

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«ГОМЕЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

Г.Н. Романов

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА САХАРНОГО ДИАБЕТА

Учебно-методическое пособие для студентов лечебного и
медико-диагностического факультетов

Гомель 2012

УДК 616.379-008.64-071(075)

Р 69

Рецензенты:

заведующая кафедрой клинической лабораторной диагностики УО «Гомельский государственный медицинский университет» док. мед. наук, профессор Новикова И.А.

ассистент кафедры внутренних болезней №2 с курсом эндокринологии УО «Гомельский государственный медицинский университет» канд. мед. наук, Василькова О.Н.

Авторы: Г.Н. Романов

Романов, Г.Н.

Р 69. Лабораторная диагностика сахарного диабета: Учебно-методическое пособие для студентов лечебного и медико-диагностического факультетов / Романов Г.Н. — Гомель: учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет». 2012. — 20 с.

Пособие содержит современные сведения по вопросам лабораторной диагностики сахарного диабета. Подробно освещены вопросы лабораторных критериев первичной диагностики сахарного диабета, мониторинга эффективности коррекции углеводного обмена, а также применение лабораторных тестов в дифференциальной диагностике типов диабета. Предназначено для проведения практических занятий со студентами медицинских вузов с целью получения знаний, умений и навыков по данной теме. Соответствует учебному плану и типовой учебной программе по дисциплине «Внутренние болезни», утвержденной Министерством здравоохранения Республики Беларусь.

Утверждено и рекомендовано к изданию Центральным учебным научно-методическим советом учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет» «28» июня 2012 г., протокол № 5

© Романов Г.Н., 2012
© Учреждение образования
«Гомельский государственный
медицинский университет», 2012

ПЕРЕЧЕНЬ ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ВОЗ	- Всемирная организация здравоохранения
ГСД	- Гестационный сахарный диабет
ДКА	- Диабетический кетоацидоз
ПГТТ	- Пероральный глюкозотолерантный тест
ADA	- Американская диабетологическая ассоциация
CGMS	- Система длительного мониторинга глюкозы
HbA_{1c}	- Гликозилированный гемоглобин
IDF	- Международный фонд диабета

Лабораторные критерии диагностики сахарного диабета

Критерии диагностики сахарного диабета 1 и 2 типа

Сахарный диабет относится к группе метаболических нарушений углеводного обмена, при котором имеется недостаточная утилизация или избыточная продукция глюкозы, что приводит к развитию стойкой хронической гипергликемии.

Классификация сахарного диабета включает следующие подгруппы [1]:

1. Сахарный диабет 1 типа
 - А. Аутоиммунный
 - Б. Идиопатический
2. Сахарный диабет 2 типа
3. Другие специфические виды сахарного диабета
 - А. Генетические дефекты функции β -клеток
 - Б. Генетические дефекты действия инсулина
 - В. Болезни экзокринной части поджелудочной железы
 - Г. Эндокринопатии
 - Д. Диабет, вызванный лекарственными средствами или химическими веществами
 - Е. Инфекции
 - Ж. Другие формы диабета вследствие иммунных нарушений
3. Другие генетические синдромы, ассоциированные с диабетом
4. Гестационный сахарный диабет

Причиной сахарного диабета 1 типа, ранее известного как «инсулинзависимый сахарный диабет», чаще всего является аутоиммунная деструкция β -клеток поджелудочной железы, в результате чего нарушается выработка и секреция инсулина. При сахарном диабете 2 типа (прежнее название «инсулиннезависимый сахарный диабет») имеет место комбинация инсулинрезистентности и неадекватной инсулиновой секреции. Это наиболее частый вид сахарного диабета и составляет от 85% до 95% от всех случаев заболевания. Гестационный сахарный диабет (ГСД) клинически более схож со 2 типом сахарного диабета и встречается в 7-15% популяции беременных женщин.

Диагностика сахарного диабета основана на лабораторном выявлении существующей гипергликемии. Согласно рекомендации ВОЗ и Международного фонда диабета (IDF) для постановки диагноза сахарного диабета необходим как минимум один из перечисленных критериев:

1. Гликозилированный гемоглобин (HbA_{1c}) $\geq 6,5\%$
или

2. Глюкоза плазмы натощак ≥ 7 ммоль/л
или
3. Глюкоза плазмы через 2 часа после стандартного перорального глюкозотолерантного теста $\geq 11,1$ ммоль/л
или
4. Имеются симптомы гипергликемии и случайно определенная глюкоза плазмы $\geq 11,1$ ммоль/л

В случае получения пограничного значения результата одного из критериев необходимо проведение повторных лабораторных тестов. Необходимо подчеркнуть, что для диагностики сахарного диабета ключевым моментом является определение уровня глюкозы в плазме, а не в капиллярной крови. При сомнительных показателях глюкозы плазмы натощак или HbA_{1c} проводится пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ). Глюкоза плазмы определяется натощак (через 8 - 12 часов после последнего приема пищи) и через 2 часа после приема внутрь 75 грамм глюкозы, растворенной в воде (для детей – 1,75 гр/кг массы тела, но не более 75 гр). Противопоказаниями для проведения теста являются явные клинические признаки сахарного диабета (полиурия, полидипсия и необъяснимая потеря массы тела), острые заболевания и травмы, плановые и экстренные хирургические вмешательства и прием препаратов, повышающих уровень гликемии (глюкокортикоиды, тиазидные диуретики и др.). Интерпретация результатов теста представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Критерии ВОЗ для интерпретации перорального глюкозотолерантного теста [2]

