

**Міністерство освіти і науки України**  
**Чернівецький національний університет імені Юрія Федьковича**

Навчально-науковий інститут біології, хімії та біоресурсів  
Кафедра біохімії та біотехнології

**Оцінка біохімічних показників крові за умов  
розвитку цукрового діабету першого та другого  
типів**

**Дипломна робота**  
**Рівень вищої освіти – другий (магістрський)**

Виконала:  
студентка VI курсу 611 групи  
спеціальність Біологія  
ОП Біохімія та лабораторна діагностика  
Каюмі Мар'яна Гуламівна  
Керівник: к.б.н., доц. Худа Л.В.

Чернівці – 2023

## АНОТАЦІЯ

Магістерська робота присвячена аналізу змін біохімічних показників крові за умов розвитку цукрового діабету I та II типів. Встановлено, що вміст глюкози та глікозильованого гемоглобіну в крові пацієнтів з цукровим діабетом як I, так і II типів є підвищеним, причому при типі II відсоток глікозильованого гемоглобіну вищий у порівнянні з I-им майже у 1,2 рази. Рівень С-пептиду, що виступає маркером секреції інсуліну, в крові при діабеті I-го типу коливається біля нижньої межі норми, II-го типу – перевищує верхню межу. Показник інсулінорезистентності HOMA-IR майже удвічі вищий в порівнянні з нормою. Вміст сечовини та креатиніну знаходиться у межах норми та практично не відрізняється при діабеті I та II типів. Рівень загального холестеролу у крові пацієнтів з діабетом II типу підвищений.

*Ключові слова: цукровий діабет, глюкоза, глікозильований гемоглобін, інсулін, С-пептид*

## ABSTRACT

The master's thesis is devoted to the analysis of changes in blood biochemical parameters in the development of type I and type II diabetes mellitus. It was found that the content of glucose and glycosylated hemoglobin in the blood of patients with diabetes mellitus of both types I and II is elevated, and in type II the percentage of glycosylated hemoglobin is almost 1.2 times higher compared to type I. The level of C-peptide, which is a marker of insulin secretion, in the blood in type 1 diabetes fluctuates near the lower limit of normal, in type 2 diabetes it exceeds the upper limit. The HOMA-IR index of insulin resistance is almost twice as high as normal. The content of urea and creatinine is within normal limits and practically does not differ in type I and type II diabetes. The level of total cholesterol in the blood of patients with type II diabetes is elevated.

*Keywords: diabetes mellitus, glucose, glycosylated hemoglobin, insulin, C-peptide*

## **ЗМІСТ**

|                                                           |       |
|-----------------------------------------------------------|-------|
| <b>ВСТУП</b>                                              | ..... |
| <b>РОЗДІЛ 1. Огляд літератури</b>                         | ..... |
| 1.1. Фактори ризику та причини розвитку цукрового діабету | ..... |
| 1.2. Класифікаційні ознаки цукрового діабету різних типів | ..... |
| 1.3. Механізми підтримки рівня глюкози в крові            | ..... |
| 1.4. Метаболічні порушення при цукровому діабеті          | ..... |
| <b>РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ</b>           | ..... |
| 2.1. Об'єкти та умови досліджень                          | ..... |
| 2.2. Методи досліджень                                    | ..... |
| <b>РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ</b> | ..... |
| <b>ВИСНОВКИ</b>                                           | ..... |
| <b>СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ</b>                         | ..... |
| <b>ДОДАТКИ</b>                                            | ..... |

## ВСТУП

Цукровий діабет — це хронічне захворювання, пов'язане з різними метаболічними порушеннями, основним симптомом якого є хронічна гіперглікемія. Високий рівень глюкози в крові спричинений дефіцитом або неефективністю ендогенного інсуліну.

Збільшення рівня глюкози в крові при діабеті зумовлює зміни не лише вуглеводного обміну, дисбаланс спостерігається для білкового та жирового обмінів також, що зумовлює системні порушення в організмі [4].

Цукровий діабет 1 типу є наслідком аутоімунної деструкції  $\beta$ -клітин підшлункової залози, що викликає розвиток абсолютної інсулінової недостатності. Цукровий діабет цього типу розвивається переважно ще у дитячому віці і потребує замісної терапії препаратами інсуліну. Більш поширеним є захворювання на цукровий діабет 2 типу, який є наслідком дефекту секреції інсуліну та обумовлений інсулінорезистентністю (підвищеним рівнем інсуліну крові на тлі високих рівнів глюкози). Діабет цього типу зазвичай розвивається поступово та повільно прогресує у зрілому та похилому віці, особливо у осіб з надлишковою масою тіла або ожирінням. Симптоми, зумовлені гіперглікемією і недостатністю інсуліну, можуть проявлятися через тривалий період часу та поєднуватися з симптомами вже наявних ускладнень. Тому нерідко цукровий діабет 2 типу протікає без виражених симптомів [1].

У 2022 році в Європі діабет було діагностовано приблизно у 32,3 мільйона дорослих, у порівнянні з приблизно 16,8 мільйонами дорослих у 2000 році. З 2000 року кількість чоловіків із діагностованим діабетом зросла особливо стрімко, збільшившись більш ніж удвічі з приблизно 7,3 мільйона у 2000 році до 16,7 мільйона у 2019 році. Кількість жінок із діабетом також значно зросла з 9,5 мільйона у 2000 році до 15,6 мільйона у 2019 році зростання склало понад 50%.

Діабет частіше зустрічається серед людей похилого віку: 19,3 мільйона людей у віці 60-79 років хворіють на діабет у країнах ЄС, у порівнянні з 11,3 мільйонами людей у віці 40-59 років і лише 1,7 мільйонами у віці 20-39 років. У той час як у середньому віці більше чоловіків, ніж жінок, хворіють на діабет, більше жінок страждають на діабет після 70 років, головним чином тому, що вони живуть довше. Рівень поширеності діабету серед дорослих (діагностований і стандартизований за віком) становить у середньому 6,2% у країнах ЄС у 2019 році [8].

Метою роботи було проаналізувати зміни біохімічних показників крові за умов розвитку цукрового діабету I та II типів.

Були поставлені наступні завдання:

1. Дослідити вміст глюкози та глікозильованого гемоглобіну в крові за умов розвитку цукрового діабету I та II типів.
2. Оцінити вміст інсуліну, С-пептиду та визначити індекс інсулінорезистентності (НОМА-IR) за зазначених патологій.
3. Проаналізувати вміст в крові загального холестерину, сечовини та креатиніну для оцінки можливості інших видів метаболічних порушень при різних видах цукрового діабету.

## РОЗДІЛ І. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

### 1.1. Фактори ризику та причини розвитку цукрового діабету

Цукровий діабет – це ендокринне, метаболічне захворювання, при якому підвищується рівень цукру в крові внаслідок порушення вироблення підшлунковою залозою гормону інсуліну або зниження чутливості до нього тканин організму. Цукровий діабет - дуже поширене захворювання, обумовлене абсолютною або відносною недостатністю інсуліну і яке характеризується грубим порушенням обміну вуглеводів з гіперглікемією та глюкозурією, а також іншими порушеннями обміну речовин. Кількість людей, схильних до цієї недуги, зростає з року в рік [4].

У патогенезі цукрового діабету визначають два основних напрямки:

- Недостатній синтез гормону інсуліну  $\beta$ -клітинами підшлункової залози;
- Інсулінорезистентність, яка викликана порушенням взаємодії інсуліну з клітинами тканин організму внаслідок зменшення кількості рецепторів до інсуліну або зміни їх структури, порушення механізмів передачі сигналу від рецепторів або модифікації структури самого інсуліну.

Фактори ризику виникнення цукрового діабету поділяються на немодифіковані (вплинути на які не можна) та модифіковані (які можна усунути).

До немодифікованих факторів розвитку цукрового діабету належать: вік (з віком ризик збільшується); раса та етнічна приналежність; стать; сімейний анамнез (наявність родичів із подібним захворюванням).

До модифікованих факторів слід віднести наступні:

- надмірна маса тіла та ожиріння;

Надмірна вага збільшує ризик розвитку цукрового діабету, інсульту та інфаркту. Крім того, вона може бути причиною розвитку артеріальної гіпертензії, збільшення рівня холестерину та глюкози у крові.

- початкові порушення вуглеводного обміну;
- порушення толерантності до глюкози (підвищений рівень цукру крові після навантаження вуглеводами);

Після їжі, коли вуглеводи у вигляді глюкози потрапляють у кров, підшлункова залоза виділяє інсулін. У здоровому організмі інсуліну виділяється рівно стільки, скільки потрібно для утилізації глюкози. Коли чутливість клітин до інсуліну падає (такий стан називається інсулінорезистентністю), глюкоза не може потрапити в клітини та у кровоносному руслі утворюється її надлишок. Тривале збереження підвищеної кількості глюкози в крові може спричинити пошкодження нервових волокон, нирок, очей, а також стінок самих судин і, як наслідок, спричинити розвиток інсульту та інфаркту [2] .

- підвищений рівень артеріального тиску;
- підвищений рівень холестеролу. У крові холестерин знаходиться у вигляді двох комплексних сполук: ліпопротеїдів високої щільності та ліпопротеїдів низької щільності. Обидва ці показники необхідно підтримувати у межах норми.
- малорухливий спосіб життя. Збільшення фізичної активності сприяє покращенню самопочуття за багатьма параметрами.

