

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН**

**САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ**

**КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА
САХАРНОГО ДИАБЕТА**

(учебно-методические рекомендации)

САМАРКАНД - 2018

Составители:

Юсупова Н.А - ассистент кафедры клинической лабораторной диагностики
Тогаева Г.С. – ассистент кафедры клинической лабораторной диагностики
Ибрагимова Н.С. - ассистент кафедры клинической лабораторной диагностики
Кудратова З.Э. - ассистент кафедры клинической лабораторной диагностики

Рецензенты:

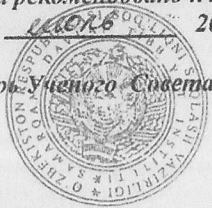
Исмаилова М.А . – доцент, заведующий кафедрой физиологии, генетики и биологической химии, факультет биологии и химии СамГУ
Норбоев А.Н - ассистент кафедры внутренних болезней и эндокринологии СамГосМИ.

Аннотация. В Пособии представлен метод выявления и лечения ранних нарушений углеводного обмена в системе первичного здравоохранения. Приводится определение, критерия диагностики ранних нарушений углеводного обмена, группа риска, лечебные и профилактические мероприятия для предотвращения сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета. В приложение приводится шкала прогнозирования сахарного диабета и алгоритмы диагностики лиц с ранними нарушениями углеводного обмена. Методическое пособие предназначено для студентов старших курсов медицинских ВУЗов, резидентов магистратуры, клинических ординаторов, курсантов повышения квалификации и переподготовки кадров.

Методическое пособие обсуждено и утверждено на заседании Ученого Совета Самаркандского Государственного Медицинского Института и рекомендовано к печати.

« 10 » *май* 2018 год, Протокол № 10

Секретарь Ученого Совета

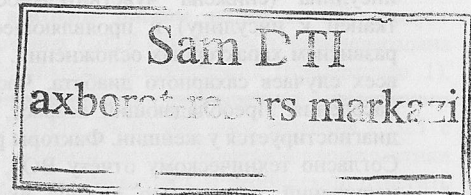


[Signature]

С.С. Давлатов

Сокращения

АГ	артериальная гипертония
АО	абдоминальное ожирение
АДА	Американская Диабетическая Ассоциация
ВОЗ	Всемирная Организация Здравоохранения
ГНИЦ ПМ	Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины
ДАД	диастолическое артериальное давление
ДЛП	дислипидемия
ЕАББ	Европейское общество по изучению сахарного диабета
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИР	инсулинорезистентность
ИМ	инфаркт миокарда
ИМТ	индекс массы тела
МС	метаболический синдром
МФД	Международная Федерация Диабета
НТГ	нарушение толерантности к глюкозе
НГН	нарушенная гликемия натощак
HbA1c	гликозилированный гемоглобин
ПГ	постприанальная гипергликемия
ТТГ	тест толерантности к глюкозе
СЖК	свободные жирные кислоты
САД	систолическое артериальное давление
СД2Т	сахарный диабет 2 типа
СРБ	С-реактивный белок
ССЗ	сердечно-сосудистые заболевания
TNF-a	фактор некроза опухолей-а
ТИМ	толщина интима-медиа
ХС	холестерин
ФН	физические нагрузки
ФР	факторы риска



Актуальность темы.

Сахарный диабет (СД) относится к числу эпидемий XXI века. Согласно данным популяционных исследований, проведенных в различных странах мира в 2000 году число больных СД во всем мире составило 151 млн человек (6-8% взрослого населения), к 2010 году ожидается рост до 221 млн и в 2025 году этот показатель увеличится до 300 млн. До 90% случаев лиц с СД имеют сахарный диабет 2 типа (СД2Т).

Сахарный диабет — это группа метаболических (обменных) заболеваний, характеризующихся гипергликемией, которая развивается вследствие абсолютного или относительного дефицита инсулина и проявляется также глюкозурией, полиурией, полидипсией, нарушениями липидного (гиперлипидемия, дислипидемия), белкового (диспротеинемия) и минерального (например, гипокалиемия) обменов, кроме того, провоцирует развитие осложнений. Клинические проявления болезни иногда могут быть связаны с перенесенной инфекцией, психической травмой, панкреатитом, опухолью поджелудочной железы. Нередко сахарный диабет развивается при ожирении и некоторых других эндокринных заболеваниях. Определенную роль может играть также наследственность. Сахарный диабет по медико-социальной значимости находится непосредственно после сердечных и онкологических заболеваний.

Выделяют 4 клинических типа сахарного диабета: сахарный диабет 1 типа, сахарный диабет 2 типа, другие типы (при генетических дефектах, эндокринопатиях, инфекциях, болезнях поджелудочной железы и др.) и гестационный диабет (диабет беременных). Новая классификация пока не является общепринятой и носит рекомендательный характер. Вместе с тем необходимость пересмотра старой классификации обусловлена прежде всего появлением новых данных о гетерогенности сахарного диабета, а это, в свою очередь, требует разработки особых дифференцированных подходов к диагностике и лечению заболевания. СД

1 типа — хроническое заболевание, вызванное абсолютным дефицитом инсулина, возникающим вследствие недостаточной его выработки поджелудочной железой. СД 1 типа приводит к стойкой гипергликемии и развитию осложнений. Частота выявляемости — 15:100 000 населения. Развивается преимущественно в детском и подростковом возрасте. СД

2 типа — хроническое заболевание, вызванное относительным дефицитом инсулина (снижена чувствительность рецепторов инсулинзависимых тканей к инсулину) и проявляющееся хронической гипергликемией с развитием характерных осложнений. На долю СД 2 типа приходится 80% всех случаев сахарного диабета. Частота встречаемости — 300:100 000 населения. Преобладающий возраст, как правило, старше 40 лет. Чаще диагностируется у женщин. Факторы риска — генетические и ожирение.

Согласно техническому отчету ВОЗ, в понятие преддиабета или ранних нарушений углеводного обмена входят НТГ и нарушенная гликемия

натошак (НГН). По данным эпидемиологических исследований в мире 314 млн человек имеют «преддиабет» (8-14% во взрослой популяции), через 20 лет их число увеличится в 1,5 раза и составит около 500 млн.

Методические рекомендации разработаны с целью систематизации диагностики (критерии диагностики ранних нарушений углеводного обмена и определения группы риска), а также лечения ранних нарушений углеводного обмена (представление алгоритмов немедикаментозной и лекарственной терапии) в системе первичного здравоохранения.

Диагностика ранних нарушений углеводного обмена.

