

# *Проблемы скрининга пациентов с диабетом: современные подходы и новые маркеры*

***Л.И. Станкевич***

*К.М.Н.*

*Медицинский Директор*

*Gontard Group, More Solutions, Москва*

*Labexa Laboratory Group, France*

*РАМЛД  
6-7 Сентября, 2017  
Барнаул*

## ● ГЛЮКОЗА – НАРКОТИК?



- сахар вызывает привыкание и является наркотическим средством подобно кокаину(!?)\*
- эффект от употребления углевода сахарозы подобен влиянию наркотического вещества:  
он изменяет настроение, стимулирует чувство наслаждения, и провоцирует человека на поиск сладкого \*

*\* Twitter, Facebook со ссылкой на Seint Luke Institute (США); Lahey Health; British Journal of Sports Medicine*

- сахар действительно является наркотическим веществом, но его действие, в отличие от кокаина, слабо и сравнимо с эффектом от никотина.\*

*\* Robert Lustig, Калифорнийский Университет*

ВОЗ разработала два уровня для максимального суточного потребления сахара:

- «мягкая» норма - **не более 10%** от общей потребности в энергии
- «жесткая» норма - **не более 5%** от общей потребности в энергии

Рекомендации Американской ассоциации сердца (АНА, American Heart Association):

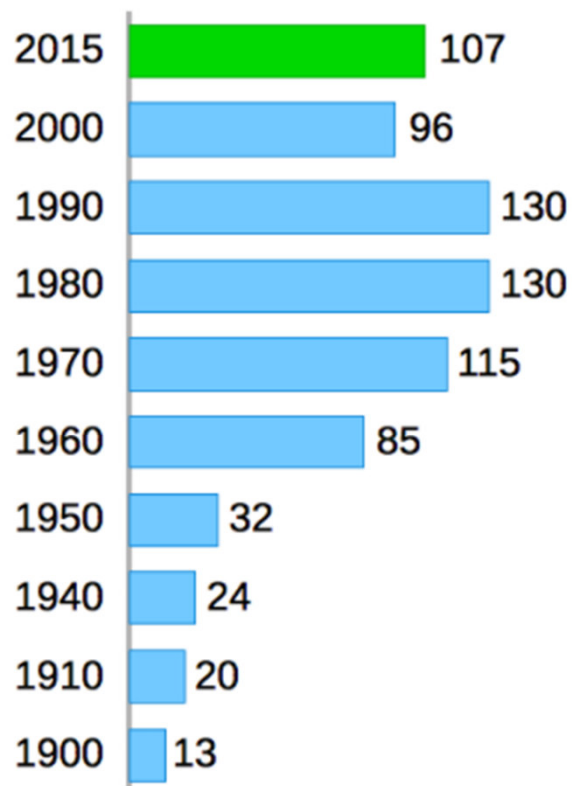
- для женщин – **до 24 граммов** в сутки
- для мужчин – **до 36 граммов** в сутки



- Начиная со второй половины 20 века сахар стал одним из самых значимых продуктов питания в развитых странах, обеспечивая **более 10%** дневного рациона калорий

mhLife.ru 2013-2017

### Динамика в России



1900 и 1910 гг. — Российская империя,  
1940 и 1950 гг. — СССР,  
с 1960 г. — РСФСР и Российская Федерация

### Сравнение по странам



Данные по России за 2015 г., по другим странам — за 2011-2013 гг.

# Диабет: глобальная статистика

2015



2015: каждый 11-ый  
взрослый - диабетик...