Варианты заключений	ПГТТ, глюкоза плазмы ммоль/л	
	0 часов	через 2 часа
Нарушение гликемии натощак	$>6,1$ и $<7,0$	$<7,8$
Нарушение толерантности к глюкозе	$<7,0$	$>7,8$ и $<11,1$
Диабет	$>7,0$	$>11,1$

Таким образом, основным методом диагностики сахарного диабета является лабораторное определение уровня глюкозы в плазме крови, а также в процессе проведения ПГТТ. Новой возможностью для диагностики сахарного диабета явилось определение уровня HbA_{1c} , который был включен в перечень диагностических критериев постановки диагноза сахарный диабет. Однако в некоторых случаях использование данного критерия

ограничено. Гликозилированный гемоглобин не может быть применен для постановки диагноза у следующих категорий пациентов:

- Дети и молодые взрослые, а также пациенты, у которых подозревается 1 тип сахарного диабета
- Пациенты с симптомами диабета длительностью менее 2 месяцев
- Пациенты с высоким риском диабета, но имеющие тяжелую сопутствующую патологию, требующую госпитализации
- Пациенты, принимающие лекарственные препараты, которые оказывают влияние на уровень гликемии (глюкокортикоиды, антипсихотические препараты и др.)
- Пациенты с острым панкреатитом, включая пациентов после операции на поджелудочной железе, ввиду временной неадекватной секреции инсулина
- Беременные женщины
- Пациенты с генетическими дефектами, заболеваниями крови и другими факторами, которые влияют на HbA_{1c} или на способ его измерения (таблица 2)

Таблица 2 – Факторы, влияющие на уровень HbA_{1c} и его измерение

Повышающие HbA _{1c}	Понижающие HbA _{1c}
1. Эритропоэз	
Дефицит витамина B ₁₂ и железа, угнетение эритропоэза	Лечение препаратами эритропоэтина, железа и витамина B ₁₂ ; ретикулоцитоз, хронические заболевания печени
2. Нарушение образования гемоглобина	
Нарушение гемоглобинообразования вследствие генетических дефектов или применения химических веществ: гемоглобинопатии, фетальный гемоглобин, метгемоглобин	
3. Гликирование	
Алкоголизм, хроническая почечная недостаточность, снижение внутриэритроцитарного pH	Аспирин, витамины С и Е, гемаглобинопатии, повышение внутриэритроцитарного pH
4. Разрушение эритроцитов	
Увеличение сроков жизни эритроцитов (спленэктомия)	Снижение сроков жизни эритроцитов: гемоглобинопатии, спленомегалия, ревматоидный

	артрит, прием противовирусных препаратов
5. Интерференция	
Гипербилирубинемия, карбамилированный гемоглобин, алкоголизм, большие дозы аспирина, опиоиды	Гипертриглицеридемия

Определение уровня HbA_{1c} и его интерпретация является важным моментом в диагностике сахарного диабета, а также прогнозирования его развития. Существуют лабораторные границы референтных значений HbA_{1c}, которые составляют от 4 до 6%. Клиническое и диагностическое значение показателя HbA_{1c}>6,5% обсуждалось выше. Пациентам с уровнем HbA_{1c} от 6,0% до 6,5% может быть рекомендована коррекция образа жизни (интенсификация физической активности, диетические ограничения), ознакомление с симптоматикой сахарного диабета и ежегодный мониторинг HbA_{1c}.

Критерии диагностики гестационного сахарного диабета

В понятие «гестационный сахарный диабет» входит любое нарушение углеводного обмена, возникшее во время беременности. Существует множество подходов к диагностике ГСД. В последнее время основным критерием постановки диагноза является исследование глюкозы плазмы натощак и проведение ПГТТ. Согласно рекомендации Американской Диабетологической Ассоциации (ADA) проведение ПГТТ показано всем беременным женщинам в сроке 24-28 недель [3]. Диагностические критерии ГСД приведены в таблице 3.

Таблица 3 – Критерии диагностики гестационного сахарного диабета

Измерение содержания глюкозы в крови	Уровень глюкозы плазмы, ммоль/л
Натощак	≥5,1
Через 1 час после ПГТТ	≥10,0
Через 2 часа после ПГТТ	≥8,5

Для постановки диагноза ГСД необходимо, чтобы как минимум один из приведенных показателей превышал указанные значения глюкозы плазмы. Указанные критерии были одобрены ADA в 2011 году и применяются в некоторых других странах для диагностики ГСД. Применение новых критериев увеличивает частоту выявления ГСД, однако фармакологическому лечению подлежат только 10-20% женщин, у которых уровни гликемии при соблюдении диеты превышают целевые значения здорового человека. В некоторых случаях трудно провести дифференциальную диагностику между истинным сахарным диабетом 2 типа и ГСД. С этой целью в срок от 6 до 12 недель после родоразрешения проводится повторный ПГТТ, но интерпретация осуществляется согласно стандартным критериям для общей популяции (таблица 1). Следует отметить, что женщины с отягощенным анамнезом по ГСД являются группой риска по развитию сахарного диабета 2 типа в дальнейшем. Ввиду этого для указанной когорты целесообразно проводить лабораторный скрининг глюкозы крови каждые 3 года для своевременной диагностики стойких нарушений углеводного обмена.

