

Классификация факторов, влияющих на динамику концентрации глюкозы в крови

Аннотация

В статье представлен обзор факторов, которые влияют на динамику концентрации глюкозы в крови. При разработке искусственной поджелудочной железы одной из важнейших задач является разработка программного обеспечения для корректной работы инсулинового насоса и монитора концентрации глюкозы в крови. Анализ факторов, влияющих на динамику концентрации глюкозы в крови, позволит выделить те из них, последствия которых можно прогнозировать, а, следовательно учитывать при разработке программного обеспечения для искусственной поджелудочной железы.

По данным Международной федерации диабета (IDF) в 2012 году в мире насчитывалось более 375 млн. человек, страдающих сахарным диабетом, а на решение вопросов, связанных с этим заболеванием, потрачено более 471 млрд. долларов. При этом число пациентов постоянно увеличивается. Россия находится на пятом месте по количеству людей, страдающих сахарным диабетом, после Китая, Индии, США и Бразилии с общей численностью 12,7 млн. больных [1].

Основным методом терапии сахарного диабета (СД) является регулярное введение инсулина. Для корректной компенсации функций поджелудочной железы необходим мониторинг концентрации глюкозы в крови (КГК). В настоящее время существует несколько компаний, производящих аппаратуру для мониторинга КГК, однако подобные системы применяются, как правило, в специализированных клиниках ввиду своей высокой стоимости и практически недоступны для большинства пациентов. Наиболее распространенными средствами измерения КГК являются глюкометры, в основу работы которых положен электрохимический метод анализа крови. Основным методом коррекции КГК является инсулинотерапия. Она основана на имитации физиологической секреции инсулина, которая включает в себя базальную секрецию инсулина (обеспечивает оптимальные значения КГК во время сна и между приемами пищи) и стимулированную (перед приемом пищи). При этом для введения инсулина используются шприц-ручки или инсулиновые насосы.

Для разработки аппарата «искусственная поджелудочная железа» необходимо реализовать алгоритм коррекции показаний монитора КГК и прогнозирования динамики КГК, учитывающий максимальное количество факторов, способных повлиять на динамику КГК. Целями рассматриваемой работы являются обзор и анализ факторов, потенциально влияющих на динамику КГК.

Факторы, оказывающие прогнозируемое действие

Прием пищи

При оценке необходимого для введения объема инсулина в наибольшей степени важно учитывать скорость появления глюкозы в крови после принятия пищи [2]. В общем случае расчет болюса (V_B , ед. инсулина) инсулина можно проводить по следующей формуле:

$$V_B = \frac{M_C}{k_1} + \frac{C_{BG} - C_{FG}}{s} - Q \cdot \frac{(T - \Delta t)}{T}, \quad (1)$$

где M_C – масса углеводов в потребляемой пище, г; k_1 – углеводный коэффициент, фактически показывающий массу углеводов, которая усваивается с введением одной единицы инсулина, г/ед. инсулина; C_{BG} – концентрация глюкозы в крови перед приемом пищи, моль/л; C_{FG} – желаемая концентрация глюкозы в крови после усвоения пищи и инсулина, моль/л; s – чувствительность к инсулину, моль/л/ед. инсулина; Q – количество ранее введенных единиц инсулина, ед. инсулина; T – время активного инсулина, ч; Δt – время, прошедшее с момента введения инсулина, ч, $0 \leq \Delta t \leq T$.

Первое слагаемое уравнения (1) отражает количество инсулина, необходимое для усвоения глюкозы, которая попадет в кровь после принятия пищи, второе слагаемое – компенсацию изначально высокой КГК, а третье – учитывает активный инсулин в крови. Чувствительность к инсулину определяется

величиной изменения концентрации глюкозы в крови в результате введения одной единицы инсулина. Одна единица инсулина в среднем понижает КГК на 2 ммоль/л.

Для более плавной регуляции КГК требуется учитывать время действия инсулина (табл. 1) и время, за которое глюкоза из пищи попадает в кровь, иными словами, гликемический индекс потребляемой пищи (табл. 2) [3].

