

◆ КЛИНИЧЕСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

© А. В. ДРЕВАЛЬ, 2006

УДК 616.379-008.64-092:612.352.1]-07:519.24

А. В. Древаль

НАРУШЕННЫЙ БАЛАНС ГЛЮКОЗЫ И СЕМЬ ПОДТИПОВ САХАРНОГО ДИАБЕТА, ВЫЯВЛЯЕМЫЕ С ПОМОЩЬЮ ВНУТРИВЕННОГО ТЕСТА ТОЛЕРАНТНОСТИ К ГЛЮКОЗЕ

Отделение эндокринологии Московского областного научно-исследовательского клинического института, им. М. Ф. Владимирского

Разработан новый удобный для клинической практики метод вычисления скорости элиминации глюкозы из крови и продукции глюкозы печенью (ПГП) по результатам внутривенного теста толерантности к глюкозе (ВТТГ). Обнаружена субпопуляция лиц, не страдающих диабетом, у которых значительно повышенная ПГП компенсируется повышенной элиминацией глюкозы из крови, что предотвращает развитие у них гипергликемии. Это патологическое состояние названо нарушенным балансом глюкозы и может быть отнесено к ранней догипергликемической стадии диабета (предиабет). Результаты анализа ВТТГ коррелируются с типами сахарного диабета и степенью нарушения углеводного обмена, что позволяет рекомендовать предложенный метод для диагностики диабета и его типов, а также выраженности метаболических нарушений при диабете. В зависимости от соотношения при диабете степени нарушения ПГП и ее элиминации можно выделить 4 варианта дисбаланса глюкозы. В результате комбинация 2 типов сахарного диабета и 4 вариантов дисбаланса глюкозы позволяет разделить популяцию больных диабетом на 7 подгрупп (подтипов), что может иметь в дальнейшем значение для оптимизации сахароснижающей терапии. Разработана компьютерная программа, автоматически рассчитывающая по результатам ВТТГ параметры кинетики глюкозы в тесте, которая размещена в Интернете для свободного использования по адресу www.diabet.ru/Dreval/ivgtt_eng.exe.

Ключевые слова: внутривенный тест толерантности к глюкозе, сахарный диабет, диагностика диабета, математическое моделирование, элиминация глюкозы, продукция глюкозы печенью.

A new clinically suitable method has been developed to calculate the rate of blood glucose elimination and hepatic glucose production (HGP) by the results of intravenous glucose tolerance test (IGTT). A subpopulation of non-diabetic persons was identified in whom substantially increased HGP is compensated for high blood glucose elimination, which prevents the development of hyperglycemia in them. This abnormality is designated impaired glucose balance and may be referred to as an early prehyperglycemic stage of diabetes (prediabetes). The results of IGTT analysis correlate with the types of diabetes mellitus and the degree of carbohydrate metabolic disturbance, which allows one to recommend the proposed method for diagnosing diabetes and its types and assessing the degree of metabolic disturbances in diabetes. Four types of glucose imbalance may be identified from the ratio of the degree of impaired HGP to glucose elimination. As a result, a combination of 2 types of diabetes mellitus and 4 types of glucose imbalance makes it possible to divide the population of diabetes mellitus into 7 subgroups (subtypes), which may be subsequently of importance in optimizing sugar-reducing therapy. A computer program has been developed, which automatically calculates the glucose kinetics in IGTT according to the latter's results and which is free available in the Internet at www.diabet.ru/Dreval/ivgtt_eng.exe.

Key words: intravenous glucose tolerance test, diabetes mellitus, diabetes diagnosis, mathematical modeling, glucose elimination, hepatic glucose production.

Роль нарушенной продукции глюкозы печенью (ПГП) в патогенезе сахарного диабета постулируется целым рядом исследователей [4, 5, 8–10, 13, 14]. Вместе с тем до сих пор не предложено широкодоступного для клинической практики метода оценки ПГП или оценки эффективности препаратов, влияющих на ПГП, особенно в условиях углеводной нагрузки. В связи с этим предлагается новый метод анализа результатов внутривенного теста толерантности к глюкозе (ВТТГ), который в отличие от общепринятого позволяет определить не только скорость элиминации глюкозы из крови (К-индекс), но и ПГП (Н-индекс) в тесте, по крайней мере косвенно. Соотношение между индексами К и Н получило название "баланс глюкозы" или "дисбаланс глюкозы", когда соотношение нарушено. В работе описаны результаты применения нового подхода к результатам ВТТГ, полученным у здоровых и больных диабетом. Предварительные результаты нового метода обработки данных ВТТГ были опубликованы ранее [1, 2, 6, 7].

Материалы и методы

Математическая модель. В настоящее время используются 2 классические модели для вычисления скорости элиминации глюкозы из крови при ВТТГ. Одна из них основана на предположении, что в процессе ВТТГ скорость исчезновения глюкозы из крови пропорциональна ее концентрации (модель 1) [4]. Она описывается обыкновенным дифференциальным уравнением (ОДУ):

$$dC(t)/dt = -K_1 C(t), \quad (1)$$

где K_1 — коэффициент (1 в минуту), который отражает скорость элиминации глюкозы из крови (K_1 -индекс); $C(t)$ — уровень гликемии в тесте (в ммоль/л или мг%).

В другой классической модели предполагается, что скорость исчезновения глюкозы из крови в ВТТГ пропорциональна разности между гликемией в тесте и гликемией натощак — FBG (модель 2). Это описывается следующим ОДУ:

$$dC(t)/dt = -K_2 [C(t) - FBG]. \quad (2)$$

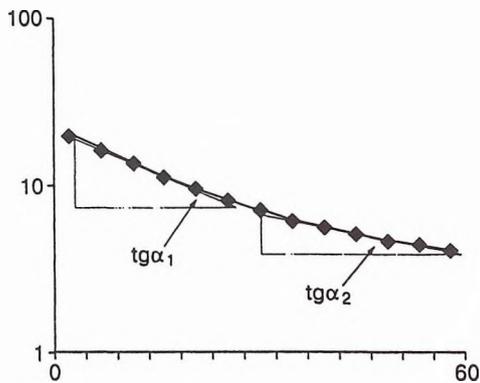


Рис. 1. Идентификация скорости элиминации глюкозы из крови (К-индекс) по данным ВТТГ, когда Н-индекс = 0 и К-индекс = $tg\alpha_1$ (модель 1).

