

Перспективен ли тест 1,5-ангидро-D-глюцитол для контроля компенсации и лечения сахарного диабета?

Арбузова М.И., Ильин А.В.

ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва
(директор — академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

Ключевые слова: сахарный диабет, тест, гликемия

Is the 1,5-anhydro-D-glucitol test a promising tool for monitoring compensation and treatment of diabetes mellitus?

Arbusova M.I., Il'yin A.V.

Endocrinological Research Centre, Moscow

Key words: diabetes mellitus, test, glycemia

Еще совсем недавно главная цель терапии сахарного диабета (СД) заключалась в снижении уровня HbA_{1c} с акцентом на показатели уровня гликемии натощак. Однако большое количество исследований, проведенных в последнее время, показывает, что снижение уровня постпрандиальной гликемии (ППГ) имеет такое же, а возможно, и более важное значение для достижения целевых показателей HbA_{1c} . Установлено, что ППГ и постнагрузочная гипергликемия являются независимыми факторами риска развития макроангиопатий (уровень доказательности 1+) [1], что ППГ связана с повышенной степенью риска развития ретинопатии, раковых заболеваний и ряда других нарушений (уровень доказательности 2+). Применение препаратов, действие которых направлено на снижение уровня ППГ, ведет к уменьшению риска развития сосудистых осложнений (уровень доказательности 1+). В настоящее время наиболее оптимальным (уровень доказательности 1++) способом мониторинга гликемии считается проведение самоконтроля уровня глюкозы в крови (СКГК). Пациентам, находящимся на инсулинотерапии, рекомендуется проводить СКГК не менее трех раз в день, частота проведения СКГК для лиц без инсулинотерапии должна подбираться индивидуально с учетом режима терапии и уровнем гликемического контроля в данный момент. Среди других методов контроля гликемии рассматривается продолжительный мониторинг гликемии (ПМГ) и определение в крови природного полиола 1,5-ангидро-D-глюцитол (1,5-АГ), предлагаемого в качестве маркера ППГ [2]. Диагностический набор для автоматического определения 1,5-АГ энзиматическим методом был разработан и используется в Японии с 1991 г. Внутренняя версия этого метода («Glycomark™») для клинической практики создана в США и в 2007 г. одобрена FDA в качестве способа краткосрочного мониторинга гликемии.

Основной источник поступления 1,5-АГ в организм человека — пища (примерно 4,4 мг в день). Количество поступающего 1,5-АГ практически не зависит от характера пищи, поскольку его содержание в разных видах углеводов, мясных и морепродуктах, овощах и фруктах незначительно ($2,5 \pm 1,1$ мкг/г, $0,9 \pm 0,6$ мкг/г, $0,4 \pm 0,2$ мкг/г, $0,4 \pm 0,2$ мкг/г и $0,7 \pm 0,6$ мкг/г соответственно). Только бобовые содержат более высокий уровень 1,5-АГ (10–20 мкг/г). 1,5-АГ хорошо абсорбируется в кишечнике и распределяется во все органы и ткани. Пул 1,5-АГ в организме довольно постоянен (500–1000 мг) и определяется накоплением малых количеств остаточного пищевого 1,5-АГ и синтезом его de novo [3].

В небольшом количестве (около 10% от общего пула) 1,5-АГ образуется в клетках различных тканей организма при распаде

α -1,4-гликанов. Показано, что гликанлиаза (гликозидаза-11) может расщеплять α -1,4-связи нередуцированных концевых сахаров молекулы гликанов с образованием 1,5-ангидрофруктозы, которая под влиянием 1,5-ангидрофруктозоредуктазы быстро превращается в 1,5-АГ. В последующем незначительное количество 1,5-АГ может фосфорилироваться до 1,5-ангидро-D-глюцитол-6-фосфата, конечного продукта минорного пути гликогенолиза [4].

Физиологическая роль 1,5-АГ точно не установлена. Имеющиеся в литературе экспериментальные данные свидетельствуют о том, что 1,5-АГ может участвовать в регуляции углеводного обмена, обладая, в частности, независимым от глюкозы стимулирующим действием на секрецию инсулина β -клетками [5].

1,5-АГ практически не метаболизируется и выводится из организма с мочой [3]. В норме 1,5-АГ проходит через мембрану клубочков почки, а затем реабсорбируется в проксимальных отделах канальцев при участии 1,5-АГ-фруктозо-маннозо-транспортной системы, отличной от системы реабсорбции глюкозы [6]. Почечная реабсорбция 1,5-АГ составляет 99,9%. Поэтому у здоровых людей концентрация 1,5-АГ в сыворотке крови относительно стабильна и зависит от поступления и переваривания пищи и величины почечной экскреции. Среднее значение для мужчин — 22,5 (10,7 — 32,0) мкг/мл, для женщин — 17,7 (6,8 — 29,3) мкг/мл [7].