Таблица 1

Время действия инсулина

Тип инсулина	Действие		
	Начало, ч	Пик, ч	Длительность, ч
Ультракраткого действия	0,1...0,25	1...2	4...5
Короткого действия	0,35...0,5	2...4	5...6
Средней продолжительности действия	2	6...10	12...16
Длительного действия	1...2	Не выражен	До 24

Таблица 2

Время усвоения пищи

Гликемический индекс пищи (ГИ)	Примерное время попадания в кровь, мин	Примерное время усвоения, мин
ГИ > 60 (высокий)	3...5	15...45
40 < ГИ < 60 (средний)	10...15	45...90
ГИ < 40 (низкий)	20...30	> 90

Использование временных зависимостей количества инсулина и глюкозы в крови позволяет более «физиологично» корректировать КГК. В работе [4] представлен наиболее полный обзор математических моделей регуляции КГК и инсулина в крови человека. На рис. 1 представлены дневные профили КГК здорового человека и пациента с СД 1 типа.

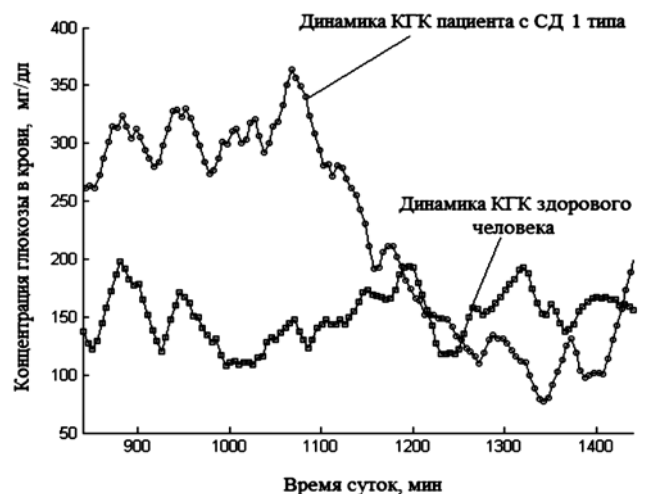


Рис. 1. Динамика КГК здорового человека и пациента с СД

Из уравнения расчета болюса инсулина (1) выбивается потребление алкоголя. В литературе не приводятся исследования по динамике КГК после принятия алкоголя. По данным [2], после принятия алкогольного напитка в значительной дозе (200...300 г) КГК в крови повышается примерно через 30 мин, а через 4...5 ч резко падает, что приводит к гипогликемии. В общем, алкогольные напитки классифицируют по объемному содержанию сахара и спирта.

Физические нагрузки

Физические нагрузки способствуют снижению КГК, поскольку при этом происходит увеличение чувствительности клеток организма к действию инсулина [5]. Однако в некоторых случаях, как правило, когда КГК до начала тренировки достаточно высока (более 300 мг/дл [6]), они могут оказывать противоположное действие.

В табл. 3 представлены изменения КГК у диабетиков вследствие физической активности (по материалам [7]).

Таблица 3

Влияние физической нагрузки на КГК

Исходная КГК, моль/л	Вид нагрузки	Возможный результат
5,1	Бег в течение 30 мин	Гипогликемия
6,2	Плавание в течение 40 мин	Гипогликемия, или КГК понизится примерно до 4,2 ммоль/л
8,0	Прогулка в неспешном темпе в течение 1 ч	КГК снизится примерно до 5...6 ммоль/л
14,0	2 ч работы на даче	КГК снизится примерно до 7...8 ммоль/л
17,5	3 ч катания на лыжах	КГК снизится примерно до 12...13 ммоль/л либо поднимется до 20 ммоль/л

