

Диагностика сахарного диабета

20

Проведение скрининга СД **165** Прогнозирование СД **167** HLA-типирование **168**
Клиническая ценность серологических маркеров СД I типа **169**
Диагностика и мониторинг СД **169** Диабетические макро- и микроангиопатии **174**
Определение липидного профиля **177**

сокращения раздела:

АП – ангиопатия (МиАП – микро-,
МаАП – макро-)

ДН – диабетическая нефропатия

МАУ – микроальбуминурия

ПЖ – поджелудочная железа

СД – сахарный диабет

ТТГ – тест толерантности к глюкозе

LADA – латентный СД I типа

НТГ – нарушение толерантности
к глюкозе

Сахарный диабет (СД) является важной медико-социальной проблемой и стоит в ряду приоритетов национальных систем здравоохранения всех стран мира. По данным экспертной комиссии ВОЗ, к настоящему времени СД страдают более 60 млн. человек в мире, ежегодно этот показатель увеличивается на 6-10%, его удвоения следует ожидать каждые 10-15 лет. По степени важности это заболевание стоит непосредственно после сердечных и онкологических заболеваний. СД – это группа метаболических (обменных) заболеваний, характеризующихся гипергликемией, развивающийся вследствие абсолютного или относительного дефицита инсулина и проявляющийся также глюкозурией, полиурией, полидипсией, нарушениями липидного (гиперлипидемия, дислипидемия), белкового (диспротеинемия) и минерального (например, гипокалиемия) обменов и развитием осложнений. Развитие клинических проявлений болезни иногда связано с перенесенной инфекцией, психической травмой, панкреатитом, опухолью поджелудочной железы. Нередко СД развивается при ожирении и некоторых других эндокринных заболеваниях. Определенную роль может играть также наследственность.

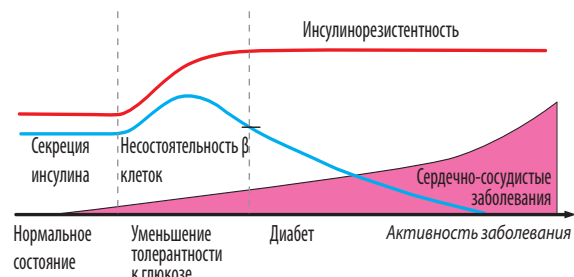
Выделяют 4 клинических типа СД: I типа, II типа, другие типы (при генетических дефектах, эндокринопатиях, инфекциях, болезнях поджелудочной железы (ПЖ) и др.) и гестационный диабет (диабет беременных). Новая классификация пока не является общепринятой и носит рекомендательный характер. Вместе с тем, необходимость пересмотра старой классификации обусловлена в первую очередь появлением новых данных о гетерогенности СД, а это в свою очередь требует особых дифференцированных подходов в диагностике и лечении заболевания.

СД I типа – хроническое заболевание, вызванное абсолютным дефицитом инсулина вследствие недостаточной его выработки ПЖ, приводящее к стойкой гипергликемии и развитию осложнений. Частота выявляемости – 15 : 100'000 населения. Преобладающий

возраст – детский и подростковый. Отдельную группу СД I типа представляют больные, у которых он развился в возрасте 35-75 лет и который характеризуется наличием аутоантител к различным антигенам островка ПЖ. Учитывая особенности клинического течения этого типа диабета и наличие в сыворотке крови таких больных цитоплазматических и других антител, его называли латентным СД I типа (LADA, latent autoimmune diabetes in adults). Для LADA характерно медленное ухудшение метаболического профиля и наличие в сыворотке крови, помимо цитоплазматических антител, аутоантител к глутаматдекарбоксилазе.

СД II типа – хроническое заболевание, вызванное относительным дефицитом инсулина (снижена чувствительность рецепторов инсулинзависимых тканей к инсулину) и проявляющееся хронической гипергли-

кемией с развитием характерных осложнений. СД II типа составляет 90% всех случаев СД. Частота встречаемости – 300 : 100'000 населения. Преобладающий возраст старше 40 лет. Преобладающий пол – женский. Факторы риска – генетические и ожирение. Заболевание характеризуется наличием двух фундаментальных патофизиологических дефектов: инсулинорезистентности и недостаточности функции β -клеток для того, чтобы преодолеть инсулинорезистентность путем повышения уровня инсулина.



Истощение резерва β -клеток при СД II типа

Инсулинорезистентность – результат неадекватной секреции инсулина и/или сниженного тканевого ответа на инсулин. В норме β -клетки быстро адаптируются к снижению чувствительности к инсулину на уровне печени или периферических тканей, повышая секрецию гормона и предотвращая развитие гипергликемии. Гиперинсулинемия, с одной стороны, является необходимой для преодоления инсулинорезистентности, с другой – патологическим процессом, способствующим возникновению и развитию метаболических, гемодинамических и органических нарушений, приводящих в конечном итоге к развитию СД II типа, ИБС и других проявлений атеросклероза. Через какое-то время может наступить истощение резерва функции β -клеток и уровень глюкозы повышается. Дисфункция β -клеток развивается как результат совместного воздействия нескольких факторов: 1) глюкозотоксичность – гликирование целого ряда метаболически активных белков/ферментов, 2) снижение секреторного ответа β -клеток на стимуляцию повышенным уровнем глюкозы, что проявляется снижением или полным отсутствием первой фазы секреции инсулина и нарушением пульсовой секреции гормона, 3) снижение массы β -клеток.

Хронические осложнения СД включают ретинопатию с возможным развитием слепоты; нефропатию, ведущую к почечной недостаточности; периферическую нейропатию с риском образования язв на нижних конечностях и ампутации, а также сустава Шарко; автономную нейропатию, вызывающую гастроинтестинальные, урогенитальные, сердечно-сосудистые симптомы и половую дисфункцию. Среди больных СД

высока частота атеросклеротических поражений сосудов сердца, периферических и церебральных сосудов. Часто у больных обнаруживается гипертония, нарушения метаболизма липопротеинов и пародонтоз.

Проведение скрининга СД

Комитет экспертов ВОЗ рекомендует проводить обследование на СД следующих категорий граждан:

1. Всех пациентов в возрасте старше 45 (при отрицательном результате обследования повторять каждые 3 года).
2. Пациентов более молодого возраста при наличии:
 - ожирения,
 - наследственной отягощенности по СД,
 - этнической/расовой принадлежности к группе высокого риска,
 - гестационного диабета в анамнезе,
 - рождении ребенка весом более 4,5 кг,
 - гипертонии,
 - гиперлипидемии,
 - выявленной ранее НТГ или высокой гликемии натощак.

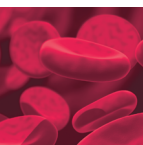
Для скрининга (централизованного так и децентрализованного) СД ВОЗ рекомендует определение глюкозы и гемоглобина А1с.

