

Нарушенный баланс глюкозы и семь подтипов сахарного диабета, выявляемые в ВТТГ

Древаль А.В.

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

Роль нарушенной продукции глюкозы печенью (ППП) в патогенезе сахарного диабета постулируется целым рядом исследователей (1-5). Вместе с тем, до сих пор не предложено широкодоступного для клинической практики метода оценки ППП или оценки эффективности препаратов, влияющих на ППП, особенно, в условиях углеводной нагрузки. В связи с этим, предлагается новый метод анализа результатов ВТТГ, который, в отличие от общепринятого, позволяет определить не только скорость элиминации глюкозы из крови (k -индекс), но и ППП (H -индекс) в тесте, по крайней мере, косвенно. Соотношение между индексами k и H было названо «баланс глюкозы» или «дисбаланс глюкозы», когда оно нарушено. В работе описываются результаты применения нового подхода к результатам ВТТГ, полученным у здоровых и больных диабетом. Предварительные результаты нового метода обработки данных ВТТГ были опубликованы ранее (11-14).

Материал и методы

Математическая модель.

В настоящее время используются две «классические» модели для вычисления скорости элиминации глюкозы из крови в ВТТГ. Одна из них основана на предположении, что в процессе ВТТГ скорость исчезновения глюкозы из крови пропорциональна его концентрации (модель 1). Она описывается обыкновенным дифференциальным уравнением (ОДУ):

$$dC(t)/dt = -k_1 C(t) \quad (1)$$

где k_1 - коэффициент (1/мин), который отражает скорость элиминации глюкозы из крови (k_1 -индекс); $C(t)$ – уровень гликемии в тесте (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) и это описывается следующим ОДУ:

$$dC(t)/dt = -k_2 [C(t) - FBG] \quad (2)$$

В первой модели влияние ППП на кинетику глюкозы в ВТТГ игнорируется – она приравнивается нулю в формуле (1).

Во второй модели делается попытка учесть влияние ПГП на кинетику глюкозы в ВТТГ, так как неявно предполагается, что она равна тощаковой, когда значение гликемии натощак вычитается из уровня гликемии в 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 – k -индексе. Как хорошо известно, k -индекс вычисляется из линейного логарифмического уравнения, получаемого из формул (1) и (2), соответственно:

$$\ln C(t) = -k_1 t + \ln C_1(0) \quad (3)$$

$$\ln [C(t) - FBG] = -k_2 t + \ln [C_2(0) - FBG] \quad (4)$$

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

Рисунок 1 иллюстрирует проблему, которая возникает при использовании первой модели (уравнение (1)), игнорирующей ПГП, когда для расчета k -индекса используется уравнение (3). Как видно из рис.1, в конце теста точки $\ln C(t)$ отклоняются вверх от прямой линии. Таким образом, k -индекс (т.е. $\text{tg}\alpha$), вычисленный по начальным точкам теста будет ниже, чем k -индекс, вычисленный из конечных точек ВТТГ.

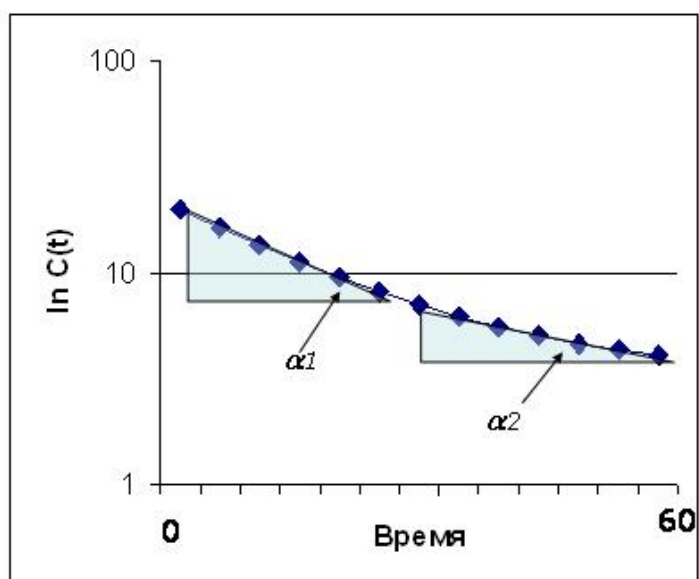


Рис 1. Идентификация скорости элиминации глюкозы из крови (k -индекс) по данным ВТТГ, когда H -индекс = 0, и k -индекс = α (модель 1). $\ln C(t)$ – логарифм гликемии в тесте