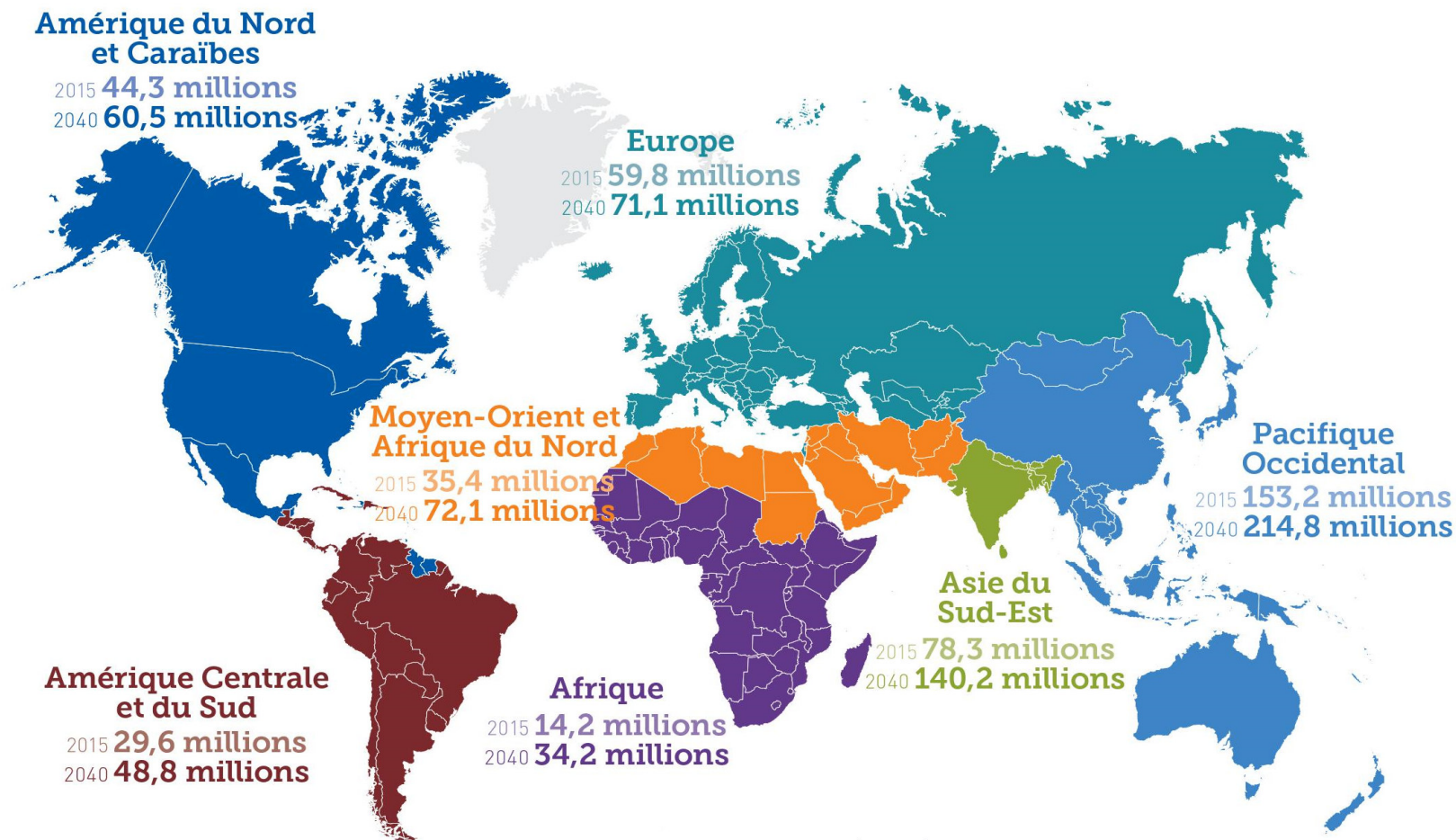
Это много или мало?

2040: один из 10 взрослых будет иметь диагноз диабет!

2040



# Диабет: глобальная статистика



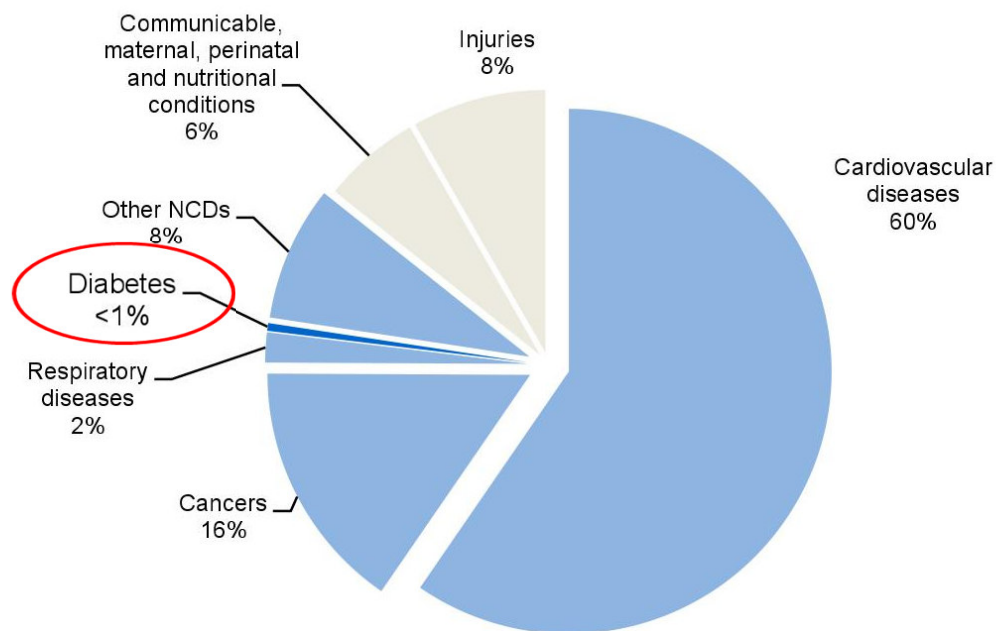
По глобальным оценкам ВОЗ в 2010 году диагноз «диабет» имело около **235 миллионов** человек и ожидается, что к 2030 году их число удвоится и составит около **438 миллионов**

- ВОЗ предполагает, что диабет станет **7-й по значимости причиной смерти** к 2030.

