

Guidelines and Recommendations for Laboratory Analysis in the Diagnosis and Management of Diabetes Mellitus

David B. Sacks, M. Sue Kirkman, Mark Arnold, Ake Lernmark, George L. Bakris, Boyd E. Metzger, David E. Bruns, David M. Nathan, Andrea Rita Horvath

Руководство и рекомендации по лабораторным исследованиям при диагностике и лечении сахарного диабета*

Данное руководство посвящено преимущественно лабораторным исследованиям при диабете. В нем не затрагиваются вопросы, связанные с клиническим ведением больных диабетом, которому посвящены руководства Американской диабетической ассоциации (ADA). В тексте представлены рекомендации¹, значимость которых оценена экспертами в соответствии с новой системой градации качества данных и степени убедительности рекомендаций.

Список сокращений

aAT – аутоантитела
 ДКА – диабетический кетоацидоз
 СД – сахарный диабет
 ААСС – Американская Ассоциация клинической химии
 ADA – Американская диабетическая ассоциация
 BMI – индекс массы тела
 CV – коэффициент вариации
 DCCT – Клиническое исследование по контролю диабета и его осложнений (The Diabetes Control and Complications Trial)
 GDM – СД беременных
 GHb – гликированный гемоглобин
 FPG – уровень глюкозы крови натощак
 IDF – Международная диабетическая федерация
 ISO – International Organization for Standardization
 NCCLS – Национальный комитет по клиническим и лабораторным стандартам, переименован в CLSI, Clinical and Laboratory Standards Institute
 NGSP – национальная программа по стандартизации определения гликированного гемоглобина, National Glycohemoglobin Standardization Program
 OGTT – пероральный тест на толерантность к глюкозе
 POC – point of care
 SMBG – самомониторинг глюкозы крови
 WHO – Всемирная организация здравоохранения, ВОЗ

Таблица 1.

Классификация диабета

I. диабет 1 типа
А. аутоиммунный
В. идиопатический
II. диабет 2 типа
III. другие специфические типы
А. генетический дефект функции β -клеток
В. генетический дефект действия инсулина
С. экзокринные болезни поджелудочной железы
Д. эндокринопатии
Е. побочное действие лекарственных препаратов или иных соединений
Ф. инфекции
Г. редкие формы иммуноопосредованного диабета
Н. другие генетические синдромы, в некоторых случаях ассоциированные с диабетом
IV. диабет беременных

Понятие «сахарный диабет» (СД) включает в себя группу метаболических нарушений метаболизма углеводов, приводящих к гипергликемии (табл. 1). [1]. СД 1 типа, ранее известный как инсулин-зависимый сахарный диабет (IDDM) или ювенильный сахарный диабет, обычно возникает вследствие аутоиммунного разрушения островковых

* Перевод РАМЛД. Публикуется с сокращениями.

¹ В публикуемом изложении Руководства приведены только рекомендации, отмеченные наивысшим рейтингом

β -клеток поджелудочной железы, после чего поджелудочная железа оказывается неспособной синтезировать и секретировать инсулин [2]. Причиной СД 2 типа, ранее известного как инсулин независимый сахарный диабет (NIDDM) или диабет взрослых, чаще всего бывает сочетание инсулинорезистентности и неадекватной секреции инсулина [3,4]. СД беременных (GDM) развивается приблизительно у 7% (5%–15%) беременных женщин (признаки его обычно исчезают после родов), является основным фактором риска последующего развития СД 2 типа. Другие типы диабета возникают реже. Наиболее распространен СД 2 типа, доля которого в развитых странах составляет 85–95% случаев.

По оценкам специалистов, сегодня распространенность СД составляет приблизительно 250×10^6 и должна достичь 380×10^6 к 2025 году [6]. По данным обследования, проводившегося в 2005–2006 гг., распространенность диабета у жителей США в возрасте ≥ 20 лет составляет 12,9%. Число больных диабетом в Азии в 2007 составляло 110×10^6 [9], но в действительности это число, вероятно, гораздо выше, поскольку в 2008 году только в Китае число взрослых, больных диабетом, предположительно составляло $92,4 \times 10^6$ [10].

В 2007 году общие затраты на диабет в мире составили приблизительно \$232 миллиардов, к 2025 году это число должно возрасти до \$302 миллиардов [6]. Такие высокие затраты объясняются необходимостью лечения не только острых состояний (гипогликемии и кетоацидоза), но и инвалидизирующих осложнений [12]. К последним относятся микрососудистые (преимущественно ретинопатия, нефропатия и невропатия) и макрососудистые осложнения (инсульт и болезнь коронарных артерий). Все это делает СД четвертой по распространенности причиной смерти в развитых странах [13].

Глюкоза

Рекомендации.

- Измерение уровня глюкозы для диагностики диабета следует выполнять в плазме венозной крови
- Измерение уровня глюкозы при скрининге пациентов с высоким риском развития диабета следует выполнять в плазме венозной крови

Диабет диагностируют при наличии гипергликемии. На протяжении многих лет в качестве диагностического метода рекомендовалось только прямое доказательство наличия гипергликемии – определение повышенной концентрации глюкозы в плазме крови [15,16]. В 1979 году для стандартизации диагностики была установлена система критериев, основанных на распределении концентрации глюкозы в популяции высокого риска [15]. Эти рекомендации были одобрены WHO [16]. В 1997 году диагностические

Таблица 2 [1].

Критерии диагностики диабета^a

1. HbA1c $\geq 6,5\%$ (48 ммоль/л) ^b	или
2. Концентрация глюкозы в плазме венозной крови натощак $\geq 7,0$ ммоль/л (126 мг/дл) ^c	или
3. Концентрация глюкозы в плазме венозной крови через 2 часа после сахарной нагрузки $\geq 11,1$ ммоль/л (200 мг/дл) ^d	или
4. симптомы гипергликемии, концентрация глюкозы $\geq 11,1$ ммоль/л (200 мг/дл) в пробах крови взятых не в постпрандиальный период	

^a В отсутствие однозначной гипергликемии данные должны быть подтверждены повторным тестированием.

^b Исследование должно быть выполнено в лаборатории, сертифицированной NGSP и стандартизовано относительно DCCT. Point-of-care исследования не должны быть использованы для диагностики.

^c Голодание определяют как отсутствие приема пищи не менее 8 часов

^d OGTT выполняют согласно рекомендациям WHO: пациент принимает 75 г глюкозы, растворенной в воде.

^e Классическими симптомами гипергликемии считают полиурию, полидиспипсию и необъяснимую потерю веса.

критерии были модифицированы [1] для повышения точности идентификации пациентов с риском ретинопатии и нефропатии [17,18], таблица 2.

При наличии данных, отвечающих одному из трех критериев, для подтверждения диагноза необходимо провести повторное тестирование (не требуется для пациентов с очевидной гипергликемией, глюкоза $> 11,1$ ммоль/л (200 мг/дл) и симптомами гипергликемии). Критерии диагностики диабета WHO и IDF совпадают с предложенными ADA, таблица 3.