По оси ординат — $\ln C(t)$ логарифм гликемии в тесте; по осям абсцисс здесь и на рис. 2, 3 — время (в мин).

В модели 1 влияние ПГП на кинетику глюкозы в ВТТГ игнорируется, она приравняется к нулю в формуле (1).

В модели 2 делается попытка учесть влияние ПГП на кинетику глюкозы при ВТТГ, так как неявно предполагается, что она равна гликемии натощак, когда значение последней вычитается из уровня гликемии при ВТТГ.

Таким образом, в обеих классических моделях кинетики глюкозы нет необходимости идентифицировать ПГП в ВТТГ. Они сфокусированы лишь на оценке скорости элиминации глюкозы из крови в ВТТГ — К-индексе. Хорошо известно, что К-индекс вычисляется из линейного логарифмического уравнения, получаемого из формул (1) и (2) соответственно:

$$\ln C(t) = -K_1 t + \ln C_1(0), \quad (3)$$

$$\ln [C(t) - FBG] = -K_2 t + \ln [C_2(0) - FBG], \quad (4)$$

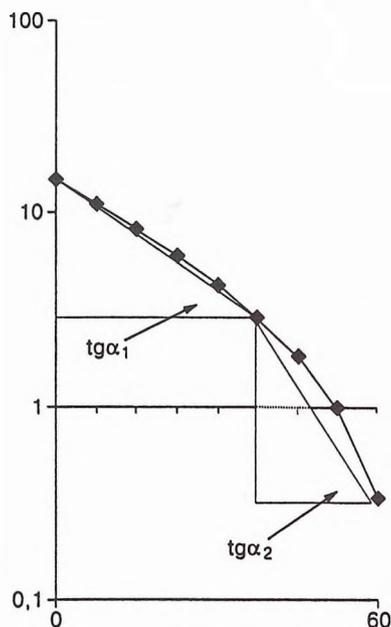


Рис. 2. Идентификация скорости элиминации глюкозы из крови (К-индекс) по данным ВТТГ, когда Н-индекс = FBG и К-индекс = $tg\alpha_2$ (модель 2).

По оси ординат — $\ln [C(t) - FBG]$.

где $C_1(0)$ и $C_2(0)$ — гликемия в нулевой момент времени ВТТГ.

Рис. 1 иллюстрирует проблему, возникающую при использовании модели 1 [уравнение (1)], игнорирующей ПГП, когда для расчета К-индекса используется уравнение (3). Как видно на рис. 1, в конце теста точки $\ln C(t)$ отклоняются вверх от прямой линии. Таким образом, К-индекс (т. е. $tg\alpha$), вычисленный по начальным точкам теста, будет ниже, чем К-индекс, вычисленный из конечных точек ВТТГ.

Когда К-индекс вычисляется по модели 2 [ОДУ (2) и уравнение (4)], в которой предполагается, что ПГП в тесте аналогична таковой в состоянии натощак, то точки $\ln [C(t) - FBG]$ отклоняются вниз от прямой линии в конце теста (рис. 2). Таким образом, значение К-индекса, полученное по начальным точкам теста, будет гораздо выше, чем по конечным точкам. Отсюда вопрос: какое из значений К-индекса, начальное или конечное, при ВТТГ реально отражает скорость элиминации глюкозы из крови?

Для решения этой проблемы используются 2 подхода:

1) оценка значения К-индекса только для тех точек $\ln C(t)$ или $\ln [C(t) - FBG]$, которые ближе всего расположены к прямой линии. Ранее отдавалось предпочтение конечным точкам теста (с 20-й до 60-й минуты), а теперь — начальным (до 20-й минуты);

2) использование сложной модели кинетики глюкозы, в которой учитывается и концентрация инсулина в процессе ВТТГ (так называемой минимальной модели).

Иной, наиболее эффективный и простой путь решения этой проблемы описан в нашей работе. Он базируется на физиологическом допущении,

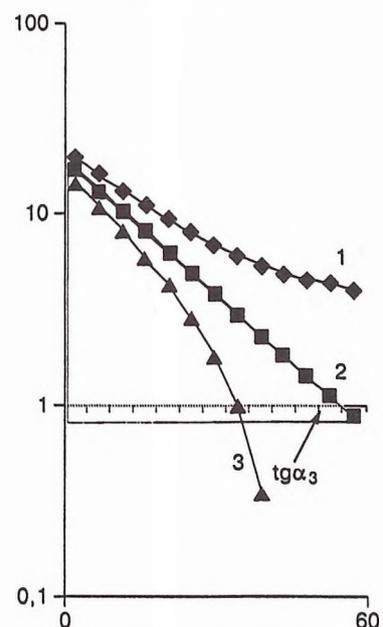


Рис. 3. Идентификация скорости элиминации глюкозы из крови (К-индекс) и ПГП в ВТТГ, когда ПГП отражает Н-индекс и К-индекс = $tg\alpha_3$ (модель 3).

По оси ординат — гликемия. 1 — $\ln C(t)$; 2 — $\ln (C(t) - N)$; 3 — $\ln (C(t) - FBG)$.

что отклонение точек от прямой линии на рис. 1 и 2 является результатом ПГП в процессе ВТТГ (рис. 3). С этой точки зрения процесс элиминации глюкозы из крови может быть описан следующим ОДУ:

$$dC(t)/dt = -K_3[C(t) - H]. \quad (5)$$

В уравнении (5) константу H следует интерпретировать как косвенный показатель (индекс) ПГП во время теста. Фактически математическая модель (5) является более общей, чем модели (1) и (2), в которых $H = 0$ или $H = FBG$ соответственно. Отсюда H -индекс следует интерпретировать как некую усредненную концентрацию глюкозы крови, которую формирует ПГП в процессе теста и которая обычно не равна нулю, как допускается в уравнении (1), или уровню гликемии натощак, что допускает уравнение (2). Следовательно, концентрация глюкозы крови в ВТТГ является суммой 2 величин:

неизвестного параметра H и концентрации глюкозы крови, которую формирует внутривенно введенный болюс глюкозы. Целью нашего метода является поиск скрытого в данных ВТТГ значения константы H , которое из физиологических соображений следует искать в интервале от нуля до уровня гликемии натощак, используя данные теста. Как обычно, K_3 -индекс в уравнении (5) отражает скорость элиминации глюкозы из крови в ВТТГ.