Мониторинг эффективности коррекции углеводного обмена при сахарном диабете

Контроль гликемии с помощью глюкометра

Высокие уровни гликемии в течение длительного периода строго ассоциированы с высоким риском развития микро- и макрососудистых осложнений, независимо от типа сахарного диабета. Пациенты, поддерживающие показатели гликемии в нормальных пределах, имеют значительно ниже частоту встречаемости диабетической ретинопатии, нефропатии и нейропатии. Достижение нормогликемии возможно лишь при сочетании интенсивной базис-болюсной инсулинотерапии и самоконтроля гликемии. В этом случае оптимальным методом ежедневного мониторинга является исследование капиллярной крови с использованием портативных глюкометров. Основной целью применения глюкометров является определение глюкозы капиллярной крови в экстренных ситуациях (гипогликемия, палаты интенсивной терапии, бригады скорой медицинской помощи), при ежедневном самостоятельном мониторинге гликемии пациентом сахарным диабетом, а также врачами при посещении пациентов на визитах. Необходимо подчеркнуть, что для первичной диагностики сахарного диабета использование глюкометров недопустимо ввиду возможной погрешности изменений. Согласно современным рекомендациям по самоконтролю пациенту необходимо определение гликемии от 1 до 4-х

раз в сутки. В некоторых ситуациях, особенно при сахарном диабете 1 типа, дополнительно требуется определение гликемии и в ночное время для оценки эффективности и безопасности инсулинов продленного действия, вводимых перед сном. С активным внедрением в лечебную практику системы длительной подкожной инфузии инсулина, ежедневные тесты самоконтроля являются обязательными в количестве не менее 3-х в сутки. Применение портативных глюкометров для пациентов с сахарным диабетом 1 типа позволяет проводить эффективную и безопасную инсулинотерапию. В сочетании с обучением пациентов базис-болюсная методика инсулинотерапии и частый самоконтроль гликемии позволяют достичь наилучших результатов по достижению компенсации сахарного диабета. Пациенты со 2 типом сахарного диабета, получающие лечение диетой и/или пероральными сахароснижающими препаратами могут использовать самоконтроль гораздо реже, ограничившись 1-2 тестами тощаковой гликемии в неделю. Целевыми значениями капиллярной гликемии калиброванной по плазме являются 3,9-7,2 ммоль/л до еды и не более 10 ммоль/л в постпрандиальный период.

Множество факторов влияют на точность измерения гликемии с помощью глюкометров. При проведении анализа необходимо тщательно соблюдать правила прокола пальца и получения капли крови и учитывать особенности нанесения образца крови на тест-полоску. Кроме этого, на конечный результат может оказать влияние гематокрит, температура окружающей среды и влажность, гипотензия, гипоксия, гипертриглицеридемия и некоторые лекарственные средства. Необходимо также учитывать, что показатели глюкометров имеют наибольшую погрешность на очень низких и очень высоких диапазонах измерения. При сравнении результатов измерений необходимо учитывать не только особенности технологии считывания тест-полоски (фотометрическая, электрохимическая и др.), но и правильность кодирования новой серии (упаковки) тест-полосок в пределах одного и того же прибора.

Методика измерения включает в себя нанесение капли крови на реагентное поле, где содержится фермент оксидаза или дегидрогеназа. На тест-полоску наносится образец цельной крови, после чего происходит абсорбция плазмы с отделением эритроцитов. Это позволяет калибровать глюкометры по плазме крови, несмотря на взятие капиллярного образца. Границы измерений, как правило, соответствуют диапазону от 0 до 33,3 ммоль/л. Современные глюкометры совершенствуются в направлении минимизации ошибок преаналитического периода: автоматическая абсорбция минимально необходимого количества образца, начало и окончание измерения, калибровка тест-полосок и проведение измерительных

тестов с контрольными растворами. Несмотря на постоянную модернизацию глюкометров и внедрение новых технологий погрешность измерений остается высокой. Согласно рекомендаций Международной организации стандартизации 2003 года погрешность измерений при использовании глюкометра в сравнении с лабораторным методом не должно превышать 20%, а при уровне гликемии $\leq 4,2$ ммоль/л – в пределах $\pm 0,83$ ммоль/л. При оценке воспроизводимости тестов необходимо достижения коэффициента вариации не более 5%.

Таким образом, применение глюкометров у пациентов с сахарным диабетом 1 типа является необходимым условием достижения компенсации углеводного обмена. Минимально необходимое количество измерений гликемии составляет 3 раза в сутки для пациентов с сахарным диабетом при базис-болюсной инсулинотерапии. Объективное подтверждение развившейся гипогликемии вне лечебного учреждения возможно только при использовании портативных глюкометров. Оптимальное количество тестов самоконтроля гликемии для пациентов с сахарным диабетом 2 типа в настоящее время не определено.

