



Лабораторная диагностика сахарного диабета

План лекции

- Сахарный диабет: определение, классификация и клинические признаки
- Диагностические критерии СД 1 и 2 типов
- Гипергликемия и глюкозурия
- Нарушенная гликемия натощак, нарушение толерантности к глюкозе, постпрандиальная гипергликемия
- Методы определения содержания глюкозы
- Ранняя диагностика сахарного диабета: определение антител к бета клеткам поджелудочной железы, проинсулина, С-пептида

Сахарный диабет. История.

- 1425- Название Diabete впервые был отмечено в английском медицинском издании, что закрепило название диабет.
- 1675- английский врач д-р Томас Уиллис описывает сладковатый (сахарный) вкус мочи у больных сахарным диабетом.
- 1750- Каллен, ученый к слову диабет добавил mellitus (от лат. mel — мёд) для обозначения диабета со сладким вкусом мочи — сахарного диабета.
- 1869- Пол Лангерганс описывает островковые клетки поджелудочной железы.
- 1922-1923- Фредерик Бантинг и Джон Маклауд получают Нобелевскую премию за открытие инсулина и эффективного применения для лечения сахарного диабета.
- 2007- Пациенты с диабетом проходят лечение с помощью стволовых клеток из собственного костного мозга. Результаты показали, что большинству пациентов не требуется лечение инсулином в течение длительных периодов времени.

Сахарный диабет (СД) – это группа метаболических (обменных) заболеваний, характеризующихся хронической гипергликемией, которая является результатом нарушения секреции инсулина, действия инсулина или обоих этих факторов. Хроническая гипергликемия при СД сопровождается повреждением, дисфункцией и недостаточностью различных органов, особенно глаз, почек, нервов, сердца и кровеносных сосудов

ВОЗ, 1999

Классификация сахарного диабета

КЛАССИФИКАЦИЯ СД (ВОЗ, 1999, с дополнениями)

СД 1 типа • Иммуноопосредованный • Идиопатический	Деструкция β -клеток поджелудочной железы, обычно приводящая к абсолютной инсулиновой недостаточности
СД 2 типа	• с преимущественной инсулинорезистентностью и относительной инсулиновой недостаточностью или • с преимущественным нарушением секреции инсулина с инсулинорезистентностью или без нее
Другие специфические типы СД	• Генетические дефекты функции β-клеток • Генетические дефекты действия инсулина • Заболевания экзокринной части поджелудочной железы • Эндокринопатии • СД, индуцированный лекарственными препаратами или химическими веществами • Инфекции • Необычные формы иммунологически опосредованного диабета • Другие генетические синдромы, иногда сочетающиеся с СД
Гестационный СД	Возникает во время беременности*

* Кроме манифестного СД

Генетические дефекты β -клеток

- Для них характерно начало с легкой гипергликемией в молодом возрасте (в основном до 25 лет). Их ранее относили к «диабету молодых со взрослым началом»
- Они характеризуются нарушенной секрецией инсулина с минимальными дефектами действия инсулина, наследуются по аутосомно-доминантному типу.
- Сейчас идентифицируют аномалии в шести генных локусах на разных хромосомах. Наиболее распространенные формы: MODY-3, MODY-2, MODY-1

Эндокринопатии

- Некоторые гормоны (например, гормон роста, кортизол, глюкагон) являются антагонистами действия инсулина.
- Избыток этих гормонов (например, при акромегалии, синдроме Кушинга, глюкагономе, феохромоцитоме) может вызвать развитие диабета.
- Это в основном случается у пациентов с имевшими ранее место дефектами секреции инсулина, и гипергликемия обычно исчезает с устранением избытка гормона.

Диабет, индуцированный лекарствами или химическими веществами.

- Ухудшение секрецию инсулина. Препараты могут ускорять развитие диабета у лиц с инсулинорезистентностью.
- Разрушение β -клеток (вакор (крысиный яд), внутривенный пентамидин)
- Нарушение действия инсулина (никотиновая кислота, глюкокортикоиды).
- Образование антител к островковым клеткам (α -интерферон)

Список средств, способствующих развитию СД (Американская диабетическая ассоциация (ADA), 2010)

1) вакор (яд для грызунов); 2) пентамидин; 3) никотиновая кислота; 4) глюкокортикоиды; 5) тиреоидные гормоны; 6) диазоксид; 7) агонисты α -адренорецепторов; 8) агонисты β -адренорецепторов; 9) β -адреноблокаторы; 10) тиазиды; 11) дилантин; 12) α -интерферон; 13) ингибиторы протеаз (ВИЧ); 14) иммуносупрессанты (Tacrolimus); 15) опиаты; 16) атипичные антипсихотические препараты; 17) другие.

