

## СОВРЕМЕННЫЕ ТЕОРИИ ДИАБЕТОГЕНЕЗА И ПРОИСХОЖДЕНИЯ БОЛЕЗНИ

**Умид Мамадаминович Бозоров**

Ассистент кафедры нормальной физиологии, патологической физиологии и гигиены  
Термезского филиала Ташкентской медицинской академии

**А.Ш. Хонов**

Ассистент кафедры нормальной физиологии, патологической физиологии и гигиены  
Термезского филиала Ташкентской медицинской академии

**Маржона Туракулова**

студент 1-го курса Термезского филиала Ташкентской медицинской академии

<https://doi.org/10.5281/zenodo.6870993>

***Аннотация.** Авторами проведён анализ многочисленных научных исследований, касающихся проблемы сахарного диабета II типа, масштабы распространения которого вызывают опасения у специалистов во всём мире. Обзор посвящён изучению и анализу причин неуклонного роста заболеваемости данной патологией, высокого риска развития тяжёлых осложнений, сопутствующих заболеваний и летальных исходов, причин роста распространённости заболевания среди детей. Принимая во внимание недостаточную эффективность медикаментозного лечения диабета с использованием синтетических лекарственных препаратов, авторы приводят сведения о фитотерапии сахарного диабета.*

***Ключевые слова:** сахарный диабет, диабетогенез, гиперпродукцию, кровь глюкозы, выявлены нарушения, нарушение толерантности.*

## MODERN THEORIES OF DIABETOGENESIS AND THE ORIGIN OF THE DISEASE

***Abstract.** The authors analyzed numerous scientific studies on the problem of type II diabetes mellitus, the extent of which causes concern among specialists around the world. The review is devoted to the study and analysis of the reasons for the steady increase in the incidence of this pathology, the high risk of developing severe complications, comorbidities and deaths, the reasons for the increase in the prevalence of the disease among children. Taking into account the insufficient effectiveness of drug treatment of diabetes with the use of synthetic drugs, the authors provide information about herbal medicine for diabetes mellitus.*

***Keywords:** diabetes mellitus, diabetogenesis, hyperproduction, blood glucose, disorders revealed, violation of tolerance.*

## ВВЕДЕНИЕ

Все основные патогенетические механизмы развития СД II включают в себя ИР, секреторный дефект  $\beta$ -клеток и гиперпродукцию глюкозы печенью. На уровень гликемии влияют многочисленные факторы, определяющие функциональную активность и количество выделяемой в кровь глюкозы в течение суток. Суточные флюктуации глюкозы, т.е. циркадная регуляция гомеостаза гликемии, определяются степенью физической активности, пищевыми привычками, состоянием психоэмоциональной сферы и др. Развитию диабетогенеза способствует также повышение тонуса симпатического отдела ВНС, увеличивая так называемый контраинсулярный эффект гормонов.

Выявление ранних нарушений углеводного обмена при СД, согласно ВОЗ, включает определение нарушенной толерантности к глюкозе, нарушенной гликемии натощак и их сочетания. По данным многочисленных исследований, до 14% взрослого населения в европейских странах имеет нарушение толерантности к глюкозе, у 7% обследованных выявлены нарушения уровня глюкозы натощак, а у 3-4% – обнаружено сочетание этих нарушений. Ранние нарушения углеводного обмена сегодня всё больше склоняются называть состоянием «предиабет»

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Основные принципы посвящён изучению и анализу причин неуклонного роста заболеваемости данной патологией, высокого риска развития тяжёлых осложнений, сопутствующих заболеваний и летальных исходов, причин роста распространённости заболевания среди детей.

### **РЕЗУЛЬТАТЫ**

Результаты мета-анализа 8 крупных популяционных исследований, предпринятого Unwin N et al показали, что на период исследования общее число людей в мире, страдающих нарушением толерантности к глюкозе, составляет около 300 млн. человек. Эти данные подтверждают прогнозы, что среди взрослого населения число лиц с предиабетом более, чем в два раза превышает число больных СД II, и в ближайшие 20 лет ожидается прогрессирование данного процесса.

Всё большее число исследований даёт основание считать, что предиабет, нарушение толерантности к глюкозе и другие проявления нарушений углеводного обмена, являются независимыми факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [1].

Таким образом, раннее выявление каких-либо нарушений углеводного обмена может служить прогностическим признаком развития СД и сердечно-сосудистой патологии. В последние рекомендации по лечению СД, предиабета и сердечно-сосудистых заболеваний, включён широкий контроль уровня гликемии у пациентов, что является важной мерой профилактики осложнений СД и сердечной патологии [2,3].

