

Физические аспекты теории сахарного диабета.

Владислав Миркин, ктн, физик.

В работе сделана попытка описать процессы, протекающие при сахарном обмене в организме, с точки зрения физических представлений.

Конечно, вмешиваться в научные представления такой сферы деятельности, как медицина, человеку, не имеющему медицинского образования, практически равносильно самоубийству. Но иногда наталкиваешься на столь вопиющие с точки зрения физики высказывания (а, тем более, зная, что физикой студенты медики занимаются всего один семестр) просто невозможно удержаться. Благо, что вреда медицине мое вмешательство все равно не принесет. А, может, кого-нибудь заставит задуматься, ведь мои частные разговоры с врачами иногда встречали понимание.

К сожалению, обстоятельства заставили меня заинтересоваться проблемой сахарного диабета, поскольку мой опыт и опыт моей дочери убедили меня, что лучше всего может помочь себе только человек ищущий, поскольку именно он обладает наибольшей информацией о своем теле. Ну, а мне сам Бог велел этим заниматься, поскольку я абсолютно убежден, что медицина — это физика тела человека, и кому этим заниматься, как не физика. Но в любом случае прошу прощения у медиков, если им покажется, что я сильно в чем-то ошибаюсь.

Говоря физическим, или техническим языком, сахарный обмен в организме представляет собой функционирование автоматизированной схемы управления гликемией (уровнем сахара, вернее, глюкозы в крови), полностью подчиняющейся всем закономерностям работы подобных устройств.

Однако, медицинские представления о сахарном диабете, которые я почерпнул из книг и статей (это были самые настоящие научные статьи, которые я все-таки прочел, хотя это абсолютно невозможно), несмотря на обилие материала (а, может, именно поэтому, ведь иногда следует абстрагироваться от обилия частных случаев, чтобы понять основные закономерности), весьма далеки от системного (физического) подхода: описание функциональных элементов схемы нечетко и декларативно, генетическая теория не согласуется с теориями эволюции и вероятности, да и сама схема логически незавершена.

Не случайно столетнее использование инсулина, глубочайшее проникновение в тайны материи, в том числе и на биохимическом уровне, применение сверхэффективных лекарств, использование новейших технических средств не изменили ситуацию с сахарным диабетом кардинально: нормогликемия у большинства диабетиков остается недостижимой мечтой.

Попробую ответить на те вопросы, которые сформулировал двумя абзацами выше.

1. Упрощенная схема сахарного обмена.

В ходе пищеварения белки, жиры и углеводы превращаются в глюкозу, переносимую кровью и запасаемую в виде гликогена в печени и скелетных мышцах. Клетки мозга являются инсулинонезависимыми (непосредственно без инсулина потребляют глюкозу из крови), скелетные мышцы инсулинозависимы. То есть, для преодоления внешних клеточных мембран глюкозе требуется инсулин.

Управляет процессом поджелудочная железа (ПЖ), где в β - и α -клетках вырабатываются, соответственно, инсулин и глюкагон. Уровень гликемии зависит от множества гормонов и параметров, но управляющими сигналами являются названные мной (схема упрощена до предела, поскольку нам необходимо оценить истинную роль α -клеток).

1.1. Механизм секреции инсулина.

В [1] описан механизм секреции инсулина (русский перевод в [2]).

«Механизм секреции инсулина под влиянием глюкозы стал понятен после установления роли АТФ-зависимых калиевых каналов. Эти каналы, расположенные на мембране β -клеток, непосредственно участвуют в процессе секреции инсулина. В **состоянии покоя** АТФ-зависимые калиевые каналы β -клетки открыты, что способствует движению ионов калия из клетки и обеспечивает разность потенциалов мембраны клетки ~ 70 мВ. При повышении содержания глюкозы в крови она поступает в β -клетку с помощью транспортера глюкозы ГЛЮТ-2. Далее происходит окисление глюкозы, приводящее к накоплению АТФ. При этом отмечается снижение уровня АДФ. Следствием этого является закрытие $K(+)$ –АТФ-каналов, деполяризация мембраны, открытие $Ca(2+)$ -каналов. Поступление ионов кальция внутрь β -клетки приводит к выделению зрелых гранул инсулина путем экзоцитоза».

