-ния белкового обмена при диабете усугубляются тем, что аминокислоты,

захваченные мышечной тканью, не включаются в белок, а преимущест-венно распадаются (Felig P., 1985).

Торможение синтеза белка из аминокислот является предпосылкой для

образования из них углеводов. При сахарном диабете образование углево-

дов из белка, значительно увеличивается. Неоглюкогенез из белка возрас-

тает под влиянием АКТГ и глюкокартикоидов.

Изменение нейроэндокринной регуляции обменных процессов приводит при СД и к нарушению белкового состава плазмы крови. Это выражается

в уменьшении содержания альбуминов, повышении альфа-2, В- и Y-глобу-

линов. Нарушается обмен гликопротеидов, что проявляется в повышении

в сыворотке крови альфа-2-гликопротеидов, а также гексод, связанных с

белками. Нарушение обмена гликопротеидов обусловлено, с одной сторо-ны, дефицитом инсулина, а с другой - нарушением функции гипофиза, над-почечников и половых желез.

В процессе превращения белка в углеводы образуется аммиак, моче-

вина и другие продукты распада. В связи с этим при не леченном или де-компенсированном СД возникает гиперазотемы с последующей гиперазо-турией. Последняя обусловлена усиленным образованием аммиака как в

печени, так и в почках из глютамина.

2.2.1 ОПРЕДЕЛЕНИЕ ГЕМОГЛОБИНА.

Принцип: гемоглобин окисляют в метгемоглобин окисляют железосинеродистым калием (красная кровяная соль); образующийся с ацетонциангидрином окрашенный циан-метгемоглобин определяют как колориметрический.

Реактив: Трансформирующий раствор: ацетонциангидрин – 0,5 мг.; калий железосинеродистый – 0,2 г.; натрия гидрокорбанат – 1 г.; дистиллированная вода до 1 л. Раствор желтого цвета, прозрачный.

Калибровочный раствор гемоглобин цианида.

Специальное оборудование: фотоэлектроколориметр (ФЭК-56М).

Ход определения: В пробирку к 5 мл трансформирующего раствора добавляют 0,02 мл крови (разведение в 251 раз). Содержимое пробирки тщательно перемешивают и оставляют стоять 10 мин. Измеряют на ФЭКе при длине волны 500-560 нм (зелёный светофильтр) в кювете с толщиной слоя 1 см против холостой пробы (трансформирующий р-р.). Измеряют при тех же условиях в стандартный раствор.

Расчет содержания гемоглобина производят по калибровочному графику, построенному по стандартному раствору гемиглобинцианида, или по формуле:

, где



Еоп – экстинкция опытной пробы;

Ест – экстинкция стандартного раствора;

С – концентрация гемоглобинцианида в стандартном растворе, мг/%;

К – коэффициент разведения крови;

0,001 - коэффициент для пересчёта мг/100 мл. в г/100 мл

При использовании унифицированным гемоглобинцианидным методом нормальное содержание Нв у мужчин составляет от 132,0 – 164,0 г/л.. у женщин составляет от 115,0 – 145,0 г/л

2.2.2. Скорость оседания эритроцитов (унифицированный микрометод Панченкова).

Принцип: Смесь крови с цитратом при стоянии разделяется на два слоя (нижний - эритроциты, верхний – плазма). При этом СОЭ, т.е. величина столбика плазмы, бывает различной в зависимости от изменений физико – химических свойств крови.

Реактивы: 5% р-р трёхзамещённого цитрата натрия.

Специальное оборудование: Аппарат Панченкова, состоящий из штативов и капилляров. Пробирки и капилляры должны быть химически чистыми.

Ход определения: Перед использованием капилляра промыть цитратом натрия и заполнить им пробирку на ¼. Кровь набирают до метки "0". Устанавливают капилляр в штатив через час отмечают скорость оседания эритроцитов по высоте отстоявшегося слоя плазмы в мм.

ИСПОЛЬЗОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА:

1. Фелик Ф., Бакстер Дж.Д., Бродус А.Е., Фромен Л.А. Эндокринология и

метаболизм: пер. с анг. - М.: Медицина, 1985, стр.7-212.

1. Балаболкин М.И. Сахарный диабет. - М.: Медицина, 1994, стр.7-37;

45-95.

1. Клиническая эндокринология: Руководство/под ред. Старковой Н.Т. -

М.: Медицина, 1991, стр.188-245.

1. Агеев А.К. Клеточный состав островков поджелудочной железы при ин-

сулинонезависимых формах сахарного диабета. - Клиническая медици-

на., 1984, т.62 № 8 стр. 93-98.