При СД у больных может иметь место относительная недостаточность инсулина, связанная с возрастанием потребности в нём при инфекциях, чрезмерных физических нагрузках, психо-эмоциональных стрессах, способствуя развитию гипоксии и, как следствие, состоянию ацидоза, усугубляющего состояние гипоксии. ИР оказывает основное влияние на  $\beta$ -клетки поджелудочной железы, чтобы усилить секрецию ими инсулина для компенсации снижения активности инсулина. Только в случае, если  $\beta$ -клетки способны достаточно увеличить секрецию инсулина, чтобы компенсировать ИР, толерантность к глюкозе остаётся нормальной. Тем не менее, постепенно  $\beta$ -клетки начинают ослабевать, и первоначальный уровень глюкозы в крови после приёма пищи, а затем концентрация глюкозы в плазме натощак начинает расти, что приводит к возникновению явного диабета [4]. О снижении массы  $\beta$ -клеток и секреции инсулина сообщалось в многочисленных исследованиях на пациентах с СД II [5]. Начало и темп развития недостаточности  $\beta$ -клеток определяют скорость прогрессирования гипергликемии. Существует тесная взаимосвязь между массой панкреатических  $\beta$ -клеток и функциональной секрецией инсулина. Величина массы  $\beta$ -клеток остаётся постоянной во взрослом периоде, что указывает на ограниченность воспроизводства  $\beta$ -клеток у людей. При СД II появляется различная комбинация потери их массы и функции [5]. Недавние исследования показали, что наблюдается новообразование  $\beta$ -клеток у людей с ожирением, беременностью и нарушением толерантности к глюкозе, однако степень их влияния на массу  $\beta$ -клеток остаётся неясной [6]. К тому времени, когда диагноз диабета установлен, пациент уже теряет более 80% функции своих  $\beta$ -клеток, и крайне важно, чтобы врач активно вмешивался в терапию, принятую для исправления известных патофизиологических нарушений функций  $\beta$ -клеток.

### **ОБСУЖДЕНИЕ**

Возникновение полиурии, одного из ведущих симптомов СД, известного с древних времён, происходит, когда уровень глюкозы превышает так называемый почечный порог. Наше понимание СД II значительно улучшилось, благодаря определению роли переносчиков глюкозы в почках при регулировании уровней глюкозы в плазме и гипергликемии. У лиц с нормальной толерантностью к глюкозе и среднесуточной дозой глюкозы в плазме в течение всего дня 100 мг/дл вся глюкоза всасывается обратно, за счёт расположенных в проксимальных канальцах белков котранспортёров SGLT 1 и SGLT 2

(sodium glucose transporter/натрий-глюкозные котранспортёры 1 и 2), поэтому глюкоза не выводится с мочой [7,18]. Если SGLT 2 локализуется строго в почках; то SGLT 1 имеются также в кишечнике, сердце и лёгких [8]. У здоровых людей глюкозурия может начинаться с уровня глюкозы в плазме 180 мг/дл. Адаптивная реакция почек на высокий уровень гликемии в почечных клубочках – это сохранение глюкозы за счёт увеличения её реабсорбции путём повышения активности SGLT 2 [8] и увеличения пропускной способности глюкозы у людей с СД II. Это способствует сохранению гипергликемии. У субъектов с СД II вся отфильтрованная глюкоза, превышающая максимальную пропускную способность глюкозы почками, выделяется с мочой [7].

Поскольку натрий и глюкоза котранспортируются в клетках проксимальных канальцев почек, у людей с СД II наблюдается увеличение общего содержания натрия в организме и высокий риск гипертонии [9]. Ингибирование SGLT 2, которое отвечает приблизительно за 90% реабсорбции почечной глюкозы, увеличивает экскрецию глюкозы в мочу и снижает концентрацию глюкозы в крови. Ингибиторы SGLT 2 улучшают гликемический контроль, уменьшают массу тела и кровяное давление, что связано с низким риском гипогликемии [10]. Использование растительных диуретиков основано не только на физиологичной детоксикации организма, но и на экскреции почками избыточного количества глюкозы. Потеря воды и электролитов с мочой приводит к дегидратации и гемоконцентрации. Падение объёма циркулирующей крови вызывает недостаточность периферического кровообращения, гипотонию, гипоксию и даже аноксию тканей, с повышением концентрации молочной кислоты в крови. Отсутствие коррекции вышеперечисленных нарушений и углеводного обмена приводит к коме и фатальному исходу.

В основном омега-9 и омега-6, т.е. нарушениями пищевого поведения и образа жизни. Многие авторы считают, что, помимо неправильного питания, СД II развивается на фоне генетической предрасположенности, наличия СД II у родителей, массы тела ребёнка, превышавшей 4 кг при рождении, склонности к ожирению, частых вирусных инфекций и стрессов [11,12].

