

ГЛИКОЗИЛИРОВАННЫЙ ГЕМОГЛОБИН – ВЕДУЩИЙ КОНТРОЛЬНЫЙ ПАРАМЕТР САХАРНОГО ДИАБЕТА

Королев В.А.¹ Один В.И.,² Иванов А.М.²

¹Крымский государственный медицинский университет им.С.И.Георгиевского, ² Военно-
медицинская академия

*Крымское республиканское учреждение «Территориальный центр экстренной
медицинской помощи службы медицины катастроф»
Заведующий учебно-тренировочным отделом*

ДП «Клинический санаторий Мисхор» ЗАО Укрпрофздравница

Королев Виталий Александрович, ул.Набережная 79, кв.62, г. Симферополь, Крым,

Украина, 95026, korolew71@yandex.ru +79261275168

Резюме

Обследованы больные с уточненным и неуточненным СД. Для определения гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) использовали электрофоретические, хроматографические и фотоколориметрические методы. Установлено, что HbA_{1c} повышался не только у больных с уточненным СД, но и при заболеваниях, ассоциированных с ним. При этом устанавливал существенную корреляционно-регрессионную связь с основными клинико-биохимическими параметрами этих заболеваний. Сделан вывод, что уровень HbA_{1c} является основным диагностическим критерием СД, предиктором гипер-и гипогликемии, сосудистых осложнений.

Ключевые слова: патологический гемоглобин, сахарный диабет.

Glycated haemoglobin as the basic parameter of diabetes mellitus

Korolew V.A.,¹ Odin V.I.,² Ivanov A.M.²

¹Crym's State Medical University named after Georgievskiy S.I., ² Military Medical Academy,
St.Petersburg, Russia

Abstract

The patients with specific and unspecific diabetes mellitus (DM) was investigated . For determination of glycated haemoglobin (HbA_{1c}) was used electrophoretic, chromatographic and

photocolorimetric methods. It is set that HbA_{1c} rose not only at patients with specified DM but also at diseases, which associated with it. Thus HbA_{1c} – level was established a substantial cross-correlation-regressive connection with the basic clinical and biochemical parameters of these diseases. A conclusion is done, that a level of HbA_{1c} is the basic diagnostic criterion of DM, predictor of hyper-and hypoglycemia, vascular complications.

Key words: pathological haemoglobin, diabetes mellitus.

Введение

В отдельных исследованиях показано, что гипергликемия является показателем состояния компенсации основных заболеваний и определяет течение заболеваний в клинике внутренних болезней, а ее регулярный контроль обеспечивает снижение ближайшего и отдаленного риска смертности, осложнений заболеваний, продолжительности пребывания больных в госпиталях и стоимости лечения пациентов. В то же время, пожалуй нет ни одного лабораторного теста, такого как уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), способного точно оценить степень контроля глюкозы в течение всей или части госпитализации [3].

Цель работы – оценить значение HbA_{1c} в оценке гипергликемии - уточненного и неуточненного СД.

Основная часть статьи

Методы

Всего обследовано 747 больных. Из них 442 больных с уточненным СД и 305 больных с неуточненным СД. Среди больных с неуточненным СД были пациенты с ишемической болезнью сердца (ИБС) и артериальной гипертензией (АГ) – 28 человек, больные гастроэнтерологического отделения с хроническими гепатитами и циррозами печени – 6 человек, больные нефрологического отделения с нефропатиями (кроме диабетической) – 11 человек, больные отделения хронического гемодиализа с терминальной почечной недостаточностью-9 человек, больные отделения реанимации и

интенсивной терапии-9 человек. Больные санаториев взрослые: с ИБС и АГ – 113 человек, с хроническим обструктивным бронхитом – 6 человек, с нейроциркуляторной дистонией – 2 человека. Дети с юношескими (ювенильными) артритами – 12 детей. Отдельную группу обследуемых составили люди с нарушением регуляции глюкозы натошак – 92 человека и доноры со станции переливания крови – 17 человек.