С точки зрения физика, механизм секреции инсулина основан на взаимодействии трех потоков: глюкозы внутрь клетки, ионов калия наружу и ионов кальция внутрь. Описание по заключению авторов [2] революционно, однако все-таки схематично и требует некоторого уточнения.

Во-первых, «состояния покоя» (я выделил выше это словосочетание, чтобы читатель не искал его) при гликемии **3,3-5,5 ммоль/л** (то есть, в норме) быть не может: в любом случае протекают два противоположных процесса поляризации мембраны (преобладает при низкой концентрации глюкозы) и ее деполяризации (при высокой). Устойчивое состояние (**-70 мВ** на мембране) – это состояние **динамического равновесия** (это понятие хорошо знакомо физикам, а для медиков скажу, что оно реализуется например, когда в единицу времени из метро выходит столько же людей, сколько и заходит). Из этого следует, что до закрытия калиевых каналов инсулин клеткой не вырабатывается (но на самом деле секретруется базальный — для физиков базовый, который необходим и при нормальном уровне глюкозы в крови — его уровень, и уже это требует уточнения описания), то есть, количество инсулина не зависит от

гликемии ниже **3,3-5,5 ммоль/л**. После закрытия калиевого и открытия кальциевого каналов секреция инсулина тоже зависит не от концентрации глюкозы, а от возможностей β -клетки, то есть, та работает на полную мощность, пока глюкоза не уйдет в скелетные мышцы и печень. Это надо понимать так, будто кран имеет два положения: он закрыт, но чуть-чуть подтекает, или открыт полностью.

Кроме того, β -клетки перехватывают лишь мизерную часть глюкозы (10^{-5} - 10^{-6} общего числа молекул), что вряд ли обеспечивает постоянство данного коэффициента, тем более, что «встреча» молекул глюкозы и ГЛЮТ-2 величина вероятностная, и количество молекул ГЛЮТ-2 не зависит от концентрации глюкозы. С другой стороны реакция β -клетки определяется на самом деле не концентрацией, а количеством молекул, попадающих в нее в единицу времени (любой датчик в химической промышленности срабатывает на произведение концентрации на скорость движения), ведь для деполяризации мембраны необходимо набрать определенный электрический заряд, и тогда понятно, что «порог срабатывания» β -клетки зависит еще и от скорости потока крови. А потому любые разговоры о сверхточных дозах инсулина бессмысленны.

1.2. Виртуозная инсулинотерапия.

Я написал о сверхточных дозах не случайно, а потому, что существует идея, что поджелудочная железа вырабатывает инсулин, количество которого буквально до единиц молекул соответствует количеству молекул глюкозы (наверное, не один к одному, но в одинаковой пропорции). На практике это должно означать, что диабетики должны как можно чаще измерять уровень инсулина в крови, и так же часто вводить количество инсулина, измеряемое в небольших (дробных) единицах с точностью до сотых и даже тысячных долей делений шприцов.

С точки зрения техники данная идея является совершенно неверной и абсолютно ненужной. Как я уже сказал, вероятностный характер встречи молекул глюкозы и ее переносчиков делает разговор о сверхточных дозах бессмысленным. Но кроме внутренних имеются внешние причины: расчет инсулиновой дозы опирается на эмпирические величины: при этом погрешности глюкометров достигают 10-20%, калорийность пищи определяется с погрешностью не менее 7% (ее ведь не высчитывают, а измеряют самыми обычными калориметрами с той самой погрешностью), а шприцы не равновелики (погрешность не менее 0,2 единицы, тем более, при малом количестве инсулина). То есть, получив в измерениях величины с погрешностью, наверное, более 50%, мы стараемся поставить им в соответствие дозу инсулина с точностью до долей процента. Это просто курьез.

Но дело не только в том, что мы технически не можем реализовать такие сверхточные дозы: на самом деле ПЖ (как и вообще любой биологический датчик) не может работать с той точностью, какую объявляют врачи.

Покажем, что при сверхточной секреции инсулина глюкагон вообще не нужен. Поверим в «помолекулярную точность» секреции инсулина. То есть, β -клетки вырабатывают ровно столько инсулина, чтобы уровень глюкозы в крови соответствовал бы норме, а ее избыток уходил в мышечные клетки и печень. Тогда было бы достаточно иметь запас гликогена в печени, обеспечивающий нормогликемию в период между приемами пищи (при гипергликемии инсулин «отправил» бы глюкозу в мышцы и обратно в печень). Печень секретировала бы свой глюкагон, ведь изначально так и было: на начальной стадии эволюции она появилась раньше ПЖ. Но природа зачем-то создала α -клетки.