Как и ранее, значения постоянных H и K_3 в уравнении (5) идентифицируются из логарифмического линейного уравнения, которое получают из формулы (5):

$$\ln [C(t) - H] = -K_3 t + \ln [C_3(0) - H]. \quad (6)$$

Значение константы H достаточно надежно можно получить численным методом. В частности, величина H представляет собой значение, находящееся в интервале от нуля до уровня гликемии натощак, которое в полулогарифмических координатах

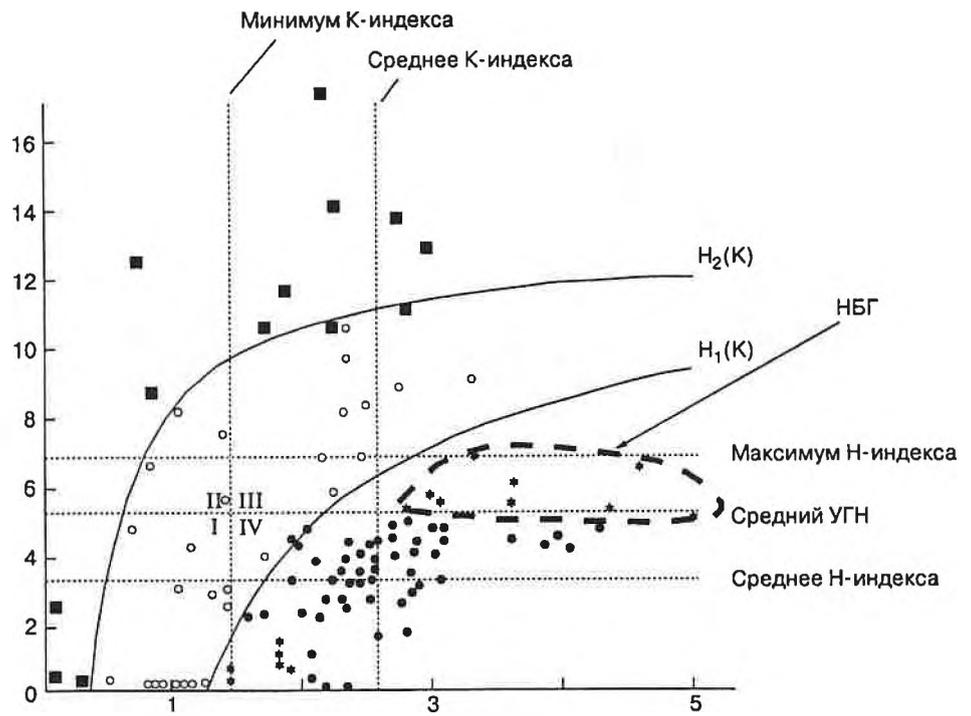


Рис. 4. Двухмерный параметр (индекс) $P(K, H)$ кинетики глюкозы при диабете и у лиц, не страдающих диабетом. Для лиц без диабета указаны минимальные значения K -индекса, среднее K -индекса, максимум H -индекса, средний уровень гликемии натощак (УГН) и среднее H -индекса. $H_1(K)$ и $H_2(K)$ — дискриминантные функции. I, II, III, IV — варианты нарушения баланса глюкозы при явном сахарном диабете.

● — индексы $P(K, H)$ у лиц без диабета; ○ — индексы $P(K, H)$ у больных СД2 (умеренные нарушения баланса глюкозы); ■ — индексы $P(K, H)$ у больных СД1 (тяжелые нарушения баланса глюкозы). По оси ординат — H -индекс (в ммоль/л), по оси абсцисс — K -индекс (в % в минуту).

тах (см. рис. 3) дает самое близкое расположение точек $(\ln [C(t) - H], t)$ к прямой линии. Критерием наилучшей линейаризации точек $(\ln [C(t) - H], t)$ в полулогарифмических координатах служит максимум по абсолютной величине значения коэффициента корреляции r . После того как вычислено значение параметра H , значение K -индекса тоже оказывается вычисленным ($\text{tg} \alpha$, см. рис. 3). Компьютерную программу, вычисляющую параметры H и K , можно получить на авторском сайте по адресу www.diabet.ru/Dreval/ivgtt_eng.exe.

Пациенты. Для идентификации параметров кинетики глюкозы в модели (5) были использованы данные ВТТГ, опубликованные D. S. Amatuzio и соавт. [3]. В этой работе ВТТГ был проведен с нагрузкой 25 г глюкозы у 67 не страдающих диабетом лиц, 27 больных сахарным диабетом 2-го типа (СД2) и 13 больных сахарным диабетом 1-го типа (СД1). У здоровых лиц ВТТГ проводили в течение 60 мин, а у больных диабетом — 72 мин. Первое взятие крови после углеводной нагрузки осуществляли на 4-й минуте, а затем каждые 8 мин. Значение параметров кинетики глюкозы вычисляли для каждого ВТТГ отдельно.

Для оценки качества дискриминантных функций, полученных на материале D. S. Amatuzio и соавт. [3], использовали данные ВТТГ, приведенные в работе D. Ikko и R. Luft [12], которые были получены у 70 взрослых, не страдающих диабетом, и 29 больных СД2.