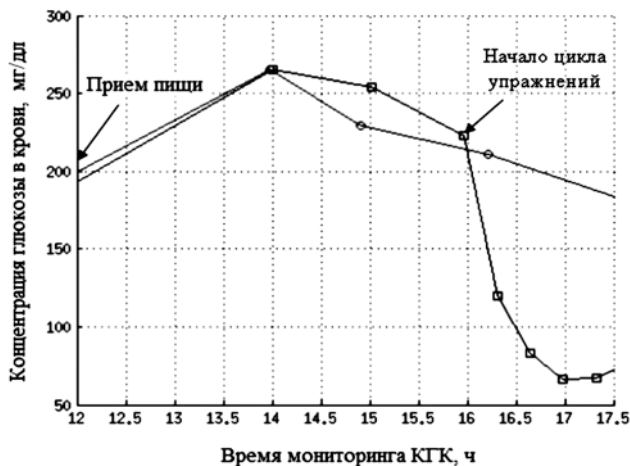


Рис. 2. Графики КГК с нагрузками и без нагрузок

Также проводились исследования динамики КГК у пациентов с диабетом I типа при физических нагрузках. Протокол испытаний находится в открытом доступе [8]. Исследования проводились в течение 2 дней следующим образом: дети (в возрасте от 10 до 18 лет с HbA1c < 10 %; всего 75 испытуемых) проводили первый день по обычному для них расписанию, а во второй день выполняли физические упражнения (бег на беговой дорожке со средней частотой сердечбиений 140 уд/мин) в течение 15 мин, после чего производился забор крови из вены для определения концентраций глюкозы, глюкагона и адреналина. В течение 5 мин после бега испытуемые отдыхали, после чего цикл физических нагрузок и соответствующего забора экземпляров крови повторялся. Всего выполняли 4 цикла фи-

зических нагрузок; если КГК во время исследований понижалась до 69 мг/дл и менее, то испытуемому давали 15 г углеводов и через 5...15 мин снова проверяли КГК. Физические нагрузки в этом случае не возобновлялись до тех пор, пока КГК не достигала 70 мг/дл. На рис. 2 представлен график изменения КГК одного испытуемого.

Предположительно физические нагрузки можно в каждом конкретном случае прогнозировать. Так, описание изменения КГК можно представить в общем виде следующим образом:

$$g(t) = g(t_0) + f(i, \Delta t), \quad (2)$$

где $g(t)$ – прогнозируемое значение КГК во время t ; $g(t_0)$ – значение КГК непосредственно перед началом тренировки; $f(i, \Delta t)$ – функция, определяющая влияние физических нагрузок на КГК, зависящая от интенсивности тренировочного процесса i (определяется пациентом по шкале, например от одного до четырех) и временного интервала, прошедшего с начала тренировки: $\Delta t = t - t_0$.

Стресс

Исследования, проводившиеся с целью определения влияния стресса на КГК, в основном заключались в том, что пациенты определяли частоту и интенсивность стресса и несколько раз в день измеряли КГК. Под частотой стресса понимается количество стрессовых факторов, повлиявших на испытуемого в течение дня. Под интенсивностью стресса понимается индивидуальная оценка степени влияния того или иного фактора на испытуемого (по шкале от 1 до 4). В исследовании [9] менее чем у 7 % испытуемых была обнаружена корреляция между частотой и интенсивностью стресса и динамикой КГК, в то время как у всех остальных корреляция отсутствовала. В другом исследовании (дети с СД I типа) оценивалось влияние того или иного типа стресса на динамику КГК. Было отмечено, что некоторые виды стресса (например, связанные с общением со сверстниками) повышают КГК, в то время как хронический стресс не влияет на КГК [10]. В то же время в работе [11] отмечается, что специализированные тренировки по обучению умению справляться со стрессом приводят к стабилизации профиля КГК.

Таким образом, влияние фактора стресса на динамику концентрации глюкозы следует признать в большей степени непредсказуемым.

Сопутствующие заболевания

При простудных заболеваниях существует большой риск повышения КГК. Это происходит вследствие избыточной выработки организмом интерферонов, что для человека, больного диабетом, затрудняет выработку инсулина [12].

При наличии воспалительных процессов в организме человека повышается концентрация интерлейкина-6 [13], являющегося основным медиатором острой фазы воспалительного процесса. В исследовании [14] была произведена оценка корреляции между концентрацией интерлейкина-6, лейкоцитов и С-реактивного белка, который также является одним из основных индикаторов воспалительного процесса, и сделаны следующие выводы:

- у диабетиков корреляция между концентрациями С-реактивного белка и интерлейкина-6 и концентрацией глюкозы не наблюдается; таким образом, влияние воспалительного процесса на КГК можно рассматривать как незначительное;
- у здоровых людей КГК сильно коррелирует с концентрацией интерлейкина-6.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) наиболее часто сопровождают сахарный диабет, поскольку большая часть пациентов находится в возрасте более 50 лет. Существует три основных группы препаратов, применяемых при ССЗ: бета-блокаторы, блокаторы кальциевых каналов и блокаторы калиевых каналов. Как показывают исследования, блокаторы кальциевых каналов не оказывают влияния на КГК [15], бета-адреноблокаторы могут приводить к гипергликемии [16], а блокаторы калиевых каналов приводят к увеличению секре-

ции инсулина бета-клетками и соответственно к гипогликемии [17].

