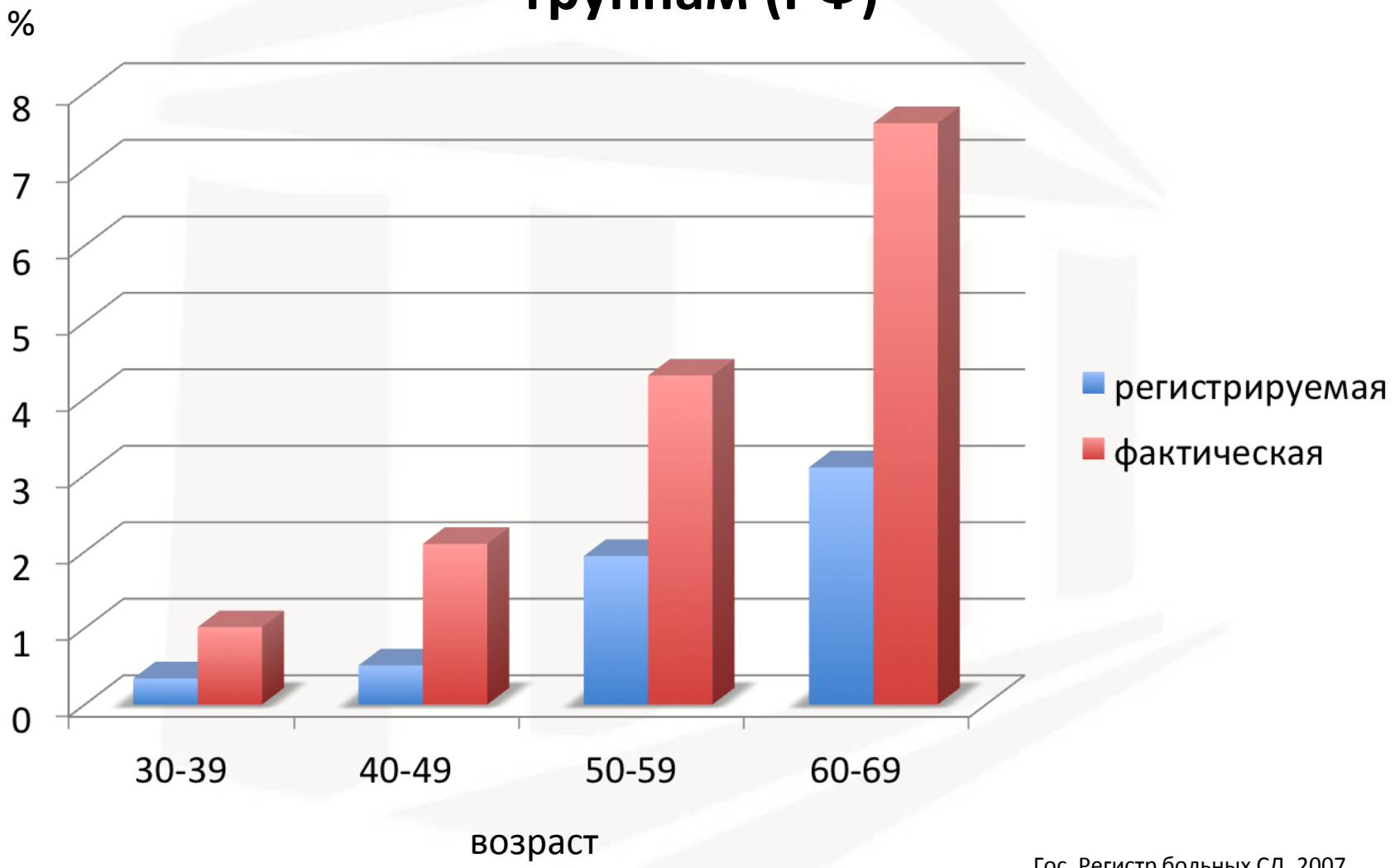
САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

- Новости СД
- Гестационный СД
- Роль почек в СД
- Новости о НвА1с
- Новые тесты в КЛД
- Почему предпочтительна плазма , а не сыворотка для определения глюкозы?

Регистрируемая и фактическая распространенность СД 2 типа по возрастным группам (РФ)



Гос. Регистр больных СД, 2007

НОВОСТИ СД

Открытия последних лет

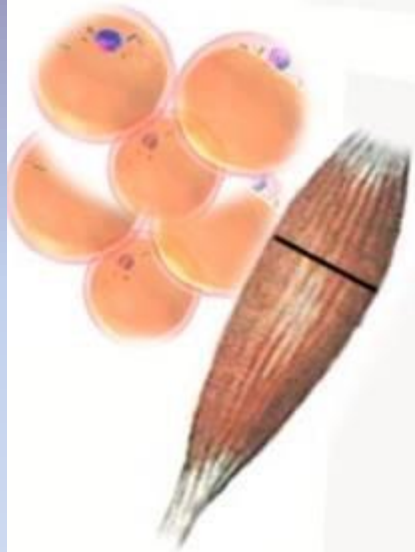
Сахарный диабет: революционные открытия

1921 — F.Banting & C. Best
Открытие инсулина

1923 — C.Kimball & J. Murlin
Открытие глюкагона

1975 — R. Unger
Бигормональная теория СД: дисбаланс инсулина и глюкагона

БИГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕОРИЯ В РАЗВИТИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА

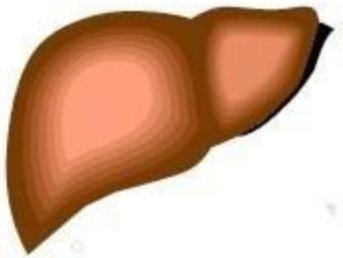


Недостаток инсулина

- Снижение утилизации глюкозы
- Активация липолиза
- Активация протеолиза

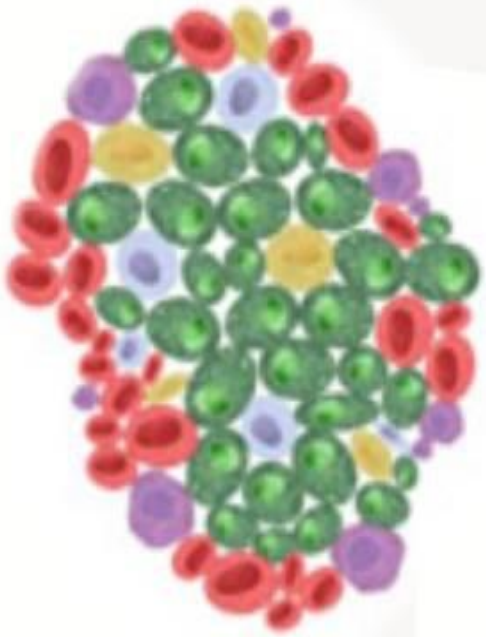
Избыток глюкагона

- Активация гликогенолиза в печени
- Активация глюконеогенеза в печени
- Снижение синтеза гликогена в печени



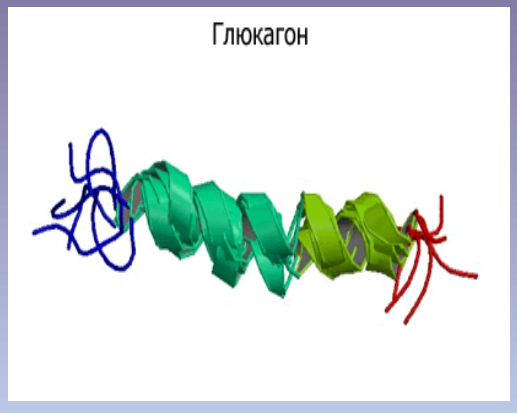
ГИПЕРГЛИКЕМИЯ

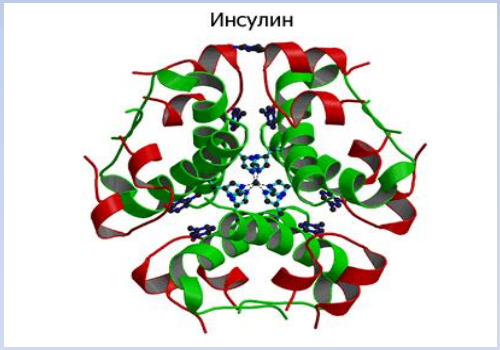
Строение островка Лангергенса

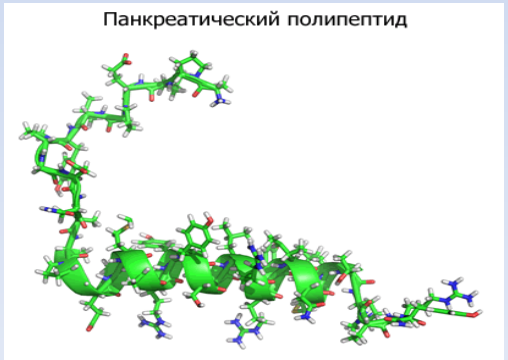


α		30 - 35%	глюкагон
β		50 – 60 %	инсулин
δ		3 - 10%	соматостатин
PP		3 - 5%	панкреатический полипептид
ε		< 1%	грелин

В островках Лангерганса







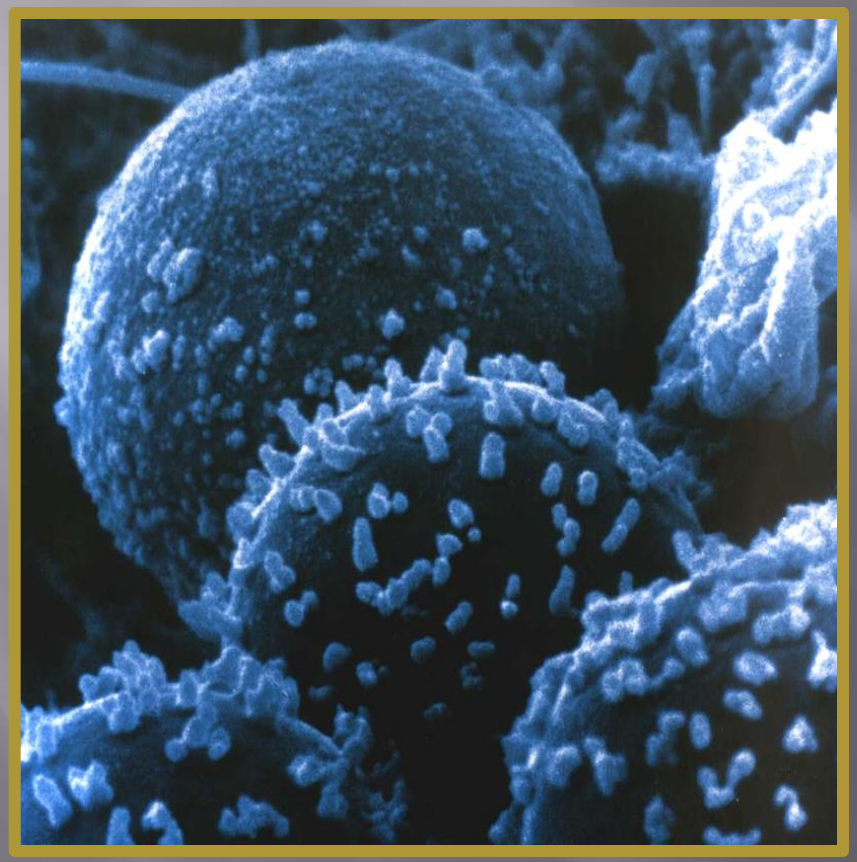
- **β-клетки**, продуцируют **инсулин**, **амилин**
- α-клетки, секретируют **глюкагон**
- **δ-клетки**, секретируют **соматостатин**,
- pp-клетки, производят **ПП**, и
- **ε-клетки**, продуцирующие **грелин**

Амилин –гормон бета-клеток

- **амилин, наряду с инсулином, управляет уровнем глюкозы в крови**
- Амилин регулирует количество глюкозы, поступающей в кровь после еды и скорость этого поступления.
- **Предохраняет организм от поступления в кровь чрезмерного количества глюкозы.**
- Амилин тормозит выработку глюкагона во время еды

- Исследователи из Университета Дж.Хопкинса, Национальных институтов здоровья в Бетесде и Университета штата Огайо нашли **белок СНАПИН**, который даёт сигнал клеткам с инсулином на выброс наработанного гормона в кровь.

Что происходит в поджелудочной железе?