Таблица 1

Параметры кинетики глюкозы у лиц, не страдающих диабетом ($n = 67$)

Гликемия натощак, ммоль/л	H -индекс, ммоль/л	K -индекс · 100% в минуту	$C(0)$, ммоль/л
$5,2 \pm 0,1$	$3,6 \pm 0,1$	$2,65 \pm 0,09$	$15,7 \pm 0,2$

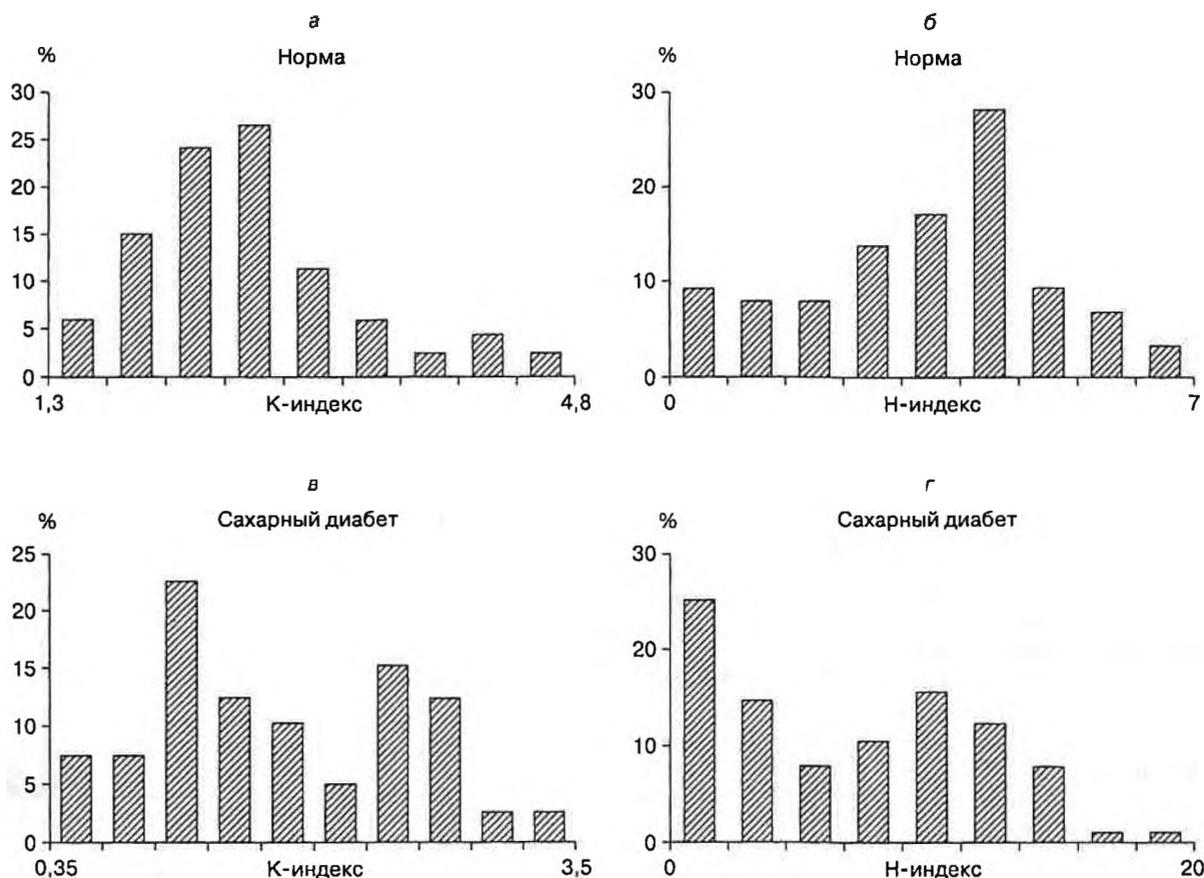


Рис. 5. Гистограмма К- и Н-индексов у лиц, не страдающих диабетом (а, б), и у больных диабетом (в, г).

Результаты

1. Идентификация параметров кинетики глюкозы в ВТТГ у лиц, не страдающих диабетом. Средние значения индексов Н и К, вычисленные по данным ВТТГ из работы [3], приведены в табл. 1, из которой следует, что среднее значение Н-индекса, вычисленное для лиц, не страдающих диабетом, ниже уровня гликемии натощак, но не равно при этом нулю.

Подавления ПГП (Н-индекс) до уровня ниже средней гликемии натощак ($5,2 \pm 0,1$ ммоль/л) не наблюдалось у 9% лиц, не страдающих диабетом. Высокая ПГП у этих "здоровых" лиц компенсировалась очень высокой скоростью элиминации глюкозы из крови (К-индекс). В некоторых случаях она достигала 4,5% в минуту (в среднем $2,65 \pm 0,09\%$ в минуту; рис. 4). Хотя у этих обследуемых уровень гликемии был нормальным, выявленные у них повышенные значения ПГП и скорости элиминации глюкозы могут свидетельствовать о диабете на стадии нарушения баланса глюкозы, но без признаков гипергликемии. Это состояние может рассматриваться как предиабет и называется нарушенным балансом глюкозы (НБГ).

На рис. 4 приведены точечный график двумерного параметра кинетики глюкозы [Р(К, Н)-индекса], полученного по данным D. S. Amatuzio и соавт. [3], и 2 дискриминантные функции. Дискриминантная функция $H_2(K)$ отделяет больных СД1 от больных СД2. Дискриминантная функция $H_1(K)$

отделяет больных диабетом обоих типов от лиц, не страдающих диабетом.

На рис. 4 представлены точки Р(К,Н) (двухмерный индекс кинетики глюкозы) для каждого ВТТГ из данных работы [3]. Видно, что точки Р(К,Н) лиц, не страдающих диабетом, расположены строго под точками Р(К,Н) больных диабетом. Следовательно, полученная в двумерном пространстве индексов (К,Н) дискриминантная функция может использоваться для диагностики диабета по результатам ВТТГ. Эта функция, обозначенная как $H_1(K)$, была установлена численным методом, в котором использовались значения двумерных индексов Р(К,Н) больных диабетом и не страдающих им:

$$H_1(K) = -12,34 - 15,57/K. \quad (7)$$

График функции $H_1(K)$ приведен на рис. 4.

2. Идентификация параметров кинетики глюкозы в ВТТГ у больных диабетом. Гистограмма К- и Н-индексов больных диабетом, приведенная на рис. 5, характеризуется бимодальным распределением, причем один из ее пиков находится в пределах нормальных значений, другой — в области пониженных значений для коэффициента элиминации глюкозы и в области повышенных значений для индекса ПГП (Н-индекса). Следовательно, среди больных диабетом может быть достаточно много лиц с нормальными значениями К- и Н-индексов. И только двухмерный индекс Р(К,Н) кинет-

тики глюкозы позволяет разделить всех больных диабетом (СД1 и СД2) от не страдающих им.

