

ОСНОВНІ АСПЕКТИ ПРОФІЛАКТИКИ МЕТАБОЛІЧНИХ ПОРУШЕНЬ: ПОГЛЯД СЬОГОДЕННЯ

Приватна медична клініка «Гіпократ» (м. Київ)

pgoldobin@gmail.com

Вступ. Цукровий діабет 1 типу вважається імунологічно опосередкованим захворюванням, кінцевим результатом якого є повне руйнування β-клітин підшлункової залози [1,2]. Ця початкова імунна реакція може породити додаткові вторинні і третинні відповіді організму, які в сукупності призводять до порушення функції β-клітин, сприяючи їх руйнуванню, і, як наслідок швидкої еволюції цукрового діабету 1 типу.

Цей деструктивний процес розвивається протягом різного часу, а у деяких людей навіть протягом багатьох років. Кінцевий прояв клінічних симптомів стає очевидним тільки тоді, коли більшість бета-клітин втратили функцію і, ймовірно, повністю знищилися.

Тому якщо діабет 1 типу є імунно опосередкованим захворюванням, то втручання в імунну систему повинно змінити природний перебіг хвороби і, можливо, повністю виключити цей клінічний синдром. Як доказ того, що імунний механізм може грати важливу роль в етіопатогенезі діабету 1 типу, вчені-діабетологи успішно провели експерименти впливу на імунну систему тварин, що призвело до проведення клінічних випробувань різними методами лікування імунітету у хворих на цукровий діабет 1 типу. Так, профілактика цукрового діабету 1 типу є логічною кінцевою метою дослідження імунних реакцій організму, однак на сьогоднішній день більшість досліджень було проведено останнім часом виявленого діабету типу 1 лише в галузі зупинення патологічного процесу та збереження функції β-клітин.

Отже, **метою даної статті** є розгляд тільки тих досліджень, що стосуються профілактичних заходів, що спрямовані на зміцнення імунітету (первинна профілактика) та після розвитку острівцевих аутоантитіл (вторинна профілактика). Метою такого первинного і вторинного втручання до початку хвороби є зупинення процесу розвитку захворювання цукрового діабету [3].

Більшість досліджень імунної системи на сьогоднішній день складає одну третину від всіх досліджень засобів профілактики у хворих з діабетом 1 типу. Перші дослідження імунної системи були розпочаті ще в кінці 1970-х років [4]. Лише деякі з ранніх досліджень в цій області проводились як контрольовані клінічні випробування і включали достатню кількість хворих для достовірності висновків [5,6]. Метою випробувань такого втручання в імунну систему під час або після початку розвитку захворювання, є зупинення руйнування бета-клітин, що залишилися, і, можливо, дозволяючи цьому залишкові

також відновити свою функцію, а також зменшити тяжкість клінічних проявів та прогресування захворювання. Дослідження, які описані у цій статті, були як імунодепресивні, так і імунomodельючі. На жаль, до сих пір не було проведено комплексних клінічних експериментів над імунною системою в цілях профілактики діабету 1 типу [7].

На сьогодні зарубіжними вченими визнано, що більший акцент повинен бути зроблений на первинних і вторинних профілактичних випробуваннях з наступних причин:

(1) рання профілактика може змінити на краще імунні процеси;

(2) зберігається маса β-клітин, може поліпшити ймовірність зупинення перебігу цукрового діабету 1 типу.

Однак така первинна та вторинна профілактика залежить від правильно вибраної вікової групи. Для первинної профілактики, поточна стратегія вимагає генетичного скринінгу при народженні і досліджує процеси імунітету в хворих з генами ризику до цукрового діабету. Для вторинної профілактики, стратегія скринінгу включає групи людей з генетичним ризиком розвитку ознак аутоімунних захворювань або скринінгу аутоімунності серед пацієнтів з високим ризиком, наприклад, першим ступенем спорідненості людей з діабетом 1 типу. Члени сім'ї хворих на цукровий діабет 1 типу мають 10- 20-тикратне збільшення ризику в порівнянні з населенням в цілому, і, отже, виявлення випадків легше серед родичів. Випробування можуть потім бути проведені в тих з ознаками аутоімунного. Цей огляд буде приділяти особливу увагу контрольованих клінічних випробувань (**табл.**).

Первинні випробування засобів профілактики. Оскільки первинна профілактика спрямована на пацієнтів без ознак аутоімунної реакції або порушення обміну речовин, а також невизначеності щодо того, чи вони насправді хворіють діабетом 1 типу, то поводження з пацієнтами були надзвичайно безпечні. Як наслідок, всі первинні випробування профілактики на сьогоднішній день залучених дієтичних заходів, що спрямовані на переривання передбачуваних екологічних спускового діабету 1 типу. На жаль, як було заявлено Кнір та іншими дослідниками-діабетологами, «До сих пір немає конкретного дієтичного фактора не був показаний, що однозначний фактор ризику для аутоімунності β-клітини або діабету 1 типу, крім того, існує цілий ряд суперечливих зауважень щодо вплив різних харчових продуктів [8]. Виходячи з цього, був запропонований цілий ряд різних підходів до дієтичного харчування.