Выявление СД 2 типа у пациентов при отсутствии соответствующей симптоматики, целесообразность которого ранее ставилась под сомнение, теперь рекомендуется для лиц с риском развития диабета [21,22]. ADA предложила проводить скрининг HbA_{1c}, FPG или 2-часовой OGTT всех лиц в возрасте ≥ 45 лет при посещении лечебного учреждения. Решение о целесообразности такого скрининга должно приниматься службой здравоохранения каждой конкретной страны [23]. При значении FPG $< 5,6$ ммоль/л (100 мг/дл) и/или значении глюкозы в плазме спустя 2 часа после нагрузки $< 7,8$ ммоль/л (140 мг/дл), анализ следует повторить спустя 3 года. Скрининг может проводиться и в более молодом возрасте, при наличии избыточного веса (BMI ≥ 25 кг/м²) или ожирения, а также не менее одного дополнительного фактора риска СД. Учитывая рост распространенности СД 2 типа у детей, специалисты говорят о необходимости скрининга в этой популяции. Начиная

Таблица 3.

Критерии ВОЗ по интерпретации результатов OGTT [19]

	Концентрация глюкозы в плазме венозной крови			
	натощак		через 2 часа после нагрузки (75 г глюкозы)	
	ммоль/л	мг/дл	ммоль/л	мг/дл
Аномальная гликемия натощак	6,1–6,9	110–125	<7,8	<140
Нарушенная толерантность к глюкозе	<7,0	<126	7,8–11,1	140–200
Сахарный диабет	≥7,0	≥126	≥11,1	≥200

с 10 лет (или по достижению пубертатного периода), анализ следует проводить каждые 3 года в случае выявления избыточного веса и двух других факторов риска, семейного анамнеза, принадлежности к расам/этническим группам, ассоциированным с повышенным риском, признаков инсулинорезистентности или GDM у матери в период беременности [25]. Для окончательного решения относительно эффективности скрининга диабета необходима оценка исходов в продолжительном периоде [36].

В 2003 году ADA снизила пороговое значение «нормы» FPG с <6.1 ммоль/л (110 мг/дл) до <5.6 ммоль/л (100 мг/дл) [37]. Это вызвало дискуссии специалистов, не все согласны с рекомендацией ADA [19,38].

Существует прямая взаимосвязь между степенью постоянного контроля глюкозы плазмы и риском поздних ретинальных, ретинальных и неврологических осложнений. Данная корреляция была подтверждена в эпидемиологических исследованиях и клинических исследованиях у больных СД 1 [42] и 2 типов [43].

Диагностика. Нарушенный метаболизм углеводов, лежащий в основе диабета, проявляется гипергликемией, поэтому диагностическим критерием является измерение в плазме крови глюкозы или HbA_{1c}. Это не прямые методы, поскольку гипергликемия отражает следствие, а не причину метаболического нарушения; однако до выяснения основной молекулярной патофизиологии этого заболевания оценка гликемии, вероятно, сохранит свое значение как диагностический метод.

Скрининг. По оценкам специалистов, СД 2 типа возникает приблизительно за 4–7 лет до клинического диагноза [56], данные эпидемиологических исследований указывают, что осложнения могут начаться за несколько лет до клинического диагноза. Несмотря на эти рекомендации, эффект популяционного скрининга гипергликемии в продолжительном периоде в литературе не описан. Ведутся исследования по оценке потенциально долгосрочных преимуществ скрининга.

Преаналитический этап. Кровь следует собирать утром натощак (не менее 8 часов после приема пищи), прием воды

допустим [1]. Известно, что концентрация глюкозы подвержена суточным ритмам, максимальные значения отмечают в утренние часы, поэтому существует возможность пропущенных случаев диабета при взятии крови днем [57].

Снижение концентрации глюкозы при хранении образца крови *ex vivo*, связанное с гликолизом, серьезная и недооцениваемая проблема [58]. Активность гликолиза, составляющая в среднем 5–7%/час [около 0.6 ммоль/л (10 мг/дл)] [59] варьирует в зависимости от концентрации глюкозы, температуры, числа лейкоцитов и других факторов [60]. Снижение концентраций глюкозы может стать причиной пропуска случаев диабета у большого числа пациентов с концентрациями глюкозы, близкой к значениям «cut-off».

Широко применяемые ингибиторы не позволяют избежать краткосрочного гликолиза. Снизить степень гликолиза можно, ингибируя эналазу фторидом натрия (2,5 мг/мл крови) или, реже, иодоацетатом лития (0,5 мг/мл крови). Эти реагенты используются отдельно или, чаще, с антикоагулянтами (оксалат калия, EDTA, цитрат, литий-гепарин). Хотя фторид натрия (NaF) помогает поддерживать стабильность уровня глюкозы, снижение ее концентрации в первый час после взятия образца при наличии и отсутствии в пробирках фторида практически идентичны, при этом гликолиз в образцах, содержащих NaF, продолжается в течение 4 часов [59]. Через 4 часа концентрация глюкозы в цельной крови при наличии NaF остается стабильной в течение 72 часов при комнатной температуре [59].

Существуют два классических способа снижения потери глюкозы: 1) отделять плазму сразу после сбора крови [в негемолизированной, стерильной сыворотке без NaF концентрация глюкозы остается стабильной в течение 8 часов при 25°C и 72 часов при 4°C [61]]; и 2) помещать пробирку с кровью в воду со льдом сразу после взятия крови и отделять плазму от клеток крови в пределах 30 минут [19,62]. Эти методы не всегда применяются на практике.

Одно из последних исследований показало, что подкисление крови цитратным буфером тормозит *in vitro* гликолиз гораздо более эффективно, чем NaF [62]. При взятии

крови в пробирки, содержащие цитратный буфер, NaF и EDTA, средняя концентрация глюкозы в образцах, хранимых при 37°C, снижалась лишь на 0,3% спустя 2 часа и на 1,2%, спустя 24 часа. Использование этих пробирок для сбора крови, по-видимому, является практическим решением проблемы гликолиза.

Глюкозу можно измерять в цельной крови, сыворотке или плазме, но для диагностики рекомендуется плазма [ADA и WHO рекомендуют венозную плазму, WHO также допускает измерение глюкозы в капиллярной крови [19,21]]. Хотя глюкоза в целом свободно проникает в эритроциты, концентрация воды в плазме приблизительно на 11% выше, чем в цельной крови, поэтому при нормальном гематокрите концентрация глюкозы в плазме приблизительно на 11% выше, чем в цельной крови. Данные нескольких исследований позволяют считать маловероятным, что значения глюкозы в плазме и сыворотке сильно отличаются при измерении современными методами, любые различия будут незначительными в сравнении с ежедневной биологической вариацией глюкозы.