В условиях гипергликемии при превышении почечного порога избыточное количество глюкозы в моче реабсорбируется не только через свою специфическую систему, но и в силу структурного сходства начинает конкурировать с 1,5-АГ за систему 1,5-АГ-фруктозо-маннозо-транспортных. Экскреция 1,5-АГ с мочой увеличивается, а концентрация его в крови

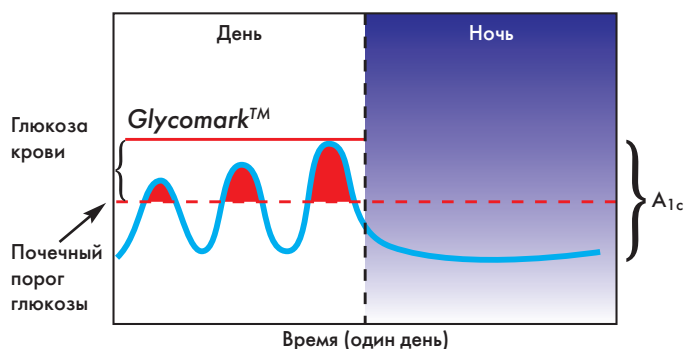


Рис. 1. Схема оценки уровня гликемии с помощью теста «Glycomark» и HbA_{1c}

Таблица 1

Уровень 1,5-ангидро-D-глюцитол, HbA_{1c}, фруктозамина и глюкозы крови у больных СД1 и СД2 [8]

Показатели крови		1,5-АГ, мкг/мл	HbA _{1c} , %	Фруктозамин, мкг/мл	Глюкоза, мг%
Время обследования					
Визит 1	М	1,9	9,5	410,6	225,0
Исходные показатели	М	3,0*	9,1	362,4	187,4*
Визит 2 (2 недели)	% изменений к исходному значению	57,9	-4,2	-11,7%	-16,7%
Визит 3 (4 недели)	М	3,7*	8,8*	340,0*	181,4*
	% изменений к исходному значению	94,7	-7,4%	-17,2%	-19,4%
Визит 4 (8 недель)	М	5,0*	8,2*	317,5*	172,6*
	% изменений к исходному значению	163,2	-13,7%	-22,7%	-23,3%

М – среднее значение концентрации;

* $p < 0,05$.

уменьшается. Изменения в экскреции 1,5-АГ зависят от продолжительности и амплитуды гликозурии [6].

При достижении нормогликемии концентрация 1,5-АГ в крови восстанавливается до обычных значений [7]. Нормализация уровня 1,5-АГ идет с постоянной скоростью (приблизительно 0,3 мкг/мл в день), что делает возможным использование этого параметра для быстрой оценки эффективности лечебных препаратов, в частности тех, действие которых направлено на снижение уровня ППГ [8].

В отличие от стандартного индикатора компенсации СД HbA_{1c}, отражающего среднюю величину гликемии за определенный период, 1,5-АГ – высокочувствительный, быстро реагирующий индикатор повышения уровня глюкозы в крови, улавливающий даже транзиторные подъемы глюкозы (рис. 1).

McGill J.B. с соавт. [8] провели исследования в крови 77 больных СД1 и СД2 – с субоптимальным и плохим контролем гликемии (HbA_{1c} > 7%) уровней 1,5-АГ, HbA_{1c}, фруктозамина и глюкозы исходно и через 2, 4 и 8 недель от начала терапии. Средний процент изменений для 1,5-АГ был значительно выше, чем для HbA_{1c}, фруктозамина и глюкозы ($p < 0,05$). Изменение концентрации 1,5-АГ в крови, в отличие

от HbA_{1c} и фруктозамина, было статистически значимым уже на 2-й неделе (табл. 1).

Исследования Stettler C. с соавт. [9] показали, что у пациентов с СД2 величина ППГ хорошо коррелирует с уровнем 1,5-АГ в сыворотке крови на 3-й, 7-й и 14-й день от начала проекта. Согласно результатам, полученным Dungan R.V. с соавт. [10], определение 1,5-АГ позволяет выявить различия в уровнях ППГ у пациентов со сходными значениями HbA_{1c} в интервале 6,5–8,0%, когда гликемия натошак в допустимых пределах. Авторы полагают, что в клинической практике HbA_{1c} и 1,5-АГ могут использоваться последовательно: вначале необходимо провести определение HbA_{1c} для идентификации пациентов с хорошей или средней степенью компенсации СД, а затем использовать определение 1,5-АГ для выявления ППГ. Кроме того, 1,5-АГ может использоваться в ситуациях, когда определение HbA_{1c} невозможно, например при гемолитических анемиях (табл. 2).