На рис. 4 точки $P(K, H)$ двухмерного индекса кинетики глюкозы больных СД1, у которых нарушения углеводного обмена обычно выражены в большей степени, чем при СД2, наиболее удалены от двухмерных индексов здоровых лиц. Между двухмерными индексами здоровых и больных СД1 расположены двухмерные индексы больных СД2 (см. рис. 4). Отсюда следует, что может быть построена дискриминантная функция, отделяющая больных СД1 от больных СД2, в двухмерном пространстве индексов (K, H) . Эта функция, обозначенная $H_2(K)$, была получена численным методом

$$H_2(K) = 12,85 - 4,60/K. \quad (8)$$

График этой функции приведен на рис. 4.

3. Интегральный диагностический критерий сахарного диабета и метаболического дисбаланса. Полученные дискриминантные функции позволяют ввести так называемый интегральный критерий диагностики диабета и его 2 типов по результатам ВТТГ (см. рис. 4) и вернуться к существовавшим ранее, до введения типов диабета, представлениям об умеренных и тяжелых нарушениях обмена углеводов, однако уже на новой, количественной основе, не отменяя представлений о типах диабета:

- если точка (индекс) $P(K, H)$ находится под дискриминантной кривой $H_1(K)$, то у обследуемого нет сахарного диабета;

- если точка (индекс) $P(K, H)$ находится над дискриминантной кривой $H_1(K)$, то у обследуемого сахарный диабет;

- если точка (индекс) $P(K, H)$ находится над дискриминантной кривой $H_1(K)$, но под $H_2(K)$, то у обследуемого умеренный дисбаланс обмена глюкозы (обычно СД2);

- если точка (индекс) $P(K, H)$ находится над дискриминантной кривой $H_2(K)$, то у обследуемого тяжелый дисбаланс обмена глюкозы (обычно СД1).

4. Количественная характеристика дисбаланса глюкозы. На рис. 4 двухмерные индексы $P(K, H)$ обследуемых, не страдающих диабетом, формируют некоторое поле вокруг средних значений K - и H -индексов. Двухмерные индексы $P(K, H)$ больных СД2 обычно расположены огибающим слева "слоем" над $P(K, H)$ полем нормы. А над слоем двухмерных индексов $P(K, H)$ больных СД2 расположен слой двухмерных индексов $P(K, H)$ больных СД1. Следовательно, чем дальше расположена точка $P(K, H)$ от поля двухмерных индексов $P(K, H)$ в двухмерном пространстве (K, H) , тем в большей степени нарушен углеводный обмен.

Эти 3 зоны разделяются 2 вычисленными дискриминантными функциями. Расстояние двухмерного индекса $P(K, H)$ до дискриминантной кривой $H_1(K)$ может использоваться как количественный критерий степени нарушения обмена углеводов у обследуемого, а также как дополнительный критерий диагностики диабета и оценки эффективности сахароснижающей терапии.

Обозначим дистанцию от двухмерного индекса $P(K, H)$ до дискриминантной кривой $H_1(K)$ как ρ_1 ,

а до дискриминантной кривой $H_2(K)$ как ρ_2 . Если точка $P(K, H)$ лежит не выше дискриминантной кривой, тогда будем считать значение ρ положительным, а в противном случае — отрицательным. Из этого следует, что если $\rho_1 < 0$, то у обследуемого нет явного диабета, а если $\rho_1 \geq 0$, то у обследуемого явный сахарный диабет. Аналогично, если $\rho_2 < 0$, то нарушения углеводного обмена можно классифицировать как умеренные (обычно СД2); если же $\rho_2 \geq 0$, то это указывает на тяжелые нарушения обмена углеводов (обычно СД1).

Для лиц, не страдающих диабетом, среднее значение ρ_1 составляет $-0,845 \pm 0,103$. Среднее значение ρ_2 для умеренных нарушений составляет $-0,758 \pm 0,132$, для тяжелых — $3,877 \pm 0,726$ ($p < 0,001$).

5. Надежность нового диагностического критерия сахарного диабета. Надежность дискриминантной функции (7) была верифицирована путем ее применения к данным ВТТГ, опубликованным Ikkos и соавт. [12]. Эти данные представляют собой результаты ВТТГ, проведенного у 50 лиц, не страдающих диабетом, и 22 больных диабетом. Все двухмерные индексы $P(K, H)$ больных диабетом [12], оказались над дискриминантной кривой (7) ($\rho_1 > 0$). Следовательно, чувствительность ρ_1 -критерия в качестве диагностического оказалась очень высокой — 100%. Но специфичность ρ_1 -критерия, вероятно, несколько ниже, так как у 4 из 50 лиц, не страдающих диабетом, ρ_1 -критерий оказался больше нуля, т. е. характерным для диабета. Средние значения ρ_1 -критерия для нормы оказались достаточно устойчивыми. Рассчитанный по данным D. Amatuzio и соавт. его средний уровень составил $-0,845 \pm 0,103$, а по данным D. Ikkos и R. Luft $-0,804 \pm 0,131$. Таким образом, несмотря на то что интервалы исследования гликемии в работе D. Amatuzio и соавт. отличались от тех, что использовали D. Ikkos и R. Luft, средние значения ρ_1 -критерия практически совпали.

6. Четыре варианта дисбаланса обмена глюкозы и 7 подтипов явного сахарного диабета. Классифицируем двухмерные индексы $P(K, H)$ кинетики глюкозы в зависимости от их расположения по отношению к минимальному значению нормы для K -индекса и максимальному значению нормы для H -индекса (см. рис. 4). "Нормальные значения" в нашем случае представляют собой просто минимальное значение K -индекса и максимальное значение H -индекса, рассчитанные по данным ВТТГ у

Таблица 2

Семь подтипов сахарного диабета в зависимости от типа диабета и варианта дисбаланса глюкозы в ВТТГ (см. рис. 4)

Тип диабета	Варианты дисбаланса глюкозы в ВТТГ			
	I ($H_{\text{норм}}$, $K \downarrow$)	II ($H \uparrow$, $K \downarrow$)	III ($H \uparrow$, $K_{\text{норм}}$)	IV ($H_{\text{норм}}$, $K_{\text{норм}}$ но $P(K, H)$ за пределами $H_1(K)$)
СД1	1 (23)	1 (15)	1 (62)	—
СД2	2 (63)	2 (7)	2 (30)	2 (7)

Примечание. В скобках — процент.