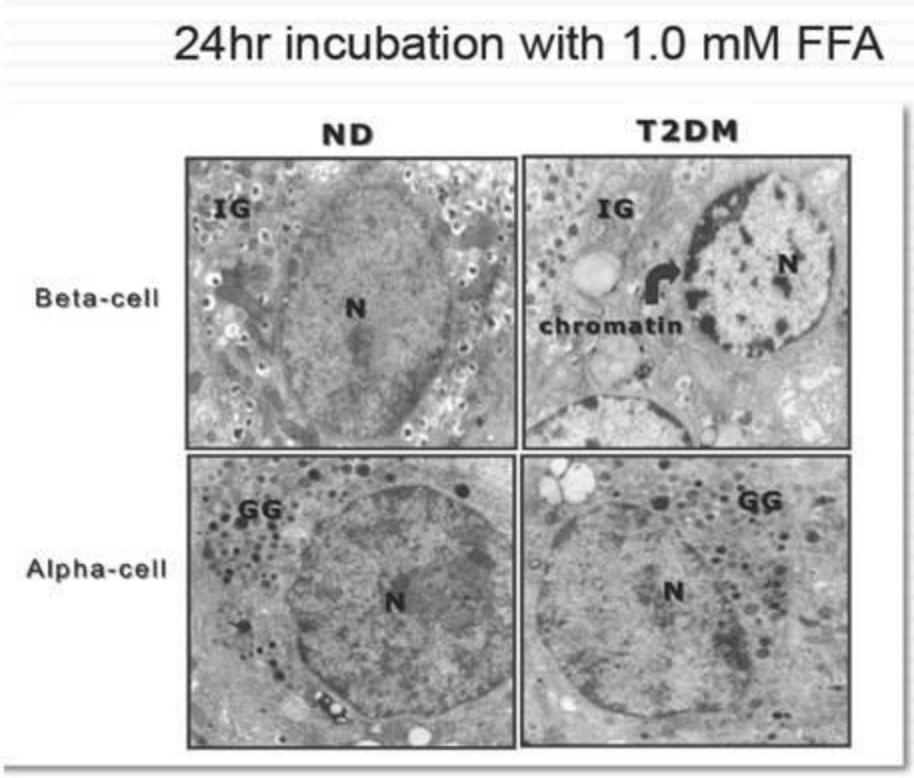


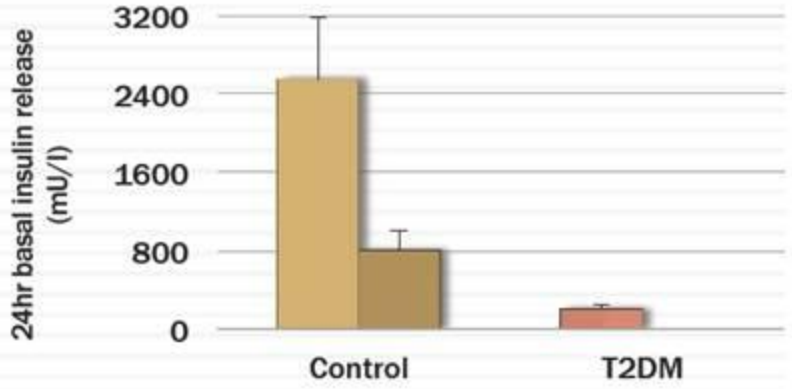
Увеличение х 25300

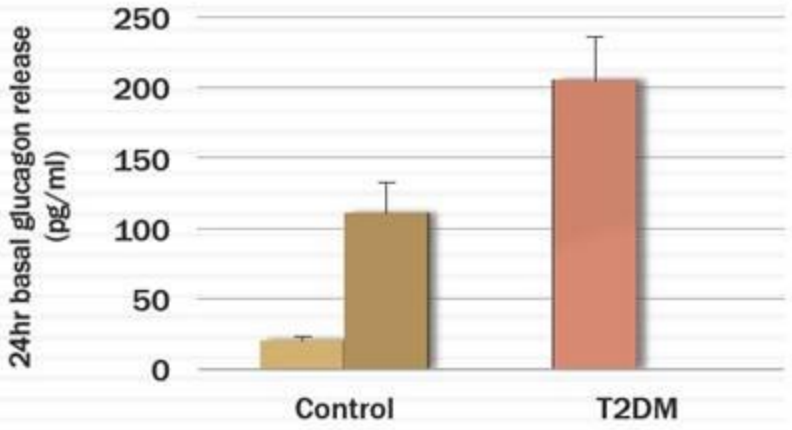
- **β-клетки поджелудочной железы в разной степени активности у больных с сахарным диабетом 2 типа**
- **Количество клеток при СД-2 типа меньше, чем у лиц не страдающих диабетом**

Индукторы апоптоза β-клетки

α-клетки не подвержены апоптозу в отличие от ß-клеток при СД 2 типа



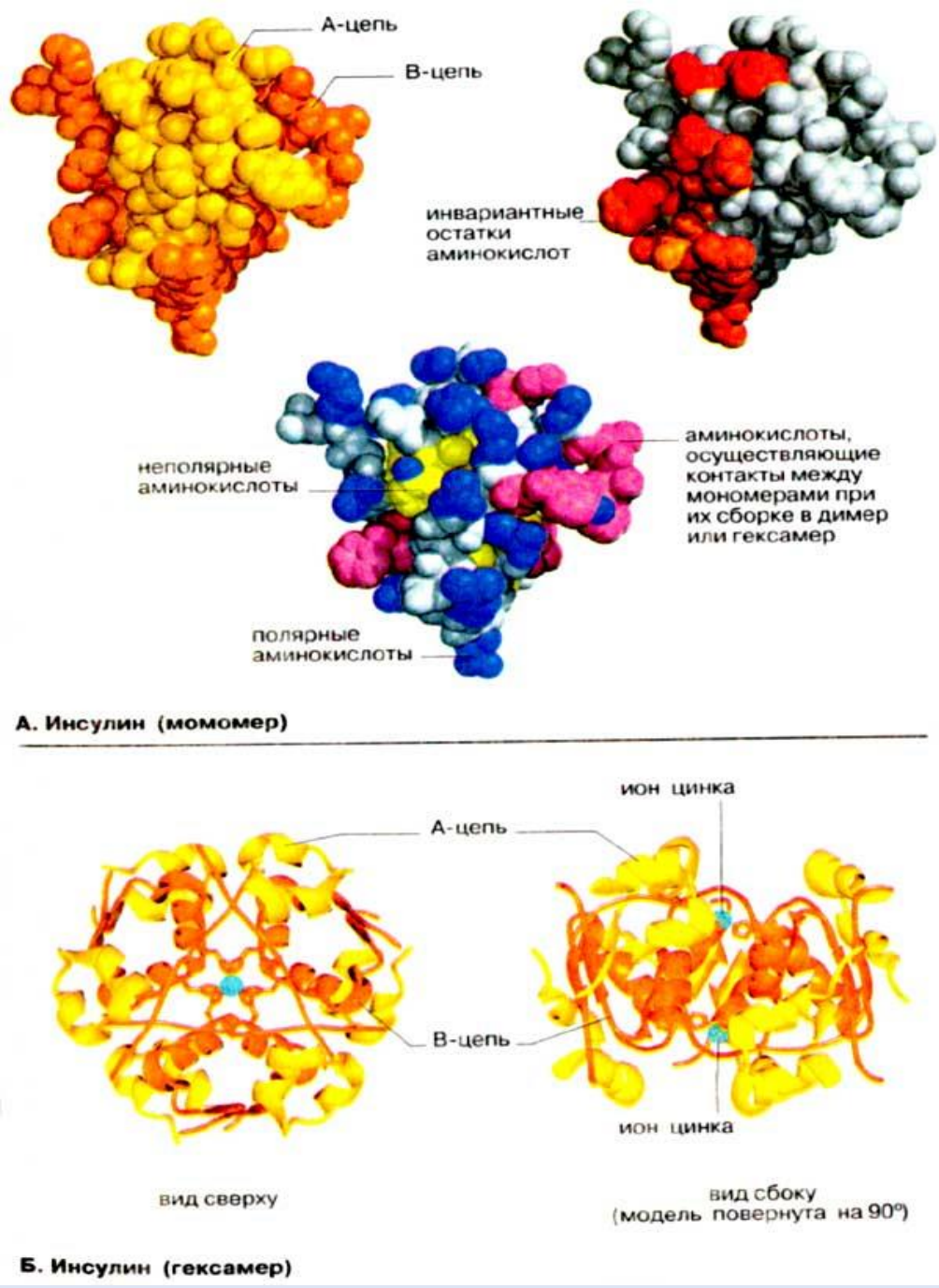




Unpublished results

ИНСУЛИН и ЕГО РЕЦЕПТОРЫ НА КЛЕТКАХ

КАК ИНСУЛИН УПРАВЛЯЕТ ГЛЮКОЗОЙ ?



До поступления в кровь инсулин накапливается В-клетками в островках Лангерганса в виде **цинкосодержащего гексамера**

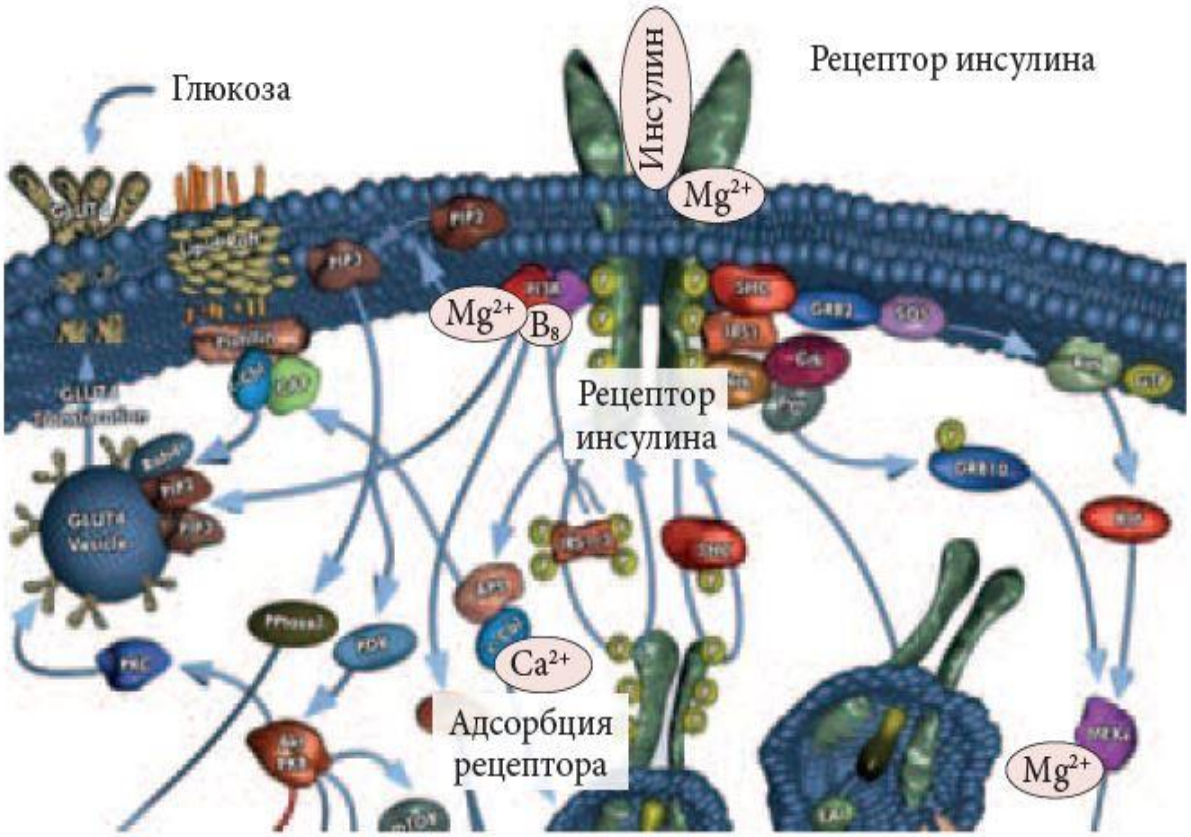
инсулин открыт в 1921 году в ходе исследований хирурга Фридерика Бантинга и его помощника Чарльза Беста, биохимика Джеймса Коллипа и физиолога Дж. Маклеода в университете Торонто (Канада).