## **1.2. Класифікаційні ознаки цукрового діабету різних типів**

Розрізняють два основних типи цукрового діабету: інсулінозалежний (I типу) та інсулінонезалежний (II типу).

**Інсулінозалежний діабет (цукровий діабет I типу)** є аутоімунним захворюванням. Імунна система виробляє антитіла проти бета-клітин підшлункової залози, які виробляють інсулін. Ці клітини руйнують бета-клітини, поки з роками вони взагалі не перестануть виробляти інсулін.

Коли близько 70-80 відсотків клітин, що виробляють інсулін, руйнуються, діабет I типу проявляється типовими симптомами, такими як підвищення рівня цукру в крові [1] .

Відповідно до рекомендацій Всесвітньої організації охорони здоров'я, цукровий діабет I типу поділяють на автоімунний (спровокований виробленням антитіл до клітин залози) та ідіопатичний (органічні зміни в залозі відсутні, причини патології залишаються невідомими). Розвиток хвороби відбувається у кілька стадій:

1) Виявлення схильності. Проводяться профілактичні обстеження, визначається генетична обтяженість. З урахуванням середніх статистичних показників країною розраховується рівень ризику розвитку захворювання у майбутньому.

2) Початковий пусковий момент. Включаються аутоімунні процеси, ушкоджуються  $\beta$ -клітини. Антитіла вже виробляються, але виробництво інсуліну залишається нормальним.

3) Активний хронічний аутоімунний інсуліт. Титр антитіл стає високим, кількість клітин, які виробляють інсулін, скорочується. Визначається високий ризик маніфестації ЦД у найближчі 5 років.

4) Гіперглікемія після вуглеводного навантаження. Деструкції піддається значна частина клітин, що виробляють інсулін. Виробництво гормону зменшується. Зберігається нормальний рівень глюкози натще, але після їжі протягом 2 годин визначається гіперглікемія.

5) Клінічна маніфестація хвороби. Виявляються симптоми, характерні для цукрового діабету. Секреція гормону різко знижена, деструкції піддається 80-90% клітин залози.

6) Абсолютна інсулінова недостатність. Усі клітини, відповідальні за синтез інсуліну, гинуть. Гормон надходить в організм лише у формі препарату [4].

Причини виникнення цукрового діабету 1 типу зумовлені найчастіше аутоімунними процесами, за яких в організмі формуються антитіла проти



власних клітин, а кількість інсуліну істотно зменшується аж до повного пригнічення вироблення гормону. Це може бути наслідком наявності таких захворювань як аутоімунний тиреоїдит, гломерулонефрит, вовчак.

Найбільш імовірним зовнішнім фактором, що впливає на імовірний розвиток цукрового діабету, є перенесена вірусна інфекція. Досить розповсюдженим явищем є реєстрація цукрового діабету 1 типу після перенесеного паротиту, інфекційного моновірусозу, краснухи чи гострого або хронічного вірусного гепатиту.

Слід відмітити, що як у здорових людей, так і у хворих панкреатитом чи злоякісними новоутвореннями підшлункової залози аутоімунні процеси (вироблення антитіл до  $\beta$ -клітин) виявляються вкрай рідко – приблизно у 0,3% випадків. Проте тенденція до формування таких антитіл досить часто з'являється у хворих після ураження  $\beta$ -клітин підшлункової після перенесеної вірусної інфекції. Вірусна інфекція є основним пусковим механізмом розвитку цукрового діабету у дітей. Наприклад, саме як ускладнення після краснухи, у кожної п'ятої дитини після цієї хвороби розвивається цукровий діабет 1 типу.

Окрім вищевказаного, однією з причин розвитку цього типу цукрового діабету є підвищена активність Т-кілерних клітин, тобто до цього захворювання призводять порушення не лише гуморального, але й клітинного імунітету. В основі аутоімунного ураження при цукровому діабеті лежить пошкодження клітин будь-якими цитотоксичними агентами, що викликає виділення аутоантигенів, які в свою чергу стимулюють активність макрофагів та Т-кілерів викликає утворення та виділення інтерлейкінів у кров, причому у таких концентраціях, які токсично впливають на клітини підшлункової залози. Окрім того, ці клітини здатні пошкоджуватись макрофагами, які знаходяться у тканинах залози.

Причинами розвитку аутоімунного ураження також можуть бути тривала гіпоксія клітин панкреатичної залози. Багата вуглеводами та жирами й збіднена на білки дієта призводить до спочатку зниження секреторної

активності бета-клітин, а далі - до загибелі, причому після початку такої масованої загибелі запускається механізм їх аутоімунного ураження.

Цукровий діабет 1го типу найчастіше генетично детермінований та зумовлений дефектами ряду генів, що розміщені в 6-ій хромосомі. Ці дефекти викликають схильність до аутоімунних агресивних реакцій організму щодо клітин підшлункової залози та негативно позначаються на регенераційних властивостях  $\beta$ -клітин.

***Інсулінонезалежний діабет (цукровий діабет II типу)*** являє собою хронічне порушення метаболізму, що характеризується надлишком глюкози в крові та нечутливістю клітин до гормону інсуліну [11].

При діабеті 2-го типу підшлункова залоза не руйнується і продовжує виробляти інсулін, але у організмі розвивається резистентність (зниження чутливості) клітин до інсуліну. Внаслідок цього клітини не надходять потрібної кількості глюкози, навіть у присутності інсуліну [3]. Отже, при цьому виді діабету секреція інсуліну  $\beta$ -клітинами панкреатичної залози залишається практично незмінною, або дуже неістотно знижується. Переважна більшість хворих інсулінонезалежним типом діабету – це пацієнти з малою кількістю м'язової маси тіла і великою масовою часткою жиру, а також люди похилого віку.

Причиною виникнення 2-го типу цукрового діабету вважається зменшення кількості рецепторів до інсуліну, а також недостатня активність внутрішньоклітинних ферментів, що приводить до порушення обміну глюкози в організмі.

Стійкість периферичних тканин до інсуліну призводить до підвищення секреції інсуліну, що також сприяє зниження числа рецепторів і появі симптомів цукрового діабету.

На відміну від цукрового діабету 1 типу аутоімунні захворювання чи вірусні інфекції не є причинами розвитку цукрового діабету II типу.

Основними причинами цукрового діабету цього типу є часте переїдання, зайва вага, ожиріння.

На відміну від м'язової тканини, рецептори жирової тканини мають занижену чутливість до гормону інсуліну, тому надлишок жирової тканини визначає підвищення вмісту глюкози в крові. Показано, що якщо маса тіла перевищує норму на 50%, то ризик появи діабету наближається до 70%, якщо на 20% - ризик становить 30%.

Проте, навіть з нормальною масою тіла людина може захворіти на цукровий діабет. Близько 8% населення, для яких не встановлено відхилення від нормальної маси тіла, в тій чи іншій мірі можуть хворіти на цукровий діабет 2го типу. При зниженні ваги тіла навіть на 10% ризик виникнення цукрового діабету 2 типу значно знижується. При схудненні вже хворих на діабет часто порушення обміну глюкози або зменшуються, або навіть повністю зникають.

У людей існує генетична схильність до цукрового діабету 2-го типу, на це вказує повний збіг прояву захворювання у гомозиготних близнюків. При цьому типі цукрового діабету спостерігаються порушення циркадних ритмів синтезу інсуліну і досить тривала відсутність морфологічних змін в тканинах панкреатичної залози.

При діабеті 2 типу не потрібно вводити інсулін, проблема не у виробленні інсуліну, а саме в засвоєнні глюкози. Для лікування застосовують лікарські засоби, що стимулюють секрецію інсуліну підшлунковою залозою або зменшують стійкість тканин до цього гормону. По мірі прогресування діабету, виділення інсуліну до підшлункової залози знижується і тільки тоді призначають інсулін [13,14].

### 1.3. Механізми підтримки рівня глюкози в крові

Глюкоза крові є безпосереднім джерелом енергії у організмі. Швидкість її розпаду та окислення, а також можливість швидкого вилучення з депо забезпечують екстрену мобілізацію енергетичних ресурсів при стрімко наростаючих витратах енергії у випадках емоційного збудження, при інтенсивних м'язових навантаженнях та ін [19,20].

Рівень глюкози у крові в нормі становить 3,9—6,1 ммоль/л і є найважливішою гомеостатичною константою організму. Захоплення глюкози різними органами з током крові неоднакове: мозок затримує близько 12% глюкози, кишечник - 9%, м'язи -7%, нирки -5% [11].

Патології вуглеводного обміну можуть бути представлені сукупністю порушень катаболічних та анаболічних перетворень вуглеводів. Порушення катаболізму вуглеводів можуть виникати внаслідок порушення перетравлення та всмоктування вуглеводів у кишках, гліконеогенезу та глікогенолізу в печінці та подальшого перетворення глюкози на піровиноградну кислоту, що каталізується ферментами гліколізу [15]. Порушення нервово-гормональної регуляції є найчастішою причиною патології вуглеводного обміну.

Об'єктами регуляції є три основних процеси вуглеводного обміну: відкладення вуглеводів у печінці та м'язах у формі глікогену та перехід їх у жири, тобто депонування як джерело енергії; глікогеноліз, гліконеогенез та надходження в кров глюкози; розщеплення глюкози зі звільненням енергії. Ці процеси тісно зв'язані між собою. Порушення цієї координації проявляється у вигляді гіпер- або гіпоглікемії та глікозурії [5].