Дослідження з профілактики цукрового діабету 1 типу

Дослідження	Кількість пацієнтів	Віковий діапазон групи	Результат	Профілактичне значення	Посилання
первинна профілактика дослідження					
	230	новонародженні	вродженні аутоантитіла		11
	2160	новонародженні	діагноз діабет 1 типу		13
фінська дієта	1104	новонародженні	вродженні аутоантитіла		15
дієта для новонароджених	150	новонародженні	вродженні аутоантитіла		20
	123	новонародженні	первинна стадія хвороби		22
Вторинні виробування засобів профілактики					
DPT-1 парентеральний інсулін	339	4-45 років	діагноз діабет 1 типу		37
бельгійський парентеральний інсулін	50	5-40 років	діагноз діабет 1 типу		39
DPT-1 оральний інсулін	372	3-45 років	діагноз діабет 1 типу		38
	поступово зростала	6-45 років	діагноз діабет 1 типу		52

1. Коров'яче молоко.

На підставі епідеміологічних досліджень і мета-аналізів, які припустили, що раннє вживання коров'ячого молока може служити провокатором діабету 1 типу [9, 10]. Дане експериментальне дослідження було розпочато в 1995 році, в Фінляндії, де, за оцінкою, у дітей з високими генетичними маркерами ризику розвитку діабету 1 типу, в момент відбирання заміни з формулою на основі гідролізату казеїну, а не коров'ячого молока зменшують розвиток аутоімунних захворювань [11]. Випадково вибрані 230 дітей отримували або формулу гідролізату казеїну або звичайне коров'яче молоко формули (контроль), коли грудне молоко не було доступно протягом перших 6-8 місяців життя. Прийнятні немовлята мали людський лейкоцитарний антиген (HLA) наділяє сприйнятливостю до цукрового діабету 1 типу, або, щонайменше, одного члена сім'ї з даною хворобою. Діти йшли за 10 років для розвитку аутоантитіл і розвитку цукрового діабету 1 типу, пов'язаних з діабетом. Дослідники повідомили, що група дітей, що вживала віднесена до гідролізату казеїну формулою мала знижений ризик розвитку β-клітини аутоімунітету (поява одного або декількох антитіл) [ставлення ризиків 0.54 (0.29-0.95) і відношення ризиків з поправкою на спостережувану різницю в тривалості впливу відповідає формула 0.51 (0.28-0.91)] [12].

Бичачий інсулін. Було показано, що вплив бичачого інсуліну в молочних сумішах має здатність індукувати імунну відповідь до інсуліну [15]. Таким чином, було ініційовано експериментальне дослідження, так звана «фінська дієтотерапія» щодо запобігання діабету 1 типу [FINDIA], в якому дослідники намагалися встановити, чи є формула вільної від бичачого інсуліну може зменшити діабет аутоімунітет. Це змусило лікарів вивчити це питання ще глибше і, зокрема вид бичачий інсулін з дитячої суміші. Пацієнти були поділені на три групи: формула коров'ячого молока (контроль), сироватка на основі гідролізованої формули, або на основі молоч-

ної сироватки FINDIA, та формула, що по суті вільна від бичачого інсуліну, коли грудне молоко не було доступно протягом перших 6 місяців життя. Діти не ходили до віку 3-х років для розвитку аутоантитіл, пов'язаних з діабетом. Групи призначені формули FINDIA мали знижену ризик розвитку β-клітин власного імунітету (поява одного або декількох антитіл) [ВШ в аналізі наміри-к-лікування 0,39 (0,17-0,91) і в аналізі лікування отримав 0.23 (0.08-0.69) (P <0,01) в групі FINDIA в порівнянні з групою формули коров'ячої молочко] [16].

З огляду на уповільнення появи аутоантитіл як за допомогою фінської дієти, так і експериментального TRIGR дослідження, свідчить про для потенціалу повного TRIGR-дослідження, щоб вплинути на профілактику цукрового діабету 1 типу. У той же час, незалежно від того, що результати цих досліджень, здавалося б розумним заохочувати грудне вигодовування до тих пір, як розумно. Дійсно, можна стверджувати, що грудне вигодовування є захисним, чого не може повністю забезпечити коров'яче молоко [10].

2. Клейковина, або глютен. Перспективні спостережні дослідження свідчать про те, що вік людини в якому вона починає вживати продукти або крупи, як містять клейковину, впливає на розвиток острівцевих аутоімунних клітин у дітей, які генетично сприйнятливі до діабету 1 типу [16, 17]. Так, в експериментальному дослідженні в острівцевих аутоантитіл-позитивних дітей, функція β-клітин може бути поліпшена шляхом позбавлення клейковини протягом 6 місяців [18]. Це призвело до дослідження на основі дієти для новонароджених, яка, зменшує чи затримка впливу глютену ризику виникнення аутоімунного діабету [19]. Обрані для експерименту 150 дітей з першим ступенем в порівнянні з діабетом 1 типу і вродженим генотипом відповідно до ризику розвитку діабету 1 типу. Вони були призначені або першим вплив глютену у віці 6 місяців (перша група) або у віці 12 місяців (друга група). Ця програма проводилася з метою оцінки розвитку та появи аутоан-

титіл діабету 1 типу. З точки зору появи автоантитіл, протягом перших 3-х років, вага і зріст майже не відрізнялися у дітей з обох груп. У 11-ти дітей у першій підконтрольній групі і 13-тьох дітей у другій підконтрольній групі розвинувся діабет 1 типу (3-річний ризик: 12 проти 13%, $p = 0,6$).