Гликозилированный гемоглобин (HbA1c)

HbA1c – это гемоглобин, в котором молекула глюкозы конденсируется с β -концевым валином β -цепи молекулы гемоглобина. Содержание HbA1c имеет прямую корреляцию с уровнем глюкозы в крови и является интегрированным показателем компенсации углеводного обмена на протяжении последних 60-90 дней. Скорость образования HbA1c зависит от величины гипергликемии, а нормализация его уровня в крови происходит через 4-6 недель после достижения эугликемии. В связи с этим содержание HbA1c определяют в случае необходимости контроля углеводного обмена и подтверждения его компенсации у больных СД в течение длительного времени. По рекомендации ВОЗ (2002 г.) определение содержания HbA1c в крови больных СД следует проводить 1 раз в квартал. Этот показатель широко используется как для скрининга населения и беременных женщин для выявления нарушения углеводного обмена, так и для контроля лечения больных СД.

Существует множество аналитических методов, позволяющих определять HbA1c. Большое количество методов, дает повод для спекуляций на предмет о преимуществах того или иного метода. В настоящее время нет единой международной согласованной стандартизации, по которой все коммерческие методы могли быть откорректированы.

Анализаторы гликозилированного гемоглобина HbA1c



DS5 Glycomat
(Drew-Scientific, Англия)

основные характеристики

- Возможность постановки от 1 до 15 проб
- Уровень HbA1c за 5 минут в капиллярной или венозной крови
- Метод стандартизирован (сертификат NGSP и IFCC)
- cV < 3%
- Высокоэкономичный комплект реагентов
- Компактный дизайн
- Срок годности наборов - 18 месяцев при комнатной температуре



Nycocard Reader II
(Axis-Shield, Норвегия)

определяемые параметры

- Гемоглобин A1c
- Микроальбумин
- Д-димер
- С-реактивный белок

основные характеристики

- Небольшой объем исследуемого образца (5мкл)
- Экспресс-определение
- Международная стандартизация
- Эффективная стоимость



ваши помощники при мониторинге диабета

Чтобы достигнуть единого стандарта и преодолеть проблемы связанные с его выработкой, Международная федерация клинической химии (IFCC) создала в 1993 Рабочую группу по стандартизации оценки HbA1c. Группа объединяет действия национальных групп и изготовителей приборов и тестов на HbA1c. В 2001 г. международным сообществом были утверждены референс-методы по определению HbA1c. Таковыми стали – HPLC/electrospray mass spectroscopy (HPLC-ESI/MS) – HPLC/capillary electrophoresis (HPLC-CE).

Поскольку работа данной группы не закончена, IFCC рекомендует использовать значения, выработанные DCCT (Diabetes Control and Complication Trial). Регулирующую функцию по соответствию методов и значений DCCT взяла на себя Национальная программа по стандартизации гликогемиоглобина (NGSP, США). Большинство производителей приборов и наборов на HbA1c имеют сегодня сертификат NGSP как на референс-метод DCCT. Вместе с тем ряд производителей ориентируются на требования IFCC. Значения NGSP отличаются от значений IFCC. В то же время существует отношение, которое рассчитывается по следующей формуле:

$$NGSP = (0,915 * IFCC) + 2,15$$

NGSP %HbA1c	IFCC %HbA1c	Разница %HbA1c
4	2,1	1,9
5	3,2	1,8
6	4,3	1,7
7	5,4	1,6
8	6,4	1,6
9	7,5	1,5
10	8,6	1,4
11	9,7	1,3
12	10,7	1,3

В нашей стране принято ориентироваться на значения DCCT (NGSP), но необходимо иметь в виду и эту разницу.

Таким образом, одним из основных критериев выбора анализатора или тест-систем является наличие у производителя сертификата NGSP или IFCC.

ЗАО «БиоХимМак» предлагает оборудование и реактивы для анализа HbA1c компаний «Drew Scientific» (Англия) и «Axis-Shield» (Норвегия) – мировых лидеров, специализирующихся на клинических системах для мониторинга диабета (см. в конце данного раздела). Продукция этих компаний имеет международную стандартизацию NGSP по измерению HbA1c.

Прогнозирование СД

СД I типа – это хроническое аутоиммунное заболевание, сопровождающееся деструкцией β-клеток островков Лангерганса, поэтому очень важен ранний и точный прогноз заболевания на предклинической (асимптоматической) стадии, чтобы иметь возможность остановить клеточную деструкцию и максимально сохранить массу β-клеток. Аутоиммунные механизмы разрушения клеток могут иметь наследственную природу и/или запускаться некоторыми внешними факторами, такими как вирусные инфекции, воздействие токсических веществ и различные формы стресса. СД I типа характеризуется наличием асимптоматической стадии преддиабета, которая может длиться в течение нескольких лет. Нарушение синтеза и секреции инсулина в этот период может быть выявлено только с помощью теста определения толерантности к глюкозе и с помощью определения аутоантител (ICA, GAD).

При снижении секреторной активности β-клеток лицам в доклинический период назначают малые дозы продленного инсулина, что делает течение СД в будущем более управляемым и является профилактикой кетоацидоза при манифестации заболевания. Многие больные СД I типа в конечном счете становятся жизненно зависимыми от инсулина и находятся в состоянии риска по кетоацидозу. На последней стадии заболевания секреция инсулина мала или отсутствует, что проявляется низким или неопределяемым уровнем С-пептида плазмы. Эти больные часто склонны к другим аутоиммунным заболеваниям, таким как диффузный токсический зоб, тиреоидит Хашимото, болезнь Аддисона, витилиго и пернициозная анемия. При применении иммуносупрессивной терапии необходимо тщательно взвешивать возможные положительные эффекты этого воздействия и побочные явления.

Маркерами аутоиммунной деструкции β-клеток являются аутоантитела к островковым клеткам (ICA), инсулину (IAAs), декарбоксилазе глутаминовой кислоты (GAD) и тирозин-фосфатазам IA-2 и IA-2β. У лиц из группы риска, имеющих антитела к двум и более антигенам, диабет развивается в течение 7-14 лет. Для выявления лиц группы высокого риска развития СД I типа необходимо также провести исследование генетических (HLA DR3, DR4 и DQ) и метаболических (HbA1c, утрата первой фазы секреции инсулина после внутривенного глюкозотолерантного теста) маркеров СД. В случае обнаружения аутоантител к β-клеткам, нарастании их титра, снижении уровней С-пептида необходимо до появления клинических симптомов начать лечебные профилактические мероприятия. Разработана так называемая модель двойных параметров

(увеличение ICA + снижение I фазы секреции инсулина + антитела к инсулину). Если эти положительные признаки сочетаются с наследственной предрасположенностью (HLA-типирование), то можно с большой вероятностью поставить диагноз деструкции инсулярного аппарата на доклинических этапах СД I типа.

Рекомендации к показаниям для определения антител, ассоциированных с СД I типа:

Скрининг детей до 15 лет из группы риска. В этой группе наиболее эффективно определение IAA и ICA антител, что позволит проводить целенаправленную профилактику для предупреждения развития манифестного СД I типа.

- У взрослых средней возрастной группы с развивающимся СД эффективно определение антител к GAD для дифференцирования СД I и II типов. Определение этого маркера позволяет в 97% случаях дифференцировать СД I от СД II типа.

Комплексное определение антител, ассоциированных с СД I типа, существенно повышает достоверность лабораторной диагностики СД I типа.