Особливо чутливою до зниження рівня глюкози у крові (гіпоглікемії) є нервова система. Незначна гіпоглікемія проявляється загальною слабкістю та швидкою стомлюваністю. При зниженні рівня глюкози в крові менше 2,5 ммоль/л розвиваються судоми, непритомність, і навіть вегетативні реакції: посилене потовиділення, зміна просвіту шкірних судин. Цей стан отримав назву «гіпоглікемічна кома». Введення в кров глюкози швидко усуває розлади.

Гіпоглікемічна кома - це патологічне гальмування центральної нервової системи, що характеризується втратою свідомості, відсутністю рефлексів та розладом регуляції життєво важливих функцій організму. У патогенезі гіпоглікемічної коми основне значення має зниження утилізації глюкози клітинами головного мозку, для діяльності яких глюкоза є основним енергетичним джерелом [7].

Глюкоза, що надходить у кров із кишечника, транспортується до печінки, де з неї синтезується глікоген. При перфузії ізольованої печінки розчином, що містить глюкозу, кількість глікогену у тканині печінки збільшується.

Гіперглікемія, яка розвивається за дії надмірного вживання вуглеводів, називається аліментарною (харчовою). Її результатом є глюкозурія, тобто виділення глюкози із сечею, яке настає в тому випадку, якщо рівень глюкози в крові підвищується до 8,9-10,0 ммоль/л (160-180 мг/%) [17].

Основним параметром регулювання вуглеводного обміну є підтримання рівня глюкози у крові не більше 4,4—6,7 ммоль/л. Зміна вмісту глюкози в крові сприймається глюкорецепторами, зосередженими переважно у печінці та судинах, а також клітинами вентромедіального відділу гіпоталамуса. Показано участь низки відділів ЦНС у регуляції вуглеводного обміну. За повної відсутності вуглеводів у їжі вони утворюються в організмі з продуктів розпаду жирів і білків[6].

Вираженим впливом на вуглеводний обмін має інсулін - гормон, що виробляється бета-клітинами острівцевої тканини підшлункової залози. При введенні інсуліну рівень глюкози в крові знижується. Це відбувається за рахунок посилення інсуліном синтезу глікогену в печінці та м'язах та підвищення споживання глюкози тканинами організму [29].

Після прийому їжі підшлункова залоза викидає в кров інсулін. Він приєднується до певних рецепторів у клітинах організму і змушує клітинну мембрану пропускати глюкозу в клітину. Без інсуліну цукор залишається в крові - і тому не може забезпечити клітини енергією. В результаті

підвищується рівень цукру в крові. Інсулін — це як ключ, який відмикає клітини, щоб вони могли поглинати глюкозу [30].

Інсулін важливий не тільки для утилізації глюкози, він також відіграє важливу роль у метаболізмі жирів та утилізації амінокислот.

Збільшення рівня глюкози у крові виникає при дії кількох гормонів. Це глюкагон, що продукується альфа-клітинами острівцевої тканини підшлункової залози; адреналін - гормон мозкового шару надниркових залоз; глюкокортикоїди - гормони коркового шару наднирника; соматотропний гормон гіпофіза; тироксин та трийодтиронін – гормони щитовидної залози. У зв'язку з односпрямованістю їхнього впливу на вуглеводний обмін та функціональним антагонізмом по відношенню до ефектів інсуліну ці гормони часто поєднують поняттям «контрінсулярні гормони» [29].

Провідним чинником порушення гормональної регуляції обміну вуглеводів є зміна співвідношення між активністю інсуліну і контрінсулярних гормонів [8].

Дефіцит інсуліну та переважання контрінсулярних гормонів супроводжується гіперглікемією. Її походження пояснюється зниженням алостеричного ефекту інсуліну, що призводить до зниження клітинної проникності для глюкози, уповільнення швидкості гексокіназної реакції та утворення гексозо-6-фосфату, а отже, і подальшого метаболізму глюкози, посиленням процесів гліконеогенезу.

Гіперглікемія спостерігається також при надмірному вмісті глюкагону, адреналіну, тиреоїдину, глікокортикоїдів, самототропіну та кортикотропіну в крові. Глюкагон посилює глікогеноліз у печінці. Він має гліконеогенетичну, ліполітичну та інсулінстимулюючу дію, бере участь у патогенезі цукрового діабету. У хворих на акромегалію зі зниженою толерантністю до вуглеводів спостерігається підвищений рівень глюкагону в крові [9].

Гіперглікемія також є результатом глікогенолізу в печінці. Зазвичай адреналінова гіперглікемія не тривала, проте при пухлинах мозкової речовини надниркових залоз (феохромоцитома) вона більш постійна [30].

До групи інсулярних гормонів належать також глікокортикоїди, які, індукуючи синтез матричної РНК, відповідальної за утворення ферментів гліконеогенезу, сприяють підвищенню рівня глікемії.

На противагу інсуліну гідрокортизон знижує проникність клітинних мембран і уповільнює швидкість гексокіназної реакції. Глікокортикоїди беруть участь у механізмі виникнення гіперглікемії при цукровому діабеті та хворобі Іценка-Кушинга.

Кортикотропін діє аналогічно глікокортикоїдам, оскільки, стимулюючи їх виділення, посилює гліконеогенез та гальмує активність гексокінази [15].

Підвищена продукція гормону аденогіпофіза - соматотропіну (гормон росту), наприклад при акромегалії, супроводжується зниженою толерантністю до вуглеводів та гіперглікемією. Існує уявлення про те, що соматотропін викликає гіперплазію  $\alpha$ -клітин панкреатичних острівців та збільшує секрецію глюкагону [5]. Поряд із глікокортикоїдами соматотропін знижує активність гексокінази і, отже, споживання глюкози тканинами, тобто є також контрінсулярним гормоном. Крім того, соматотропін стимулює активність інсуліназ печінки. Введення його підвищує функцію  $\beta$ -клітин панкреатичних острівців, що може призвести до виснаження їх та виникнення метагіпофізарного діабету [15,18].

Гормони щитовидної залози також беруть участь у регуляції вуглеводного обміну. Відомо, що гіперфункція щитовидної залози характеризується зниженням стійкості організму до вуглеводів. Тироксин стимулює всмоктування глюкози у кишках, а також посилює активність фосфорилази печінки [12].

Якщо активність інсуліну переважає над активністю контрінсулярних гормонів, то у вуглеводному обміні посилюються анаболічні процеси та встановлюється гіпоглікемія. Найбільш виражена гіпоглікемія буває при інсуліномії, надмірному введенні інсуліну ззовні. Гіпоглікемія спостерігається при пухлинах гіпоталамусу, гіпофункції гіпофіза, аддісонової хвороби. Вона

можлива при вуглеводному голодуванні, тяжкій м'язовій роботі (марафонський біг), ураженні клітин печінки, глікогенозах [8].

Інсулін стимулює мембранний транспорт глюкози, тобто перенесення глюкози через клітинні мембрани в м'язах і жировій тканині за допомогою спеціальних трансмембранних білків - переносників глюкози. Стимуляція інсуліном призводить до підвищення швидкості надходження глюкози всередину клітини в 20-40 разів.

У серці, скелетних м'язах та жировій тканині інсулін стимулює переносник глюкози в плазматичній мембрані, а в печінці цей гормон активує гексокіназу та глюкокіназу, що також прискорює проникнення вуглеводів у клітину. Паралельно з активацією транспорту глюкози інсулін пригнічує синтез ключових ферментів гліюконеогенезу (фосфоенол-піруваткарбоксикіназу та фруктозо-1,6-дифосфатазу), знижує концентрацію ц-АМФ у печінці, тим самим зменшуючи активність фосфорилази та тригліциридилу, що продукує кофермент синтезу жирних кислот та гліцерофосфату. В результаті цього в печінці починається активний синтез гліюгену та ТГ - створюється запас висококалорійних та легкокомобілізованих поживних речовин. Таким чином, інсулін інгібує розпад та активує синтез гліюгену, жирів та білків, тобто виявляє дію, протилежну дії таких гормонів, як глюкагон, кортизол та адреналін [4].

#### **1.4. Метаболічні порушення при цукровому діабеті**

У патогенезі цукрового діабету має місце абсолютний або відносний дефіцит інсуліну, що призводить до хронічної гіперглікемії. Зміни вуглеводного обміну спричиняють порушення ліпідного, білкового та водно-сольового обміну [6].



Серед основних порушень метаболізму при цукровому діабеті слід вказати наступні:

- Посилений катаболізм білків та жирів з розвитком кетоацидозу внаслідок нездатності тканин організму використовувати глюкозу.
- Підвищення рівня глюкози в крові призводить до зростання осмотичного тиску крові, що викликає порушення водно-сольового обміну, зумовлює надмірне виведення води та електролітів з сечею.
- Тривале підвищення вмісту глюкози в крові негативно впливає на стан багатьох тканин та органів, що може призводити до розвитку важких ускладнень (діабетична нефропатія, нейропатія, офтальмопатія, ангіопатія, діабетична кома та інші).
- Зниження реактивності імунної системи, що супроводжується ускладненим перебігом інфекційних захворювань.