Выявление и лечение ранних нарушений углеводного обмена должна быть комплексной и состоять из трех этапов: диагностика, немедикаментозная коррекция и лекарственная терапия.

Диагностика ранних нарушений углеводного обмена включает три основных подхода:

1. Измерение глюкозы в венозной крови с целью выявления нарушений гомеостаза глюкозы.
2. Использование демографических и клинических характеристик и лабораторных показателей для оценки вероятности развития СД2Т.
3. Применение вопросников для анализа наличия и выраженности этиологических факторов СД2Т.

Использование различных стратегий позволяет повысить чувствительность ценой специфичности и наоборот. Ложный диагноз может оказаться проблемой только при использовании первого подхода, который позволяет, в лучшем случае, выявить недиагностированный СД, тогда как две другие стратегии предполагают оценку риска, и их результаты являются основанием для модификации образа жизни.

Применение последних двух подходов может служить первичными затратно-эффективными методами на диспансерно - поликлиническом этапе и позволят добиться следующих целей:

1. Идентифицировать пациентов с предполагаемыми метаболическими нарушениями: с ожирением, АГ или отягощенным наследственным анамнезом по СД2Т.
2. Выявить пациентов группы высокого риска СД2Т.
3. Определить группы пациентов с ССЗ.
4. Выделить пациентов, которым показано проведение теста толерантности к глюкозе (ТТГ).

Для скрининга пациентов с высоким риском развития СД следует использовать шкалу прогнозирования СД2Т (FINDRISC), которая создана на основании Финского проспективного исследования (приложение 1). Применение шкалы прогнозирования в учреждениях первичного здравоохранения позволит предсказать 10-летний риск развития СД2Т с точностью 85% и может служить важным звеном первичной профилактики СД2Т. Для определения степени риска развития СД необходимо ответить на вопросы связанные антропометрическими данными, семейным

анамнезом, уровнем АД и особенностью питания и образа жизни.

Метод перорального теста толерантности к глюкозе

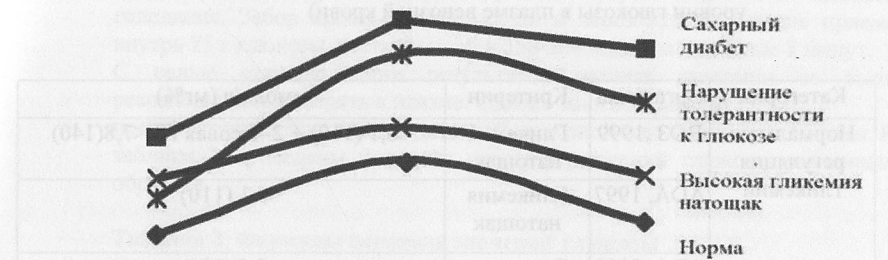
Наиболее простым методом диагностики нарушений углеводного обмена является измерение уровня глюкозы натощак в цельной капиллярной крови. В то же время уровни глюкозы крови натощак и гликозилированный гемоглобин (HbA1c), который является интегральным показателем гликемии за последние 2-3 мес. не позволяют оценить колебания гликемии после еды или нагрузки глюкозой. Определить индивидуальную толерантность к глюкозе невозможно без проведения пробы с пероральной нагрузкой глюкозой 75 мг. В связи с этим в общей популяции целесообразно начинать скрининг с оценки риска и проводить ТТГ у пациентов, относящихся к группе высокого риска.

По рекомендации ВОЗ, ТТГ проводится следующим образом. После забора крови на анализ уровня глюкозы натощак пациент принимает перорально 75 г глюкозы натощак, растворенный в 100 мл воды. Прием длится не более 5 минут. У

здоровых лиц через 15-20 мин после приема глюкозы наблюдается увеличение концентрации глюкозы в крови, которое достигает своего максимума к первому часу (между 30 и 60 мин). После этого начинается уменьшение уровня глюкозы, которое ко второму часу наблюдения (120 мин) или снижается до исходной цифры (тощачового уровня), или нерезко падает ниже исходного уровня. К третьему часу уровень глюкозы в крови приходит к исходному уровню.

Первый подъем уровня глюкозы после введения нагрузки отражает силу рефлекторного раздражения симпатических нервов возникающего при попадании глюкозы в пищеварительный канал. Дальнейшее увеличение концентрации глюкозы в крови, как правило, связано с быстротой всасывания углеводов (определяемой, в частности, состоянием кишечной стенки) и функцией печени. У здорового человека концентрации глюкозы в крови через 1 час после приема нагрузки на 50-75% превышает концентрацию глюкозы натощак. Нисходящая ветвь кривой отражает продукцию инсулина и зависит от функционального состояния парасимпатической нервной системы и функции поджелудочной железы. Этот отрезок кривой носит название гипогликемической фазы. Последняя точка на гликемической кривой, определяемая через 2,5-3 часа, а в случаях НТГ и через 3,5-4 часа, отражает состояние системы утилизации глюкозы. В норме она должна быть равна или ниже на 10-15% величины тощачовой гликемии. На рис 1 представлена кривая гликемии на фоне ТТГ при различных нарушениях углеводного обмена.

Рис 1. Категории гипергликемии: динамика уровня сахара в плазме крови на фоне теста толерантности к глюкозе



Существуют несколько диагностических категорий, установленных на основании результатов анализа гликемии натощак и через 2 ч после ТТГ. NationalDiabetesDataGroup и ВОЗ выделили НТГ, которая занимает промежуточное положение между нормальным обменом глюкозы и СД. ADA и эксперты ВОЗ несколько изменили критерии диагностики СД и выделили новую категорию - гипергликемию натощак. ADA недавно предложила снизить критерий диагностики этого состояния с 6,1 до 5,6 ммоль/л. Однако это предложение было подвергнуто критике и пока не принято экспертами ВОЗ, которые рекомендуют придерживаться старых критериев, разработанных 1999 г. Эти критерии были пересмотрены новой группой экспертов ВОЗ в 2005 г (таблица 1).