HLA-типирование

Согласно современным представлениям, СД I типа, несмотря на острое начало, имеет длительный скрытый период. Принято выделять шесть стадий в развитии заболевания. Первая стадия – генетической предрасположенности, характеризуется наличием или отсутствием генов, ассоциированных с СД I типа. Наиболее информативными генетическими маркерами СД I типа являются HLA-антигены. Большое значение имеет наличие антигенов HLA, особенно II класса – DR 3, DR 4 и DQ. До 50% пациентов с СД I типа связаны с DR4, DQB*0302, и/или DR3, DQB*0201. При этом риск развития заболевания возрастает многократно. На сегодняшний день генетическая предрасположенность к развитию СД I типа рассматривается как комбинация различных аллелей нормальных генов.

Установлены HLA-гаплотипы высокого риска и защитные. Изучение генетических маркеров, высоко ассоциированных с СД I типа у больных с LADA, представляется целесообразным и необходимым для проведения дифференциального диагноза между типами СД при развитии заболевания после 30 лет. «Классические» гаплотипы, характерные для СД I типа, были выявлены у 37,5% больных. В то же время у 6% пациентов выявлены гаплотипы, считающиеся протективными (DQB*0602). Возможно, именно этот факт может объяснить более медленное прогрессирование и более мягкое клиническое течение СД в этих случаях.

Антитела к клеткам островков Лангерганса (ICA)

Обнаружение ICA имеет наибольшее прогностическое значение в развитии СД I типа. Они появляются за 1-8 лет до клинической манифестации заболевания. Высокая прогностическая значимость определения ICA определяется ещё и тем, что у пациентов с наличием ICA даже при отсутствии признаков диабета, в конечном счете, тоже развивается СД I типа. Поэтому определение ICA полезно для ранней диагностики этого заболевания. Их обнаружение позволяет клиницисту подбирать диету и проводить иммунокорректирующую терапию. В зависимости от иммунологических особенностей СД I типа выделяют тип A1, при котором частота выявления аутоантител после развития клинической картины достигает 90%, а через год снижается до 20%, и тип B1, при котором персистенция аутоантител сохраняется длительное время.

По-видимому, на ранних стадиях развития заболевания именно ICA выступают в качестве триггеров аутодеструктивных процессов, выдавая команду на уничтожение собственных островковых клеток антиген-неспецифичным макрофагам и NK-клеткам. Этот процесс может продолжаться годами, длительно оставаясь компенсированным. Антиген-специфичные цитотоксические Т-клетки вовлекаются в процессы аутодеструкции на более поздних стадиях, в результате вялотекущий процесс завершается быстрой деструкцией β -клеток, что переводит заболевание в стадию клинической манифестации. Это происходит при гибели 80-85% массы β -клеток.

Исследования показали, что ICA определяются у 70-80% больных с впервые выявленным СД I типа по сравнению с контрольной недиабетической популяцией, где ICA выявляются в 0,1-0,5% случаев. ICA также выявляются у близких родственников больных СД. Эти лица составляют группу повышенного риска развития СД I типа. В ряде исследований было показано, что у ICA-позитивных близких родственников больных диабетом впоследствии развивается СД I типа. Было показано, что определение уровня ICA у больных с СД II типа может помочь в выявлении диабета еще до появления соответствующих клинических симптомов и определить необходимость терапии инсулином. Следовательно, у больных СД II типа при наличии ICA можно с большой вероятностью предположить развитие инсулиновой зависимости.

Антитела к тирозинфосфатазе (IA2)

NEW

Тирозинфосфатаза – второй открытый аутоантиген островковых клеток, локализован в плотных гранулах панкреатических бета-клеток. Вместе с антителами к инсулину IA2 встречается чаще у детей, чем у взрослых пациентов. Антитела к ан-

тигенам островковых клеток – это очень информативный маркер для идентификации преддиабета, а также выявления индивидуумов с высоким риском развития СД I типа. Клиническая ценность определения IA2 важна для выявления в популяции предрасположенных лиц и родственников больных диабетом, имеющих генетическую предрасположенность к СД I типа. IA2 указывают на агрессивную деструкцию β-клеток.

Антитела к инсулину (IAA)

IAA определяются в сыворотке крови больных СД I типа еще до того, как им назначают терапию инсулином. Они имеют четкую корреляцию с возрастом. Если СД I типа возник у ребенка в возрасте до 5 лет, в 100% случаев у него обнаруживают IAA. Если же СД I типа возник у взрослого, то IAA выявляются примерно у 20% больных. Примерно у 35-40% больных СД I типа сывороточное содержание IAA класса IgG повышено. Сообщалось о корреляции между появлением IAA и антител к островковым клеткам. IAA также могут выявляться у пациентов после лечения инсулином.

Антитела к декарбоксилазе глутаминовой кислоты (GAD)

В последние годы был найден антиген, представляющий собой главную мишень для аутоантител, связанных с развитием инсулинзависимого диабета – GAD. Это мембранный фермент, осуществляющий биосинтез тормозного нейромедиатора ЦНС – гамма-аминомасляной кислоты. Он был впервые выявлен у пациентов с генерализованными неврологическими расстройствами. Антитела к GAD – это очень информативный маркер для идентификации преддиабета, а также выявления индивидуумов с высоким риском развития СД I типа. Во время асимптоматического развития заболевания антитела к GAD могут детектироваться у пациента за 7 лет до клинического проявления болезни.

По данным зарубежных авторов, частота обнаружения аутоантител у больных с «классическим» СД I типа составляет: ICA – 60-90%, IAA – 16-69%, GAD – 22-81%. В последние годы опубликованы работы, в которых показано, что у больных с LADA аутоантитела к GAD являются наиболее информативными. Однако по данным ЭНЦ РФ, лишь у 53% больных с LADA были выявлены антитела к GAD, по сравнению с 70% ICA. Одно не противоречит другому и подтверждает необходимость определения всех трех иммунологических маркеров для достижения более высокого уровня информативности. Определение этих маркеров позволяет в 97% случаях дифференцировать СД I типа от II типа, когда клиника СД I типа маскируется под II тип.

Клиническая ценность серологических маркеров СД I типа

Наиболее информативно и надежно одновременное исследование в крови 2-3 маркеров:

- Отсутствие всех маркеров – 0%
- Один маркер – 20%
- Два маркера – 44%
- Три маркера – 95%

Прогностическое значение. Наличие аутоантител к ICA, IAA и GAD связаны приблизительно с 50% риском развития СД I типа в течение 5 лет и 80% риском развития СД I типа в течение 10 лет.

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

Диагностика и мониторинг СД

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

Рутинные лабораторные тесты:

- глюкоза (кровь, моча)
- кетоны
- глюкозотолерантный тест
- HbA1c
- Фруктозамин
- Микроальбумин
- Креатинин в моче
- Липидный профиль

Дополнительные лабораторные тесты, позволяющие более детально наблюдать за диабетом:

- определение антител к инсулину
- определение C-пептида
- определение антител к островкам Лангенгарса
- определение антител к тирозинфосфатазе (IA2)
- определение антител к декарбоксилазе глутаминовой кислоты
- определение лептина, грелина, резистина, адипонектина
- HLA-типирование

Длительное время как для выявления СД, так и контроля степени его компенсации рекомендовалось определение содержания глюкозы в крови натощак и перед каждым приемом пищи. Исследованиями пос-

ледних лет установлено, что более четкая ассоциация между уровнем глюкозы в крови, наличием сосудистых осложнений СД и степенью их прогрессирования, выявляется не с показателями гликемии натощак, а со степенью ее увеличения в период после приема пищи – постприандиальная гипергликемия.

