УДК 616.36-02:616.379-008.64]085-092.9

©В.С. Данилишина, Н.Я. Крайничин, П.М. Ляшук, І.Й. Сидорчук, Н.І. Станькова, О.В. Грабовецький, А.В. Серпенінова, О.М. Надіжко, С.П. Козодаєв, А.А. Кротова

Північно-західний науковий центр корпораці Santegra, (м. Санкт-Петербург)

Тернопільська міська лікарня № 3

Буковинський державний медичний університет

Чернівецький обласний ендокринологічний диспансер

Волинська обласна клінічна лікарня, м. Луцьк

Львівський державний медичний університет імені Данила Галицького

Ужгородський національний університет

Клінічна лікарня Львівсько залізниці

НОВІ ТЕНДЕНЦІ В ДІАБЕТОЛОГІ

НОВІ ТЕНДЕНЦ В ДІАБЕТОЛОГІ – У зв' язку з накопиченням знань із імунології і генетики цукрового діабету 1 типу визріла необхідність застосовувати ці знання на практиці. Пропонують чіткий алгоритм обстеження і допомоги особам групи ризику із цукрового діабету 1 типу, а також окреслено план заходів при маніфестаці діабету. Стаття містить ремарки щодо реалій явного цукрового діабету – інсулінотерапі зокрема.

НОВЫЕ ТЕНДЕНЦИИ В ДИАБЕТОЛОГИИ – В связи с накоплением знаний по иммунологии и генетике сахарного диабета 1 типа назрела необходимость применения этих знаний на практике. Предлагается четкий алгоритм обследования и помощи лицам группы риска по сахарному диабету 1 типа, а также очерчен план мероприятий при манифестации диабета. Статья содержит ремарки по реалиям явного сахарного диабета – инсулинотерапии в частности.

NEW TRENDS IN DIABETOLOGY – In connection with the accumulation of a knowledge base on immunology and genetics aspects of Type 1 diabetes mellitus, there has been a long-felt need to apply that knowledge in practice. We are offering a distinct algorithm for examination and help to persons who are in the Type 1 diabetes mellitus risk group, and have also outlined a plan of action for manifestations of diabetes. This article contains observations on the realities of established diabetes mellitus, including insulin therapy.

Ключові слова: цукровий діабет 1 і 2 типу, рання діагностика, маніфестація діабету, імунокорекція, алгоритм обстеження хворих, інсулінотерапія.

Ключевые слова: сахарный диабет 1 и 2 типа, ранняя диагностика, манифестация диабета, иммунокоррекция, алгоритм обследования больных, инсулинотерапия.

Key words: type 1 and 2 diabetes mellitus, early diagnostics, manifestations of diabetes, immune correction, patient examination algorithm, insulinotherapy.

У кожній галузі настає час, коли необхідно переглянути усталені погляди, змінити чи розсунути рамки діючих догм під дещо іншим кутом зору, подивитись на давно існуючі проблеми і по-новому почати рухатися до х вирішення.Такий момент настав у діабетології . Він зумовлений накопиченим досвідом, більшим об'ємом знань і переосмисленням, здавалось би, незаперечних істин.

Панорамний погляд на проблему цукрового діабету (ЦД) дозволяє зауважити дефіцит уваги щодо питань профілактики захворювання, яке буквально "косить" людство [6].

Якщо з профілактикою ЦД 2 типу в основному розібрались (позбавлення зайво маси, дієтичні обмеження [5, 7, 37], то суттєві положення стосовно профілактики ЦД 1 типу часто не витримують критики і практично в цьому напрямку нічого не робиться, в основному маємо підсумок досягнень західних колег із цього питання. Не пропонують нічого до активного виконання, не впроваджують у реєстр обов'язкових дій, які дали б можливість попередити це грізне захворювання. Натомість теоретизування з приводу домінуючо ролі автоімунного компоненту в генезі захворювання – чи не в кожній науковій праці, з теоретичним обгрунтуванням необхідності поглиблених обстежень людей групи ризику з наступною корекцією імунних порушень.