Для определения HbA_{1c} использовали следующие методы. 1. Метод изоэлектрического фокусирования в капилляре с последующей фотоколориметрией (метод ИЭФ+ФК) (собственная разработка). 2. Фотоколориметрический метод с использованием неполного гидролиза HbA_{1c} щавелевой кислотой (метод Диабет-тест)(стандартизирован в России). 3. Фотоколориметрический метод с использованием неполного гидролиза HbA_{1c} фосфорной кислотой (метод Lachema) (стандартизирован на Украине по лицензии Lachema Diagnostic (Словакия)). 4. Фотоколориметрический метод определения HbA_{1c} с использованием неполного гидролиза белка соляной кислотой (стандартизирован в ИБМХ АМН России). 5. Метод боронат-аффинной хроматографии (метод Abbott) (стандартизирован в США). 6. Метод катион-обменной хроматографии на микроколонках (“Sentinel”) (стандартизирован в Италии). 7. Метод высокоэффективной жидкостной хроматографии под высоким давлением (метод HPLC) (стандартизирован в Германии-Франции). При проведении общеклинических обследований руководствовались Приказом Министерства Здравоохранения СССР N960 от 15.10.74г. «Об унификации клинических лабораторных методов исследования».

Для статистической обработки полученных результатов использовали первичную обработку полученных данных, алгоритм проведения корреляционно-регрессионного анализа. Применяли программы turbo Pascal, Exel, SPSS. Для сравнения основных методов определения HbA_{1c} применялся тест Колмогорова-Смирнова.

Результаты

Уровень HbA_{1c} у больных СД (76 пациентов) находился в пределах от 5,9 до 44 % (табл.1). У этих же больных также наблюдалось повышение уровней гликемии в течение суток, глюкозурии за сутки (СГ), индекса массы тела (ИМТ), ОХС. Кроме этого была повышена длительность СД (табл. 1).

Таблица 1

Представление основных параметров у обследованных больных СД

Параметр	95% доверительный интервал		Минимальное значение	Макси- мальное значение	Средняя арифметичес- кая	Ошибка средней ариф- метичес- кой
HbA _{1c}	11,07	14,90	5,9	44,4	12,99	0,96
Гликемия натощак (ммоль/л)	9,82	11,82	2,6	27,4	10,66	0,43
Гликемия в 12 часов	10,86	14,36	2,5	35,6	11,78	0,85
Гликемия в 17 часов	4,4	20,0	2,0	26,4	10,87	0,80
Гликемия в 21 час	2,6	21,5	2,5	27,8	10,37	0,95
СГ	1,15	1,90	0,1	7,0	1,66	0,18
СП	0,48	0,93	0,02	4,12	0,67	0,11
ОБС	67,95	72,79	55,5	85,0	68,84	1,18
ИМТ (кг/м ²)	17,6	38,8	16,18	40,45	25,76	0,95
Длитель- ность СД (годы)	0,1	34,0	0	35,0	9,41	1,54
Возраст больных	18,0	75,0	12,0	77,0	43,73	3,05

(годы)						
--------	--	--	--	--	--	--

При этом уровень HbA_{1c} , в первую очередь, устанавливал выраженную корреляционно-регрессионную связь с показателями, наиболее существенно отражающими нарушение обмена веществ у больных СД, а именно протеинурией за сутки (СП), СГ, ИМТ, а также длительностью заболевания.

У больных с отсутствием явного СД обнаружено, что уровень HbA_{1c} также повышался. Так, например, у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями уровень HbA_{1c} был выше нормы. При этом наблюдалась корреляционно-регрессионная связь между уровнями HbA_{1c} и некоторыми показателями: фракцией выброса, уровнем холестерина (ОХС) и протромбинового индекса (ПТИ).