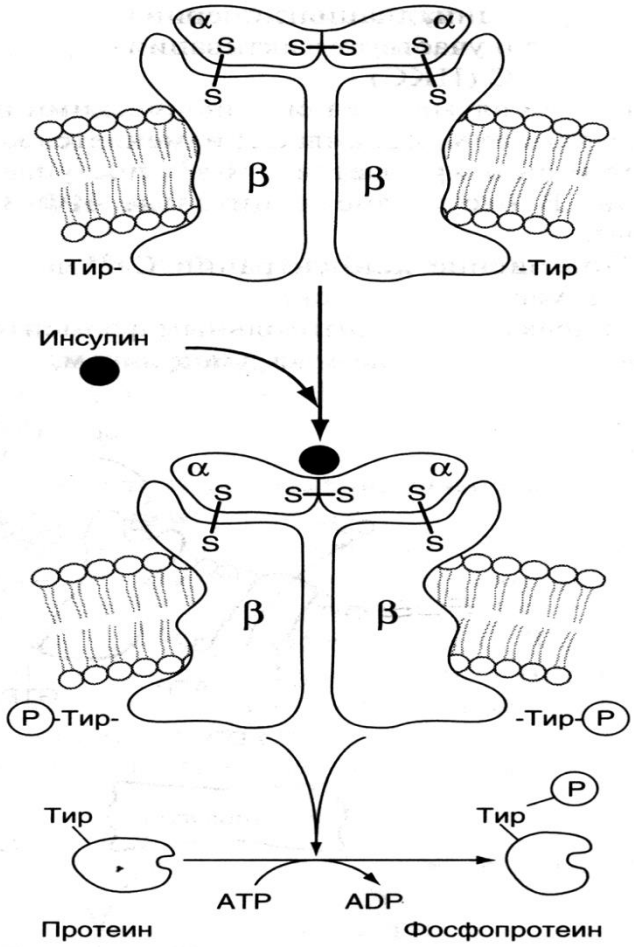
Дороти Ходжскин

два иона Zn2+ расположены на некотором расстоянии друг от друга.

- **Биологическое действие инсулина** опосредуется через его рецепторы на поверхности клеток-мишеней.

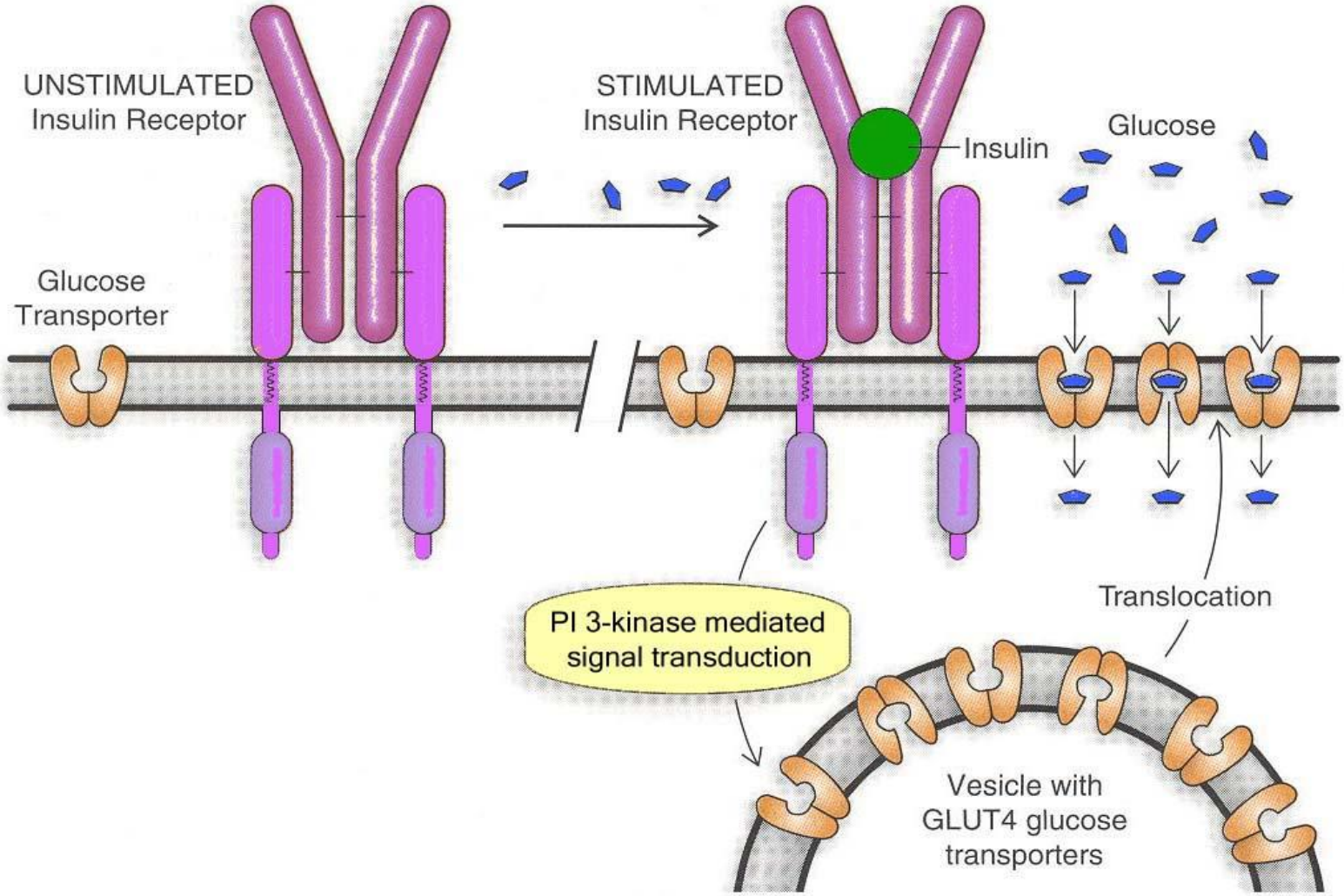
Рецептор инсулина и GLUT4





Активация рецептора инсулина — тирозиновой протеинкиназы.

Figure 11.10 Insulin activation of glucose transporters.



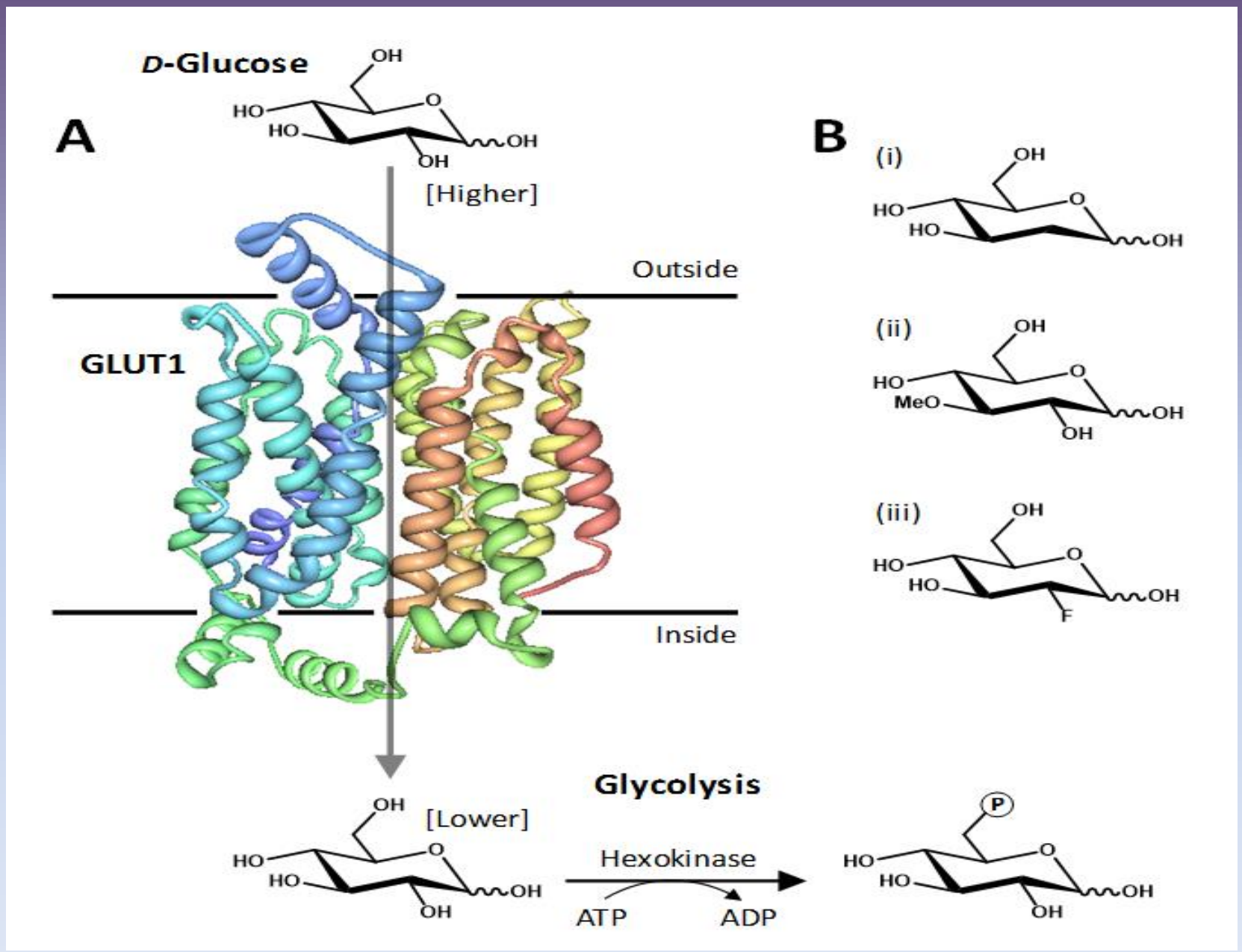
Характеристики транспортеров глюкозы

Семейство GLUT	Семейство SGLT
Семейство рецепторов, работающих по градиенту концентрации. Энергия не нужна – пассивный транспорт	Семейство рецепторов, работающих против градиента концентрации Энергия нужна – активный транспорт
Известно 14 рецепторов в разных тканях. **Самые важные GLUT2 и GLUT4**	Известно 7 видов рецепторов **Важнейшие SGLT1 и SGLT2**

GLUT1 (ГЛЮТ-1)

GLUT1 (ГЛЮТ-1) — однонаправленный белок-переносчик глюкозы

- GLUT1 способствует облегченному переносу глюкозы через плазматическую мембрану
- максимальная экспрессия **наблюдается в эритроцитах**, а также в клетках эндотелия барьерных тканей, таких как **ГЭБ.**


A
D-Glucose
[Higher]
Outside
GLUT1
Inside
[Lower]
Glycolysis
Hexokinase
ATP
ADP
B
(i)
(ii)
MeO
(iii)
F
P

GLuT-2

- Обнаружен в органах, **выделяющих глюкозу в кровь**. Способностью гидролизовать **г-6-фосфат** до глюкозы обладают **гепатоциты**, **энтероциты** и **почечный канальцевый эпителий**. Интенсивность переноса зависит от содержания глюкозы в крови.

НЕГАТИВНАЯ РОЛЬ ПОЧЕК В ОБМЕНЕ ГЛЮКОЗЫ ПРИ СД

И ты, Брут!

Обмен глюкозы в течение суток в норме

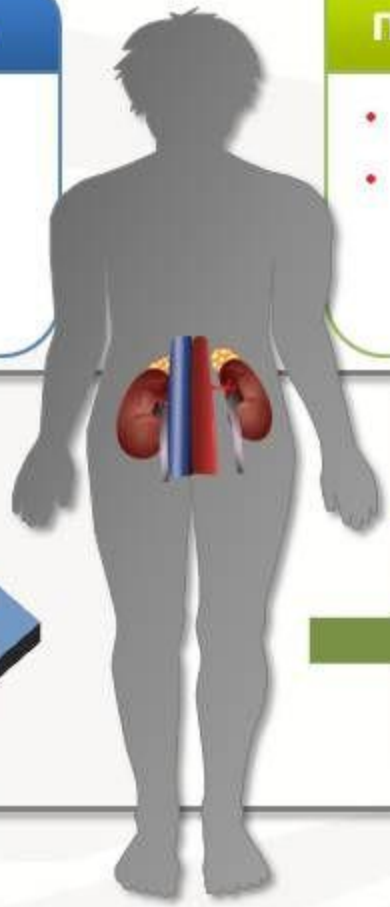
Баланс ~0 г/сут

Поступление глюкозы ~250 г/сут:

- Питание ~180 г/сут
- Продукция глюкозы ~70 г/сут
  - Глюконеогенез
  - Гликогенолиз

Потребление глюкозы ~250 г/сут:

- Головной мозг ~125 г/сут
- Другие ткани организма ~125 г/ сут



Почки фильтруют всю глюкозу крови

Фильтрация глюкозы ~180 г/сут

Почки реабсорбируют всю глюкозу крови

Реабсорбция глюкозы ~180 г/сут

1. Wright EM. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001;**280**:F10–18; 2. Gerich, JE. *Diabetes Obes Metab* 2000;**2**:345–50.