Таким чином, затримка вживання глютену до 12 місяців не є абсолютно здоровою і безпечною профілактикою діабету, але в той же час не суттєво знижує ризик виникнення генетично зумовленого діабету у дітей. Цей факт підкреслює наслідки спостережних досліджень, тим самим звертаючи увагу на важливість контрольованих профілактичних клінічних випробувань.

3. Омега-3 жирні кислоти. Спостережне дослідження показало, що дієтичне споживання омега-3 жирних кислот зменшує ризик утворення острівцевих автоімунних клітин у дітей з підвищеним генетичним ризиком розвитку цукрового діабету 1 типу [21]. Тому наступне випробування оцінює можливості реалізації повномасштабного дослідження з метою визначення, чи є харчові добавки з омега-3 жирної кислоти, або докозагексаєнової кислоти (далі – ДГК), протягом останнього триместру вагітності та перших кількох років життя, буде запобігати розвитку клітинних острівцевих автоантитіл у дітей з високим ризиком розвитку цукрового діабету 1 типу [22]. Гіпотеза полягає в тому, що добавки з омега-3 кислотами будуть запобігати розвитку автоантитіл у дітей з генетичним ризиком для діабету 1 типу. Науково-медичний центр NIP Diabetes Pilot з цього приводу провів багатоцентрове плацебо-контрольоване клінічне дослідження. Для цього були вибрані дві групи учасників дослідження:

(1) вагітні жінки з 24-го тижня вагітності, що вживали омега-3 кислоти в капсулах;

(2) вагітні жінки, що вживали плацебо-капсули під виглядом омега-3 кислот.

Протягом відносно короткого спостереження, не було виявлено ніяких змін в імунитеті хоча інші реакції організму (рівень холестерину в крові, підвищений рівень гемоглобіну) підтверджують, що цей підхід повинен бути вивчений надалі.

4. Вітамін D. Вітамін D був досліджений діабетологами, щоб запобігти руйнуванню інсуліну і розвитку діабету 1 типу, що підтвердилося в декількох експериментах на мишах [23]. Так, добавки вітаміну D в харчуванні в ранньому дитинстві можуть забезпечити захист від розвитку цукрового діабету 1 типу. Кілька ретроспективних досліджень підтвердили благотворний вплив харчових добавок вітаміну D в їжу, що додавалися регулярно на початку життя людини [23].

Однак, недавній аналіз імунологічних досліджень для потенційного діабету в дослідженнях центру DAISY виявив, що споживання вітаміну D протягом дитинства не було пов'язано із ризиком острівцевих автоантитіл або прогресування діабету 1 типу [24]. Комплексний аналіз даних з чотирьох досліджень показав, що ризик розвитку діабету 1 типу був значно знижений (на 29%) у дітей раннього віку, які додавали до харчування вітамін D, в порівнянні з тими, хто цього не робив (коефіцієнти можливості 0,71,

95% ДІ 0.60-0.84) [25]. Контрольовані випробування з вітаміном D були проведені при діабеті 1 типу знову і показали змішані результати [26,27,28].

Щоб адекватно і повно оцінити вплив харчування, контрольовані дослідження проводилися з тривалим періодом спостереження. З цієї метою, було показано, що можна набирати дітей із загальної популяції для виявлення ризику зі збільшенням групи піддослідних кожен місяць, що достовірно оцінять профілактичне випробування вітаміну D [29]. Ці загальнонаціональні дослідження проводилося в Канаді, для щоб перевірити гіпотезу про те, що добавка вітаміну D в харчуванні може знизити ризик острівцевих автоімунних клітин і сприяти профілактиці діабету 1 типу. Для первинної профілактики цукрового діабету 1 типу, необхідно проводити дослідження в дитинстві до розвитку острівцевих автоантитіл. Якщо доказів на безпеку і ефективність не виникає, то такі дослідження повинні зводитися до окремих пацієнтів з генетичними маркерами високого ризику. Більшість таких досліджень включали спеціальну дієту. Необхідні подальші дослідження, щоб з'ясувати, які харчові компоненти найкраще змінені в спробах первинної профілактики цукрового діабету 1 типу. На сьогоднішній день таких досліджень ще не проводилося.

Вторинна профілактика.

Вітамін B-6.

Нікотинамід є водорозчинним вітаміном (B6), що отримується з нікотинової кислоти. В експериментах на тваринах з набутим та вродженим діабетом, нікотинамід сприяв збільшенню синтезу інсуліну і при регулярному вживанні перешкодив розвитку діабету.

Ще в 1947 році, було доведено, що нікотинамід, пригнічує розвиток діабету у оброблених алоксаном щурів [30]. Згодом було встановлено, що це ефективно працює в запобіганні стрептозотоцино-індукованого діабету [31] і, щоб запобігти розвитку набутого діабету в осіб, які не страждають ожирінням [32]. Цікаве дослідження профілактики з нікотинамідом було проведено в 1988-1991 в м. Окленді, Нова Зеландія [33]. У цьому дослідженні приймали участь школярі у віці 5-8 років (без ознак спадкового діабету) щоб пройти перевірку на наявність острівцевих клітин антитіл. В цілому 20 195 дітей прийняли участь у цьому експерименті. Швидкість розвитку цукрового діабету 1 типу був 8,1 / 105 в рік в нікотинамід-групі, обробленої в порівнянні з 20,1 / 105 в рік в групі порівняння ($P = 0,03$). Швидкість в тих, хто відмовився тестування було 15,1 / 105 в рік.