Прочие факторы

Целый ряд исследований [18] посвящен оценке влияния курения как на риск развития сахарного диабета 2 типа, так и на динамику КГК. Было подтверждено, что курение вызывает снижение чувствительности тканей к инсулину. Никотин воздействует на рецепторы, снижая их способность связываться с инсулином [19]-[21]. Подобное действие курения наблюдалось как у здоровых людей, так и у людей, страдающих сахарным диабетом. Более того, в результате достаточно масштабного исследования (более 100 тыс. человек наблюдались в течение 10 лет) в Японии было рассчитано, что курение повышает риск развития сахарного диабета на 27 % у мужчин и на 39 % у женщин [18].

Существенное влияние на КГК оказывает прием витаминов – как в явной форме, так и в качестве добавок в лекарственные препараты. Подавляющее большинство витаминов ведет к снижению КГК [22]-[28].

В исследовании [14] показано, что корреляция между возрастом и динамикой КГК отсутствует. В работе [29] приводятся особенности протекания беременности при СД, а также указывается на возможность достижения оптимальной компенсации углеводного обмена во время беременности с помощью интенсифицированной инсулинотерапии. Также имеют место суточные изменения концентрации глюкозы в крови, в частности, в ранние утренние часы КГК достаточно высока. У пациентов с СД повышение концентрации глюкозы в крови в утренние часы называется «синдромом утренней зари»; встречается он не у всех пациентов с СД, поэтому его можно отнести к фактору, проявляющемуся индивидуально.

Заключение

В результате проведенного обзора рассмотрены факторы, оказывающие воздействие на динамику КГК. Среди них можно выделить общие факторы (которые проявляются одинаково у всех), индивидуальные (фактор имеет корреляцию с динамикой КГК только у некоторых людей или у всех, но приводит к разному изменению КГК) и непредсказуемые. На рис. 3 представлена классификация факторов по их проявлению, а следовательно, и их прогнозируемости.



Рис. 3. Классификация факторов, влияющих на динамику концентрации глюкозы в крови

Данная работа проводилась при поддержке государственной программы для молодых ученых и аспирантов, осуществляющих перспективные научные исследования и разработки (заявка № СП-2487.2012.4).

Список литературы:

1. Официальный сайт Международной федерации диабета / <http://www.idf.org>.

2. Астамирова Х., Ахманов М. Большая энциклопедия диабета. – М.: ЭКСМО, 2003. 415 с.

3. Дедов И.И. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом // Сахарный диабет. 2011. № 3. С. 72.

4. Cobelli C. et al. Diabetes: Models, Signals, and Control // IEEE Review on Biomedical Engineering. 2009. Vol. 2. PP. 54-96.

5. Borghouts L.B., Keizer H.A. Exercise and insulin sensitivity: A review // International journal of sports medicine. 2000. Vol. 1. PP. 1-12.

6. Факторы, влияющие на уровень содержания сахара в крови / Сахарный диабет. Профилактика и лечение / <http://www.zloy-doctor.ru/node/25>.

7. Озерская Н.А. Принципы питания при сахарном диабете / http://www.chitamед.ru/specialistam/principy_pitaniya_pri_saharnom_diabete.

8. The Effect of Exercise on the Development of Hypoglycemia in Children with Type 1 Diabetes / A service of the U.S. National Institutes of Health / <http://www.clinicaltrials.gov/show/NCT00109434>.

9. Razi A., Pickup J., Bradly C. Daily stress and glucaemic control in Type 1 diabetes: Individual differences in magnitude, direction, and timing of stress-reactivity // Diabetes Research and Clinical Practice. 2004. Vol. 66 (3). PP. 237-244.

10. Chang R. The Effects of Stress and Coping Styles on Blood Glucose and Mood in Adolescents with Type 1 Diabetes / Dietrich College Honors Theses / <http://repository.cmu.edu/hshonors/3>.

11. Abolghasemi S., Mahmoudi G. The Effectiveness of Stress Immunization Teaching on Reducing Stressful Psychological Feelings and Blood Glucose Control in Patients with Type 2 Diabetes // World Applied Sciences Journal. 2012. Vol. 17 (3). PP. 284-291.