Аналогично, когда k -индекс вычисляется из второй модели (ОДУ (2) и уравнение (4)), в которой предполагается, что ППП в тесте такая же как и в состоянии натощак, то точки $\ln[C(t)-FBG]$ отклоняются вниз от прямой линии в конце теста (рис. 2).

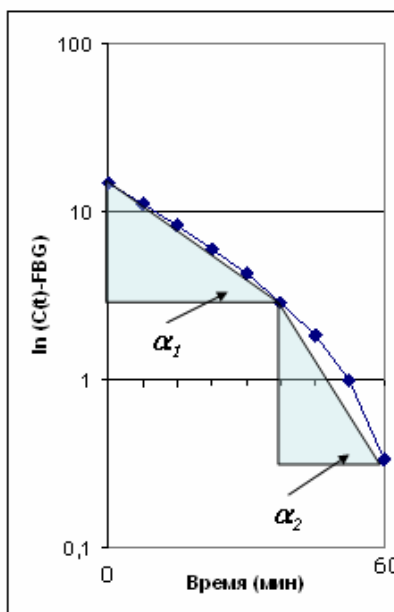


Рис. 2. Идентификация скорости элиминации глюкозы и крови (k -индекс) по данным ВТТГ, когда H -индекс = FBG and k -индекс = α (модель 2). FBG – уровень сахара натощак.

Таким образом, значение k -индекса, полученное по начальной точке теста, будет гораздо выше, чем по конечным точкам. Отсюда вопрос, как относительно первой, так и второй модели кинетики глюкозы оказывается одним и тем же: какое из значений k -индекса, начальное или конечное в ВТТГ, реально отражает скорость элиминации глюкозы из крови?

Для разрешения этой проблемы используются два подхода:

1) Оценивать значения k -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 до 60 мин), а теперь – начальным (до 20 мин).

2) Использовать сложную модель кинетики глюкозы, в которой учитывается и концентрация инсулина в процессе ВТТГ (так называемую «минимальную модель»)

Третий, наиболее эффективный и простой путь решения этой проблемы описан в нашей работе. Он базируется на физиологическом допущении, что отклонение точек от прямой линии на рис. 1 и 2 является результатом ППП в процессе ВТТГ (рис.3).

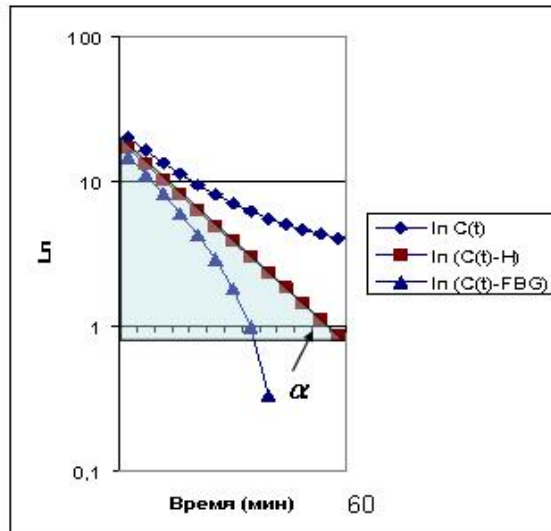


Рис. 3. Идентификация скорости элиминации глюкозы из крови (к-индекс) и продукции глюкозы печенью (ПГП) в ВТТГ, когда ПГП отражает H-индекс и к-индекс = α (модель 3). Логарифмическая ось ординат – гликемия.

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 $H = FGB$, соответственно. Отсюда, H -индекс следует интерпретировать как некоторую 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 двух величин: неизвестного параметра H и концентрации глюкозы крови, которую формирует внутривенно введенный болюс глюкозы. И 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 (5) отражает скорость элиминации глюкозы из крови в ВТТГ.