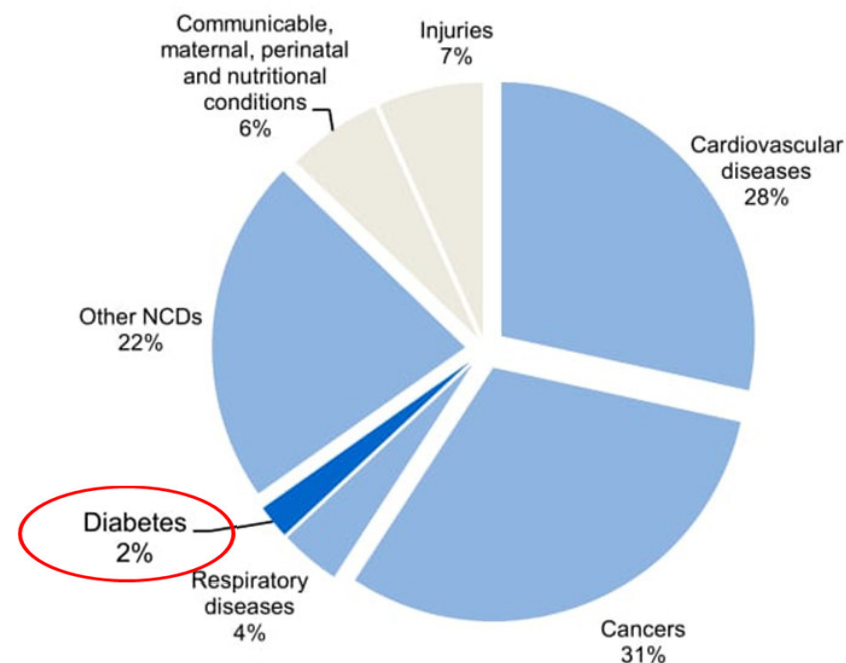
# Диабет: глобальная статистика

Относительный показатель смертности  
(% от суммарного числа смертей, все возраста)\*

## Россия



## Франция



По данным ВОЗ, в 2016 году в **России смертность** от сахарного диабета среди населения в возрасте 30 – 69 лет была **выше в 2 раза**, чем за аналогичный период во Франции!

\*Diabetes country profiles 2016 <http://www.who.int/diabetes/country-profiles/fra>

# Диабет: глобальная статистика

- В России более **4,5 миллионов** человек с диагнозом диабет\*

\* По данным статистики Российского агентства медико-социальной информации для Министерства здравоохранения РФ

- Между тем, результаты контрольно-эпидемиологических исследований, проведенных ФГБУ Эндокринологический научный центр (ЭНЦ) МЗ РФ в период с 2002 по 2010 г., показали, что истинная численность больных СД в России приблизительно в 3-4 раза больше официально зарегистрированной и достигает **9 – 10 млн.** человек, что составляет около 7% населения



# Диабет 2 типа: мировая проблема!

- Диабет **2 типа** преобладает и составляет **более 90%** зарегистрированных случаев

*\* По данным Государственного регистра больных сахарным диабетом на январь 2016г*

- В высокоразвитых странах до **91% взрослых** страдают от диабета **2 типа**. По оценкам Международной Федерации Диабета, 193 миллиона человек с диабетом не диагностированы и, следовательно, имеют высокий риск развития осложнений\*

*\* International Diabetes Federation (IDF). Diabetes Atlas 7th Edition (2015)*

- У каждого 15-го взрослого есть нарушение толерантности к глюкозе и один из 7 детей рожден от мамы с гестационным диабетом. Эти два фактора ассоциированы с повышенным риском развития впоследствии диабета **2-го типа**\*

*\* International Diabetes Federation (IDF). Diabetes Atlas 7th Edition (2015)*

# Диабет: мировая проблема!

- Количество заболеваний неуклонно растет

- Увеличивается число случаев диабета у детей до 14 лет

- В этой статистике ключевую роль играет сахарный  
диабет 2 типа

# Маркеры мониторинга глюкозы

- Исторически усилия клиницистов сфокусированы на том, чтобы поддерживать у пациента **нормальный уровень глюкозы**, что помогает **снизить смертность** из-за последствий диабета

- **Мониторинг концентрации глюкозы** – ключевой момент в ведении пациентов с диабетом, который может помочь **предотвратить развитие патологических процессов**

- Эффективное ведение **диабета** возможно только при использовании **надежных маркеров** мониторинга глюкозы

- **Маркеры** мониторинга глюкозы должны использоваться и для **скрининга** на диабет!

# Маркеры мониторинга глюкозы и диагноза Диабет

- Исторически критерием диагноза был повышенный уровень глюкозы натощак (персистирующий)
- Из-за недостаточной надежности отдельного определения глюкозы стали применять тест толерантности к глюкозе
- В 2000 году ВОЗ определила критерии диагностики диабета с использованием этих методов:

## КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ ДИАБЕТА

1. Симптомы диабета (полиурия, полидипсия, необъяснимая потеря веса) плюс спонтанно выявленный (независимо от приема пищи) уровень глюкозы 11,1 ммоль/л (200 мг/дл)

**или**

2. Уровень глюкозы натощак (не менее 8 часов после последнего приема пищи) 7,0 ммоль/л (126 мг/дл)

**или**

3. Глюкоза через 2 часа после нагрузки (эквивалент 75г сухой глюкозы, растворенной в воде) 11,1 ммоль/л (200 мг/дл)

В отсутствие однозначной гипергликемии эти критерии должны быть подтверждены повторным тестированием в другой день.

