

Исследование уровня гликированного гемоглобина у больных сахарным диабетом, находящихся на лечении программным гемодиализом

А.В. Пушкина¹, Т.П. Вавилова², А.И. Мордик¹, Т.А. Фесюк²

¹ ООО «Компания «Фесфарм», центр экстракорпоральной терапии,

² Московский государственный медико-стоматологический университет, кафедра биохимии, г. Москва

Study of glycated hemoglobin level in diabetes mellitus patients subjected to programmed hemodialysis

A.V. Pushkina, T.P. Vavilova, A.I. Mordik, T.A. Fesyuk

Ключевые слова: гликированный гемоглобин, сахарный диабет, программный гемодиализ.

Целью работы явилось исследование уровня HbA_{1c}, отражающего степень гликемии у больных сахарным диабетом (СД) I и II типа, находящихся на лечении амбулаторным программным гемодиализом (ГД) по поводу терминальной стадии хронической почечной недостаточности (тХПН). Всего обследовано 32 пациента, из них с СД I типа – 19 человек, СД II типа – 13 человек. У всех обследованных больных в крови определяли содержание глюкозы (Глк), гемоглобина, гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), креатинина, мочевины. Установлено, что уровни Глк и HbA_{1c} у больных СД I типа выше, чем у больных СД II типа. При уровне гликемии свыше 10 ммоль/л у больных СД I типа содержание HbA_{1c} не отражает истинных значений гипергликемии. В группе больных СД II типа количество HbA_{1c} увеличивается соответственно росту концентрации Глк в крови.

Level of glycated hemoglobin (HbA_{1c}) as indicator of hyperglycemia have been investigated in patients with diabetes mellitus types I and with EsRD on programmed hemodialysis. In 19 patients with diabetes mellitus type I and in 13 patients with diabetes mellitus type II the following parameters were investigated: glucose, hemoglobin, HbA_{1c}, creatinine and urea. The levels of glucose and HbA_{1c} were higher in patients with diabetes mellitus type I compared to type II. In patients with diabetes mellitus type I with glycemia level above 10 mmol/l, the HbA_{1c} content does not reflect actual hyperglycemia. In patients with diabetes mellitus type II on programmed hemodialysis the blood HbA_{1c} increases proportionally to blood glucose concentration.

В настоящее время во всем мире популяция больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности (тХПН), находящихся на заместительной почечной терапии, насчитывает около 1,7 млн человек, из них приблизительно 1,3 млн человек получают гемодиализное лечение. В ближайшие годы прогнозируется рост числа пациентов с тХПН [5]. Ведущей лечебной стратегией для пациентов с тХПН практически во всех странах мира является гемодиализ: в Америке – 92%, в Японии и Германии – около 96%, в Англии – 70%, в Египте – 100%, у остальных пациентов применяется перитонеальный диализ – в среднем частота его использования в мировой популяции оценивается как 11% [5].

По данным регистров стран Западной Европы, Америки, Японии и Австралии, от 25 до 40% новых пациентов, поступающих на гемодиализ, страдают сахарным диабетом, причем преобладают пациенты, имеющие II тип СД [1, 11, 13, 14]. Последнее, в свою

очередь, определяется, с одной стороны, увеличением продолжительности жизни населения и, тем самым, ростом количества пожилых лиц, особенно склонных к СД II типа, а с другой стороны, снижением летальности от сердечно-сосудистых осложнений диабета на его ранних стадиях [7].

В связи с этим представляется актуальным изучение особенностей популяции пациентов с СД, получающих заместительную почечную терапию гемодиализом (ГД), для выбора оптимальной тактики коррекции различных осложнений основного заболевания, а также улучшения выживаемости и снижения уровня морбидности.