Таблица 1. Критерии диагностики нарушений обмена глюкозы ВОЗ (1999) и ADA (1997,2003) (приведены уровни глюкозы в плазме венозной крови)

Категории	Организац	Критерии	ммоль/л (мг%)
Нормальная регуляция гликемии	ВОЗ, 1999	Гликемия натощак	<6,1 (110) + 2-часовая ПП <7,8(140)
	ADA, 1997	Гликемия натощак	<6,1 (110)
	ADA, 2003	Гликемия натощак	<5,6 (100)
Нарушение гликемии натощак	ВОЗ, 1999	Гликемия натощак	>6,1 (110) и <7,0 (126) + 2часовая ПП <7,0 (126)
	ADA, 1997	Гликемия натощак	>6,1 (110) и <7,0 (126) + 2часовая ПП <7,0 (126)
	ADA, 2003	Гликемия натощак	>5,6 (100) и <7,0 (126) + 2часовая ПП <7,0 (126)
Нарушение толерантности к глюкозе	ВОЗ, 1999	Гликемия натощак	<7,0 (126) + 2-часовая ПП >7,8 (126) и <11,1 (200)
Нарушение гомеостаза глюкозы	ВОЗ, 1999	Нарушение гликемией и натощак или НТГ	
Сахарный диабет	ВОЗ,1999	Гликемия натощак	>7,0 (126) или 2-часовая ПП >11,1 (200)
	ADA, 1997	Гликемия Натощак	>7,0 (126)
	ADA, 2003	Гликемия Натощак	>7,0 (126)

2-часовая ПП - 2-часовая постприандиальная гликемия (1 ммоль/л = 18 мг/дл). НТГ может быть диагностировано только с помощью пероральной нагрузки с глюкозой, которую проводят утром после 8-14-часового голодания. Забор крови производят до и через 120 мин после приема внутрь 75 г глюкозы, растворенной в 250-300 мл воды в течение 5 минут. С целью стандартизации результатов анализа гликемии ее было рекомендовано измерять в плазме. Однако многие приборы предполагают использование цельной, венозной или капиллярной крови. В таблице 2 приведены формулы перевода значений глюкозы различных образцов.

Таблица 2. Формулы перевода значений глюкозы

Глюкоза плазмы (ммоль/л) = 0,558 + 1,119 x глюкоза цельной крови (ммоль/л)

Глюкоза плазмы (ммоль/л) = 0,102 + 1,066 x глюкоза капиллярной крови (ммоль/л)

Глюкоза плазмы (ммоль/л) = - 0,137 + 1,047 x глюкоза сыворотки (ммоль/л)

Группа риска для выявления ранних нарушений углеводного обмена

Скрининг на сахарный диабет Комитет экспертов ВОЗ рекомендует проводить обследование на диабет следующих категорий граждан:

всех пациентов в возрасте старше 45 лет (при отрицательном результате обследования повторять каждые 3 года);

пациентов более молодого возраста при наличии: ожирения; наследственной отягощенности по сахарному диабету; этнической/расовой принадлежности к группе высокого риска; гестационного диабета в анамнезе; рождении ребенка весом более 4,5 кг; гипертонии; гиперлипидемии; выявленной ранее НТГ или высокой гликемии натощак.

Для скрининга (как централизованного, так и децентрализованного) сахарного диабета ВОЗ рекомендует определение как уровня глюкозы, так и показателей гемоглобина А1с.

Существует несколько групп нарушений, биологических и поведенческих ФР, при наличии которых у пациентов можно выявить ранние нарушения углеводного обмена.

К их числу относятся лица ведущие малоподвижный образ жизни, с ожирением (в частности абдоминальным ожирением), наследственной отягощенностью по СД (родственники первой степени родства, страдающих СД), нарушение липидного обмена (гипертриглицеридемия, низкий уровень ХС ЛВП), АГ, жировой дистрофией печени, синдромом поликистозных яичников, мужчины с эректильной дисфункцией, лица с клиническими проявлениями атеросклероза (ИБС, инсульт, перемежающаяся хромота), повторными инфекциями кожи, необъяснимая усталость.

Особый интерес представляет АГ, являющейся одним из частых причин обращения в учреждения первичного здравоохранения.

По данным британских ученых только у 39% пациентов страдающих АГ имеется нормальная толерантность к глюкозе, тогда как у 10% выявляется НГН, у 22% обнаруживается НТГ. Число лиц с впервые выявленным СД2Т в два раза выше по

сравнению диагностированным СД2Т. В проведенном исследовании, в ГНИЦ ПМ было показано, что у 37% пациентов страдающих АГ диагностируется НТГ, из них у 32% выявляется все основные компоненты метаболического синдрома (МС).

В последние годы в связи с разработкой диагностических основ МС, интерес к ранним нарушениям углеводного обмена заметно вырос, поскольку преддиабет входит в число основных компонентов МС. По данным популяционного исследования ПРИМА, 40% пациентов с МС имеют ранние нарушения углеводного обмена. При диагностике МС необходимо проведение ТТГ, так как 60% с НТГ уровень гликемии натощак находится в пределах нормы.

В таблице 3 представлены данные о частоте нарушений углеводного обмена при ССЗ и дислипидемии.

Таблица 3. Частота нарушений углеводного обмена у лиц с факторами риска ССЗ и ИБС

Нормогликемия	Нарушение толерантности	Нарушенная гликемия	Сахарный диабет
Артериальная гипертония			
39%	22%	10%	15%
Дислипидемия			
44,4%	17,7%	8,3%	29,7%
ИБС			
43%	31%	6%	20%

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОЕ ДИАГНОСТИКА САХАРНОГО ДИАБЕТА

Для постановки диагноза и мониторинга сахарного диабета используются следующие лабораторные исследования (по рекомендациям ВОЗ от 2002 г.).

Рутинные лабораторные тесты: глюкоза (кровь, моча); кетоны; глюкозотолерантный тест; HbA1c; фруктозамин; микроальбумин; креатинин в моче; липидный профиль.

Дополнительные лабораторные тесты, позволяющие контролировать развитие диабета: определение антител к инсулину; определение С-пептида; определение антител к островкам Лангенгарса; определение антител к тирозинфосфатазе (IA2); определение антител к декарбоксилазеглутаминовой кислоты; определение лептина, грелина, резистина, адипонектина; HLA-типирование.

Диагностика сахарного диабета должна быть комплексной, направленной на обследование всех систем организма: это позволяет не допустить развития серьезных осложнений и вовремя назначить лечение.

Гликозилированный гемоглобин

Гликозилированный гемоглобин — это гемоглобин, в котором молекула глюкозы конденсируется с β-концевым валином β-цепи молекулы гемоглобина. Гликозилированный гемоглобин имеет прямую корреляцию с уровнем глюкозы в крови и является интегрированным показателем компенсации углеводного обмена на протяжении последних предшествующих обследованию 60–90 дней. Скорость образования HbA1c зависит от величины гипергликемии, а нормализация его уровня в крови происходит через 4–6 нед после достижения эугликемии. В связи с

этим содержание HbA1c определяют в случае необходимости контроля углеводного обмена и подтверждения его компенсации у больных диабетом в течение длительного времени. По рекомендации ВОЗ (2002 г.), определение содержания гликозилированного гемоглобина в крови больных сахарным диабетом следует проводить 1 раз в квартал. Этот показатель широко используется как для скрининга населения и беременных женщин, проводящегося с целью выявления нарушений углеводного обмена, так и для контроля лечения больных сахарным диабетом.