# Маркеры мониторинга глюкозы и диагноза Диабет

- «Расширенный» тест толерантности к глюкозе используется для выявления риска развития **гипогликемии**

## РАСШИРЕННЫЙ ТЕСТ ТОЛЕРАНТНОСТИ К ГЛЮКОЗЕ:

1. Измерение уровня глюкозы натощак (не менее 8 часов после последнего приема пищи)
2. Нагрузка: эквивалент 75г сухой глюкозы, растворенной в воде
3. Измерение уровня глюкозы через:  
30 минут, 1 час, 1,5 часа, 2 часа, 2,5 часа, 3 часа, 4 часа, 4,5 часа и 5 часов после нагрузки
4. Интерпретация: результат  $< 3$  ммоль/л согласуется с реактивной гипогликемией и требует контроля

# Маркеры мониторинга глюкозы и диагноза Диабет

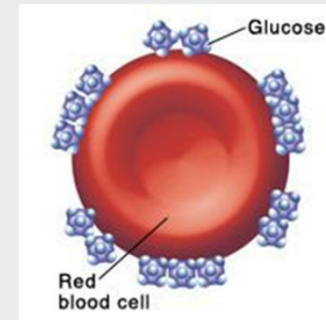
## *Недостатки измерения глюкозы:*

- Низкая прогностическая значимость (ненадежный маркер)
- Значительное влияние на результат преаналитического этапа
- Существенная аналитическая вариабельность и биологическая изменчивость

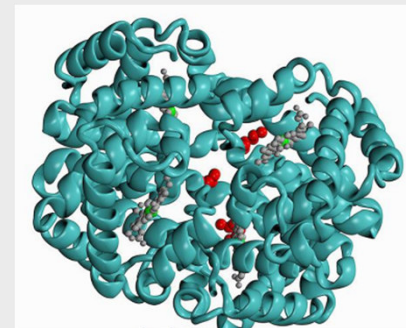
# Маркеры мониторинга глюкозы и диагноза Диабет

## *HbA1c*

- **HbA1c** – показатель количества глюкозы, связанной с гемоглобином (Hb) в эритроците – маркер мониторинга глюкозы крови



- Образование **HbA1c** происходит в результате посттранскрипционного неферментативного присоединения глюкозы к N-концевым участкам  $\beta$ -цепей гемоглобина А (аминокислоте валин)



# Маркеры мониторинга глюкозы и диагноза Диабет

## *Почему HbA1c?*

- Лучший индекс гликемического контроля, чем глюкоза натощак, и лучшая идентификация риска для долгосрочных осложнений (DCCT / UKPDS)
- Получаемые результаты стандартизированы и приведены в соответствие с NGSP/IFCC; измерение глюкозы в меньшей степени стандартизировано
- Существенно меньше аналитическая вариабельность: CV внутри и между лабораториями составляют 2% и 3,5%, соответственно  
Существенно ниже биологическая изменчивость (↓CV)
- Менее строгие требования к преаналитическому этапу: отсутствует необходимость во взятии крови натощак или в строго определенное время



# Маркеры мониторинга глюкозы и диагноза Диабет

## *HbA1c: История*

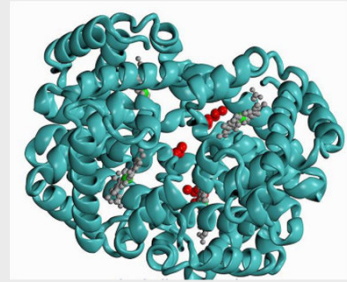
- До 1993 года гликированный гемоглобин использовали только для наблюдения среднего уровня глюкозы у пациентов с диабетом 1 типа без каких-либо критериев и клинических ассоциаций с риском и исходом заболевания
- DCCT (1993) для пациентов с диабетом 1 типа определило:
  - HbA1c – индикатор среднего уровня глюкозы в крови
  - его уровень связан с уровнем риска развития осложнений диабета (интенсивный контроль уровня глюкозы значительно снижает риск долгосрочных осложнений)
  - оптимальный уровень HbA1c – это цель терапии
- ADA\* определило:
  - уровень HbA1c 7% (DCCT/NGSP) - целевое значение терапии
  - Уровень HbA1c 8% (DCCT/NGSP) - критерий для смены терапии

\* American Diabetes Association, ADA

# Маркеры мониторинга глюкозы и диагноза Диабет

## Стандарты HbA1c для мониторинга

- Анализ HbA1c является точным инструментом для измерения хронического высокого гликемического уровня и хорошо коррелирует с риском осложнений диабета (DCCT/UKPDS, 1993)



Рекомендации по терапии	IFCC* (ммоль/моль)	% NGSP
Референсные значения	20 – 42	4.0 – 6.0
Целевые значения при проведении лекарственной терапии (рекомендации на 2016 - 2017 г.)	53	7.0
Терапия с ограниченными изменениями (предыдущая рекомендация ADA)	64	8.0

*\* Braga F, Dolci A, Montagnana M, et al. Reevaluation of biological variation of glycated hemoglobin (Hb A 1c) using an accurately designed protocol and an assay traceable to the IFCC reference system. Clin Chim Acta 2011;412:1412-1416*

# Маркеры мониторинга глюкозы и диагноза Диабет

## *HbA1c: новый подход*

- **2009г.** Международный экспертный комитет определил роль HbA1c в постановке **диагноза диабета**:  
**HbA1c  $\geq 6,5\%$**  (48 ммоль/моль) – диагностический cut-off  
HbA1c 6,0-6,4% - не исключен повышенный риск развития диабета

- **2010г.** ADA принимает\*:  
**HbA1c  $\geq 6,5\%$**  (48 ммоль/моль) – диагностический уровень  
HbA1c 5,7-6,4% - не исключен повышенный риск развития диабета

