

Древаль А.В.

СОСУДИСТАЯ ТОПОГРАФИЯ ГЛИКЕМИИ В НОРМЕ И У БОЛЬНЫХ СД1, ПОЛУЧАЮЩИХ ИНСУЛИН

(теоретический анализ)

(Московский областной научно-исследовательский клинический институт,
отделение эндокринологии)

Резюме

Уровень гликемии в периферическом сосудистом русле является, на сегодня, ведущим параметром как диагностики диабета, так и оценки эффективности сахароснижающей терапии сахарного диабета. Вместе с тем, на сегодня накоплено достаточно экспериментальных данных относительно метаболизма глюкозы в различных участках сосудистого русла. Это позволяет рассчитать так называемую сосудистую топографию гликемии – концентрацию глюкозы крови в различных участках сосудистого русла. В результате таких расчетов установлено, что при СД1 гликемия в инсулиннезависимых тканях остается повышенной, несмотря на нормогликемию в периферическом сосудистом русле, доступном для клинического исследования. Этим можно объяснить склонность больных СД1 к поражению сосудов глаз и почек, которые являются инсулиннезависимыми. Причиной изменения сосудистой топографии гликемии при СД1 является изменение, в свою очередь, топографии первичного поступления инсулина в циркуляцию при СД1: препарат инсулина, как известно, вводится не в портальную систему печени, как в норме, а в периферический системный кровоток. Также показано, что стабильная гликемия в базальном состоянии (натошак) при СД1 может быть достигнута только при инсулинорезистентности печени. В противном случае, у больного СД1 должны проявляться склонность к ночным и тощаковым гипогликемиям. У больных с инсулинорезистентностью периферических инсулинзависимых тканей, например, при метаболическом синдроме или сахарном диабете 2 типа (СД2) сосудистая топография гликемии диаметрально противоположна больным СД1. При этом стабильной гликемии в базальном состоянии (натошак) при СД2 невозможно достичь без повышенной чувствительности печени к инсулину. Эти данные позволяют предположить, что ведущим патогенетическим механизмом СД2 является дисбаланс между инсулинорезистентностью периферических инсулинзависимых тканей и повышением чувствительности печени к инсулину, которая должна компенсировать возникшую инсулинорезистентность.

Введение

Известно, что критерии диагностики диабета зависят от того, исследуется ли глюкоза в венозной или капиллярной крови. Хотя это различие и незначительно, но оно принимается в расчет при диагностике диабета. Это связано с тем, что минимальное отклонение гликемии от нормальных показателей (на десятые доли, когда она выражается в ммоль/л) предрасполагает к развитию сосудистых осложнений диабета [1,2,3].

В связи с этим, возникают естественные вопросы, на которые пока еще не получены ответы: а) какой уровень гликемии в различных участках сосудистого русла; б) насколько отличается уровень гликемии в периферическом сосудистом русле, доступном для рутинного клинического исследования (например, в локтевой вене) от уровня гликемии в других, малодоступных участках сосудистой системы; в) насколько у больного СД1, получающего инсулин, отличаются от нормы уровни гликемии в различных участках сосудистого, когда в периферическом сосудистом русле гликемия нормальна? Постараемся ответить на эти вопросы для так называемого базального состояния, то есть, фактически, состояния натощак. Очевидно, что экспериментально получить ответы на поставленные вопросы практически невозможно, но известные на сегодня экспериментальные данные по метаболизму глюкозы в отдельных органах и тканях позволяют провести теоретически расчеты, что и представлено в этой статье.

В базальном состоянии распределение глюкозы в организме задается продукцией глюкозы печенью. Исходя из цифровых значений кровотока и процента экстракции глюкозы в органах и тканях, представленных в работе Ferrannini и соавт. [4] и для сердца в работе Jagasia и соавт. [5] можно рассчитать концентрацию глюкозы крови в соответствующих участках сосудистого русла, так называемую *сосудистую топографию гликемии*. А это, в свою очередь, позволит ответить на вопрос, как меняется гликемия в различных участках сосудистого русла, когда мы ставим перед собой естественную клиническую задачу: нормализовать гликемию в периферических тканях (капиллярной крови пальца или в вене предплечья) больного СД1, получающего инсулин.

1. Расчет сосудистой топографии гликемии у здорового человека

В расчетах сосудистой топографии гликемии используем представление о фракционной экстракции глюкозы, которая экспериментально установлена для различных органов и тканей (рис.1.).