12. Dunger A., Cunningham J.M., Delaney C.A., Lowe J.E., Green M.H.L., Bone A.J., Green I.C. Tumor Necrosis Factor- α and Interferon- γ Inhibit Insulin Secretion and Cause DNA Damage in Unweaned-Rat Islets: Extent of Nitric Oxide Involvement // Diabetes. 1996. Vol. 45. PP. 183-189.

13. Messina G.A., Panini N.V., Martinez N.A., Raba J. Microfluidic immunosensor design for the quantification of interleukin-6 in human serum samples // Analytical Biochemistry. 2008. Vol. 380 (2). PP. 262-267.

14. Nakamura M., Oda S., Sadahiro T., Watanabe E., Abe R., Nakada T., Morita Y., Hirasawa H. Correlation between high blood IL-6 level, hyperglycemia, and glucose control in septic patients // Critical Care. 2012. Vol. 16. Issue. 2. R58.

15. Rubio-Guerra A.F., Vargas-Robles H., Vargas-Ayala G., Rodriguez-Lopez L., Castro-Serna D., Escalante-Acosta B.A. Impact of trandolapril therapy and its combination with a calcium channel blocker on plasma adiponectin levels in patients with type 2 diabetes and hypertension // Therapeutic advances in cardiovascular disease. 2011. Vol. 5 (4). PP. 193-197.

16. Klabunde R.E. Beta-Adrenoceptor Antagonists (Beta-Blockers) / Cardiovascular Pharmacology Concepts / <http://www.cvpharmacology.com/cardioinhibitory/beta-blockers.htm>.

17. Horie M., Ishida-Takahashi A., Ai T., Nishimoto T., Tsuura Y., Ishida H., Seino Y., Sasayama S. Insulin secretion and its modulation by antiarrhythmic and sulfonylurea drugs // Cardiovasc. Research. 1997. Vol. 34 (1). PP. 69-72.

18. Андреева Т.И., Красовский К.С. Табак и здоровье. – Киев, 2004. 224 с.

19. Bornemisza P, Suci I. Effect of cigarette smoking on the blood glucose level in normals and diabetics // Med. Interne. 1980. Vol. 18 (4). P. 353.

20. Dzien A., Bischinger C., Hoppichler F., Lechleitner M. The metabolic syndrome as a link between smoking and cardiovascular disease // Diabetes Obes. Metab. 2004. Vol. 6 (2). PP. 127-132.

21. *Borissova A.M., Tankova T., Kirilov G., Dakovska L., Krivoshiev S.* The effect of smoking on peripheral insulin sensitivity and plasma endothelin level // *Diabetes Metab.* 2004. Vol. 30 (2). PP. 147-152.
22. *Балаболкин М.И., Недосугова Л.В., Рудько И.А. и др.* Применение антиоксидантов флавоноидного ряда в лечении диабетической ретинопатии при сахарном диабете типа 2 // *Проблемы эндокринологии.* 2003. № 3.
23. *Mueller A.S., Pallauf J.* Compendium of the antidiabetic effects of supranutritional selenate doses: In vivo and in vitro investigations with type II diabetic db/db mice // *J. Nutr. Biochem.* 2006. Vol. 17. PP. 548-560.
24. *Тутельян В.А., Спиричев В.Б., Суханов Б.П., Кудашева В.А.* Микронутриенты в питании здорового и больного человека. – М.: Колос, 2002. 424 с.
25. *Broadhurst C.L., Domenico P.* Clinical Studies on chromium picolinate supplementation in diabetes mellitus: A review // *Diab. Technology Ther.* 2006. Vol. 8. PP. 677-687.
26. *Ming-Hoang L.* Antioxidant Effects and Insulin Resistance Improvement of Chromium Combined with Vitamin C and E Supplementation for Type 2 Diabetes Mellitus // *Clin. Biochem. Nutr.* 2008. Vol. 43. PP. 191-198.
27. *Ваганова М.Е.* Роль витаминов в лечении сахарного диабета // *Клиническая эндокринология.* 2009. № 1.
28. *Sargeant L.A., Wareham N.J., Bingham S. et al.* Vitamin C and hyperglycemia in the European Prospective Investigation into Cancer-Norfolk (EPIC-Norfolk) study: A population-based study // *Diabetes Care.* 2000. Vol. 23. PP. 726-732.
29. *Демидова И.Ю., Арбатская Н.Ю., Мельникова Е.П.* Актуальные проблемы компенсации сахарного диабета при беременности // *Сахарный диабет.* 2009. № 4. С. 32-36.