\* - для диабета 2 типа

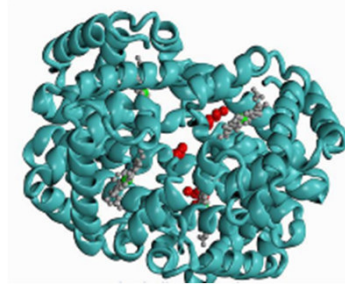
# Маркеры мониторинга глюкозы и диагноза Диабет

## *HbA1c: новый подход*

- ВОЗ в итоге определила следующее:
  - **HbA1c** может использоваться в качестве **диагностического теста** при условии стандартизированного исследования в соответствии с международными референсными значениями и в отсутствие интерферирующих факторов
  - **HbA1c 48 ммоль/моль (6,5%)** – уровень cut-off для **диагноза диабета**
  - Значения менее 48 ммоль/моль (6,5%) не исключают наличия диабета, диагностированного с помощью измерения глюкозы крови.

# Маркеры мониторинга глюкозы и диагноза Диабет

## *HbA1c: как использовать?*



Скрининг

Диагностика

Мониторинг

•ВОЗ, International Expert Committee (2009), ADA (Американская диабетическая Ассоциация) пришли к выводу, что диагноз диабет 2-го типа должен быть выставлен при значении гликированного гемоглобина:

**$HbA1c \geq 6.5\%$  (48 mmol/mol)**

# Маркеры мониторинга глюкозы и диагноза Диабет

## *HbA1c для скрининга:*

- Для алгоритма скрининга важно определить «серую зону». Пациенты с HbA1c ниже этого диапазона могут все еще быть в опасности в зависимости от присутствия других факторов риска диабета.
- International Expert Committee\* (2009) пришел к выводу, что для постановки диагноза «диабет» cut-off должен составлять: HbA1c  $\geq$  6,5% (48 ммоль/моль). Пациентов с показателями HbA1c от 6,0% до 6,4% (42-47 ммоль/моль) следует учитывать высокий риск развития и прогрессирования диабета
- Организацией ADA также были приняты значения HbA1c  $\geq$  6,5% (48 ммоль/моль) для диагностики диабета и 5,7% - 6,4% (39-47 ммоль/моль) для определения категории пациентов с повышенным риском развития диабета в будущем.

\* *Diabetes Care* 2009 Jul; 32(7): 1327-1334. <https://doi.org/10.2337/dc09-9033>

# Маркеры мониторинга глюкозы и диагноза Диабет

## HbA1c для скрининга

- Скрининг на диабет с HbA1c показан лицам старше 45 лет (ВОЗ, ADA, IDF, EADS)\*

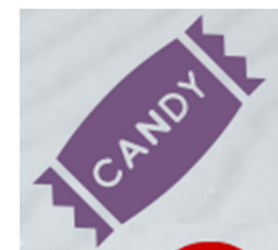
- Люди моложе 45 лет должны проходить тестирование, если они имеют избыточный вес или страдают ожирением и имеют один или несколько факторов риска\*\*

### \*\* Факторы риска:

- Низкая физическая активность
- Наличие родителей, братьев или сестер с диабетом
- Рождение не менее одного ребенка весом более 4 кг
- гестационный диабет в анамнезе
- высокое кровяное давление - 140/90 мм рт.ст. и выше или диагноз «гипертония»
- Если пациент – мужчина (?)
- Если пациент живет в мегаполисе (?)

\* International Diabetes Federation (IDF), Европейская ассоциация диабета (EADS)