Система длительного мониторинга глюкозы (CGMS)

Для достижения максимальной степени компенсации необходима наиболее полная картина уровня гликемии в течение суток, в том числе и ночью. Это сопряжено с проблемой большого количества определений гликемии с помощью глюкометра, а также неоднократных анализов гликемии в течение ночи, что нарушает обычный ритм жизни пациента. Одной из новейших технологий является система длительного мониторинга глюкозы (CGMS), которая помогает ответить на ряд вопросов, ранее относившихся к категории проблематичных.

Использование системы CGMS позволяет:

-оценить суточный профиль гликемии на фоне проводимой инсулинотерапии, принимая во внимание стиль жизни пациента, прием различной по составу пищи в разное время суток, запланированную и незапланированную физическую нагрузку, а также на фоне других сопутствующих заболеваний;

-определить уровень гликемии при переходе на новые схемы инсулинотерапии;

-выявить феномен «утренней зари» (выраженная гипергликемия в ранние утренние часы);

-выявить скрытые гипогликемии, которые, как правило, сопровождают пациента на фоне интенсифицированной инсулинотерапии, а также подтвердить постгипогликемические гипергликемии;

-анализировать данные исследования гликемического индекса различных продуктов питания.

Система CGMS может быть применена у пациентов с сахарным диабетом в амбулаторных или стационарных условиях, и позволяет круглосуточно измерять уровень глюкозы. В течение от одного до трех дней ведется круглосуточное измерение уровня глюкозы (до 288 раз в сутки) с помощью подкожного сенсора. Данная технология измерения относится к малоинвазивным методикам и не имеет возрастных ограничений. Запись результатов производится в память устройства и затем интерпретируется с помощью специальной компьютерной программы. Принцип работы прибора основан на измерении глюкозы в интерстициальной жидкости. Для сопоставимости результатов измерения подкожного сенсора и гликемии необходима периодическая калибровка в течение суток (до 4-х раз) методом введения результатов показаний глюкометра в прибор CGMS. Основным недостатком данного метода является то, что результаты измерений можно узнать только после компьютерной обработки данных. Поэтому принятие решения и анализ результатов носит отсроченный характер. После изменения схемы лечения или дозы препаратов необходимо повторное проведение исследования для оценки вновь полученных результатов.

Согласно проведенным исследованиям, применение классической системы CGMS, при которой необходима ретроспективная обработка данных, не приводит к дополнительному снижению HbA_{1c} в сравнении с обычным самоконтролем с помощью глюкометра [4]. Система CGMS получила дальнейшее развитие в виде создания суточных мониторов глюкозы в масштабе реального времени. Благодаря новой методике существует возможность получения результата уровня глюкозы в интерстициальной жидкости непосредственно во время измерения. Такой способ исследования позволяет дополнительно снизить показатели гликозилированного гемоглобина на 0,5%, тем самым улучшая степень компенсации сахарного диабета. Мониторирование в режиме реального времени может применяться у детей и взрослых, при этом снижение HbA_{1c} достигается во всех возрастных периодах. Применение монитора оправдано для выявления скрытых, в том числе и ночных, гипогликемий, а также у пациентов с очень лабильным течением сахарного диабета.

Определение гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c})

Достоверным методом оценки долгосрочной компенсации углеводного обмена служит определение уровня HbA_{1c}. Исследование HbA_{1c} в клинической практике позволяет проводить оценку не только средней гликемии, но и прогнозировать степень риска хронических осложнений сахарного диабета. Поддержание установленных целевых значений HbA_{1c} в период беременности может быть полезным в профилактике осложнений предродового и послеродового периода, а также способствовать рождению здорового ребенка. В настоящее время регулярное определение уровня HbA_{1c} является обязательным методом исследования у пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа для объективного подтверждения выполнения рекомендаций по лечению с целью достижения компенсации заболевания. Согласно современным рекомендациям, значение HbA_{1c} < 7,0% является целевым для большинства пациентов с сахарным диабетом, при условии отсутствия гипогликемических реакций. Исключение составляют дети, подростки и беременные женщины. Для этих категорий пациентов, по разным национальным рекомендациям, значения HbA_{1c} могут колебаться от 6,5% у беременных до 8,5% у детей младшего возраста. В такой ситуации врач определяет целевые значения, учитывая возраст пациента, склонность к гипогликемиям, наличие осложнений сахарного диабета и ожидаемую продолжительность жизни. Достижение целевых показателей HbA_{1c} является ключевым моментом в предотвращении развития хронических осложнений. [5].

Обоснование необходимой частоты определения HbA_{1c} у пациента в динамике связано с продолжительностью жизни эритроцита, который составляет около 120 дней. Для обеспечения динамического контроля за компенсацией углеводного обмена целесообразно проводить исследование уровня HbA_{1c} с интервалом в 3 месяца. Однако в некоторых клинических ситуациях частота контроля HbA_{1c} может варьировать. У пациентов с сахарным диабетом 2 типа со стабильными показателями гликемического контроля без гипогликемий достаточно определение уровня HbA_{1c} 2 раза в год. В противоположность этому, у беременных женщин с сахарным диабетом 1 типа во время периода гестации для контроля за компенсацией диабета допустимо определение уровня HbA_{1c} ежемесячно. Согласно некоторым клиническим рекомендациям, при поступлении пациента с сахарным диабетом в специализированный стационар и при отсутствии результатов теста на HbA_{1c} на протяжении последних 2-3 месяцев показано внеплановое исследование уровня HbA_{1c}. [6]. В настоящее время существует около 100 различных лабораторных методик для исследования HbA_{1c}. Ввиду

этого необходимо проведение стандартизации способов измерения для получения достоверных и сопоставимых результатов. Во многих странах мира существуют национальные программы сертификации лабораторий, проводящих исследование HbA_{1c}. Согласно установленным правилам, коэффициент вариации при исследовании уровня HbA_{1c} не должен превышать 3%. При проведении динамического исследования HbA_{1c} изменения до $\pm 0,3\%$ являются статистически не достоверными.