Порушення ліпідного обміну призводить до кетонемії та кетонурії, внаслідок зростання вмісту жирних кислот, що поглинаються печінкою. Вільні жирні кислоти негативно модулюють ферменти гліколізу (гексокіназу, фосфофруктокіназу, піруваткіназу) та пентозофосфатного циклу, що посилює дефіцит інсуліну.

Активні процеси  $\beta$ -окислення жирних кислот призводять до надлишку ацетил-КоА, з якого утворюються кетонові тіла, знижується активність їх окислення та накопичення, розвивається кетонемія. Збільшення концентрації кетонових тіл (понад 2 ммоль/л) призводить до кетонурії. Накопичення кетонових тіл знижує буферну ємність крові та викликає метаболічний ацидоз (кетоацидоз).

Надмірна продукція ацетил-КоА супроводжується підвищенням утворенням холестеролу з ацетил-КоА, що веде до раннього розвитку атеросклерозу [14].

При цукровому діабеті знижується швидкість біосинтезу білка, активується катаболізм білків. У крові підвищується концентрація білків та частота їх дезамінування у печінці. Утворені кетокислоти вмикаються у

глюконеогенез, що посилює гіперглікемію. Концентрація сечовини, що утворюється з аміаку в орнітиновому циклі, збільшується. Формується азотемія, азотурія.

Порушення водно-сольового обміну, що реєструються за умов цукрового діабету, характеризується двома маніфестними симптомами – полідипсією (спрага) та поліурією (збільшення обсягу сечі) [18].

Виведення великої кількості глюкози, кетонових тіл та сечовини потребує великого обсягу рідини, це може призвести до зневоднення організму. Втрата води викликає постійну спрагу та збільшення споживання води – полідипсію. Разом із водою із тканин виводяться іони у вигляді солей ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ , фосфати), змінюється буферна ємність крові. Розвивається клітинна дегідратація та гіпокаліємія, загальна дегідратація, знижується периферичний кровообіг, зменшення мозкового та ниркового кровотоку, гіпоксія. Постійний енергетичний голод клітин призводить до поліфагії (підвищений апетит) [22].

При діабеті 1-го типу транспорт глюкози через GLUT-4 блокується через дефіцит бета-клітин підшлункової залози і, відповідно, інсуліну. Як наслідок, у крові з'являється надлишок глюкози, а клітини відчують її дефіцит. Транспорт глюкози тісно пов'язаний з роботою транспортерів глюкози з різними функціями (GLUT-1, GLUT-2, GLUT-3, GLUT-4 і GLUT-5) [19].

GLUT-4 є основним транспортером глюкози і функціонує в скелетних м'язах, серцевому м'язі та жировій тканині. Він індукується інсуліном. Коли інсулін сигналізує про підвищення рівня глюкози в крові, поглинання глюкози м'язами та жировою тканиною збільшується. Інсулін, що вивільняється з підшлункової залози у відповідь на високий рівень глюкози, запускає транслокацію цих везикул GLUT-4 до плазматичної мембрани, де вони зливаються з плазматичною мембраною і оголюють GLUT-4 на поверхні плазматичної мембрани. Збільшення кількості молекул транспортера прискорює поглинання глюкози клітиною більш ніж у 14 разів [20].

Коли транспорт глюкози порушений, GLUT-4 повинен підтримувати рівень АТФ, сприяючи розщепленню триацилгліцеринів у печінці, але

окислення жирних кислот є неповним: через високе співвідношення концентрацій  $[NADH/NAD^+]$  ацетил-КоА, що утворюється при  $\beta$ -окисленні жирних кислот, не повністю окислюється в циклі трикарбонових кислот і ефективність циклу знижується. Декарбоксилювання ацетооцтової кислоти призводить до утворення ацетону.

Ацетон та інші кетонові тіла ( $\beta$ -оксибутират і ацетооцтова кислота) підкислюють середовище, утворюючи протони при розпаді, знижують рН, спричиняють ацидоз (кетоацидоз) і викликають гіпоксію тканин. Це призводить до діабетичного кетоацидозу - гострого метаболічного ускладнення діабету [19].

Біохімічний аналіз крові при цукровому діабеті включає у себе такі показники як визначення вмісту глюкози, глікозильованого гемоглобіну, інсуліну (особливо важливий при діагностиці першого типу), С-пептиду, розрахунок індексу НОМА та додаткові показники для виявлення інших супутніх патологій, які розвиваються на фоні цукрового діабету, такі як, холестерин, креатинін, сечовина тощо.

До основних біохімічних маркерних ознак цукрового діабету слід віднести наступні:

- вміст глюкози в капілярній крові натщесерце перевищує 6,1 ммоль/л, а через 2 години після прийому їжі перевищує 11,1 ммоль/л (постпрандіальна глікемія);
- при глюкозотолерантному тесті концентрація глюкози крові перевищує 11,1 ммоль/л;
- вміст глікованого гемоглобіну вищий за 5,9 %;
- у сечі реєструється глюкоза та ацетон.

Величина вмісту глюкози в біохімічному аналізі відображає рівень цукру, який у нормі має становити від 3,9 – 6,5 ммоль/л, тому, якщо цей рівень значно підвищується, то це може бути сигналом до розвитку цукрового діабету або бути станом переддіабету, який приводить до самого захворювання [20]. Тому, щоб мати уявлення про рівень глюкози за проміжок 1 – 2 місяця,

проводять аналіз на глікозильований гемоглобін (HbA1c), Якщо його концентрація не перевищує 5,7% то можна підтвердити компенсований стан, але якщо показник знаходиться у діапазоні 5,8 – 6,4% то таке значення є маркером розвитку цукрового діабету, значення вище 6,4% безпосередньо вказує на виражений стан хвороби.

Оцінка гіперглікемічних станів не має здійснюватись під час гострої фази іншого захворювання (наприклад, інфекційного захворювання), після оперативного втручання, під час прийому лікарських засобів, що можуть підвищувати вміст глюкози ,зокрема глюкокортикостероїдів, тіазидних діуретиків, деяких  $\beta$ -блокаторів.

Стан підвищеного ризику цукрового діабету або так званий переддіабет діагностують , якщо глікемія натще реєструється у межах 5,6–6,9 ммоль/л або порушена толерантність до глюкози — глікемія через 120 хв у межах 7,8–11,0 ммоль/л.

Цукровий діабет діагностують при таких результатах:

- глікемія (випадкове визначення)  $\geq 11,1$  ммоль/л, наявні типові симптоми гіперглікемії (посилена спрага, поліурія, слабкість);
- глікемія (випадкове визначення)  $\geq 11,1$  ммоль/л, проте без типових симптомів гіперглікемії; одноразово (в інший день) глікемія натщесерце  $\geq 7,0$  ммоль/л;
- глікемія натщесерце двічі (в різні дні)  $\geq 7,0$  ммоль/л;
- глікемія через 120 хв перорального глюкозотолерантного тесту  $\geq 11,1$  ммоль/л [31].

Інсулін знижує концентрацію глюкози у крові, його секреція пригнічується за рахунок гіперглікемії, тому його рівень знижується у пацієнтів з I типом цукрового діабету. При ранній стадії розвитку діабету II типу показник знаходиться у межах норми (2,3-26,4 мМо/мл), іноді навіть підвищується, проте на пізньому етапі цукрового діабету II типу також знижується.

Індекс НОМА відображає величину резистентності до інсуліну та вираховується за формулою:  $\text{НОМА-IR} = \text{інсулін натще} \times \text{глюкоза натще} / 22,5$ , особливо важливим є при діагностиці діабету II типу. У нормі показник становить 0-2,7 [21].

C – пептид є білком гострої фази та підвищується при різних запальних станах організму, також є показником ризику загострень серцево-судинних захворювань при цукровому діабеті, його рівень має тенденцію підвищуватися при цукровому діабеті II типу (особливо при стимулюванні глюкозою). [25].

Рівень холестеролу досліджують у випадках порушення жирового обміну, оскільки у пацієнтів з діабетом підвищений ризик розвитку атеросклерозу, а у пацієнтів з діабетом 2 типу переважає фракція ЛПНЩ високої щільності, яка підвищує атерогенність через свою здатність до окислення. Нормою є значення 2,8-5,2 ммоль/л [28].

Показник креатиніну важливий для моніторингу важких ниркових патологій при цукровому діабеті, таких як діабетична нефропатія, яка характеризується склерозуванням ниркових клубочків, яке веде до порушення функцій нирок. Нормою маркера є значення у чоловіків 62-115 мл/л, у жінок – 44-106 мл/л [27].

Сечовина також є важливим функціональним показником роботи нирок і являє собою продукт розщеплення білка, секретується печінкою, в якому білок розпадається на основні частини – амінокислот, показник може свідчити про патологію нирок: підвищені значення при цукровому діабеті з кетоацидозом і нормальні значення в межах від 2,1 до 7,1 ммоль/л [27].

Таким чином можна підсумувати наступне:

Цукровий діабет – це синдром хронічної гіперглікемії, що розвивається в результаті впливу генетичних та екзогенних факторів, обумовлений абсолютним або відносним дефіцитом інсуліну в організмі та характеризується порушенням внаслідок цього всіх видів обміну речовин, насамперед вуглеводів. При цукровому діабеті порушуються всі види обміну речовин, особливо вуглеводний. Поширеність і захворюваність на цукровий діабет

схильна до значних коливань у багатьох країнах світу. Це пояснюється різними причинами, зокрема використанням різних підходів для діагностики захворювання. В даний час для діагностики цукрового діабету важливу роль відіграють лабораторні методи дослідження та правильна їхня інтерпретація [29].