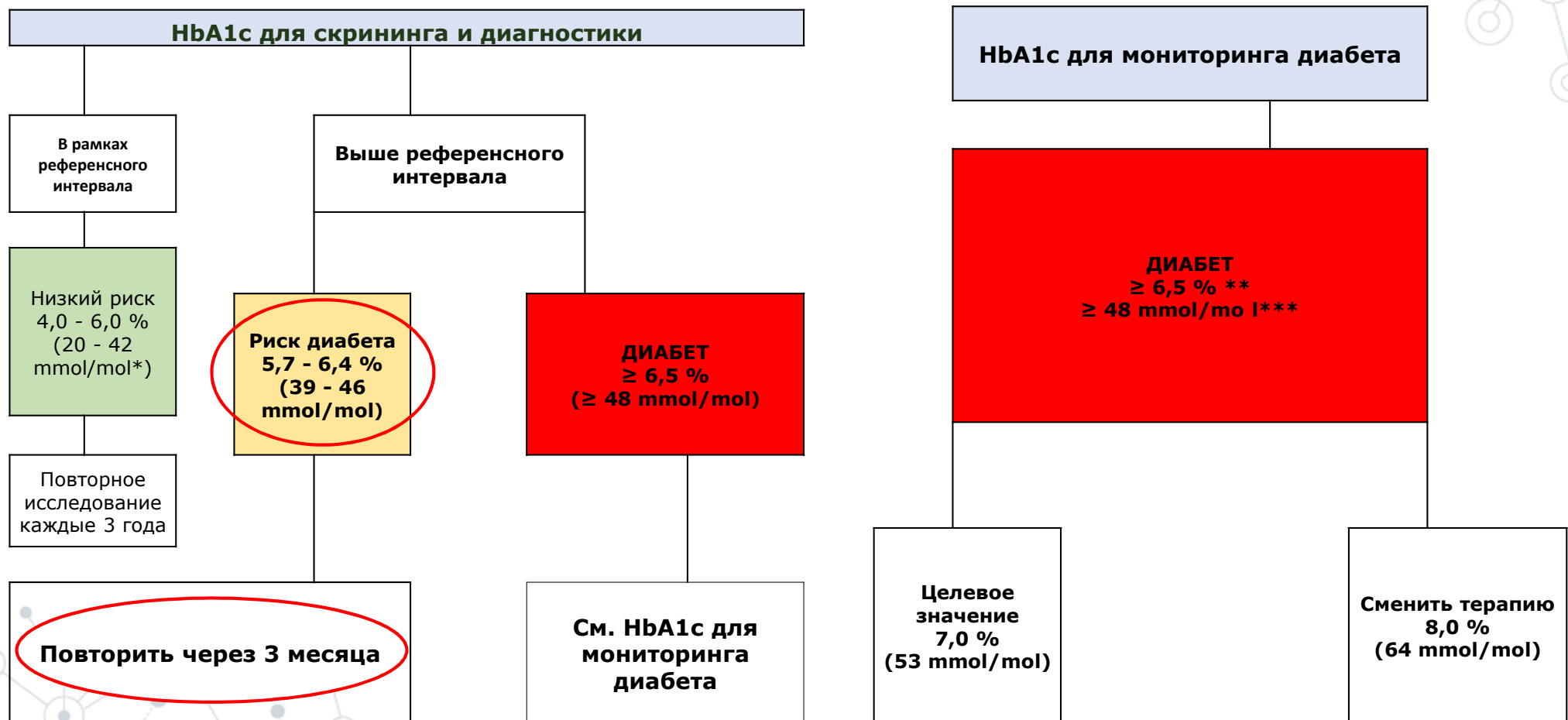
\*\* National Diabetes Information



# Маркеры мониторинга глюкозы и диагноза Диабет

## *HbA1c: как использовать?*

- Подход к анализу результатов пациентов, прошедших скрининговое тестирование или мониторинг лекарственной терапии, не может быть одинаковым

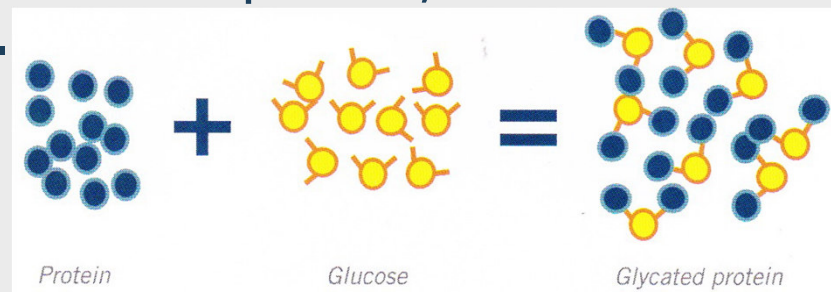




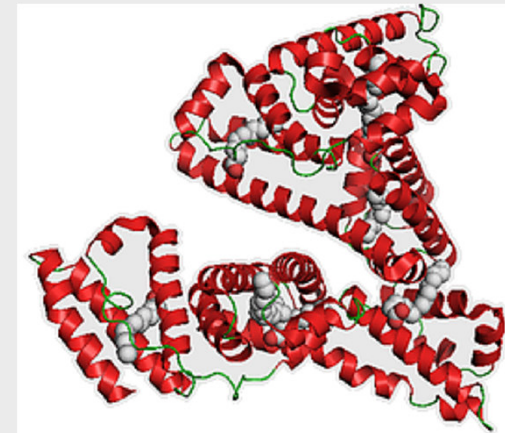
# Маркеры мониторинга глюкозы и диагноза Диабет

## *GA-новый маркер уровня гликемии*

- Белок альбумин обладает способностью необратимо связывать глюкозу, становясь, таким образом, **гликированным альбумином (GA)**.



- Гликированный альбумин представляет собой **более 80%** циркулирующих **гликированных белков**. Высокая концентрация в плазме крови и короткий период полувыведения делают гликированный альбумин **среднесрочным показателем гликемии** за предыдущие три недели (21 день).



# Маркеры мониторинга глюкозы и диагноза Диабет

## *GA-новый маркер уровня гликемии*

- Молекула GA является **патогенным** агентом при диабете: высокий уровень GA индуцирует необратимое повреждение клеток и тканей, являясь ключевым фактором микро- и макроваскулярной патологии.

*Таким образом, GA может быть **маркером кардиоваскулярных осложнений** при диабете*

- Благодаря высокой аффинности к глюкозе и времени полувыведения 21 день, GA способен выявлять как гипергликемический статус так и гипогликемический.

Значимы не только повышенные, но и пониженные результаты на GA.