Нами обнаружено, что из 442 обследованных больных СД у 9 больных обнаружено снижение уровня HbA_{1c} ниже 4,1 % (при норме от 4,0 до 5,9%), у больных инсулинозависимым сахарным диабетом (ИЗСД) – у 7 обследованных, при инсулиннезависимом сахарном диабете (ИНСД) – у 2 больных. В то же время 27,5 % обследованных больных СД, которые лечились в стационаре, имели уровень HbA_{1c} , соответствующий нормальному. Приводим отдельные наблюдения. При использовании методов ИЭФ+ФК и Lachema для определения концентрации HbA_{1c} обнаружено, что содержание этого показателя у некоторых больных с выраженной клинικο-биохимической картиной диабета находились на уровне, соответствующем недиабетическому (т.е. менее 6,1%) [1]. При изучении другой группы больных СД, и использовании для определения HbA_{1c} методов Abbott и ИЭФ+ФК, нами обнаружено, что у большинства пациентов с тяжелым, длительно текущим СД содержание HbA_{1c} было на уровне, соответствующим адекватному (т.е. 6,2-7,5%) или даже недиабетическому, как при использовании одного, так и другого методов (рис.1, 2).

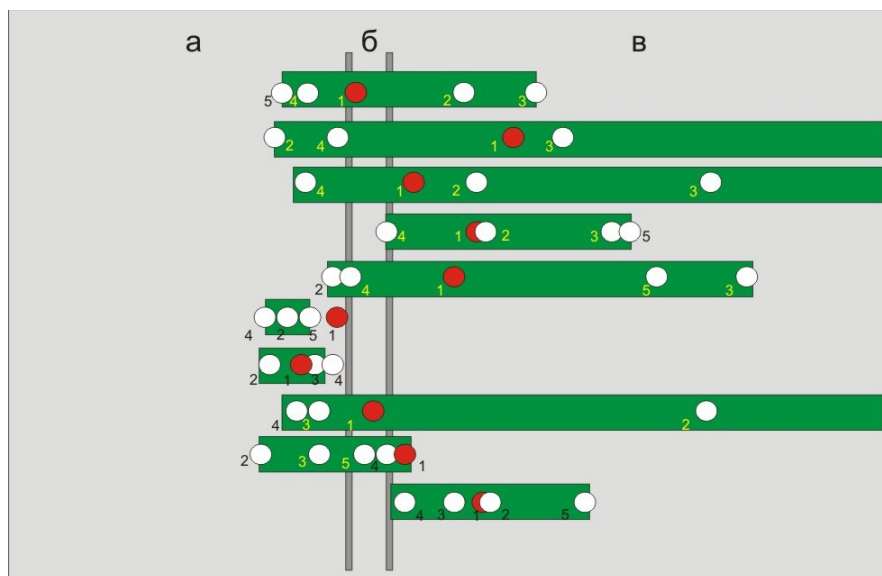


Рис.1. Распределение показателей контроля глюкозы у больных инсулинозависимым сахарным диабетом при использовании метода боронат-аффинной хроматографии.

- 1 - уровень гликированного гемоглобина (%);
- 2 - уровень гликемии натощак (ммоль/л);
- 3 - уровень гликемии после еды (пик)
- 4 - перед сном (ммоль/л);
- 5 - уровень общего холестерина сыворотки (моль/л).

а – не диабетический уровень, б – адекватный уровень параметров сахарного диабета, в – неадекватный уровень параметров сахарного диабета.

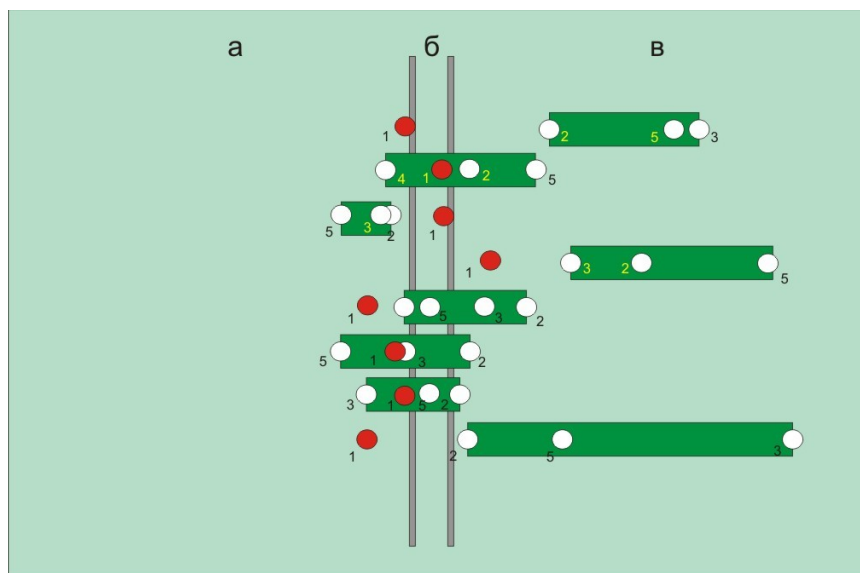


Рис.2. Распределение показателей контроля глюкозы у больных инсулинозависимым сахарным диабетом при использовании метода изоэлектрического фокусирования в капиллярах.