СД 1 типа — это хроническое аутоиммунное заболевание, сопровождающееся деструкцией β -клеток островков Лангерганса, поэтому очень важен ранний и точный прогноз заболевания на предклинической (асимптоматической) стадии. Это позволит остановить клеточную деструкцию и максимально сохранить клеточную массу β -клеток.

Скрининг группы высокого риска для всех трех типов антител поможет предотвратить или снизить заболеваемость диабетом. У лиц из группы риска, имеющих антитела к двум и более антигенам, диабет развивается в течение 7–14 лет.

Для выявления лиц группы высокого риска развития сахарного диабета 1 типа необходимо провести исследование генетических, иммунологических и метаболических маркеров заболевания. При этом следует отметить, что иммунологические и гормональные показатели целесообразно исследовать в динамике — 1 раз в 6–12 мес. В случае обнаружения аутоантител к β -клетке,

при нарастании их титра, снижении уровней С-пептида, необходимо до появления клинических симптомов начать проводить лечебные профилактические мероприятия.

Маркеры сахарного диабета 1 типа

Генетические — HLA DR3, DR4 и DQ.

Иммунологические — антитела к декарбоксилазеглутаминовой кислоты (GAD), инсулину (IAA) и антитела к клеткам островков Лангерганса (ICA).

Метаболические — гликогемоглобин A1, утрата первой фазы секреции инсулина после внутривенного глюкозотолерантного теста.

HLA-типирование

Согласно современным представлениям, СД 1 типа, несмотря на острое начало, имеет длительный скрытый период. Принято выделять шесть стадий в развитии заболевания. Первая из них — стадия генетической предрасположенности характеризуется наличием или отсутствием генов, ассоциированных с сахарным диабетом 1 типа. Большое значение имеет наличие антигенов HLA, особенно II класса — DR 3, DR 4 и DQ. При этом риск развития заболевания возрастает многократно. На сегодняшний день генетическая предрасположенность к развитию сахарного диабета 1 типа

рассматривается как комбинация различных аллелей нормальных генов.

Наиболее информативными генетическими маркерами сахарного диабета 1 типа являются HLA-антигены. Изучение генетических маркеров, ассоциированных с сахарным диабетом 1 типа у больных с LADA, представляется целесообразным и необходимым для проведения дифференциального диагноза между типами сахарного диабета при развитии заболевания после 30 лет. «Классические» гаплотипы, характерные для СД 1 типа, были выявлены у 37,5% больных. В то же время у 6% пациентов были обнаружены гаплотипы, считающиеся протективными. Возможно, именно этим можно объяснить более медленное прогрессирование и более мягкое клиническое течение сахарного диабета в этих случаях.

Антитела к клеткам островков Лангерганса (ICA)

Выработка специфических аутоантител к β -клеткам островков Лангерганса ведет к разрушению последних по механизму антителозависимой цитотоксичности, что, в свою очередь, влечет за собой нарушение синтеза инсулина и развитие клинических признаков СД 1 типа. Аутоиммунные механизмы разрушения клеток могут иметь наследственную природу и/или запускаться рядом внешних факторов, таких как вирусные инфекции, воздействие токсических веществ и различные формы стресса. СД 1 типа характеризуется наличием асимптоматической стадии преддиабета, которая может длиться в течение нескольких лет. Нарушение синтеза и секреции инсулина в этот период могут выявляться только с помощью теста определения толерантности к глюкозе. В большинстве случаев у этих лиц с асимптоматическим течением СД 1 типа выявляются аутоантитела к клеткам островков Лангерганса и/или антитела к инсулину. Описаны случаи выявления ICA за 8 и более лет до появления клинических признаков СД 1 типа. Таким образом, определение уровня ICA может использоваться для ранней диагностики и выявления предрасположенности к СД 1 типа. У пациентов с наличием ICA наблюдается прогрессивное снижение функции β -клеток, что проявляется нарушением ранней фазы секреции инсулина. При полном нарушении этой фазы секреции появляются клинические признаки СД 1 типа.

Исследования показали, что ICA определяются у 70% больных со впервые выявленным СД 1 типа — по сравнению с контрольной недиабетической популяцией, где ICA выявляются в 0,1–0,5% случаев. ICA также определяются у близких родственников больных диабетом. Эти лица составляют группу повышенного риска развития СД 1 типа. В ряде исследований было показано, что у ICA-позитивных близких родственников больных диабетом впоследствии развивается СД 1 типа. Высокая прогностическая значимость определения ICA определяется еще и тем, что у пациентов с наличием ICA, даже при отсутствии признаков

диабета, в конечном счете, тоже развивается СД 1 типа. Поэтому определение ICA облегчает раннюю диагностику СД 1 типа. Было показано, что определение уровня ICA у больных с сахарным диабетом 2 типа может помочь в выявлении диабета еще до появления соответствующих клинических симптомов и определить необходимость терапии инсулином. Следовательно, у больных диабетом 2 типа при наличии ICA можно с большой вероятностью предположить развитие инсулиновой зависимости.

Антитела к инсулину.

Антитела к инсулину находят у 35–40% пациентов со впервые выявленным сахарным диабетом 1 типа. Сообщалось о корреляции между появлением антител к инсулину и антител к островковым клеткам. Антитела к инсулину могут наблюдаться в стадии преддиабета и симптоматических явлений сахарного диабета 1 типа. Антиинсулиновые антитела в ряде случаев также появляются у пациентов после лечения инсулином.

Декарбоксилазаглютаминной кислоты (GAD)

Исследования последних лет позволили выявить основной антиген, представляющий собой главную мишень для аутоантител, связанных с развитием инсулинзависимого диабета, — декарбоксилазаглютаминной кислоты. Это мембранный фермент, осуществляющий биосинтез тормозного нейромедиатора центральной нервной системы млекопитающих — гамма-аминоасляной кислоты, был впервые найден у пациентов с генерализованными неврологическими расстройствами. Антитела к GAD — это очень информативный маркер для идентификации преддиабета, а также выявления индивидуумов с высоким риском развития СД 1 типа. В период асимптоматического развития диабета антитела к GAD могут выявляться у пациента за 7 лет до клинического проявления болезни.