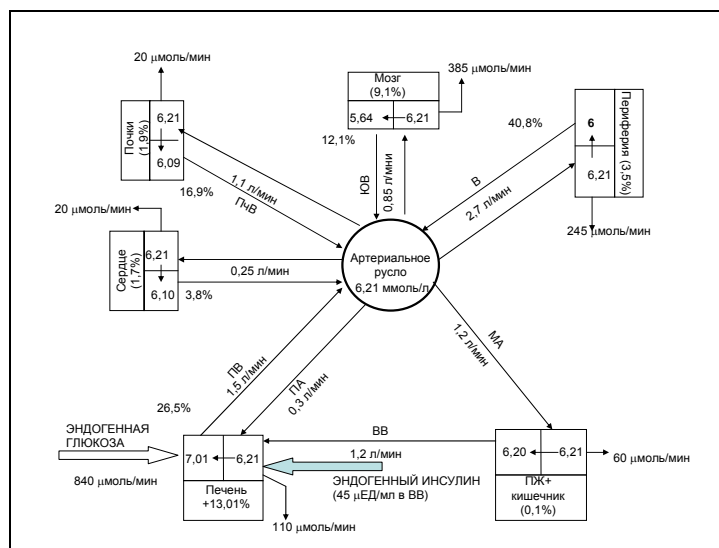


Рис.1. Элиминация глюкозы у здорового человека в органах и тканях в базальном состоянии (натощак) при постоянной продукции глюкозы печенью со скоростью 840 $\mu\text{моль/мин}$ и при концентрации глюкозы в вене предплечья 6 ммоль/л (верхняя граница нормы). В скобках указан процент экстракции глюкозы в соответствующей ткани, а проценты рядом со стрелками – вклад венозной гликемии соответствующего органа (ткани) в артериальную гликемию. ВВ – воротная вена печени, ПВ – печеночная вена, ПА – печеночная артерия, ПчВ – почечная вена, ЮВ – югулярная вена, В – периферические вены, МА – мезентериальная артерия, ПЖ – поджелудочная железа. Знак плюс перед коэффициентом продукции глюкозы печенью (13,08%) подчеркивает, что в базальном состоянии печень продуцирует глюкозу (гликемия в печеночной вене выше, чем в притекающей крови).

Фракционная экстракция глюкозы отражает процент снижения концентрации глюкозы крови, когда кровь проходит через орган или ткань. То есть коэффициент экстракции вычисляется по формуле:

$$[(\text{гликемия артериальная}) - (\text{гликемия венозная})] / (\text{гликемия артериальная}) \times 100$$

Известные на сегодня у здоровых лиц коэффициенты экстракции глюкозы для периферических тканей, сердца, почек, печени и мозга, а также интенсивность кровотока объединены в табл. 1.

Табл.1. Параметры сердечно-сосудистой системы и сосудистая топография гликемии в норме (норм.) и у больных СД1 при сохраненной чувствительности к инсулину только периферических инсулинзависимых тканей (инс.тер.) или при повышении чувствительности к инсулину печени на 10% (инс.тер. +10%).

Органы и ткани	Кровоток (л/мин)	% кровотока	Коэффициенты экстракции/продукции глюкозы (%)			Артериальная гликемия (ммоль/л)			Гликемия в венозной системе (ммоль/л)			Абсолютный вклад венозной в артериальную гликемию (ммоль/л)			Относительный вклад венозной в артериальную гликемию (%)			Отклонение венозной гликемии от 6 ммоль/л (%)			Отклонение венозной гликемии от нормы	
			норм	инс тер	инс тер +10 %	норм	инс тер	инс тер +10 %	норм	инс тер	инс тер +10 %	норм	инс тер	инс тер +10%	норм	инс тер	инс тер +10%	норм	инс тер	инс тер +10%	инс тер	инс тер +10%
Мозг	0,85	0,13	9,1	9,1	7,7	6,21	6,42	6,42	5,64	5,84	5,92	0,75	0,775	0,787	12,07	12,07	12,25	-5,92	-2,74	-1,27	3,38	4,94
Почки	1,1	0,17	1,9	1,9	0,3	6,21	6,42	6,42	6,09	6,3	6,4	1,047	1,082	1,1	16,86	16,86	17,13	1,53	4,97	6,66	3,38	5,05
Сердце	0,25	0,04	1,7	2,8	2,8	6,21	6,42	6,42	6,1	6,24	6,24	0,238	0,244	0,244	3,84	3,8	3,8	1,74	4	4	2,22	2,22
Печень	1,5	0,23	/13,01	/18,89	/17	6,21	6,41	6,41	7,01	7,63	7,5	1,644	1,787	1,758	26,47	27,84	27,39	16,87	27,11	25,03	8,76	6,98
Периферия	2,7	0,42	3,5	7	7	6,21	6,42	6,42	6	6	6	2,531	2,531	2,531	40,76	39,43	39,43	0	0	0	0	0

Допустим, что у здорового человека сахар крови натощак в плечевой вене равен 6 ммоль/л. Поскольку коэффициент экстракции для периферических тканей составляет 3,5%, отсюда артериальная гликемия:

$$6 \times 1,035 = 6,21 \text{ ммоль/л}$$

После того как вычислено значение гликемии в артериальном русле, легко рассчитать, с помощью известных и указанных на рисунке и в табл.1 коэффициентов экстракции, гликемию в венозной системе инсулин-независимых тканей (мозга, почек и сердца) (табл.1):

$$\text{в яремной вене} = 6,21 \times 0,909 = 5,64 \text{ ммоль/л}$$

$$\text{в почечной вене} = 6,21 \times 0,981 = 6,09 \text{ ммоль/л}$$

$$\text{в коронарном синусе сердца} = 6,21 \times 0,983 = 6,10 \text{ ммоль/л.}$$

Расчет гликемии в базальном состоянии означает, что соотношение между концентрациями сахара крови, поступающими из венозных участков сосудистого русла в артериальную систему должно быть таким, чтобы гликемия в артериальной системе оставалась неизменной (6,21 ммоль/л в нашем случае). После инсулинзависимых (периферических) и инсулиннезависимых тканей (мозг, почки, сердце) концентрация сахара в крови снижается и потому эта потеря должна быть восполнена источником продукции глюкозы, чтобы гликемия в артериальном русле оставалась неизменной. Очевидно, что таким компенсирующим источником является печень. В базальном состоянии, оттекающая от печени концентрация сахара крови (в венозной вене печени), выше, чем в притекающей крови. Этим и обеспечивается компенсация печени утилизации сахара крови в других тканях, то есть поддержание артериальной гликемии на постоянном уровне.