Клинические организации не рекомендуют измерять глюкозу в сыворотке (в отличие от плазмы) при диагностике диабета [19,21]. Использование плазмы позволяет быстро центрифугировать образцы, чтобы предотвратить гликолиз, не дожидаясь образования сгустка. Концентрация глюкозы в капиллярной крови, взятой после нагрузки глюкозой (OGTT), выше, чем в венозной [различия в среднем составляет 1,7 ммоль/л (30 мг/дл), эквивалентно 20–25% [68]], возможно, по причине поглощения глюкозы тканями, тогда как различия значений в образцах натощак составляет лишь 0,1 ммоль/л (2 мг/дл) [68,69].

Референсные интервалы. Концентрации глюкозы у здоровых людей варьируют в зависимости от возраста. Для детей референсный интервал составляет 3,3–5,6 ммоль/л (60–100 мг/дл), что близко к интервалу для взрослых 4,1–6,1 ммоль/л (74–110 мг/дл) [70]. Следует отметить, что для диагностики диабета используются критерии ADA и WHO [19,21], а не референсные интервалы. Более того, пороговое значение для диагностики гипогликемии варьирует.

Аналитический этап. Для измерения глюкозы за редким исключением используются ферментные методы, которые относительно хорошо стандартизованы. Метод измерения глюкозы не влияет на результат. Сравнение результатов приблизительно 6,000 клинических лабораторий показало идентичность средних значений концентрации глюкозы, измеряемой в образцах сыворотки ферментными методами с использованием гексокиназы и глюкозооксидазы [76].

Единого мнения относительно целевых показателей

аналитических характеристик метода при определении концентрации глюкозы не существует. Определенную поддержку имеет предложение использовать как основу биологические критерии, – погрешность не должна превышать половины значения биологического CV [78,79]. Для глюкозы плазмы в качестве целевого значения погрешности был предложен CV $\leq 2,2\%$ с систематической ошибкой 0% [79]. Эти критерии предназначены для оценки внутрилабораторной погрешности, но желательно применять их и при оценке межлабораторной, что позволит снизить несоответствия при диагностике диабета в разных лабораториях у людей с концентрацией глюкозы, близкой к пороговому значению. Целью при анализе глюкозы должно быть сведение к минимуму общей аналитической ошибки при отсутствии систематической ошибки метода. Достижению этой цели поможет национальная или международная программа контроля качества, использующая контрольные образцы, не обладающие матричными эффектами (свежезамороженная плазма крови), концентрация глюкозы в которых оценена при референсном измерении.

Интерпретация. Несмотря на низкую аналитическую погрешность на уровнях диагностического решения (7,0 и 11,0 ммоль/л), сохраняется возможность ошибочной классификации пациентов. Используя значение биологической вариации как основу для получения аналитических характеристик [77], Westgard предложил «желательные» параметры определения глюкозы [86]: аналитическая погрешность $\leq 2,9\%$; ошибка $\leq 2,2\%$; и общая ошибка $\leq 6,9\%$.

Длительность анализа. Быстрое получение результатов анализа определения концентрации глюкозы не всегда необходима при диагностике диабета, но желательно при некоторых клинических ситуациях, например, в случаях острой гипер- и гипогликемии в отделении неотложной помощи или при лечении кетоацидоза (ДКА). Было предложено рассматривать в качестве целевого 30-минутный интервал [87]. Предложение основано на мнении клиницистов, подтверждающие данные в литературе не приводятся. В некоторых случаях при ведении пациентов с диабетом в стационаре также требуется быстрое получение результата (минуты, а не часы), например, для вычисления дозы инсулина. В качестве практического решения многие используют мониторинг у постели больного с помощью глюкометра.

Частота измерения глюкозы плазмы диктуется клинической ситуацией. ADA, WHO и IDF рекомендуют при выявлении повышенного FPG или аномального OGTT подтверждать результат для диагноза диабета [19, 89]. Правильный интервал между измерениями глюкозы в острых ситуациях (госпитализация, пациенты с ДКА, неонатальная гипогликемия и др.) варьирует в диапазоне от 30 минут до 24 часов и более.

Глюкометры

Портативные приборы для измерения глюкозы в крови используют преимущественно в трех ситуациях: 1) при ведении хронических и острых состояний, включая отделения интенсивной терапии; 2) в кабинете врача; 3) пациентом самостоятельно.

При скрининге с портативным глюкометром, несмотря на его удобство, очень высока вероятность ложноположительных и ложноотрицательных результатов.

Рекомендации.

- SMBG рекомендуется для всех пациентов, получающих лечение инсулином
- SMBG рекомендуется для больных диабетом 2 типа, получающих лечение в виде диеты или терапию препаратами per os
- Роль SMBG для больных диабетом 2 типа получающих лечение в виде диеты неизвестна

Гипогликемия является основным, потенциально опасным для жизни осложнением при лечении диабета. Риск гипогликемии существует преимущественно у пациентов, получающих инсулин или стимуляторы его секреции, и заметно повышается, когда лечение лекарственными средствами направлено на поддержание безопасно допустимой концентрации глюкозы, наиболее близкой к значениям у здоровых индивидов [44,46]. SMBG может быть полезен для выявления бессимптомной гипогликемии и предотвращения приступов гипогликемии.

Преаналитический этап. К важным переменным, влияющим на результаты мониторинга глюкозы у постели больного, относятся изменения гематокрита [114], высота над уровнем моря, температура или влажность окружающей среды, гипотония, гипоксия и высокие концентрации триглицеридов [115], применение различных лекарственных препаратов. Кроме того, большинство глюкометров имеют значительную погрешность при очень высоких или низких концентрациях глюкозы. Другой важный фактор – различия результатов при измерении разными глюкометрами. Важное значение имеет регулярная оценка умения пациента проводить SMBG [21], выбор места для взятия крови.

Аналитический этап. Глюкометры могут быть откалиброваны для получения значений глюкозы плазмы даже при использовании цельной крови. Рабочая группа IFCC рекомендует при измерении глюкометром использовать значения глюкозы плазмы, независимо от типа образца или технологии [119,120].

Существуют технологические подходы, позволяющие снизить вероятность ошибки оператора: автоматическое начало процедуры, сигнал об ошибке при неадекватном

объеме образца, «блокировка» при неиспользовании контролей, а также устройства для считывания штрих-кода для идентификации партии тест-полосок и др. Все эти усовершенствования позволили улучшить работу новых глюкометров [122,123], однако при использовании глюкометра пациентом и опытным медицинским специалистом качество его работы может различаться [124].

В отношении эксплуатационных характеристик глюкометров был предложен ряд целевых аналитических показателей, обоснование которых не всегда очевидно. В опубликованных в 2003 году рекомендациях ISO [127] предлагается, что для значений $>4,2$ ммоль/л (75 мг/дл) расхождение между результатами глюкометра и аккредитованной лаборатории должно составлять $<20\%$; для значений глюкозы $\leq 4,2$ ммоль/л расхождение не должно превышать 0,83 ммоль/л (15 мг/дл) в 95% образцов. На момент написания данного отчета ISO велась работа по переработке рекомендаций.