Ось і маємо таке: не стоять на обліку люди груп ризику, не проводять комплекс обов'язкових обстежень особам із генетично успадкованим ЦД [34]. І генетичні обстеження не проводять, а генетика ж бо давно перестала вже бути "продажной девкой империализма"!

Але позитивом є те, що хоча б говориться про необхідність цих кроків!

Ідемо далі. У визначенні ЦД маємо: окрім того, що захворювання генетично зумовлене, воно – поліетіологічне з автоімунним компонентом. При цьому незаперечним є той факт, що в більшості випадків ЦД 1 типу причиною є захворювання не первинні автоімунні порушення, а імунна система грає вторинну, так ніби "сануючу" роль (підтип В).Чи не означає це, що бета-клітини можна регенерувати [31]? То допоки дочекаємось ефективних результатів у лікуванні генетичного полому, може скористаємось надбанням науки імунологі , вирішуючи питання профілактики діабету [2, 3]?

Тим часом, ми бачимо спроби імунологічно корекці маніфестного ЦД, судинних ускладнень [36, 40]. Взагалі останнім часом прослідковується тенденція "вкидання" діабету в "котел" імунопатологі , аж до визнання домінуючо ролі імунних порушень у генезі судинних проявів діабету. Але ж вираженість судинних мікроуражень теж зумовлена генетично! Саме полігенією успадкування діабету можна пояснити добре відомі на практиці випадки тяжких судинних уражень за легкого ЦД і мінімальну вираженість при тяжкому діабеті [18].

Ще, на наш погляд, дуже важливий момент: коли йдеться про імунокорекцію проявів діабету, то не слід забувати і про те, що поділ імунотропів на імуностимулятори та імуносупресори доволі умовний і за певних умов імуносупресанти можуть стимулювати, а іму-

PDF created with pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

ностимулятори – пригнічувати імунні реакції організму! Показання до призначення імунотропів, вибір конкретного препарату до сьогодні чітко не визначені [29-33], і кожне х призначення – це, на жаль, певною мірою клінічний експеримент, в основному, на жаль, безуспішний, хоч і обнадіюючий (целюлярна терапія – введення антилімфоцитарного глобуліну, інтерлейкіну-1 [27], антигенспецифічна "вакцинація" проінсулінпептидами, інсуліном – парентерально дробними дозами або перорально [9, 14, 15, 16, 39], GAD-65 [23], HSP60, вакцинація вірусами – захисниками бета-клітин (коксакі В-3) або навіть ослабленою вакциною BCG! І тому – може і добре те, що поки ні у нас, ні у наших західних колег немає на 100 % доказових результатів щодо застосування особам групи ризику клітинно терапі [10, 12, 17, 19, 43], а також ефективно допомоги левамізолом, циклоспоринами, стрептозотоцином, рітуксимабом (антигеннеспецифічна терапія [31]. Окрім того, системні імуномодулюючі втручання супроводжуються і певним ризиком, притаманним імуносупресивним методам: послаблення імунного захисту, розвиток інтеркурентних інфекцій, провокація виникнення онкопатології [11, 30]. Ось і маємо наступний висновок за 15 років від початку вивчення імунології цукрового діабету: "Імунотерапія 1 типу діабету: ДЕ МИ І КУДИ НАМ ІТИ?" [24].

Треба визначитись, коли і як – в імунному аспекті треба допомагати: чи це буде первинна (до появи антитіл) профілактика (в осіб з певним діабетичним генотипом), чи вторинна, коли антитіла вже виробляються і потрібно зберегти ті острівці, що ще є.

Позитивом є те, що діагноз цукрового діабету на доклінічному етапі поставити вже можна, а рання діагностика дозволяє ефективно контролювати хворобу з тим, щоб не допустити гострих метаболічних порушень. І поки не існує чіткості в призначенні імунокоректорів, потрібно послугуватись природними засобами і дотримуватись певних правил харчування (див. далі).

Перед накресленням алгоритму нашо поведінки у вищезазначеному аспекті ще раз пригадаємо вже діючі постулати [32, 44].