По данным зарубежных авторов, частота обнаружения аутоантител у больных с «классическим» сахарным диабетом 1 типа составляет: ICA — 60–90%, IAA — 16–69%, GAD — 22–81%. В последние годы опубликованы работы, авторы которых показали, что у больных с LADA аутоантитела к GAD являются наиболее информативными. Однако, по данным ЭНЦ РФ, лишь у 53% больных с LADA были выявлены антитела к GAD, по сравнению с 70% ICA. Одно не противоречит другому и может служить подтверждением необходимости определения всех трех иммунологических маркеров для достижения более высокого уровня информативности. Определение этих маркеров позволяет в 97% случаев дифференцировать СД 1 типа от 2 типа, когда клиника сахарного диабета 1 типа маскируется под 2 тип.

Клиническая ценность серологических маркеров СД 1 типа

Наиболее информативным и надежным представляется одновременное исследование в крови 2–3 маркеров (отсутствие всех маркеров — 0%, один маркер — 20%, два маркера — 44%, три маркера — 95%).

Определение антител против клеточных компонентов β -клеток островков Лангерганса, против декарбоксилазыглютаминной кислоты и инсулина в периферической крови важно для выявления в популяции лиц, предрасположенных к развитию заболевания, и родственников больных диабетом, имеющих генетическую предрасположенность к СД 1 типа. Недавнее международное исследование подтвердило огромную важность этого теста для диагностики аутоиммунного процесса, направленного против островковых клеток.

Длительное время как для выявления СД, так и для контроля степени его компенсации рекомендовалось определение содержания глюкозы в крови натощак и перед каждым приемом пищи. Исследования последних лет позволили установить, что более четкая ассоциация между уровнем глюкозы в крови, наличием сосудистых осложнений диабета и степенью их прогрессирования, выявляется не с показателями гликемии натощак, а со степенью ее увеличения в период после приема пищи — постпрандиальная гипергликемия.

Необходимо подчеркнуть, что критерии компенсации сахарного диабета претерпели существенное изменение на протяжении последних лет, что можно проследить на основании данных, представленных в таблице.

Таким образом, критерии диагностики СД и его компенсации, в соответствии с последними рекомендациями ВОЗ (2002 г.), необходимо «ужесточить». Это обусловлено исследованиями последних лет (DCCT, 1993; UKPDS, 1998), которые показали, что частота, время развития поздних сосудистых осложнений СД и скорость их прогрессирования имеют прямую корреляцию со степенью компенсации СД.

Инсулин

Инсулин — гормон, вырабатываемый β -клетками островков Лангерганса поджелудочной железы и участвующий в регуляции метаболизма углеводов и поддержании постоянного уровня глюкозы в крови. Инсулин первоначально синтезируется как препрогормон с молекулярной массой 12 кДа, затем внутри клетки подвергается процессингу с образованием прогормона с молекулярной массой 9 кДа и длиной в 86 аминокислотных остатка. Этот прогормон депонируется в гранулах. Внутри этих гранул дисульфидные связи между цепями А и В инсулина и С-пептидом разрываются, и в результате образуется молекула инсулина с молекулярной массой 6 кДа и длиной в 51 аминокислотный остаток. При стимуляции из клеток освобождаются эквивалентные количества инсулина

и С-пептида и небольшое количество проинсулина, а также других промежуточных веществ (< 5% от нормального общего количества секретируемого инсулина). Инсулин — один из важных гормонов, связанных с процессом питания. Он является единственным физиологическим гормоном, который значительно снижает уровень глюкозы в крови. В ответ на изменение концентрации некоторых субстратов и другие стимулирующие агенты, включая глюкозу и аминокислоты, инсулин вовлекается в портальную циркуляцию в печени. 50% инсулина поступает в печень, остальное количество — в циркуляторное русло и направляется в ткани-мишени. Затем инсулин связывается со специфическими рецепторами, находящимися на поверхности клетки, и с помощью механизма, который до конца еще неизвестен, облегчает поглощение субстратов и внутриклеточную утилизацию субстратов. В результате увеличивается внутриклеточная концентрация липидов, белков и гликогена. Кроме того, одна из задач инсулина в периферическом метаболизме — влияние на центральную регуляцию энергетического баланса. Инсулин быстро удаляется через печень, ткани и почки (период полураспада составляет 5–10 мин). Уровень циркулирующего инсулина во время голодания очень низок. Напротив, С-пептид не переносится в печень и почки, и поэтому в циркуляции имеет более длительный период полураспада (30 мин.).

Базальный уровень и уровень циркулирующего инсулина в результате стимуляции глюкозой относительно стабильны у младенцев и детей, а увеличиваются эти показатели в течение пубертатного периода в результате снижения чувствительности к инсулину. Концентрации инсулина выше у тучных лиц: частично это зависит от объема висцерального жира. Регуляторные гормоны, которые коррелируют с уровнем глюкозы, такие как глюкагон, глюкокортикоиды, гормон роста уменьшают чувствительность к инсулину и его действие. Уровень инсулина может повышаться благодаря экзогенному влиянию этих субстратов.

Определение концентрации инсулина в крови необходимо для дифференциации различных форм сахарного диабета, выбора лечебного препарата, подбора оптимальной терапии, установления степени недостаточности β-клеток. Определение инсулина имеет смысл только у пациентов, не получавших препаратов инсулина, поскольку происходит образование антител к экзогенному гормону. Определение концентрации циркулирующего инсулина в ряде случаев оказывается полезно при диагностической оценке некоторых состояний. Повышенное содержание инсулина в присутствии низких концентраций глюкозы может быть показателем патологической гиперинсулинемии, а именно, незидиобластоза и опухоли клеток островков Лангерганса поджелудочной железы. Повышенный уровень инсулина во время голодания в присутствии как нормальных, так и повышенных концентраций глюкозы, а также увеличение концентрации инсулина и глюкозы в ответ на введение

глюкозы являются показателями наличия инсулин-резистентных форм непереносимости глюкозы и сахарного диабета, а также других инсулин-резистентных состояний. Высокие концентрации циркулирующего инсулина могут быть связаны с патогенезом гипертензии и сердечно-сосудистых заболеваний. Определение инсулина применяется для подтверждения диагноза у людей с пограничными нарушениями толерантности к глюкозе. Сахарный диабет 1 типа характеризуется пониженным, а 2 типа — нормальным или повышенным базальным уровнем инсулина.