Взятие образца крови на исследование HbA_{1c} проводится в любое время суток, независимо от приема пищи и показателей гликемии. Существует некоторая зависимость между уровнем HbA_{1c} и возрастом пациента. В возрасте старше 30 лет гликозилированный гемоглобин увеличивается на 0,1% каждые 10 лет. Кровь на исследование HbA_{1c} у пациента берется методом венепункции или прокола пальца в специальную пробирку, обработанную EDTA. Срок хранения образца при температуре 4°C составляет одну неделю. Возможно также глубокое замораживание крови при температуре -70°C на срок не более одного года. В случае получения результатов HbA_{1c} менее 4% или более 15% необходимы повторные измерения. При подтверждении полученных результатов следует исключить гемоглобинопатии или другие варианты нарушения образования гемоглобина. Между уровнем HbA_{1c} и средним значением гликемии существует прямая зависимость. В среднем считается, что 1% HbA_{1c} соответствует 1,6 ммоль/л глюкозы крови. Ориентировочные значения корреляционной зависимости между HbA_{1c} и среднесуточной гликемией представлены на рисунке 1.

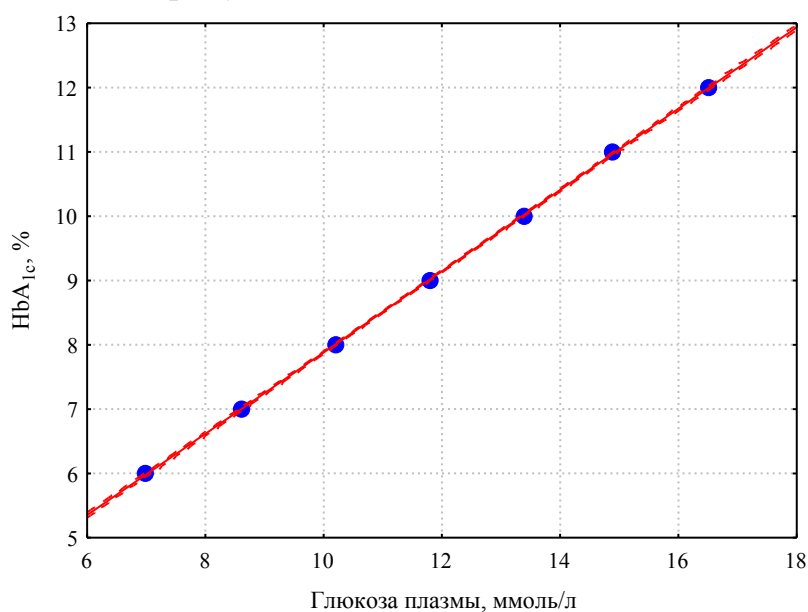


Рисунок 1 – Корреляционная взаимосвязь между уровнем гликозилированного гемоглобина и среднесуточным значением глюкозы плазмы.

Фруктозамин сыворотки крови является другим типом соединений белков крови с глюкозой, механизм образования которых аналогичен таковому для HbA_{1c}. Вследствие более короткого периода полужизни фруктозамина уровень данного белка характеризует состояние углеводного обмена у пациента в течение последних 3 недель, предшествовавших исследованию, т.е. за более короткий промежуток времени по сравнению с гемоглобином. Поэтому исследование этого показателя используется в основном у беременных женщин и детей, страдающих сахарным диабетом. Определение фруктозамина в клиническом аспекте не имеет преимущества перед исследованием HbA_{1c}. В настоящее время требуется проведение дополнительных крупномасштабных исследований для изучения целевых значений уровня фруктозамина с целью снижения риска развития хронических осложнений сахарного диабета и определения критериев компенсации углеводного обмена.

Исследование показателей мочи

Глюкозурия

В связи с широкой распространенностью самоконтроля гликемии в домашних условиях исследование глюкозурии для мониторинга коррекции углеводного обмена в настоящее время применяется гораздо реже. Этот метод имеет ряд ограничений. Прежде всего, появление глюкозы в моче строго ассоциировано с почечным порогом, который индивидуален у каждого пациента. В среднем он составляет около 10 ммоль/л, однако вариабельность может достигать $\pm 3-4$ ммоль/л. Кроме этого, при значительных перепадах глюкозы в крови, результат измерения глюкозы в моче носит усредненный и отсроченный характер, что не позволяет применить эти результаты для корректировки инсулинотерапии. Еще одним из важных недостатков определения глюкозурии является невозможность дифференцированной оценки эугликемии и гипогликемии у пациента. И, наконец, при развитии хронического осложнения в виде диабетической нефропатии происходит непредсказуемое изменение почечного порога, что делает методику измерения глюкозурии неприемлемой для мониторинга и коррекции углеводного обмена. Таким образом, исследование глюкозурии в домашних условиях с помощью тест-полосок можно рекомендовать лишь при условии невозможности самостоятельного применения глюкометров (пожилой возраст пациента, боязнь прокола пальца и др.).