Побічних ефектів у пацієнтів не спостерігалося. Контрольовані клінічні випробування оцінювали вплив нікотинамідом в групі ризику родичів осіб з діабетом 1 типу. Науково-медичний центр Diabetes Intervention Study (DENIS) у Німеччині нікотинамід ідентифікував пацієнтів у віці 3-12 років з цукровим діабетом 1 типу вважаються ризику розвитку цукрового діабету 1 типу протягом 3 років [34]. Вони рандомізовані 55 суб'єктів або високі дози нікотинамід-повільного вивільнення (1,2 г м-2 день-1) або плацебо. Вони слідували програмі у контрольованому дослідженні. Швидкість розвитку цукрового

діабету типу 1 була однаковою в обох групах протягом усього періоду спостережень (максимум 3,8 року, медіана 2,1 року). Ця конструкція забезпечує послідовне 10% ймовірності, через помилки типу II в ставленні до зменшення загальної захворюваності діабетом в 3-х років від 30 до 6% по нікотинаміді. Випробування було припинено, коли другий проміжний аналіз послідовного після одинадцятого разі діабету показали, що випробування не вдалося виявити зниження загальної захворюваності діабетом від 3-х років до 30 до 6% ($P = 0,97$).

Приблизно через 4 роки спостереження, швидкість розвитку цукрового діабету 1 типу була майже однакою в обох групах, як нікотинамід і плацебо, з нескоректованим відношення ризику для розвитку діабету 1 типу з 1,07 (95% ДІ 0.78-1.45; $p = 0,69$) і співвідношення ризику з поправкою на базову лінію віку, толерантність до глюкози і кількість острівцевих аутоантитіл 1.01 (95% ДІ 0.73-1.38, $p = 0,97$). Таким чином, нікотинамід може перешкодити появі або затримати розвиток діабету 1 типу, що є специфічною терапією є профілактики цього захворювання. Виходячи з цього, має місце концепція про те, що відповідне введення аутоантигенів діабету має великий потенціал для первинної профілактики даної хвороби з метою контролювати аутоімунні реакції організму шляхом відволікання імунної системи. Крім того, використання антигенів, ймовірно, цілком безпечно, воно є специфічним лікуванням діабету 1 типу, де не очікується кардинальна зміна загальних імунних реакцій. Слизові введення антигенів (пероральним або інтраназальним способом), зокрема, сприяють перемозі захисному імунітету над деструктивним.

Як інсулін найбільш ясно β -клітин-специфічний антиген, кілька досліджень спробували втручання за допомогою інсуліну різними шляхами.

Профілактика діабету 1 типу (ДПТ-1), що провела дослідницька група із США провела два дослідження одночасно, де для оцінки вводиться інсулін пацієнтам з прогнозованим 5-річним ризиком на 50% і перорального інсуліну у пацієнтів з проєктованими 5-річний ризик 25-50%. Ці дослідження охопили 339 і 372 осіб, відповідно в обох випробуваннях, зі втручанням контролю над ними співвідношення 1:1. Однак, щоб визначити придатних 711 осіб для даного дослідження, довелося перевірити 100 000 родичів хворих на цукровий діабет 1-го типу.

ДПТ-1 дослідження парентерального інсуліну протестовано не тільки на те, як інсулін в якості антигену може модулювати імунітет, але також і як використання інсуліну призводить до «інших β -клітин», тим самим зменшуючи вироблення антигену імунної системи. Суб'єкти були острівцевих клітин і антитіла або знижену першої фази інсулінової відповідь на внутрішньовенне введення глюкози або непереносимості глюкози під час перорального тесту на толерантність до глюкози. Втручання була використана двічі щоденні ін'єкції пролонгованої дії інсуліну «Ultralente» (загальна добова доза 0,25 од/кг), а також 96-год безперервної внутрішньовенної інфузії інсуліну на вихідному рівні, а потім щорічно. Важливо відзначити, що 5-річний курс розвитку діабету типу 1 справді було більше, ніж 50% -у тому, обидві

групи мали швидкість близько 65% від діабету типу 1 протягом 5 років.

Дослідження, проведене Бельгійським інститутом «Registry Diabetes» також оцінювали, чи може парентеральне інсуліну затримати розвиток діабету типу 1. У цьому дослідженні, регулярний інсулін вводять двічі на день до найбагатших вуглеводів їжі, поняття того, що б краще викликати « β -клітин залишок» ніж інсулін тривалої дії, який використовується в дослідженні DPT-1. Випробовувани вік 5-40 років, з IA-2 антитіл і нормальної оральної толерантності до глюкози. Там не було ніякої різниці в швидкості прогресування діабету типу 1.