Необходимо подчеркнуть, что критерии компенсации СД претерпели существенное изменение на протяжении последних лет, что представлено в таблице.

Период	Глюкоза крови натощак	Постприандиальная глюкоза	НbA1c
До DCCT (до 1993 г.)	200мг% 11,1 ммоль/л		9-10
После DCCT	140 мг% 7,8 ммоль/л	150% 8,4 ммоль/л	8
1997 г.	80-120 мг% 4,5-6,7 ммоль/л	90-130% 5-7,2 ммоль/л	<7
2000 г.	≤99мг% ≤5,5 ммоль/л	≤109% ≤6,1 ммоль/л	<6

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

В неясных случаях необходимо провести тест толерантности к глюкозе (ТТГ). ВОЗ выработала рекомендации (1999 г.) для проведения ТТГ и критерии для постановки диагноза «СД» или «нарушение толерантности к глюкозе».

Диагностический уровень концентрации глюкозы (ммоль/л) (ВОЗ, 1999)

Диагноз	Момент взятия пробы	Цельная кровь		Плазма венозной крови
		Венозная	Капиллярная	
Норма	натощак	3,3-5,5	3,3-5,5	4,0-6,1
	через 2 ч после нагрузки глюкозой	<6,7	<7,8	<7,8
Нарушение толерантности к глюкозе	натощак	<6,1	<6,1	<7,0
	через 2 ч после нагрузки глюкозой	≥6,7 и <10,0	≥7,8 и <11,1	≥7,8 и <11,1
Сахарный диабет	натощак	≥6,1	≥6,1	≥7,0
	через 2 ч после нагрузки глюкозой	≥10,0	≥11,1	≥11,1

Национальные стандарты оказания помощи больным СД в РФ. Критерии компенсации углеводного обмена при СД типа I и II (2002 г.)

Маркер	СД I	СД II
НbA1c, %	6,0-7,0	6,0-6,5
Глюкоза крови натощак, ммоль/л	5,0-6,0	5,0-5,5
Глюкоза крови через 2 часа после еды, ммоль/л	7,5-8,0	<7,5
Глюкоза крови перед сном, ммоль/л	6,0-7,0	6,0-7,0

По данным ЭНЦ РФ, в России более 80% больных СД находятся в состоянии декомпенсации.

Таким образом, диагноз СД может быть поставлен при повышении уровня глюкозы в плазме крови натощак >7,0 ммоль/л и в капиллярной крови – >6,1 ммоль/л. Необходимо отметить, что показатели для сыворотки и плазмы будут на 12-14% выше, чем приведенные значения для цельной крови. У части пациентов уровень глюкозы повышен, но он не достигает значений, которые классифицируются как СД. В этом случае говорят о «нарушении толерантности к глюкозе». За этими больными необходимо внимательно следить, им нужно придерживаться диеты с ограничением углеводов. Среди пациентов с нарушением толерантности к глюкозе каждый год у 2-4% развивается СД, столько же пациентов полностью восстанавливаются. Среди пациентов с нарушением толерантности к глюкозе, также как среди больных СД, увеличен риск развития инфаркта миокарда и инсульта.

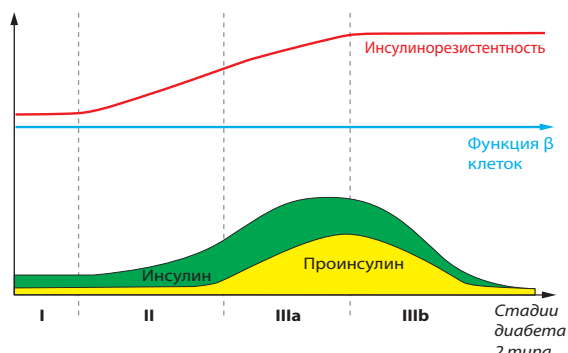
ТТГ проводится в том случае, если неясен диагноз. Если же диагноз «СД» не вызывает сомнений из клинической картины и повышенного уровня глюкозы натощак или после еды, то проведение ТТГ не показано, т.к. этот тест не безопасен для функции ПЖ.

При диагностике акромегалии и при выяснении причины глюкозурии пробы крови могут быть взяты с 30-минутным интервалом.

Инсулин

Инсулин – гормон, вырабатываемый β -клетками островков Лангерганса ПЖ и участвующий в регуляции метаболизма углеводов и поддержании постоянного уровня глюкозы в крови.

Базальный и циркулирующий уровни инсулина при стимуляции глюкозой относительно стабильны в течение младенчества и детского периода, и увеличиваются в течение пубертатного периода в результате снижения чувствительности к инсулину. Концентрации инсулина выше у тучных лиц, – частично это зависит от объема висцерального жира. Регуляторные гормоны, которые зависят от уровня глюкозы, такие как глюкагон, глюкокортикоиды, гормон роста уменьшают чувствительность к инсулину и его действие. Уровень инсулина может повышаться благодаря экзогенному влиянию этих регуляторов.



Комбинация нарушений при различных стадиях СД II типа

Определение концентрации инсулина в крови необходимо для диагностики различных форм СД, выбора лекарственного препарата, подбора оптимальной терапии, установления степени недостаточности β -клеток. Определение концентрации циркулирующего инсулина может быть полезно в диагностической оценке некоторых других состояний. Повышенное содержание инсулина в присутствии низких концентраций глюкозы может быть показателем патологической гиперинсулинемии, а именно, незидиобластоза и опухоли клеток островков Лангерганса ПЖ. Повышенный уровень инсулина во время голодания в присутствии как нормальных, так и повышенных концентраций глюкозы, а также повышение инсулина и глюкозы в ответ на введение глюкозы являются показателем инсулин-резистентных форм непереносимости глюкозы и СД, а также других инсулин-резистентных состояний. Высокие концентрации циркулирующего инсу-

лина могут быть связаны с патогенезом гипертензии и сердечно-сосудистых заболеваний. Определение инсулина применяется для подтверждения диагноза у людей с пограничными нарушениями толерантности к глюкозе. СД I типа характеризуется пониженным, а II типа – нормальным или повышенным базальным уровнем инсулина.

Проинсулин

Измерение проинсулина в сыворотке помогает диагностировать инсулиному. Повышенные уровни характерны для СД II типа, впервые диагностированного СД I типа и других клинических ситуаций, среди которых диабет при беременности и ожирении, функциональная гипогликемия и гиперинсулинемия, а также возрастные изменения. Количественное определение проинсулина в сыворотке используется для оценки тяжести течения или выявления группы риска среди больных с ожирением СД II типа. В последнее время считают, что проинсулин является независимым маркером риска сердечно-сосудистых заболеваний.*

С-пептид

С-пептид – это фрагмент молекулы проинсулина, в результате отщепления которого образуется инсулин. Инсулин и С-пептид секретируются в кровь в эквимольных количествах. Время полураспада С-пептида в крови длиннее, чем у инсулина: соотношение С-пептид/инсулин составляет 5:1. С-пептид биологически неактивен и подвергается относительно меньшей трансформации в печени. Уровень циркулирующего инсулина очень низок во время голодания. Напротив, С-пептид не переносится в печень и почки, и поэтому в циркуляции имеет более длительный период полураспада (~30 минут). Уровень С-пептида является более стабильным индикатором секреции инсулина, чем быстро меняющийся уровень самого гормона. Учитывая, что лечебные препараты инсулина не содержат С-пептид, еще одно преимущество определения этого маркера заключается в том, что он позволяет отличить эндогенный инсулин от лекарственного инсулина. У больного СД величина базального уровня С-пептида и особенно его концентрация после нагрузки глюкозой (при проведении ГТТ) позволяют установить наличие резистентности или чувствительности к инсулину, определить фазы ремиссии и тем самым скорректировать терапевтические мероприятия. При обострении СД, особенно I типа, уровень С-пептида в крови снижается, что говорит о недостаточности эндогенного гормона. Учитывая все эти факторы, можно сделать вывод о том, что исследование концентрации С-пептида позволяет оценить секрецию инсулина в различных клинических ситуациях.