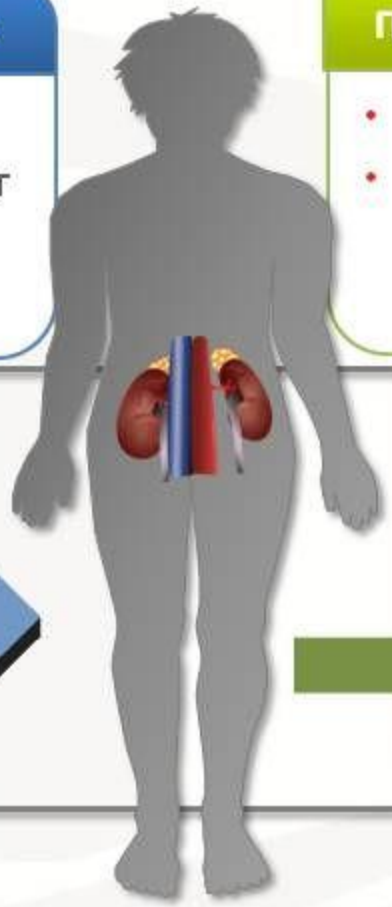
Нарушение обмена глюкозы на фоне СД 2

Поступление глюкозы >280 г/сут:

- Питание >180 г/сут
- Продукция глюкозы ~100 г/сут
  - **Глюконеогенез***
  - Гликогенолиз

Потребление глюкозы >250 г/сут:

- Головной мозг ~125 г/сут
- Другие ткани организма >125 г/сут



Средняя концентрация глюкозы в крови **8.3 ммоль/л**
Почки фильтруют всю глюкозу крови

Фильтрация глюкозы ***~270 г/сут***

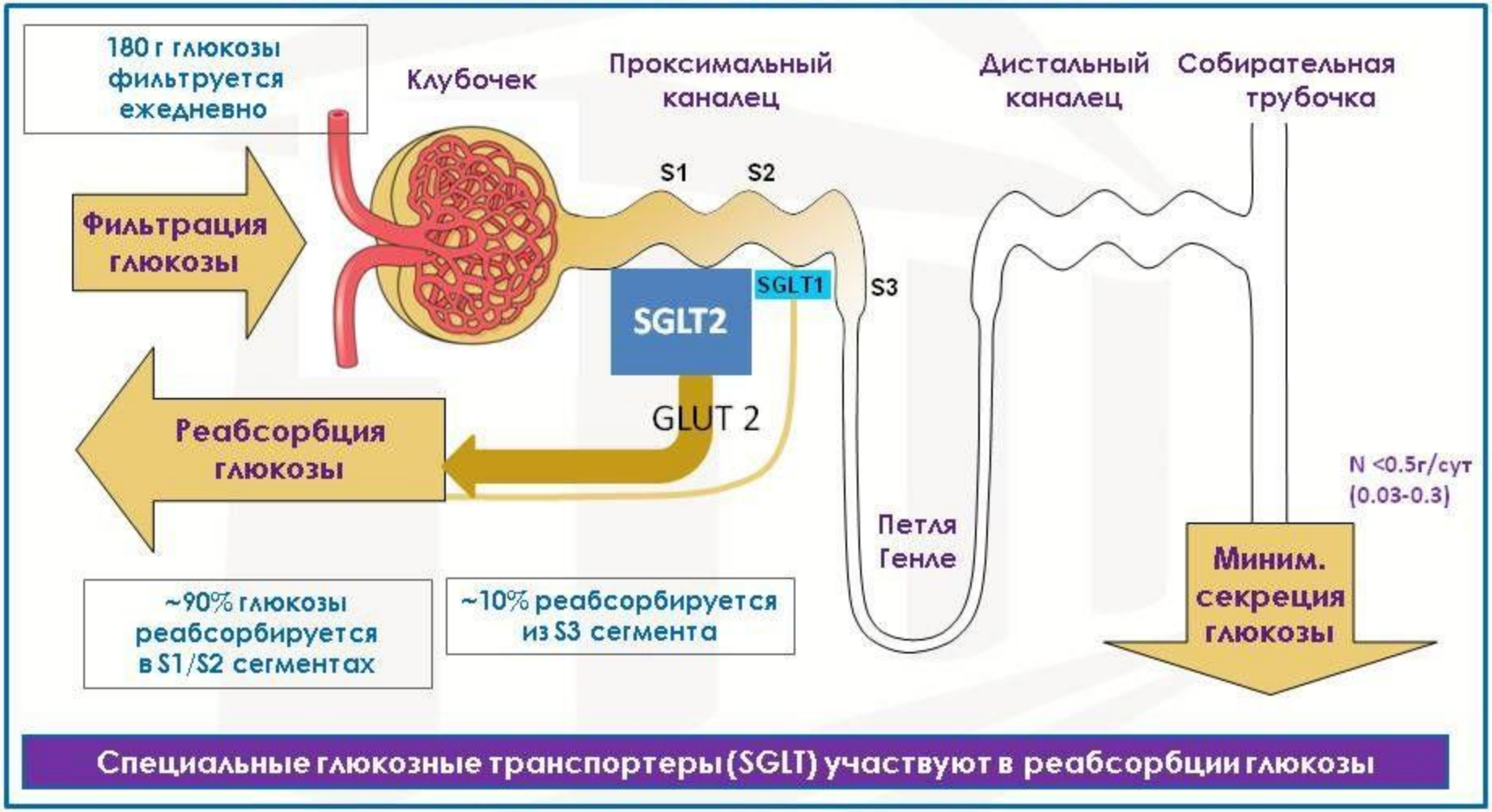
Увеличение реабсорбции глюкозы

При превышении почечного порога для реабсорбции, глюкоза поступает в мочу (глюкозурия)

**повышенная продукция глюкозы у пациентов с СД 2 за счет почечных и печеночных процессов глюконеогенеза.*

1. Gerich JE. *Diabet Med* 2010;27:136–42; 2. Abdul-Ghani MA, DeFronzo RA. *Endocr Pract* 2008;14:782–90.

Обмен глюкозы в почках: почки фильтруют и реабсорбируют 180 г глюкозы в сутки путем активного транспорта



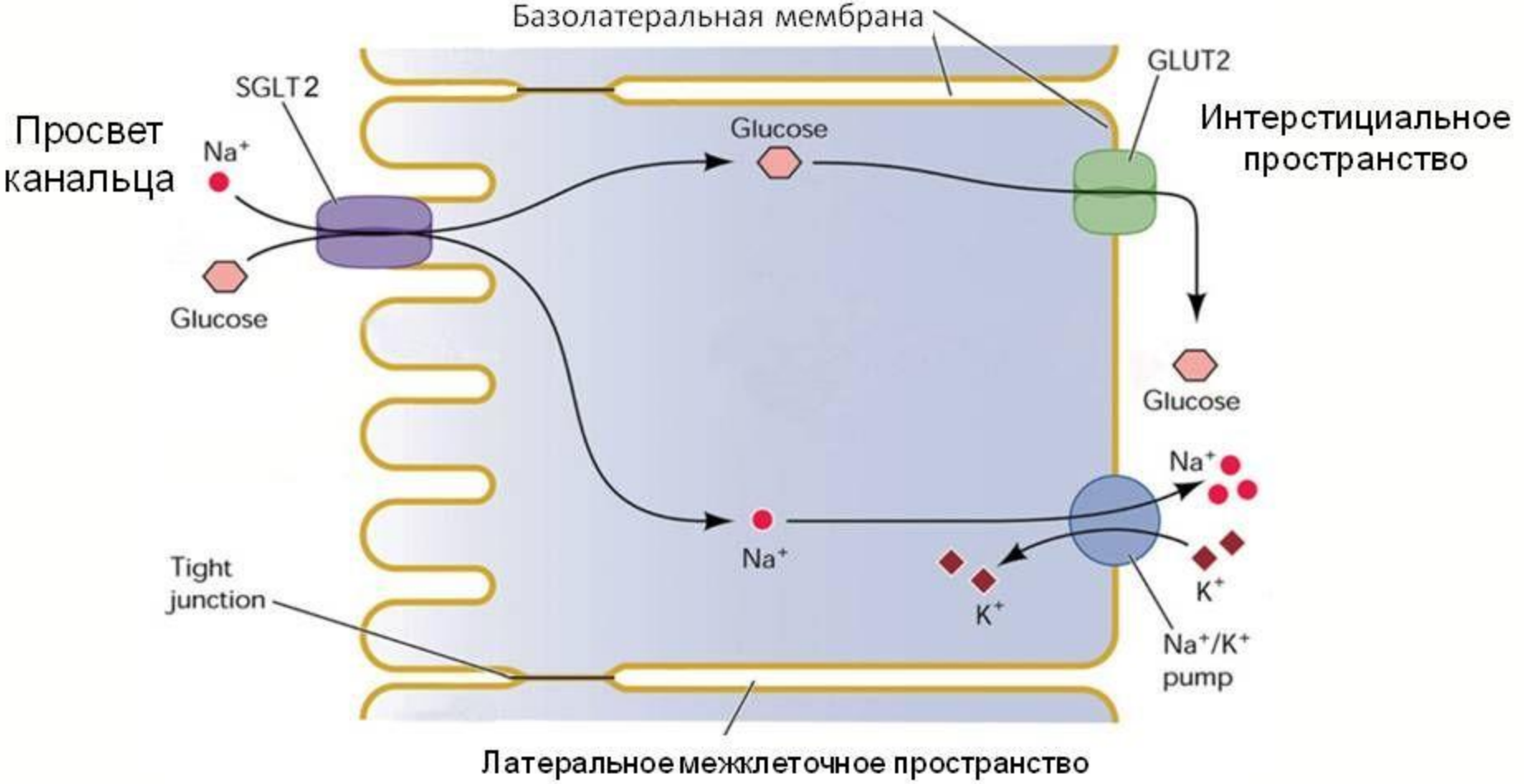
1. Wright EM. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001;280:F10–8; 2. Lee YJ, et al. *Kidney Int Suppl* 2007;106:S27–35; 3. Brown GK. *J Inherit Metab Dis* 2000;23:237–46.

Глюкозо-натриевые транспортеры (SGLTs) широко представлены в организме человека

Транспортер	Основное расположение	Функция
SGLT1	Кишечник, сердце, трахея, почки	Ко-транспортеры глюкозы, галактозы натрия в кишечнике и проксимальных канальцах почек
SGLT2	Преимущественно почки	Ко-транспортеры натрия и глюкозы в S1 сегменте проксимальных канальцев почек
SGLT3	Кишечник, матка, яички, щитовидная железа, легкие	Преимущественно транспорт натрия
SGLT4	Кишечник, почки, печень, желудок и легкие	Транспорт глюкозы и маннозы
SGLT5	Почки	Неизвестно
SGLT6	Спинной мозг, почки, головной мозг, кишечник	Транспорт миоинозитола и глюкозы

Bays H. *Curr Med Res Opin* 2009;25:671–81. Abdul-Ghani MA, *et al. Endocr Pract* 2008;14:782–90

SGLT2 и GLUT2-зависимые механизмы транспорта глюкозы



Adapted from Wright EM, et al. *Physiology* 2004;19:370–6.