Указанные критерии служат de facto минимальными требованиями к качеству для производителей глюкометров. При этих критериях реальная концентрация 2,5 ммоль/л (45 мг/дл) может быть представлена как 1,7 ммоль/л (30 мг/дл) или 3,3 ммоль/л (60 мг/дл). Подобные ошибки не приемлемы для надежного выявления гипогликемии. Погрешность в 20% также может стать причиной неправильного выбора дозы инсулина, что в сочетании с другими факторами приведет к гипогликемии.

Были предложены другие подходы определения требований к качеству, рекомендован аналитический CV 5% с систематической ошибкой $\leq 5\%$ [129]. Отсутствие консенсуса в отношении целевых показателей качества для глюкометров говорит о нехватке согласованных объективных критериев. Современные глюкометры превосходят измерители глюкозы предыдущих поколений по своим эксплуатационным качествам [122,123]. Тем не менее, необходимо дальнейшее улучшение соответствующих характеристик.

Частота измерения. У пациентов с СД 1 типа SMBG следует проводить не реже 3 раз в день. Сокращение частоты измерения приводит к снижению качества контроля гликемии [92,144,145]. Оптимальная частота SMBG для больных диабетом 2 типа не установлена.

Постоянное минимально инвазивное измерение глюкозы

Основная цель разработки надежного in vivo устройства постоянного определения глюкозы – выявление гипогликемии. Важность этой задачи постоянно повышается, учитывая, что именно жесткий контроль глюкозы сопровождается заметным повышением риска гипогликемии [44,147].

Методы постоянного и минимально инвазивного сбора проб биологических жидкостей варьируют в зависимости от тест-системы. Основной принцип – корреляция концентрации глюкозы в тканевой жидкости с глюкозой крови. В имплантируемых сенсорах используются различные системы распознавания, основанные на ферментативных (обычно глюкозооксидазный), электрохимических или флуоресцентных методах.

На данный момент целевые аналитические показатели для неинвазивного или минимально инвазивного анализа глюкозы не установлены.

Рекомендации.

Постоянное измерение уровня глюкозы может быть полезно для снижения уровня HbA1c у больных СД 1 типа старше 25 лет при интенсивном введении инсулина.

Неинвазивное измерение глюкозы

Неинвазивные методы определения глюкозы представляют собой группу перспективных методов измерения концентраций глюкозы в крови без имплантирования зонда или сбора любого типа образца. К наиболее часто применяемым методам относится пропускание выбранного диапазона неионизированных электромагнитных волн (свет) через сосудистый участок тела с последующим *in vivo* определением концентрации глюкозы путем анализа полученного в результате света или спектра. Отличительной чертой данного подхода является отсутствие физического контакта между матрицей образца и измерительным зондом. Функциональное взаимодействие происходит только в виде прохождения света через образец. К настоящему моменту применение ни в одной из этих областей реализовано не было. Необходимо продолжить всестороннюю оценку неинвазивных технологий с одновременным выяснением химической основы селективности.

Сахарный диабет беременных

Под GDM понимают любую степень нарушения толерантности к глюкозе, которая возникает или впервые распознается во время беременности [1]. Учитывая риск GDM для матери и новорожденного, ADA подтверждает целесообразность скрининга и диагностики [21]. Экспертная группа специалистов рекомендовала «основанные на исходах» критерии для классификации концентраций глюкозы у беременных [178]. У всех беременных женщин без диабета в анамнезе следует производить выявление GDM путем проведения 75-g OGTT на 24–28 неделях беременности [178], таблица 4.

Данные рекомендации были одобрены ADA в 2011 году [93]. Использование новых критериев заметно повышает частоту GDM, поскольку для диагноза GDM требуется

Таблица 4.

Скрининг и диагностика диабета беременных

	Концентрация глюкозы в плазме венозной крови*	
	ммоль/л	мг/дл
натощак	5,1	92
через 1 час после сахарной нагрузки	10,0	180
через 2 часа после сахарной нагрузки	8,5	153

*Диагноз диабет беременных считают установленным, если у пациентки значения одного или нескольких показателей равны или превышают представленные значения.

лишь одно повышенное значение глюкозы (ранее требовалось выявление двух повышенных значений).

Некоторые случаи GDM могут отражать не диагностированный ранее СД 2 типа, поэтому у женщин с выявленным GDM следует проводить скрининг диабета спустя 6–12 недель после родов по критериям OGTT для небеременных женщин [93]. Поскольку у женщин с GDM высок риск последующего развития диабета [179], на протяжении всей жизни следует проводить скрининг диабета не реже одного раза в 3 года по стандартным критериям для беременных женщин [93].

Рекомендации.

Все беременные женщины, ранее не страдавшие диабетом, должны быть обследованы для выявления диабета беременных на 24–28 неделях беременности.

Глюкоза в моче

Полуколичественное измерение глюкозы в моче следует проводить только у пациентов, которые не могут или отказываются проводить SMBG, поскольку концентрация глюкозы в моче не отражает концентрацию ее в плазме [147,180]. Несмотря на эти ограничения, IDF поддерживает мониторинг глюкозы в моче в ситуациях, где мониторинг глюкозы в крови не доступен по каким-либо причинам [23].

Хотя глюкоза в моче появляется у пациентов при существенно повышенной концентрации глюкозы в крови, это не дает информации о концентрациях глюкозы в крови ниже почечного порога для глюкозы [около 10 ммоль/л (180 мг/дл)]. Уже один этот факт ограничивает полезность данного анализа при мониторинге диабета с учетом современных рекомендаций. Полуколичественный тест для определения глюкозы в моче также не позволяет распознавать эугликемию и гипогликемию. На концентрацию глюкозы в моче влияет степень концентрации мочи почками, она отражает только средние значения глюкозы между мочеиспусканиями. Это также снижает ценность измерений глюкозы в моче.

Рекомендуется использовать полуколичественные методы (тест-полоски), обычно используется реакция глюкоксидазы [181].

Измерение кетонов

Кетоновые тела ацетоацетат (АсАс), ацетон и β -гидроксимасляная кислота (β НВА) являются продуктами катаболизма свободных жирных кислот. Измерения кетонов в моче и крови широко применяют при ведении больных СД, как для диагностики, так и для мониторинга ДКА. ADA рекомендует склонным к кетозу больным диабетом проверять кетоны в моче и крови в ситуациях, для которых характерно ухудшение гликемического контроля, для выявления и предотвращения развития ДКА [21,182]. Оба основных механизма повышения кетонов у больных СД – увеличение образования при катаболизме триглицеридов и снижение утилизации в печени – связаны с абсолютным или относительным дефицитом инсулина и повышенными уровнями контринсулярных гормонов, включая кортизол, эпинефрин, глюкагон и гормон роста [183].