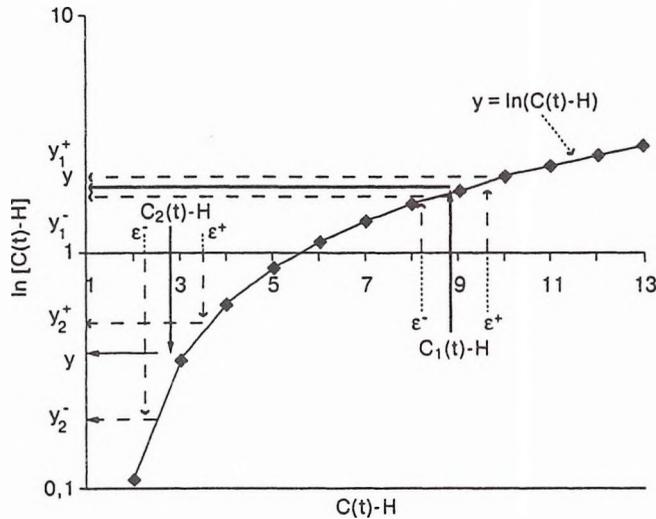


Рис. 6. Влияние положительной (ϵ^+) и отрицательной (ϵ^-) ошибок в аргументе $C(t) - H$ логарифмической функции $\ln(C(t) - H)$ на поведение логарифма, когда значение аргумента приближается к нулю, что объясняет характерное отклонение графика от прямой на рис. 3.

здоровых лиц [3]. На рис. 4 каждая точка (двухмерный индекс) $P(K, D)$ может быть отнесена в 1 из 4 квадрантов (I–IV). Эти квадранты соответствуют 4 вариантам дисбаланса метаболизма глюкозы при явном сахарном диабете:

- вариант I — только скорость элиминации глюкозы из крови (к-индекс) снижена: у 23% (3 из 13) больных СД1 и у 63% (17 из 27) больных СД2;
- вариант II — ПГП (Н-индекс) повышена, а скорость элиминации глюкозы из крови снижена: у 15% (2 из 13) больных СД1 и у 7% (8 из 27) больных СД2;
- вариант III — только ПГП (Н-индекс) повышена: у 62% (8 из 13) больных СД1 и у 30% (8 из 27) больных СД2;
- вариант IV — ПГП и скорость элиминации глюкозы в пределах нормы, но их комбинация находится за пределами нормальных значений в двухмерном пространстве значений индексов (К,Н): у 0% больных СД1 и у 7% (2 из 27) больных СД2.

Если скомбинировать выявленные в ВТТГ 4 варианта дисбаланса глюкозы и 2 типа сахарного диабета, то получим 7 подтипов сахарного диабета (табл. 2).

Указанные в табл. 2 частоты встречаемости подтипов диабета получены в результате обработки данных ВТТГ, представленных в работе [3]. Они отражают число больных в выделенной группе (СД1, СД2), с одной стороны, и попавших в соответствующий квадрант — с другой, по отношению к общему числу больных в группе.

Обсуждение

Предложенный метод обработки результатов ВТТГ открывает новые перспективы в области профилактики и лечения сахарного диабета. С помощью данного метода можно выявить больных СД2 на самой ранней стадии болезни (стадии НБГ), когда нарушен только баланс глюкозы и нет еще ги-

пергликемии. На этой стадии повышена ПГП (высокий Н-индекс) и соответственно этому повышена скорость элиминации глюкозы из крови (К-индекс). В результате уровень гликемии у таких лиц находится в пределах нормы.

Резонно предположить, что лечение, направленное на нормализацию НБГ, может замедлить или даже предотвратить развитие явного сахарного диабета. Также возможно, что такое патофизиологическое состояние, как "метаболический синдром", или предиабет, может найти свое выражение в НБГ.

Предложенный метод анализа ВТТГ позволяет дифференцировать больных с высокой и низкой ПГП в процессе углеводной нагрузки. Это преимущество метода может в будущем способствовать объективизации оценки эффективности лекарственных препаратов, которые селективно подавляют ПГП. Возможность выявления с помощью этого метода больных с пониженной ПГП позволит также избежать необоснованного назначения препаратов, подавляющих ПГП, предотвращая у них развитие тяжелой гипогликемии.

Предложенный новый метод анализа также позволяет дифференцировать среди больных сахарным диабетом метаболические подтипы. Важно, что выделенные подтипы диабета не противоречат современной классификации диабета, а в определенном смысле ее уточняют. Взгляд на диагностику сахарного диабета с позиции нарушения баланса глюкозы в организме дает возможность переосмыслить современные подходы к сахароснижающей терапии диабета и ее перспективы.

Математическое дополнение. Выше было показано, что результаты моделирования ВТТГ можно улучшить путем линеаризации точек $(\ln [C(t) - H], t)$ на графике рис. 3, но из представленных клинических результатов неясно, почему точки $(\ln C(t), t)$ и $(\ln [C(t) - FBG], t)$ отклоняются от прямой в меньшей степени в начале теста, чем в конце (см. рис. 3). Также пока нет аргументированных объяснений, почему это отклонение происходит в противоположных направлениях, причем в первом случае в меньшей степени, чем во втором. Легко показать, что указанное поведение этих точек связано, с одной стороны, со свойствами логарифмической функции, а с другой — с ошибкой идентификации параметра H в "классических" моделях кинетики глюкозы, в которых он принимается равным нулю или уровню гликемии натощак в выражении

$$y = \ln [C(t) - H], \quad (9)$$

в котором правая часть представляет собой левую логарифмическую часть линейного уравнения (6).