Как и ранее, значения постоянных H и k_3 в уравнении (5) идентифицируется из логарифмического линейного уравнения, которое получают из формулы (5):

$$\ln [C(t) - H] = -k_3t + \ln [C_3(0) - H] \quad (6)$$

Значение константы H достаточно надежно можно получить численным методом. В частности, величина H представляет собой значение, находящееся в интервале между нулем и значением уровня гликемии натощак, которое в полулогарифмических координатах (рис.3) дает самое близкое расположение точек $(\ln(C(t)-H), t)$ к прямой линии. Критерием наилучшей линеаризации 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 ($\text{tg}\alpha$ на рис. 3). Компьютерную программу, вычисляющую параметры H и k можно получить на авторском Сайте по адресу www.diabet.ru/Dreval/ivgtt_eng.exe

Больные

Для идентификации параметров кинетики глюкозы в модели (5) были использованы данные ВТТГ, опубликованные Amatuzio D.S. и др. (7). В этой работе ВТТГ был проведен с 25 г глюкозы у 67 не страдающих диабетом лиц, 27 больных СД2 и 13 больных СД1. У здоровых лиц ВТТГ проводился в течение 60 мин, а у больных диабетом – 72 мин. Первый забор крови после углеводной нагрузки осуществлялся на 4-ой минуте, а затем каждые 8 минут. Значение параметров кинетики глюкозы вычислялось для каждого ВТТГ отдельно.

Для оценки качества дискриминантных функций, полученных на материале Amatuzio D.S. и др. (7), использовались данные ВТТГ, представленные в работе Ikkos D и др. (8). Эти ВТТГ данные были получены у 70 взрослых, не страдающих диабетом и 29 больных СД2.

Результаты и обсуждение

1) Идентификация параметров кинетики глюкозы в ВТТГ у лиц, не страдающих диабетом. Среднее значение индексов H и k были вычислены по данным ВТТГ из работы Amatuzio и др. (7) и представлены в табл. 1. Как видно, среднее значение H -индекса, вычисленное для лиц, не страдающих диабетом, ниже уровня гликемии натощак, но не равно при этом нулю.

Табл. 1. Параметры кинетики глюкозы у лиц, не страдающих диабетом.

Обследуемые	Число	Тощаковая гликемия ммоль/л	H -индекс ммоль/л	k -индекс * 100 %/мин	$C(0)$ ммоль/л
Без диабета	67	5,2±0,1	3,6±0,1	2,65±0,09	15,7±0,2

Подавление ПГП (H -индекс) до уровня ниже среднего тощакового ($5,2 \pm 0,1$ ммоль/л) не наблюдалось у 9% лиц, не страдающих диабетом. Высокая ПГП у этих «здоровых» лиц компенсировалась очень высокой скоростью элиминации глюкозы из крови (k -индекс). В некоторых случаях она достигала 4,5% в мин (при средней $2,65 \pm 0,09$ %/мин) (рис. 4).