* См. главу «Кардиомаркеры», стр. 5

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

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

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

Патологические изменения функции β-клеток могут проявляться следующими симптомами:

Гипоинсулинемия в сочетании с нормогликемией – предклиническая стадия, которая может перейти в СД. Определение инсулина и С-пептида в этом случае имеет значение для выявления первой ранней фазы инсулиновой реакции и для оценки функции β-клеток. Тест особенно показателен у пациентов с ожирением, т.к. у них часто нарушена чувствительность тканей к инсулину и решается вопрос о необходимости назначения экзогенного инсулина.

Гиперинсулинемия в сочетании с нормогликемией, инсулинрезистентностью и гипертензией (метаболический синдром). При инсулинорезистентности в сочетании с компенсаторной гиперинсулинемией стимулируются метаболические процессы, направленные на развитие атеросклероза, гипертензии, сердечно-сосудистых заболеваний. Характеристика этого состояния описана как метаболический синдром.*

Гиперинсулинемия и гипогликемия. Гипогликемия может встречаться, если потребление глюкозы выше ее образования. Так как в регуляцию образования глюкозы вовлечено несколько гормонов, то это состояние возникает достаточно редко, в основном в результате

алкогольной интоксикации или при рождении ребенка. Алиментарная гипогликемия может возникнуть не ранее чем после 72 ч голодания. Исследование инсулина, С-пептида и проинсулина в этом состоянии может предоставить дополнительную, в некоторых случаях решающую информацию о патологии.

Заболевания с гиперинсулинемией и гипогликемией

Заболевание	Характеристика
Инсулинома	Частота встречаемости инсулиномы составляет примерно 4 случая на 1 млн. в год. У 90% больных уровень инсулина и С-пептида выше, чем их содержание после еды у здоровых людей. У 95% больных с инсулиномой повышено содержание проинсулина до уровня 180-2700 нг/л (20-300 пмоль/л).
Искусственная гипогликемия	Если здоровые люди начинают вводить себе инсулин или принимать сульфониламиды, то у них может возникнуть состояние искусственной гипогликемии. Это состояние очень трудно отдифференцировать, если пациент не желает сознаться в приеме препаратов. Однако у таких пациентов очень низкий уровень С-пептида, а уровень инсулина выше 100 мЕд/л
Аутоиммунная инсулин-индуцированная гипогликемия	Встречаются пациенты, у которых спонтанно появляются антиинсулиновые антитела, которые связывают инсулин и предупреждают его деградацию. У этих пациентов гипогликемия возникает после еды. В крови у них регистрируется повышенный уровень инсулина и следы С-пептида
Гиперинсулинемия у новорожденных	Гиперинсулинизм бывает у новорожденных большого веса от матерей, больных СД I типа

Глюкагон

Глюкагон – пептидный гормон, синтезируемый α-клетками островков Лангерганса ПЖ. Глюкагон является одним из антагонистов инсулина, способствует образованию глюкозы в печени. Нормальная секреция гормона обеспечивает надежный контроль за поддержанием постоянства уровня глюкозы крови. Недостаток инсулина при СД сопровождается избытком глюкагона, который, собственно, и является причиной гипергликемии. Значительное увеличение концентрации глюкагона в крови является признаком глюкагономы – опухоли α-клеток. Почти во всех случаях нарушается толерантность к глюкозе и развивается СД. Диагностика заболевания основана на обнаружении в плазме крови очень высокой концентрации глюкагона. У новорожденных, если мать больна

* См. главу «Метаболический синдром», стр. 26

СД, нарушена секреция глюкагона, что может играть важную роль в развитии неонатальной гипогликемии. Гипогликемическая стимуляция выброса глюкагона отсутствует у больных СД I типа. Дефицит глюкагона может отражать общее снижение массы ткани ПЖ, вызванное воспалением, опухолью или панкреатэктомией. При дефиците глюкагона обнаруживают отсутствие подъема его уровня в тесте стимуляции аргинином.

Глюкагоноподобный пептид 1 (ГПП-1)

ГПП-1 является членом суперсемейства глюкагона, в которое входят глюкагон, ГПП-1 и -2, желудочный ингибирующий пептид и экзендин-4. ГПП-1 продуцируется энтеро-эндокринными L-клетками тонкого кишечника, и регуляция его секреции из эндокринных клеток ЖКТ осуществляется с помощью нескольких внутриклеточных сигналов, включая протеинкиназу A и C, а также кальций. Было показано, что ГПП-1 секретируется в ответ на прием смешанной пищи и таких нутриентов, как глюкоза, жирные кислоты и пищевые волокна. Так, пероральный прием глюкозы у человека приводит к двухфазному увеличению ГПП-1 в плазме, тогда как внутривенные инфузии глюкозы имели минимальный эффект. Двухфазная секреция ГПП-1, может происходить за счет интеграции гормональных и невральных факторов, которые стимулируют раннее выделение ГПП-1 (10-15 мин.), а прямой нутриентный контакт с L-клетками стимулирует вторую фазу (30-60 мин.) секреции ГПП-1. Период полужизни циркулирующего, биологически активного ГПП-1 меньше, чем 2 мин. Такой короткий период полужизни ГПП-1 в плазме обусловлен протеазной активностью фермента дипептидил пептидазы IV, который широко экспрессируется во многих тканях и органах, включая ПЖ, ЦНС, сосудистую сеть тонкого кишечника, находящегося в непосредственной близости к месту секреции ГПП-1. Множественные биологические эффекты ГПП-1 проявляются на самых различных уровнях. Было установлено, что действие ГПП-1 не ограничивается только усилением экзоцитоза секреторных гранул β -клеток, содержащих инсулин. ГПП-1 влияет также и на α -клетки ПЖ, подавляя секрецию глюкагона, что, в свою очередь, ограничивает постпрандиальное повышение глюкозы. ГПП-1 усиливает регенерацию островковых клеток путем воздействия на факторы транскрипции, такие как PDX-1. Этот ростовой эффект ГПП-1 может играть роль в адаптации островков к возрастающим требованиям к β -клеткам, например, в условиях инсулинорезистентности на фоне ожирения.