Основные кетоновые тела (β НВА и АсАс) обычно присутствуют в эквивалентных количествах. Равновесие между ними смещается в сторону формирования β НВА при многих состояниях (гипоксии, голодании, метаболических нарушениях, включая ДКА и алкогольный кетоацидоз) [184–186]. Методы измерения, не позволяющие определить концентрацию β НВА, могут давать ложную клиническую информацию вследствие занижения общей концентрацией кетонов [187].

Кетоны в моче

Преаналитический этап. Ложноположительные результаты отмечены при определении в сильно окрашенной моче и при наличии некоторых сульфгидрил-содержащих препаратов, включая ингибиторы АПФ [188]. Реагенты, используемые при измерении кетонов в моче, теряют свои свойства на воздухе, что приводит к ложноотрицательным результатам; по этой причине биопробы следует хранить в плотно запечатанных контейнерах [189]. Ложноотрицательные результаты также получены при исследовании образцов мочи с низким рН. Причиной ложноотрицательных данных может стать и утрата кетонов по причине микробного воздействия.

Аналитический этап. Наиболее часто используется колориметрическая реакция между АсАс и нитропруссидом натрия, дающая пурпурную окраску [181]. Важно отметить, что этот реагент не может использоваться для измерения β НВА [181].

Интерпретация. Наличие положительного результата определения кетонов в моче у больного СД или пациента

с ранее не диагностированным СД говорит об угрозе или наличии ДКА. Хотя ДКА наиболее часто ассоциирован с СД 1 типа, в отдельных случаях он наблюдается у больных СД 2 типа [193]. При алкогольном кетоацидозе тест на кетоны в моче дает положительный результат, но гипергликемия обычно отсутствует. Положительный результат определения кетонов наблюдается в 30% образцов первой утренней порции мочи беременных женщин (с диабетом, или без него), при голодании и после гипогликемии [187].

Кетоны в крови

Преаналитический этап. Кетоны сыворотки/плазмы могут измеряться с помощью тест-полосок, применяемых для измерения кетонов в моче. Концентрации кетонов β НВА, как и при тестировании кетонов в моче, этим методом не определяется.

Аналитический этап. Ферментные методы наиболее широко применяются для количественного определения β НВА при рутинном клиническом ведении пациентов [190–192]. Большинство методов позволяют использовать цельную кровь, плазму, или сыворотку. Имеются тест-полоски с технологией «сухая химия».

Интерпретация. При диагностике ДКА измерение кетонов в крови методом на основе нитропруссидов следует использовать с осторожностью, поскольку результаты не определяют количество β НВА, основного кетона при ДКА. Тест не следует использовать для наблюдения за ходом лечения, поскольку АсАс и ацетон могут повышаться по мере снижения β НВА при успешном лечении [147,183–187]. Необходимы дальнейшие исследования для выяснения, являются ли измерения кетонов в крови больных диабетом предпочтительнее измерений кетонов в моче.

НbA_{1c}

Общепринятый термин – «гликированный гемоглобин» (GHb). «НbA_{1c}» – его специфический вид, возникающий при присоединении глюкозы к N-концевому участку β -цепи гемоглобина, международно принятый термин обозначения результатов всех GHb. Основная часть данных по клиническим исходам при оценке эффекта метаболического контроля на осложнения получена при использовании методов, количественно измеряющих НbA_{1c}. НbA_{1c} используется как в качестве показателя гликемии, так и в качестве мерила риска развития диабетических осложнений [147,197]. Строгий контроль значений НbA_{1c} во время беременности снижает риск врожденных пороков развития, запоздалых родов и осложнений беременности и родов, возникающих при отсутствии необходимого гликемического контроля [198]. На основании недавнего консенсусного мнения [198] для этих пациенток рекомендуется значение

HbA_{1c} <6% (42 ммоль/моль), если его можно достичь без чрезмерной гипогликемии. HbA_{1c} все чаще используется в программах обеспечения качества для оценки качества лечения диабета [199,200].

ADA и другие организации рекомендуют измерять HbA_{1c} у больных СД 1 и 2 типов для оценки гликемического контроля и ответа на терапию [21,93,201]. ADA установила целевые показатели для HbA_{1c} на основе результатов проспективных рандомизированных клинических исследований [46]. Поскольку разные тесты при определении GНb могут давать разные значения, ADA рекомендует лабораториям использовать только методы, сертифицированные как прослеживаемые к эталонному значению DCCT GНb [21,187]; эти результаты представляют как HbA_{1c}. ADA рекомендует в качестве целевого значения для взрослых HbA_{1c} <7% (53 ммоль/моль), за исключением беременных женщин, с более высокими значениями у детей и подростков [21]. В некоторых случаях предлагаются более жесткие целевые уровни, при условии, что их можно достигнуть без чрезмерной гипогликемии или других неблагоприятных эффектов лечения [93]. Более высокие целевые значения HbA_{1c} следует выбирать для больных с тяжелой гипогликемией в анамнезе, невысокой прогнозируемой продолжительностью жизни, тяжелыми микро- и макроваскулярными осложнениями, или тяжелыми сопутствующими заболеваниями. Другие клинические организации рекомендуют сходные целевые значения для HbA_{1c}, [53,202].

Применение других гликированных белков для рутинного лечения диабета. Доступны наборы реагентов для измерения концентрации общего гликированного белка (фруктозамин) или гликированного альбумина в крови. Концентрации этих гликированных белков также отражают среднюю гликемию, но в более коротком периоде (15–30 дней), чем GНb (60–120 дней) [147,203–206,210,211]. Клиническая полезность гликированных белков, помимо Hb, не была очевидно доказана, отсутствуют убедительные подтверждения связи их концентрации с хроническими осложнениями диабета [147,187].

Методы исследования. Большинство из используемых в практике методов измерения GНb можно разделить на две группы [147,181,204]. К первой группе относятся методы количественного измерения GНb, основанные на разнице зарядов гликированных и негликированных компонентов, (катионообменная хроматография, электрофорез в геле агарозы). Ко второй группе относятся методы, разделяющие гликированные и негликированные компоненты (аффинная хроматография, иммунологический анализ). Большинство методов, основанных на принципах различия зарядов и иммунологических методов, количественно

измеряют HbA_{1c}. Другие методы измеряют «общий гликированный гемоглобин» включая как HbA_{1c}, так и другие продукты присоединения глюкозы к Hb. В целом, результаты методов, основанных на разных принципах анализа, показывают отличную корреляцию, убедительные данные, подтверждающие, что какой-либо метод или анализ клинически превосходит другие, отсутствуют. Однако результаты измерения GНb в одном и том же образце крови могут заметно различаться при использовании разных методов, если они не стандартизированы относительно общего эталонного значения [53,147, 204,212–215].