Показателями оценки нормализации метаболизма углеводов в популяции больных СД без терминальной стадии почечной недостаточности являются уровни гликемии и глюкозурии. Но концентрация глюкозы в моче не может считаться точным показателем тяжести гипергликемии, так как зависит от индивидуального

Адрес для переписки: 121357, г. Москва, ул. Кременчугская, д. 6, корп. 3. Московский государственный медико-стоматологический университет, кафедра биохимии

Телефон: (095) 445-44-07, 445-46-73. А.В. Пушкина

E-mail: pusbkina@fesfarm.ru

почечного порога. Определение уровня глюкозы в крови также не может отразить истинную степень компенсации гипергликемии, поскольку уровень гликемии лабилен и зависит от многих факторов (содержание углеводов в пище, прием алкоголя, физическая нагрузка, стресс), а главное – характеризует состояние углеводного обмена в данный момент времени. В настоящее время достоверным интегральным показателем компенсации углеводного обмена принято считать уровень гликированного гемоглобина HbA_{1c}.

Во многих публикациях последних лет обсуждается значение гликемического контроля у больных, страдающих СД и находящихся на гемодиализном лечении [6, 9, 12, 15–17], которое оценивается по уровню гликированного гемоглобина, как правило, по фракции HbA_{1c}. Уровень HbA_{1c} отражает среднюю концентрацию глюкозы за прошедшие несколько недель. В общей популяции больных СД принято, что хорошей компенсации диабета соответствует уровень HbA_{1c} 6–7%, при декомпенсации он составляет свыше 7,5%. Таким образом, показатели гликированного гемоглобина позволяют определить потребность больного СД в сахароснижающей терапии.

В популяции больных СД, получающих лечение гемодиализом, в настоящий момент не определена оптимальная диагностическая пороговая концентрация HbA_{1c}. Некоторые авторы считают, что в первую очередь у этой категории больных имеют значение текущие показатели глюкозы крови, а ценность определения гликированного гемоглобина невелика [9]. Другие же исследователи ориентируются на значения HbA_{1c} в оценке степени гликемии и отмечают статистически достоверное снижение уровней гликированного гемоглобина при интенсификации сахароснижающей терапии [17, 18].

В доступной нам отечественной литературе мы не нашли сообщений об изучении уровня HbA_{1c} в популяции больных СД, находящихся на лечении программным гемодиализом.

Целью настоящей работы явилось исследование уровня HbA_{1c}, отражающего степень гликемии у больных сахарным диабетом, находящихся на лечении амбулаторным программным гемодиализом по поводу терминальной стадии хронической почечной недостаточности.

Материалы и методы

Обследовано 32 больных сахарным диабетом I и II типа. Все больные имели терминальную стадию хронической почечной недостаточности и находились на заместительной почечной терапии амбулаторным программным гемодиализом в Центре экстракорпоральной терапии «Фесфарм».

Гемодиализ больным проводился 3 раза в неделю по 4–5 часов на аппаратах «Искусственная почка» фирмы «Hospal» (Integra, Innova) и «Cobe» (Cobe Centrysystem 3) с использованием бикарбонатного диализирующего раствора. У всех пациентов с СД использовался диализат, содержащий глюкозу в концентрации 5 ммоль/л. Процедура осуществлялась на индивидуально подобранных диализаторах фирмы «Cobe»: 400-HG, 500-HG, 600-HG (материал мембраны – гемофан).

Скорость кровотока составляла 300 ± 50 мл/мин, поток диализирующего раствора 500 мл/мин. Обеспеченная доза диализа (индекс spKt/V) составляла не менее 1,2 по логарифмической формуле Дж. Даугирдаса. Коррекция анемии проводилась препаратом «Рекормон» (производитель «F Hoffmann-La Roche») в соответствии с Европейскими практическими рекомендациями по лечению анемии у больных с хронической почечной недостаточностью [3].

У всех больных 1 раз в месяц были исследованы гемограммы. Концентрация креатинина и мочевины определялась ежемесячно в пробах крови, взятой до и после сеанса гемодиализа, на автоматическом биохимическом анализаторе «AEROSET» фирмы «Abbott». Клинический анализ крови производился на гематологическом анализаторе «CELL-DYN» фирмы «Abbott». Гликированный гемоглобин определялся с использованием метода колоночной аффинной хроматографии 1 раз в 3 месяца. Содержание глюкозы в венозной крови определяли с использованием экспресс-измерителя ПКГ-02-«Сателлит» с помощью электрохимических полюсов непосредственно перед сеансом гемодиализа.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием общепринятых методов параметрической и непараметрической статистики с помощью стандартного пакета программ прикладного статистического анализа «Statistica 6.0».

