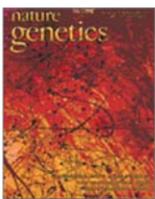


Новости

Обнаружен полиморфизм генов, ответственный за развитие плода, массу тела при рождении и риск развития сахарного диабета 2 типа в дальнейшем



Недавно опубликованы результаты метаанализа шести исследований, в которых изучались ассоциации генома и различных состояний. Были проанализированы данные 10 623 европейцев из когорты беременности/рождения, чтобы оценить генетические варианты, которые могли бы ассоциироваться с массой тела при рождении. Ученые обнаружили две ведущие сигнальные ассоциации, которые затем изучали в 13 репликационных исследованиях, в которых приняли участие 27 591 человек.

Единичный нуклеотидный полиморфизм (SNP) rs900400, расположенный около генов LEKR1 и CCNL1, и rs9883204, расположенный в ADCY5, ассоциировались с массой тела при рождении. Ранее была установлена связь вариантов ADCY5 с регулированием уровней глюкозы и предрасположенностью к сахарному диабету 2 типа. Кроме того, установлено, что у людей с более низкой массой тела при рождении отмечается повышенный риск развития сахарного диабета 2 типа в дальнейшем, и обусловлено это генетическим полиморфизмом, а не характером питания беременной.

Авторы обнаружили, что 9% европейцев, у которых было четыре аллеля, ответственных за низкую массу тела при рождении, были в среднем на 113 г легче при рождении (95% ДИ 89-137 г), чем люди без таких аллелей или только с одним (24%). Выявленное снижение массы тела при рождении можно сравнить с таковым у детей, матери которых выкурили 4-5 сигарет в день в последнем триместре беременности.

Ученые считают, что данный результат обеспечивает дополнительные доказательства потенциальной генетической ассоциации между более низкой массой тела при рождении и повышенным риском развития сахарного диабета 2 типа. Таким образом, низкая масса тела при рождении может служить клиническим маркером наличия генетического полиморфизма, ответственного за развитие сахарного диабета 2 типа. Теперь перед исследователями стоит задача установить, какой вклад в развитие заболевания опосредован генами и какой – окружающей средой, что позволит продумать меры по предотвращению патологии.

R.M. Freathy et al. Nature Genetics 2010
doi:10.1038/ng.567

Частота длительной ночной гипогликемии у детей и взрослых с сахарным диабетом 1 типа



В течение 12 месяцев проводили непрерывный мониторинг уровня глюкозы в крови у 176 детей и взрослых в возрасте 8-72 лет с сахарным диабетом 1 типа, которые принимали участие в рандомизированном контролируемом исследовании Juvenile Diabetes Research

Foundation Continuous Glucose Monitoring (JDRF CGM). Исследователи получили данные 36 467 ночей непрерывного мониторинга уровня глюкозы (минимум 4 ч контроля за ночь).

В качестве конечной точки изучали частоту ночной гипогликемии (две последовательные регистрации уровня глюкозы ≤ 60 мг/дл в пределах 20-минутного периода).

Установлено, что частота ночной гипогликемии составила в среднем 8,5%. Медиана частоты ночной гипогликемии у одного пациента составила 7,4%. В 23% случаев длительность этих эпизодов составляла как минимум 2 ч.

Более высокая частота длительной гипогликемии ассоциировалась с низким исходным уровнем HbA1c и не была связана с возрастом пациента или методом инсулинотерапии (непрерывная инфузия или многократные инъекции).

Таким образом, длительная ночная гипогликемия – частое явление у взрослых и детей с сахарным диабетом 1 типа. Это исследование подтверждает ценность недельного непрерывного мониторинга уровня глюкозы в крови в идентификации пациентов с длительной ночной гипогликемией.

Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. Diabetes Care. 2010 Mar 3

Подготовил Олег Мазуренко

Д.Д. Иванов, главный внештатный специалист МЗ Украины по специальностям «детская нефрология» и «нефрология», вице-президент Украинской ассоциации нефрологов, заслуженный врач Украины, д.м.н., профессор, заведующей кафедрой нефрологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев

Почечный несахарный диабет

Несахарный диабет (Diabetes insipidus) – болезнь, обусловленная количественным/качественным недостатком антидиуретического гормона (вазопрессина) или нечувствительностью к нему компетентных тканей, находящихся преимущественно в почках.

