

Хронобиологические аспекты сахарного диабета

И.П.Бухтиярова, В.А.Уланова

Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького, Национальный фармацевтический университет
Донецк, Харьков, Украина

Обобщены современные представления о биологических ритмах углеводного обмена и его роли в этиологии и патогенезе сахарного диабета. Прослежена закономерность учета хронобиологических ритмов как фактора диагностики, профилактики, хронофармакологического лечения сахарного диабета.

Ключевые слова: сахарный диабет, биологические ритмы, биоритмология, хронофармакология.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время происходит пересмотр тактики лекарственной терапии множества заболеваний с учетом развития представлений о биологических ритмах организма и их влияния на течение заболевания. Особенный интерес с этой точки зрения представляет сахарный диабет, терапия которого претерпевает изменения с учетом поступления новых знаний о патогенезе данного заболевания и биоритмах углеводного обмена [1].

В биоритмологии особое значение придается акрофазам — моментам, когда регистрируемый биологический процесс (например, углеводного обмена), достигает крайних значений — максимума и минимума. Биологические ритмы являются важнейшим механизмом регуляции уровня сахара в организме, обеспечивающие гомеостаз в целом [12]. Поэтому закономерности биологических ритмов обязательно необходимо учитывать при профилактике, диагностике и лечении сахарного диабета.

Многие наблюдения показывают, что нарушение временной упорядоченности функций углеводного обмена усугубляет течение сахарного диабета и является неблагоприятным прогностическим признаком [2].

Проанализировав литературу, можно утверждать, что любое заболевание ведет к нару-

шению ритма функционирования гормональной регуляции.

Десинхронизация механизмов эндокринных функций, в том числе и функции поджелудочной железы, лежит в основе развития многих патологических процессов и занимает важное место в их патогенезе. Суть болезни с позиций хроноэндокринологии можно определить как нарушение функции нормальных «биологических часов» или появление нового (патологического) циклического явления [3, 4].

Таким образом, разнообразие функций и путей регуляции эндокринной системы человека обуславливают сложность ее временной организации.

ХРОНОФАРМАКОЛОГИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Существует множество заболеваний, тактика хронофармакологического лечения которых окончательно не сформулирована. Одним из таких заболеваний, которое требует новых подходов к лечению, является сахарный диабет (СД). Лабильность течения, сложность компенсации сахарного диабета, раннее развитие осложнений, которые в последующем приводят к инвалидизации больных, ставят его в ряд наиболее сложных и актуальных медико-социальных проблем [1, 20].

Предполагается, что одним из возможных механизмов суточных колебаний показателей углеводного обмена у здоровых и больных людей может являться циркадианная ритмичность изменений периферической рецепции инсулина. При СД как гетерогенном заболевании нарушаются практически все виды обмена веществ, возникает десинхроноз, который связан не только с нарушением или отсутствием секреции эндогенного инсулина, но и с индуцированием искусственного ритма углеводного обмена гипогликемическими препаратами [7, 18].

У здорового человека плазменный гомеостаз глюкозы является результатом жестко контролируемого баланса между доставкой и пот-

реблением глюкозы. Инсулин играет ключевую роль в этом равновесии путем ингибирования производства печеночной глюкозы и за счет стимулирования потребления глюкозы инсулиночувствительных тканей (преимущественно скелетных мышц и жировой ткани).

Пики уровня глюкозы имеют ритмический характер и определяются, с одной стороны, экзогенным поступлением глюкозы с пищей, всасыванием углеводов из желудочно-кишечного тракта и сложными метаболическими процессами гликогенолиза и глюконеогенеза, а с другой стороны — усвоением глюкозы периферическими тканями (окисление, синтез и т.д.) [13, 15, 17].

Функция поджелудочной железы подвержена множеству ритмических колебаний на всех уровнях: от гипоталамических нейронов до клеток-мишеней поджелудочной железы. Цикличность секреции гипоталамических рилизинг-факторов доказана в ряде экспериментальных исследований на животных с экспериментальными моделями СД [11].

Кроме того известно, что циклическая чувствительность к экзогенному инсулину зависит от ритма приема пищи, состояния кишечного всасывания, биоритмов ферментативной активности организма и ряда других факторов. В ряде экспериментальных работ установлено, что в крови здоровых людей уровень глюкозы в течение суток существенно не изменяется, а у больных СД отмечены суточные подъемы и падения концентрации глюкозы в крови с учетом хронобиологического ритма и приема пищи. Также можно предположить, что изменение уровня глюкозы в крови у больных, соблюдающих строгую диету, зависит от толерантности к глюкозе и от состояния процессов всасывания и обмена глюкозы [14].