Данные представлены как среднее и стандартное отклонение для нормального распределения и как медиана и межквартильный размах для распределения, отличного от нормального. Статистически достоверными различия считали при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В группу исследуемых вошло 13 пациентов с СД II типа (6 женщин и 7 мужчин) и 19 пациентов с СД I типа (6 женщин и 13 мужчин). Все пациенты с СД I типа получали инсулинотерапию. В группе больных с СД II типа 7 пациентов принимали препараты сульфонилмочевины, 4 пациента нуждались в инсулинотерапии и 2 пациента строго соблюдали диету и не получали никаких сахароснижающих препаратов. Основные демографические характеристики пациентов отражены в табл. 1.

Как следует из представленных данных, среди групп пациентов с различными типами сахарного диабета преобладали мужчины. Они составили 68% среди лиц с СД I типа и 54% среди лиц с СД II типа. Средний возраст пациентов с СД I типа был 42 года (30–66), а с СД II типа – 58 лет (40–73). Таким образом, пациенты с сахарным

Таблица 1
Характеристика обследуемых больных

	Всего	СД I типа	СД II типа
Число больных	32	19	13
Мужчины	20	13	7
Женщины	12	6	6
Длительность СД (лет)	22 ± 8,9	25,9 ± 8,5*	15,8 ± 7,1*
Длительность лечения ГД (мес)	29,9 ± 15,0	32,6 ± 17,6	26,0 ± 9,3
Возраст (лет)	48,7 ± 12,5	42,1 ± 10,7*	58,2 ± 8,0*

* – $p < 0,001$.

Таблица 2

Уровни гликемии, HbA_{1c} и других показателей у пациентов с различными типами СД, находящихся на программном гемодиализе

Показатель	Группы больных		p
	СД I (n = 19)	СД II (n = 13)	
Глк (ммоль/л)	9,7 ± 2,6	7,5 ± 1,6	<0,01
HbA _{1c} (%)	9,8 ± 2,0	7,8 ± 1,5	<0,005
Hb (г/л)	112,5 ± 6,5	109,6 ± 6,0	<0,2
Ht (%)	34,3 ± 2,2	33,7 ± 1,7	<0,4
Доза ЭПО (ЕД/кг веса)	50,0 ± 2,0	50,0 ± 2,0	<0,7
Креатинин (моль/л)	0,7 ± 0,1	0,8 ± 0,2	<0,3
Мочевина (ммоль/л)	23,5 ± 4,7	26,5 ± 5,1	<0,2
% очищения по мочеvine	64,6 ± 5,1	65,6 ± 2,7	<0,3

диабетом I типа были достоверно моложе ($p < 0,001$) и имели большую длительность заболевания диабетом ($p < 0,001$), чем больные с СД II типа. Длительность сахарного диабета составила у больных с I типом СД в среднем 26 лет (9–48), а у больных с СД II типа около 16 лет (3–28). Обе группы пациентов достоверно не различались по длительности заместительной почечной терапии, поскольку средний срок лечения в группе больных с СД I равнялся 33 месяцам (12–95), а в группе больных с СД II – 26 месяцам (13–41).

По мнению M.S. Joy et al. (2002), у больных СД, получающих лечение гемодиализом, ввиду развития анемии, укорочения времени жизни эритроцитов и влияния уремии [9] уровень HbA_{1c} не может точно отражать степень гликемического контроля.