Клиника СД 1 типа

Симптомы классического СД 1 развиваются достаточно быстро.

- К клиническим симптомам относят:
- жажда (до 3-5 л/сут);
- **запах ацетона в выдыхаемом воздухе;**
- **манифестации заболевания, как правило, предшествует острое вирусное заболевание (грипп, корь, краснуха, др.) или стресс;**
- кожный зуд;
- никтурия;
- ночной энурез (у детей);
- плохое заживление ран;
- подиурия;
- **развивается в молодом или детском возрасте;**
- резкое похудение
- фурункулез, кандидоз;
- **при позднем выявлении - кетоацидотическая кома**

Клиника СД 2 типа

Как правило, развивается постепенно у лиц старше 40 лет. В течение нескольких лет больной может не ощущать типичных клинических признаков СД. Преобладают неспецифические жалобы на слабость, быструю утомляемость, снижение памяти.

К клиническим симптомам относят:

- Жажда (до 3-5 л/сут);
- Кожный зуд
- Никтурия
- Плохое заживление ран
- Полиурия
- Похудение
- Фурункулез, кандидоз
- **Инфаркт, инсульт, потеря зрения и другие осложнения как первое проявление СД – у 20-30% больных**
- **У 50% больных – немое (бессимптомное) течение СД**

Диагностические критерии сахарного диабета и других нарушений гликемии (ВОЗ, 1999–2013)

Время определения	Концентрация глюкозы, ммоль/л*	
	Цельная капиллярная кровь	Венозная плазма
Н О Р М А		
Натощак и Через 2 часа после ПГТТ	< 5,6	< 6,1
	< 7,8	< 7,8
Сахарный диабет		
Натощак** или Через 2 часа после ПГТТ** или Случайное определение***	≥ 6,1	≥ 7,0
	≥ 11,1	≥ 11,1
	≥ 11,1	≥ 11,1

****Диагноз СД** всегда следует подтверждать повторным определением гликемии в последующие дни, за исключением случаев несомненной гипергликемии с острой метаболической декомпенсацией или с очевидными симптомами.

******* При наличии классических симптомов гипергликемии.

Натощак – означает уровень глюкозы утром после предварительного голодания в течение не менее 8 часов и не более 14 часов.

Случайное – означает уровень глюкозы в любое время суток вне зависимости от времени приема пищи.

Диагностические критерии сахарного диабета и других нарушений гликемии (ВОЗ, 1999–2013)

Время определения	Концентрация глюкозы, ммоль/л*	
	Цельная капиллярная кровь	Венозная плазма
НОРМА		
Натощак и Через 2 часа после ПГТТ	< 5,6	< 6,1
	< 7,8	< 7,8
Нарушенная толерантность к глюкозе		
Натощак (если определяется) и Через 2 часа после ПГТТ	< 6,1	< 7,0
	≥ 7,8 и < 11,1	≥ 7,8 и < 11,1
Нарушенная гликемия натощак		
Натощак и Через 2 часа после ПГТТ (если определяется)	≥ 5,6 и < 6,1	≥ 6,1 и < 7,0
	< 7,8	< 7,8

ПГТТ – пероральный глюкозотолерантный тест. Проводится в случае сомнительных значений гликемии для уточнения диагноза.

Пероральный глюкозотолерантный тест

ПГТТ следует проводить утром на фоне не менее чем 3-дневного неограниченного питания (более 150 г углеводов в сутки) и обычной физической активности.

Тесту должно предшествовать ночное голодание в течение 8–14 часов (можно пить воду). Последний вечерний прием пищи должен содержать 30–50 г углеводов.

После забора крови натощак испытуемый должен не более чем за 5 мин выпить 75 г безводной глюкозы или 82,5 г моногидрата глюкозы, растворенных в 250–300 мл воды. Для детей нагрузка составляет 1,75 г безводной глюкозы (или 1,925 г моногидрата глюкозы) на кг массы тела, но не более 75 г (82,5 г).

В процессе теста не разрешается курение. Через 2 часа осуществляется повторный забор крови.

ОСТРЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Диабетический кетоацидоз

ДКА – требующая экстренной госпитализации острая декомпенсация СД, с гипергликемией (уровень глюкозы плазмы $> 13,9$ ммоль/л), гиперкетонемией (> 5 ммоль/л), кетонурией ($\geq ++$), метаболическим ацидозом ($\text{pH} < 7,3$) и различной степенью нарушения сознания или без нее.

Основная причина: абсолютная или выраженная относительная инсулиновая недостаточность.

Клиническая картина

Полиурия, жажда, признаки дегидратации и гиповолемии (снижение АД, возможна олиго- и анурия), слабость, отсутствие аппетита, тошнота, рвота, запах ацетона в выдыхаемом воздухе, головная боль, одышка, в терминальном состоянии дыхание Куссмауля, нарушения сознания – от сонливости, заторможенности до комы.

Часто – абдоминальный синдром (ложный «острый живот», диабетический псевдоперитонит) – боли в животе, рвота, напряжение и болезненность брюшной стенки, парез перистальтики или диарея.

Диабетический кетоацидоз

Лабораторные изменения: диагностика и дифференциальная диагностика

Общий клинический анализ крови	Лейкоцитоз: < 15000 – стрессовый, > 15000 – инфекция
Общий анализ мочи	Глюкозурия, кетонурия, протеинурия (непостоянно)
Биохимический анализ крови	Гипергликемия, гиперкетонемия Повышение креатинина (непостоянно; чаще указывает на транзиторную «пре-ренальную» почечную недостаточность, вызванную гиповолемией) Транзиторное повышение трансаминаз и креатинфосфокиназы (протеолиз) Na⁺ чаще нормальный, реже снижен или повышен K⁺ чаще нормальный, реже снижен, при ХБП ≥С3 может быть повышен Умеренное повышение амилазы (не является признаком о. панкреатита)
КЩС	Декомпенсированный метаболический ацидоз

Диабетический кетоацидоз

Классификация по степени тяжести

Классификация ДКА по степени тяжести

Показатели	Степень тяжести ДКА		
	легкая	умеренная	тяжелая
Глюкоза плазмы (ммоль/л)	> 13	> 13	> 13
рН артериальной крови	7.25 – 7.30	7.0 – 7.24	< 7.0
Бикарбонат сыворотки (ммоль/л)	15 – 18	10 – 15	< 10
Кетоновые тела в моче	+	++	+++
Кетоновые тела в сыворотке	↑↑	↑↑	↑↑↑↑↑↑
Осмолярность плазмы (мосмоль/л)*	Варьирует	Варьирует	Варьирует
Анионная разница**	> 10	> 12	> 14
Нарушение сознания	Нет	Нет или сонливость	Сопор/кома

* Расчет см. раздел Гиперосмолярное гипергликемическое состояние.

** Анионная разница = $(\text{Na}^+) - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-)$ (ммоль/л).

Диабетический кетоацидоз

Лабораторный мониторинг

- Экспресс-анализ гликемии – ежечасно до снижения уровня глюкозы плазмы до 13 ммоль/л, затем 1 раз в 3 ч.
- Анализ мочи на кетоновые тела – 2 раза в сутки в первые 2 суток, затем 1 раз в сутки.
- Общий анализ крови и мочи: исходно, затем 1 раз в 2 суток.
- Na⁺, K⁺ сыворотки: минимум 2 раза в сутки, при необходимости каждые 2 часа до разрешения ДКА, затем каждые 4–6 часов до полного выздоровления.
- Биохимический анализ крови: мочевины, креатинина, хлориды, бикарбонат, желательного, лактата – исходно, затем 1 раз в 3 суток, при необходимости – чаще.
- Газоанализ и pH (можно венозной крови): 1–2 раза в сутки до нормализации КЩС.

ОСТРЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Гиперосмолярное гипергликемическое состояние (ГГС)

ГГС – острая декомпенсация СД, с резко выраженной гипергликемией (как правило, уровень глюкозы плазмы > 35 ммоль/л), высокой осмолярностью плазмы и резко выраженной дегидратацией, при отсутствии кетоза и ацидоза.

Основная причина: выраженная относительная инсулиновая недостаточность + резкая дегидратация.

Клиническая картина: выраженная полиурия (впоследствии часто олигурия), выраженная жажда (у пожилых может отсутствовать), выраженные симптомы дегидратации и гиповолемии: сниженный тургор кожи, тахикардия, позднее – артериальная гипотония, затем нарастание недостаточности кровообращения, Запах ацетона и дыхания Куссмауля нет.