Именно неадекватность ответа β -клетки на глюкозовый сигнал требует секретирования глюкагона, поскольку «энергетическая» емкость крови (приблизительно **4,8-6,3 г** глюкозы) меньше емкости печени и мышечных волокон. В этой ситуации передозировка инсулина приведет к глубокой гипогликемии («уход» в мышцы всего **3 г** глюкозы снизит гликемию до значений **15-33 мг** на децилитр). Глюкагон призван опережающим, по сравнению с инсулином, образом поддерживать нормогликемию: именно с α -клеток начинается процесс управления сахарным обменом в организме.

2. Недостающая ветвь обратной связи.

В литературе отсутствует упоминание о важнейшей обратной связи: сигнала инсулинозависимых клеток на выработку инсулина (врачи здесь обычно говорят, что уставшие клетки просто «кричат» о том, что им нужна глюкоза, но здесь нет науки: а как они «кричат»?). Возникает порочный круг: без инсулина глюкоза в клетки не поступает (ее уровень в крови остается постоянным), но тогда в соответствии с [1] инсулин не вырабатывается. Такой сигнал обязан существовать и непосредственно управлять сахарным обменом.

Этот сигнал не может поступать прямо в β -клетки: во-первых, он не найден при описании ее работы, во-вторых, из-за малого количества глюкозы в крови инсулин без предварительно добавленной в кровь глюкозы приведет к гипогликемии, по крайней мере, на несколько минут. То есть, **всегда глюкоза должна поступать в кровь раньше, чем в нее попадет инсулин.**

Это не может быть усиление кровотока (эквивалентно увеличению концентрации глюкозы), поскольку ее количество, которое кровь в состоянии передать клеткам, необычайно мало (меньше **0,1 г**), а, как я уже сказал, там всего-то **4,8-6,3 г**. И высокая скорость передачи приведет к гипогликемии.

Единственный путь прохождения сигнала: непосредственно в α -клетку (собственно, именно поэтому их и создала природа). Мышечная клетка выделяет в кровь лактат (молочная кислота), пируват, углекислый газ и воду. Последние два химических вещества не могут быть сигналами для любых датчиков, поскольку их обычный уровень в крови достаточно высок, и датчику очень трудно различить, например, 50 и 51%: датчики более чувствительны к оценке величин в 1 и 2%. Наиболее чувствительным и, главное, быстрым представляется датчик по лактату, поскольку его количество в крови велико (он

даже утилизируется в печени, превращаясь в глюкозу), и именно он мог бы запускать секрецию глюкагона в α -клетках. В ответ печень выделяет глюкозу в кровь, и только после этого при возросшей гликемии начинает работать β -клетка [1].

Такой механизм разрывает (мог бы разорвать, если бы медики поняли, что без него нельзя) порочный круг и позволяет избежать гипогликемии, то есть, позволяет биологическим объектам существовать.

3. Физическая роль глюкагоновой обратной связи.

Известный эндокринологом факт: физическая нагрузка вызывает у диабетика повышение гликемии (вроде бы глюкоза в мышцах сжигается, но ее уровень в крови растет). Такое повышение уровня глюкозы в крови могло быть только потому, что печень почему-то выделила глюкозу, а для этого ПЖ сначала выделила глюкагон. А почему? Парадокс пытаются «объяснить» влиянием ЦНС. Такое вряд ли возможно, ведь при эволюционном пути развития практически невероятно синфазное усложнение нескольких систем.

Предположение о роли α -клеток делает все абсолютно ясным: продукты метаболизма (лактат) поступили в кровь, α -клетки секретировали глюкагон, печень глюкозу, но у диабетика собственного инсулина нет, чтобы убрать излишнюю в крови глюкозу, и наступила гипергликемия.

Другой пример: пероральное введение глюкозы (то есть, через рот) обеспечивает более быстрый подъем гликемии, чем внутривенное. Объясняется эта ситуация выработкой секретов в кишечнике, опосредованно влияющих на ускорение процесса сахарообразования. Но следует помнить, что пищеварение начинается с потребления энергии: тут не только механические движения жевания и перестальтики пищевода, но и выработка всех видов ферментов. Источником энергии является глюкоза. Опять продукты метаболизма идут в кровь, и можно повторить уже сказанное выше. Другими словами, гликемические кривые (количество глюкозы в крови в зависимости от времени) – это результирующие двух процессов: выделения глюкозы печенью и поступления глюкозы в кровь из органов пищеварения.