Следовательно, нужно рассчитать концентрацию глюкозы крови, которая должна поступать от печени в артериальное русло, чтобы компенсировать потерю концентрации в других участках сосудистого русла. Для этого рассчитаем вклад венозной гликемии, оттекающей от различных органов и тканей, в артериальную

гликемию. Этот вклад зависит не только от уровня гликемии в венозной крови, но и интенсивности кровотока через соответствующие органы и ткани. Суммарный кровоток составляет 6,4 л/мин, из которого 0,13% - мозговой, 0,17% - почечный, 0,04% - коронарный, 0,23% - печеночный и 0,42% периферия. Отсюда получим абсолютные (ммоль/л) и относительные (%) вклады венозной гликемии, оттекающей от различных органов и тканей, в концентрацию артериальной гликемии (табл. 1):

$$\text{яремной вены: } 5,64 \times 0,13 = 0,75 \text{ ммоль/л или } 0,75/6,21 \times 100 = 12,07\%$$

$$\text{почечной вены: } 6,09 \times 0,17 = 1,047 \text{ ммоль/л или } 1,047/6,21 \times 100 = 18,86\%$$

$$\text{коронарного синуса: } 6,10 \times 0,04 = 0,238 \text{ ммоль/л или } 0,238/6,21 \times 100 = 3,84\%$$

$$\text{«периферийных» вен: } 6,0 \times 0,42 = 2,531 \text{ ммоль/л или } 2,531/6,21 \times 100 = 12,07\%$$

$$\text{Суммарно абсолютный вклад} = 0,75 + 1,047 + 0,238 + 2,531 = 4,566 \text{ ммоль/л}$$

Из полученных расчетов следует, что печень должна компенсировать потерю концентрации:

$$6,21 - 4,56 = 1,64 \text{ ммоль/л.}$$

Так как поток крови через печень составляет 0,23% от суммарного, то отсюда компенсирующая концентрация глюкозы в печеночной артерии, равна:

$$1,64 / 0,23 = 7,01 \text{ ммоль/л}$$

Рассчитаем концентрацию глюкозы, поступающей к печени, которую формируют концентрации, поступающие от: (а) печеночной артерии (6,21 ммоль/л) и

(б) мезентериальных артерий (6,20 ммоль/л). С учетом кровотока через эти сосуды, гликемия в притекающей к печени крови составит:

$$(6,20 \times 1,2 + 6,21 \times 0,3) / 1,5 = 6,21 \text{ ммоль/л}$$

Теперь, имея для печени значения притекающей и оттекающей концентраций сахара крови, можно рассчитать коэффициент продукции глюкозы печенью. Он должен, при притекающей к печени концентрации 6,21 ммоль/л, создавать в печеночной вене концентрацию 7,01 ммоль/л, которая необходима для поддержания сахара крови в артериальном сосудистом русле на постоянном уровне 6,21 ммоль/л. Отсюда, коэффициент продукции глюкозы печенью:

$$[(7,01 - 6,21) / 6,21] \times 100 = 13,04\%$$

То есть коэффициент продукции это тот же «коэффициент экстракции», но с противоположным знаком.

На этом этапе завершены все расчеты, которые отражают уровни сахара крови у здорового человека в различных участках сосудистого русла в базальном состоянии, когда в венозной вене предплечья определяется уровень сахара крови 6 ммоль/л (табл. 1).

2. Гликемия в различных участках сосудистого русла здорового человека

Как видно из рис.1, а также табл.1, концентрация сахара в венозной системе оттекающей от головы (5,64 ммоль/л), ниже, а от почек (6,09 ммоль/л) и сердца (6,10 ммоль/л) выше, чем в венозной системе периферических инсулинзависимых тканей (6 ммоль/л в плечевой вене).

Это и понятно, так как основным потребителем глюкозы в базальном состоянии является мозг, который имеет наивысший коэффициент экстракции глюкозы. Сердечная мышца утилизирует глюкозу существенно меньше, чем периферические инсулинзависимые ткани. Это связано с особым состоянием постоянно ра-

ботающей мышцы, в которой доля жиров в обеспечении энергией возрастает, а глюкозы снижается [6]. Самая высокая венозная гликемия - в печеночной вене (7,01 ммоль/л), которая компенсирует утилизацию глюкозы в тканях.

Таким образом, у здорового человека в базальном состоянии гликемия в плечевой вене заведомо выше, чем в венозной системе мозга (на 5,9%), немного ниже, чем в венах почек (на 1,5%) и сердца (на 1,7%) и существенно ниже, чем печеночной вене (на 16,9%) (табл. 1).

Следует заметить, что различия в уровне венозной гликемии между периферическими инсулин-зависимыми тканями и инсулиннезависимыми тканями весьма незначительны (табл.1), а практически, находятся в пределах ошибки точности определения сахара крови в клинических условиях. Следовательно, только представленный здесь теоретический расчет позволяет обратить внимание диабетологов на потенциально существующее небольшое отличие гликемии в различных участках венозного сосудистого русла. Тем не менее, даже эти небольшие различия могут иметь клиническое значение в плане известной предрасположенности к развитию диабетической микроангиопатии определенных органов и тканей, что детальнее будет рассмотрено ниже. Кроме того, описываемая в этом разделе теория топографии сосудистой гликемии позволит диабетологам целенаправленно искать в клинических экспериментах эти различия, экспериментально их подтвердить и использовать для улучшения результатов лечения диабета.

За счет наивысшей рециркуляции крови (2,7 л/мин), самый большой вклад в артериальную гликемию (40,76%) вносят периферические ткани, несмотря на то, что гликемия в оттекающей от них крови ниже, чем в венах печени, сердца и почек (табл.1). Печень же стоит на втором месте по этому параметру (26,5%). Следовательно, в базальном состоянии поддержание артериальной гликемии на постоянном уровне обеспечивается не только продукцией глюкозы печенью, но, в значительной мере, за счет рециркуляции глюкозы в периферических инсулинзависимых (!) тканях.