Цукровий діабет 1 типу

Людина випадково має набір генів, який сприяє розвитку діабету [21, 41]. Поєднання генетичних [8, 28] та ще не до кінця вивчених факторів зовнішньосередовищних – віруси, хімічні сполуки, одноклітинні, навіть гельмінти – це вже доведено, патент № 32979, Укра на [4], сприяє прискореному розвитку захворювання. Запускається запальний процес в бета-клітинах. Острівці активовані Т-лімфоцитами – CD 8 (Т-супресори) та CD 4 (Т-хелпери). Вони починають виробляти цитокіни (інтерферон-гамма, фактор некрозу пухлин-бета, інтерлейкін-6), які безпосередньо пошкоджують бета-клітини острівців. Запускається запальний процес в бета-клітинах – виникає інсуліт [13]. Триває процес від кількох тижнів до 10 років. Коли 80-90 % клітин зруйновано, настає маніфестація ЦД. Логічно – якщо вчасно виявити процес руйнування бета-клітин на ранній стаді або навіть в кінці – його можна зупинити. А в ідеалі – допомогти особам групи ризику ще до появи антитіл [20, 24, 33, 42, 45].

Пропонуємо такий алгоритм обстеження та допомоги при ЦД 1 типу

І. До маніфестації ЦД. Визначення антитіл (до бета-клітин, глутаматдекарбоксилази (GAD-65), тирозинфосфатази (IA-2 та IA-2P), а при високому х титрі – С-пептид (відбувається вже зниження секреці інсуліну, але немає ще клініки [25, 26, 35]. Обидва ці дослідження дозволяють передбачити маніфестацію діабету впродовж найближчих 3-4 років з вірогідністю до 90 %. Звідси, необхідність проведення превентивно терапі .

Перш за все, це – *заходи* (як і в будь-якій іншій групі людей, схильних до виникнення в х організмі автоімунних реакцій), *направлені на зменшення виробки автоантигенів – автоантитіл.* Оскільки, як уже було сказано, антигенспецифічні та антигеннеспецифічні підходи до вирішення ціє проблеми ще далекі від досконалості, то хотілося б зауважити наступне.

1. Особам групи ризику дотримуватись певних дієтичних рекомендацій – не пере дати (особливо це стосується дітей і вагітних жінок), споживати продукти з високим вмістом омега-3 жирних кислот та віт. D, доведено, що автоімунність острівців залежить від дефіциту цих чинників.

2. Жінка мусить годувати дитину груддю (принаймні до 6-7 місяців). Доведено, що використання штучно суміші, яка містить коров'яче молоко, для годування новонародженого із схильністю до діабету, сприяє частішому виникненню діабету порівняно з дітьми, які отримують материнське молоко. Це пояснюють тим, що один з фрагментів альбуміну коров'ячого молока має таку ж молекулярну масу, що і клітинно-поверхневий білок бета-клітини. Утворення антитіл до цього фрагменту в організмі новонародженого з певним генетичним підґрунтям, який отримує коров'яче молоко замість материнського, шляхом перехресно реакці з білком бета-клітини приводить до деструкці , зменшення х кількості і розвитку цукрового діабету.

3. У період епідемічних спалахів вірусно інфекці – дієта, багата на білок і всі існуючі засоби для посилення опірності організму – комплекси імуноглобулінів, цинк, противірусні засоби природного походження, омега-3 жирні кислоти, лецитин, які зміцнюють клітинну мембрану і зменшують пенетрантну активність вірусу [1]. В цій групі не проводити щеплень проти грипу (про недоцільність х проведення і в загальній популяції все більше тепер говориться – у зв'язку з мутацією вірусу грипу). Крім того, доведено, що реакція на щеплення (від краснухи, епідемічного паротиту) може сама стимулювати розвиток діабету. Тим більше, не експериментувати з вакцинацією цих осіб проти так званих вірусів-протекторів бета-клітин – не той це шлях допомоги бета-клітинам! А ось проведення дегельмінтизаці – практикою підтверджена доцільність при ЦД [4].