1. Алексеев Ю.П., Мирходжаев А.Х. Характер изменения секреции глю-

кагона у больных сахарным диабетом. - Проблема эндокринологии,

1978, т.24 № 4 стр.3-9.

1. Кило Ч., Уильямсон Дж., Ричмонд Д. Что такое диабет? Факты и реко-

мендации: пер. с англ. - М.: Мир, 1993, стр.18-20.

1. Потемкин В.В. Эндокринология: М.: Медицина, 1978, стр.202-287.
2. Кахновский И.М., Кузнецов Д.А., Давиденков Н.В. - Терапевтический

архив, 1980, № 9, стр.51-55.

1. Германюк Е.Л. Гликолизированные белки крови при сахарном диабете.

Клиническая медицина., 1982, т.60, № 10, стр.17-21.

10.Ситникова А.М. - Терапевтический архив, 1971, № 7, стр.119-123.

11.Баранов В.Г., Зарипова З.Х. Уровень липидов в крови у больных при

сочетании ожирения со скрытыми явлениями сахарного диабета. -

Проблемы эндокринодогии, 1979, т.25, № 3, стр.3-6.

12.Маркосян А.А. Физиология тромбоцитов. - Л., 1970, стр.158-210.

13.Гусейнов Ч.С. Физиология и патология тромбоцитов. - М., 1971,

стр.640-645.

14.Вильчинская М.Н. Показатели микроциркуляторного гемостаза у боль-

ных сахарным диабетом./Системы свертывания крови и фибринолиз.

Саратов, 1975, ч.2, стр.362-363.

15.Файтельсон В.И., Файтельсон Г.И. Особенности агрегационных

свойств тромбоцитов у больных сахарным диабетом молодого возраста/

Патология сердечно-сосудистой системы при нарушениях нейро-гормо-

нальной регуляции. Л., 1978, стр.25-30.

16.Тихонова Е.П., Гринченко Т.С., Ревченко Т.В. Значение реактивных

гипогликемий в развитии сосудистых катастроф у больных сахарным

диабетом пожилого и старческого возраста/Современные проблемы ге-

ронтологии и гериазетрии, Тбилиси, 1977, стр.418-419.

17.Афанасьева С.Н. - Тезисный доклад 2-го Всесоюзного съезда эндокри-

нологов.: Л., 1980, стр.22.

18.Данилова А.И., Дектерева О.С. - Проблемы эндокринологии, 1984, т.30,

№ 5, стр.29.

19.Козлов Ю.А., Тимофеева Е.Е., Зингер М.Г. - Бюлютень эксперементаль-

ной биологии и медицины., 1986, № 4, стр.407.

20.Зак К.П., Руденко А.Н. - Проблемы эндокринологии., 1982, т.25, № 4,

стр.71.

21.Козлов Ю.А., Коврова В.С. - Экспериментальная анкология, 1981, т.3,

№ 4, стр.7.

22.Мартынова М.И., Смирнов В.В., Мазурина Н.А. - Вопросы охраны ма-

теринства и детства., 1988, № 5, стр.49.

23.Кравец Е.Б., Землякова З.М. - Проблемы эндокринологии, 1984, т.30,

№ 5, стр.18.

24.Кудрякова С.В., Романовская Г.А., Славина Л.С. Взаимосвязь А - хо-

лестерина и триглецеридов в крови у больных сахарным диабетом с

ИБС и без нее, - Терапевтический архив, 1984, т.56, № 10, стр.98-101.

25.Марков И.Н. - Научные труды центра института усовершенствования

врачей, 1970, т.153, стр.145-160.

26.Цирлина Д.Л., Бугров Ю.С., Городецкая Г.С. - Хирургия, 1974, № 4,

стр.95-99.

27.Залевская А.Г., Бурина М.К., Благосклоная Я.В. - Проблемы эндокри-

нологии, 1981, № 4, стр.24-27.

28.Окороков А.Н., Селиванов Р.М., Немцов А.В. - Терапевтический архив,

1982, № 10, стр.27-30.

29.Всемирная организация здравоохранения: комитет экспертов ВОЗ по

сахарному диабету. Второй доклад. Серия технических докладов. -

М.: Медицина, 1985, стр.90-92.

30.Диагностика и лечение внутренних болезней: Руководство для врачей.

В 3-х томах./под редакцией Комалова Ф.И., т.2. Болезни органов дыха-

ния, почек, эндокринной системы/Балаболкин М.И., Гембицкий Е.В.,

Гоган Е.Е. и др.; под ред. Гембицкого Е.В. - М.: Медицина, 1991,

стр.468-469.