Вазопрессин образуется в гипоталамусе, по аксонам проходит в заднюю долю гипофиза, где накапливается и выделяется в кровь в ответ на соответствующую стимуляцию. Основной эффект вазопрессина – уменьшение количества мочи за счет увеличения ее концентрации. Кроме того, вазопрессин оказывает и ряд других эффектов: стимулирует тонус сосудов, в том числе матки, гликогенолиз, глюконеогенез, влияет на лактацию, процессы запоминания, усиливает свертывание крови и проявляет еще ряд регулирующих соматических свойств.

В зависимости от причины дефицита активности вазопрессина различают:

- несахарный диабет центрального генеза (нейрогенный или гипоталамический);
- несахарный диабет периферический (нефрогенный или вазопрессин-нечувствительный);
- дипсогенный несахарный диабет (нервная полидипсия).

Несахарный диабет центрального генеза является эндокринной патологией, обусловленной абсолютной/относительной недостаточностью вазопрессина в результате нарушения его синтеза, секреции или транспорта к компетентным тканям. Соответственно выделяют истинный, симптоматический и идиопатический нейрогенный несахарный диабет.

Почечный несахарный диабет обусловлен дефектом рецептора к антидиуретическому гормону в дистальных канальцах почек и собирательных трубочках. Дефектный ген V2R локализован в X-хромосоме, ген AQP2 – в 12-й хромосоме (таблица). При этом почечный несахарный диабет нередко сопровождается аномалиями развития почек и мочевой системы. Описаны необычные случаи болезни: чувствительность к антидиуретическому гормону отсутствует только в ночные часы, но восстанавливается днем.

желудка, вызывает синдром раздраженного кишечника или запоры. У женщин могут развиваться нарушения репродуктивной функции, после родов состояние пациенток может ухудшаться. С наступлением менопаузы появляется тенденция к уменьшению количества выделяемой мочи. Вследствие увеличенного диуреза нередко развивается гидронефротическая трансформация почек, ухудшающая их функцию. Врожденный почечный несахарный диабет всегда прогрессирует до хронической почечной недостаточности. Приобретенный вариант заболевания, напротив, может иметь обратное развитие и сопровождаться клиническим выздоровлением.

Лабораторными признаками заболевания являются нормальный или компенсаторно несколько повышенный уровень вазопрессина крови.

Дефицит жидкости приводит к гипернатриемии, повышению осмолярности



Д.Д. Иванов

характеризуется отсутствием никтурии. Проведение функциональных проб с никотином, нагрузка 2,5% раствором хлорида натрия или ограничение жидкости приводит к быстрому уменьшению диуреза и нормализации относительной плотности мочи.

Главное в лечении несахарного диабета – обеспечить пациента достаточным количеством жидкости для недопущения дегидратации. Учитывая неэффективность синтетических аналогов антидиуретического гормона, кардинального решения в лечении почечного несахарного диабета на сегодня не существует.

Парадоксальную реакцию уменьшения количества выделяемой мочи нередко демонстрируют диуретики: гипотиазид, амилорид. Мочегонные средства угнетают реабсорбцию в дистальных канальцах, что приводит к уменьшению гиповолемии без нарушения гипертоничности медуллярного слоя почек. Гиповолемия стимулирует реабсорбцию жидкости в проксимальных канальцах, что и приводит к уменьшению количества первичной мочи, достигающей дистальных канальцев.

Практическим аспектом назначения мочегонных является титрование их дозы до получения эффекта: гипотиазид с 12,5 мг до 100 мг у детей и 200 мг у взрослых, амилорида 5-20 мг/сут. Прием этих препаратов часто сопровождается утратой эффекта уменьшения количества мочи. В этом случае необходимо либо увеличить дозу, либо отменить препарат на 10-14 дней, а затем вновь возобновить его прием.