3. Расчет сосудистой топографии гликемии при СД1, когда чувствительность к инсулину периферических инсулинзависимых тканей сохранена

Больной СД1 вводит инсулин в подкожно-жировую клетчатку, то есть в венозную систему периферических тканей, откуда он поступает в системный кровоток (артериальное русло) и затем разносится артериальной системой по органам и тканям. У здорового человека инсулин первично поступает в портальную вену печени, которая его частично элиминирует из крови. В результате, концентрация инсулина в крови, оттекающей от печени, в 2-3 раза ниже, чем в воротной вене печени. В итоге, у здорового человека наивысшая концентрация инсулина - в портальной вене печени. А у больного диабетом – в артериальном сосудистом русле.

Оценим, как вышеописанное различие в топографии поступления инсулина в сосудистую систему при диабете и в норме, скажется на гликемии в различных участках сосудистого русла. Расчеты, как и ранее, проведены только для базального состояния.

Допустим, инсулинотерапия направлена на одновременную реализацию двух клинических целей. Во-первых, естественная цель – поддержание в базальном состоянии гликемии в плечевой вене на нормальном уровне, например, 6 ммоль/л. Выбранное значение гликемии, кроме всего прочего, облегчит нам сравнение с нормой. Во-вторых, идеальная (концептуальная, стратегическая) цель – обеспечить печень нормальной концентрацией инсулина, чтобы она производила такое количество глюкозы, как в норме.

Теперь допустим, что удалось реализовать обе поставленные цели. В этом случае в портальной вене печени концентрация инсулина нормальна. Но как было указано выше, в норме концентрация инсулина в портальной вене в 3 раза выше, чем артериальном сосудистом русле. Следовательно, чтобы создать в воротной вене печени больного диабетом нормальную концентрацию инсулина, нужно, чтобы в артериальном сосудистом русле она оказалась выше нормы в 3 раза. А это, в свою очередь, неминуемо приведет к повышению коэффициента экстракции глюкозы в периферических тканях и в сердечной мышце.

Средняя концентрация инсулина в норме в базальном состоянии в портальной системе составляет около 45 $\mu\text{моль/л}$, а на периферии – 15 $\mu\text{моль/л}$. Повышение концентрации инсулина в периферических тканях с 15 до 45 $\mu\text{моль/л}$ приведет к увеличению коэффициента экстракции глюкозы в периферических тканях в 2 раза [7] или с 3,5% до 7% в нашем случае.

В работе Jagasia и соавт [5] установлено, что изменение концентрации инсулина с 13,4 μ ЕД/л в базальном состоянии до 142 μ ЕД/л приводит к увеличению коэффициента экстракции глюкозы для сердечной мышцы с 2,1% до 5%. Поскольку промежуточные значения для концентрации инсулина и коэффициента экстракции отсутствуют, то можно вычислить лишь линейную аппроксимацию зависимости между этими показателями:

$$\text{Коэффициент экстракции для сердца} = 0,023 \times (\text{инсулинемия}) + 1,798$$

Следовательно, при артериальной инсулинемии 45 μ моль/л, коэффициент экстракции для сердца:

$$0,023 \times 45 + 1,798 = 2,8\%$$

Поскольку было сделано допущение, что в вене предплечья гликемия 6 ммоль/л, а коэффициент экстракции для периферических тканей составляет 7%, отсюда артериальная гликемия:

$$6 \times 1,07 = 6,42 \text{ ммоль/л}$$

С этого момента алгоритм вычислений полностью совпадает с описанным выше для нормы. Нужно лишь заменить соответствующие числовые значения в формулах. В табл. 1 и на рис.2 представлен конечный результат вычислений, анализ которых дан в нижеследующем разделе.

4. Гликемия в различных участках сосудистого русла больных СД1 при сохраненной чувствительности к инсулину периферических инсулинзависимых тканей и сердца

Несмотря на то, что у больного СД1 уровень гликемии в плечевой вене остался таким как в норме (6 ммоль/л), в других участках сосудистого русла произошло заметное повышение венозной гликемии (табл. 1 и рис.2). При этом, по сравнению с нормой, в венозной системе мозга и почек гликемия увеличилась на 3,38%, в венах сердца – на 2,22% и в печеночной вене – на 8,76%.

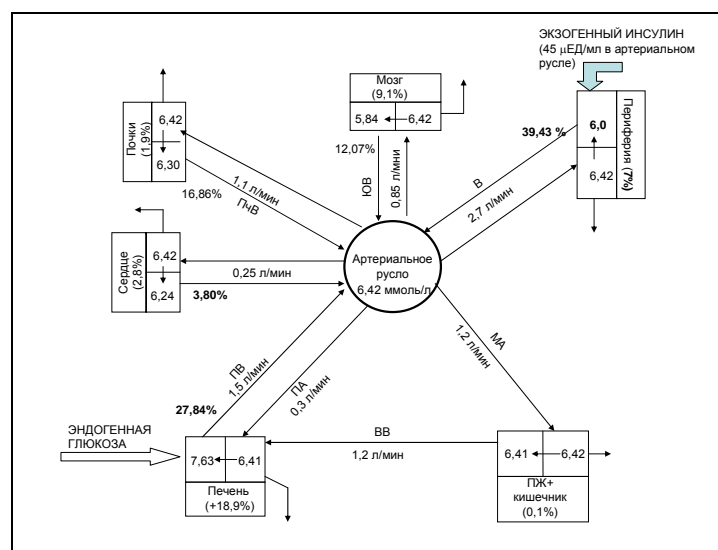


Рис.2. Сосудистая топография гликемии у больного сахарным диабетом 1 типа при сохраненной чувствительности периферических инсулинзависимых тканей и сердца к инсулину.