31.Васюкова Е.А., Гуляева А.С., Кацнельсон М.И. и др. НLA - антигены,

гормональный профиль, антитела к инсулину у больных ИЗСД с рети-

нопатией, - Клиническая медицина, 1981, № 11, стр.42-44.

32.Давиденкова Е.Ф., Либерман И.С. Генетика сахарного диабета. - М.:

Медицина, 1988, стр.159-160.

33.Мазовецкий А.Г., Великов В.К. Сахарный диабет. - М.: Медицина,

1987, стр.103.

34.Савина Л.В., Червинский И.П., Гусев А.В., Булевская Н.В. Ксеропроте-

инография сывороточной системы крови больных сахарным диабетом -

Проблемы эндокринологии, 1987, № 5, стр.16-18.

35.Талантов В.В. Болезнь - инъекция - болезнь (осложнения инъекционной

терапии). - Казань.: 1989, стр.78-80.

36.Баранов В.Г., Стройнова А.С. Сахарный диабет - Л.: Медицина, 1980,

стр.127-128.

37.Справочник по диетологии/под ред. Покровского А.А. и

Самсонова М.А. - М.: Медицина, 1981, стр.611.

38.Вахитова С.Х., Юсупов А.С. Безлекарственные методы лечения са-

хирного диабета. Уфа: Башк. кн. изд-во, 1988, стр.63-66.

39.Orci L.The microanatomy of the islets of Langerhans. - Metobalism, 1976,

p.25.

40.Gepts W. Seguentiul changes in the cytological composition of the pancrea-

tic islest in juvenici diabetes.- In: Diabetas. Proceedings of the IX cenyress

of the International Diabetes Federation/Ed. Basaj J.B. - Amsterdam,

Excerpta. Medica, 1977, p.299.

41.Kohner E.M. Diabetic retinopathy. - Clin. Endocrinol. Metab., 1977, p.6,345.

42.Zawalich W.S. Intermediary metabolism and insulin secretion from isolated

rat isles of Langerhans - Diabetes, 1979, p.28,252.

43.Malase W.I.,Hutton J.C.,Kawazu S.,Herchuels A.,Valverbe M.,Sener A.The

stimulus sekretion coupling of glucose-incluced insulin release.XXXV.The

links between metabolic and cationic events-Diabetologia,1979,p16,331.

44.Porte D.Ir. Pupo A.A.Insulin responses to glucose ;cvidence for a two pool

system in men.-G. clin. Invest,1969,p48,2309.

45.Duckworth W .C.,Stents F.B.,Heinemann M.,Kitabchi A.E.Initial site of insu-

lin cleavage by insulin protease.-Proc. Natl. Acad. Sci. USA,1979,p.76,635.

46.Rabkin R., Simon N.,Steiner S.,Colwell J.A.Effect of renal disease on renal up

teke and excretion of insulin in men.-N.Engl. J.Med.,1970,p.282,182.

47.Cherrington A.D., Chiasson J.C., Lityenguist J.E., Iennings A.S., Keller U.,

Lacy W.W. The reol of insulin and glucagon in the regulation of basal gluco-

se production in the postabsorptive dog. - I. Clin. Invest., 1976, p.58,1407.

48.Gerich I.E., Raptis S., Rosenthal I. Somatostatin symposium. - Metabolism,

1978, p.27. (Supp1), 1.

49.Sacca L., Sherwin R., Felig P. Effect of seguential in fasion of glucagon and

epinephrine on glucose turnover in the dog. - Am. I. Physiol., 1978, p.235,

E 287.

50.Deibert D.C., DeFronzo R. Epinephrine - induced insulin sesistance in man. -

1. Clin. Invest., 1980, p.65,707.

51.Eigler N., Sacca L., Sheruin R.S. Synergistic interactions of physiologic incre-

ments of glucagon, epinephrine, and control in the dog. - A model for stress -

indused hyperglycemia. - I. Clin. Invest., 1979, p.63,114.

52.Sacca L., Sheruin R., Felig P. Influence of comatostatin on glucagon - and

epinephrine - stimulated hepatic glucose outsud in the dog. - An. I. Physiol.,

1979, p.238 E113.

53.Brodows R.I., Ensinck I.W., Campbell R.G. Mechanism of plasma cyclic

AMP response to hypoglicemia in man. - Metabolism, 1978, p.25,659.

54.Olefscy J.M. Effect of dexamethasone on insulin binding glucose transport

ang glucose oxidation of isolated rat adipocytes. - I. Clin. Invest., 1975, p.56,

1429.