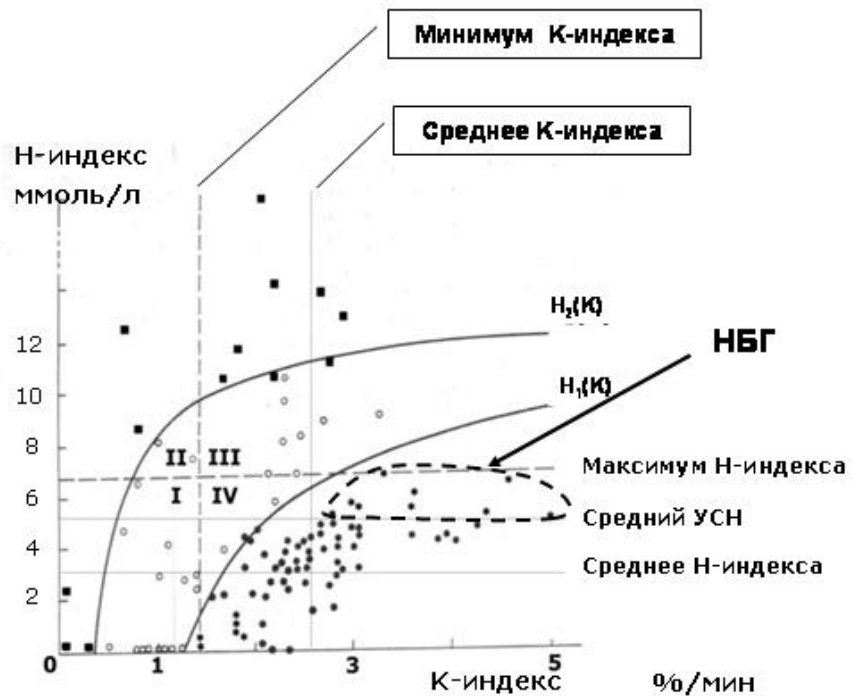


Рис. 4. Двумерный параметр (индекс) $P(K,H)$ кинетики глюкозы при диабете и у лиц, не страдающих диабетом. На рисунке указаны для лиц без диабета минимальные значения K -индекса, среднее индекса, максимум H -индекса, средний уровень сахара натощак (УСН) и среднее H -индекса. НБГ – нарушенный баланс глюкозы. $H_1(K)$ and $H_2(K)$ – дискриминантные функции. I-IV – четыре варианта нарушения баланса глюкозы при явном сахарном диабете.
 • - $P(K,H)$ индексы у лиц без диабета; ◻ - $P(K,H)$ индексы больных СД2 (“умеренные” нарушения баланса глюкозы); ◼ - $P(K,H)$ индексы больных СД1 (“тяжелые” нарушения углеводного баланса)

Хотя у этих обследуемых уровень гликемии был нормален, 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 объективно характеризующее такое состояние как предиабет, которое было названо «нарушенный баланс глюкозы» (НБГ),

На рис.4 представлен точечный график двумерного параметра кинетики глюкозы ($P(K,H)$ -индекса), полученного по данным Amatuzio и др. (7) и две дискриминантные функции. Дискриминантная функция $H_2(K)$ разделяет больных сахарным диабетом 1 типа, от больных с сахарным диабетом 2 типа. Дискриминантная функция $H_1(K)$ отделяет больных диабетом обоих типов, от лиц, не страдающих диабетом.

На рис. 4 представлены точки $P(K,H)$ (двумерный индексы кинетики глюкозы) для каждого ВТТГ из данных Amatuzio и др. (7). Как очевидно, точки $P(K,H)$ лиц, не страдающих диабетом, расположены строго под точками $P(K,H)$ больных диабетом. Следовательно, полученная в двумерном пространстве индексов (K,H) 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 $P(K,H)$ больных диабетом и не страдающих им:

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

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

2) Идентификация параметров кинетики глюкозы в ВТТГ у больных диабетом.

Гистограмма K и H -индексов больных диабетом представлена на рис.5 и характеризуется бимодальным распределением. Причем, один из ее пиков находится в пределах нормальных значений.