Выявленная тенденция позволяет сделать очевидное обобщение. Чем в большей степени будет возрастать разница между артериальной и венозной гликемией в периферическом русле, тем в большей степени будет возрастать гликемия в венозной системе других участков сосудистого русла. Это свойство можно сформулировать и в виде патофизиологического закона: *повышение гиперинсулинемии периферических инсулинзависимых тканей сопровождается ростом гликемии в остальных участках венозного сосудистого русла, если отсутствует инсулинорезистентность периферических тканей и сердца.*

Если сопоставить венозную гликемию с 6 ммоль/л (определяемая в клинической практике гликемия на периферии), то в венах мозга разница стала менее заметной, в остальных участках сосудистого русла – более выраженной (табл. 1).

Из этих расчетов следует, что абсолютное содержание сахара крови в плечевой вене не отражает уровень гликемии в других венозных участках сосудистого русла. Более того, достижение при СД1 нормогликемии в плечевой вене отнюдь не гарантирует хорошей компенсации диабета и в остальных участках сосудистого русла!

Причиной венозной гипергликемии в инсулин-независимых тканях и сердце, совершенно очевидно, является повышенный сахар в притекающей к ним артериальной крови. Совсем по другому следует интерпретировать повышение по сравнению с нормой гликемии в печеночной вене при СД1. Для этого рассмотрим относительный вклад в артериальную гликемию венозной гликемии оттекающей от органов и тканей. Как видно из табл.1 и рис.2, этот вклад со стороны инсулин-независимых тканей (мозга и почек) не изменился, так как инсулин не влияет в них на экстракцию глюкозы из крови. Но из-за гиперинсулинемии экстракция глюкозы в инсулинзависимых тканях возросла, в целом на 1,38%. Это повышение потери глюкозы из сосудистого русла должно быть как-то компенсировано, иначе не будет поддерживаться гликемия на постоянном уровне, то есть баланс глюкозы в базальном состоянии. Но единственным источником глюкозы в базальном состоянии является печень. В результате, повышение по сравнению с нормой концентрации сахара в печеночной вене является не только результатом артериальной гипергликемии, но и повышением коэффициента продукции глюкозы на 6% (табл. 1).

Следует обратить внимание, что исходно мы пытались на модели сердечно-сосудистой системы создать в воротной вене печени нормальную концентрацию экзогенного инсулина, чтобы обеспечить, тем самым, нормальную продукцию глюкозы печенью. Но, как показывают расчеты, таким способом добиться нормальной продукции глюкозы печенью невозможно, так как не будет соблюдено условие поддержания гликемии на постоянном уровне (базальное состояние). Но с патофизиологической точки зрения, повышение продукции глюкозы печенью при нормальной концентрации инсулина в ее воротной вене однозначно указывает

на печеночную инсулинорезистентность! Таким образом, в базальном состоянии на фоне периферической гиперинсулинемии невозможно поддержание постоянства гликемии без печеночной инсулинорезистентности! Отсюда печеночная инсулинорезистентность при СД1 может быть не первичным, а вторичным, адаптационным механизмом, позволяющим на фоне периферической гиперинсулинемии поддерживать базальное состояние, то есть постоянство гликемии в сосудистом русле. Механизмы могут быть самыми различными. Например, известная гиперпродукция контринсулиновых гормонов при сахарном диабете [8,9].

Эти теоретические выводы соответствуют и экспериментальным данным. Было показано, что один из самых эффективных методов лечения диабета дозатором инсулина, улучшая компенсацию диабета, одновременно снижает продукцию глюкозы печенью. Но она все равно, несмотря на хорошие показатели гликемии, остается повышенной, как минимум на 40% [10]. В более поздних исследованиях даже было показано, что нормализация гликемии на периферии не устраняет повышенную продукцию глюкозы печенью при СД1 [11]. Однако экспериментально до сих пор не было пока показано, как в нашем теоретическом анализе, что даже когда нормализация гликемии в периферических венах достигается при нормальной концентрации инсулина в печени, то и тогда печень должна сохранять инсулинорезистентность, иначе не будет достигнуто постоянство гликемии в базальном состоянии. То есть пока не подтвержден экспериментально, полученный выше теоретический результат, что при обычном пути введения инсулина и сохраненной чувствительности периферических тканей к инсулину, инсулинорезистентность печени является необходимым условием поддержания постоянства гликемии в базальном состоянии.

Какой практический вывод можно сделать из этой части анализа? В настоящее время новые методы инсулинотерапии, в частности дозатор инсулина и непрерывный контроль гликемии, позволяют вплотную приблизить уровень гликемии в периферических венах к норме. Но, исходя из выше приведенного теоретического анализа, этого возможно недостаточно для профилактики микроангиопатии при диабете, так как венозная гликемия остается повышенной в инсулин-независимых тканях, в которых преимущественно поражаются мелкие сосуды (диабетические ретинопатия и нефропатия). Следовательно, нужно подобрать такую инсулинотерапию, чтобы разница между венозным и артериальным содержанием сахара крови в периферических сосудах была нормальной, то есть составляла не более 3,5%. Тогда можно будет ожидать нормализации гликемии во всех венозных участках сосудистого русла.

С практической точки зрения, относительная, т.е. выраженная в процентах, разница между уровнем сахара в плазме капиллярной (артериализованной) и венозной крови может служить простым критерием оценки коэффициента экстракции глюкозы. Он не должен превышать в норме 3,5%. После экспериментально-

Для уточнения значений коэффициента капиллярно-венозной разности для нормы, можно будет этот коэффициент использовать как параметр качества компенсации диабета во всех участках сосудистого русла при достижении уровня гликемии в плечевой вене 6 ммоль/л и менее.