В последнее время появилось сообщение, что пациенты с диабетом MODY 3, характеризующимся тубулопатией и сниженным почечным порогом глюкозы, имеют значительно меньший, чем пациенты с СД2 и контрольная группа, уровень 1,5-АГ: $p = 0,003$ и $p = 0,00005$ соответственно [11]. Авторы полагают, что 1,5-АГ может быть маркером скрининга MODY 3.

Заключение

1,5-АГ может быть использован как маркер краткосрочного контроля гликемии. Будучи метаболически инертным, это вещество конкурирует с глюкозой за систему реабсорбции в почечных канальцах, и относительно стабильный уровень его в крови быстро снижается, когда величина гликемии превышает почечный порог для глюкозы. 1,5-АГ более точно, чем HbA_{1c} и фруктозамин, отражает быстрые (2 – 14 дней) изменения глюкозы в крови. Он также более тесно связан с резкими подъемами уровня глюкозы. Иными словами, 1,5-АГ может служить хорошим дополнением к HbA_{1c} в деле достижения адекватного контроля гликемии у больных СД. С другой стороны, следует учитывать, что скорость экскреции 1,5-АГ зависит от величины почечного порога для глюкозы и, следовательно, существуют группы пациентов (беременные, лица с терминальной стадией почечной недостаточности), для которых использование 1,5-АГ может не иметь весомого диагностического значения.

Таблица 2

Уровень 1,5-ангидро-D-глюцитол и оценка гликемического контроля [10]

Уровень 1,5-АГ, (мкг/мл)	Гликемический контроль
14,0 и выше	Норма (здоровые)
10,0 – 13,9	Хороший
6,0 – 9,9	Удовлетворительный
2,0 – 5,9	Плохой
1,9 и ниже	Очень плохой

Литература

1. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: full text // European Heart Journal. – 2007. – Supplements, Vol. 9, Suppl. C June.
2. Руководство по контролю постпрандиальной гликемии. Международная Диабетическая Федерация. 2007.
3. Yamanoushi N., Tachibana Y., Minoda S., et al. Origin and disposal of 1,5-anhydroglucitol, a major polyol in the human body // Am. J. Physiol. – 1992. – 263. – P. 268–273.
4. Hirano K., Ziak M., Kamoshita K., et al. N-linked oligosaccharide processing enzyme glucosidase 11 produces 1,5-anhydrofructose as a side product. – 2000. – 10. – P. 1283–1289.
5. Tae I. 1,5-anhydroglucitol stimulates insulin secretion in insulinoma cell lines // Teikyo Medical J. – 2001. – 24. – P. 31–39.
6. Yamanoushi N., Shiohara T., Ogata N., Nashibana Y et al. Common reabsorption system of 1,5-anhydro-d-glucitol, fructose, and mannose in rat renal tubule // BBA. – 1996. – 291. – P. 89–95.
7. Sticle D., Turk J. A kinetic mass balance model for 1,5-anhydroglucitol: application to monitoring of glycemic control // Am. J. Physiol. – 1997. – 273. – P. E. 821–830.
8. McGill J.B., Cole T.G., Novatzke W., Houghton S. Circulating 1,5-anhydroglucitol levels in adult patients with diabetes reflect longitudinal changes of glycemia // Diabetes Care. – 2004. – 27. – P. 1859–1865.
9. Stettler C., Stahl M., Alleman S. et al. Association of 1,5-anhydroglucitol and 2-th postprandial blood glucose in type 2 diabetic patients // Diabetes Care. – 2008. – 31. – P. 1534–1535.
10. Dungan K.V., Buse J.B., Largay J., Kelly M.M. 1,5-anhydroglucitol and postprandial hyperglycemia as measured by continuous glucose monitoring system in moderately controlled patients with diabetes // Diabetes Care. – 2006. – 29. – P. 1214–1219.
11. Skupien J., Klupa T., Wanic T., et al. Clinical application of 1,5-anhydroglucitol measurements in patients with hepatocyte nuclear factor-1 maturity-onset diabetes of the young // Diabetes Care. – 2008. – 31. – P. 1496–1501.

Арбузова Маргарита Ивановна
Ильин Александр Викторович

к.м.н., ведущий научный сотрудник, ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва
зав. лабораторией клинической биохимии, ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва
E-mail: biochem@endocrincentr.ru