Недавно было показано, что ГПП-1 способен ингибировать апоптоз β -клеток. В связи с тем, что нормальное количество β -клеток поддерживается равновесием процессов апоптоза и пролиферации, эти данные пред-

ставляют огромный интерес и открывают возможность того, что ГПП-1 может оказаться эффективным при патологических состояниях, связанных с усиленным апоптозом β -клеток. Особый интерес представляют данные, касающиеся изучения секреции ГПП-1 при СД II типа. При этом заболевании секреция ГПП-1 снижена на 20-30% при сохранении в целом его инсулностимулирующего действия. Нарушение секреции ГПП-1, очевидно, является следствием СД II типа. В последнее десятилетие благодаря фундаментальным и клиническим исследованиям развилось новое и перспективное направление в лечении СД II типа, основанное на использовании препарата эксенатид, являющегося функциональным аналогом ГПП-1.

Панкреатический пептид

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

Рецепторы к инсулину

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

В некоторых ситуациях может иметь место первичная (АТ-независимая) избыточная продукция антирецепторных антител, вызывающих нарушение функций инсулиновых рецепторов. Это может быть следствием феномена молекулярной мимикрии, обусловленного иммунохимическим сходством презентуемых эпитопов ряда микроорганизмов, с одной стороны, и эпитопов инсулиновых рецепторов с другой (при определенном генетически обусловленном индивидуальном наборе белков МНС). Последнее может быть важным патогенетическим звеном, ведущим в ряде случаев к развитию инсулиннезависимого СД II типа. Инъекции препаратов инсулина больным с типичным СД II типа помогают мало или оказываются вовсе не эффективными (для больных СД II типа характерна инсулинорезистентность), а толерантность к глюкозной нагрузке в них оказывается нарушенной не в силу недостатка собственного инсулина, а в силу функциональной недостаточности тканевых инсулиновых рецепторов, не способных эффективно реагировать на доступный инсулин (и/или нарушениями на пострецепторных звеньях).

ЗАО «БиоХимМак» предлагает тест-системы для определения рецептора к инсулину как общей формы, так и его фосфорилированных форм.

Диабетические макро и микроангиопатии

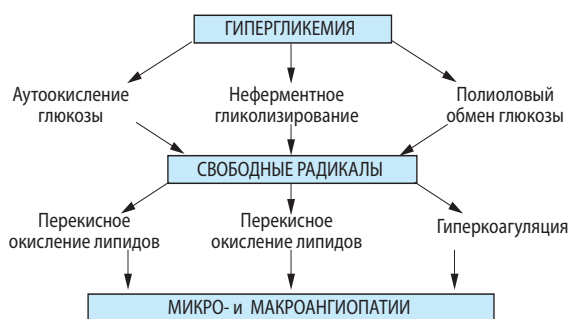
Под макроангиопатиями (МаАП) понимают поражения крупных сосудов, таких как коронарные артерии, артерии основания головного мозга, крупные периферические артерии, окклюзии которых приводят к нарушению перфузии жизненно важных органов. Атеросклеротические повреждения сосудов у больных диабетом такие же, как у больных без диабета, но выраженность повреждений по числу бляшек на единицу площади существенно выше. Риск развития атеросклероза за счет диабета увеличен в 2-3 раза, особенно среди женщин. Системным фактором, ускоряющим развитие атеросклероза, является нарушение липидного метаболизма.* При СД за счет гликозирования, с одной стороны, меняются пути транспорта модифицированных ЛПНП, которые накапливаются в клетках сосудистой стенки, с другой стороны, меняется проницаемость эндотелия. Как инсулинзависимый, так и инсулиннезависимый СД признаются факторами риска развития патологии сосудистой системы, проявляющейся в ретинопатии, нефропатии, ангиопатии периферических сосудов и сосудов сердца. Диабетическая нефропатия (ДН) усиливает действие известных факторов риска, таких как артериальная гипертензия, гиперлипидемия и др., приводя к тяжелым осложнениям со стороны сердечно-сосудистой

системы. Атеросклероз при СД развивается раньше и протекает тяжелее, чем обычно. Содержание гомоцистеина в плазме крови большей части больных СД выше, чем у здоровых лиц. Гипергомоцистеинемия является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, а также фактором риска летальности у больных СД.

Диабетические микроангиопатии (МиАП) – это комплекс развивающихся при СД патологических изменений в сосудах микроциркуляции и периваскулярных зонах, при этом затронуты все сосуды микроциркуляции: артериолы, капилляры, венулы, межмикрососудистые анастомозы. МиАП являются причиной высокой инвалидизации и летальности. Патологические изменения развиваются во всех элементах сосудистой стенки: эндотелии, базальной и эластической мембранах, гладкомышечных клетках, волокнистых структурах, перичитах. Первичным в развитии диабетических МиАП многими авторами признается поражение эндотелия. Особое место в патологии эндотелиальных клеток занимает неферментативное гликозирование белковых макромолекул. При этом эндотелиальные клетки продуцируют большое количество факторов, регулирующих систему гемостаза**, в первую очередь, элементы, обладающие антикоагулянтной активностью. Нарушения коагуляции проявляются снижением фибринолиза, повышением содержания фибриногена, а также увеличением экспрессии активатора тканевого плазминогена (t-PA) и ингибитора II типа активатора плазминогена (PAI-1). Нарушение этой функции эндотелиальных клеток ведет к локальным нарушениям гемодинамики, способствует местному тромбообразованию, что является причиной активации перекисного окисления липидов с повреждением цитоплазматических мембран эндотелиальных клеток. Окислительный стресс, являющийся следствием повышенного аутоокисления глюкозы, проявляется повышением продуктов перекисного окисления липидов, окисленных липопротеидов низкой плотности и производных арахидоновой кислоты (P2-изопростаны). Особенно этим изменениям подвержены сосуды сетчатой оболочки глаза (диабетические ретинопатии) и сосуды почек (нефропатия). Гипергликемия не только провоцирует избыточное образование свободных радикалов, но и снижает активность защитных механизмов вследствие процесса неферментного гликозирования антиоксидантных ферментов. Поэтому опасность оксидативного стресса при СД чрезвычайно велика. Предположительные взаимосвязи между гипергликемией, оксидативным стрессом и развитием микрососудистых осложнений СД представлены на рисунке.

• См. главу «Метаболический синдром», стр. 26

** См. главу «Мониторинг гемостаза», стр. 57



Гипергликемия в развитии окислительного стресса (Шестакова М.В., 2003)

При СД I и II типа обнаружена высокая концентрация **эндотелина-1**, превышающая нормальные значения приблизительно в 3 раза. Еще более высокие концентрации эндотелина-1 в крови обнаружены у больных с диабетическими Ми- и МаАП, что предполагает участие его в развитии поздних сосудистых осложнений СД.*

В экспериментальных и клинических исследованиях показано, что гипергликемия, внутриклубочковая гипертензия, гиперлипидемия, vasoактивные факторы (например, ангиотензин-II), высокобелковая диета и другие факторы резко стимулируют биологическую активность **факторов роста** (TGF- β , VEGF, FGF β , PDGF и др.) при СД. Все эти факторы могут оказывать воздействие на внутрипочечную гемодинамику, метаболизм белков базальной мембраны клубочков и мезангиального матрикса, вызывать гипертрофию и гиперплазию почечных клеток.