ІІ. При маніфестації ЦД. Як вже було зауважено, до 20 % клітин є незруйнованими і вони мають тенденцію самовідновлюватись! Найяскривішим

PDF created with pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

свідченням цього, підтвердженим клінікою (!), є розвиток невдовзі після маніфестаці діабету так званого "медового місяця". Стихають явища запалення острівцево частини підшлунково залози. Організм бореться – то ж допомагати треба! Визначати все: антитіла, інсулін, С-пептид. І зменшувати під контролем дозу інсуліну (на початку захворювання високі дози інсуліну відіграють деяку охоронну роль – вступають в силу саногенетичні механізми посилення регенераці бета-клітин). Корекція (з метою зменшення виробки антитіл) стрептозотоцином, азатіоприном, кортикостеро дами – логічно, але більше шкоди, ніж користі. Під контролем вищезазначених лабораторних показників дозу інсуліну поступово зменшувати, а на тлі дієти з обмеженням вуглеводнів застосувати активно екстракти з рослин, що мають цукрознижувальний ефект, омега-3 жирні кислоти, препарати, що містять цинк, аналоги глюкокортико дів рослинного походження, що містять гліцеризинову кислоту [1].

Алгоритм обстеження і допомоги при ЦД 2 типу.

І. До маніфестації діабету. Визначення антитіл до рецепторів інсуліну на клітинах, антитіл до інсуліну, спонтанного протеолізу. Чому діагностуємо цей тип діабету так пізно, вже на стаді "інфаркту, а не в доінфарктний період" (виражаючись образно, із застосуванням запозичено в колег-кардіологів аналогі)? Тільки тому, що "ще немає болю" (декомпенсаці діабету)? Маємо ж 90 % діабету цього типу в популяці . А чи не звідси тенденція, яка пахне безвихіддю, до врешті-решт обов'язкового переводу на інсулін цих хворих? Велике щастя, що тут простіше проводити і первинну, і вторинну профілактику – в основному обмежити харчування, на всяк випадок всім повним – не передати. І цілком можна обійтись без важких синтетичних аноректиків – пропозицій до похудання в аптеках доволі, навіть без найбільш популярних: гуарани, сібутраміну, ефедри!

А тепер – після всього вищезазначеного: що маємо на практиці?

1. Типування за системою HLA, що дало б можливість детальніше конкретизувати коло осіб групи ризику, не проводять.

2. Медико-генетичного консультування осіб, що вступають у шлюб, практично не існує. Однак це дало б можливість у випадках неблагоприємно стосовно діабету комбінаці генів двом особам, які вступають в шлюб, бути особливо насторожі щодо можливості виникнення захворювання у нащадків та своєчасно прийняти активні міри щодо попередження хвороби.

3. В існуючій на сьогодні групі ризику із ЦД 1 типу (вона ж чітко визначена навіть без типування за системою HLA) не проводять необхідних обстежень, цілком реальних по вартості (наприклад С-пептид). І на вартісний аналіз щодо визначення антитіл більшість батьків згодилась би ... але ж немає тако тенденці у лікаря це запропонувати! Поглянемо на дані статистики – вона вражає: коли титр антитіл знаходять в межах від 4 до 14 ОД, то цукровий діабет через 5 років може маніфестувати у 5 % осіб, а якщо вище 20 ОД – у 35 % через 5 років і у 60-70 % – через 10 років!

ІІ. При маніфестації цукрового діабету лікарі подекуди просто *забувають* про необхідність попередити батьків про вірогідність появи "медового місяця" діабету, описати симптоматику і скласти разом з ними відповідний план дій (див. вище).

З вищенаведеного можна зробити два висновки:

1. На даному етапі вивчення проблеми ЦД забуто тому, що основний напрямок медицини – профілактичний.

2. Імунологічне втручання має сенс тоді, коли ще можна попередити маніфестацію хвороби (доклінічний діабет) і прогресування після виникнення.