СУТОЧНЫЕ КОЛЕБАНИЯ ГЛЮКОЗЫ КРОВИ

Углеводный обмен подвержен влиянию многочисленных и нейрогуморальных, алиментарных и регуляторных факторов, определяющих сложность временной структуры инкреторной функции поджелудочной железы [2]. Суточный и сезонный углеводный баланс зависит от взаимодействия инсулина и контринсулярных гормонов, среди которых наибольшее значение имеют глюкокортикоиды, катехоламины, глюкагон, соматотропный гормон, тиреоидные гормоны, каждый из которых имеет свои суточные ритмы секреции с акрофазами, охватывающими практически все сутки [18]. У здоровых людей, синхронизированных по ре-

жиму питания, колебания уровня инсулина и глюкозы в крови носят циркадианный (циклическое колебание интенсивности того или иного биологического процесса с периодом в пределах 20-28 ч) или ультрадианный (биологические ритмы с периодами менее суток — нескольких минут до 12-15 ч) характер. Ряд исследователей определили ультрадианные ритмы уровня углеводного обмена, период которого составлял 6 ч, а также установили отчетливый циркадианный ритм секреции инсулина с акрофазой в 14.22 [6, 8, 10].

Ведущая роль пищевого режима в формировании суточного ритма секреции инсулина также продемонстрирована на здоровых людях, получавших пищу один раз в день (утром или во второй половине дня). При утреннем приеме пищи акрофаза секреции инсулина приходилась на 10.24 ч, а при вечернем — смешалась на 19.56 ч. Из данных литературы установлено совпадение по времени максимума секреции инсулина и глюкагона после утреннего приема пищи, тогда как при вечернем приеме пиковый уровень глюкагона отставал от максимального содержания в крови инсулина приблизительно на 5 ч [5, 6].

Данные о достоверном повышении уровня глюкозы и инсулина в дневные часы и их снижении ночное время суток у здоровых людей, получающих пищу три раза в день, нашли свое подтверждение и в работах исследователей, где отмечена временная согласованность акрофаз секреции инсулина и С-пептида, которые на несколько часов предшествуют акрофазе суточного ритма содержания уровня глюкозы в крови и активности ферментов пищеварительного тракта [6, 8, 10].

Существенный вклад в понимание механизмов регуляции биоритмов секреции инсулина внесли исследования G. Boden и соавт. (1996), в которых была изучена секреторная активность бета-клеток поджелудочной железы с помощью клэмп-метода. Клэмп-метод определения уровня глюкозы в крови обследуемого является «золотым стандартом» для измерения действия инсулина *in vivo*. Метод, первоначально изобретенный Andres и соавт. (1966), был развит и широко изучен DeFronzo и соавт. Преимуществом данного метода является то, что кроме изучения метаболизма глюкозы он позволяет определить способность инсулина угнетать липолиз, снижать концентрацию неэтерифицированных жирных кислот, глицерола и кетоновых тел при определенном уровне инсулинемии. 24-часовой профиль содержания в крови глюкозы, инсулина и С-пептида был оп-

ределен в трьохпках здорових лиц, у которых на протяжении суток поддерживался нормогликемический (5,5 ммоль/л) или гипергликемический (8,8 и 12,6 ммоль/л) клэмп. Циркадианный ритм секреции С-пептида и инсулина был выявлен у обследованных всех групп с акрофазой в 12-18 ч и минимальной секрецией инсулина в промежуток времени между полуночью и 6.00, а также отмечалось возрастание амплитуды углеводного ритма у лиц с гипергликемией. Аналогичным образом, по мнению ряда исследователей, у здоровых людей встречается не связанный с приемом пищи суточный ритм секреции инсулина, который более отчетливо повышается функциональной нагрузкой на бета-клетки поджелудочной железы и, вероятно, обусловлен устойчивыми суточными изменениями толерантности к глюкозе и чувствительности тканей к инсулину [5, 9].

В настоящее время имеются убедительные данные об изменении в течение суток толерантности к глюкозе [14, 17]. Так, стимулированный уровень гликемии при проведении перорального глюкозотолерантного теста в дневные часы (независимо от пола и возраста, продолжительности предшествующего голодания и количества глюкозы для проведения нагрузки) оказался выше по сравнению с показателями, полученными при выполнении теста в 08.00 ч [16, 19].

Указанные изменения не связаны с особенностями абсорбции углеводов в кишечнике, так как аналогичные результаты были получены при проведении внутривенного глюкозотолерантного теста. По данным исследователей, глюкозотолерантность у здоровых лиц является максимальной утром и наблюдается умеренное снижение в дневные и вечерние часы, достигая минимальных значений к полуночи.