В то же время в условиях гипергликемии активируется экспрессия **цитокинов** – биологически активных веществ, которые, связываясь с поверхностью клетки-мишени, вызывают различные клеточные реакции. К цитокинам относятся IL-1, -6 и -8, интерферон, фактор некроза опухолей. Источником образования цитокинов являются иммунокомпетентные клетки (Т и В лимфоциты, моноциты/макрофаги). Цитокины, являясь медиаторами воспаления, регулируют межклеточные взаимодействия, пролиферацию мезангиальных клеток, экспрессию генов.

Воспаление, которое постоянно встречается при многих хронических системных заболеваниях, включая СД, проявляется повышением уровня не только различных цитокинов, но и экспрессии его специфических маркеров: **фибриногена, С-реактивного белка и амилоида-А**.

В последнее время уделяется внимание роли лейкоцитов, их активации и адгезии, что способствует возникновению осложнений СД, клинико- лабора-

торным признаком которых служит повышение уровня **молекул адгезии** в сыворотке или плазме крови. Эти тенденции прослеживаются при обоих типах СД. Продукты неферментативного гликозирования (AGE), связываясь со своими рецепторами (RAGE на лейкоцитах, эндотелиальных, мезангиальных клетках, стимулируют продукцию ФНО- α и ИЛ-1. Цитокины вызывают усиление экспрессии адгезивных молекул на этих клетках. Подобные реакции внутри сосудов мелкого и крупного калибра в условиях метаболических, гемодинамических и реологических сдвигов приводят к тому, что адгезивные молекулы, экспрессируемые одними клетками, связываются со своими контррецепторами, находящимися на других клетках, что вызывает их присоединение друг к другу. Это способствует локальному накоплению клеток, развитию стаза и тромбоза в сосудах, которые в зависимости от своего калибра приводят к полиорганному нарушению. Большинству авторов, однако, пока не удалось установить взаимосвязь исследуемых маркеров со степенью компенсации СД. При изучении роли молекул адгезии лейкоцитов в развитии ретинопатии и нефропатии основное внимание уделяется представителям семейств селективных и иммуноглобулинов (межклеточным молекулам – ICAM-1, -2, -3 и VCAM-1).

При изучении генеза диабетической ретинопатии ряд авторов установили повышение уровня растворимых форм **Е-селектина, ICAM-1 и VCAM-1** на разных стадиях осложнения. На основании предварительных экспериментальных исследований сделаны предположения о роли активированного эндотелия и лейкоцитов (моноцитов и гранулоцитов) в развитии окклюзии микрокапилляров сетчатки, возникающей уже на ранних стадиях ретинопатии, с последующим микротромбозом сосудов, формированием зон локальной, а затем глубокой ишемии, способствующих росту новообразованных сосудов. При обследовании больных СД и сопоставлении клинико-офтальмоскопической картины с данными лабораторных исследований было установлено повышение уровня молекул адгезии лейкоцитов до появления первых, визуально определяемых признаков ретинопатии. Примечательно, что повышенное содержание Е-селектина, установленное уже на ранних стадиях заболевания, наблюдалось при нормальном уровне холестерина, триглицеридов и отсутствии микроальбуминурии. Эти факты позволяют рассматривать повышенный уровень растворимых форм Е-селектина как показатель неблагоприятного прогностического значения. Имеются данные о **Р-селектине** как маркёре предрасположенности к СД. Этот показатель можно использовать в клини-

*Этот и остальные выделенные термины – см. подробнее соответствующие главы

ческой практике в качестве дополнительного теста для скрининга пациентов и лиц, принадлежащих к группам риска развития СД.

Микроальбумин

ДН – это специфическое поражение почек, которое характеризуется развитием склероза почечных клубочков, ведущего к нарушению функции почек и развитию хронической почечной недостаточности. ДН как осложнение СД является основной причиной смертности больных. Диагностика ДН базируется на данных микроальбуминурии (МАУ), частота определений которой зависит от времени начала заболевания и типа СД. МАУ является надежным предвестником развития протеинурической стадии ДН у 80% больных СД I типа.

В последние годы получено множество убедительных доказательств тому, что МАУ у больных СД II типа ассоциируется с высоким риском смерти от сердечно-сосудистой патологии. Установлено, что около 60% больных СД II типа погибают именно от сердечно-сосудистых заболеваний, в то время как от уремии погибают не более 10%.

Основную связующую роль между МАУ, ДН и кардиальной патологией при СД II типа в последнее время отводят гиперинсулинемии, развившейся вследствие инсулинрезистентности.

Проявление МАУ у диабетиков обоих типов указывает на необходимость улучшения контроля за уровнем гликемии, липидов, нормализации кровяного давления.

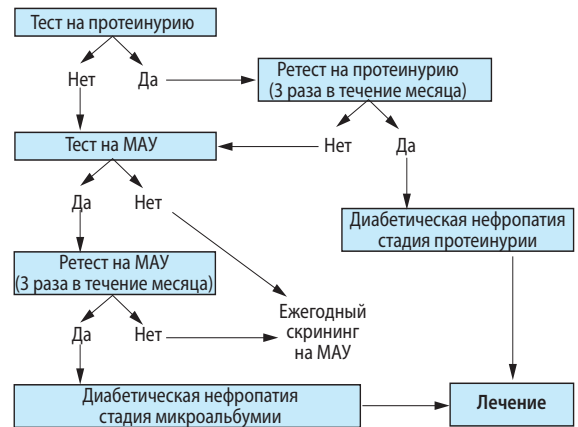
Диагностика. Программа скрининга ДН была разработана и предложена в рамках Сент-Винсентской декларации, направленной на предупреждение развития поздних сосудистых осложнений СД (Viberti G. C. et al., 1994). Скрининг ДН проводится следующим категориям больных СД:

Категории больных	Начало скрининга
Больные СД I типа, заболевшие в постпубертатном возрасте	Спустя 5 лет от начала заболевания
Больные СД I типа, заболевшие в раннем детском возрасте	Ежегодно с возраста 10-12 лет
Больные СД I типа, заболевшие в пубертатном возрасте	Сразу после установления диагноза далее раз в год
Больные СД II типа	Сразу после установления диагноза и далее раз в год

Согласно этой программе выявление ДН начинают с общеклинического анализа мочи. Если выявляется протеинурия, подтвержденная многократны-

ми исследованиями, то выставляется диагноз «ДН, протеинурическая стадия» и назначается соответствующее лечение. В случае отсутствия протеинурии назначают исследование мочи на наличие МАУ. Если экскреция альбумина с мочой 20 мкг/мин., или соотношение альбумин/креатинин мочи менее 2,5 мг/ммоль у мужчин и менее 3,5 мг/ммоль у женщин, то результат считается отрицательным и повторное исследование мочи на МАУ назначается через год. В случае, если экскреция альбумина с мочой превышает указанные значения (таблица), то для избежания возможной ошибки следует повторить исследование трижды в течение 6-12 нед. При получении двух положительных результатов выставляют диагноз «ДН, стадия МАУ» и назначают лечение. Последовательность лабораторных исследований для выявления ДН представлена на рисунке.

Скрининг диабетической нефропатии (Шестакова М.В., 2003)



Для достоверного определения МАУ целесообразно использовать чувствительные тест-системы (тест-полоски не всегда отвечают этим требованиям).