У человека имеется три основных типа нормального гемоглобина (Hb): эмбриональный, фетальный и взрослый. В крови взрослых людей имеются незначительные остатки детского гемоглобина (HbF), основная же часть приходится на HbA [4]. Установлено, что HbA неоднороден и разделяется на подтипы. HbA₁ составляет примерно 90%, а включая минорные фракции – до 97% от общего гемоглобина. HbA₂ – 2–3%, HbF – не более 1,5% у взрослого. Наибольший интерес при нарушениях углеводного обмена вызывает HbA_{1c}. Эта фракция гемоглобина не является патологической и обнаруживается у здоровых людей, составляя 5–7% [19]. HbA₁ также неоднороден. В настоящее время подтверждается наличие как минимум трех подфракций HbA₁: HbA_{1a}, HbA_{1b}, HbA_{1c}, которые составляют соответственно в среднем 0,38–0,77%, 0,48–0,76%, 3,3–4,6% от общего Hb [8]. Обязательным компонентом всех минорных фракций является наличие моносахарида в молекуле Hb. Процесс гликозилирования представляет собой неферментативное посттрансляционное взаимодействие глюкозы с гемоглобином. Скорость образования гликированного гемоглобина пропорциональна концентрации Глк в крови; реакция проходит через обратимую стадию, но основной стабильный продукт реакции HbA_{1c}, образовавшись, уже сохраняется в эритроците на протяжении всей жизни клетки [2]. Подтверждением

того, что присоединение Глк происходит после создания структурной молекулы Hb и эритроцита в целом, является факт отсутствия HbA_{1c} в эритроблестах [10].

Мы сопоставили показатели HbA_{1c} со средним уровнем гликемии у больных с СД I и II типа (показатели глюкозы крови определялись в течение 3 месяцев, предшествовавших забору проб крови на содержание гликированного гемоглобина, трижды в неделю). Также были оценены уровни гемоглобина, гематокрита (Ht), доза ЭПО; преддиализные уровни креатинина, мочевины и % очищения по мочеvine – как маркеры уремии. Вышеперечисленные показатели также оценивались за предыдущие 3 месяца.

Полученные данные представлены в табл. 2 и на рис. 1 и 2.

Средний уровень гликемии был достоверно выше в группе больных с СД I типа ($p < 0,01$) по сравнению с группой пациентов с СД II типа и составил 9,7 ммоль/л (5,7–15,8) и 7,5 ммоль/л (4,7–9,8) соответственно. Также в этой группе был достоверно выше ($p < 0,005$) средний показатель HbA_{1c} – 9,8% (6,2–12,9), что в 1,5 раза превышает рекомендованную ВОЗ норму. У больных с СД II типа средний показатель HbA_{1c} был значительно ниже и составил 7,8% (5,1–11,4). Вместе с тем группы больных

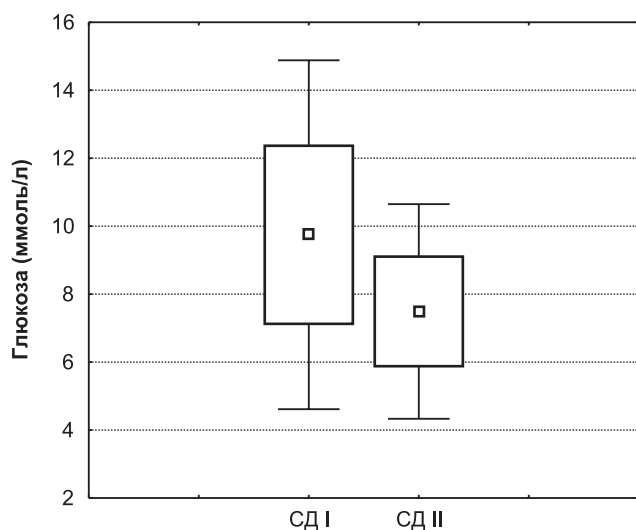


Рис. 1. Средние уровни гликемии в группах больных с различными типами СД, находящихся на лечении программным гемодиализом