55.Shervin R.S., Felig P. Glucagon physiology in health and dislase. - In: Inter-

national Review of physiology/Ed. McCann S.M. Vol.16 Endocrine physiolo-

gy. - Baltimor; University Park Press, 1977, p.151.

56.Serich G.E., Lerenri M., Schncider V. - New Engl. S. Med., 1975, vol.292,

p.985-988.

57.Wahren G., Felig P., Cerasi E., Luft R. Splancnnic and peripheral glucose

and amino acid metabolism in diabetes mellitus. - I. Clin. Invest., 1972, p.51,

1870.

58.Felig P., Wahren I. Influence of endogenous insulin secretion on splanennic

glucose and amino acid metabolism. - I. Clin. Invest., 1971, p.50,1702.

59.Felig P., Wahren I. Renal substrate ex change in human diabetes. - Diabetes,

1975, p.24, 730.

60.Chase P.H., Glasgow A.M. Iuvenile diabetes mellitus and serum lipids and

lipoprotein levels. - Am. I. Dis. Child., 1976, p.130,1113.

61.Brunzell I.D., Chait A., Bierman E.L. Pathophysiology of lipoprotein tran-

sport. - Metabolism, 1978, p.27.

62.Wahren J., Felig P., Hagenfeldt l.. Effect of protein ingestion on speanchnic

and leg metabolism in normal man and in diabetes mellitus. - I. Clin. Invest.,

1976, p.57,987.

63.Bunn H.F., Gabbay K.H., Gallop P.M. - Sciense, 1978, vol.200, p.21-22.

64.Kohner E.M., Meneschi F., Cassar I. et al. - Diabetologia (Berl.), 1980,

Bd.19, S.21.

65.Klujber L., Soltesz G., Gaszaiv V. et al., - Ibid., 1979, p.300.

66.Bolli I., Compagnuli P., Catechini M. et al - Diabetologia (Berl.), 1980, Bd.19,

S.259.

67.Herold K.C.,Huen T.,Golld H., Traisman H., Rubenstein A.H. - Diabetologia.,

1984, vol.27, supll.7, p.102.

68.Mahmoud A.A., Rodman H.M., Mandel M.A., Warren H.S. - I. Clin. Invest.

1976, vol.57, № 2, p.362.

69.Castelli W.P., Doyle I.T., Gordon T. - Circulation., 1975, vol.52, suppl.2,p.97.

70.Miller M.E., Backer L. - S. Pediat., 1972, vol.81, p.978-982.

71.Fajans S.S., Cloutier M.C., Crowther R.L. Clinical and etiologic heterogene-

ity of ediopathic diabetes mellitus. - Diabetic, 1978, № 27, p.1102.

72.Leslie R.D.G., Puke D.A. Genetic of diabetes. - The diabetes annual 3. - Eds

K.G.Alberti, L.P.Krall. - Elsever science publischers.- 1987, p.39-55.

73.Yoon I.W., Austin M., Onodera T., Notkins A.L. Virus - induced diabetic

ketoacidosis. - N. Engl. I. Med., 1979, p.300,1173.

74.Nerup I., Platz P., Ruder L.P., Thomsen H., Suejgaard A. HLA islet cell

antibodies and types of diabetes. - Diabetes, 1978, suppl.1, p.27,247.

75.Hammer M.R., John P.N., Flinn M.D. et al. Glicated fibrinogen: A new index

of shorttem diabetic control. - Ann. Din. Biohim, 1989, vol.26, № 1, p.58-62.

76.Lyons T.S., Kennedy L. Non-enzymatic glycosylution of skin collogen with

type 1 diabetes mellitus and limited joint mobility - Diabetologia, 1985, vol.28,

№ 1, p.2-5.

77.Oimomi M., Igaki N., Hata F. et al. Add - and diabetes accelerated glycotion

in the human aorta - Arch. Gerontol. Geriatr., 1989, vol.8, № 2, p.123-127.

78.Singer-Granick C., Hoffman R.P., Kerensky H. Glicagon us ponses to hypog-

lycemia in children and adolescents with ADDM - Diabetes care, 1988, vol.3,

p.234-238.

79.Schade D.S., Santiago I.V., Suyler I.S., Rizza R. Intensive insulin therapy -

N.Y.: Excerpta Medica, Prineeton. - 1983, p.207-209.

80.Baily S.I., Nattrass M. Treatment - metformin//Bailliere`s clin. Endocrin. Me-

tabol. - 1985, vol..2, p.455-476.