В 1996 году была инициирована NGSP для стандартизации результатов измерения GНb в разных лабораториях относительно DCCT-эквивалентных значений [215]. NGSP была разработана под руководством AACC и одобрена ADA, которая рекомендовала лабораториям использовать только GНb методы, прошедшие сертификацию NGSP [21,147]. Кроме того, ADA рекомендует всем лабораториям, измеряющим GНb, принимать участие в квалификационных проверках для HbA_{1c}, с использованием свежих образцов цельной крови [216]. С момента инициации NGSP в 1996 году исследование показало стабильное улучшение сопоставимости значений GНb, получаемых разными лабораториями, как внутри метода, так и между ними [216,218].

В 1997 году IFCC сформировала комитет для разработки референсного метода высокого уровня и референсных материалов для анализа HbA_{1c}; метод был одобрен в 2001 году [219,220]. Анализ проводится путем расщепления Hb эндопротеиназой Glu-C и разделения гликированных и негликированных N-концевых гексапептидов β-цепи путем высокоэффективной жидкостной хроматографии [220]. Метод никогда не рассматривался как практическое средство оценки клинических образцов и будет использоваться производителями только для стандартизации тестов. Как и NGSP, IFCC создала сеть лабораторий, предлагает производителям калибраторы и контроли, а также программу мониторинга [221]. Хотя клинические значения, полученные с помощью тестов, стандартизированных по новому методу IFCC, тесно коррелируют со значениями NGSP, для абсолютных значений HbA_{1c} описывается различие на 1,5–2,0% HbA_{1c}. В новой версии соглашения, опубликованной в 2010 году [223], рекомендовались как единицы измерения NGSP, так и единицы измерения IFCC, решение относительно выбора единиц было оставлено на усмотрение каждой конкретной страны. Несмотря на соглашение, принятие универсального подхода к описанию результатов HbA_{1c} маловероятно.

Преаналитический этап. На результаты HbA_{1c} не оказывают заметного влияния резкие колебания концентраций глюкозы в крови при болезни или после принятия

пищи, однако описано влияние возраста и расовой принадлежности. Клиническое значение небольшого, но статистически значимого прогрессивного повышения «нормальных» уровней HbA_{1c} с возрастом еще остается определить [226]. Объем полученных данных позволяет говорить о существовании различий уровней HbA_{1c} у представителей разных расовых групп; клиническая значимость этих различий уровней HbA_{1c} не очевидна.

Любое состояние, снижающее выживаемость или средний возраст эритроцитов (восстановление после острой потери крови, гемолитическая анемия) приводит к ложному снижению значений HbA_{1c}, независимо от используемого метода [147]. Железодифицитная анемия вызывает повышение результатов измерения [232].

В зависимости от конкретной гемоглобинопатии и используемого метода результаты могут ложно повышаться или снижаться. Считается, что борат-аффинная хроматография меньше подвержена влиянию вариантов Hb, чем другие методы. В случаях нарушений процесса обновления эритроцитов или недоступности метода, пригодного для интерферирующих видов Hb, могут использоваться альтернативные методы оценки гликемического контроля в продолжительном периоде (измерение фруктозамина) [233].

Контроль качества исследований. Значения внутрииндивидуального CV для здоровых людей очень невысоки (<2%), многие современные методы измерения отвечают требованию к значениям внутри- и межлабораторного CV <2% и <3%, соответственно [247]. Лаборатория должна использовать два контрольных материала с разными средними значениями (высоким и низким) в начале и по завершению серии каждого дня.

Референсные интервалы. Лаборатория должна установить собственный референсный интервал в соответствии с рекомендациями CLSI, даже если производитель указывает свои значения. Для оценки метаболического контроля у пациента используются целевые терапевтические значения, рекомендуемые ADA и другими клиническими организациями, а не референсные интервалы.

Лаборатория должна производить повторный анализ для всех образцов со значениями ниже нижнего предела референсного интервала, при подтверждении результатов проинформировать врача, чтобы решить, присутствует ли у пациента вариант Hb или признаки разрушения эритроцитов. По возможности повторное измерение HbA_{1c} следует проводить методом, основанным на ином аналитическом принципе. В образцах со значениями <15% HbA_{1c} следует производить повторное измерение; при подтверждении результатов следует рассмотреть возможность Hb варианта [233]. Дополнительного исследования требует любой результат, не коррелирующий с клинической картиной.

Целевые значения. Измерение HbA_{1c} не является рутинным компонентом клинического ведения больных диабетом. ADA рекомендовала в качестве первичного целевого показателя значение HbA_{1c} <7% (53 ммоль/моль) [21]. Данные значения HbA_{1c} применимы только к методам, сертифицированным как прослеживаемые к референсной методике DCCT, с референсным интервалом приблизительно 4–6% HbA_{1c} (20–42 ммоль/моль).

Частота тестирования. Единого мнения относительно оптимальной частоты тестирования HbA_{1c} не существует. Всем больным диабетом, поступившим в стационар, следует измерять HbA_{1c} при отсутствии результатов тестирования за предыдущие 2–3 месяца [21].

Интерпретация. Небольшие изменения HbA_{1c} ($\pm 0,3\%$ HbA_{1c}) в динамике могут скорее отражать погрешность анализа, чем действительное изменение гликемического статуса [218].

Использование HbA_{1c} для скрининга/диагностики диабета. При диагностике положительный результат [$\geq 6,5\%$ (48 ммоль/моль)] следует подтверждать повторным анализом. Для диагностики (или скрининга) диабета должны использоваться только NGSP-сертифицированные методы измерения HbA_{1c}. ADA предупреждает, что для диагностики не следует применять РОС-приборы, измеряющие HbA_{1c} [93]. Как и в случаях нарушенной концентрации глюкозы натощак или толерантности к глюкозе, пациентов со значениями HbA_{1c} 5,7–6,4% (39 и 46 ммоль/моль) следует относить к группе высокого риска развития диабета и сообщать об эффективных мерах снижения показателя [93].

Применение других гликированных белков для рутинного лечения диабета. Необходимы дальнейшие исследования для выяснения, являются ли другие гликированные белки, например, фруктозамин, клинически полезными для рутинного мониторинга гликемического статуса пациента.

Генетические маркеры

СД 1 типа. На данный момент генетические маркеры имеют ограниченную клиническую ценность при оценке и ведении больных диабетом; СД 1 типа ассоциирован с генами HLA-DR (главный комплекс гистосовместимости, класс II, DR) и HLA-DQ (главный комплекс гистосовместимости, класс II, DQ). Генотипирование *HLA-DQA1* и *HLA-DQB1* может быть полезным при определении абсолютного риска диабета. Гаплотипы *HLA DQA1*0301-DQB1*0302* и *DQA1*0501-DQB1*0201*, по отдельности, или в сочетании, могут быть причиной диабета 1 типа у 90% детей и молодых взрослых [262]. Наиболее важными детерминантами риска СД 1 типа на данный момент считаются генетические факторы HLA-DQ и HLA-DR [263].