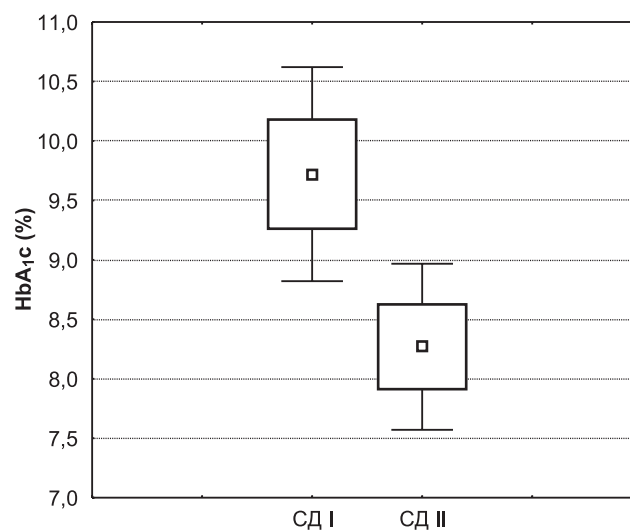


Рис. 2. Средние уровни HbA_{1c} в группах больных с различными типами СД, находящихся на лечении программным гемодиализом

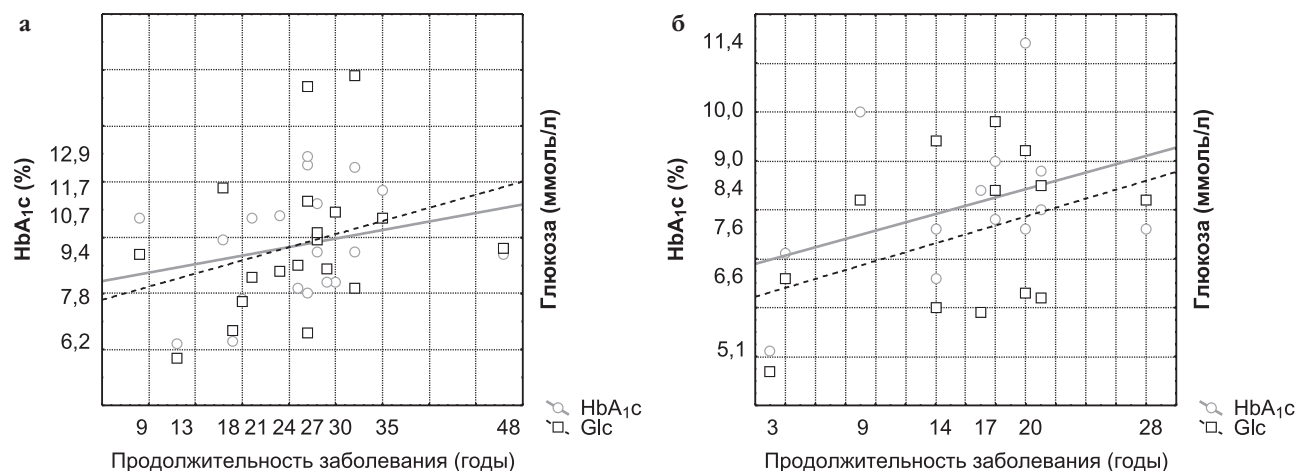


Рис. 3. Зависимость уровней гликемии и HbA_{1c} от длительности заболевания сахарным диабетом у больных с терминальной стадией ХПН: а – у лиц с СД I типа; б – у лиц с СД II типа

с СД I и СД II достоверно не различались по содержанию гемоглобина, гематокрита и дозе ЭПО-терапии, а также по концентрации креатинина, мочевины до ГД и % очищения по мочеvine.

Сопоставление уровней HbA_{1c} и концентраций глюкозы в крови больных, находящихся на гемодиализе, выявило, что имеется статистически достоверная линейная корреляция между этими показателями в группе больных, страдающих СД I (R Spearman = 0,74; p -level = 0,0002). В группе пациентов с СД II такая корреляция отсутствовала (R Spearman = 0,48; p -level = 0,1). В группе пациентов с СД I типа также установлена линейная зависимость между содержанием общего гемоглобина и уровнем HbA_{1c} (R Spearman = 0,45; p -level = 0,05).

В группе пациентов с СД II такой корреляции не обнаружено (R Spearman = 0,5; p -level = 0,08).