Одним из механизмов изменений толерантности к глюкозе в течение суток может являться суточный ритм секреции кортизола. Известно, что однократное пероральное назначение здоровым людям гидрокортизона в дозе 100 мг сопровождалось быстрым снижением секреции инсулина без изменения содержания в крови глюкозы, однако через 4-6 часов уровень инсулина увеличивался и сохранялся повышенным в течение 16 ч [5, 16, 19].

Суточными колебаниями толерантности к глюкозе обусловлен так называемый феномен «утренней зари» (down phenomenon), который заключается в повышении уровня глюкозы в крови в ранние утренние часы. Механизм развития феномена «утренней зари», свойственного как здоровым людям, так и больным СД, принято считать влияние ряда гормональных

контринсулярных гормонов (соматотропного гормона, кортизола и др.), акрофаза секреции которых приходится на указанное время суток.

Для здоровых людей характерна индивидуальная суточная чувствительность тканей к инсулину. Установлено, что потребность в инсулине в расчете на единицу вводимой глюкозы возрастает в дневное время суток и снижается в вечерние и ночные часы [2].

ГЛИКЕМИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ У ПАЦИЕНТОВ С СД

Как было отмечено, СД оказывает значительное влияние на суточную динамику показателей углеводного обмена. Так, у больных СД 2 типа, а также у лиц с ожирением могут исчезать свойственные здоровым людям суточные колебания толерантности к глюкозе. Для пациентов с СД 1 типа характерно возрастание инсулинорезистентности и, соответственно, потребности в экзогенном инсулине в утренние часы. Установлена взаимосвязь физической активности у больных СД 1 и 2 типа и уровня глюкозы в крови в зависимости от времени суток: в дневное время этот показатель выше, чем в утренние часы. Представляют практический интерес данные о том, что циркадианный ритм уровня глюкозы в крови выявляется у части больных СД 1 типа с хорошей и удовлетворительной компенсацией и исчезает у пациентов с плохой компенсацией углеводного обмена [5, 6, 10].

Из многочисленных и зачастую противоречивых исследований, посвященных хронобиологическим аспектам СД и хроноизменениям регуляции глюкозы у больных СД, можно сделать вывод, что для людей с СД характерны два вида изменений.

Во-первых, увеличение толерантности к глюкозе с утра до вечера у больных СД связано с повышением чувствительности тканей-мишеней к инсулину. Данный факт находится в противоречии с состоянием углеводного обмена в здоровом организме, когда толерантность к глюкозе и чувствительность к инсулину максимальна утром, а не вечером. Поэтому необходимы дальнейшие научные разработки в данном направлении для установления оптимального режима питания и его качественного состава у больных СД.

Во-вторых, быстрый подъем уровня глюкозы в крови в конце периода сна, т.е. так называемый феномен «утренней зари», можно наблюдать наиболее часто у пациентов с инсулин-независимым СД и гипергликемией, что должно способствовать продлению срока воз-

держання в прийомі їжі перед сном. Причинно-слідственні механізми в рамках цих змін лежать в основі хронофармакологічної регуляції глюкози у таких хворих, котрих також передстоїть вивчити.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, дальнейшее изучение хронопатологических, хронофармакологических аспектов глюкозотолерантности тканевой чувствительности к инсулину и секреции гормональных систем позволит более эффективно и безопасно проводить профилактику и лечение и установит рациональный режим питания у больных СД в зависимости от хронобиологических ритмов организма.

ЛИТЕРАТУРА

Список литературы (21 источник) находится в редакции.

І.П.Бухтіярова, В.О.Уланова. Хронобіологічні аспекти цукрового діабету. Донецьк, Харків, Україна.

Ключові слова: цукровий діабет, біологічні ритми, біоритмологія, хронофармакологія.

Узагальнені сучасні уявлення про біологічні ритми вуглеводного обміну і його роль в етіології та патогенезі цукрового діабету. Простежено закономірність обліку хронобіологічних ритмів як фактора діагностики, профілактики, хронофармакологічного лікування цукрового діабету.

I.P.Bukhtiyarova, V.O.Ulanova. Chronobiological aspects of the diabetes mellitus. Donetsk, Kharkiv, Ukraine.

Key words: diabetes mellitus, biological rhythms, biorhythmology, chronopharmacology.

Article summarizes the current concept of the biological rhythms of carbohydrate metabolism and its role in the etiology and pathogenesis of diabetes. Approaches to chronobiological rhythms as a factor of the diagnosis, prevention, and chronopharmacological treatment of diabetes were shown.

Надійшла до редакції 19.08.2010 р.