СД 2 типа. Менее чем у 5% больных СД 2 типа заболевание обусловлено наследственными факторами, у большинства из них присутствует аутосомно-доминантная форма этой болезни или очень высокая степень инсулинорезистентности. СД 2 типа – гетерогенное полигенное заболевание, сочетающая в себе устойчивость к действию инсулина и его нарушенную секрецию [3,4]. Последние полногеномные ассоциационные исследования выявили >30 генетических факторов, повышающих риск СД 2 типа [272,273]. Однако все аллели риска в этих локусах имеют относительно незначительные эффекты (относительный риск 1.1-1.3), и заметно не повышают способность прогнозировать риск СД 2 типа [274]. На данный момент не рекомендуется проводить генетический анализа выявления диабета вне рамок научных исследований.

Аутоиммунные маркеры

Диагностика/скрининг. При СД 1 типа происходит разрушение и утрата островковых β -клеток поджелудочной железы. У подавляющего большинства этих пациентов медиатором разрушения клеток является аутоиммунная атака [285]. К аутоантителам (аАТ) островковых клеток относят аАТ к цитоплазме островковых клеток (ICA), аАТ к инсулину (IAA) [286] к изоформе декарбоксилазы глутаминовой кислоты (GAD65A) [287–289], к двум антигенам инсулиномы [IA-2A [290] и IA-2bA [291]], и к трем вариантам переносчика цинка 8 (ZnT8A) [292,293]. аАТ – маркеры иммунного повреждения – обычно присутствуют у 85–90% больных СД 1 типа при первоначальном выявлении гипергликемии натощак [1]. аАТ могут появляться за многие месяцы, или даже годы, до начала гипергликемии и последующих симптомов диабета. После нескольких лет СД 1 типа концентрации некоторых аАТ падают ниже уровня определения. У больных СД типа 1А заметно повышен риск других аутоиммунных нарушений, включая целиакию, болезнь Грейвса, тиреоидит, болезнь Аддисона и пернициозную анемию [128]. У некоторых больных СД 1 типа (тип 1В, идиопатический) не наблюдается этиологии или признаков аутоиммунности.

Лишь в 15% случаев ближайшие родственники пациентов с впервые диагностированным СД 1 типа страдают тем же заболеванием [294]. Риск развития СД 1 типа у родственников больного составляет приблизительно 5%, что в 15 раз выше, чем в общей популяции. Скрининг аАТ к островковым клеткам у родственников пациентов с СД 1 типа позволяет выявлять группу высокого риска; однако у 1–2% здоровых людей присутствует один из видов таких аАТ [295]. Учитывая низкую распространенность СД 1 типа (около 0,3% в общей популяции) положительная прогностическая ценность присутствия только аАТ к островковым

клеткам невысока [280]. Наличие нескольких видов аАТ к островковым клеткам ассоциировано с >90% риском СД 1 типа [292,295,296]; однако такое тестирование не может быть рекомендовано вне рамок научного исследования.

Приблизительно у 5–10% взрослых лиц белой расы с фенотипом СД 2 типа также присутствуют аАТ к островковым клеткам [298], что является предиктором инсулинорезистентности. Это состояние называют «латентный аутоиммунный диабет взрослых» (LADA) [299]. У некоторых из них может наблюдаться реактивность Т-клеток к компонентам островковых клеток [300]. Полезность измерения аАТ к островковым клеткам у больных диабетом 2 типа ограничена, поскольку назначение инсулинотерапии происходит на основе контроля глюкозы.

По мнению некоторых специалистов, выявление аАТ к островковым клеткам может быть полезным в следующих ситуациях: 1) при выявлении подгруппы взрослых пациентов, первоначально отнесенных к группе СД 2 типа, но имеющих аАТ к островковым клеткам – маркеры СД 1 типа и развитие инсулинорезистентности [303]; 2) для скрининга родственников больных диабетом, не имеющих признаков заболевания, желающих стать донорами при пересадке почки или части поджелудочной железы; 3) для скрининга женщин с GDM для выявления группы высокого риска развития СД 1 типа и 4) для распознавания у детей СД 1 и 2 типов для назначения инсулиновой терапии [304,305].

Наличие аАТ к островковым клеткам указывает на необходимость назначения инсулина, особенно у молодых пациентов. При отсутствии этих аАТ у детей или молодых пациентов необходимо рассмотреть возможность назначения пероральных препаратов и изменения образа жизни. У большинства людей при отсутствии диабета и наличием одного из аАТ диабет может никогда не развиваться.

Интерпретация. АТ-GAD65A могут присутствовать приблизительно у 60–80% пациентов с впервые диагностированным СД 1 типа, IA-2As могут присутствовать у 40–50% пациентов с впервые диагностированным СД 1 типа, частота выше у молодых пациентов. IAA-позитивность наблюдается у >70–80% детей при развитии СД 1 типа до 5-летнего возраста, ICA выявляют у 75–85% с впервые диагностированной болезнью.

Наличие аАТ может наблюдаться у здоровых людей несмотря на отсутствие аутоиммунных заболеваний в семейном анамнезе. При выявлении одного вида аАТ, следует провести исследование на другие, поскольку риск СД 1 типа повышается при наличии двух или более аАТ [306].

Альбуминурия (ранее микроальбуминурия)

Альбуминурия (ранее микроальбуминурия) – традиционный маркер риска ССЗ. Развитие макроальбуминурии

(>300 мг/сутки) ассоциировано с почечной патологией и повышенным риском ее прогрессирования. Во всех основных руководствах рекомендуется проводить ежегодный тест на альбуминурию пациентам с СД и/или болезнью почек. Положительные результаты таких тестов необходимо подтверждать количественным тестированием в аккредитованной лаборатории.

Диагностика/скрининг. Традиционные качественные тесты («тест-полоски») не выявляют небольших повышенных экскреции альбумина с мочой. Для этой цели используются тесты, определяющие концентрацию альбумина [322–324] в двух из трех образцах мочи. National Kidney Foundation (NKF) и ADA рекомендуют измерять альбумин/креатинин в утренней порции мочи ежегодно у взрослых, больных диабетом [21,326,327]. Оптимальное время сбора разовой порции мочи – утро, для снижения вариации все образцы должны собираться в одно время суток; желательно, чтобы пробу собирали как минимум 2 часа спустя после еды [334].

Положительные результаты теста отражают «альбуминурию», таблица 5. У таких пациентов количественное измерение экскреции альбумина с мочой используется для оценки степени тяжести альбуминурии и ее прогрессирования, при планировании лечения и для определения ответа на терапию. Для точной оценки стадии болезни почек можно вычислить уровень клубочковой фильтрации. Значение альбумина в моче <30 мг/г креатинина, считается нормальным, однако требует ежегодной повторной оценки. При значении ≥30 мг/г креатинина следует произвести повторную оценку изменений спустя 6–12 месяцев при необходимости гипотензивной терапии или ежегодно у нормотензивных лиц [326]. Для детей с СД 1 типа тестирование альбуминурии рекомендуется начинать по достижению пубертатного периода и после 5-летней продолжительности СД.