Кетонурия

Важным показателем компенсации сахарного диабета является отсутствие кетонов в моче. Всего выделяют три основных продукта катаболизма свободных жирных кислот: кетоновые тела, ацетон и β -гидроксibuтират. Наиболее часто измеряют уровень кетоновых тел, которые являются одним из диагностических критериев диабетического кетоацидоза (ДКА). В норме кетоновые тела определяются в моче и крови в небольших концентрациях ($<0,5$ ммоль/л в крови). Увеличение их происходит пропорционально росту гликемии и дефициту инсулина. В результате абсолютной инсулиновой недостаточности происходит увеличение продукции кетонов из триглицеридов и одновременное снижение утилизации их в печени. При исследовании уровня кетоновых тел необходимо учитывать возможность ложноположительного результата в случае приема лекарственных препаратов, содержащих сульфгидрил (ингибиторы АПФ). Согласно клиническим рекомендациям измерение уровня кетоновых тел необходимо производить при уровне гликемии выше 14-15 ммоль/л. При полуколичественном исследовании кетонов мочи следует учитывать, что у 30% беременных женщин, страдающих сахарным диабетом или здоровых, имеется положительная реакция на кетоны в утренней порции мочи. Кроме этого, положительный результат на кетоны может быть вследствие длительного голодания или после гипогликемической реакции. В последнее время в клиническую практику активно внедряется экспресс-методика определения β -гидроксibuтирата в цельной крови для оценки риска развития ДКА. Критическое значение β -гидроксibuтирата, при котором у пациента высока вероятность развития ДКА, составляет $>2,0$ ммоль/л.

Альбуминурия

Под термином «альбуминурия» подразумевается увеличение экскреции альбумина с мочой, превышающее 30 мг в сутки. Альбуминурия, в свою очередь, подразделяется на микроальбуминурию (30-300 мг/сут) и макроальбуминурию или протеинурию (более 300 мг/сут). Наличие у пациента микроальбуминурии является доказанным маркером кардиоваскулярного риска, связанного с хронической диабетической нефропатией. Согласно клиническим протоколам, проведение ежегодного теста на альбуминурию является обязательным анализом у пациентов с сахарным диабетом 1 типа после 5 лет заболевания, а также у каждого пациента с сахарным диабетом 2 типа с момента установления диагноза. Сбор суточной мочи в течение 24 часов для определения экскреции

альбумина не представляет трудностей. Альбумин в моче сохраняется без изменений при температуре от 4°C до 20°C в течение 1 недели, что делает данный тест простым в выполнении, даже в амбулаторных условиях. При проведении теста необходимо учитывать ситуации, связанные с увеличением экскреции альбумина с мочой. На результаты теста может повлиять краткосрочная выраженная гипергликемия, физическая нагрузка, инфекции мочевыводящих путей, выраженная гипертензия и сердечная недостаточность, фебрильная температура, а также гиперлипидемия. Интерпретация результатов теста представлена в таблице 4.

Таблица 4 – Классификация альбуминурии

Альбуминурия	Единицы измерения	
	мг/сут	мкг/мин
Норма	<30	<20
Микроальбуминурия	30-300	20-200
Протеинурия	>300	>200

Согласно проведенным исследованиям, у 80% субъектов с сахарным диабетом 1 типа и низким уровнем экскреции альбумина с мочой через 10-15 лет у половины пациентов развивается протеинурия. Необходимо соблюдение клинических рекомендаций по ежегодному скринингу альбуминурии. При условии выявления микроальбуминурии необходимо ужесточение целевых показателей гликемического контроля, назначение антигипертензивной (блокаторы ангионензин-превращающего фермента и ангиотензина II) и гиполипидемической терапии.

Лабораторные тесты в дифференциальной диагностике типов сахарного диабета

Генетические маркеры

Исследование генетических маркеров не является определяющим в диагностике сахарного диабета и выборе тактики его лечения. Генетические исследования могут быть полезны для возможного выявления известных мутаций при неонатальном диабете или в семьях с доминантным типом наследования сахарного диабета (MODY-диабет). Сахарный диабет 1 типа в большинстве случаев имеет аутоиммунную природу и ассоциирован с экспрессией определенных антигенов II класса гистосовместимости HLA-DR и HLA-DQ. Установлено, что при выявлении генотипа HLA-DQA1 и HLA-DQB1 вероятность развития сахарного диабета 1 типа максимальная.