## **РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ**

### **2.1. Об'єкти та умови досліджень**

Проаналізовано результати лабораторних досліджень крові 20 хворих (10 чоловіків та 10 жінок) віком 25-45 років з діагностованим цукровим діабетом. Було проаналізовано результати лабораторних досліджень 20 хворих

Відповідно, до першої групи віднесли пацієнтів з клінічними ознаками цукрового діабету I типу, другої – цукрового діабету II типу.

### **2.2. Методи досліджень**

Сироватку крові досліджували на вміст глюкози, глікозильованого гемоглобіну, інсуліну, С-пептиду, загального холестеролу, креатиніну та сечовини.

Забір крові проводили натще зранку (до 10-ї години), одноразово при поступленні у лабораторію.

Дослідження проводились за допомогою автоматичного, багатофункціонального аналізатора Mindray BS-240.



Рис. 1. Автоматичний багатофункціональний біохімічний аналізатор  
Mindray BS-240

Це автоматичний аналізатор з «закритою» реагентною системою. Продуктивність становить 200 тестів/година, з 8 довжиною хвиль від 340нм до 670нм, з підтримкою двохвильового методу реакції. Карусель реакції – 40 позицій, мінімальний обсяг реакційної суміші – 100 мкл, кювета – 8 сегментів на 5 кювет багаторазового використання. Аналізатор має функцію автоматичного промивання кювет. Система комплектується робочою станцією [24].

Проводили визначення наступних показників:

*Визначення рівня глюкози за допомогою фотометричного (глюкозооксидазного) методу.*

Метод заснований на специфічності дії ферменту глюкозооксидази. Цей фермент окислює глюкозу в присутності молекулярного кисню, утворюючи глюконолактон, який гідролізується до глюконової кислоти. Глюкозооксидаза окислює глюкозу з утворенням перекису водню ( $H_2O_2$ ) і реагує з 4-аміно антипірином і фенолом під дією пероксидази. В результаті утворюється рожева сполука, оптична щільність якої пропорційна концентрації глюкози в зразку при 510 нм.

*Визначення рівня глікозильованого гемоглобіну імуноколориметричним методом при інтерпретації результату турбідиметрично.*

За допомогою тест - системи з готовими реактивами, у кювету додавали реагент буфер/антитіла, при цьому HbA1c у зразку реагує з анти-HbA1-антитілами і формує розчинний комплекс антиген - антитіло. Специфічні антитіла HbA1c присутні лише на молекулі HbA1, тому утворення комплексу не відбувається, але при додаванні буфер/полігаптен запускається реакція взаємодії полігаптенів з надлишком анти-HbA1c-антитіл з формуванням нерозчинного комплексу «антитіло-полігаптен», кінцевий результат вимірюється турбідиметрично (інтенсивністю світла, яке проходить через розчин)



*Визначення рівня інсуліну хемолюмінісцентним імунологічним методом.*

За допомогою тест - системи з готовими реагентами у кювету з сироваткою додавали реагент ферментного кон'югату, що містить антиген, між нативним антигеном та антитілами відбувається реакція з утворенням розчинного сендвіч-комплексу, чим більше антигену у пробі, тим менше ферментативність твердої фази.

Кінцевий результат вимірюється хемолюмінісцентно.

*Для розрахунку індексу НОМА використовували формулу:*

$$\text{НОМА-IR} = \text{інсулін натще} \times \text{глюкоза натще} / 22,5.$$

*Визначення рівня С - пептиду методом латексної турбідиметрії.*

У кюветі частинки латексу, покриті стрептолізином О (SLO), аглютинують при реакції зі зразком, що містять специфічні антитіла проти стрептолізину О (ASO). Аглютинація латексних частинок пропорційна концентрації ASO у зразку і була виміряна методом турбідиметрії.

*Кількісне визначення рівня холестерину ферментативно-колориметричним методом.*

Для робочого реагенту потрібно розвести вміст флакона R2 в одному флаконі буфера R1, закривши кришку та ретельно перемішати до повного розчинення вмісту, потім інкубувати вміст у кюветі, замір оптичної густини (А) проби і стандарту реагента при довжині хвилі 505 (500-505) нм здійснюється спектрофотометрично.

*Визначення рівня креатиніну за допомогою кінетичного методу.*

Зразок інкубували в лужному середовищі в присутності пікринової кислоти з утворенням червоно-жовтого комплексу.

Зміна оптичної густини проби вимірювали спектрофотометрично, за фіксований час, при довжині хвилі 490-510 нм, яка прямо пропорційна концентрації креатиніну у пробі.

*Визначення рівня сечовини за допомогою кинетичного методу з уреазою і глутаматдегідрогеназою.*

Зразок гідролізується у присутності уреазу з утворенням амонію та діоксиду вуглецю. Амоній, що утворюється, реагує з 2-оксоглутаратом і NADH у присутності глутаматдегідрогенази (ГЛДГ) з утворенням глутамату і NAD<sup>+</sup>. Тест оптимізований таким чином, що друга реакція, що каталізується ГЛДГ, є стадією, що лімітує.

Зменшення оптичної густини проби вимірюється спектрофотометрично, за фіксований час, при довжині хвилі 490-510 нм, яка прямо пропорційна концентрації сечовини у пробі.

### РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При дослідженні аналізували основні біохімічні «цукрові» маркери, такі як рівень глюкози, глікозильованого гемоглобіну, інсуліну, С – пептиду, індекс НОМА та додаткові маркери — рівень холестерину, креатиніну та сечовини - для оцінки можливості інших видів метаболічних порушень та патологій при різних видах цукрового діабету.

При аналізі отриманих лабораторних даних у якості міри основної тенденції використовували середнє арифметичне, а у якості міри відхилення – середнє квадратичне відхилення.

Діагностика цукрового діабету 1-го та 2-го типів значно полегшується наявністю базових симптомів: поліурії, поліфагії, схуднення. Проте первинним методом діагностики є визначення концентрації глюкози в крові.

На рисунку 1 представлені результати визначення вмісту глюкози в крові за умов розвитку цукрового діабету першого та другого типів.

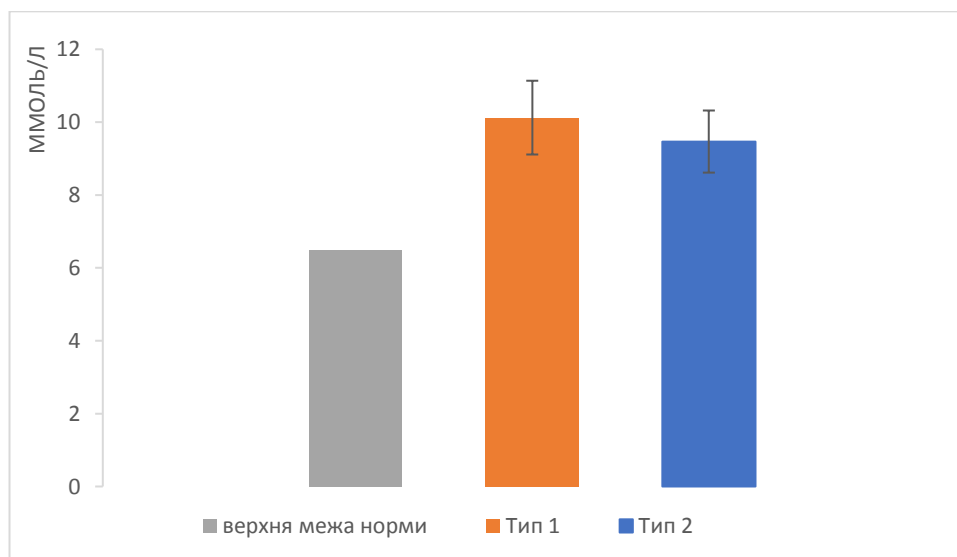


Рис. 1 Вміст глюкози в крові за умов розвитку цукрового діабету першого та другого типів

Встановлено, що у всіх пацієнтів з діагнованим цукровим діабетом як першого, так і другого типів рівень глюкози в крові є підвищеним (рис. 3.1.).

Достовірної різниці між показниками, встановленими для різних типів діабету, не спостерігалось. Для обох типів патологій вміст глюкози в крові був вищий у 1,45-1,55 разів за верхню межу нормативного значення.

Так, у крові пацієнтів, хворих на цукровий діабет 1 типу середнє значення досліджуваного показника складало 10,125 ммоль/л, для типу 2– 9.468 ммоль/л, норма становить 3,9-6,5 ммоль/л.

Даний аналіз вважається обов'язковим для діагностики будь – якого типу цукрового діабету, а також загального скринінгу організму, оскільки цукровий діабет може протікати приховано. Як відомо, рівень глюкози у крові перебуває під контролем ендокринної системи, основним гіпоглікемічним фактором є інсулін. Істотна зміна нормальної концентрації глюкози у крові призводить до серйозних порушень обміну речовин. Підвищення рівня глюкози спостерігається при цукровому діабеті та при порушенні тесту толерантності до глюкози. Знижений рівень глюкози відмічається під час передозування інсуліну, а також при різних патологіях, таких як захворювання печінки, серця, різних інтоксикаціях.