Состояния, обусловленные нарушением транспорта глюкозы

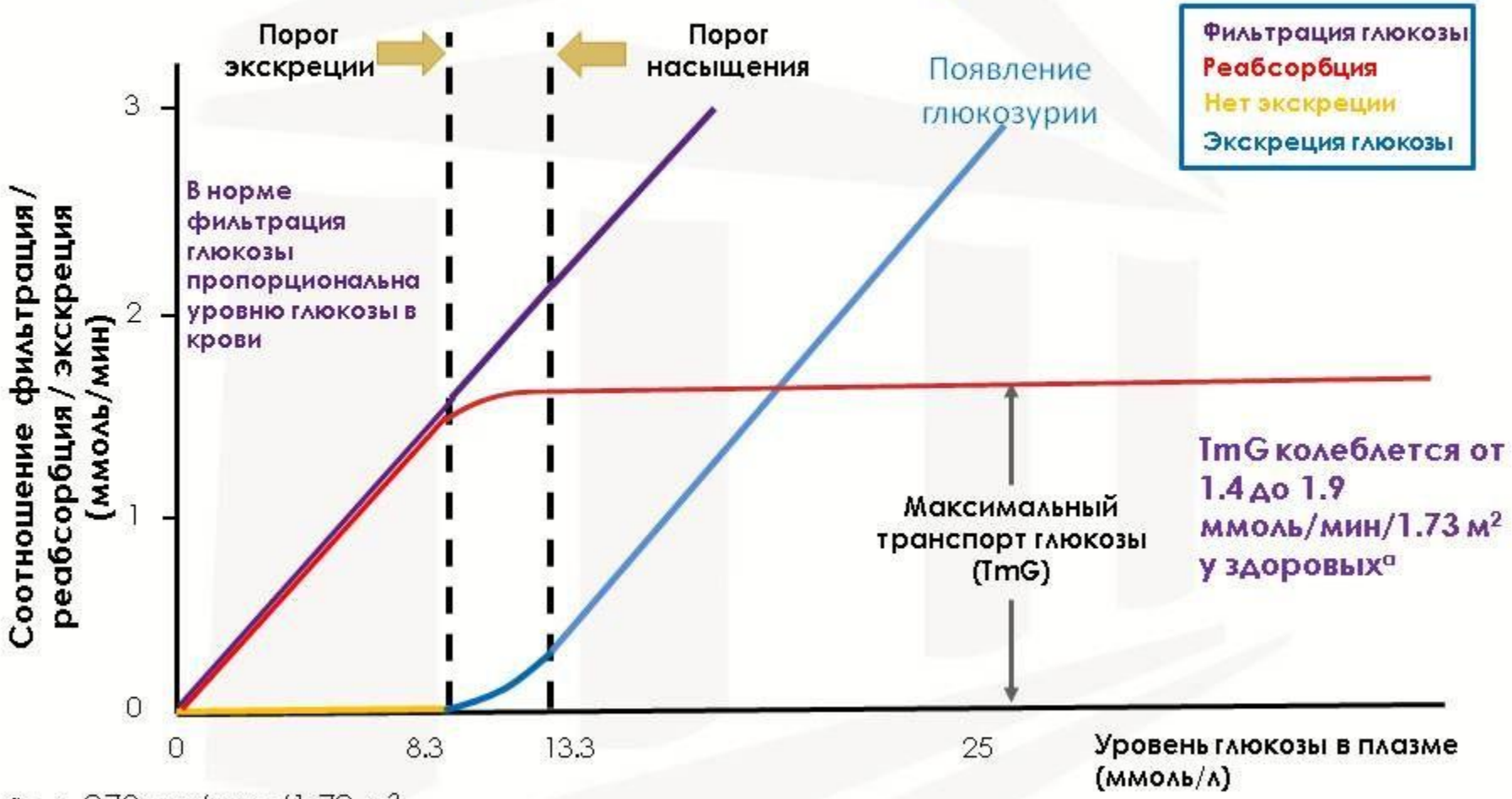
Транспортер	Заболевания	Симптомы
SGLT2	Семейная почечная глюкозурия	Большинство пациентов не имеют клинически значимых симптомов
GLUT2	Синдром Fanconi–Bickel	Гепатомегалия, метеоризм, резистентный к витамину D рахит
SGLT1	Синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции	Тяжелая диарея
GLUT1	Болезнь De Vito	Микроцефалия, задержка психического и физического развития

Adapted from Bays H. *Curr Med Res Opin* 2009;25:671–81.

Семейная почечная глюкозурия

- **Экскреция глюкозы с мочой при нормальном уровне глюкозы плазмы** при отсутствии других признаков дисфункции почек
- Аутосомное доминантное наследование
- Описана 21 мутация ГЛЮТ2 транспортеров

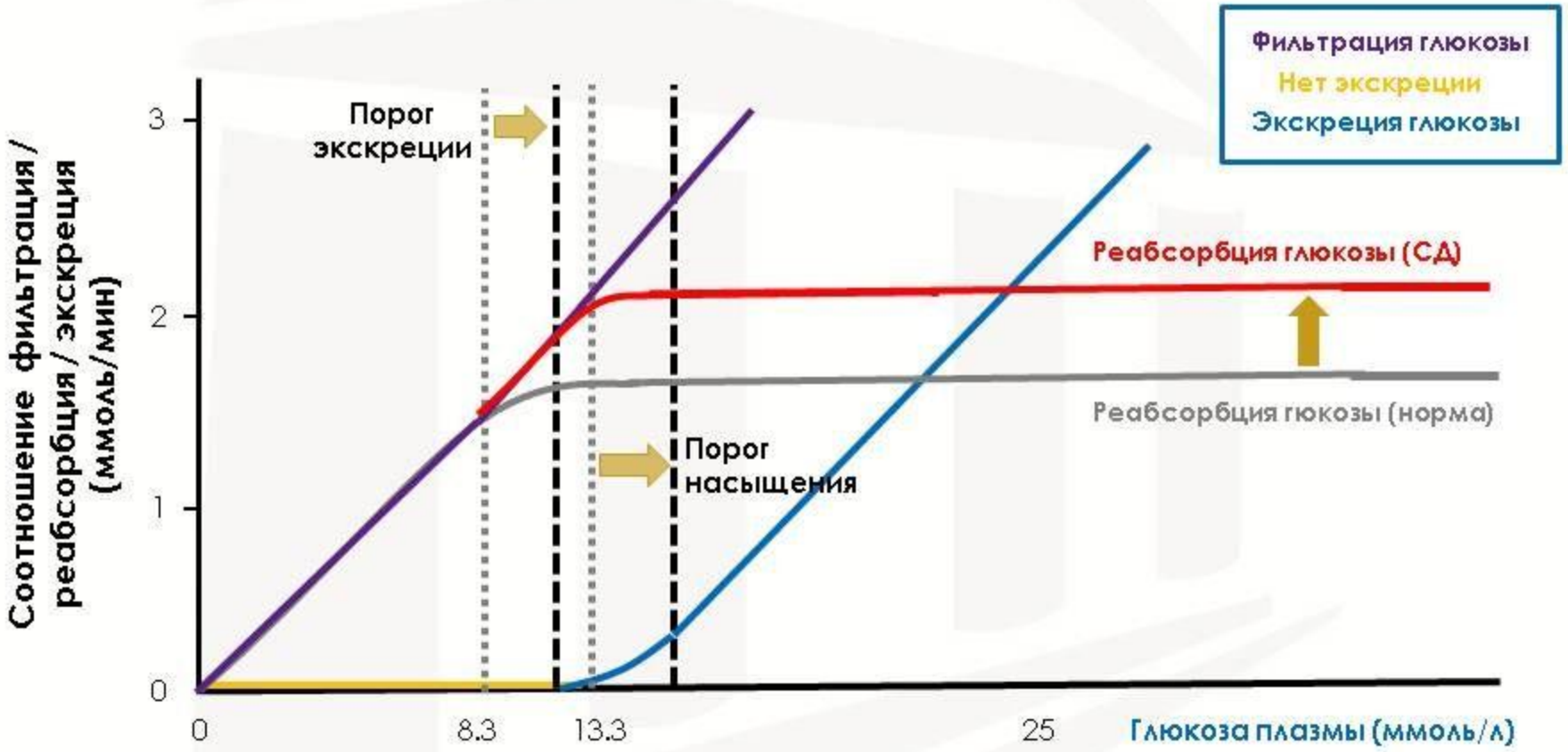
При достижении определенного порога глюкозы в плазме развивается глюкозурия



[a] до 370 мг/мин/1.73 м²

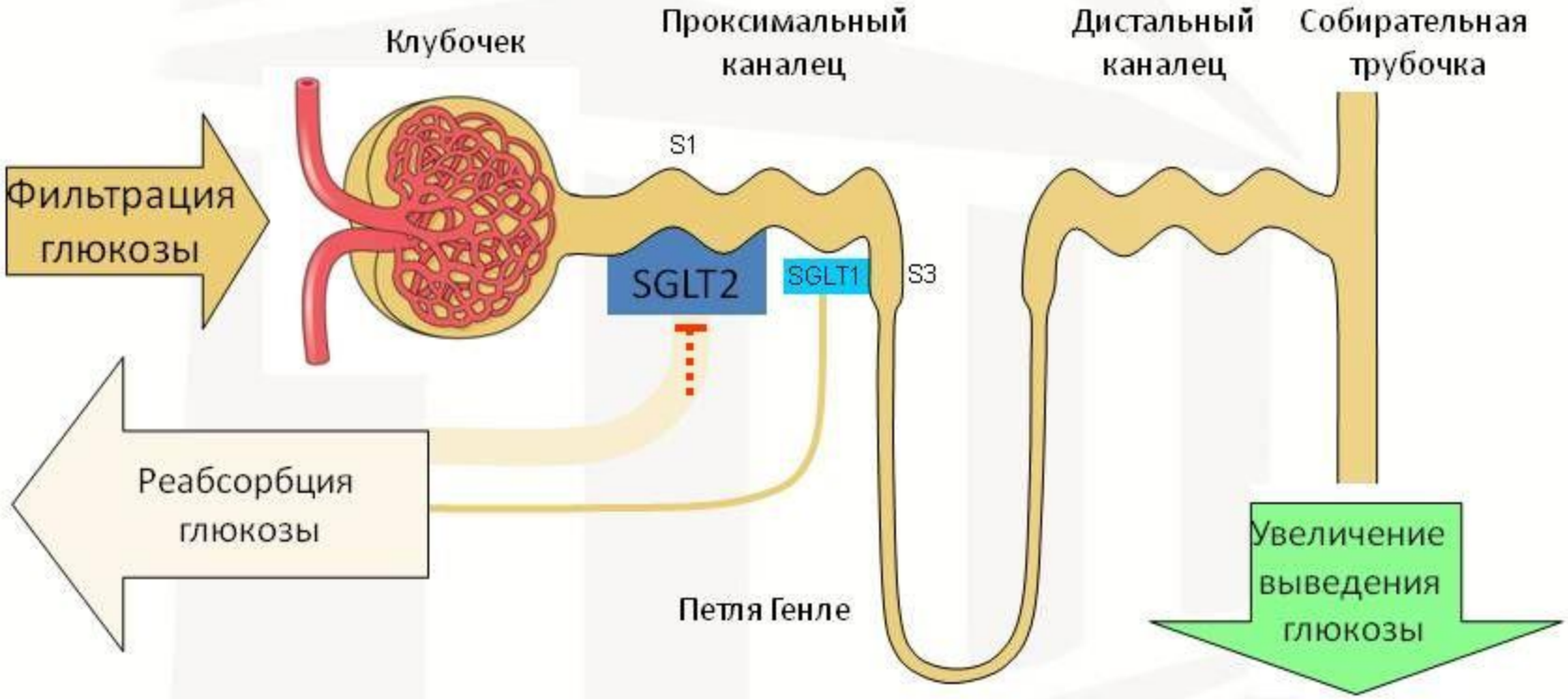
Adapted from: 1. Chao EC, et al. *Nat Rev Drug Discov.* 2010;9(7):551-9; 2. Marsenic O. *Am J Kidney Dis.* 2009;53(5):875-883.

Дисрегуляция SGLT и повышение реабсорбция глюкозы: инсулин-независимое поддержание гипергликемии



Adapted from: **1.** *Chao EC, et al. Nat Rev Drug Discov. 2010;9(7):551-9;* **2.** *Marsenic O. Am J Kidney Dis. 2009;53(5):875-883.* **3.** *Nairs S, et al. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95(1):34-42.*