ДПТ-1 дослідження порожнини рота інсуліну було рандомізоване, плацебо-контрольоване клінічне випробування, тестування чи доставки через слизову оболонку інсуліну може призвести до захисний імунітет уповільнення розвитку діабету 1 типу. Суб'єкти були обидва острівцевих клітин і антитіл інсуліну аутоантит, інтактний першої фази інсулінової відповідь на внутрішньовенне введення глюкози і нормальної толерантності до глюкози [3].

Для вторинної профілактики цукрового діабету 1 типу характерний ряд втручань в імунну систему, які були випробувані, а також ті, що в даний час ще на стадії оцінки. На жаль, дослідження до теперішнього часу не показало затримку або профілактику діабету 1 типу у первинному аналізі, хоча апостеріорні аналізи проб перорального інсуліну ДПТ-1 ідентифікували підгрупу з очевидною перевагою над хворобою, як описано вище [3].

Проте, все завершені контрольовані випробування використовували доброякісні втручання нікотинаміді або інсуліну. Проведені дослідження з використанням імуномодулюючих засобів мають певний сприятливий ефект при цукровому діабеті 1 типу.

На жаль, на сьогоднішній день, як для первинних і вторинних досліджень по профілактиці не було однозначним свідченням клінічної користі від будь-якого втручання, що тестується. Серед досліджень первинної профілактики, підтвердили свою користь усунення білків коров'ячого молока в дитячій суміші в експериментальному дослідженні Оздоблення TRIGR [11] і додавання бичачого інсуліну в дитячій суміші у фінському дослідженні [15], привели до зменшення утворення острівцевих аутоантитіл. Серед досліджень вторинної профілактики, єдина ознака затримки діабету 1 типу відбувається з підгрупи, ідентифікованої апостеріорного аналізу ДПТА-1 оральних проб інсуліну [3].

Результати пілотного TRIGR дослідження в даний час потребують подальшого вивчення в повному обсязі [13], яка є повністю нададуть свій первинний результат в кінці 2017 року.

Проте, приборкання імунної реакції організму, як видається, є складним завданням. Як для направлення в первинної та вторинної профілактики, питання безпеки має до цих пір обмежували число підходів. Щоб бути успішним, це може бути, що потрібно дивитися на належний баланс безпеки, потенційної ефективності та впливу діабету типу 1, якщо ніяких дій не робиться. Швидше за все, це буде

означати використання антиген-специфічної вакцини або вакцини проти передбачуваних інфекційних тригерів для первинної профілактики. Для вторинної профілактики, в залежності від прогнозованого ризику розвитку діабету 1 типу, оцінка імуномодуючих агентів, ймовірно, поширюється.

Висновки. Отже, ми розглянули дослідження, спрямовані на профілактику виникнення цукрового діабету 1 типу у різних вікових групах. Роз'яснено взаємозв'язки між добавками до харчування та ризиками виникнення цукрового діабету, наведено результати втручань у імунну систему людини, а також узагальнено результати досліджень європейських

вчених, що ставили експерименти на толерантність до інсуліну.

Для покращення профілактичних заходів щодо цукрового діабету сімейним лікарям треба більш ретельно проводити просвітницьку роботу щодо корекції способу життя в сім'ях з потенційним ризиком розвитку цього захворювання, особливо серед осіб, які мають спадкову схильність, надмірну масу тіла, порушення ліпідного обміну, підвищений АТ. Завдяки тісній співпраці сімейного лікаря з пацієнтом можна зберегти здоров'я кожного окремого члена родини і суспільства в цілому.