Особенность клиники ГГС – полиморфная неврологическая симптоматика (судороги, дизартрия, двусторонний спонтанный нистагм, гипер- или гипотонус мышц, парезы и параличи; гемианопсия, вестибулярные нарушения и др.), которая не укладывается в какой-либо четкий синдром, изменчива и исчезает при нормализации осмолярности.

Гиперосмолярное гипергликемическое состояние (ГГС). Лабораторные изменения.

Лабораторные изменения: диагностика и дифференциальная диагностика

Общий клинический анализ крови	Лейкоцитоз: < 15000 – стрессовый, > 15000 – инфекция
Общий анализ мочи	Массивная глюкозурия, протеинурия (непостоянно); кетонурии нет
Биохимический анализ крови	Крайне высокая гипергликемия, кетонемии нет Высокая осмолярность плазмы: > 320 мосмоль/л Повышение креатинина (непостоянно; чаще всего указывает на транзиторную почечную недостаточность, вызванную гиповолемией) Уровень Na^+ повышен* Уровень K^+ нормальный, реже снижен, при ХБП $\geq$ С3 может быть повышен
КЩС	Ацидоза нет: pH > 7,3, бикарбонат > 15 ммоль/л, анионная разница < 12 ммоль/л

ОСТРЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Молочнокислый ацидоз (лактатацидоз)

Лактатацидоз – метаболический ацидоз с большой анионной разницей (≥ 10 ммоль/л) и уровнем молочной кислоты в крови > 4 ммоль/л (по некоторым определениям – более 2 ммоль/л).

Основная причина – повышенное образование и снижение утилизации лактата и гипоксия.

Провоцирующие факторы при СД

- Прием бигуанидов, выраженная декомпенсация СД, любой ацидоз, включая ДКА, почечная или печеночная недостаточность, злоупотребление алкоголем, тканевая гипоксия

Клиническая картина: миалгии, не купирующиеся анальгетиками, боли в сердце, не купирующиеся антиангинальными средствами, боли в животе, головные боли, тошнота, рвота, слабость, адинамия, артериальная гипотония, тахикардия, одышка, впоследствии дыхание Куссмауля, нарушение сознания от сонливости до комы.

Лактацидоз. Лабораторные изменения.

Лабораторные изменения: диагностика и дифференциальная диагностика

Биохимический анализ крови	Лактат $> 4,0$ ммоль/л, реже 2,2 – 4 ммоль/л Гликемия: любая, чаще гипергликемия Часто — повышение креатинина, гиперкалиемию
КЩС	Декомпенсированный метаболический ацидоз: $\text{pH} < 7,3$, уровень бикарбоната в сыворотке ≤ 18 ммоль/л, анионная разница $\geq 10 - 15$ ммоль/л (с коррекцией на гипоальбуминемию)

Методы определения глюкозы в крови

- Наиболее часто используются энзиматические методы (глюкозооксидазный) как для лабораторного использования, так и в средствах самоконтроля. Они отличаются быстротой и точностью определения.
- Гексокиназный и глюкоздегидрогеназный методы используются как референсные.
- Редукционные методы (Сомоджи-Нельсона, железацианидный), а также ортотолуидиновый метод постепенно выходят из практики.

Глюкозурия

- **Гликозурия, или глюкозурия** — наличие глюкозы в моче. В норме моча не содержит глюкозы, поскольку почки способны реабсорбировать (возвращать в кровоток) весь объём глюкозы, прошедший через почечный клубочек в просвет канальцев нефрона.
- Проксимальные канальцы способны реабсорбировать лишь ограниченное количество глюкозы.
- Когда гликемия превышает некоторый критический уровень (обычно 8,8-10,0 ммоль/л), проксимальные канальцы оказываются «перегруженными» и весь излишек глюкозы попадает во вторичную (выделяемую в мочевой пузырь) мочу.
- Эта критическая точка получила условное название «почечный порог». Он индивидуален для каждого человека, но, как правило, укладывается в вышеуказанный диапазон концентрации глюкозы крови.
- Почечный порог может быть индивидуально снижен или повышен

Определение иммунореактивного инсулина

- Можно использовать для дифференциальной диагностики СД 1 и 2 у больных, не получающих инсулинотерапию.
- Наиболее часто его применяют для выявления инсулином.
- Определение ИРИ используется и в научных целях для оценки степени инсулинорезистентности и функциональной активности (β -клеток по индексам различных математических моделей, например НОМА (homeostasis model assessment):



Вопросы