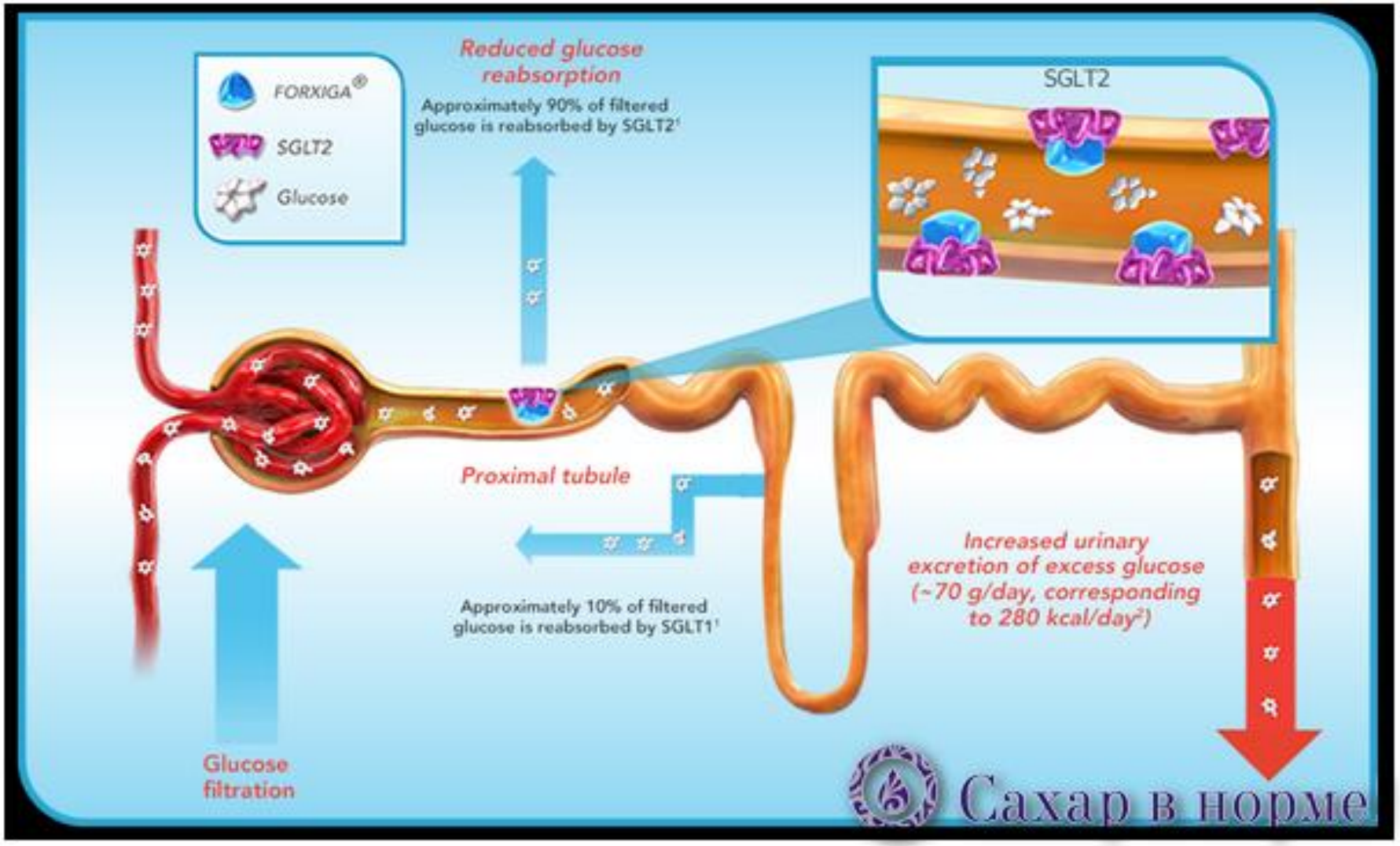
Транспортеры глюкозы: реабсорбция глюкозы и ее выведение



- Потеря глюкозы с мочой может составить 60-80 г/сут

Wright EM. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001;280:F10–8; Lee YJ, et al. *Kidney Int Suppl* 2007;106:S27–35; Han S. *Diabetes* 2008;57:1723–9.

Новости в лечении СД



ДИАБЕТ И БЕРЕМЕННОСТЬ

Гестационный диабет ≠ Манифестный диабет

Гестационный диабет- диабет беременных

- предложено называть **все состояния нарушения углеводного обмена**
- **1 как нарушенная толерантность к глюкозе при беременности**
- 2.**собственно гестационный диабет** (диабет беременных).

Гестационный диабет сопровождается

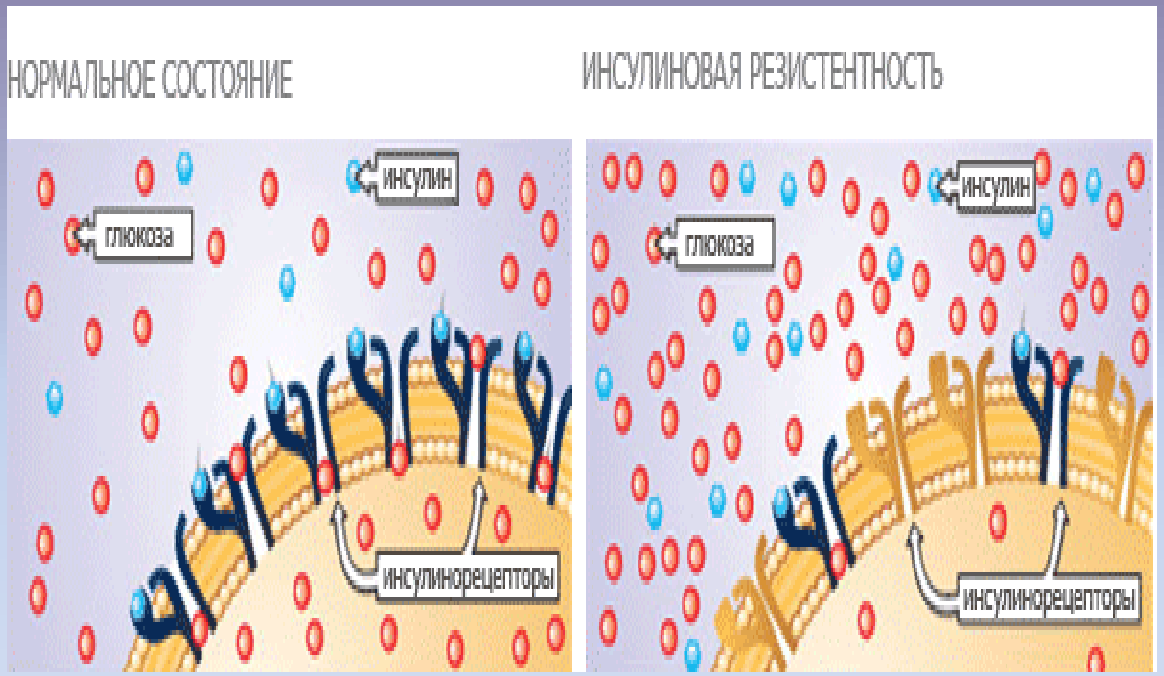
- повышенным риском перинатальной смертности,
- частотой врожденных уродств,
- риском прогрессирования диабета через 5-10 лет после родов.

- Диабет беременных развивается **у 1-2%** всех случаев и в большинстве случаев толерантность к глюкозе **после родов возвращается к норме.**
- **чем выраженнее нарушение толерантности** к глюкозе во время беременности, тем **больше риск развития СД** (и в более **короткие сроки**) после беременности.

нарушенная толерантность к глюкозе

- это состояние может встречаться при различных гипергликемических нарушениях, **что само по себе не является собственно диабетом.**

резистентность к инсулину



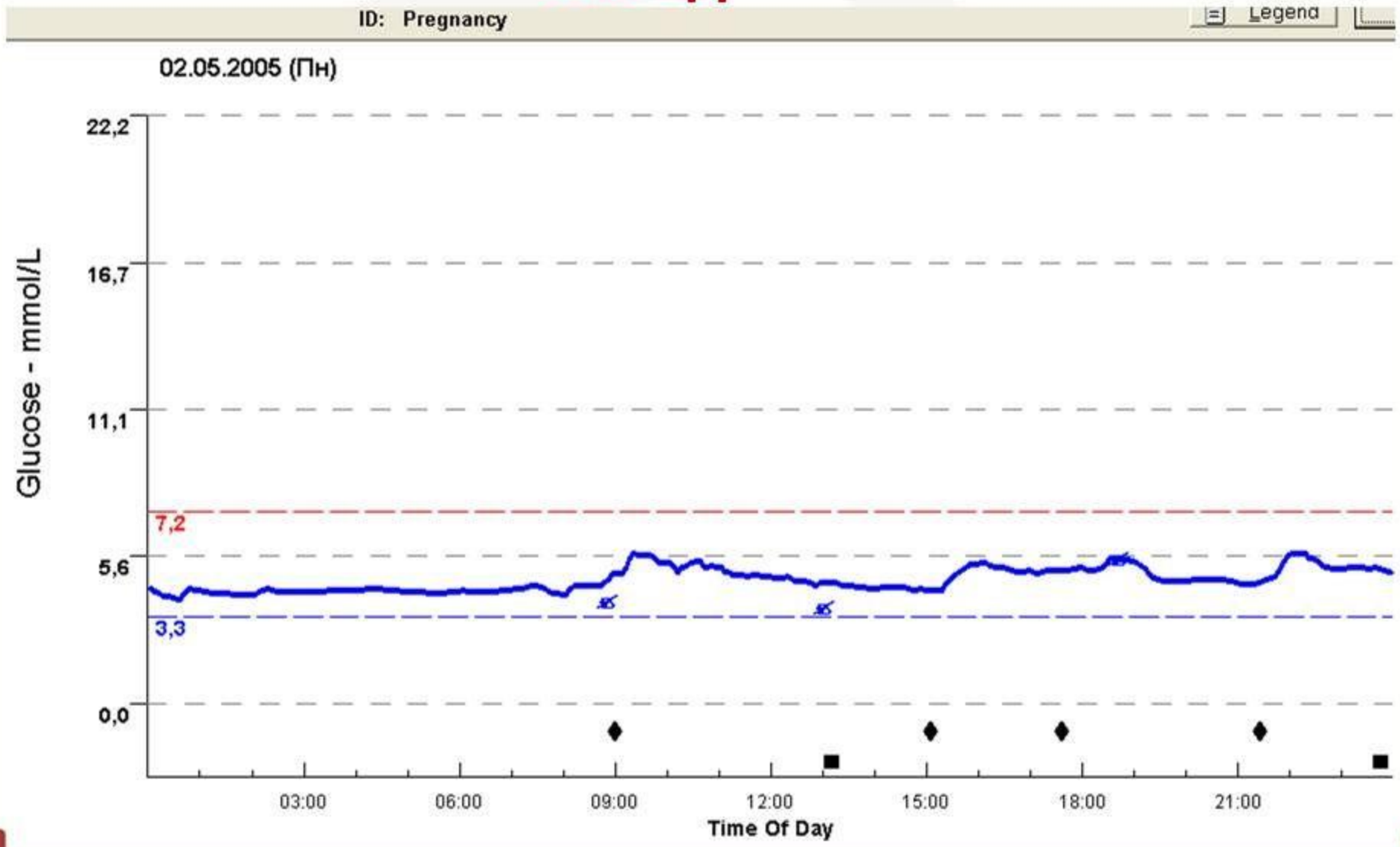
Синдром инсулиновой резистентности встречается только у женщин.

В пубертатный период у них появляются умеренно выраженные признаки гиперандрогенизма, гирсутизм, акне, олиго- или аменорея вплоть до полной ановуляции.

Беременность и углеводный обмен

- Изменения в 1 триместре беременности:
- **1. глюкоза натощак (~0,5-1,0 ммоль/л ниже)**
- 2. потребление глюкозы ↑
- 3. клиренс глюкозы ↑
- 4. продукция глюкозы печенью ↓
- 5. доступность субстратов глюконеогенеза ↓

Данные суточного мониторирования глюкозы у беременной без СД



Беременность и обмен веществ

(углеводный обмен)

Изменения в II и III триместрах беременности

- ↑ гликемия натощак
  - ↑ инсулинорезистентность
- ↑ постпрандиальная гликемия
  - ↑ пик всасывания углеводов
  - ↓ двигательная активность ЖКТ

Плацентарный лактоген повышает инсулинорезистентность

Беременность и обмен веществ

Изменения в II и III триместрах беременности

Фетоплацентарные гормоны
прогестерон
лактоген

↑ активность протеинкиназы С

↑ секреция инсулина

↓

гиперинсулинемия

↑

↓ клиренс инсулина

- ↑ выброса инсулин в 1 и 2 фазы секреции ≈ в 3 раза
- Морфологические изменения β–клеток:
  - Гипертрофия
  - Гиперплазия

→ ↑ массы β–клеток на 10-15%

ηβ

- Любая беременность сама по себе (особенно многоплодная, и/или наступившая в результате ЭКО) является риском развития гестационного сахарного диабета

Беременность и обмен веществ

Физиологическая инсулинорезистентность

Неадекватная секреция инсулина

Гипергликемия (ГСД)