Рецепторы к инсулину

Рецепторы инсулина локализованы на внешней поверхности клеточной мембраны. Они вступают во взаимодействие с инсулином и передают соответствующую информацию внутриклеточным компонентам, ответственным за биологическое действие гормона. Первым этапом действия инсулинрецепторного комплекса является снижение активности аденилатциклазы, а последующие влияния связаны с уменьшением содержания внутриклеточного цАМФ. Во всех изученных тканях рецепторы инсулина обладают одинаковой специфичностью связывания. В ходе клинических исследований изучение рецепторов к инсулину проводится на моноцитах крови. Изменения в инсулиновых рецепторах моноцитов отражают состояние инсулинового аппарата в наиболее важных тканях-мишенях, в частности печеночной и жировой. Любые изменения количества рецепторов на моноцитах характерны для всех тканей организма. У лиц с ожирением, у больных сахарным диабетом, резистентных к инсулину, выявляется снижение количества рецепторов к инсулину на моноцитах крови.

Проинсулин

Измерение проинсулина в сыворотке помогает диагностировать инсулиному. Повышенные уровни характерны для СД 2 типа, впервые диагностированного СД 1 типа и других клинических состояний, среди которых диабет, развивающийся при беременности и ожирении, функциональная гипогликемия и гиперинсулинемия, а также возрастные изменения.

С-пептид

С-пептид — это фрагмент молекулы проинсулина, в результате отщепления которого образуется инсулин. Инсулин и С-пептид секретируются в кровь в эквиволярных количествах. Период полураспада С-пептида в крови длиннее, чем у инсулина. Поэтому соотношение С-пептид/инсулин составляет 5:1. С-пептид биологически неактивен и подвергается относительно меньшей трансформации в печени. Уровень С-пептида является более стабильным индикатором секреции инсулина, чем

быстро меняющийся уровень самого инсулина. Еще одно преимущество анализа С-пептида заключается в том, что он позволяет отличить эндогенный инсулин от того, который введен в организм извне с инъекцией, так как, в отличие от инсулина, С-пептид не вступает в перекрестную реакцию с антителами к инсулину. Учитывая тот факт, что лечебные препараты инсулина не содержат С-пептид, его определение в сыворотке крови позволяет оценивать функцию β -клеток поджелудочной железы у больных сахарным диабетом, получающих инсулин. У больного сахарным диабетом величина базального уровня С-пептида и особенно его концентрация после нагрузки глюкозой (при проведении глюкозотолерантного теста) позволяют установить наличие резистентности или чувствительности к инсулину, определить фазы ремиссии и тем самым скорректировать терапевтические мероприятия. При обострении сахарного диабета, особенно СД 1 типа, уровень С-пептида в крови снижается, что говорит о недостаточности эндогенного инсулина. Учитывая все эти факторы, можно сделать вывод, что исследование концентрации С-пептида позволяет оценить секрецию инсулина в различных клинических ситуациях.

Определение С-пептида дает также возможность интерпретации колебаний уровня инсулина при задержке его в печени. У больных диабетом, имеющих антитела к инсулину, связывающие проинсулин, иногда наблюдаются ложноповышенные уровни С-пептида за счет перекрестно реагирующих с проинсулином антител. У больных с инсулиновой концентрация С-пептида в крови значительно увеличена.

Состояние секреторного ответа по С-пептиду имеет главное прогностическое значение в дебюте сахарного диабета 1 типа. Учет частоты развития ремиссии при разных схемах лечения используется как объективный способ оценки их клинической эффективности. (По данным ЭНЦ РФ, при сохранном, но сниженном варианте секреторного ответа (базальный уровень С-пептида $< 0,5$ нмоль/л) ремиссия наблюдалась в 39% случаев.) При высоком секреторном ответе (базальный уровень С-пептида < 1 нмоль/л) спонтанная клиническая ремиссия наблюдалась у 81% больных. Кроме того, длительное поддержание остаточной секреции инсулина у больных сахарным диабетом 1 типа очень важно, поскольку отмечено, что в этих случаях заболевание протекает более стабильно, а хронические осложнения развиваются медленнее и позднее.

Мониторинг содержания С-пептида особенно важен после оперативного лечения инсулиномы: обнаружение повышенного содержания С-пептида в крови указывает на метастазы или рецидив опухоли.

Глюкагон

Глюкагон — пептидный гормон, синтезируемый α -клетками островков Лангерганса поджелудочной железы. Глюкагон является одним из антагонистов инсулина, способствует образованию глюкозы в печени. Нормальная секреция гормона обеспечивает надежный контроль за

поддержанием постоянного уровня глюкозы крови. Недостаток инсулина при сахарном диабете сопровождается избытком глюкагона, который, собственно, и является причиной гипергликемии. Значительное увеличение концентрации глюкагона в крови является признаком глюкагономы — опухоли α -клеток. Почти во всех случаях нарушается толерантность к глюкозе и развивается сахарный диабет. Диагностика заболевания основана на обнаружении в плазме крови очень высокой концентрации глюкагона. У новорожденных, если мать больна диабетом, нарушена секреция глюкагона, что может играть важную роль в развитии неонатальной гипогликемии. Гипогликемическая стимуляция выброса глюкагона отсутствует у больных СД 1 типа. Дефицит глюкагона может отражать общее снижение массы ткани поджелудочной железы, вызванное воспалением, опухолью или панкреатектомией. При дефиците глюкагона обнаруживают отсутствие подъема его уровня в тесте стимуляции аргинином.

Панкреатический пептид

Более 90% панкреатического пептида обнаруживается в поджелудочной железе. Концентрация пептида в плазме крови резко повышается после приема пищи и гипогликемии, вызванной введением инсулина. Метаболизм панкреатического пептида происходит, главным образом, в печени и почках. Основная роль панкреатического пептида в организме — регуляция скорости и количества экзокринной секреции поджелудочной железы и желчи. При сахарном диабете в стадии декомпенсации уровень пептида в крови повышается, а при компенсации углеводного обмена концентрация его в крови нормализуется. Повышение уровня панкреатического пептида выявляется при доброкачественных и злокачественных опухолях, исходящих из островков поджелудочной железы, а также при карциноидном синдроме.

Микроальбумин

Нефропатия как осложнение сахарного диабета является основной причиной смертности больных. Диагностика диабетической нефропатии базируется на данных микроальбуминурии, выявление которой зависит от времени начала заболевания и типа СД. У больных СД 1 типа определение микроальбуминурии проводят ежегодно. У больных, страдающих СД 2 типа, определение микроальбуминурии проводят 1 раз в 3 мес с момента диагностики заболевания. При появлении протеинурии мониторинг прогрессирования диабетической нефропатии включает определение 1 раз в 5–6 мес скорости клубочковой фильтрации (проба Реберга), уровня креатинина и мочевины в сыворотке крови и экскреции белка с мочой, а также артериального давления.