3. Враховуючи полігенність, багатофакторність успадкування діабету, брак знань щодо комплексу факторів зовнішнього середовища, що можуть спровокувати виникнення захворювання, ЦД не віддавати на поталу лікарям-коректорам яко сь одніє , хай суттєво , ланки патогенезу. Питаннями імунологічно корекці діабету мусять займатись тільки ендокринологи при консультативній допомозі імунолога, а ще краще – ендокринологи, професійно підготовлені із імунологі .

Тепер – про реалі щодо діабету, що вже існує, коли хворого взято на облік.

Ще 10 років тому ми не мали змоги визначати ні рівень власного інсуліну пацієнта, ні рівень С-пептиду. Зараз ми цю дорогоцінну можливість маємо, та ці дослідження чомусь не введені в ранг обов'язкових. Чому лікарі рідко х призначають? Бо ж отримані результати не завжди вкладаються в наші усталені поняття. Наприклад, у хворого молодого віку діабет маніфестував кетоацидозом, а рівень власного інсуліну – в нормі, чи у пацієнта з ЦД 2 типу компенсаці досягнуто лише за допомогою дієти, а рівень власного інсуліну дещо нижче нижньо межі норми і значно нижче, ніж у пацієнта з кетоацидозом. Крім того, рівень інсуліну чи С-пептиду при ЦД не завжди має тенденцію зменшуватись – буває, хоч і рідко, він збільшується. Тож потрібно вивчати, що веде до покращання даного показника, а не ігнорувати те, чого не можемо на даному етапі знань пояснити.

Цукровий діабет у дітей. Та чи у всіх, кому виставлено цей діагноз, він дійсно є? Причиною кетоацидозу може бути інше захворювання, діти бурно реагують на інтоксикацію і т.д. Знову ж таки – без визначення інсуліну і С-пептиду як такий грізний діагноз можна виставляти?! Встановивши діагноз ЦД 1 типу дитині із симптоматичною гіперглікемією, скажімо, або ж коли маємо справу з ЦД 2 типу (все більше з'являється інформаціі про ЦД 2 типу у підлітків), призначивши інсулінотерапію, ми гальмуємо розвиток інкреторно частини підшлункової залози на рівні того віку дитини, коли був виставлений діагноз і пригнічуємо екзогенним інсуліном продукцію інсуліну власного.

ІІІ. Інсулінотерапія ЦД 2 типу. В останні 15 років відмічають тенденцію до швидшого і частішого призначення інсуліну при ЦД 2 типу. Статистика (наприклад по західному регіону Укра ни) просто вражає: в середньому в 3-4 рази частіше перево-

PDF created with pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

дили на інсулін хворих з 2 типом в 2009 році порівняно з 2003! Якщо раніше говорилося про те, що хворий на ЦД 2 типу може до кінця життя залишатись на таблетованих цуркознижувальних препаратах, виключаючи ті випадки, коли бета-клітини виснажились і виникла потреба в інсулінотерапі , то тепер почастішали випадки призначення інсулінотерапі з самого початку захворювання. Так, буває в цьому необхідність – у хворого маніфестував діабет кетоацидозом – пізня діагностика, хвороба запущена. Але ж потім треба інсулін знімати, бо ми пригнічуємо функцію бета-клітин – за тривалості інсулінотерапі більше 3-х місяців відновити функцію бета-клітин буде неможливо. Коли рівень С-пептиду нормальний чи вище норми, то інсулінотерапію виправдано при цьому типі на короткий період часу (від 1 до 2,5 місяців). Вона дає змогу бета-клітинам відпочити і деякою мірою відновитись, після чого повинна бути відмінена.

Потрібно врахувати і те, що ЦД 2 типу є захворюванням людей середньо і старшо віково категорі , а інсулін, як анаболічний гормон, сприятиме швидшому росту пухлин (кількість статей про взаємозв'язок діабету з канцерогенезом лавиноподібно збільшується [38].

Є хворі, які впродовж 20-30 років приймають маніниіл через його дешевизну і він має мати цукрознижувальний ефект.

Так що тенднція до швидшого і частішого призначення інсуліну існує, та чи на 100 % вона виправдана і чи не ховаються за нею інтереси фірм-виробників інсуліну?