Мы также проанализировали изменение уровня гликемии и содержания HbA_{1c} в зависимости от длительности заболевания сахарным диабетом у больных с терминальной стадией ХПН (рис. 3, а, б).

Согласно полученным нами данным, при СД I типа, несмотря на проводимое лечение, содержание глюкозы в крови больных с течением времени увеличивается (рис. 3, а), что, несомненно, свидетельствует о недостаточной дозе инсулина, которую получают эти пациенты. Концентрация гликированного гемоглобина при уровне гликемии до 10 ммоль/л при определенной длительности заболевания у наших пациентов отражает степень гликемии, но при увеличении продолжительности болезни и увеличении концентраций глюкозы в крови свыше 10 ммоль/л HbA_{1c} не отражает истинных значений гипергликемии. По-видимому, подобные данные позволили M.S. Joy et al. считать, что уровень гликированного гемоглобина не отражает истинных значений гипергликемии у больных, получающих лечение программным гемодиализом. В группе больных с СД II, у которых и уровни сахара крови, и продолжительность заболевания меньше, чем у больных с СД I типа, степень увеличения гипергликемии совпадает с ростом уровня гликированного гемоглобина (рис. 3, б).

Заключение

Наши данные позволили сделать вывод, что HbA_{1c}

имеет определенный порог гликозилирования у пациентов с тХПН, находящихся на лечении программным гемодиализом, и отражает степень гипергликемии в пределах до 10 ммоль/л.

Поэтому определение гликированного гемоглобина при высоких концентрациях сахара крови у этих пациентов не отражает реально существующую высокую гликемию.

На основании полученных данных сделаны следующие выводы:

1. Контроль метаболизма углеводов у пациентов, страдающих сахарным диабетом и находящихся на лечении программным гемодиализом, необходимо проводить как путем определения концентраций глюкозы крови, так и по уровню HbA_{1c}.
2. Наиболее пристального внимания и интенсивной сахароснижающей терапии требуют пациенты с СД I типа, так как у них высок не только уровень гипергликемии, но и уровень HbA_{1c}.

Литература

1. Добронравов В.А. Эпидемиология диабетической нефропатии: общие и региональные проблемы. Нефрология 2002; 6 (1): 16–22.
2. Маршалл ВДж. Клиническая биохимия. М.–СПб.: «Издательство БИНОМ» – «Невский диалект», 1999: 368.
3. Практические рекомендации по лечению анемии. European Renal Association-European Dialysis Transplant Association. 2001: 8–9.
4. Физиология системы крови. Физиология эритропоэза. Под ред. В.Н. Черниговского. Л.: Наука, 1979: 359.
5. Anonimus. Fresenius Medical Care. ESRD Patients in 2003. A Global Perspective: 3–9.
6. Feist T.G., Dunn E.J., Burton C.J. Can intensive treatment alter the progress of established diabetic nephropathy to end-stage renal failure? J Med 1999; 92: 275–282.
7. Flauto R.P., Janeen B.L., Sehgal A.R. The provision and outcomes of diabetic care of haemodialysis patients. Am J Kidney Dis 2003, Jan; 41: 16: 125–131.
8. Garel M.S., Blonquill J. et al. HbA_{1c}: a review on its structure, biosynthesis, clinical significance and methods of assay. Biomedicine 1979; 30; 5: 234–240.
9. Joy M.S., Cefalu W.T. et al. Long-term glycaemic control measurements in diabetic patients receiving hemodialysis. Am J Kidney Dis 2002, Feb; 39 (2): 297–307.
10. Labie D., Wajemann H. et al. Glycosylation non-enzymatique de hemoglobine chez le sujet normale et diabetique. Cr Soc Biol 1979; 173: 321–330.
11. Lippert J., Ritz E. et al. The rising tide of end stage renal failure

from diabetic nephropathy type II – an epidemiological analysis. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 462–467.

12. Little RR, Tennill AL. Can glycohemoglobin be used to assess glycemic control in patients with chronic renal failure? *Clin Chem* 2002; 48 (5): 784–786.