У больных СД 1 типа обнаружить доклиническую стадию нефропатии можно, проводя мониторинг артериального давления и определяя экскрецию микроальбумина. Обычно уже на ранней стадии нефропатии

при наличии только микроальбуминурии выявляется умеренное, но прогрессивно увеличивающееся артериальное давление. У больных диабетом уровень микроальбумина может превышать норму в 10–100 раз. Данный маркер отражает также риск развития сердечно-сосудистых осложнений при диабете 1 и 2 типов.

Определение липидного профиля

Многочисленные исследования последних лет показали, что основная роль в патогенезе сосудистых осложнений СД принадлежит гипергликемии, а при СД 2 типа еще и нарушению липидного обмена. Нарушение обмена липидов напрямую связано с избыточной массой тела. С увеличением индекса массы тела (ИМТ) повышается частота гиперхолестеринемии, причем уровень общего холестерина обычно оказывается выше у лиц с абдоминальным типом ожирения. Кроме того, с увеличением ИМТ повышается уровень триглицеридов, снижается уровень холестерина ЛВП и повышается уровень холестерина ЛНП. Такой тип липидного профиля характерен для предшественника сахарного диабета 2 типа — синдрома инсулинорезистентности.

Заключение

Существует два аргумента для выявления ранних нарушений углеводного обмена. Первый, это высокая распространенность в популяции и клинической практике. Второй, высокий риск развития сахарного диабета и сердечнососудистых осложнений.

Для выявления ранних нарушений углеводного обмена в первичном звене здравоохранения могут применяться шкала прогнозирования сахарного диабета и проведение теста толерантности к глюкозе.

Ранние нарушения углеводного обмена, в первую очередь, должны диагностироваться среди лиц относящихся к группе высокого риска. В эту группу входят лица с абдоминальным ожирением, наследственной отягощенностью по СД (родственники первой степени родства, страдающих СД), нарушением липидного обмена, АГ, жировой дистрофией печени, синдромом поликистозных яичников, эректильной дисфункцией и клиническими проявлениями атеросклероза.

С целью оценки эффективности проведенной терапии необходимо определение концентрации глюкозы в крови натощак и через 2 часа после теста толерантности к глюкозе, а также измерение окружности талия, АД и липидов.

Таким образом, метод выявления и лечения ранних нарушений углеводного обмена является одним из важных направлений в первичной профилактике СД и ССЗ.

Тесты

1. Как оценить состояние островкового аппарата у больного , принимающего инсулин ?
 - A. уровень гликозилированного гемоглобина
 - B. Уровень С – пептида
 - C. содержание иммунореактивного инсулина в крови
 - D. содержание глюкагона в крови
 - E. уровень соматостатина в крови
2. Островки Лангенганса продуцируют такие гормоны , кроме :
 - A. соматостатина
 - B. гастрин
 - C. тироксина
 - D. инсулин
 - E. глюкагона
3. После проведения теста толерантности к глюкозе получены следующие показатели : капиллярная кровь натощак , после нагрузки 8,9 ммоль / л. О чем свидетельствуют данные результаты?
 - A. СД
 - B. норма
 - C. гипогликемия
 - D. Нарушение толерантности к глюкозе
 - E. галактоземия
4. Позапанкреатични гипергликемии не бывают :
 - A. алиментарные
 - B. нервные
 - C. печеночные
 - D. эмоциональные
 - E. гормональные
5. Показаниями к проведению теста толерантности к глюкозе является
 - A. беременные , которые предварительно рожали крупные плоды (массой более 4 кг) или имели выкидыши
 - B. ограничена глюкозурия беременных
 - C. предельные значения гликемии натощак
 - D. Все выше перечисленное
 - E. ни одно из перечисленных
6. Нарушение обмена углеводов сопровождается нарушением обмена жиров и белков, поэтому выраженный СД может сопровождаться триадой :
 - A. Гипергликемия , глюкозурия и кетоз
 - B. Гипергликемия , гиперхолестеринемия , гипобилирубинемия
 - C. Глюкозурия , протеинурия , гипергамма - протеинемия
 - D. Гиперкальциемия , гипофосфатемия , кетоз
 - E. Гиперглобулинемия , глюкозурия , алкалоз

7. Нарушение переваривания и резорбции углеводов случаются при:

- A. Заболеваниях поджелудочной железы
- B. Дефиците панкреатической амилазы
- C. тяжелом лямблиозе
- D. Все ответы верны
- E. Все ответы не верны

8. При гиперфункции надпочечников наблюдается

- A. гипогликемия
- B. изменений не будет
- C. гипергликемия
- D. Гиперкалиемия
- E. гипохолестеринемия

9. При дефиците инсулина наиболее активируются процессы :

- A. неогликогенеза
- B. кетогенеза
- C. гликогенолиза
- D. липолиза
- E. гликогенеза

10. При проведении внутривенного глюкозотолерантного теста глюкозу , из расчета 0,5 г / кг массы тела , вводят внутривенно в виде:

- A. 15 % раствора
- B. 25 % раствора
- C. 5% раствора
- D. 0,5 % раствора
- E. 45 % раствора

11. При проведении внутривенного толерантного теста используют

- A. 25 % глюкозу
- B. 10 % глюкозу
- C. 40 % глюкозу
- D. 5 % глюкозу
- E. 12% глюкозу

12. При сахарном диабете нарушается обмен веществ , преимущественно с нарушением

- A. Обмена углеводов
- B. обмена белков
- C. обмена жиров
- D. Водно -минеральному обмену
- E. синтеза ферментов

13. При каких заболеваниях не наблюдается гипергликемия ?