Таким чином нами встановлено, що підвищений рівень глюкози у крові притаманний для обох типів цукрового діабету та не може бути маркером, який би достатньо чітко дозволив диференціювати перший тип діабету від другого.

Більш інформативне уявлення про стан гіперглікемії дають результати визначення вмісту глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) у крові у поєднанні з визначенням глюкози. При цукровому діабеті показник сягає понад 6,5%, при значеннях норми 4 – 5,6%. Рівень глікозильованого гемоглобіну віддзеркалює тривалу глікемію (впродовж трьох місяців перед визначенням).

Результати проведених досліджень показані на рисунку 3.2.

Встановлено, що у крові пацієнтів з цукровим діабетом 1го типу рівень глікозильованого гемоглобіну в середньому складає 7.9 %. Для пацієнтів з діабетом другого типу відсоток глікозильованого гемоглобіну вищий у порівнянні з 1-им типом майже у 1,2 рази та складає 9.25 %.

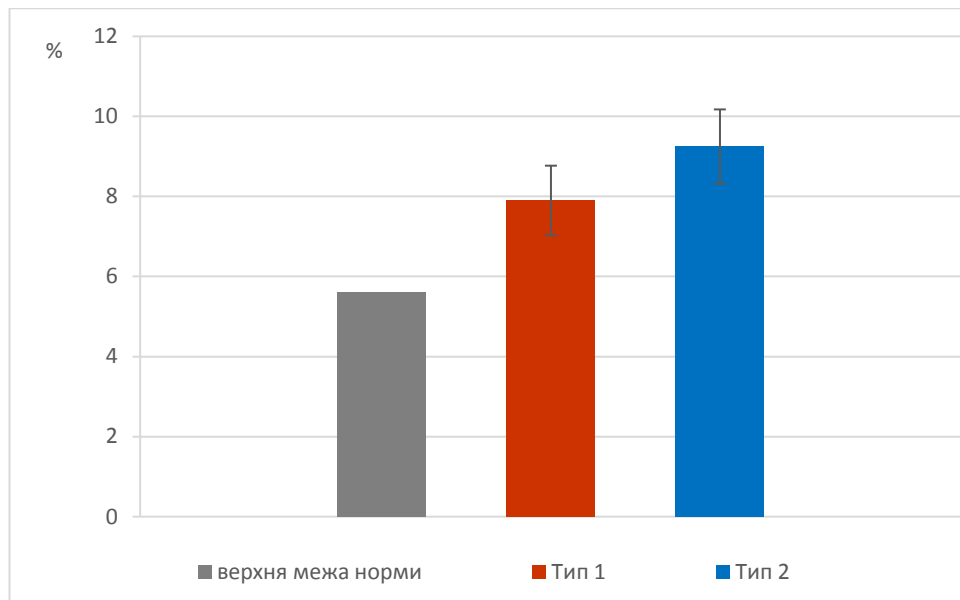


Рис. 3.2 – Вміст глікозильованого гемоглобіну HbA1C в крові за умов розвитку цукрового діабету першого та другого типів

Варто відмітити, що підвищений у порівнянні з нормою відсоток глікозильованого гемоглобіну в крові відмічено за умов обох досліджуваних типів патологій.

Глікозилювання білків в організмі відбувається неферментативним шляхом. Основним механізмом пошкодження тканин при цукровому діабеті, що веде до діабетичної ангіопатії, є неферментативне глікозилювання білків, що веде до порушення функцій клітин тканин, зміни властивостей крові. Головним індикатором процесу глікозилювання білків є наявність глікозильованого гемоглобіну (HbA1c), а отже його концентрація залежить від тривалої взаємодії глюкози та гемоглобіну в крові. При глікозилюванні білків глюкоза зв'язується з вільними аміногрупами амінокислот: валіну в гемоглобіні HbA1c та лізину інших білків.

Глікозильований гемоглобін не здатний транспортувати кисень, а глікований інсулін втрачає 50% гормональної активності.

При тривалій гіперглікемії підвищується швидкість перетворення глюкози на сорбітол, він накопичується в сітківці, кришталику, клітинах клубочків нирок, шванівських клітинах ендотелію. У високих концентраціях

сорбітол токсичний. Його накопичення призводить до збільшення осмотичного тиску, набухання клітин та набряку тканин.

Глікозильований гемоглобін є інтегральним показником глікемії протягом останніх трьох місяців, оскільки тривалість життя еритроцитів  $\approx 120$  днів. Проте, при використанні даного роказника як маркера тривалої глікемії слід враховувати інші стани, що можуть впливати на результат або унеможливають його інтерпретацію, зокрема анемії, гемоглобінопатії, переливання еритроцитарної маси, гіпертригліцеридемія, гіпербілірубінемія, ниркова недостатність, прийом у великих дозах саліцилатів.

Отже, одержані нами результати підвищеного вмісту глікозильованого гемоглобіну поряд із підвищеним вмістом глюкози за обох типів цукрового діабету вказує на тривалу глікемію у досліджуваних осіб.

Основним фактором, що підтримує концентрацію глюкози в крові є інсулін. Інсулін, як гормон підшлункової залози, є регулятором обміну вуглеводів, підтримуючи рівень глюкози в крові на необхідному рівні, також бере участь в обміні ліпідів.

Результати досліджень вмісту інсуліну приведені на рисунку 3.3.

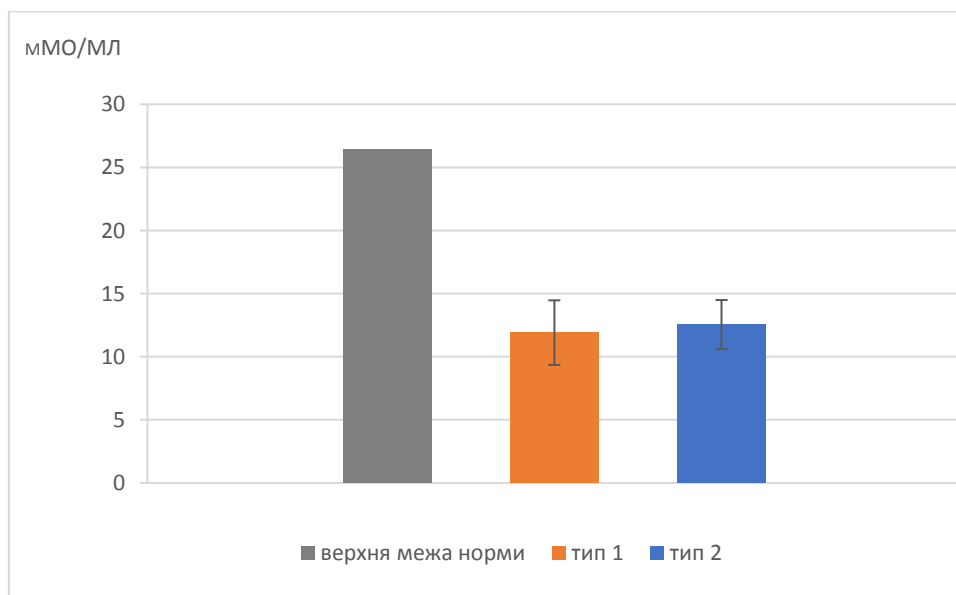


Рис. 3.3. Рівень інсуліну в крові за умов розвитку цукрового діабету першого та другого типів

Встановлено, що у крові пацієнтів з цукровим діабетом типу 1 середнє значення інсуліну складає 11.9 мМо/мл, для типу 2– 12.5 мМо/мл. Верхня межа норми при цьому становить 26.4 мМо/мл, а нижня – 2.3 мМо/мл.

Відомо, що концентрація інсуліну в крові безпосередньо залежить від концентрації глюкози: після їжі в кров потрапляє велика кількість глюкози, у відповідь на це підшлункова залоза секретує інсулін, який запускає механізми транспорту глюкози з крові в клітини тканин та органів.

Порушення секреції інсуліну внаслідок загибелі  $\beta$ -клітин підшлункової залози є ключовою ланкою патогенезу цукрового діабету 1го типу. Порушення дії інсуліну на тканини – відносна інсулінова недостатність – відіграє важливу роль у розвитку діабету 2 типу.

Інсулін також регулює біохімічні процеси в печінці: якщо глюкози стає багато, то печінка починає запасати її у вигляді глікогену (полімеру глюкози) або використовувати для синтезу жирних кислот. Коли синтез інсуліну порушений і його виробляється менше, ніж необхідно, глюкоза не може потрапити до клітин організму та розвивається гіпоглікемія. Клітини починають відчувати нестачу в основному субстраті, який потрібний їм для утворення енергії - в глюкозі. Якщо такий стан є хронічним, то порушується обмін речовин і починають розвиватися патології нирок, серцево-судинної, нервової систем, страждає на зір.

Іноді зниження концентрації інсуліну реєструється при цукровому діабеті 1 типу, наднирниковій недостатності, але цей показник потрібно розглядати комплексно разом з іншими показниками. Особливо інформативним буде показник вмісту С-пептиду та індексу НОМА (толерантності до глюкози, являє собою формулу, яка розраховує резистентність до інсуліну).

С-пептид– це невеликий за розмірами пептид, що разом з інсуліном утворюється у клітинах підшлункової залози. Ця біомолекула є важливою в процесі синтезу інсуліну та має значну роль в діагностиці та моніторингу цукрового діабету.