IV. Панкреатопротектори. Лікуючи різні захворювання, ми використовуємо препарати, які покращують обмінні процеси в клітинах і допомагають м відновитися. Такі панкреатопротектори існують і для бета-клітин – це інкретини. Шалена дорожнеча не дозволяє використовувати х в широкій практиці (а про найбільш ефективний серед них – ліраглютид – у нас взагалі і не говориться). В основному іде використання х з метою збереження пересаджених бета-клітин після трансплантаці останніх.

З метою захисту оболонки клітин від пошкодження можна активніше впроваджувати в практику антиоксиданти (в тому числі один із самих потужних серед них – ресвератрол), ширше застосовувати омега-3 жирні кислоти та лецитин, що покращують структуру клітинно оболонки. Потрібно шукати нові, доступні препарати і цей перелік розширювати.

V. Порада лікареві-діабетологові. У наш час високорозвинутих медіа-технологій не завжди слід ігнорувати зауваження пацієнта щодо свого лікування і його корекці згідно з якихось нових даних, взятих з Інтернету. По-перше, тому що хворий, на відміну від свого здорового лікуючого лікаря, *безпосередньо* зацікавлений в оптимальному розв'язанні своє проблеми. По-друге, діабетом уражена, згідно з статистикою, елітна частина людства і вже "на себе" цей інтелект однозначно спрацює. І погодимось – не позбавлено сенсу рішення керівництва деяких зарубіжних діабетологічних клінік про зачислення в штат лікарів, хворих на цукровий діабет!

Дуже тішить те, що в даний час є високоякісні види інсуліну, прекрасні шприц-ручки, великий перелік пероральних цукрознижувальних препаратів. І хочеться надіятись, що в недалекому майбутньому ми навчимося не лише лікувати хворих на цукровий діабет, а виліковувати х.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Данилишина В.С. Эндокринология. Сахарный диабет // В.С. Данилишина – Справочник врача: Katowice. – 2010. – С. 61-64.

2. Драннік Г.М. Набутий специфічний імунітет // Клінічна імунологія та алергологія : за ред. проф. Г.М. Дранніка. – Ки в: Здоров'я, 2006. – С. 46-77.

3. Драннік Г.М. Імунотропні препарати // Клінічна імунологія та алергологія; за ред. проф. Г.М. Дранніка. – Ки в: Здоров'я, 2006. – С. 615-680.

4. Крайнычин Н.Я. Взаимосвязь между сахарным диабетом и инфекционными заболеваниями / Крайнычин Н.Я. // Всемирная Академия наук, искусств, культуры : академический сборник. – Санкт-Петербург: Политехника-сервис, 2010. – № 2 (26). – С. 61-65.

5. Новицкий А.А. Метаболический синдром (синдром Х) – "болезнь цивилизации" / А.А. Новицкий // Донозология. – 2008. – № 2(3). – С. 13-17.

6. American Diabetes Association. Clinical Practice Recommendations //Diabetes Care. – 2001. – № 24, – P. 1-133.

7. Anderson J.W.,Kendall C.W.,Jenkins D.J.Importance of weight management in type 2 diabetes. Review with meta-analysis of clinical studies // J.Am.Cell Nutr. – 2003. – № 1. – P. 2331-2339.

8. Apamus V., D.Penn P.R., Lev S et al. The nature of selection on the major histocompatibility complex // Critical Rewiew in immunology. – 2003. – № 17(2). – P. 179-224.

9. Ekberg K., Brismar T., Johnson B-L. et al. C-peptide replacement therapy and sensory nervs function in type I diabetic neuropathy // Diabetes Care. – 2007. – Vol. 30. – № 1. – P. 71-76.

10. Brusko T., Bluestone J. Clinical application of regulatory T-cells for treatment of type 1 diabetes and transplantation // Eur.J.Immunol. – 2008. – Vol. 38. – P. 931-934.

11. Gianani R., Campbell-Thompson M., Sarkar S.A. et al. Dimorphic histopathology of long-standing childhood-onset diabetes // Diabetologia. – 2010. – № 53. – P. 690-698.