- 1 - уровень гликированного гемоглобина (%);
- 2 - уровень гликемии натощак (ммоль/л);
- 3 - уровень гликемии после еды (пик)

4 - перед сном (ммоль/л);

5 - уровень общего холестерина сыворотки (моль/л).

а – не диабетический уровень, б – адекватный уровень параметров сахарного диабета, в – неадекватный уровень параметров сахарного диабета.

Нами обнаружено, что из 114 больных, обследованных в санатории, у 23 (то есть у 20,2%) обследуемых уровень HbA_{1c} был ниже 4% .На курорте мы провели тестирование среди отдыхающих санаториев. Нами обнаружено, что у большинства обследованных пациентов был предположительно поставлен диагноз гипогликемии (согласно анкетированию) (таблица 2).

Таблица 2

Распространенность явной гипогликемии на курорте (n=30)

	мужчины	женщины	дети
Нет гипогликемии	3	2	1
Можно предположить наличие гипогликемии	7	4	7
Гипогликемия есть	1	3	2

Обсуждение

На основании проведенных исследований уровень HbA_{1c} представляется существенным маркером в процессе гликирования, его следует рассматривать как важный прогностический показатель как на диабетическом, так и недиабетическом уровнях, поскольку данный показатель повышается не только у больных СД, но и при других заболеваниях внутренних органов, а также устанавливает связь с наиболее кардинальными параметрами этих заболеваний (рис.3).