С-пептид утворюється під час перетворення проінсуліну (пролін-ізолецін-цистеїн), який є передкурсором, тобто попередником інсуліну. Пролін-ізолецін-цистеїн складається з трьох фрагментів: інсуліну, С-пептиду та пептид-зв'язуючої ділянки, що сполучає обидва фрагменти. Після утворення проінсуліну, він розщеплюється у клітинах підшлункової залози за дії протеїназ на два окремі фрагменти – С-пептид та інсулін, після чого інсулін виходить з клітин підшлункової залози для зниження рівня глюкози в крові, тоді як С-пептид залишається в крові протягом певного часу, перш ніж виводиться через нирки.

Враховуючи те, що С-пептид утворюється разом з інсуліном у рівних пропорціях, його рівень в крові може слугувати індикатором активності синтезу інсуліну в організмі. Це робить його корисним біомаркером для діагностики цукрового діабету.

Результати досліджень вмісту С-пептиду вказують на істотні відмінності у його концентрації в крові пацієнтів з першим та другим типами цукрового діабету (рис. 3.4.)

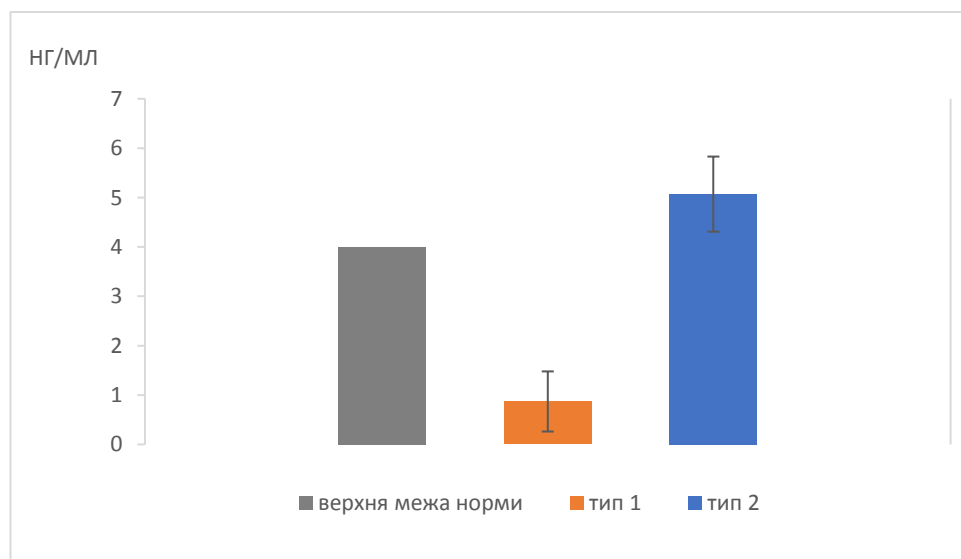


Рис. 3.4 Рівень С-пептиду в крові за умов розвитку цукрового діабету першого та другого типів

Так, величина концентрації С-пептиду у пацієнтів з діагностованим діабетом 1го типу складає в середньому 0.87 нг/мл, для типу 2– 5.07 нг/мл. При



цьому діапазон нормативних значень лежить в межах 0,9-4 нг/мл. З наведених даних видно що для діабету 1-го типу значення цього маркеру коливаються біля нижньої межі норми, а для діабету 2-го типу – перевищують верхню межу. Таким чином значення С-пептиду є досить важливим та зручним маркером для визначення типу діабету.

Аналіз рівня С-пептиду в крові може допомогти встановити, чи причина гіперглікемії пов'язана з недостатнім синтезом інсуліну або ж з зменшенням чутливості клітин до інсуліну. Отже, С-пептид є додатковим біомаркером секреції інсуліну і використовується для диференціальної діагностики типів цукрового діабету. Рівень С-пептиду у здорових людей 0,9-4 нг/мл. При цукровому діабеті 1 типу його рівень знижений або не визначається. Після стимуляції глюкозою, С-пептид у пацієнтів із цукровим діабетом 1 типу практично не змінюється, а при діабеті 2го типу – значно зростає, що ми і спостерігаємо згідно отриманих даних.

Індекс НОМА-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) є комплексним показником, що дозволяє визначити чутливість до інсуліну, є важливим показником розвитку порушення толерантності до глюкози. Це розрахунковий показник, який обчислюється за формулою:  $\text{НОМА-IR} = \text{інсулін натще} \times \text{глюкоза натще} / 22,5$ .

Обчислення даного показника є найбільш поширеним методом діагностики інсулінорезистентності - зниження чутливості інсулінозалежних клітин до дії інсуліну з подальшим порушенням метаболізму глюкози та її транспорту в клітини. Розвиток резистентності до інсуліну обумовлений поєднанням метаболічних та гемодинамічних порушень на фоні запальних процесів та генетичної схильності до захворювання. При цьому зростає ризик виникнення цукрового діабету, серцево-судинних захворювань, порушень обміну речовин, розвитку метаболічного синдрому.

На рисунку 3.5. наведено значення індексу НОМА-IR за діабетів першого та другого типів. Для типу 1 його величина склала 5.294 од., для типу 2– 5.266 од. верхня межа норми при цьому становить 2.7 од.

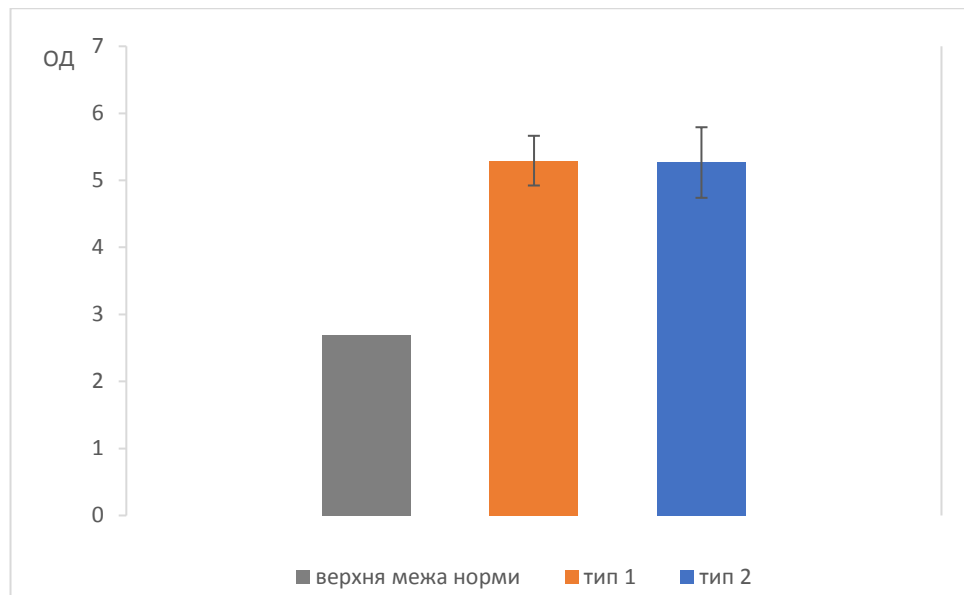


Рис. 3.5. Значення індексу HOMA-IR за умов розвитку цукрового діабету першого та другого типів

Встановлено перевищення значення показника інсулінорезистентності майже удвічі в порівнянні з нормою, що свідчить про розвиток порушень толерантності до глюкози.

З метою оцінки можливості інших видів метаболічних порушень при різних видах цукрового діабету нами було проаналізовано вміст в крові сечовини та креатиніну, а також загального холестерину.

У хворих на цукровий діабет часто реєструються ушкодження кровоносних судин нирок, причиною розвитку яких є хронічна гіперглікемія. Першою ознакою пошкодження нирок є поява у сечі альбуміну (мікроальбумінурія). На більш пізніх стадіях можливі функціональні порушення нирок, реєструється протеїнурія, порушується швидкість фільтрації, зростає артеріальний тиск, розвиваються набряки, відбувається інтоксикація організму аж до розвитку ниркової недостатності. У приблизно 40 % хворих на цукровий діабет обох типів розвивається так звана діабетична хвороба нирок. Тому обов'язково слід моніторити рівень сечовини та креатиніну в крові.

Незначна кількість сечовини менше 10%, виводиться з організму через піт і кишечник, проте основна її частина транспортується кров'ю в нирки, де

надалі вона видаляється із сечею. Тому вимірювання рівня сечовини у крові використовується для оцінки функції нирок. Рівень сечовини в сироватці крові відображає баланс між її синтезом в печінці та виведенням нирками. В першу чергу, високий вміст сечовини в крові зумовлений зменшенням її виведення сечовини з сечею внаслідок патологічного ураження нирок.

Аналіз результатів проведених досліджень визначення вмісту сечовини в крові за умов розвитку цукрового діабету показав, що значення величини даного показника знаходяться в межах норми, що складає 2,1-7,1 ммоль/л (рис. 3.6.)