Из уравнения (6) следует, что если постоянная H определена точно, без ошибок, то точки $(\ln [C(t) - H], t)$ должны лежать на прямой линии в полулогарифмических координатах и свойства этой прямой определяются правой частью уравнения (6). Но, как уже было упомянуто выше, значение H неизвестно. В связи с этим точное значение H заменяется значением гликемии натощак ($H = FBG$ в модели 2) или игнорируется ($H = 0$ в модели 1).

С физиологической точки зрения постоянную H можно интерпретировать как усредненный уровень гликемии, который создает ПГП во время ВТТГ. Углеводная нагрузка подавляет ПГП, отсюда следует, что уровень гликемии натощак (FBG) выше значения H :

$$FBG = H + \epsilon^+, \quad (10)$$

где ϵ^+ — разница между гликемией натощак и концентрацией глюкозы крови H , которую формирует ПГП во время теста.

Когда параметр H заменяют на гликемию натощак FBG (модель 2), это означает, что в логарифмическую функцию (9) вводится положительная постоянная ошибка ϵ^+ :

$$y^- = \ln [C(t) - FBG] = \ln [C(t) - (H + \epsilon^+)]. \quad (11)$$

С этим случае значение аргумента (9) имеет отрицательную ошибку, так как $C(t) - H > C(t) - (H + \epsilon^+) = C(t) - FBG$.

Отсюда следует, что

$$y = \ln [C(t) - H] > y^- = \ln [C(t) - (H + \epsilon^+)] = \ln [C(t) - FBG].$$

С ростом t величина разности $C(t) - H$ и $C(t) - (H + \epsilon^+) = C(t) - FBG$ будет уменьшаться. На рис. 6 видно, что нелинейность логарифмической функции ведет к увеличению разности между y и y^- , несмотря на постоянство величины ошибки ϵ^+ . Поскольку $y > y^-$, то в полулогарифмических координатах это приводит к нарастанию отклонения точек ($\ln [C(t) - FBG], t$) от прямой линии (см. рис. 6), причем вниз.

Таким образом, характерное отклонение точек ($\ln [C(t) - FBG], t$) от прямой линии на рис. 2 является следствием комбинации 2 факторов: а) свойств логарифмической функции и б) ошибочной идентификации параметра H (когда точное значение H подменяется уровнем гликемии натощак — FBG).

Теперь рассмотрим ситуацию, когда параметр H вообще игнорируется ($H = 0$ в модели 2) в формуле (6). С физиологической точки зрения это означает, что ПГП отсутствует во время ВТТГ. Но известно, что ПГП не подавляется до нуля в процессе углеводной нагрузки. Отсюда следует, что значение параметра H определено с недостаточей:

$$H - \epsilon^- = 0 \quad (12)$$

или

$$H = \epsilon^-. \quad (13)$$

Следовательно, когда параметр H приравнивается нулю (модель 1), в логарифмическую функцию (9) вводится положительная постоянная ошибка ϵ^- :

$$y^{-1} = \ln (C(t) - 0) = \ln [C(t) - (H - \epsilon^-)]. \quad (14)$$

Фактически в этом случае аргумент в выражении (9) взят с превышением точного значения, так как

$$C(t) - H < C(t) - (H - \epsilon^-) = C(t).$$

Отсюда следует, что

$$y = \ln [C(t) - H] < y^+ = \ln [C(t) - (H - \epsilon^-)] = \ln C(t).$$

Когда t возрастает, величина разности $C(t) - H$ и $C(t) - (H - \epsilon^-) = C(t)$ уменьшается.

Как видно на рис. 6, вследствие нелинейности логарифмической функции это ведет к увеличению разности между y и y^+ , несмотря на постоянство ошибки ϵ^- . Поскольку в полулогарифмических координатах $y < y^+$, это вызывает отклонение вверх от прямой линии (6) точек ($\ln C(t), t$) (см. рис. 3).

Итак, характерное отклонение точек ($\ln C(t), t$) от прямой линии на рис. 1 является следствием комбинации 2 факторов: а) свойств логарифмической функции и 2) ошибки идентификации параметра H (когда он приравнивается к нулю), что ведет к его недооценке.

Когда математические модели (1) и (2) используются для идентификации К-индекса, то точки ($\ln [C(t) - FBG], t$) (модель 2) отклоняются вниз от прямой линии (6) обычно в гораздо большей степени, чем точки ($\ln C(t), t$) (модель 1) (см. рис. 3). Объясним и этот феномен с математической точки зрения тоже.

Допустим, что $|\epsilon^+| \approx |\epsilon^-|$. Тогда в результате нелинейности логарифмической функции y^+ отклоняется в большей степени от прямой линии, чем y^- (см. рис. 6). Это означает, что положительная ошибка (ϵ^+) искажает данные моделирования ВТТГ в большей степени, чем отрицательная (ϵ^-). В результате, когда используется модель (2), то в полулогарифмических координатах точки ($\ln [C(t) - FBG], t$) (модель 2) отклоняются от прямой линии вниз обычно в большей степени, чем точки ($\ln C(t), t$) вверх (модель 1) (см. рис. 3).

Разработанная компьютерная программа размещена в Интернете для свободного использования по адресу: www.diabet.ru/Dreval/ingtt_eng.exe.

Выводы

1. Предложен новый удобный для клинической практики метод вычисления скорости элиминации глюкозы из крови и ПГП по результатам ВТТГ.

2. Обнаружена субпопуляция лиц, не страдающих диабетом, у которых значительно повышенная ПГП компенсируется повышенной элиминацией глюкозы из крови, что предотвращает развитие у них гипергликемии. Это патологическое состояние названо нарушенным балансом глюкозы и может быть отнесено к ранней догипергликемической стадии диабета (предиабет).

3. Результаты анализа ВТТГ коррелируют с типами сахарного диабета и степенью нарушения углеводного обмена, что позволяет рекомендовать предложенный метод для диагностики диабета и его типов, а также выраженности метаболических нарушений при диабете.

4. В зависимости от соотношения при диабете степени нарушения ПГП и ее элиминации можно выделить 4 варианта дисбаланса глюкозы. В результате комбинация 2 типов сахарного диабета и 4 вариантов дисбаланса глюкозы позволяет разде-

лить популяцию больных диабетом на 7 подгрупп (подтипов), что может иметь в дальнейшем значение для оптимизации сахароснижающей терапии.