Неблагоприятные исходы беременности для матери и плода

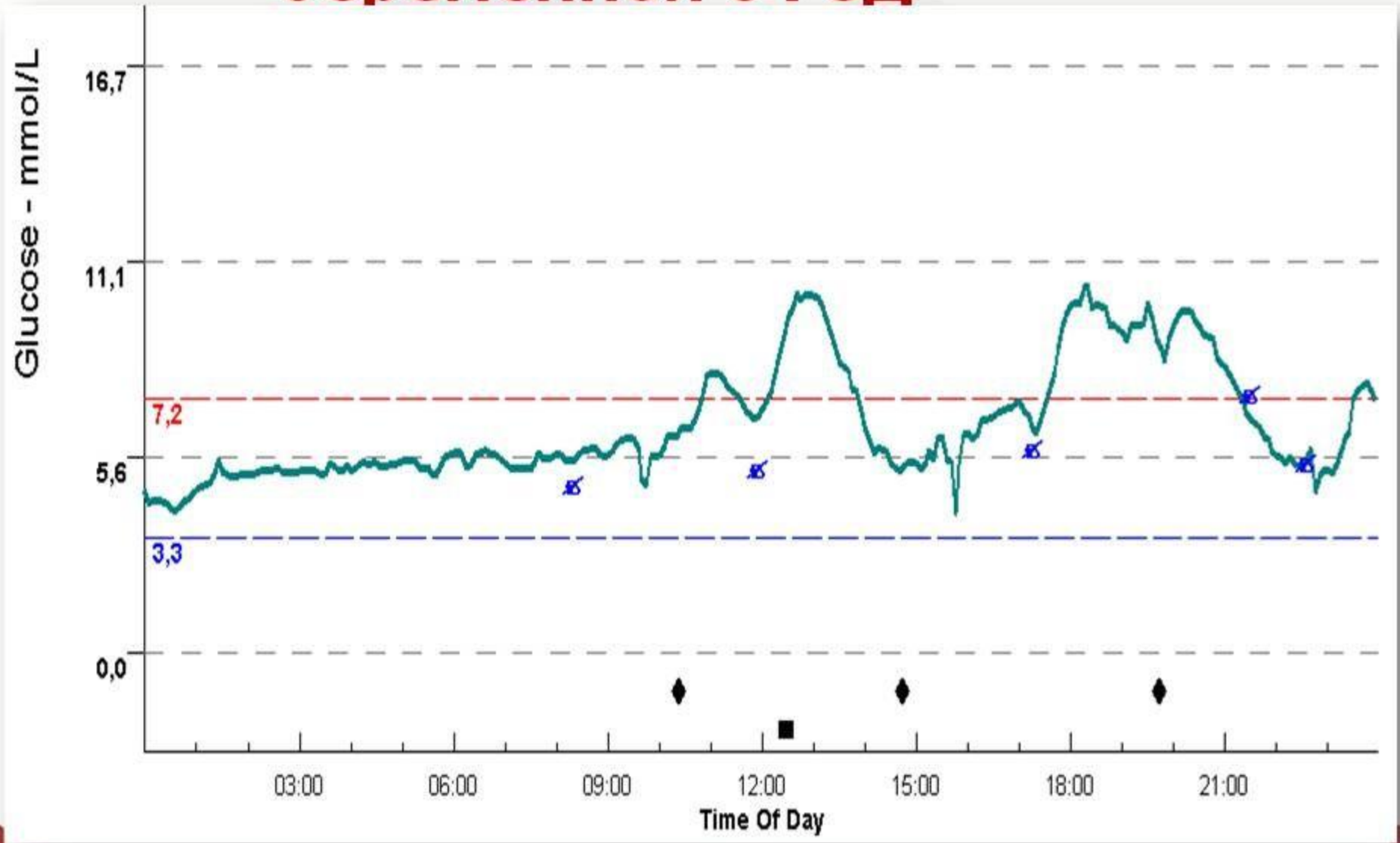
Показатели гликемии у беременных без нарушения углеводного обмена

- Натощак - 3,57 ± 0,49 ммоль/л
- В течение дня - 4,4 ± 0,55 ммоль/л
- Через 1 час - до 6,70 ммоль/л
- HbA_{1c} на 20% < нормативных показателей

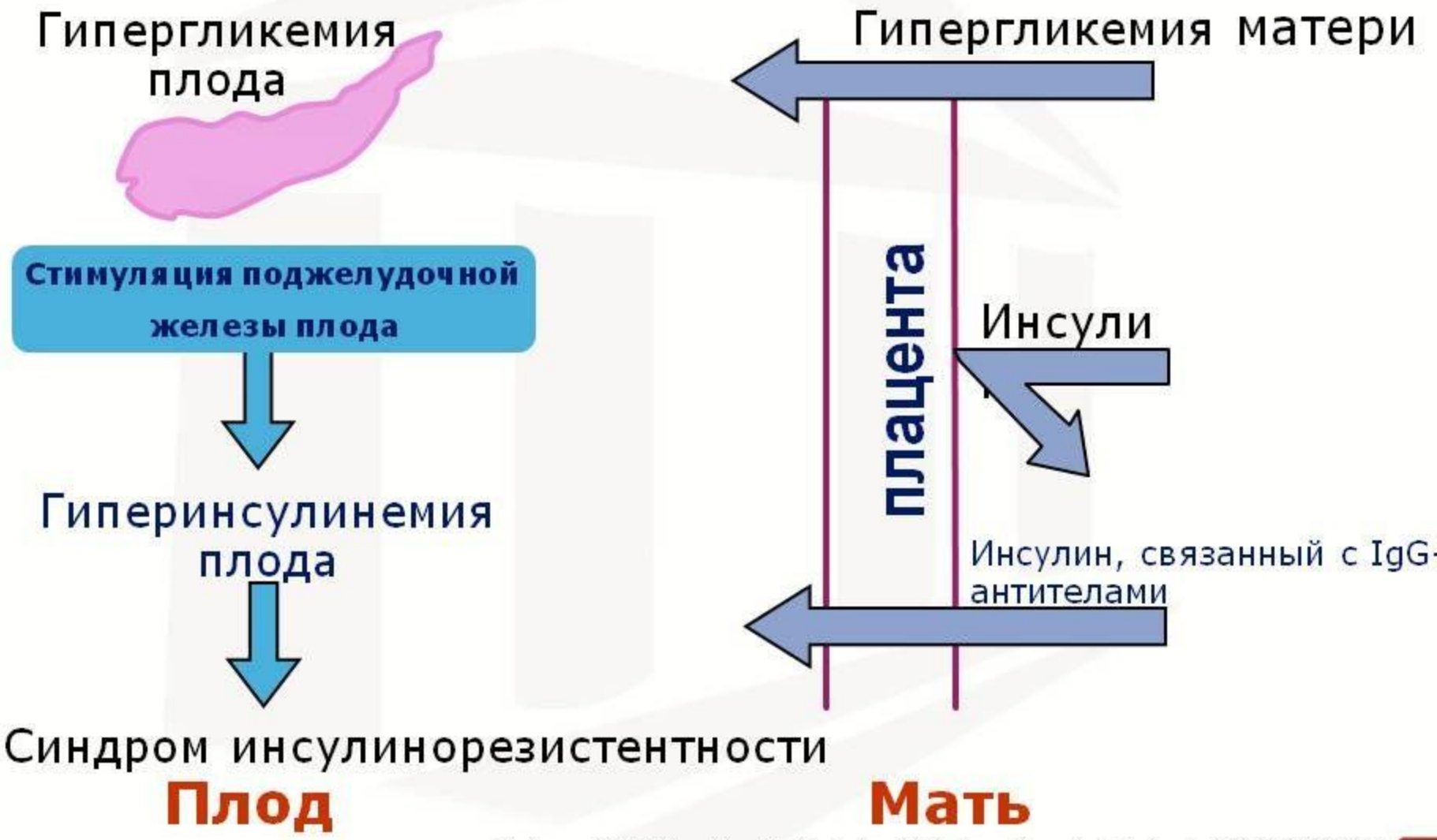
Следовательно:

Рутинный мониторинг гликемии натощак во время беременности не может полностью исключить ГСД, так как гликемия натощак у беременных ниже

Суточный профиль глюкозы у беременной с ГСД



Влияние материнской гипергликемии на беременность: модифицированная гипотеза Pedersen



Pedersen J: Weight and length of infants of diabetic mothers. Acta Endocrinol 12:330–342, 1954

Потенциальные осложнения у новорожденных от матерей с СД/ГСД

- Висцеромегалия
  - Кадиомегалия
  - Гепатомегалия
- Асфиксия
- Травматизм в родах
  - Дистоция плечиков
  - Паралич Эрба
  - Паралич диафрагмы
  - Лицевой паралич
  - Ишемия мозга
  - Кровоизлияния в мозг, глаза, надпочечники, печень, гениталии
- Перинатальная гибель

Jovanovic L, ed in chief. Medical Management of Pregnancy Complicated by Diabetes. 3rd ed. Alexandria, Va: American Diabetes Association; 2000:133-149

Потенциальные осложнения у новорожденных от матерей с СД/ГСД

- Респираторный дистресс-синдром

- Метаболические нарушения
  - Гипогликемия
  - Гипокалиемия
  - Гипокальциемия
  - Гипербилирубинемия
  - Эритроцитоз

Jovanovic L, ed in chief. Medical Management of Pregnancy Complicated by Diabetes. 3rd ed. Alexandria, Va: American Diabetes Association; 2000:133-149

Отдаленные последствия ГСД для матерей и их детей

- 30% детей имеют вес, превышающий ИМТ

в 5 – 9 лет — на 40%

в возрасте старше 10 лет — на 60 – 70%

- Риск развития диабета в подростковом и среднем возрасте составляет 20 – 40%

- У 50-60% женщин развивается СД 2 типа в течение 4-5 лет после ГСД

Нарушенная гликемия натощак по критериям ВОЗ

	Уровень гликемии (ммоль/л) венозная плазма
❑ Гликемия натощак	6,1 – 6,9
❑ Гликемия через 2 часа после нагрузки глюкозой	<7,8

Nβ Выявленная гипергликемия натощак требует наблюдения беременной как при ГСД

Definition and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Intermediate Hyperglycaemia WHO:2006

Сахарный диабет

Нормативные документы

Diabetes mellitus. 2012;(4):4–10

Российский национальный консенсус «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение»

[1]Дедов И.И., [2]Краснопольский В.И., [3]Сухих Г.Т. от имени рабочей группы

Диагностика ГСД

2 фазы

Диагностика (1 фаза)

- Во время 1-го визита в пренатальный центр всем беременным проводится исследование:
  - Гликемии натощак в венозной плазме
  - HbA1c
  - Гликемии в венозной плазме в любое время дня вне зависимости от приема пищи

IADPSG Consensus Panel
Corresponding author: Boyd E. Metzger
International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Recommendations on the Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Pregnancy
Diabetes Care March 2010 33:676-682

Российский национальный консенсус «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение»
Сахарный диабет 2012;(4):4–10

Диагностика (2 фаза)

- Если гликемии натощак в венозной плазме < 5,1 ммоль/л

На 24-26 неделях беременности после ночного голодания всем женщинам проводится 2-х часовой ПГТТ с 75 г глюкозы

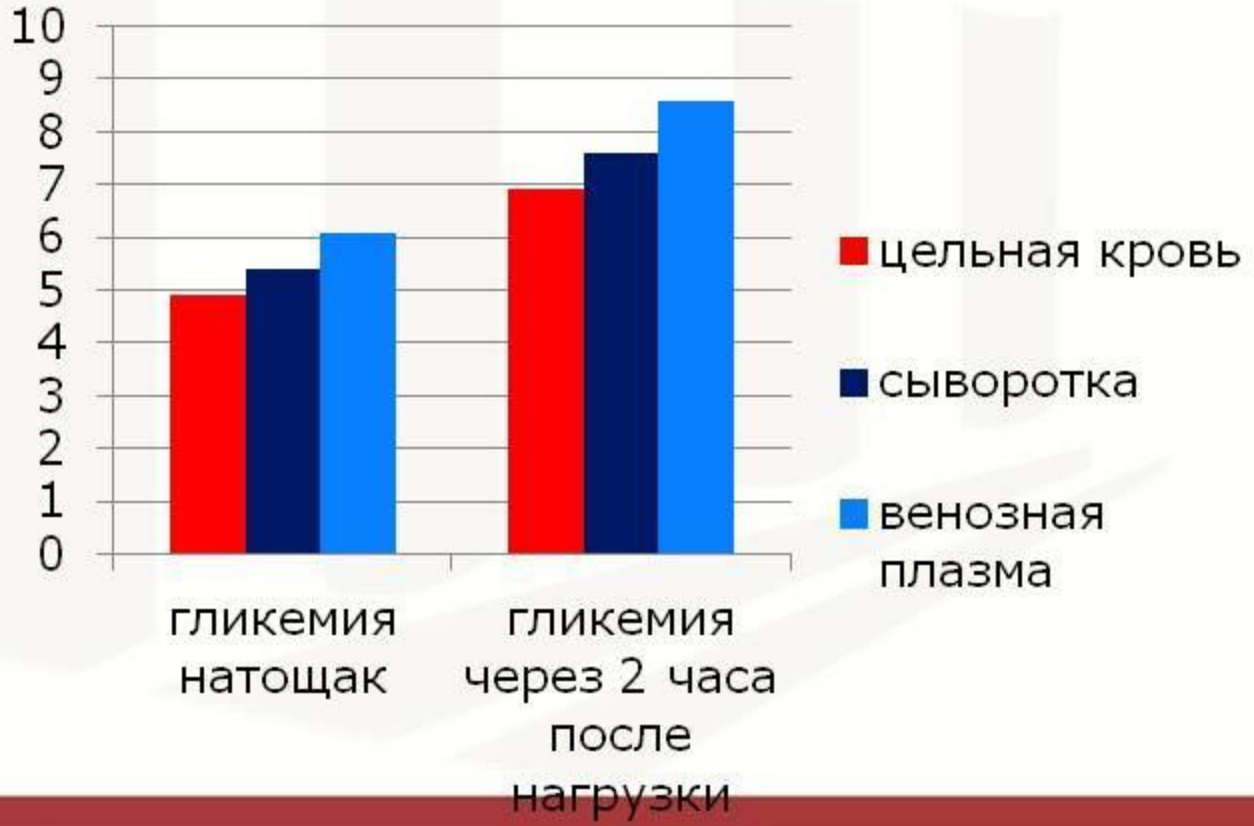
IADPSG Consensus Panel
Corresponding author: Boyd E. Metzger
International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Recommendations on the Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Pregnancy
Diabetes Care March 2010 33:676-682

Российский национальный консенсус «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение»
Сахарный диабет 2012;(4):4–10

Внимание!