Генотипы HLA-DQA1*0301-HLA-DQB1*0302 и DQA1*0501-DQB1*0201 встречаются в 90% случаев у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа. В то же время распространенность этой комбинации гаплотипов в общей популяции довольно высока и составляет 30-40% что, соответственно, не может являться достоверным прогностическим маркером развития сахарного диабета в будущем. HLA-типирование в сочетании с исследованием уровня антител к островкам Ларгенганса может быть полезно при дифференциальной диагностике генетических форм диабета и исключении сахарного диабета 1 типа. Кроме HLA типирования в дифференциальной диагностике подтипов сахарного диабета применяется исследование полиморфизма генов *INS*, *PTPN22* и *CTLA4*. Верификация генетических маркеров предрасположенности к сахарному диабету может использоваться в скрининговых программах у новорожденных в популяциях с высокой распространенностью сахарного диабета 1 типа и других генетических подтипов. Ценность данных мероприятий заключается в увеличении вероятности своевременной диагностики диабета и, тем самым, предотвращения развития диабетического кетоацидоза. Сахарный диабет 2 типа относится к полиэтиологичному заболеванию с гетерогенным типом генетической предрасположенности. В настоящее время установлено более 30 генетических маркеров инсулинрезистентности и нарушения инсулиновой секреции. Данные методики являются вспомогательными при условии наличия клинических и фенотипических факторов риска диабета, что может широко использоваться при проведении генетического консультирования и для прогнозирования риска развития сахарного диабета 2 типа.

Аутоиммунные маркеры

Одной из главных причин нарушения функции β -клеток при сахарном диабете 1 типа является их поражение в результате аутоиммунного процесса. Основными антителами, приводящими к гибели β -клетки поджелудочной железы являются:

- аутоантитела к цитоплазме β -клеток (ICA – Islet-Cell Antibodies);
- антитела к инсулину (IAA – Insulin AutoAntibodies);
- антитела к 65-kDa изоформе декарбоксилазы глутаминовой кислоты (GAD65A – Glutamic Acid Decarboxylase Autoantibodies);
- другие аутоантитела (IA-2A, IA-2 β A, ZnT8A).

Аутоантитела определяются в крови пациентов сахарным диабетом 1 типа в 85-90% случаев. Для реализации аутоиммунной деструкции β -клеток необходимо сочетание генетической предрасположенности и определенных внешних условий. Запуск аутоиммунных процессов начинается за месяцы

или годы до начала первых клинических проявлений, связанных с гипергликемией. Через 1 год после диагностики сахарного диабета многие типы аутоантител не определяются в крови, за исключением GAD65A. При выявлении положительного титра аутоантител необходимо быть настороженным в плане развития других аутоиммунных заболеваний, к которым относятся болезнь Грейвса-Базедова, аутоиммунный тиреоидит, болезнь Аддисона и другие. Риск развития сахарного диабета 1 типа у родственников первой линии родства составляет около 5%, что в 15 раз превышает общепопуляционный риск. Проведение скринингового исследования уровня аутоантител у родственников пациента с сахарным диабетом 1 типа может быть использовано для прогнозирования риска развития заболевания. При выявлении положительного титра нескольких разновидностей аутоантител у сибса вероятность развития сахарного диабета 1 типа в будущем составляет около 90%. Ценность исследования аутоантител у пациентов с сахарным диабетом 2 типа ниже, однако наличие положительного уровня GAD65A является достоверным маркером быстрого развития абсолютной инсулиновой недостаточности. Примерно у 5-10% пациентов с сахарным диабетом 2 типа определяется положительный уровень GAD65A. В этом случае необходимо проводить клиническую дифференциальную диагностику между истинным сахарным диабетом 2 типа и поздним аутоиммунным диабетом взрослых (LADA-диабет). Это является важным моментом в определении выбора стратегии долгосрочного лечения заболевания. Таким образом, проведение анализа на выявление аутоантител к β -клеткам поджелудочной железы оправдано при:

- обследовании пациентов с сахарным диабетом 2 типа, имеющим фенотип сахарного диабета 1 типа с подозрением на абсолютную инсулиновую недостаточность [7];
- подготовке к родственной трансплантации почки или поджелудочной железы у членов семьи, не страдающих сахарным диабетом;
- проведении скрининга у беременных женщин с гестационным сахарным диабетом с целью исключения истинного сахарного диабета 1 типа [8];
- дифференциальной диагностике сахарного диабета 1 типа у детей с фенотипическими проявлениями сахарного диабета 2 типа.

Исследование уровня инсулина и его предшественников

Определение уровня инсулина и его предшественника С-пептида в крови в настоящее время в диабетологической практике имеет ограниченное применение. Высокая вариабельность значения уровня инсулина в крови и отсутствие минимального референтного порога при базальном исследовании не позволяет использовать данную методику в диагностике сахарного диабета. В последнее время возобновился интерес к исследованию уровня инсулинемии у пациентов без сахарного диабета. Существуют данные, указывающие, что повышенные значения уровня инсулина является достоверным прогностическим маркером развития метаболического синдрома и прогрессии кардиоваскулярной патологии. Для верификации этих результатов необходимы сложные и высокоточные методики с использованием гиперинсулинемических эугликемических клэмпов в условиях научной лаборатории, что ограничивает их практическое применение [9]. В противоположность этому, в клинической практике вместо исследования уровня инсулина и его предшественников в сыворотке крови гораздо важнее проводить мониторинг и коррекцию косвенных маркеров инсулинрезистентности, таких как артериальное давление, пре-постпрандиальная гипергликемия и дислипидемия [10]. Косвенная оценка остаточной секреции инсулина методом измерения уровня С-пептида теоретически может быть применена в выборе тактики лечения пациентов с сахарным диабетом 2 типа, особенно в ситуации принятия решения о начале инсулинотерапии. С другой стороны, исследование уровня инсулина и С-пептида в сыворотке крови широко используется при дифференциальной диагностике тощаковых гипогликемий у пациентов, не страдающих сахарным диабетом. В сочетании с методами ультразвукового исследования и компьютерной томографии, исследование уровня инсулина и его предшественников является основным методом диагностики опухоли островковых клеток поджелудочной железы (инсулинома). В некоторых случаях одновременное исследование уровня инсулина и С-пептида позволяет верифицировать экзогенные гиперинсулинемии, связанные с введением больших доз инсулиновых препаратов у пациентов с тяжелыми гипогликемиями в судебной и психиатрической практике.