Без описанного выше включения α -клеток в сахарный обмен логически незамкнутыми выглядят объяснения явления гипогликемии. У диабетика в постпрандиальный период (после приема пищи) гликемия примерно на два часа может повышаться на **3,3-4,4 ммоль/л**, а затем вернуться к первоначальному значению. А при гипогликемии после употребления малого количества пищи даже через четыре часа она может превышать «стартовые» значения более чем на **9,8 ммоль/л**. Только печень, которая выполнила свою функцию под управлением α -клеток, способна дать столь существенный рост гликемии. А «спусковым крючком» в работе α -клеток могли выступить продукты метаболизма органов пищеварения (в указанное время обычно мышцы не столь уж и загружены).

Парадоксальный вывод: при гипогликемии следует прописать некоторую физическую нагрузку, чего никто не делает, опасаясь ухудшить ситуацию. Но вот сам организм вместо того, чтобы усиленно сохранять энергию, использует тот же энергозатратный механизм, что и при холоде, то есть дрожь, а пульс может достигать 150 ударов в минуту. Трудно поверить, что при отклонениях от нормальных режимов организм совершает спонтанные действия (у всех диабетиков одинаковые), он целенаправленно ищет выход из положения.

И теперь, следуя предполагаемой роли α -клеток и вспомнив механизм усиления секретирования инсулина β -клетками при ускорении тока крови, попробуем представить причины возникновения гипогликемии ночью (или после длительного отдыха в приеме пищи) и резкого скачка гликемии утром.

С возрастом интенсивность обмена веществ падает. Это неизбежно сопровождается уменьшением температуры внутренних органов. Скомпенсировать эту потерю организм может только уменьшением скорости потока крови, поскольку мощность теплового источника определяется формулой $P = K \cdot (T-t) \cdot n$ ($Вт$), где K – коэффициент, зависящий от теплоемкости жидкости (для воды он равен 70), T – температура внутренних органов в градусах Цельсия, t – поверхности тела, n – расход жидкости в литрах в минуту.

Отсюда следует, что уменьшение мощности теплового источника на 20% (а ведь за ночь температура поверхности тела уменьшается на один градус, что должно сопровождаться еще большим падением внутренней температуры) приводит к 20-процентному уменьшению скорости потока крови.

Значит, теперь при «привычном» уровне лактата α -клетка не будет секретировать глюкагон (то же происходит при «остывании» органов пищеварения). Наступает гипогликемия. Иногда организм сам в состоянии справиться с ситуацией (по-видимому, тем же дрожанием мышц, или увеличением пульса), и тогда резкий выброс глюкагона приводит к неадекватному выделению глюкозы печенью, да и β -клетки из-за малой скорости потока крови не секретизируют инсулин при высокой концентрации глюкозы.

4. Интерпретация экспериментальных результатов.

Общепринятый тезис о подавлении инсулином секреции глюкагона [3] с точки зрения техники является абсурдным (эквивалентно нажатию педали газа и одновременному снижению производительности бензонасоса) опять-таки по причине малого количества глюкозы в крови. Однако кривые из [3] однозначно указывают на то, что инсулин подавляет секрецию глюкагона. Но измерения концентрации глюкагона проводились в периферических сосудах, в то время как печень перехватывает практически весь вырабатываемый ПЖ глюкагон.

Другими словами, в настоящее время не существует достоверных свидетельств, что инсулин подавляет секрецию глюкагона, а логичнее противоположное положение. Тем более, что известны факты увеличения

гликемии с ростом дозы вводимого инсулина и, наоборот, приближения к нормогликемии при ее уменьшении: такое впечатление, что усвоение «лишнего» инсулина включает энергозатратные механизмы в организме.

5. Генетические корни диабета.