Нестероидные противовоспалительные препараты, вызывающие вазоконстрикцию ренальной артерии и уменьшающие объемный кровоток, также могут оказывать позитивный эффект. Теоретически любой препарат, уменьшающий почечный кровоток, может снижать диурез при нефрогенном несахарном диабете. Однако, принимая во внимание, что ишемия органа не является прогностически благоприятной, такая тактика вряд ли оправдана. Описано возможное положительное действие клофибрата (0,25 г трижды в день), который также может оказывать антидиуретический эффект.

Комбинация препаратов нередко является более эффективной, чем монотерапия. Однако и в этом случае позитивный эффект медикаментов со временем утрачивается. Поэтому их временно отменяют, чтобы через какое-то время они вновь проявили свое антидиуретическое действие.

| Таблица. Классификация почечного несахарного диабета | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| Врожденный | Дефектный ген |
| Сцепленный с X-хромосомой | Вазопрессин AVP2R, Xq28 |
| Аутосомно-рецессивный | Аквапорин AQP2, 12q13 |
| Аутосомно-доминантный | Аквапорин AQP2, 12q13 |
| Ассоциированный со слабоумием и внутричерепными кальцификациями | |
| Приобретенный | |
| На фоне приема лекарственных средств (препаратов лития, амфотерицина) или действия токсических факторов, при гиперкальциемии, гипокалиемии, уретральной обструкции, амилоидозе, саркоидозе, инфекциях | |

Также выделяют приобретенный почечный несахарный диабет, который возникает в результате действия нефротоксических факторов или при прогрессирующем течении хронического заболевания почек.

При почечном несахарном диабете почки не способны продуцировать мочу с более высокой осмолярной концентрацией, чем осмолярность клубочкового ультрафильтрата плазмы. Этот патологический механизм формирует клиническую картину заболевания: полиурия и, как следствие, полидипсия. Пациенты испытывают повышенную жажду, отдавая предпочтение прохладной воде. При ограничении жидкости быстро развивается выраженная дегидратация, тошнота и появляется симптоматика со стороны центральной нервной системы.

Среди клинических вариантов почечного несахарного диабета выделяют неонатальный, детский и взрослый (развивается в 20-40 лет) типы. При манифестации заболевания в раннем детском возрасте дегидратация нередко сопровождается гипертермией. Первые проявления заболевания появляются с переходом на искусственное вскармливание, так как грудное молоко содержит меньше осмотических активных веществ. У более старших детей может возникать энурез, у взрослых пациентов – никтурия, истощающая больных. Жажда вызывает необходимость потребления большого количества воды, достигающего 5-12 л, а в тяжелых случаях – свыше 20 л/сут. При этом нередко у пациентов развивается сухость кожи и слизистых, реже – вторичная задержка психосоматического развития. Потребление большого количества жидкости нарушает аппетит, вызывает тошноту, а при быстром приеме воды – рвоту, увеличивает размеры

плазмы более 290 мосмоль/л, снижению осмолярности мочи менее 200 мосмоль/кг. При отсутствии дефицита жидкости осмолярность мочи примерно соответствует осмолярности плазмы, осмотический коэффициент приблизительно равен 1. К дополнительным признакам заболевания относятся снижение относительной плотности мочи и постепенное развитие эритропоэтиндефицитной анемии.

Фармакологическая проба с антидиуретическим гормоном не приводит к уменьшению количества мочи. В качестве дополнительного метода нередко используют определение сывроточной концентрации вазопрессина, хотя правильным является проведение диагностики в пиковое время выделения гормона – около часа ночи. Проба с ограничением жидкости (с сухоядением) категорически противопоказана. В крайних случаях проводят нефробиопсию, которая нередко указывает на укорочение проксимального канальца нефрона.

Однако ведущим методом верификации является проведение генетического исследования, доступного за рубежом.

Дифференциальная диагностика проводится как с несахарным диабетом центрального генеза, так и с дипсогенным несахарным диабетом. При нейрогенном несахарном диабете отмечают низкий уровень антидиуретического гормона в сывротке крови, при этом назначение его синтетического аналога приводит к значительному уменьшению или ликвидации полиурии.

Психогенный несахарный диабет обусловлен селективным дефектом осморегуляции чувства жажды (Бугляк Н.И., 2005). При этом состоянии снижается порог осмолярности плазмы для ликвидации жажды. Такой диабет чаще встречается у женщин и