*Таким образом, GA может быть использован для мониторинга **и гипер- и гипогликемии***

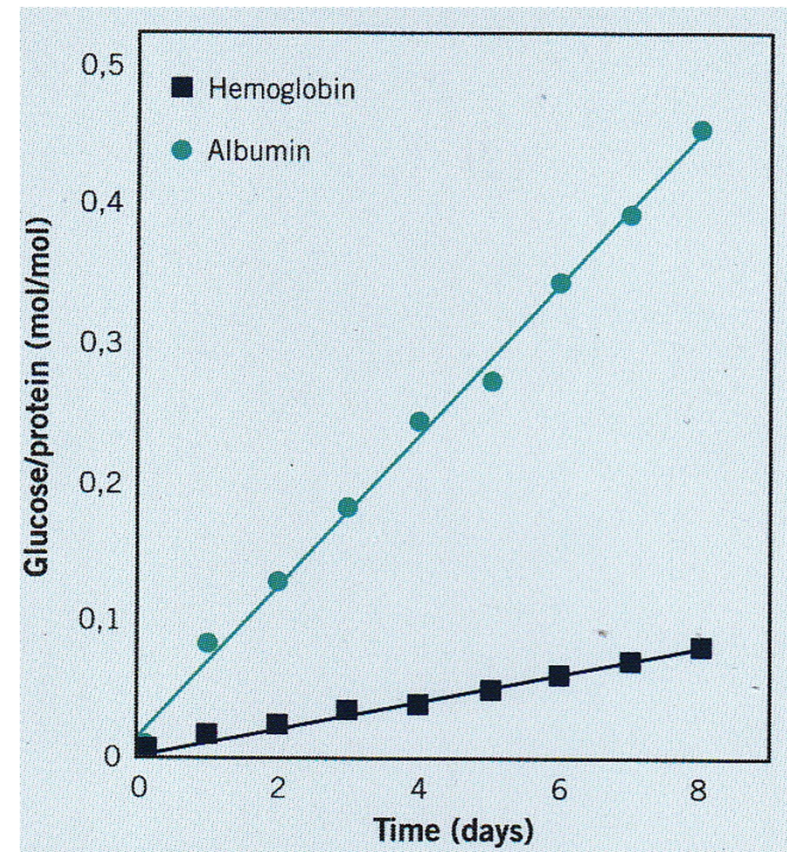
# Маркеры мониторинга глюкозы и диагноза Диабет

## *GA-возможности и преимущества*

- GA является удобным и полезным инструментом оценки степени гликирования белка, которая, в свою очередь, характеризует степень гликемии

- Скорость гликирования альбумина в 10 раз выше, чем гликирования гемоглобина

- Изменения уровня GA могут быть выявлены уже через одну неделю. *GA – полезный индикатор статуса гликемии при **выборе терапии**, в **начальной стадии терапии** и при долгосрочном **мониторинге диабета***



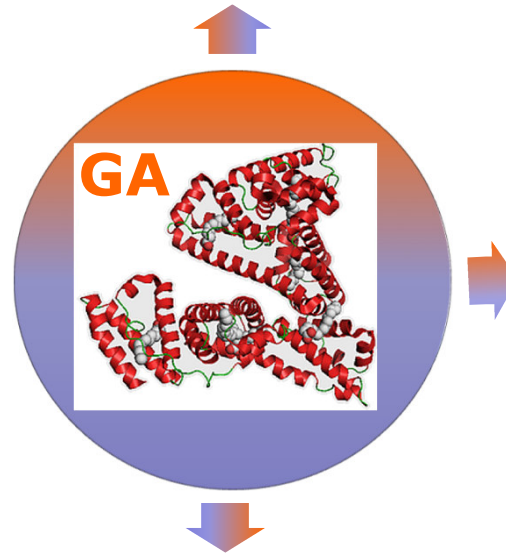
# Маркеры мониторинга глюкозы и диагноза Диабет

## GA-возможности и преимущества

- Полезен в качестве индикатора гликемического статуса у пациентов с **анемией** и **гемоглинопатиями**.

Качественные и количественные изменения гемоглобина, также как и нарушения эритропоэза, не влияют на уровень GA

- Не зависит от железодефицита, что позволяет женщинам с **гестационным диабетом** поддерживать более строгий контроль гликемии, что важно для снижения риска осложнений у матери и плода



- Является надежным маркером гликемического контроля при **диабетической нефропатии**, поскольку он не зависит от наличия анемии, периода полувыведения RBC и введения эритропоэтина

- Биомаркер для мониторинга диабета и гликемического контроля у **новорожденных**, т.к. HbA1c не отражает должным образом гликемический статус из-за высокого уровня фетального гемоглобина (до 80% HbF)

# Маркеры мониторинга глюкозы и диагноза Диабет

## *GA-метод измерения*

- Для исследования GA применяется колориметрический энзиматический количественный анализ с альбумин-специфическими протеазами

- Расчет GA – в % соотношении к уровню альбумина:

*Измерение общего альбумина(г/л)*

*Измерение гликированного альбумина (г/л)*



$$\mathbf{GA\% = 2,9 + 87,719 \cdot (Glyco Alb(г/л) / Total Alb(г/л))}$$

*Результат GA% полностью коррелирует с результатами, полученными методом HPLC*

# Маркеры мониторинга глюкозы и диагноза Диабет

## Гликированный альбумин -

*данные клинических исследований у разных категорий пациентов*

- В настоящее время GA используется в некоторых странах, таких как Япония и Южная Корея, для **скрининга** диабета, **стратификации** и классификации **риска развития диабета** и для ведения **терапии**

### References

**1)** T. Araki, Y. Ishikawa, H. Okazaki, Y. Tani, S. Toyooka, M. Satake, U. Miwa, K. Tadokoro, Introduction of glycated albumin measurement for all blood donors and the prevalence of a high glycated albumin level in Japan. *J. Diabetes Investig.* 3(6), 492–497 (2012)