Наследственная природа диабета несомненна. Но вот статистические показатели влияния конкретных генов (в [4] проводится обобщенный анализ литературы) вряд ли убедительны. Типичная картина: «ассоциированные» (коррелированные) с диабетом гены встречаются у 5% больных и у 1% здоровых, то есть, те же гены у одних вызывают диабет, у других нет. Поскольку вероятность, что какой-либо ген вызывает диабет, никогда не превышает 1-5%, возникло мнение, что диабет определяется влиянием множества генов. **Но вероятность «сложного» события определяется произведением (но не суммой) вероятностей «простых» событий.**

Возникает противоречие: с одной стороны, диабет встречается у 5-10% населения Земли, доходя до 35% в Финляндии. С другой стороны, если для его возникновения требуется хотя бы два «5%-ых» гена, то вероятность составит всего 0,25%. При десяти генах вероятность составит 10^{-10} - 10^{-20} , что исключает возможность заболевания хотя бы одного человека во все времена. Событие с мизерной вероятностью выполняется почти достоверным образом?

Значит, возникновение диабета вызывается не столько влиянием некоторых конкретных генов, а, скорее, является совместной функцией всего генома, или большей его части. А диабет является разбалансом множества функций организма.

6. Направление эволюции поджелудочной железы.

Очевидно, что питание человека в «доадамовы» времена было предельно неравномерным, зависящим от случайностей природы, и на нижней границе энергетической нормы. При нерегулярном питании пиковая мощность ПЖ была большой, поскольку люди ели редко, зато сразу много. И видятся два пути развития ситуации.

Первый. При неравномерном питании и мощном выбросе инсулина могла иметь место массовая гипогликемия. Более точное управление гликемией могло создать дополнительные каскады стабилизации параметра («ассоциированные» с диабетом гены). Но, как показывают примеры из техники, дополнительные схемы стабилизации, успешно выполняя свои функции в неширокой области изменения внешних факторов, за пределами допустимой области (или в результате старения) могут только ухудшить работу схемы. Да и зачем (а, главное, как это сделать в процессе эволюции) природе создавать схемы (гены) разбаланса, если достаточно не иметь схем баланса?

Второй. С развитием сельского хозяйства человек перешел на трехразовое питание. И хотя средняя нагрузка на ПЖ возросла (стало больше пищи), но пиковая потребность в инсулине уменьшилась. Режим работы ПЖ не

соответствовал новым потребностям (перепроизводство инсулина могло вызывать гипогликемию), организм должен был перестроить свою работу.

Уменьшения производительности инсулина можно достичь сокращением количества β -клеток, срока их жизни, снижением химической активности инсулина, что коррелируется с аутоиммунной деятельностью организма.

Но, дело в том, что рассматриваемый процесс совсем молодой (не более 5-6 тысяч лет). Именно поэтому не все люди в равной мере подвержены диабету, и именно поэтому диабет более развит в странах, где голод преодолен.

7. Эволюция инсулинорезистентности.

Практика показывает, что усиленная работа мозга не снижает гликемию, то есть, клетки мозга не в состоянии забрать из крови значительное количество глюкозы, и природа сделала их инсулинонезависимыми. «Вседозволенность» мышечных клеток из-за гипогликемии оставляла бы клетки мозга без достаточного питания, что сократило бы жизнь человека, делая сомнительной его возможность иметь потомство.

Без сомнения в эволюции поначалу мышечные клетки животных не могли работать на основе инсулинового преодоления мембран, поскольку предварительная «разработка» эндокринной системы (чтобы при возникновении «закрытых» мембран сразу же выработать инсулин) видится абсурдной.

Остается один реальный путь эволюции: поначалу мышечные клетки животных были инсулинонезависимыми (амфибии обходятся без ПЖ). Это неизбежно требовало высокой концентрации глюкозы в крови, и, значит, приводило к короткой жизни и малочисленному потомству.

Естественный отбор «нашел» выход путем создания потенциального барьера на мембранах клеток. То есть, увеличение резистентности мембран – это градиент развития природы, требующий генетического воплощения. У нас нет оснований считать, что природа завершила свою работу: по инерции она может снижать среднюю гликемию и увеличивать инсулинорезистентность мембран. Хотя естественный отбор должен останавливать этот процесс: существа могут быть физически вялыми и внезапно смертными из-за гипогликемии.