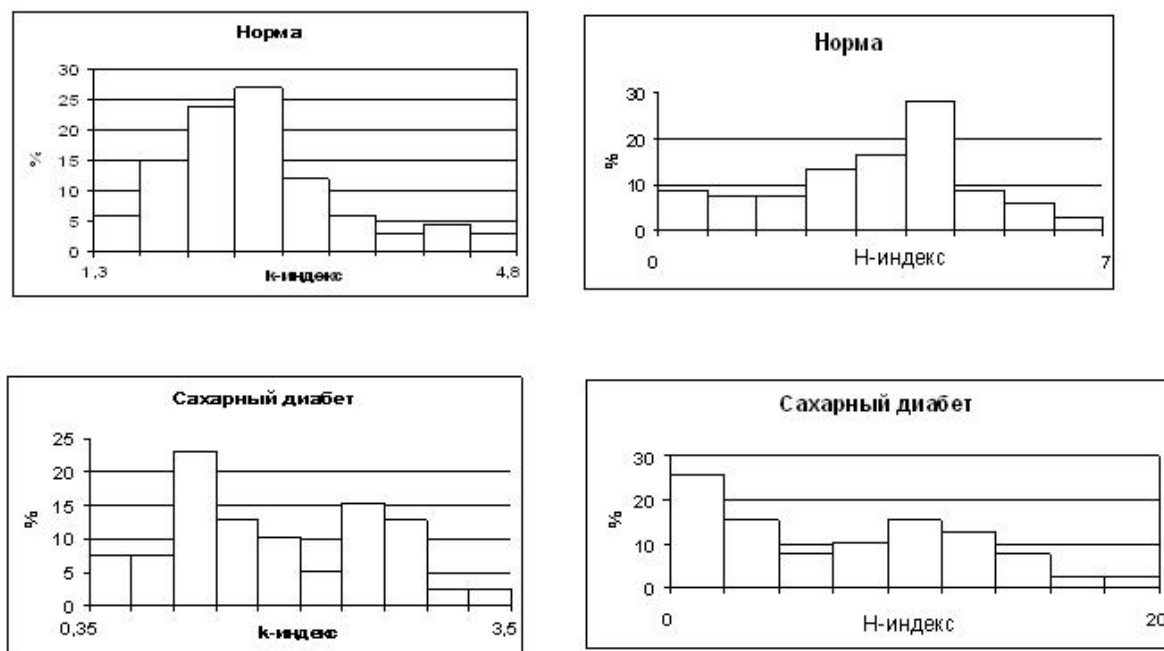


Fig.5. Гистограмма k и H параметров у лиц, не страдающих диабетом и больных диабетом

Второй пик находится в области пониженных значений для коэффициента элиминации глюкозы и повышенных – для индекса ПГП (H -индекс). Следовательно, среди больных диабетом может быть достаточно много лиц с нормальными значениями K и H -индексов. И

только двумерный индекс $P(K,H)$ кинетики глюкозы позволяет однозначно дифференцировать всех больных диабетом (1 и 2 типов) от не страдающих диабетом.

На рис. 4 точки $P(K,H)$ двумерных индексов кинетики глюкозы больных СД1, у которых нарушения углеводного обмена обычно выражены в большей степени, чем при СД2, наиболее удалены от двумерных индексов здоровых лиц. Между двумерными индексами здоровых и больных СД1, распложены двумерные индексы больных СД2 (рис.4). Отсюда очевидно, что может быть построена дискриминантная функция, разделяющая больных диабетом 1 типа от больных диабетом 2 типа. В двумерном 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 представлен 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 двух типов по результатам ВТТГ (рис. 4) и вернуться к 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 двумерные индексы $P(K,H)$ обследуемых, не страдавших диабетом, формируют некоторое поле вокруг средних значений K и H -индексов. Двумерный индексы $P(K,H)$ больных СД2 обычно расположены огибающим слева «слоем» над $P(K,H)$ полем нормы. А над слоем двумерных индексов $P(K,H)$ больных СД2, расположен слой двумерных индексов $P(K,H)$ больных СД1. Следовательно, чем дальше точка $P(K,H)$ оказывается расположена от

поля двумерных индексов $P(K,H)$ в двумерном пространстве (K,H) , тем в большей степени нарушен углеводный обмен.

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

Обозначим дистанцию от двумерного 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 когда $\rho_1 < 0$, то у обследуемого нет явного диабета, а если $\rho_1 \geq 0$, тогда у обследуемого явный сахарный диабет. Аналогично, когда $\rho_2 < 0$, тогда нарушения углеводного обмена можно классифицировать как «умеренные» (обычно СД2). Когда 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 $-0,845 \pm 0,103$. Для «умеренных» нарушений среднее значение ρ_2 составляет $-0,758 \pm 0,132$ и ρ_2 для «тяжелых» нарушений составляет $3,877 \pm 0,726$ ($p < 0,001$).

5) Надежность нового диагностического критерия сахарного диабета.