- A. Болезни Иценко - Кушинга
- B. гипертиреозидизме
- C. микседема

D. феохромоцитоме

E. опухоли гипофиза

14. В течение 3 дней до проведения исследования глюкозы в крови , пациент получает диету, содержащую

- A. 150 г углеводов
- B. не получает углеводов
- C. 1кг углеводов в сухом виде
- D. 300 г углеводов однократно внутривенно
- E. 2 г углеводов только животного происхождения

15. Уровень глюкозы в моче у здорового человека

- A. 3,3-5,5 ммоль / л
- B. 2,5-3,6 ммоль / л
- C. 0,9-1,6 ммоль / л
- D. отсутствует
- E. 1,0-3,3 ммоль / л

16. Уровень постпрандиальной гликемии при компенсации сахарного диабета не должен превышать:

- A. 7.5 ммоль / л
- B. 9.0 ммоль / л
- C. 8.5 ммоль / л
- D. 9.5 ммоль / л
- E. 10.0 ммоль / л

17. Резкое ограничение всасывания углеводов при энтероколите , диспепсии , неукротимой рвотой , поносе и т.д. , сопровождается :

- A. гипергликемией
- B. Гипогликемией
- C. гипернатриемия
- D. гиперкалиемией
- E. Гипокальциемией

18. Различают следующие виды глюкозурий

- A. панкреатогенного
- B. экстраинсулярни
- C. ренальные
- D. Все выше перечисленные
- E. нет правильного ответа

19. Различают следующие виды диабета

- A. несхарный
- B. сахарный
- C. стероидный
- D. почечный
- E. Все ответы верно

20. Устойчивость концентрации глюкозы в крови обеспечивается

основном такими механизмами , кроме :

- А. всасывания глюкозы из кишечника
- В. глюконеогенеза
- С. гликогенолиза
- Д. Регулирующего воздействия нервной системы
- Е. выделение контринсулярных гормонов

Ключи к тестам

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
В	С	Д	Е	Д	В	Д	С	С	В	А	А	С	А	Д	В	В	Д	Е	Д

Ситуационные задачи

1 задача. У больного 10 лет с диагнозом «Сахарный диабет 1 типа» после ошибочного введения большой дозы инсулина возникли резкая слабость, потливость. Позже присоединились судорги и потеря сознания в связи с развитием одного из нижеперечисленных состояний:

2 задача. Больному сахарным диабетом сделана инъекция инсулина. Из-за отсутствия аппетита он не позавтракал. Позже появились резкая слабость, потливость, головная боль, судорги в связи с развитием одного из нижеперечисленных состояний.

3 задача. У больного, поступившего с жалобами на сухость, жажду, частое мочеиспускание, подозревают сахарный диабет 1 типа. В первую очередь. Необходимо исследовать один из нижеперечисленных показателей.

4 задача. У больного, доставленного в коматозном состоянии бригадой скорой помощи, отмечается жажда, полиурия, резкое похудание, обезваживание, одышка, слобость.

Укажите одно из возможных состояний.

5 задача. Установите соответствия названия эндокринной железы и вырабатываемого ею гормона:

- 1) Поджелудочная железа.
- 2) Щитовидная железа
- 3) Гипофиз

Ответы к ситуационным задачам

- 1 задача. Гипогликемическая кома
- 2 задача. Гипогликемия
- 3 задача. Уровень гликемия
- 4 задача. Гипергликемическая кома
- 5 задача. 1) Инсулин
- 2) Тироксин
- 3) Пропролактин

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Harris MI, Flegal KM, Cowie CC, Eberhardt MS, Goldstein DE, Little RR et al. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in U.S. adults. The Third National Health and Nutrition Examination Survey. Diabetes Care 2008; 21:518-524.
2. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2011 and projections for 2030. Diabetes Care 2004; 27:1047-1053.
3. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет и артериальная гипертензия. Из-во МИА. Москва 2010; стр 6-9
4. Unwin N., Shaw J., Zimmet P., Alberti G. Impaired glucose tolerance and impaired fasting glycaemia: the current status on definition and intervention. Diabetes Med 2012; 19:1-17
5. Lindstrom J, Tuomilehto J. The diabetes risk score: a practical tool to predict type 2 diabetes risk. Diabetes Care 2013; 26: 725-731.
- Bartnik M, Ryden L, Malmberg K, Ohrvik J, Pyorala K, Standl E, Ferrari R,
6. Simoons M, Soler-Soler J, on behalf of the Euro Heart Survey Investigators. Oral glucose tolerance test is needed for appropriate classification of glucose regulation in patients with coronary artery disease. Heart 2011; 93:72-77.
- Рекомендации по лечению сахарного диабета, преддиабета и сердечно-сосудистых заболеваний. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2008; № 4: 71-99.
7. Российские национальные рекомендации по диагностике и лечению метаболического синдрома. Приложение 2 к журналу Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009; 6 (6): 4-5
8. Qiao Q, Hu G, Tuomilehto J, Nakagami T, Balkau B, Borch-Johnsen K et al. Age- and sex-specific prevalence of diabetes and impaired glucose regulation in 11 Asian cohorts. Diabetes Care 2013; 26:1770-1780.
9. Lowe LP et al. Diabetes, asymptomatic hyperglycaemia, and 22-year mortality in black and white men. The Chicago Heart Association Detection Project in Industry Study. Diabetes Care 2011; 20:163-169.
10. The DECODE Study Group. Is the current definition for diabetes relevant to mortality risk from all causes and cardiovascular and noncardiovascular diseases? Diabetes Care 2003; 26:688-696.
11. UK Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet 1998; 352:854-63.
- WHO Consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. 12. Report no. 99.2. Geneva: World Health Organisation, 2009.
- Мамедов М.Н. Руководство по диагностике и лечению метаболического

синдрома. Из-во Мультитипринт. Москва 2014; стр. 37-44, 52-53

13. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 1997; 20:1183-1197.

14. Wei M et al. Low cardiorespiratory fitness and physical inactivity as predictors of mortality in men with type 2 diabetes. Ann Intern Med 2010; 152:605-611.

15. Batty GD et al. Physical activity and cause-specific mortality in men with Type 2 diabetes/impaired glucose tolerance: evidence from the Whitehall study. DiabetMed 2012; 19:580-588.

16. Зволинская Е.Ю. Влияние систематических физических тренировок на физическую работоспособность, липид-транспортную систему крови и основные показатели углеводного обмена больных ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом II типа. Автореферат кандидатской диссертации. Москва 2009; стр. 33-36

17. Eriksson KF, Lindgarde F. Prevention of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus by diet and physical exercise. The 6-year Malmo feasibility study. Diabetologia 2011; 34:891-898.

18. Diabetes Prevention Research Group. Impact of intensive life style and metformin therapy on cardiovascular disease risk factors in the Diabetes Prevention Programme. Diabetes Care 2008; 28:888-894.

**Отпечатано в типографии Самаркандского медицинского института
140100. г. Самарканд, ул. Амир Темура, 18.**

Тираж: 10 экз. Заказ № 150

Тел/факс: 0(366)2330766

e-mail: samgmi@mail.ru, www.sammi.uz