Возможен такой путь увеличения инсулинорезистентности. Известно, что одна единица инсулина способствует усвоению 2-5 граммов глюкозы. Это следует понимать так, что одна «тяжелая» и крупная молекула инсулина пропускает через мембрану клетки много «легких» молекул глюкозы. Но в этой ситуации должен существовать «счетчик» на молекулах инсулина (или совместный для инсулина и мембраны), состояние которого уменьшается на единицу при прохождении через мембрану одной молекулы глюкозы. При большом числе потенциальных срабатываний велика вероятность, что это число будет колебаться на несколько единиц. И если это число сократится, то инсулинорезистентность вырастет. Это путь, который понятен тем, кто знаком с программированием. Но врачи пока о нем ничего не говорят, собственно, они пока ничего и не говорят о том, от чего зависит инсулинорезистентность.

Природа достигла своей цели, но в дальнейшем при продлении жизни мы вряд ли можем на нее рассчитывать. Задача искусственного продления жизни – это не биологическая необходимость. И с точки зрения «слепой» природы очевидно, биологические «пенсионеры» растрачивают энергетические запасы. Преимущественное выживание имеют виды, где продолжительность жизни особи определяется возможностями деторождения.

Человек решил преодолеть заданный природой предел, но мы существуем в рамках экологической системы, имеющей свои возможности регулировать продолжительность жизни. На уровне всего человечества – это пищевая «политика» природы. Являются наивными призывы использовать только «правильные» продукты, поскольку пищи в среднем не хватает. Возрастание численности стимулирует поиск дешевых путей ее производства, то есть, выращивания углеводосодержащей продукции, что коррелируется с диабетом.

На уровне отдельной особи после «идеальной» настройки организма в период деторождения, когда все органы имеют энергетические запасы и хорошо согласованы в работе, со временем ухудшаются «технические» характеристики элементов тела и основных процессов, а излишняя мощность органов становится опасной и достаточной для непроизвольного самоуничтожения.

Похожее имеет место и с диабетом: излишняя производительность ПЖ по инсулину (15%-ти процентов количества β -клеток предполагается достаточным для нормального функционирования организма) и глюкагону, которая была оправдана в молодом возрасте с высоким уровнем энергопотребления и расходования, в старости не позволяет сбалансировать гликемию. Не случайно диабет типа 2 чаще встречается у женщин, ведь их запасы производительности ПЖ рассчитаны в норме на состояние беременности.

8. Анализ функциональной схемы сахарного обмена.

Предположительно, начальным сигналом в функционировании сахарного обмена является лактат, выделенный мышечной клеткой.

Его уровень, во-первых, зависит от генетически предопределенной (например, у спринтеров) производительности анаэробного (бескислородного) процесса преобразования глюкозы в клетках. Мощнее анаэробный процесс – больше лактата и глюкагона, выше гликемия, больше инсулина. Это цепь, предшествующая диабету типа 2, а гены «спринтеров» будут «ассоциироваться» с диабетом.

Другим путем увеличения количества лактата может явиться недостаток кислорода (все виды легочных заболеваний, малый уровень гемоглобина, отравления, связанные с блокированием гемоглобина, и другое).

Диабет всегда сопутствовал туберкулезу (у них даже санатории одни и те же). Однако, считается, что именно диабет переводит туберкулез из латентного состояния в открытую форму за счет снижения иммунитета, хотя сам диабет многими авторами трактуется как излишний иммунитет. Но, возможно, что именно туберкулез может стимулировать развитие диабета за счет

кислородного «голодания». Не случайно при легочных заболеваниях отмечается повышение уровня лактата.

Итак, высокий уровень лактата вызывает излишнюю производительность α -клеток (все авторы отмечают возрастание секреции глюкагона при сахарном диабете и приводят соответствующие экспериментальные кривые) и, значит, выделение излишней порции глюкозы из печени, на утилизацию которой приходится истратить лишнее количество инсулина. Это эквивалентно увеличению емкости (как емкость конденсатора) печени, что приводит к отмечаемому всеми авторами характерному признаку диабета типа 2: сглаживанию начального пика секреции инсулина (в электрических схемах именно параллельно включенный конденсатор большой емкости используется как сглаживающее устройство).

9. Странные колебания гликемии.

Почему иногда возникает гипогликемия? Вопрос правомерен, поскольку 15% производительности ПЖ и по инсулину и, по-видимому, по глюкагону достаточно для управления гликемией. Попробуем найти ответ на этот вопрос в анализе гликемической кривой, поскольку спектр колебаний этой кривой, обусловленный внутренними и внешними причинами, позволяет вскрыть механизмы их взаимодействия между собой.