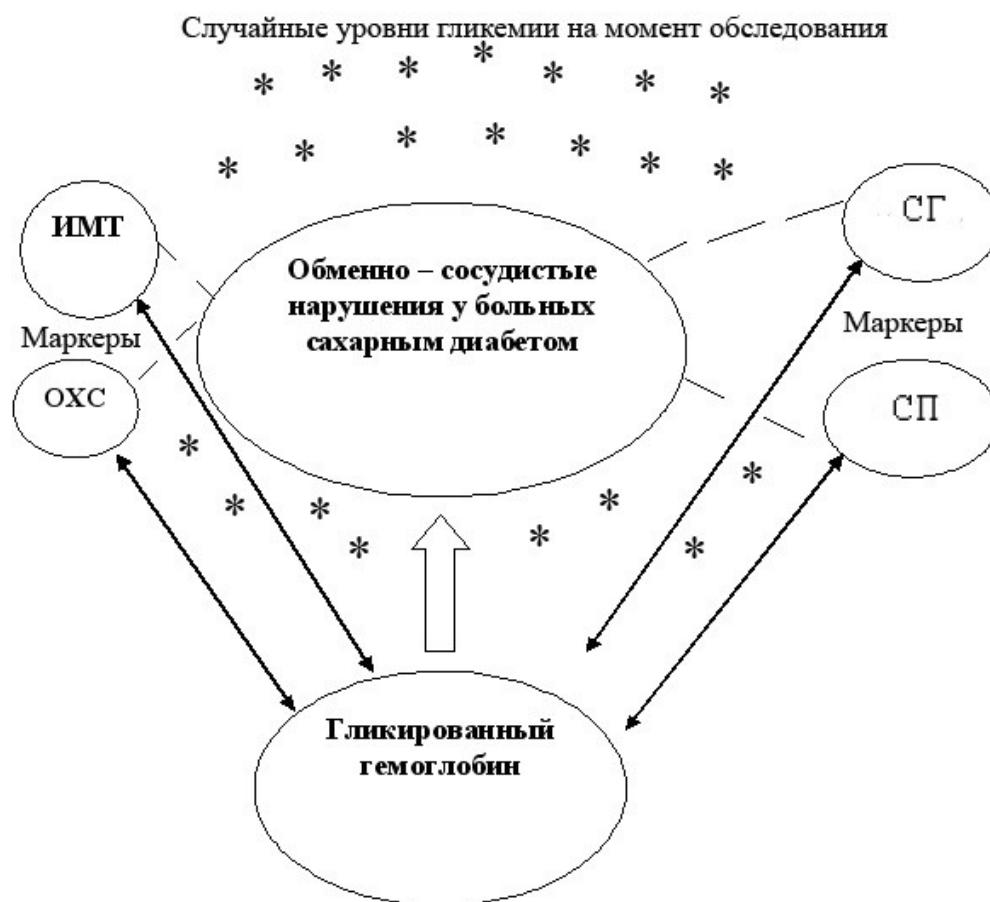


Рис.3. Схема патогенетического участия гликированного гемоглобина в формировании обменно-сосудистых нарушений у больных сахарным диабетом.

ИМТ - индекс массы тела ($\text{кг}/\text{м}^2$),

ОХС - общий холестерин сыворотки ($\text{ммоль}/\text{л}$),

СГ - глюкозурия за сутки ($\text{г}/\text{л}$)

СП - суточная протеинурия ($\text{г}/\text{л}$).

Проблема гипогликемии в первую очередь касается ИЗСД, при котором она является ведущим ограничительным фактором в управлении лечением, она также распространена и у больных с ИНСД [6]. При этом смертность, инфаркт миокарда и инсульт являются неотъемлемыми атрибутами гипогликемии, потому что эпизоды гипогликемии приводят воспалению с преобладанием триггерных механизмов, индуцируя образование С-реактивного белка, сосудистого эндотелиального росткового

фактора, пластинчатую и нейтрофильную активацию. Симпатоадреналовый ответ в течение гипогликемии повышает секрецию адреналина и индуцирует аритмии и повышает кардиальную нагрузку [4].

Каков нормальный уровень HbA_{1c} ? Нормальный уровень в соответствии со стандартами DCCT составляет от 4,0 до 6,0% [1]. В то же время эталонными считают уровень HbA_{1c} , полученный методом газожидкостной хроматографии на большой колонке еще в 1971 году и составляющий $6,5 \pm 1,5\%$ [7]. В то же время, доказано, что снижение уровня HbA_{1c} ниже 6,5 % ассоциируется с достоверным увеличением риска гипогликемий и прибавкой веса больных [5]. Следует отметить, что уровень HbA_{1c} является, согласно рекомендациям Американской диабетологической ассоциации [2], ведущим параметром в диагностике СД.

Заключение

Уровень HbA_{1c} относится к основным критериям для диагностики СД. В то же время его целесообразно использовать для мониторинга гипергликемии, а следовательно, выявления риска, в первую очередь, сердечно-сосудистого, гипергликемических и гипогликемических состояний, а также прогрессирования протеинурии.

Список использованной литературы

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И.И.Дедова, М.В.Шестаковой, 4-й выпуск, Москва, 2009.
2. Рекомендации Американской диабетологической ассоциации по оказанию медицинской помощи больным сахарным диабетом 2010 года. *Эндокринологія. Рекомендації // Здоров'я України.*-2010.-№4(233).-С.27-28.

3. Deedwania P., Kosiborod M., Barrett E. et al. Hyperglycemia and acute coronary syndrome // Circulation. -2008.-Vol.117.-P.1610-1619.
4. Desouza V.D., Bolli G.B., Fonseca V. Hypoglycemia, Diabetes, and cardiovascular events // Diabetes care.-2010.-V.33,N6.-P.1389-1394.
5. Holman R.R., Thorne K.I., Farmer A.J. Addition of biphasic, prandial, or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes // NEJM.-2007.-V.357.-P.1716-1730.
6. Standards of medical care in diabetes -2009 // Diabetes Care.-2009.-V.32.-S.13-61.
7. Trivelli L.A., Ranney H.M., Lai H.T. Hemoglobin components in patients with diabetes mellitus // N.Engl.J.Med.-1971.- Vol.284.-P.353-357.