12. Giannoukakis N., Phillips B., Trucco M. Toward a cure for type 1 diabetes mellitus: diabetes-suppressive dendritic cells and beyond // Pediatr.Diabetes. – 2008. – № 9. – P. 4-13.

13. Greenbaum C.J., Mandrup-Poulsen T., McGee P.F. Type 1 DiabetesTrial Net Research Group. European C-Peptide Trial Study Group. Mixed-meal tolerance test versus glucagons stimulation test for the assessment of beta-cell function in therapeutic trials in type 1 diabetes // Diabetes Care. – 2008. – Vol.31. – P. 1966-1971.

14. Grunberger G., Giang X., Li Z. et al. Molecular basis for the insulinometric effects of C-peptide // Diabetologia. – 2001. – Vol.44. – № 10. – P. 1247-1257.

15. Henriksson M., Johansson J., Moede T. et al. Proinsulin, C-peptide and insuline: limited pattern similarities of interest in interpeptide interaction but no C-peptide effect on insulin and IGF-1 receptor signaling // Cellular and Molecular Life Sciences. – 2006. – Vol.63. – № 24. – P. 3055-3060.

16. Henriksson M., Nording E., Melies S. et al. Separate functional features of proinsulin and C-peptide // Cellular and Molecular Life sciences. – 2005. – Vol.62. – № 15. – P. 1772-1776.

17. Herold K.S., Hagopian W., Auger J.A. et al. Anti-CD-3 monoclonal antibody in new-onset type 1 diabetes mellitus. N.Engl.J.Med. – 2002. – Vol. 346. – P. 1692-1698.

18. Jeshua J.G., Zharg Q., Falcom J.C. et al. Mechanisms of endothelial dysfunction with development of type I diabetes mellitus:

PDF created with pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

role of insulin and C-peptide // J. of Cell. Biochemistry. – 2005. – Vol.96. – № 6. – P. 1149-1156.

19. Keymeulen B., Vandemeulebroucke E., Ziegler A.G. Insulin needs after CD-3-antibody therapy in new-onset type 1 diabetes // N.Engl.J. Med. – 2005. – Vol.352. – P. 2598-2608.

20. Knazek R.A. The Human pancreatic islet cell resource consortium // Diabetes Technol.Ther. – 2002. – № 4. – P. 551-552.

21. Knip M., Korhonen S., Kulmala P. Prediction of type 1 diabetes in the general population // Diabetes Care. – 2010. – Vol. 33. – P. 1206-1212.

22. Leslie R.D. Type I diabetes mellitus: C- peptide, proinsulin // Diabetologia, Nutrition and Metabolism. – 1996. – Vol.9. – № 6. – P. 319-324.

23. Ludvigsson J., Faresio M., Hiorth M. et al. GAD treatment and insulin secretion in recent-onset type 1 diabetes // N.Engl. J. Med. – 2008. – № 359. – P. 1909-1920.

24. Luo X., Herold K.C., Miller S.D. Immunotherapy of type 1 diabetes: where are we and where should we be going? // Immunity. – 2010. – Vol. 32. – № 4. – P. 488-499.

25. Luzi L., Zebrini G., Caumo A. C-peptide: a rebandant relative of insulin. // Diabetologia. – 2007. – Vol. 50. – № 3. – P. 500-502.

26. Maestroni A., Ruggieri D., Dell'antonio G. Et al. C-peptide increases the supression of vasopressin-activated calcium-mobilizing receptor gene through a G-protein-dependent pathway // European Journal of Endocrinology.- 2005. – Vol. 152. – № 1. – P. 135-141.

27. Mandrup-Poulsen T., Pickersgill L., Donath M.Y., Blockade of interleukin 1 in type 1 diabetes mellitus // Nat.Rev. Endocrinol. – 2010. – № 6. – P. 158-166.

28. Marsh S.G.E., Albert E.D., Bodmer W.F. et al. Nomenclature for factors of the HLA system // Tissue Antigens. – 2005. – Vol. 65. – P. 301-369.