Токсическое воздействие свободных жирных кислот на секреторные  $\beta$ -клетки поджелудочной железы и гипергликемия усиливают секреторный инсулиновый дефект. Нарастанию гипергликемии способствует увеличение уровней глюкагона, кортизола, глюкокортикоидов, адреналина, гормонов щитовидной железы, андрогенов, тестостерона и гормона роста (особенно в период бурного роста у детей), являющихся контраинсулярными гормонами. ИР, гипергликемия, дислипидемия и окислительный стресс ведут к развитию эндотелиальной дисфункции и способствуют прогрессированию атеросклероза [13].

С учётом общего системного поглощения всего около 10% глюкозы [14] жировая ткань может играть лишь незначительную роль в метаболизме глюкозы после приёма пищи. С другой стороны, растёт число данных, свидетельствующих о нарушении метаболизма адипоцитов и изменении топографии жира в патогенезе непереносимости глюкозы при СД II. Инсулин подавляет липолиз жиров [15, 16], что приводит к снижению доставки глицерина в печень, а также снижению содержания ацетил-СоА в печени. Инсулин также регулирует выраженность базальной липопротеин-липазы, активность ряда других белков [17].

Накопление висцеральной жировой ткани является основным фактором, который в конечном итоге вызывает ИР и ухудшает воспалительный и гормональный профиль, что, в конце концов, способствует увеличению риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Гипертрофия адипоцитов и другие неясные факторы вызывали патологические изменения адипоцитов-макрофагов [18], что приводило к развитию адипоцитарной ИР и хронического выделения жирных кислот [16] с токсическими

эффектами (липотоксичность) в отдалённых тканях [19], таких как мышечная, печёночная и  $\beta$ -клетки поджелудочной железы, а также сердечная мышечная ткань и сосудистая сеть.

Однако 10-45% взрослого населения с ожирением представлены метаболически здоровыми тучными людьми, которые обладают уникальным подмножеством характеристик, снижающих метаболические и сердечно-сосудистые факторы риска, несмотря на наличие избыточной жировой массы [20].

При относительной недостаточности инсулина снижается усвоение глюкозы, в том числе, и жировой тканью, что приводит ко вторичной гипертриглицеридемии, синтезу липопротеинов очень низкой плотности из свободных жирных кислот в печени. Возрастают концентрации ацетоуксусной и бета-оксимасляной кислот в венозной крови, вызывая кетонемию, усугубляя метаболический, диабетический ацидоз, кетонурию и полиурию.

Широко признано, что жировая ткань, помимо первичного хранения энергии, играет очень важную роль в метаболизме организма, главным образом, путём взаимодействия адипоцитов и макрофагов, высвобождая адипонектин и жирные кислоты [21]. Подчёркивается участие жиров (адипоцитокины) и белков (С-реактивный белок) в развитии механизмов системного воспаления тканей при диабете. Однако данные в отношении свойств адипонектина, как прогностического фактора в плане развития осложнений со стороны сосудистого русла, в разных исследованиях носят противоречивый характер.

Тот факт, что дислипидемия и артериальная гипертензия являются предшественниками развития сердечно-сосудистых осложнений у больных СД II, на сегодняшний день не вызывает сомнений. По данным многих авторов, атеросклеротическое поражение сосудов у больных СД II медленно прогрессирует на основе иммуновоспалительных реакций в течение длительного периода, начинаясь задолго до клинических проявлений сердечно-сосудистых осложнений. По данным Вербового АФ и Морковских НВ «...наиболее информативными прогностическими маркерами риска развития сердечно-сосудистых осложнений для всех больных СД II являются показатели С-реактивного белка и толщины комплекса интима-медиа каротидных артерий, а для мужчин – показатель уровня адипонектина плазмы» [22].

Известно, что выработке цитокинов способствует жировая ткань. По данным Дедова ИИ и Шестаковой МВ «...дислипидемия при СД, характеризующаяся увеличением легко окисляемых липопротеинов низкой плотности, способствует прогрессированию воспаления, тромбообразования и атеросклеротического процесса, ведя к закупорке сосудов и нарушению региональной гемодинамики».

Недостаток энергии в организме активизирует катаболические процессы, способствует активному использованию в качестве источника энергии липидов, что ведёт к повышению выделения гормона глюкагона. Снижается активность клеток-мишеней, увеличивается накопление кетоновых тел, развивается компенсированный, а затем некомпенсированный метаболический кетоацидоз, в связи с истощением ёмкости буферных систем крови.