Література

1. Akerblom H.K. The case for elimination of cow's milk in early infancy in the prevention of type 1 diabetes: the Finnish experience / H.K. Akerblom, E. Savilahti, T.T. Saukkonen [et al.] // *Diabetes Metab Rev.* — 1993. — № 9. — P. 269–278.
2. Bizzarri C. IMDIAB Group. No protective effect of calcitriol on β -cell function in recent-onset type 1 diabetes: the IMDIAB XIII trial / C. Bizzarri [et al.] // *Diabetes Care.* — 2010. — № 33. — P. 1962–1963.
3. Bluestone J.A. Genetics, pathogenesis and clinical interventions in type 1 diabetes / J.A. Bluestone, K. Herold, G. Eisenbarth // *Nature.* — 2010. — № 464. — P. 1293–1300.
4. Chase H.P. The Type 1 Diabetes TrialNet NIP Study Group. Nutritional intervention to prevent (NIP) type 1 diabetes: a pilot trial / H.P. Chase [et al.] // *Infant Child Adolesc Nutr.* — 2009. — № 1. — P. 98–107.
5. Chatenoud L. Clinical immunologic interventions for the treatment of type 1 diabetes / L. Chatenoud, K. Warncke, A.G. Ziegler // *Cold Spring Harb Perspect Med.* — 2012. — № 2. — P. 88.
6. Eisenbarth G.S. Banting Lecture 2009. An unfinished journey: molecular pathogenesis to prevention of type 1A diabetes / G.S. Eisenbarth // *Diabetes.* — 2010. — № 59. — P. 759–774.
7. Elliott R.B. The use of nicotinamide treatment in the prevention of type 1 diabetes / R.B. Elliott, C.C. Pilcher, A. Stewart, D. Ferguson, M.A. McGregor // *Ann NY Acad Sci.* — 1993. — № 696. — P. 333–341.
8. European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT): a randomized controlled trial of intervention before the onset of type 1 diabetes. *Lancet* // European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT) Group. — 2004. — № 363. — P. 925–931.
9. Gabbay M.A. Effect of cholecalciferol as adjunctive therapy with insulin on protective immunologic profile and decline of residual β -cell function in new-onset type 1 diabetes mellitus / M.A. Gabbay, M.N. Sato, C. Finazzo, A.J.S. Duarte, S.A. Dib // *Arch Pediatr Adolesc Med.* — 2012. — № 166. — P. 601–607.
10. Gerstein H.C. Cow's milk exposure and type 1 diabetes mellitus. A critical overview of the clinical literature / H.C. Gerstein // *Diabetes Care.* — 1994. — № 17. — P. 13–19.
11. Hummel S. Primary dietary intervention study to reduce the risk of islet autoimmunity in children at increased risk for type 1 diabetes: the BABYDIET study / S. Hummel, M. Pflüger, M. Hummel, E. Bonifacio, A.G. Ziegler // *Diabetes Care.* — 2011. — № 34. — P. 1301–1305.
12. Knip M. Infant feeding and the risk of type 1 diabetes / M. Knip, S.M. Virtanen, H.K. Akerblom // *Am J Clin Nutr.* — 2010. — № 91. — P. 1506–1513.
13. Knip M. Finnish TRIGR Study Group. Dietary intervention in infancy and later signs of beta-cell autoimmunity / M. Knip [et al.] // *N Engl J Med.* — 2010. — № 363. — P. 1900–1908.
14. Lampeter E.F. The Deutsche Nicotinamide Intervention Study: an attempt to prevent type 1 diabetes / E.F. Lampeter [et al.] // *DENIS Group. Diabetes.* — 1998. — № 47. — P. 980–984.
15. Lazarow A. Protection against alloxan diabetes / A. Lazarow. — *Anat Rec.*, 1947. — P. 97.
16. Leslie R.D.G. Immunosuppression of acute insulin-dependent diabetics. In: Irvine WJ, editor. *Immunology of Diabetes* / R.D.G. Leslie, D.A. Pyke. — Edinburgh: Teviot Scientific Publications Ltd., 1980. — P. 345–347.
17. Norris J.M. Timing of initial cereal exposure in infancy and risk of islet autoimmunity / J.M. Norris [et al.] // *J Am Med Assoc.* — 2003. — № 290. — P. 1713–1720.
18. Norris J.M. Omega-3 polyunsaturated fatty acid intake and islet autoimmunity in children at increased risk for type 1 diabetes / J.M. Norris, X. Yin, M.M. Lamb, K. Barriga, J. Seifert, M. Hoffman [et al.] // *J Am Med Assoc.* — 2007. — № 298. — P. 1420–1428.
19. Pastore M.R. Six months of gluten-free diet do not influence autoantibody titers, but improve insulin secretion in subjects at high risk for type 1 diabetes / M.R. Pastore, E. Bazzigaluppi, C. Belloni, C. Arcovio, E. Bonifacio, E. Bosi // *J Clin Endocrinol Metab.* — 2003. — № 88. — P. 162–165.
20. Schmid S. BABYDIET, a feasibility study to prevent the appearance of islet autoantibodies in relatives of patients with type 1 diabetes by delaying exposure to gluten / S. Schmid, D. Buuck, A. Knopff, E. Bonifacio, A.G. Ziegler // *Diabetologia.* — 2004. — № 47. — P. 1130–1131.
21. Simpson M. No association of vitamin D intake or 25-hydroxyvitamin D levels in childhood with risk of islet autoimmunity and type 1 diabetes: the Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY) / M. Simpson, H. Brady, X. Yin, J. Seifert, K. Barriga, M. Hoffman [et al.] // *Diabetologia.* — 2011. — № 54. — P. 2779–2788.
22. Skyler J. S and the Type 1 Diabetes TrialNet Study Group. Update on worldwide efforts to prevent type 1 diabetes / J. Skyler // *Ann NY Acad Sci.* — 2008. — № 1150. — P. 190–196.
23. Skyler J.S. Immune intervention studies in insulin-dependent diabetes mellitus / J.S. Skyler // *Diabetes Metab Rev.* — 1987. — № 3. — P. 1017–1035.
24. Skyler J.S. Immune intervention in type 1 diabetes mellitus / J.S. Skyler, J.B. Marks // *Diabetes Rev.* — 1993. — № 1. — P. 15–42.