Чтобы избежать ложноположительного результата исследования МАУ, необходимо соблюдать следующие условия:

- проводить исследование мочи на фоне компенсации (субкомпенсации) углеводного обмена;
- исследовать мочу не менее 3-х раз в неделю;
- исключить высокобелковую диету в день сбора мочи;
- избегать тяжелых физических нагрузок в день сбора мочи;
- не применять мочегонных препаратов в день сбора мочи;
- исключить инфекцию мочевыводящих путей и/или другие заболевания почек;
- учитывать уровень диастолического АД;
- исключить сердечную недостаточность;
- не исследовать мочу на фоне лихорадки.

Если в суточной моче концентрация альбумина выше 30 мг, и эти значения повторяются несколько раз, то необходимо проводить лечение, так как данные изменения характерны для начинающейся ДН.

Классификация экскреции микроальбумина (ВОЗ 2002г.)

Клиническое состояние	мкг /мин	мг /24ч	мг/л	мг/ ммоль	мг/г
Норма	<11	<15	<15	<1.5	<12
Патология	20-200	30-300	30-300	>3.5	>24
Клиническая нефропатия	>200	>300			

Цистатин С

NEW

Цистатин С – низкомолекулярный белок (13,359 Да), который в нормальных условиях легко фильтруется в клубочках и реабсорбируется в канальцах почек. Поскольку содержание креатинина в сыворотке мало зависит от характера питания и белкового катаболизма, его уровень в сыворотке объективно отражает азотовыделительную функцию почек, и не случайно практически во всех классификациях деление ХПН по тяжести производят на основании уровня креатинина в крови и величины клубочковой фильтрации (КФ). В большинстве случаев КФ обратно пропорциональна креатининемии, однако у больных с уменьшенной мышечной массой (детский, пожилой возраст, истощение) содержание креатинина в сыворотке не соответствует степени нарушения функции почек. В связи с этим для определения величины КФ у больных с нарушенной функцией почек предпочитают использовать цистатин С. Определение цистатина С, который является маркером функции клубочков в период отсутствия увеличения креатинина, используется и в неонатологии для ранней неинвазивной идентификации повреждения почечных канальцев, возникающего в случае применения антибактериальной терапии. Более того, цистатин С помогает в определении степени повреждения и мониторинге времени прохождения плода по родовым путям. С другой стороны, цистатин С служит одной из причин снижения эластичности мембран и развития атеросклероза и аневризмы брюшной аорты впоследствии.

Ретинол-связывающий белок (RBP)

NEW

RBP – это небольшой транспортный белок (21 кДа) витамина А, который образует комплекс с преальбумином в крови, но теряет свою аффинность к преальбумину, когда витамин доставлен в клетки-мишени. Свободные молекулы RBP быстро фильтруются почечными клубочками и катаболизи-

руются в почечных канальцах после реабсорбции в клетках проксимальных канальцев (как и другие малые молекулы, например, β2-микроглобулин). При заболевании почек с преобладанием изменений канальцев прекращается реабсорбция этих белков, и они появляются в моче. RBP4 играет ключевую роль в развитии инсулинорезистентности. Используется при раннем выявлении тубулярной (канальцевой) протеинурии.

Кластерин

NEW

Кластерин (аполипопротеин J) – это высоко консервативный секреторный гликопротеин с м.м. ~75-80 кДа. Белок постоянно секретируется множеством различных клеток, включая эпителиальные клетки и нейроны, и является одним из основных белков физиологических жидкостей, включая плазму, молоко, мочу, цереброспинальную и семенную жидкость. Из-за широкой распространенности в тканях с кластерином связывают многие физиологические функции, включая созревание спермы, репарацию мембран, транспорт липидов, ремоделирование ткани, ингибирование комплемента и взаимодействия клеток между собой или с матриксом. На крысах было показано, что измерение кластерина в моче может быть полезным клинически значимым маркером тяжести повреждения почечных канальцев. Кроме того, уровень кластерина в моче может быть использован для дифференциальной диагностики между гломерулярной (клубочковой) и тубулярной (канальцевой) протеинурией.

Определение липидного профиля

Многочисленные исследования последних лет показали, что основная роль в патогенезе сосудистых осложнений СД принадлежит гипергликемии, а при СД II типа еще и нарушению липидного обмена. При декомпенсированном течении СД I типа может возникнуть выраженная гипертриглицеридемия, которая проявляется увеличением липопротеидов очень низкой плотности и хиломикрон. Это связано с тем, что из-за дефицита инсулина увеличивается поток свободных неэстерифицированных жирных кислот из жировой ткани в печень, и дефицитом липопротеинлипазы для синтеза триглицеридов. Степень гипертриглицеримидии имеет корреляцию с уровнем гликемии. При СД II типа уровень триглицеридов так же повышен. Он, главным образом, связан с увеличением синтеза триглицеридов в печени. Отмечается также повышение других атерогенных фракций липидов, что способствует атерогенезу. К сожалению, контроль над гликемией при СД II типа не способствует нормализации нарушений липидного метаболизма, поэтому пациентам с данной формой диабета назначаются препараты, снижающие уровень липидов в крови.

• См. главу «Метаболический синдром», стр. 26

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ЗАКАЗА



Тест-системы для прогнозирования, диагностики и проведения мониторинга лечения СД.

Кат. №	Производитель	Наименование, количество/упаковка
449-7000	DSL	С-пептид, 96
413-8003	Monobind	С-пептид, 96
449-1600	DSL	Инсулин, 96
413-8103	Monobind	Инсулин, 96
473-6110	Immunodiagnosics	Ретинол-связывающий белок, 96
КНР0081	Biosource	Ретинол-связывающий белок-4, 96
416-5200	Orgentec	Антитела к инсулину, 96
193-0941	BioVendor	Проинсулин, 96
BMS2003	Bender Medsystems	Изо-инсулин, 96
414-6002	Biomerica	Антитела к клеткам островков Лангерганса, 96
414-8080	Biomerica	Антитела к декарбоксилазе глутаминовой кислоты (GAD), 96
3803	BCM Diagnostics	Антитела к тирозинфосфатазе, 96
416-4044	Orgentec	Микроальбумин (определение в моче), 96
191-0091	BioVendor	Цистатин С, 96
194-0342	BioVendor	Кластерин
S-1211	Peninsula	Глюкагон человека (1-29) с экстракцией, 96
S-1216	Peninsula	Глюкагоноподобный пептид (7-37) с экстракцией, 96
S-1177	Peninsula	Панкреатический полипептид (с экстракцией), 96
KHR9111	Biosource	Рецептор инсулина (общий) в лизате клеток, 96
KHR9121	Biosource	Рецептор инсулина (pY1158) в лизате клеток, 96
KHR9131	Biosource	Рецептор инсулина (pYrY1162/1163) в лизате клеток, 96

Генодиагностика предрасположенности к СД (ПЦР ДНК-типирование)

Кат. №	Производитель	Наименование, количество/упаковка
55021D	Dynal	SSP ALLSET DR™ "LOW RESOLUTION™" KIT 20 TESTS
58321	Dynal	SSP ALLSET DQB1-06 KIT-20 TESTS
58221	Dynal	SSP ALLSET DQB1-05 KIT-20 TESTS
58121	Dynal	SSP ALLSET DQB1-03 KIT-20 TESTS
58021	Dynal	SSP ALLSET DQB1-02/04 KIT-20 TESTS
55621D	Dynal	SSP ALLSET DQA1 KIT-20 TESTS 20 TESTS