13. Mai-Szu Wu, Chun-Chen Yu et al. Poor pre-dialysis glycaemic control is a predictor of mortality in type II diabetic patient on maintenance haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 2105–2110.

14. Maiza H, Thomas M.-J, Dorcelly A. Survival of end stage renal disease diabetic patients on hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 18 (Suppl. 4): 124.

15. Marioka T, Emoto M. et al. Glycemic Control Is a predictor of survival for diabetic patients on hemodialysis. *Diabetes Care* 2001; 24: 909–913.

16. Mc Murray SD. The challenges of diabetes care in the dialysis unit. *Semin Dial* 2003; 16 (3): 197–198.

17. McMurray SD, Johnson G. et al. Diabetes education and care management significantly improve patient outcomes in the dialysis

unit. *Am J Kidney Dis* 2002; 40 (3): 566–575.

18. Reda Gbacha, Ajit Kumar Simba, Ayman M. Karkar. HbA_{1c} and Serum Fructosamine as Markers of the Chronic Glycemic State in Type 2 Diabetic Hemodialysis Patients. *Dialysis&Transplantation* 2001; 30 (4): 214–217.

19. Samaja M, Melotti D. et al. Glucosylated haemoglobins and the oxygen affinity of whole blood. *Diabetologia* 1982; 23; 5: 339–402.

Наследуемые и приобретенные тромбофилии как факторы риска тромбоза артериовенозной фистулы у больных на программном гемодиализе

В.Ю. Шило¹, А.Ю. Денисов¹, Т.В. Козлова²

¹ Центр Диализа при ГКБ № 20,

² Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, г. Москва

Heritable and acquired thrombophilias and the risk for hemodialysis arteriovenous fistula thrombosis

V.Yu. Shilo, A.Yu. Denisov, T.V. Kozlova

Ключевые слова: заместительная почечная терапия, сосудистый доступ, мутации генов, тромбозы доступа, гипергомоцистеинемия.

Введение. Потеря сосудистого доступа либо его дисфункция вследствие тромбоза остаются одной из ведущих клинических проблем у больных, получающих лечение программным гемодиализом. Среди возможных факторов риска тромбоза сосудистого доступа обсуждается гипергомоцистеинемия и мутации генов факторов свертывания.

Целью исследования явилось сравнительное изучение уровня гомоцистеина и генетических факторов риска тромбозов (мутации Лейдена, мутации G20210A, мутации в гене MTHFR) у лиц, перенесших один и более эпизод тромбоза сосудистого доступа, и в контрольной группе диализных пациентов без тромбоза.

Материал и методы. В ретроспективный анализ были включены 127 больных с терминальной хронической почечной недостаточностью, получавшие лечение гемодиализом. Анализировалась функция только нативной артериовенозной фистулы. Включенные в исследование пациенты были распределены на две группы с учетом наличия (основная группа – 42 пациента) или отсутствия (контрольная группа – 85 пациентов) тромбоза сосудистого доступа.

Результаты. Показано, что уровень гомоцистеина у всех пациентов достоверно отличался от таковых показателей у здоровых лиц ($27,5 \pm 9,34$ против $11,2 \pm 3,54$ мкмоль/л, $p < 0,05$), но не различался между контрольной и экспериментальной группой ($28,3 \pm 5,1$ против $25,8 \pm 6,3$ мкмоль/л). Среди пациентов с наличием и отсутствием тромбоза сосудистого доступа частота гетерозиготных мутаций фактора V (Leiden) составляла соответственно 4,7 и 3,5%, гетерозиготной мутации MTHFR – 28,6 и 31,7%, гомозиготной мутации MTHFR – 2,4 и 3,5%, сочетанных мутаций (MTHFR + Leiden) – 2,4 и 3,5%. Достоверных различий

Адрес для переписки: 129327, г. Москва, ул. Ленская, д. 15, корп. 4. ГКБ № 20, отделение нефрологии

Телефон: 471-03-87. Козлова Татьяна Викторовна

E-mail: tkozlova@rol.ru