25. Takiishi T. Effects of vitamin D on antigen-specific and non-antigen-specific immune modulation: relevance for type 1 diabetes / T. Takiishi, T.V. Belle, C. Gysemans, C. Mathieu // *Pediatr Diabetes*. — 2012. — № 1 (Oct). — P. 67.
26. Tiittanen M. Finnish TRIGR Study Group. Dietary insulin as an immunogen and tolerogen / M. Tiittanen, J. Paronen, E. Savilahti, S.M. Virtanen, J. Ilonen, M. Knip [et al.] // *Pediatr Allergy Immunol*. — 2006. — № 17. — P. 538-543.
27. TRIGR Study Group. The Trial to Reduce IDDM in the Genetically at Risk (TRIGR) study: recruitment, intervention and follow-up / H.K. Akerblom, J. Krischer, S.M. Virtanen, C. Berseth, D. Becker, J. Duprй [et al.] // *Diabetologia*. — 2011. — № 54. — P. 627-633.
28. TRIGR Study Group. Study design of the Trial to Reduce IDDM in the Genetically at Risk (TRIGR) // *Pediatr Diabetes*. — 2007. — № 8. — P. 117-137.
29. Vaarala O. Removal of bovine insulin from cow's milk formula and early initiation of beta-cell autoimmunity in the FINDIA pilot study / O. Vaarala [et al.] // *Arch Pediatr Adolesc Med*. — 2012. — № 166. — P. 608-614.
30. Walter M. No effect of the 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 on β -cell residual function and insulin requirement in adults with new-onset type 1 diabetes / M. Walter, T. Kaupper, K. Adler, J. Foersch, E. Bonifacio, A.G. Ziegler // *Diabetes Care*. — 2010. — № 33. — P. 1443-1448.
31. Wicklow B.A. Feasibility of a type 1 diabetes primary prevention trial using 2000 IU vitamin D3 in infants from the general population with increased HLA-associated risk / B.A. Wicklow, S.P. Taback // *Ann NY Acad Sci*. — 2006. — № 1079. — P. 310-312.
32. Yamada K. Preventive and therapeutic aspects of large dose nicotinamide injections on diabetes associated with insulinitis: an observation in non-obese diabetic (NOD) mice / K. Yamada, K. Nonaka, T. Hanafusa, A. Miyazaki, H. Toyoshima, S. Tavui // *Diabetes*. — 1982. — № 31. — P. 749-753.
33. Ziegler A.G. Early infant feeding and risk of developing type 1 diabetes-associated autoantibodies / A.G. Ziegler, S. Schmid, D. Huber, M. Hummel, E. Bonifacio // *J Am Med Assoc*. — 2003. — № 290. — P. 1721-1728.
34. Zipitis C.S. Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis / C.S. Zipitis, A.K. Akobeng // *Arch Dis Child*. — 2008. — № 93. — P. 512-517.

УДК: 628.614.62-7

ОСНОВНІ АСПЕКТИ ПРОФІЛАКТИКИ МЕТАБОЛІЧНИХ ПОРУШЕНЬ: ПОГЛЯД СЬОГОДЕННЯ

Голдобін П. О.

Резюме. Проблема цукрового діабету зумовлена значною поширеністю захворювання, тим що він є базою для розвитку складних супутніх захворювань та ускладнень, ранньої інвалідності та смертності. Основу їх складають діабетичні мікроангіопатії та нейропатії.

Все вищезазначене призводить до значних матеріальних витрат, спрямованих на лікування цукрового діабету та його ускладнень. Основою лікування цукрового діабету I і II є дієтотерапія. Вона має бути фізіологічною, адекватною до енерговитрат, розрахованою на «ідеальну» масу тіла з урахуванням статі, віку, професії.

Мета дослідження. Розгляд тих досліджень, що стосуються профілактичних заходів, що спрямовані на зміцнення імунітету (первинна профілактика) та після розвитку острівцевих аутоантитіл (вторинна профілактика). Метою такого первинного і вторинного втручання до початку хвороби є зупинення процесу розвитку захворювання цукрового діабету.

Висновки. Були розглянуті дослідження, спрямовані на профілактику виникнення цукрового діабету 1 типу у різних вікових групах. Роз'яснено взаємозв'язки між добавками до харчування та ризиками виникнення цукрового діабету, наведено результати втручання у імунну систему людини, а також узагальнено результати досліджень європейських вчених, що ставили експерименти на толерантність до інсуліну. Для покращення профілактичних заходів щодо цукрового діабету сімейним лікарям треба більш ретельно проводити просвітницьку роботу щодо корекції способу життя в сім'ях з потенційним ризиком розвитку цього захворювання, особливо серед осіб, які мають спадкову схильність, надмірну масу тіла, порушення ліпідного обміну, підвищений артеріальний тиск. Завдяки тісній співпраці сімейного лікаря з пацієнтом можна зберегти здоров'я кожного окремого члена родини і суспільства в цілому.

Ключові слова: цукровий діабет 1-го типу, метаболічні порушення, рівень цукру в крові, профілактика цукрового діабету, аутоімунні захворювання, омега-3 жирні кислоти, глютен, вітамін D, інсулін, нікотинамід, вітамін B-6, β -клітини, дієтичне харчування при цукровому діабеті, первинна та вторинна профілактика при цукровому діабеті.

УДК: 628.614.62-7

ОСНОВНЫЕ АСПЕКТЫ ПРОФИЛАКТИКИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ: СЕГОДНЯШНИЙ ВЗГЛЯД

Голдобин П. А.

Резюме. Проблема сахарного диабета обусловлена значительной распространенностью заболевания, тем, что он является базой для развития сложных сопутствующих заболеваний и осложнений, ранней инвалидности и смертности. Основу их составляют диабетические микроангиопатии и нейропатии.