Однако этот новый подход к оценке качества компенсации диабета по капиллярно-венозной разности сталкивается на сегодня с непреодолимой технической трудностью. С одной стороны, современные глюкометры уже обладают необходимым качеством для вычисления капиллярно-венозной разности: они позволяют определять концентрацию сахара не в цельной капиллярной крови, а в плазме капиллярной крови. С другой стороны, точность определения глюкозы у них не превышает 10-15%. А мы должны определять разницу в 3,5%. Следовательно, для определения коэффициента экстракции глюкозы необходимы более точные методы определения сахара в плазме крови, чем существуют на сегодня. Вероятно, по этой причине на сегодня не придается никакого значения разнице между концентрацией сахара в плазме капиллярной и венозной крови, в частности, в последней рекомендации Американской Диабетической Ассоциации (АДА) по диагностике диабета [12]. Полагаю, что относительно невысокие требования к точности определения концентрации сахара в плазме капиллярной крови связаны с текущей практикой контроля гликемии. Точность в 10-15% достаточна для оптимизации инсулинотерапии и диагностики диабета. Но если будет поставлена более амбициозная задача достижения нормогликемии во всех участках сосудистого русла, тогда придется брать на вооружения более точные глюкометры. Итак, описанный анализ сосудистой топографии гликемии может послужить хорошим стимулом и для усовершенствования глюкометров, то есть повышения точности определения глюкозы в плазме крови, по крайней мере, до 0,5%.

5. Расчет сосудистой топографии гликемии при СД1, когда сохранена не только чувствительности к инсулину периферических инсулинзависимых тканей, но и печени

Из выше изложенного возникает естественный вопрос: что произойдет с балансом глюкозы, если предположить, что при периферической гиперинсулинемии у больного СД1 сохраняется чувствительность к инсулину не только периферических инсулинзависимых тканей, но и печени? Чтобы ответить на этот вопрос, потребуется некоторые вычислительные изощрения.

Как и ранее будем полагать, что цель инсулинотерапии - достижения гликемии в плечевой вене 6 ммоль/л и обеспечение печени нормальной концентрацией экзогенного инсулина. В приведенных в разделе 2 расчетах баланса глюкозы при СД1, считались наперед заданными (фиксировались) коэффициенты элиминации глюкозы инсулиннезависимых тканей, периферических инсулинзависимых тканей и сердца. А продукция глюкозы печенью вычислялась из условия поддержания гликемии на постоянном уровне (базальное состояние). Теперь же нужно проанализировать влияние на баланс глюкозы повышения чувствительности печени к инсулину. В связи с этим расчет баланса глюкозы начнем с наперед заданного значения продукции глюкозы печенью. Допустим, что чувствительность печени у больного СД1 на 10% выше, чем это было установлено в разделе 2. Это означает, что у этого больного на 10% уменьшилась продукцию глюкозы печенью при нормальной концентрации экзогенного инсулина в притекающей к печени крови. Или в цифровом выражении, коэффициент продукции глюкозы печенью (табл. 1) с 18,86% снизился на 10% и составил:

$$18,86 \times 0,9 = 17\%$$

Сохранение в данных расчетах чувствительности к инсулину периферических инсулинзависимых тканей и сердца означает, что у них коэффициенты экстракции глюкозы (табл. 1) те же, что были использованы в разделе 2. Отсюда, артериальная гликемия (табл.1) составит 6,42 ммоль/л, а гликемия в оттекающей от сердца крови – 6,24 ммоль/л. Пусть, для упрощения расчетов, и коэффициент элиминации глюкозы в ЖКТ тоже остается таким же, как в норме. Тогда уровень сахара в притекающей к печени крови – 6,41 ммоль/л (см. выше).

С учетом снижения коэффициента продукции глюкозы печенью, гликемия в печеночной вене (табл. 1):

$$6,41 \times 1,17 = 7,5 \text{ ммоль/л}$$

Теперь можно вычислить абсолютный вклад венозной гликемии (табл. 1) в артериальную печени:

$$7,5 \times 0,23 = 1,758 \text{ ммоль/л}$$

периферических тканей:

$$6,0 \times 0,42 = 2,531 \text{ ммоль/л}$$

и сердца:

$$6,24 \times 0,04 = 0,244 \text{ ммоль/л}$$

Следовательно, суммарный вклад венозной гликемии инсулин-независимых тканей (мозга и почек) составит:

$$6,42 - (1,758 + 2,531 + 0,244) = 1,887 \text{ ммоль/л}$$

Чтобы получить из этого суммарного отдельные вклады для мозга и почек, обратим внимание, на то, что кровоток и различие в коэффициентах экстракции глюкозы в этих органах всегда дают разницу во вкладах этих органов 41,7% (сравни предыдущие расчеты в табл.1). Отсюда, абсолютный вклад венозной гликемии в артериальную (табл. 1) для мозга:

$$1,887 \times 0,417 = 0,787 \text{ ммоль/л}$$

для почек:

$$1,887 \times (1 - 0,417) = 1,100 \text{ ммоль/л}$$

Из этих данных можно вычислить гликемию (табл. 1) в венах мозга:

$$0,787 / 0,13 = 5,92 \text{ ммоль/л}$$

и почек:

$$1,100 / 0,17 = 6,40 \text{ ммоль/л}$$

Это позволяет вычислить коэффициенты экстракции глюкозы (табл.1) для мозга:

$$(6,42 - 5,92) / 6,42 \times 100 = 7,7\%$$

и для почек:

$$(6,42 - 6,40) / 6,43 \times 100 = 0,3\%$$

На этом завершается расчет баланса глюкозы и теперь можно перейти к интерпретации полученных результатов.