5. Разработана компьютерная программа, которая автоматически рассчитывает по результатам ВТТГ параметры кинетики глюкозы в тесте.

ЛИТЕРАТУРА

1. Древал А. В. // Лаб. дело. — 1988. — № 4. — С. 47—54.
2. Древал А. В. // Лаб. дело. — 1988. — № 1. — С. 3—8.
3. Amatzio D. S., Stutzman F. L., Vanderbilt M. J., Nesbitt S. // J. Clin. Invest. — 1953. — Vol. 32. — P. 428—435.
4. Bergman R. N., Zaccaro D. J., Watanabe R. M. et al. // Diabetes. — 2003. — Vol. 52. — P. 2168—22174.
5. DeFronzo R. A., Bonadonna R. C., Ferrannini E. Diabetes Care. — 1992. — Vol. 15. — P. 318—368.

6. Dreval A. V. // 18-th International Diabetes Federation Congress, Paris 24—29, 2003. — Abstr. 1934.
7. Dreval A. V. // European Congress of Endocrinology: Abstract Book. 3—7 September 2005, Goteborg, Sweden. — P. 74. — Abstr. N P1—14.
8. Ferrannini E., Groop L. C. // Diabetes Metab. Rev. — 1989. — Vol. 5. — P. 711—725.
9. Fery F. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1994. — Vol. 78. — P. 536—542.
10. Finegood D. T., Bergman R. N., Vranic M. // Diabetes. — 1987. — Vol. 36. — P. 914—924.
11. Greville G. D. // Biochem. J. — 1947. — Vol. 47. — P. 17—23.
12. Ikkos D., Luft R. // Acta Endocrinol. — 1957. — Vol. 25. — P. 312—334.
13. Mevorach M., Giacca A., Aharon Y. et al. // J. Clin. Invest. — 1998. — Vol. 102. — P. 744—753.
14. Paquot N., Scheen A. J., Dirlwanger M. et al. // Obes. Res. — 2002. — Vol. 10, N. 3. — P. 129—134.

Поступила 23.09.05

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2006

УДК 616.379-008.64-06:616.1]-07:616.155.25-076.5

Е. Б. Кравец, Н. В. Рязанцева, Н. М. Яковлева, О. М. Чудакова

ПАТОЛОГИЯ МЕМБРАНЫ ТРОМБОЦИТОВ ПРИ СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЯХ ДИАБЕТА 1-ГО ТИПА

Кафедра эндокринологии и диабетологии (зав. — проф. Е. Б. Кравец), кафедра фундаментальных основ клинической медицины (зав. — доктор мед. наук Н. В. Рязанцева) ГОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию, Томск

Целью настоящей работы явилось определение роли нарушений структурно-функциональной организации мембраны тромбоцитов в механизмах развития и прогрессирования сосудистых осложнений сахарного диабета (СД) 1-го типа. Обследовано 57 больных СД 1-го типа (34 мужчины и 23 женщины) в возрасте от 18 до 55 лет с разными стадиями диабетической ретинопатии и нефропатии. У пациентов СД 1-го типа выявлены выраженные структурные и функциональные изменения мембраны тромбоцитов (возрастание микровязкости липидной фазы, угнетение активности Na^+ , K^+ -АТФазы), степень выраженности которых коррелирует со степенью выраженности сосудистых осложнений. Нарушения структурно-функционального статуса мембраны тромбоцитов наиболее выражены в фазу декомпенсации СД 1-го типа. Знание патогенетических основ изменений микрореологических свойств клеток крови при диабетических микроангиопатиях позволяет использовать для их коррекции препараты, обладающие мембраностабилизирующим эффектом.

Ключевые слова: сахарный диабет 1-го типа, диабетические ангиопатии, тромбоцит, мембрана, флуоресцентное зондирование, активность Na^+ , K^+ -АТФазы, сулодексид, α -липовая кислота.

The purpose of the present study was to define a role of the impaired structural and functional organization of the platelet membrane in the mechanisms of development and progression of vascular complications of type 1 diabetes mellitus (DM). Seventy-seven type 1 DM patients (34 males and 23 females) with different stages of diabetic retinopathy and nephropathy, whose age was 18 to 55 years, were examined. The patients with type 1 DM were found to have pronounced membranous structural and functional changes in the platelets (the increased microviscosity of a lipid phase, the inhibited activity of Na^+ , K^+ -ATPase), whose degree correlates with that of vascular complications. Platelet membranous structural and functional impairments are most marked in the phase of decompensation of type 1 DM. Knowledge of the pathogenetic bases of changes in the microreological properties of blood cells in diabetic microangiopathies permits the use of membrane-stabilizing agents for their correction.

Key words: type 1 diabetes mellitus, diabetic angiopathies, platelet, membrane, fluorescence probing, Na^+ , K^+ -ATPase activity, sulodexide, α -lipoic acid.

Сахарный диабет (СД) 1-го типа развивается преимущественно в молодом возрасте и в связи с возникновением тяжелых сосудистых осложнений приводит к ранней инвалидизации пациентов. Наибольшую угрозу представляют микрососудистые осложнения, обусловленные прежде всего повреждением сосудистого русла, нарушением реологических свойств клеток крови [10].

Известно, что реологические свойства клеток крови (в том числе тромбоцитов) определяются особенностями молекулярной организации их мембран [3, 5]. В свою очередь хроническая гипергликемия на фоне инсулиновой недостаточности закономерно приводит к неэнзимопатическому гли-

кированию белков, дизрегуляции свободнорадикального окисления, а также интенсификации фосфолипаз в плазматических мембранах различных клеточных систем. В связи с этим знание молекулярных механизмов дестабилизации тромбоцитарных мембран при СД 1-го типа может быть положено в основу разработки патогенетически обоснованной коррекции нарушений реологических свойств тромбоцитов при развитии диабетических ангиопатий.

Целью настоящей работы явилось определение роли нарушений структурно-функциональной организации мембраны тромбоцитов в механизмах развития и прогрессирования сосудистых осложнений СД 1-го типа.