В алгоритмах NKF и ADA для измерения белка в моче [321], выявление низких уровней альбуминурии требует для выявления повышенной экскреции альбумина при двух или трех измерениях, повторяемых через 3–6 месяцев.

Прогностической значимостью обладают уровни альбуминурии >30 мг/г креатинина. Во многих эпидемиологических исследованиях было показано, что это является независимым маркером риска сердечно-сосудистой смертности [325,337,338]. У 80% больных СД 1 типа экскреция альбумина с мочой может повышаться на 10–20% в год с развитием клинической протеинурии (>300 мг альбумина/сут) в течение 10–15 лет более чем у половины пациентов. При СД 2 типа у 20–40% пациентов с альбуминурией развивается явная нефропатия, спустя 20 лет после этого приблизительно у 20% развивается

Таблица 5.

Классификация экскреции альбумина ADA [21]

	мкг/мин	мг/24 часа	мкг/мг креатинина
норма	<20	<20	<30
Высокая альбуминурия	20–200	30–300	30–300
Явная нефропатия	>200	> 300	> 300

последняя стадия болезни почек. Кроме того, у больных СД 1 и 2 типа и альбуминурией наблюдается повышенный риск ССЗ. Опубликованные данные показывают, что рентабельно проводить скрининг альбуминурии у всех больных диабетом и/или болезнью почек [346,347].

Аналитический этап. Пределы обнаружения количественных методов выявления низких уровней альбуминурии составляют приблизительно 20 мкг/л. Большинство методов хорошо согласуются и поддерживают референсный интервал 2–20 мкг/мг креатинина [348]. Внутрииндивидуальная вариация экскреции альбумина у здоровых людей высока, еще выше у больных диабетом. Многие авторы пришли к выводу, что наиболее практичный и надежный подход – измерение отношения альбумин/креатинин в разовой утренней порции мочи, а не оценка экскреции альбумина в суточной моче [346,350,351].

Для поддержания уровня аналитического CV ниже половины уровня биологического CV был предложен целевой показатель CV 18% [349]. Для скрининга уровни альбуминурии предлагаются количественные (или полуколичественные) тесты. Среди доступных методов наиболее надежным является иммунонефелометрический анализ, который следует рассматривать в качестве стандарта при сравнении, поскольку он обладает >95% чувствительностью и специфичностью при выявлении очень низких уровней альбуминурии. Положительные результаты, получаемые другими методами, необходимо подтверждать иммунонефелометрическим исследованием в аккредитованной лаборатории [355]. Тест-полоски для низких уровней альбуминурии не могут быть рекомендованы в качестве замены количественных тестов.

Преаналитический этап. Отношение альбумин/креатинин – более удачный способ для прогнозирования почечной патологии у больных СД 2 типа [356]. Для оценки отношения предпочтителен образец первой утренней порции, поскольку в нем внутрииндивидуальная вариация ниже, чем в с образцах, собранных в течение суток [349].

Интерпретация. Временные повышения экскреции альбумина с мочой были описаны при краткосрочной гипергликемии, физической нагрузке, инфекции мочевых путей, сильной гипертонии, сердечной недостаточности, острой лихорадке и гиперлипидемии [321].

Частота измерения NKF, ADA и JNC 7 рекомендуют ежегодное измерение у больных диабетом с соотношением альбумин/креатинин <30 мкг/мг. По мнению ADA, до достижения пубертатного возраста такое тестирование не является обязательным [361].

Инсулин и его предшественники

Диагностика. Опубликованные данные указывают, что повышенные концентрации инсулина и/или проинсулина у лиц, не страдающих диабетом, позволяют прогнозировать развитие болезни коронарных артерий [362]. С научной точки зрения это может быть допустимо, однако клиническая ценность вызывает сомнения. Повышенная концентрация инсулина является суррогатным маркером, который можно использовать для оценки резистентности к инсулин-опосредованной утилизации глюкозы, и для идентификации группы риска развития метаболического синдрома [363]. Точная оценка чувствительности к инсулину требует таких комплексных методов, как гиперинсулинемический эугликемический клэмп-метод, применение которого ограничивается преимущественно научными лабораториями [364,365].

Клиническая ценность измерения инсулина, С-пептида или проинсулина при выборе лучшего антигипергликемического препарата для первоначальной терапии у больных СД 2 типа – вопрос, возникающий на основании данных о патофизиологии заболевания. Теоретически, чем ниже концентрация инсулина до лечения, тем более целесообразно назначение инсулина или стимуляторов его секреции, на начальном этапе терапии, однако не существует данных, подтверждающих, что измерение концентраций инсулина или проинсулина в плазме позволит повысить эффективность лечения больных СД 2 типа.

Измерение инсулина или проинсулина в плазме крови необходимо для выяснения патогенеза гипогликемии натощак [368]. Диагностика инсулиномы основана на выявлении устойчивого значительного повышения концентраций инсулина в плазме при низкой концентрации глюкозы. Кроме того, на наличие инсулиномы с высокой вероятностью указывает повышенное отношение проинсулин/инсулин натощак у пациентов с гипогликемией,

отсутствие подобных изменений сильно снижает вероятность инсулиномы.

Оценка ответа С-пептида на внутривенное введение глюкагона может помочь в тех случаях, когда дифференцирование СД 1 и 2 типов затруднено [5]. Однако даже в этой клинической ситуации, ответ на лекарственную терапию даст полезную информацию, и измерение С-пептида может не быть клинически необходимым.

Измерения концентрации инсулина проводятся уже в течение 40 лет, однако доступный стандартизованный метод отсутствует [371]. При определении инсулина разными наборами реагентов были получены крайне противоречивые результаты [372]. Рабочая группа ADA по стандартизации совместно с CDC и European Association for the Study of Diabetes заявили о необходимости гармонизации результатов определения инсулина с их прослеживаемостью к результатам определения референсным методом – изотопное разведение – жидкостная хроматография – масс-спектрометрия [373]. Под руководством CDC был создан комитет по гармонизации результатов определения С-пептида.

Другие потенциально важные анализы.

II. Антитела к инсулину

Учитывая существование высокочувствительных методов, антитела к инсулину могут выявляться у любого пациента, получающего в качестве лечения экзогенный инсулин [371]. У подавляющего большинства пациентов титр антител к инсулину низок, их выявление не имеет клинической значимости. Очень низкие значения наблюдаются у пациентов, получающих в качестве лечения только рекомбинантный инсулин человека [377]. Предыдущая версия данных руководств [14] включала в себя короткие разделы по амилину и лептину, оба из которых были объектом активных клинических исследований. Накопленные за последние 7–8 лет данные не показали какой-либо клинической ценности измерения этих анализов у больных диабетом. Подобным же образом, хотя ССЗ являются основной причиной смертности больных диабетом, преимущества измерения нетрадиционных маркеров при рутинной оценке риска ССЗ у больных диабетом описаны не были. По этой причине упомянутые разделы были удалены.*

* Список литературы находится в редакции