6. Гликемия в различных участках сосудистого русла больных СД1 при сохраненной не только чувствительности к инсулину периферических инсулинзависимых тканей, но и печени

Полагаю, что в этой части анализа, есть смысл одновременно сравнивать изменение топографии сосудистой гликемии не только с нормой, но и два варианта СД1 между собой: когда печень инсулинорезистентна (раздел 3) и инсулиночувствительна.

Допущение, что при СД1 чувствительность печени повысилась на 10% приводит в системе баланса глюкозы к тому, что печень уже не компенсирует полностью утилизацию глюкозы тканями. Ее вклад в артериальную гликемию снижается на 0,45% по сравнению с печеночной инсулинорезистентностью при СД1. Это снижение не может быть компенсировано периферическими инсулинозависимыми тканями и сердцем, так как коэффициенты экстракции глюкозы мы фиксировали в этих тканях на нормальном уровне (см. выше). Но тогда, чтобы поддержать гликемию на постоянном уровне, снижение поступления глюкозы в системный кровоток от печени должны компенсировать инсулиннезависимые ткани (мозг и почки), коэффициенты экстракции которых не фиксировались априори. Что, собственно, и видно из табл.1. Коэффициент экстракции для мозга снизился с 9,1% до 7,7%, а почек – с 1,9% до 0,3%.

Несмотря на то, что у больного СД1 уровень гликемии в плечевой вене остался таким как в норме (6 ммоль/л), указанные изменения коэффициентов экстракции и продукции привели к разнонаправленным отклонениям от нормы венозной гликемии в других участках сосудистого русла. В венозной системе инсулин-независимых тканей (мозга и почек) гликемия повысилась в еще большей степени, чем у больных с сохраненной чувствительностью к инсулину только периферических тканей и сердца. В венозной системе периферических тканей и сердца она не изменилась, а печени снизилась (табл. 1).

Выявленная тенденция позволяет сделать очевидное обобщение. Чем в большей степени будет возрастать чувствительность к инсулину печени при СД1, тем в большей степени должна быть подавлена утилизация глюкозы в инсулиннезависимых тканях и, соответственно, возрастать венозная гликемия в этих тканях. Это явление следует рассматривать как компенсаторный механизм, позволяющий поддерживать базальное состояние (постоянство гликемии вне приемов пищи и физических нагрузок) при СД1 на фоне периферической гиперинсулинемии.

Какие полезные для практической диабетологии выводы можно сделать из представленного анализа? Прежде всего, инсулинорезистентность печени при СД1 может оказывать протективное действие на прогрессирование микроангиопатии в инсулин-независимых тканях, уменьшая в венах этих тканей уровень гликемии. То есть инсулинорезистентность печени при СД1 адаптационный и положительный феномен, а не патологический и отрицательный.

Вместе с тем, из представленных расчетов легко видеть, что инсулиннезависимые ткани в состоянии компенсировать снижение продукции глюкозы печенью (или другими словами, повышение ее чувствительности к инсулину) не более, чем на 10%. Причем выбранное нами такое невысокое повышение чувствительности печени к инсулину (10%) отнюдь не превращает коэффициент продукции глюкозы печенью в нормальное значение 13,01%. Для этого следовало бы снизить коэффициент продукции глюкозы печенью на 23%. А это заведомо приведет к невозможности поддержания базального состояния за счет снижения потребления глюкозы инсулиннезависимыми тканями. И сахар крови будет неминуемо снижаться в базальном состоянии вплоть до гипогликемии.

Отсюда можно сделать допущение, с далеко идущими практическими следствиями. Предположим, что у больных СД1 чувствительность печени к инсулину сохранена. Это вполне естественное допущение, которое было доказано и экспериментально [11]. Тогда поддержание постоянства гликемии в базальном состоянии на фоне инсулинотерапии в принципе невозможно! Что этот вывод значит для практической диабетологии? Очень неутешительное следствие относительно предельной эффективности пролонгированного инсулина. Например, совсем недавно стал выпускаться новый пролонгированный препарат инсулина - лантус. В отличие от прежних пролонгированных препаратов инсулина, у него практически отсутствует пик концентрации. Это позволяет диабетологам надеяться, что такой препарат обеспечит устойчивость гликемии, прежде всего, в базальном состоянии (то есть в ночное время и в утренние часы). Безусловно, устранение колебаний концентрации в крови экзогенного инсулина в ночные часы должно благотворно сказываться на профилактике ночных гипогликемий. Однако представленные выше расчеты исключают даже возможность достижения базального состояния у больного диабетом, при обычном пути введения инсулина. Если только у больного не наблюдается печеночной инсулинорезистентности.

Итак, даже самые совершенные препараты пролонгированного инсулина не смогут обеспечить стабильность гликемии в ночные и утренние часы у больных СД1 с сохраненной чувствительностью к инсулину всех инсулинзависимых тканей, если инсулин будет вводится в периферические ткани (подкожно-жировая клетчатка или венозное русло). Или не будут разработаны лекарственные препараты, снижающие чувствительность печени к биологическому действию инсулина, то есть вызывающие печеночную инсулинорезистентность. Это парадоксальное заключение, если учесть, что идеологи диабетологии делают ставку на разработке

препаратов, снижающих продукцию глюкозы печенью [13]. Этот подход оправдан при лечении СД2, для которого характерна печеночная инсулинорезистентность. Но, как показывают теоретические расчеты, при СД1 может оказаться более целесообразным назначение препаратов, индуцирующих печеночную инсулинорезистентность, когда инсулин вводится традиционно - в периферическое сосудистое русло.