Мгновенная гликемия зависит от влияния гормонов, еды, усталости, внешней температуры, состояния здоровья и т.д., так что текущие значения сахарной кривой представляются совершенно случайными. Однако, в колебаниях гликемии можно выделить регулярные компоненты: главным из них является пищевой цикл, но отмечены и недельные, месячные, сезонные циклы. Я обратил внимание на два не отмеченных в литературе факта: цикл колебаний тощаковой (утром натощак) гликемии с размахом **6,5 ммоль/л** при достаточно размеренном образе жизни был не недельным, а составлял 4-5 дней, и максимум мог быть зафиксирован не на следующее утро после обильного ужина, а через 2,5 дня.

На колебания с длительным периодом накладываются осцилляции с более высокой частотой, вызванные приемами пищи. Но было ясно, что первые не связаны непосредственно с внешними воздействиями, и именно это позволяет предположить особый механизм возникновения колебаний.

Два источника гормонов (α - и β -клетки), как и все источники в природе, работают не всегда с одинаковой мощностью, то есть, существует период времени, охватывающий расходование накопленных гормонов и время на их восстановление. Пока производительность источников велика, то даже в период наибольшей «усталости» ПЖ вырабатывает достаточно инсулина и глюкагона. Но если со старостью, или по болезни она уменьшилась, то тогда колебания мощности скажутся на гликемии. Однако период собственных колебаний по выработке гормонов 4-5 часов, а ведь нам надо объяснить 4-5-ти суточные колебания. Именно наличие двух источников позволяет это сделать. Более того,

такие длительные циклы являются доказательством, что управление гликемией обусловлено именно двумя гормонами.

Приведу аналогию из физики. Если возбуждать струну на частоте **100 Гц**, то можно увидеть «расплывание» ее диаметра, пропорциональное амплитуде колебаний. Та же картина наблюдается на частоте **101 Гц**. Но если воздействовать на струну одновременно на частотах **100** и **101 Гц**, то «утолщение» струны начнет колебаться с разностной частотой **1 Гц**.

А теперь представьте себе, что периоды собственных колебаний по производству инсулина и глюкагона, будучи приблизительно четырех-пятичасовой длительности, отличаются на 4-5 процентов (10-15 минут). Тогда при недостаточной мощности обоих источников могут возникнуть «биения» амплитуды совместного процесса с периодом 4-5 дней. И когда производительности по гормонам находятся в фазе, то уровень гликемии в норме, но когда мощности обоих производителей противофазны, то имеет место либо гипергликемия, либо гипогликемия. При этом возможны индивидуальные и даже возрастные отличия у одного и того же человека в периодах колебаний.

С учетом того, что первые явные проявления диабета возникают, когда производительность ПЖ по инсулину составляет 15% от максимально возможной, наличие колебаний тощаковой гликемии при размеренном образе жизни могло бы явиться симптомом диабета задолго до его манифестации.

Анализ описанных колебаний, по-видимому, может быть полезен при установлении правильной дозировки лекарств, поскольку он наиболее точно определяет несоответствие в работе β - и α -клеток.

10. Заключение.

К сожалению, основные выводы настоящей работы имеют негативный характер (сверхточные инсулиновые дозы бессмысленны, поиск генов-причин возникновения сахарного диабета, скорее всего, не даст быстрого желаемого результата, существующая в литературе функциональная схема сахарного обмена неработоспособна). Однако, надеюсь, что своими рассуждениями смогу убедить биохимиков в необходимости проверить соответствующие эксперименты с целью установить истинную роль α -клеток.

Литература.

1. Ashcroft FM, Gribble FM. Sulfonilurea stimulation of insulin secretion: lessons from studies of cloned channels. *J. Diabetes Compl.* 2000. 12:2182-2188.
2. О.М. Смирнова. Новые возможности эффективного и безопасного лечения сахарного диабета 2 типа. *Диабетон МБ: от физиологического механизма действия к сердечно-сосудистой защите. Русский медицинский журнал*, т.11, #6, 2003—РМЖ.
3. A.J. Garber. Значение ранней секреции инсулина и ее влияние на регуляцию гликемии. *Baylor College of Medicine, Houston, Texas, USA.*

4. И.И. Дедов, М.И. Балаболкин, Е.М. Клебанова, В.М. Креминская, Т.Е. Чазова. Сахарный диабет: патогенез, классификация, диагностика и лечение. Пособие для врачей. Москва, 2003