Надежность дискриминантной функции (7) была верифицирована, путем ее применения к данным ВТТГ, опубликованные в работе Ikkos и др. (8). Эти данные представляют собой результаты ВТТГ, проведенные у 50 лиц, не страдавших диабетом и 22 больных диабетом. Все двумерные индексы $P(K,H)$, больных диабетом из работы Ikkos и др. (8), оказались над дискриминантной кривой (7) ($\rho_1 > 0$). Следовательно, чувствительность ρ_1 -критерия в качестве диагностического критерия оказалась очень высокой – 100%. Но специфичность ρ_1 -критерия вероятно несколько ниже, так как у 4 из 50 лиц, не страдавших диабетом, ρ_1 -критерий оказался больше нуля, т.е. характерный для диабета. Средние значения ρ_1 -критерия для нормы оказались достаточно устойчивыми. На данных Amatuzio и др. его средний уровень составил $-0,845 \pm 0,103$, а на данных Ikkos и др. – $0,804 \pm 0,131$. Таким образом, несмотря на то, что интервалы исследования гликемии в работах Amatuzio и др. отличались от тех, что использовали Ikkos и др., средние значения ρ_1 -критерия практически совпали.

б) Четыре варианта дисбаланса обмена глюкозы и семь подтипов явного сахарного диабета.

Классифицируем двумерные индексы $P(K,H)$ кинетики глюкозы в зависимости их расположения по отношению к минимальному значению нормы для K -индекса и максимальному значению нормы для H -индекса (рис. 4). «Нормальные значения» в нашем случае представляют собой просто минимальное значение K -индекса и максимальное значение H -индекса, рассчитанные по данным ВТТГ у здоровых лиц из работы Amatuzio и др. (7). На рис. 4 каждая точка (двумерный индекс) $P(K,D)$ может быть отнесена в один из четырех квадрантов (I-IV на рис. 4). Эти квадранты соответствуют 4 вариантам дисбаланса метаболизма глюкозы при явном сахарном диабете:

- Вариант I - только, скорость элиминации глюкозы из крови (k -индекс), снижена: у 23% (3 из 13) больных СД1 и у 63% (17 из 27) больных СД2;
- Вариант II - продукция глюкозы печенью (H -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 продукция глюкозы печенью (H -индекс) повышена: у 62% (8 из 13) больных СД1 и у 30% (8 и 27)больных СД2 ;
- Вариант IV - продукция глюкозы печенью и скорость элиминации глюкозы в пределах нормы, но их комбинация находится за пределами нормальных значений в двумерном пространстве значений индексов (K,H): у 0% больных СД1 и 7% (2 из 27) у больных СД2.

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

Табл.2. Семь подтипов сахарного диабета в зависимости от типа диабета и варианта дисбаланса глюкозы в ВТТГ (см. рис.4).

Типы диабета	Варианты дисбаланса глюкозы в ВТТГ			
	I (H норм, $K\downarrow$)	II ($H\uparrow$, $K\downarrow$)	III ($H\uparrow$, K норм)	IV (H норм, K норм, но $P(K,H)$ за пределами $H_1(K)$)
СД1	1-I (23%)	1-II (15%)	1-III (62%)	-
СД2	2-I (63%)	2-II (7%)	2-III (30%)	2-IV (7%)

Указанные в табл. 2 частоты встречаемости подтипов диабета получены в результате обработки данных ВТТГ, представленные в работе Amatuzio и др. (7). Они отражают число больных в выделенной группе (СД1, СД2) и не страдающие диабетом), с одной стороны, и попавшие в соответствующий квадрант, с другой, по отношению к общему числу больных в группе.

Обсуждение

Предложенный метод обработки результатов ВТТГ открывает новые перспективы в профилактике и лечении сахарного диабета. С помощью этого нового метода можно выявить больных сахарным диабетом 2 типа на самой ранней стадии болезни – когда нарушен только баланс глюкозы и нет еще гипергликемии. Эта стадия болезни была названа «нарушенным балансом глюкозы» (НБГ). На этой стадии повышена ПГП (высокий *H*-индекс) и, соответственно этому, повышена скорость элиминации глюкозы из крови (*k*-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» могут 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 способствовать объективизации оценки эффективности лекарственных препаратов, которые селективно подавляют ПГП (например, селективный ингибитор фруктозо-1,6 бифосфатазы, МИ06322, USA). 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. И что особенно важно, 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 моделирование 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 (рис.3). Также пока не представлено аргументированных объяснений, и почему это отклонение происходит в противоположных направлениях, причем, в меньшей степени в первом случае, 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 сахару натощак в выражении:

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

где правая часть (9) 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 сахаром 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 продукцию глюкозы печенью и отсюда следует, что уровень гликемии натощак (FBG) выше значения H :

$$FBG = H + \varepsilon^+ \quad (10)$$

где ε^+ представляет собой разницу между тощачковой гликемией и концентрацией глюкозы крови H , которую формирует ПГП во время теста.