Николай Александрович Базаев,
канд. техн. наук, ст. научный сотрудник,
Алексей Николаевич Плетенев,
студент,
Кирилл Витольдович Пожар,
студент,
кафедра биомедицинских систем,
ФГАОУ ВПО «Национальный
исследовательский университет «МИЭТ»,
г. Москва,
e-mail: bazaev-na@yandex.ru

С.В. Селищев, Д.В. Тельшев

Технические методы диагностики нарушений моторики пищевода

Аннотация

Заболевания желудочно-кишечного тракта входят в пятерку наиболее распространенных на территории России, что говорит о необходимости своевременной диагностики состояния желудочно-кишечного тракта, и в частности нарушений двигательной функции пищеварительного тракта. Это связано с тем, что нарушения моторной функции пищевода могут служить причиной развития различных гастроэнтерологических заболеваний. К наиболее распространенным заболеваниям, вызванным нарушением моторики пищевода относятся: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ахалазия кардии, «пищевод шелкунчика», диффузный спазм пищевода. Диагностирование данных заболеваний производится путем регистрирования отклонений в изменении давления внутри тела пищевода.

В статье описаны технические особенности диагностирования нарушений моторной функции пищевода, в основе которых лежит измерение давления, измерение изменения сопротивления и уровня pH в теле пищевода.

По данным Всемирной организации здравоохранения смертность от болезней органов пищеварения в Российской Федерации практически удвоилась за последние 20 лет. В связи с этим остро стоит вопрос проведения диагностики нарушений функционирования желудочно-кишечного тракта в целом и двигательной функции пищеварительного тракта в частности, поскольку нарушения в моторике пищевода могут стать основой для развития различных гастроэнтерологических заболеваний. Также различные трудности при глотании, боли в области грудной клетки, изжога могут быть вызваны дисфункцией пищевода, что подчеркивает важность диагностирования моторной функции пищевода.

Пищевод представляет собой мышечную трубку длиной 20...22 см, соединяющую глотку с желудком. В состав пищевода входят верхний пищеводный сфинктер, нижний пищеводный сфинктер, которые обеспечивают прохождение пищи только в одном направлении, и тело пищевода. Стенки пищевода состоят из поперечнополосатых мышц в верхнем отделе и гладких – нижнем [1].

Оценить сократительную способность пищевода, а следовательно, способность доставлять пищу в желудок можно посредством измерения давления в выбранных участках вдоль всего пищевода.

Первые исследования по оценке моторной функции пищевода были сделаны в 1883 году Гуго Кронекером и Самуэлем Мельцером. В своих экспериментах ученые использовали наполненный воздухом баллон, который был соединен с наружным датчиком давления. Поскольку отклик системы был несколько медленнее, чем изменение давления внутри пищевода, результаты измерения были весьма неточными [2]. Исследования в области улучшения качества измерения давления внутри пищевода привели к изобретению водно-перфузионного

манометра в 1960-х и твердотельного манометра в 1970-х годах. Данные устройства позволяют измерить и записать давление в нескольких точках пищевода одновременно и оценить пространственно-временное поведение внутри пищевода. В настоящее время качество оборудования значительно возросло и позволяет получить достоверные данные об изменении давления внутри пищевода. В связи с тем, что современное оборудование позволяет с высокой точностью оценить моторную функцию пищевода, на сегодняшний день основной задачей является разработка диагностических систем обработки и анализа полученных данных манометрии.

Стандартные системы оценки моторной функции пищевода

На сегодняшний день существуют два основных типа систем измерения давления внутри тела пищевода. Первый тип представляют так называемые стандартные системы оценки моторной функции пищевода. Они в своем составе имеют от 3 до 8 сенсоров, расположенных на различном расстоянии друг от друга [3]. Ко второму типу относятся так называемые системы оценки моторной функции пищевода высокого разрешения, которые получили широкое распространение только в последние 10 лет. Данные устройства характеризуются системой из 30 и более сенсоров, расположенных на расстоянии менее 2 см друг от друга [4].

К стандартным системам оценки моторной функции пищевода традиционно относятся манометры на базе катетера водно-перфузионного типа (*рис. 1*). Результаты измерения представляются в виде графиков измерения давления отдельно для каждой точки пищевода. На *рис. 1* справа представлено графическое отображение трех глотков жидкости.