**2)** M. Ai, S. Otokozawa, E.J. Schaefer, B.F. Asztalos, K. Nakajima, P. Shrader, S. Kathiresan, J.B. Meigs, G. Williams, D.M. Nathan, Glycated albumin and direct low density lipoprotein cholesterol levels in type 2 diabetes mellitus. *Clin. Chim. Acta* 406(1-2), 71–74 (2009)

**3)** N. Furusyo, T. Koga, M. Ai, S. Otokozawa, T. Kohzuma, H. Ikezaki, E.J. Schaefer, J. Hayashi, Utility of glycated albumin for the diagnosis of diabetes mellitus in a Japanese population study: results from the Kyushu and Okinawa Population Study (KOPS). *Diabetologia* 54(12), 3028–3036 (2011)

**4)** N. Furusyo, T. Koga, M. Ai, S. Otokozawa, T. Kohzuma, H. Ikezaki, E.J. Schaefer, J. Hayashi, Plasma glycated albumin level and atherosclerosis: results from the Kyushu and Okinawa Population Study (KOPS). *Int. J. Cardiol.* 167(5), 2066–2072 (2013)

# Маркеры мониторинга глюкозы и диагноза Диабет

## *GA-референсные значения*

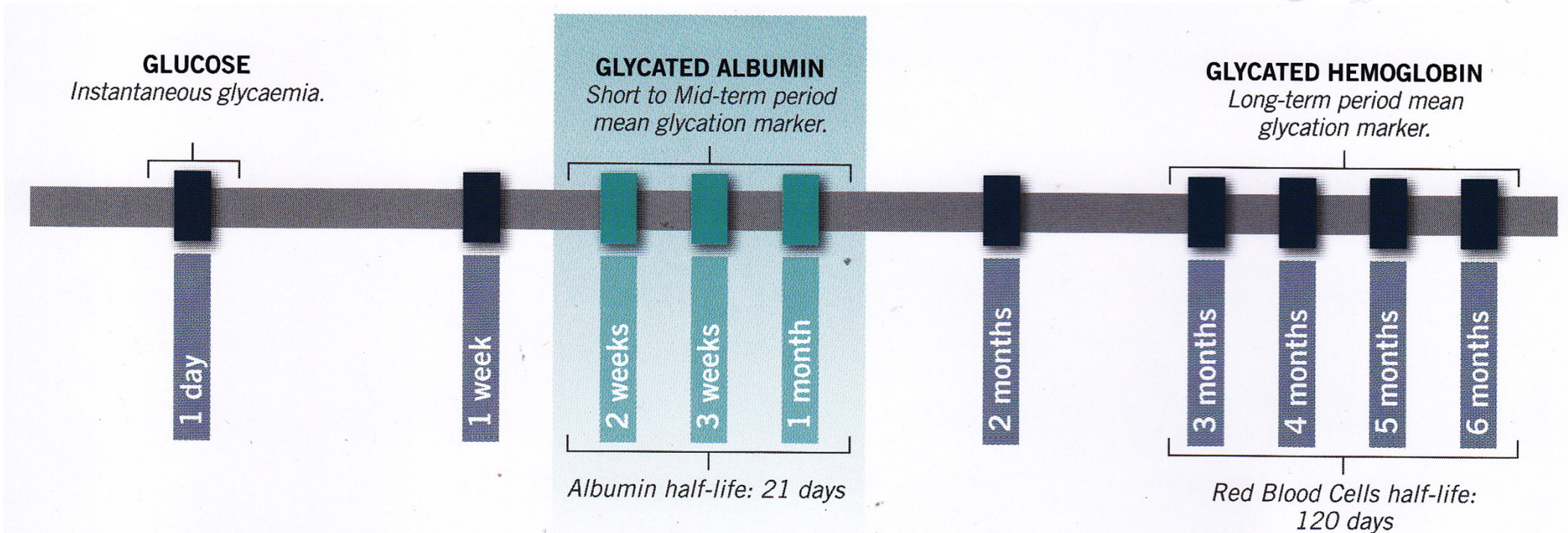
Здоровые	GA, %	п.	Источник*
	<15,6	3,142,794	1
	<b>13,2 ± 1,4</b>	М: 401	2
	<b>13,5 ± 1,5</b>	Ж: 494	2
	<15,5	1575	3
	< 15,0	1575	4

Преддиабет (критерии ADA)	< 18,3	3,142,794	1
	<b>15,5 – 18,3</b>	1575	2
	<b>15,0 – 16,9</b>	1575	4

Диабет	<b>18,9 ± 5,4</b>	М: 401	2
	<b>18,9 ± 5,5</b>	Ж: 494	2
	>15,5	1575	3
	>16,9	1575	4

# Маркеры мониторинга глюкозы и диагноза Диабет

## Сравнительный анализ



Показатель уровня гликемии в конкретный день и в конкретной пробе

Маркер гликирования в среднесрочном периоде (от 2-х недель до 1-го месяца)

Маркер гликирования в долгосрочном периоде (от 3-х недель до 6 месяцев)



# Спасибо за внимание!



За дополнительной информацией обращаться:

Любовь Станкевич — [Istankevich@gontardcie.com](mailto:Istankevich@gontardcie.com)