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

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

В этом случае значение аргумента (9) имеет отрицательную ошибку, так как:

$$C(t) - H > C(t) - (H + \varepsilon^+) = C(t) - FBG$$

Отсюда следует, что:

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

С ростом t величина разности $C(t) - H$ и $C(t) - (H + \varepsilon^+) = C(t) - FBG$ будет уменьшаться. Как видно из рис.6, вследствие нелинейности логарифмической функции, это ведет к увели-

чению разности между y and y' , несмотря на постоянство величины ошибки ε^+ . Поскольку $y > y'$, то в полулогарифмических координатах эту приводит к нарастанию отклонения точек $(\ln[C(t)-FBG], t)$ от прямой линии (рис.6), причем вниз.

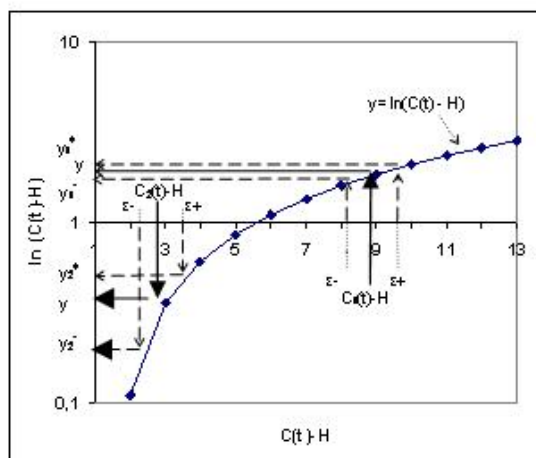


Рис. 6. Влияние положительной (ε^+) и отрицательной (ε^-) ошибок в аргументе $C(t)-H$ логарифмической функции $\ln(C(t)-H)$, на поведение логарифма, когда значение аргумента приближается к нулю, что объясняет характерное отклонения графика от прямой на рис.3.

Таким образом, характерное отклонения точек $(\ln[C(t)-FBG], t)$ от прямой линии на рис.2 является следствием комбинации двух 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 ППП отсутствует во время ВТТГ. Но, как хорошо известно, ППП не подавляется до нуля в процессе углеводной нагрузки. Отсюда следует, что значение параметра H определено с недостаточей:

$$H - \varepsilon = 0 \quad (12)$$

или

$$H = \varepsilon \quad (13)$$

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

$$y' = \ln(C(t) - 0) = \ln[C(t) - (H - \varepsilon)] \quad (14)$$

А фактически, в этом случае аргумент в (9) взят с превышением точно значения, так как:

$$C(t) - H < C(t) - (H - \varepsilon) = C(t)$$

Отсюда следует, что:

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

Когда t возрастает, величина разности $C(t) - H$ and $C(t) - (H - \varepsilon) = C(t)$ уменьшается.

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

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

Когда математические модели (1) и (2) используются для идентификации k -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)) (рис.3). Объясним и этот феномен с математической точки зрения тоже.

Допустим, что $|\varepsilon^+| \approx |\varepsilon^-|$. Тогда, в результате нелинейности логарифмической функции, y^+ отклоняется в большей степени от прямой линии, чем y^- (Fig.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)) (рис.3).

Выводы

1. Разработан новый удобный для клинической практики метод вычисления скорости элиминации глюкозы из крови и продукции глюкозы печенью по результатам ВТТГ.
2. Обнаружена субпопуляция лиц, не страдающих диабетом, у которых значительно повышенная продукция глюкозы печенью компенсируется повышенной элиминацией глюкозы из крови, что предотвращает развитие у них гипергликемии. Эта 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 продукции глюкозы печенью и ее элиминации можно выделить 4 варианта дисбаланса глюкозы. В результате комбинация 2 типов сахарного диабета и 4 вариантов дисбаланса глюкозы разбивает 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 и которая размещена в Интернете для свободного использования по адресу www.diabet.ru/Dreval/ivgtt_eng.exe