Все вышперечисленное приводит к значительным материальным затратам, направленных на лечение сахарного диабета и его осложнений. Основой лечения сахарного диабета I и II является диетотерапия. Она должна быть физиологической, адекватной энергозатрат, рассчитанной на «идеальную» массу тела с учетом пола, возраста, профессии.

Цель исследования. Рассмотрение тех исследований, касающихся профилактических мероприятий, направленных на укрепление иммунитета (первичная профилактика) и после развития островковых аутоантител (вторичная профилактика). Целью такого первичного и вторичного вмешательства до начала болезни является остановка процесса развития заболевания сахарного диабета.

Выводы. Были рассмотрены исследования, направленные на профилактику возникновения сахарного диабета 1 типа в разных возрастных группах. Разъяснено взаимосвязи между добавками к питанию и рисками возникновения сахарного диабета, приведены результаты вмешательств в иммунную систему человека. А также обобщены результаты исследований европейских ученых, ставили эксперименты на толерантность к инсулину. Для улучшения профилактических мероприятий по сахарного диабета семейным врачам надо более тщательно проводить просветительскую работу по коррекции образа жизни в семьях с потенциальным риском развития этого заболевания, особенно среди лиц, имеющих наследственную предрасположенность, избыточную массу тела, нарушения липидного обмена, повышенный артериальное давление. Благодаря тесному сотрудничеству семейного врача с пациентом можно сохранить здоровье каждого члена семьи и общества в целом.

Ключевые слова: сахарный диабет 1-го типа, метаболические нарушения, уровень сахара в крови, профилактика сахарного диабета, аутоиммунные заболевания,мега-3 жирные кислоты, глютен, витамин D, инсулин, никотинамид, витамин B6, β- клетки, диетическое питание при сахарном диабете, первичная и вторичная профилактика сахарного диабета.

UDC: 628.614.62-7

KEY ASPECTS OF PREVENTION METABOLIC DISORDERS: TODAY'S VIEW

Goldobin P. O.

Abstract. The problem of diabetes is due to a large prevalence of the disease, as it is the basis for the development of complex concomitant diseases and complications, early disability and mortality. They are based on diabetic microangiopathy and neuropathy. In patients with diabetes, there is a significant risk of atherosclerosis and coronary heart disease. More than 40% of amputations of the lower extremities are the consequence of diabetic foot syndrome. Diabetes mellitus is also the most common cause of blindness in humans.

All of the above leads to significant material costs, aimed at treating diabetes and its complications. The basis of treatment for diabetes I and II is diet therapy. It must be physiological, adequate to energy consumption, calculated on the "ideal" mass of the body, taking into account gender, age, occupation.

Moreover, diabetes is a chronic disease that requires continuous medical care and patient self-management education to prevent acute complications and reduce the risk of long-term complications. The prevalence of diabetes has reached epidemic proportions in most populations. According to the UN World Health Organization (WHO) more than 220 million people worldwide have diabetes, from which more than 70% live in low- and middle income countries. It is expected that the number of diabetic subjects grows to 366 million by 2030, a figure that is more than twice the number in 2000. Epidemiologic evidences suggest that unless effective preventive measures are implemented the global prevalence will continue to rise.

The aim of the study. Consideration of those studies related to preventive measures aimed at strengthening immunity (primary prevention) and after the development of islet autoantibodies (secondary prevention). The purpose of such an initial and secondary intervention before the onset of the disease is to stop the development of the disease of diabetes mellitus.

Conclusions. Were considered studies aimed at preventing the occurrence of type 1 diabetes in different age groups. Interrelations between dietary supplements and risks of diabetes mellitus are explained, the results of interventions in the human immune system are presented. Also, the results of researches of European scientists who put experiments on insulin tolerance are summarized. In order to improve preventive measures for diabetes, family doctors need to carry out more thorough educational work on lifestyle correction in families with a potential risk of developing this disease, especially among those with hereditary predisposition, excessive body weight, lipid metabolism, elevated blood pressure. Due to the close cooperation of the family doctor with the patient, one can preserve the health of each individual member of the family and society as a whole.

For example, we suggest that the cow's milk hypothesis could be productively reframed around mucosal immune function in type 1 diabetes. Breast milk contains growth factors, cytokines, and other immunomodulatory agents that promote functional maturation of intestinal mucosal tissues. In the NOD mouse model, environmental cleanliness may influence diabetes incidence through mucosal mechanisms, and exposure of the mucosa to insulin (present in breast milk) induces regulatory T-cells and decreases diabetes incidence.

As for directions in primary and secondary prevention, safety concerns have heretofore limited the number of approaches taken. To be successful, it may be that one needs to look at an appropriate balance of safety, potential efficacy and the impact of Type 1 diabetes if no action is taken. This likely will mean use of vaccines—antigen-specific vaccines or vaccines against putative infectious triggers—for primary prevention. For secondary prevention, depending on projected risk of Type 1 diabetes, evaluation of immunomodulatory agents is likely to expand.

Keywords: sugar diabetes of 1-st type, metabolic violations, level of sugar in blood prevention of diabetes, autoimmunic diseases, omega-3 fat acid, gluten, vitamin D, insulin, nicotinamide, vitamin B6, β-cells, diet nutrition for diabete, primary and secondary prevention of diabete.

Рецензент — проф. Бобирьова Л. Є.

Стаття надійшла 05.06.2017 року