Таким образом, в рутинной клинической практике определение уровня инсулина и С-пептида в сыворотке крови у пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа имеет ограниченное применение. В исключительных случаях возможно лабораторное измерение уровня С-пептида в качестве дополнительного метода исследования для дифференциальной диагностики остаточной секреции инсулина у пациентов с фенотипическими признаками сахарного диабета 2 типа и клиническими признаками дефицита инсулина

(необъяснимое снижение массы тела, молодой возраст, диабетический кетоацидоз).

Заключение

По данным IDF диабетом в мире болеет более 366 млн (5,2%), а к 2030 году согласно прогнозу число пациентов увеличится до 552 млн. Только прямые экономические затраты на борьбу с диабетом и его осложнениями составляют в зарубежных странах не менее 15-25% бюджетов здравоохранения. В настоящее время в Республике Беларусь состоит на учете у врачей эндокринологов около 220 тыс. пациентов с сахарным диабетом. Ежегодный прирост составляет от 7 до 9%, при этом более 90% впервые выявленных случаев приходится на сахарный диабет 2 типа. Согласно мировой статистике только каждый 3-й взрослый пациент самостоятельно обращается за медицинской помощью с характерными клиническими проявлениями нарушения углеводного обмена. В остальных 60-70% случаев важнейшая роль в диагностике сахарного диабета принадлежит активному выявлению заболевания с помощью лабораторных методов исследования. На протяжении всего периода лечения пациентов с сахарным диабетом необходим постоянный лабораторный мониторинг гликемии, а также оценка степени компенсации углеводного обмена по уровню гликированного гемоглобина.

Таким образом, лабораторные методы широко применяются в первичной диагностике сахарного диабета и мониторинге эффективности лечения, а также при дифференциальной диагностике различных типов сахарного диабета у детей и взрослых.

Литература

1. ADA. Diagnosis and classification of diabetes mellitus // Diabetes Care. – 2010. Vol. 33, Suppl. 1. – S 62–69.
2. WHO. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia: report of a WHO/IDF consultation. Geneva: WHO; 2006.
3. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy // Diabetes Care. – 2010. – Vol. 33. – P. 676–682.

4. The effect of continuous subcutaneous glucose monitoring (CGMS) versus intermittent whole blood fingerstick glucose monitoring (SBGM) on hemoglobin A1c (HbA1c) levels in type I diabetic patients: a systematic review / V.T. Chetty [et al.] // *Diabetes Res ClinPract.* – 2008. – Vol. 81. – P. 79–87.
5. DCCT. The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial // *Diabetes.* – 1995. – Vol. 44. – P. 968–983.
6. ADA. Standards of medical care in diabetes—2010 // *Diabetes Care.* – 2010. – Vol. 33, Suppl. 1. - S11–61.
7. Crucial points at diagnosis. Type 2 diabetes or slow type 1 diabetes / P. Zimmet [et al.] // *Diabetes Care.* – 1999. – Vol. 22, Suppl. 2. – P. 59–64.
8. GAD65 autoantibodies in women with gestational or insulin dependent diabetes mellitus diagnosed during pregnancy / J.S. Petersen [et al.] // *Diabetologia.* – 1996. – Vol. 39. – P. 1329–1333.
9. Del Prato, S. Measurement of insulin resistance in vivo / S. Del Prato // *Drugs.* – 1999. – Vol. 58. – P. 3–6.
10. Use of alternative thresholds defining insulin resistance to predict incident type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease / M.K. Rutter [et al.] // *Circulation.* – 2008. – Vol. 117. – P. 1003 – 1009.

Оглавление

ПЕРЕЧЕНЬ ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	1
Лабораторные критерии диагностики сахарного диабета	4
Критерии диагностики сахарного диабета 1 и 2 типа	4
Критерии диагностики гестационного сахарного диабета	7
Мониторинг эффективности коррекции углеводного обмена при сахарном диабете.....	8
Контроль гликемии с помощью глюкометра	8
Система длительного мониторинга глюкозы (CGMS).....	10
Определение гликозилированного гемоглобина (HbA _{1c})	12
Исследование показателей мочи	14
<i>Глюкозурия</i>	14
<i>Кетонурия</i>	15
<i>Альбуминурия</i>	15
Лабораторные тесты в дифференциальной диагностике типов сахарного диабета.....	16
Генетические маркеры	16
Аутоиммунные маркеры	17
Исследование уровня инсулина и его предшественников.....	18
Заключение.....	20
Литература	20