РЕФЕРАТ

Разработан новый удобный для клинической практики метод вычисления скорости элиминации глюкозы из крови и продукции глюкозы печенью по результатам ВТТГ. Обнаружена субпопуляция лиц, не страдающих диабетом, у которых значительно повышенная продукция глюкозы печенью компенсируется повышенной элиминацией глюкозы из крови, что предотвращает развитие у них гипергликемии. Эта патологическое состояние названо нарушенным балансом глюкозы и может быть отнесено к ранней догипергликемической стадии диабета (предиабет). 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. В зависимости от соотношения при диабете степени нарушения продукции глюкозы печенью и ее элиминации можно выделить 4 варианта дисбаланса глюкозы. В результате комбинация 2 типов сахарного диабета и 4 вариантов дисбаланса глюкозы разбивает популяцию больных диабетом на 7 подгрупп (подтипов), что может иметь в дальнейшем значение для оптимизации сахароснижающей терапии. Разработана компьютерная программа, которая автоматически рассчитывает по результатам ВТТГ параметры кинетики глюкозы в тесте и которая размещена в Интернете для свободного использования по адресу www.diabet.ru/Dreval/ivgtt_eng.exe

Литература

1. **Finegood D T, Bergman R N, Vranic M** 1987 Estimation of endogenous glucose production during hyperinsulinemic euglycemic glucose clamps: comparison of labelled and unlabelled glucose infusates. *Diabetes*.36:914–24.
2. **Ferrannini E, Groop L C.** 1989 Hepatic glucose production in insulin-resistant states. *Diabetes Metab Rev*.5:711–25.
3. **DeFronzo R A, Bonadonna R C, Ferrannini E** 1992 Pathogenesis of NIDDM: a balanced overview. *Diabetes Care*.15: 318–68.
4. **Fery F** 1994 Role of hepatic glucose production and glucose uptake in the pathogenesis of fasting hyperglycemia in type 2 diabetes: normalization of glucose. *J Clin Endocrinol Metab*. 78:536–42.
5. **Mevorach M, Giacca A, Aharon Y, Hawkins M, Shamon H, Rossetti L** 1998 Regulation of endogenous glucose production by glucose per se is impaired in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest*.102:744–53.
6. **Paquot N, Scheen AJ, Dirlwanger M, Lefebvre PJ, Tappy L** 2002 Hepatic insulin resistance in obese non-diabetic subjects and in type 2 diabetic patients. *Obes Res*. 10(3):129-34;
7. **Amatuzio D S, Stutzman F L, Vanderbilt M J, Nesbitt S** 1953 Interpretation of the rapid intravenous glucose tolerance test in normal individuals and in mild diabetes mellitus. *J Clin Invest* 32:428-435
8. **Ikkos D, Luft R** 1957 On the intravenous glucose tolerance test. *Acta Endocrinol (Copenh)* 25:312-334
9. **Greville G D** 1947 The intravenous glucose tolerance equation. *Biochem J* 47:17-23
10. **Bergman R N, Zaccaro D J, Watanabe R M, Haffner S M, Saad M F, Norris J M, Wagenknecht L E, Hokanson J E, Rotter J I, Rich S S** 2003 Minimal model-based insulin Sensitivity has Greater heritability and a different genetic basis than homeostasis model assessment or fasting insulin. *Diabetes* 52:2168–2174, 2003
11. **Древаль АВ.** 1988 Двумерный параметр кинетики глюкозы в диагностике сахарного диабета. *Лабораторное дело*. N4, стр.47-54
12. **Древаль АВ.** 1988 Идентификация параметров одночастевых моделей кинетики глюкозы в ВТТГ. *Лабораторное дело*, N1, стр.3-8
13. **Dreval A.V.** 2003 An indirect estimation of hepatic glucose production in IVGTT; simple and reliable calculation of glucose kinetics parameters. *Diabetes and Metabolism*, August 2003, 18th International Diabetes Federation Congress, Paris 24-29, 2003, Abstract 1934.
14. **Dreval A.V.** 2005. Seven subtypes of diabetes mellitus revealed in IVGTT. Abstract N P1-14, p. 74. Abstract book, European Congress of Endocrinology, 3-7 Sep 2005, Goteborg, Sweden