29. Matthews J.B., Staeva T.P., Bernstein P.L. et al. ITN-IDRF Type 1 Diabetes Combination Therapy Assessment Group. Developing combination immunotherapies for type 1 diabetes^ recommendations from the ITN-JDRF Type 1 Diabetes Combination Therapy Assessment Group // Clin. Exp.Immunol.- 2010. – Vol. 160. – P. 170-184.

30. Orban T., Sosenko J.M., Cuthbertson D. et al. Diabetes Prevention Trial-Type I Study Group.Pancreatic islet autoantibodies as predictors of type 1 diabetes in the Diabetes Prevention Trial-Type 1 // Diabetes Care. – 2009. – Vol. 32. – P. 2269-2274.

31. Pescovitz M.D., Greenbaum C.J., Krause-Steinrauf H. Type 1 Diabetes TrialNet Anti-CD20 Study Group. Rituximab, B-Lymphosyte depletion and preservation of beta-cell function // N.Engl.J.Med. – 2009. – Vol. 361. – P. 2143-2152.

32. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus // Diabetes Care. – 2003. – № 5. – P. 5-20.

33. Rewers M., Gottie B.P. Immunotherapy for the prevention and treatment of type I diabetes: human trials and look into the future. // Diabetes Care. – 2009. – Vol.32. – № 10. – P. 1769-1782.

34. Rich S.S., Akolkar B., Concannon P. et al. Overview 0f the Type I Diabetes Genetic Consortium // Genes Immun. – 2009. – № 10 – P. 1-4.

35. Roll U., Zieger A.G. Insulinometric effect of C-peptide // Exp.Clin.Endocrinol.Diabetes. – 1997. – Vol. 105. – P. 1-14.

36. Rotrosen D., Mathews J.B., Bluestone J.A. The immune tolerance network: a new paradigm for developing tolerance-inducing therapies // J.Allergy Clin.Immunol. – 2002 – Vol. 110 – P. 17-23.

37. Scopinaro N. Prospective controlled study of the effect of BPD in type 2 Diabetes and Metabolic syndrome in patients with 25-35 BMI // 14-th World Congress of the IFSO. – 2009. – August 26-29. – Paris.France.

38. Shu X., Ji J.,Li X et al. Cancer risk among patients hospitalized for Type I diabetes mellitus: a population-based cohort study in Sweden // Diabet.Med. – 2010. – Vol. 27. – № 7. – P. 791-797.

39. Skyler J.S., Krischer J.P., Wolfsdorf J. et al. Effects of oral insulin in relatives of patients with type 1 diabetes: the Diabetes Prevention Trial-Type 1. // Diabetes Care. – 2005. – Vol. 28. – P. 1068-1076.

40. Skyler J.S. Type 1 Diabetes Trial Net Study Group. Update on worldwide efforts to prevent type 1 diabetes // Ann.N.Y.Acad.Sci. – 2008. – Vol. 1150. – P. 190-196.

41. Skyler J.S., Greenbaum C.J., Lacin J.M. et al. Type I Diabetes Trial Study Group -an international collaborative clinical trials network // Ann.N.Y.Acad.Sci. – 2008 – Vol. 1150. – P. 14-24.

42. Sosenko J.M., Palmer J.P., Rafkin-Mervis L. et al. Diabetes Prevention Trial-Type 1 Study Group. Incident dysglycemia and progression of type 1 diabetes among participants in the Diabetes Prevention Trial-Type 1 // Diabetes Care. – 2009. – Vol. 32. – P. 1603-1607.

43. Turianski A.G., Vague J.P., Gutkind J.S. MAP kinases and the control of nuclear events // Oncogene. – 2007. – Vol. 26. – № 22. – P. 3240-3253.

44. Питер Дж.Уоткинс. Сахарный диабет – ABC of Diabetes. – М.И. Балаболкин. – Москва: Бином, 2006. – С. 32-54.

45. Ziegler A.G., Nepon G.T. Prediction and pathogenesis in type I diabetes // Immunity. – 2010. – Vol. 32. – P. 468-478.

Отримано 20.01.11

PDF created with pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com