- Уровень глюкозы в цельной и сыворотке крови ниже реального значения ее в плазме в среднем на 12-20% (~1,0 ммоль/л)

- Эта разница колеблется в зависимости от уровня гематокрита, времени экспозиции проб цельной крови



Диагностика

Манифестный сахарный диабет

❑ Гликемии натощак в венозной плазме	≥ 7,0 ммоль/л
❑ HbA1c (стандарт DCCT/UKPDS)	≥ 6,5%
❑ Гликемии в венозной плазме в любое время дня вне зависимости от приема пищи	≥ 11,1 ммоль/л + подтверждение

! Беременные ведутся, как пациентки с предгестационным СД

IADPSG Consensus Panel
Corresponding author: Boyd E. Metzger
International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Recommendations on the Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Pregnancy
Diabetes Care March 2010 33:676-682

Российский национальный консенсус «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение»
Сахарный диабет 2012;(4):4-10

Диагностика

Гестационный сахарный диабет

- Гликемия натощак в венозной плазме

≥ 5,1 ммоль/л < 7,0 ммоль/л

IADPSG Consensus Panel
Corresponding author: Boyd E. Metzger
International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Recommendations on the Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Pregnancy
Diabetes Care March 2010 33:676-682

Российский национальный консенсус «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение»
Сахарный диабет 2012;(4):4–10

Диагностика

Результаты ПГТТ с 75 г глюкозы

Диагноз	Глюкоза венозной плазмы [ммоль/л		
	натощак	+ 1 час	+ 2 часа
Манифестный СД	≥7,0		
Гестационный СД*	≥ 5,1 < 7,0	10,0	8,5

*в одной и более точках

Nβ

Если глюкоза венозной плазмы натощак <5,1 ммоль/л и через 1 час в ходе ПГТТ <10,0 ммоль/л, а через 2 часа ≥7,8 ммоль/л и <8,5 ммоль/л (что соответствует нарушенной толерантности к глюкозе у небеременных), то для беременных это будет вариантом нормы.

Методы контроля сахарного диабета

Nβ

Определение уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) с целью диагностики ГСД неинформативно

- ниже гликемия натощак
- ускоренный эритропоэз
- короткий период глюкозотолерантности

Фактор риска ГСД - глюкозурия

- У 87% женщин с выявленной глюкозурией во время беременности в результате ПГТТ с 75 г глюкозы подтвердился ГСД

- У 39% беременных с выявленным ГСД от выявления глюкозурии до постановки диагноза и начала лечения проходит от 2 до 25 недель беременности!

Глюкозурия – показание к проведению ПГТТ

НОВОСТИ В ИССЛЕДОВАНИЯХ:

- 1. ПОДОШЛИ ВПЛОТНУЮ К СТАНДАРТИЗАЦИИ ГЛИКОГЕМОГЛОБИНА
- 2. ВВОДИМ НОВЫЙ МЕТОД – ОПРЕДЕЛЕНИЕ ГЛЮКАГОНА

стандартизации исследования гликированного гемоглобина

при использовании оборудования, стандартизованного в соответствии с требованиями IFCC или диагностических систем, аттестованных с использованием соответствующего референтного материала, **содержание гликогемоглобина** должно выражаться в единицах IFCC Международная федерация клинической химии (IFCC) (**ммоль HbA1c/моль Hb**), и в производных единицах Американская диабетологическая ассоциация (**%**).

- Кроме того, ожидается, что по окончании широкомасштабного исследования «Average Plasma Glucose Study» должна быть установлена взаимосвязь между концентрацией HbA1c и средним содержанием глюкозы в крови, в результате чего появится **новый показатель “A1C-derived average glucose”** (ADAG). A1C – полученный средний уровень глюкозы

HbA1c > eAG

eAG(mg/dl) = (28.7 * HbA1c) - 46.7

$r^2 = 0.84$

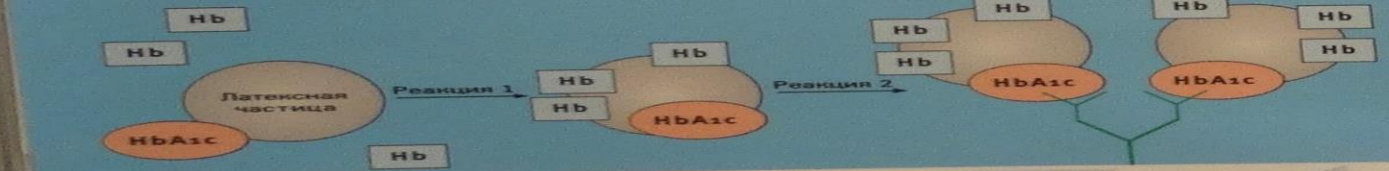
HbA1c (%)	eAG (mg/dl)
5	97
6	126
7	154
8	183
9	212
10	240
11	269

DIALAB®
Австрия

HbA1c DIRECT

ИММУНОТУРБИДИМЕТРИЧЕСКИЙ МЕТОД ГЛИКОЗИЛИРОВАННЫЙ ГЕМОГЛОБИН

Латекс-иммунотурбидиметрический анализ гликированного гемоглобина HbA1c в крови человека.
Прямой метод измерения, два готовых реагента



DIALAB HbA1c

- Прямой метод
- Определение общего гемоглобина не обязательн
- Стандартизован по NGS
- Линейность: 2.0% - 16%
- Не требует вычислений, прямой результат в % HbA1c

Информация о наборах ре для HbA1c

Кат №:	Фасовка:	К
Y04602	4 x 22.5 ml R1	

Новые тесты в КДЛ

- Недостаток инсулина при сахарном диабете сопровождается избытком глюкагона, который и является причиной гипергликемии.
- Значительное увеличение концентрации глюкагона в крови является признаком глюкагономы – опухоли α-клеток.
- Почти во всех случаях нарушается толерантность к глюкозе и развивается сахарный диабет.
- Диагностика заболевания основана на обнаружении в плазме крови высокой концентрации глюкагона.

- Высокий уровень глюкагона крови (у 80 % пациентов превышает норму в 5—10 раз). Уровень глюкагона более 1000 пг/мл (норма < 200 пг/мл) считается патогномоничным для глюкагономы.

- Источник: http://medbe.ru/materials/raznoe-v-endokrinologii/glyukagonoma/
- © medbe.ru

Набор реагентов для количественного определения глюкагона человека методом иммуноферментного анализа

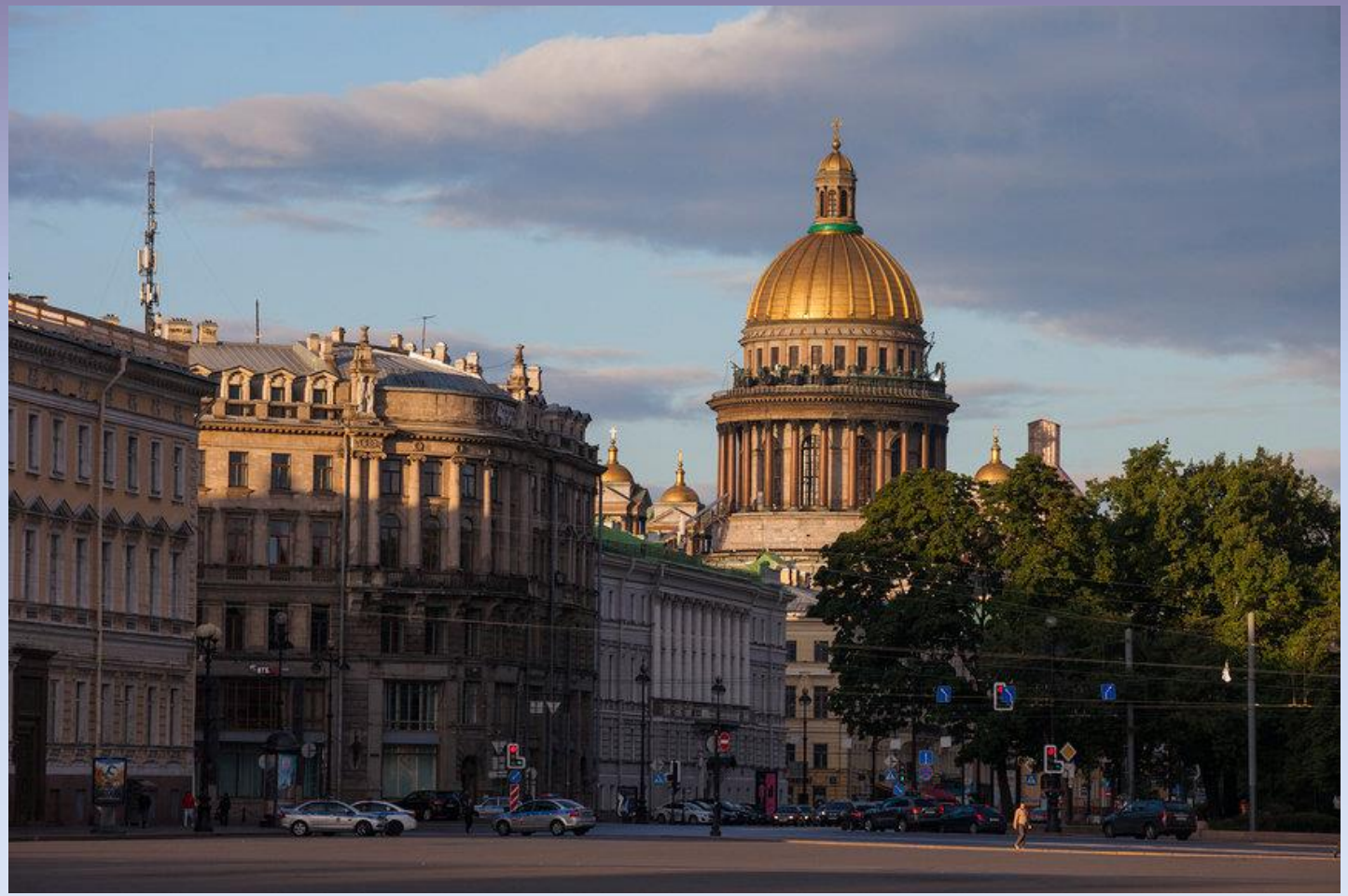
- Глюкагон кат. номер RSCYK090R
- https://www.biovendor.com/country423/news/rnd

- набор предназначен для количественного определения панкреатического глюкагона в образцах плазмы человека методом конкурентного иммуноферментного анализа. Диапазон измерения: 41-10000 пг/мл. Чувствительность: 41 пг/мл.

К вопросу о разностях в концентрации глюкозы

- 1. глюкоза растворяется только в воде.
- 2. надо знать сколько воды в образце – в плазме 93%, в крови – 84%.
- 3. воды в венозной крови должно быть больше, чем в плазме, т.к. нет фибриногена.
- Но эритроциты в сгустке крови берут на себя часть воды из сыворотки и тогда конц. глюкозы становится мнимо выше.
- Количество эритроцитов может быть разным и закономерности никакой нет.
- Поэтому глюкозу в сыворотке (согласно требованиям ВОЗ) не определяют.

- Некоторые антикоагулянты, **фторид, цитрат или оксалат-ионы**, **вызывают перемещение воды из эритроцитов в плазму**, что приводит к ее разведению.
- Другой процесс происходит в сыворотке – эритроциты сгустка притягивают воду из сыворотки.
- **Гепарин** не меняет объем эритроцитов и снижает общую концентрацию глюкозы не более 1%.

Содержание глюкозы

	Сыворотка	плазма	Кровь вена натощак	Кровь артер натощак
Содержание белка	6%	7%	16%	16%
Содержание воды	94%	93%	84%	84%
Добавляем 10М глюкозы	10М	10М	10М	10М
Конц. глюкозы	10,63М	10,75М	11,63М	11,63М