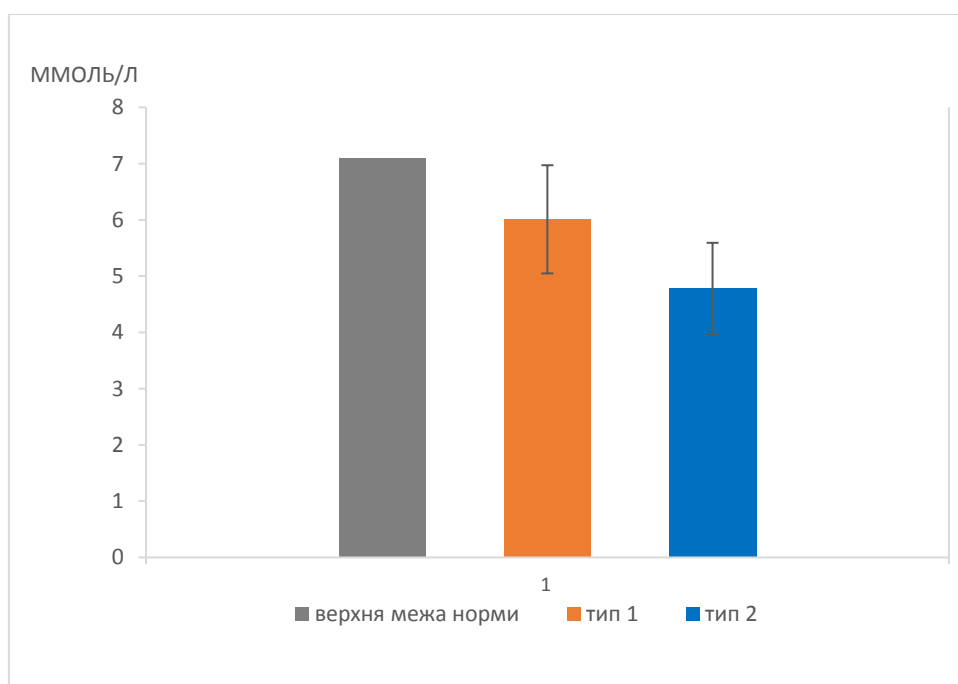


Рис. 3.6. Вміст сечовини в крові за умов розвитку цукрового діабету першого та другого типів

Так, в крові пацієнтів з цукровим діабетом першого типу вміст сечовини склав близько 6.0 ммоль/л, другого типу - 4.78 ммоль/л.

Креатинін - кінцевий продукт обміну креатину, визначення його рівня дозволяє оцінити клубочкову фільтрацію нирок, адже ця сполука виділяється лише клубочками, не реабсорбуючись у ниркових канальцях. Концентрація креатиніну в крові залежить від його вироблення та виведення. Саме тому зниження виведення креатиніну з сечею та зростання рівня креатиніну в крові спостерігається у хворих із ураженнями нирок. У випадках зниженої ниркової

перфузії підвищення рівня креатиніну в сироватці крові відбувається повільніше, ніж підвищення концентрації сечовини

По статистиці, при діабеті нерідко підвищений рівень креатиніну, що являється сигналом розвитку одного із самих важких ускладнень, а саме діабетичної нефропатії. Показник слід розглядати комплексно та при ускладненнях хвороби цукрового діабету. При дослідженні, в обох дослідних групах були пацієнти з хронічною патологією нирок, зокрема жінки віком після 40 років.

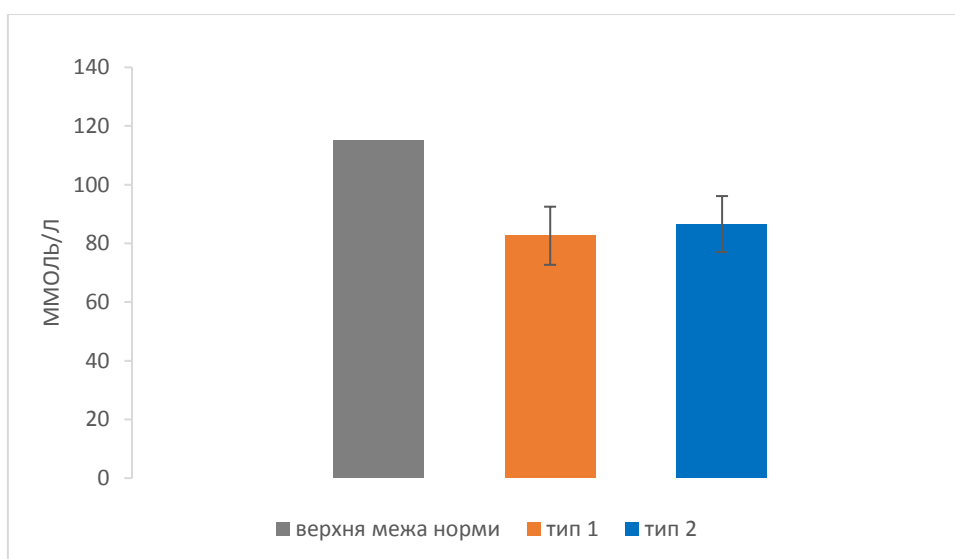


Рис. 3.7. Вміст креатиніну в крові за умов розвитку цукрового діабету першого та другого типів

На рисунку 3.7 наведено значення рівня креатиніну в крові при досліджуваних патологіях. Нормативні значення даного показника лежать в межах 44-115 ммоль/л. Для типу 1 значення складає 82.6 ммоль/л, для типу 2— 86.6 ммоль/л. Отже, вміст креатиніну у досліджуваних групах пацієнтів практично не відрізнявся та знаходився у межах норми.

Дослідження вмісту загального холестеролу використовується для виявлення первинних та вторинних порушень при ліпідному обміні, для визначення ефективності при лікуванні атерогенних порушень метаболізму, а також при оцінці можливості розвитку атеросклерозу, що є дуже частою

патологією при цукровому діабеті 2 типу, що ми і можемо спостерігати згідно результатів дослідження.

Оцінка результатів визначення вмісту загального холестеролу в крові хворих на цукровий діабет обох типів показала, що даний показник у переважної більшості хворих лежить в межах нормативних значень (2,8-5,2 ммоль/л) (рис. 3.8.).

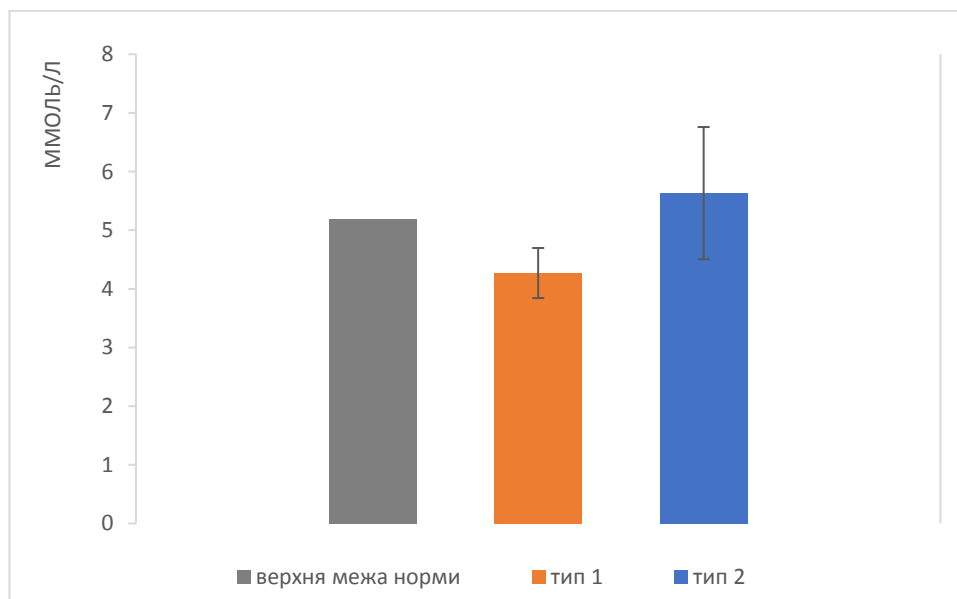


Рис. 3.8. Рівень загального холестеролу в крові за умов розвитку цукрового діабету першого та другого типів

Лише для деяких пацієнтів з діабетом 2го типу притаманна тенденція до зростання даного показника до рівня 5,63 ммоль/л та виходу за верхні межі норми.

Підвищений рівень глюкози в крові сприяє зростанню рівня холестеролу ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), та зниження рівня холестеролу ЛПВЩ. Окрім того, підвищені кількості глюкози в крові спричиняють ушкодження стінок кровоносних судин, що сприяє відкладенню холестеролу на пошкоджених ділянках.

## Висновки

1. Вміст глюкози в крові у всіх пацієнтів з цукровим діабетом як першого, так і другого типів є підвищеним. Достовірної різниці між показниками, встановленими для різних типів діабету, не відмічено. Для обох типів патологій вміст глюкози в крові був вищий у 1,45-1,55 разів за верхню межу нормативного значення.
2. Рівень глікозильованого гемоглобіну за умов розвитку цукрового діабету обох типів підвищений. Для пацієнтів з діабетом другого типу відсоток глікозильованого гемоглобіну вищий у порівнянні з 1-им типом майже у 1,2 рази та складає 9.25 %.
3. Рівень С-пептиду, що виступає маркером секреції інсуліну, в крові пацієнтів з діабетом 1-го типу коливається біля нижньої межі норми, а для діабету 2-го типу – перевищує верхню межу. Показник інсулінорезистентності НОМА-IR майже удвічі вищий в порівнянні з нормою.
4. Вміст сечовини та креатиніну знаходиться у межах норми та практично не відрізняється при діабеті першого та другого типів. Рівень загального холестеролу у крові пацієнтів з діабетом 2 типу підвищений.