В этой статье, с целью клинической наглядности, результаты анализа представлены для конкретных значений параметров кинетики глюкозы. Но, как обычно, возникает естественный вопрос, а не будут ли получены другие результаты, если взять другой набор параметров кинетики глюкозы при СД1? С одной стороны, это можно проверить, если по изложенной в статье методике сделать расчеты для других значений параметров. С другой стороны, ранее, когда еще не были доступны надежные экспериментальные данные об утилизации глюкозы в различных органах и тканях, мною было представлено теоретические расчеты (своего рода «теория топографии гликемии»), которые справедливы для любых значений параметров кинетики глюкозы в базальном состоянии [14]. Полученные ранее из теории топографии гликемии результаты, полностью совпадают с представленными в этой статье данными для конкретных значений параметров кинетики глюкозы. Следовательно, представленные в этой статье результаты анализа справедливы для любых параметров кинетики глюкозы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Engelgau MM, Thompson TJ, Herman WH, Boyle JP, Aubert RE, Kenny SJ, Badran A, Sous ES, Ali MA. Comparison of fasting and 2-hour glucose and HbA1c levels for diagnosing diabetes: diagnostic criteria and performance revisited. *Diabetes Care* 1997; 20:785-791.
2. McCance DR, Hanson RL, Charles MA, Jacobsson LT, Pettitt DJ, Bennett PH, Knowler WC: Comparison of tests for glycated haemoglobin and fasting and two hour plasma glucose concentrations as diagnostic methods for diabetes. *BMJ* 1994; 308:1323-1328.
3. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20:1183-1197,
4. Ferrannini E. и DeFronzo R.A. Insulin action in vivo: glucose metabolism. *International textbook of diabetes mellitus/ edited by K.G.M.M. Alberti et al.: associated editors G. Verti et al., 1992; p 409-438*

5. Jagasia D, Whiting J, Concato J, Pfau S, McNulty P H, Effect of non-insulin-dependent diabetes mellitus on myocardial insulin responsiveness in patients with ischemic heart disease. *Circulation*. 2001;103:1734, <http://circ.ahajournals.org/cgi/content/full/103/13/1734>)
6. Glycerol metabolism in exercising muscle. Bente Stallknecht, Copenhagen Muscle Research Centre, Department of Medical Physiology, The Panum Institute, University of Copenhagen, Blegdamsvej 3, DK-2200 Copenhagen N, Denmark. Abstracts Microdialysis 2002, <http://www.microdialysis.se/Abstracts%20Rooyackers%20etc.htm>).
7. Insulin action in vivo: glucose metabolism. International textbook of diabetes mellitus/ edited by K.G.M.M. Alberti et al.: associated editors G. Verti et al., 1992, pp 409-438
8. Dreval A.V. Individualization of insulin therapy on basis of mathematical modeling of glucose and insulin kinetics, computerized diet calculation and insulin pump treatment. Dissertation. Moscow. 1989; 245 p (rus).
9. Boden G, Chen X, Stein T P. Gluconeogenesis in moderately and severely hyperglycemic patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001; 280: E23-E30, <http://ajpendo.physiology.org/cgi/content/full/280/1/E23>
10. Yki-Jarvinen H, Koivisto VA. Continuous subcutaneous insulin infusion therapy decreases insulin resistance in type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 58:659-666 http://jcem.endojournals.org/cgi/content/abstract/58/4/659?ijkey=f63db04942df5e2a82918be2ec679b5ac88b2fd9&keytype2=tf_ipsecsha).
11. Bischof MG, Bernroider E, Krssak M, Krebs M, Stingl H, Nowotny P, Yu C, Shulman GI, Waldhäusl W, and Roden M. Hepatic Glycogen Metabolism in Type 1 Diabetes After Long-Term Near Normoglycemia. *Diabetes* 2002; 51:49-54, <http://diabetes.diabetesjournals.org/cgi/content/full/51/1/49#R18>
12. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2005; 28:S37-S42
http://care.diabetesjournals.org/cgi/content/full/28/suppl_1/s37#T2
13. Wu C, Okar DA, Kang J, Lange AJ. Reduction of hepatic glucose production as a therapeutic target in the treatment of diabetes. *Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord*. 2005; 5(1):51-9.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=15777204&itool=iconabstr&query_hl=6

14. Древаль А.В. Фармакокинетики инсулина и глюкозы при инфузионном введении инсулина больным диабетом. I. Базальный режим. «Медицинская техника», 1982, № 6, стр. 21-26.

RESUME

Dreval AV

CIRCULATORY TOPOGRAPHY OF GLYCEMIA IN DIABETES MELLITUS (theoretical analysis)

Glycemia level in peripheral circulation is the basic parameter of diabetes diagnosing as well as a criteria of treatment effectiveness. Also there are a lot of the experimental data concerns glucose metabolism in different parts of the circulation. This permits to calculate so called circulatory topography of glycemia – glucose level in different parts of the circulation. As a result of the calculation was shown that in DM1 glycemia level is elevated in insulin-independent tissues even when glycemia level is normal in clinically useful peripheral circulation. These results can explain the predisposal of DM1 patients to diabetic retinopathy and nephropathy because eyes and kidney are the insulin-independent tissues. The reason why changes circulatory topography of glycemia in DM1 is changes in prime insulin delivery in circulation: insulin medication input not in the portal vein of hepar as in normal state but in peripheral circulation. It was shown that stable glycemia level in DM1 could be reached only in case of hepatic insulin-resistance. Contrary it would be seen predisposal of DM1 patient to hypoglycemia at night or in fasting state..