### **ВЫВОДЫ**

При нарушении метаболизма инсулина и глюкозы имеет место нарушение белкового обмена, прежде всего в таких тканях-мишенях, как скелетные мышцы и гепатоциты. Нарастающая внутриклеточная дегидратация, усиление катаболических процессов, нарушение электролитного обмена, в связи с выходом ионов калия во внеклеточное пространство и кровь, создают опасность потери внутриклеточных электролитов с мочой.

Состояние метаболического ацидоза усугубляется также при гипервентиляции лёгких, по причине дополнительной потери жидкости организмом, ведущей к развитию



гиперосмотической дегидратации, а в последующем, диабетической комы. Немаловажная роль в развитии отёков при диабете отводится выходу альбумина в межклеточное пространство, в связи с нарушениями архитектоники эндотелиоцитов, что способствует накоплению интерстициальной жидкости.

### REFERENCES

1. Shah AD, Langenberg C, Rapsomaniki E, Denaxas S, Pujades-Rodriguez M, Gale CP, et al. Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 19 million people. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3(2):105-13.
2. Handelsman Y, Bloomgarden ZT, Grunberger G, Umpierrez G. et al. Обновлённые клинические рекомендации по диагностике и лечению сахарного диабета Американской ассоциации клинических эндокринологов (ААСЕ) и Американского колледжа эндокринологов (АСЕ), 2015. *Диабет. Ожиріння. Метаболічний синдром.* 2015;4(4):17-21.
3. Мамедов МН, Поддубская ЕА, Ковригина МН. Первичная профилактика сахарного диабета: коррекция ранних нарушений углеводного обмена в кардиологической практике. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2012;8(1):81-7.
4. Marchetti P, Bugliani M, Boggi U, Masini M, Marselli L. The pancreatic  $\beta$  cells in human type 2 diabetes. *Adv Exp Med Biol.* 2012;771:288-309.
5. Meier JJ, Bonadonna RC. Role of reduced  $\beta$ -cell mass versus impaired  $\beta$ -cell function in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2013;36 (Supplement 2): S113-S119.
6. Saisho Y.  $\beta$ -cell dysfunction: Its critical role in prevention and management of type 2 diabetes. *World Journal of Diabetes.* 2015;6(1):109.
7. Wright EM, Loo DD, Hirayama BA. Biology of human sodium glucose transporters. *Physiological Reviews.* 2011;91(2):733-94.
8. Ghezzi Ch, Loo DDF, Wright EM. Physiology of renal glucose handling via SGLT1, SGLT2 and GLUT2. *Diabetologia.* 2018;61(10):2087-97.
9. Scheen AJ. Effects of reducing blood pressure on cardiovascular outcomes and mortality in patients with type 2 diabetes: Focus on SGLT2 inhibitors and EMPA-REG OUTCOME. *Diabetes Research and Clinical Practice.* 2016;121:204-14.
10. Kimura G. Importance of inhibiting sodium-glucose cotransporter and its compelling indication in type 2 diabetes: pathophysiological hypothesis. *Journal of the American Society of Hypertension.* 2016;10(3):271-8.
11. Шепелев АП, Шовкун ЛА. Перекисное окисление липидов и система антиоксидантов в норме и при патологии. Ростов-на-Дону, РФ: РостГМУ; 2012. 363 с.
12. Vergès B. Pathophysiology of diabetic dyslipidaemia: *Diabetologia.* 2015. 886-99.
13. Микаелян НП, Нгуен ХЗ, Микаелян АА. Нарушение обмена жирных кислот при ожирении и сахарном диабете 2-го типа у женщин с инсулинорезистентностью. *Российский медицинский журнал.* 2015;21(6): 28-32.
14. Ng JM, Azuma K, Kelley C, Pencek R, Radikova Z, Laymon C, et al. PET imaging reveals distinctive roles for different regional adipose tissue depots in systemic glucose metabolism in nonobese humans. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism.* 2012.
15. Perry RJ, Camporez J-PG, Kursawe R, Titchenell PM, et al. Hepatic acetyl CoA links adipose tissue inflammation to hepatic insulin resistance and type 2 diabetes. *Cell.* 2015. 745-58.
16. Ferris HA, Kahn CR. Unraveling the paradox of selective insulin resistance in the liver: the brain-liver connection. *Diabetes.* 2016;65(6):1481-3.
17. Hegele RA. Multidimensional regulation of lipoprotein lipase: impact on biochemical and cardiovascular phenotypes. *Journal of Lipid Research.* 2016;57(9):1601-7.

18. Шарофова МУ, Сагдиева ШС, Юсуфи СД. Сахарный диабет: современное состояние вопроса (часть 1). Вестник Авиценны. 2019;21(3):502-12.
19. Kolka CM, Richey JM, Castro AVB, Broussard JL, Ionut V, Bergman RN. Lipid-induced insulin resistance does not impair insulin access to skeletal muscle. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2015;308(11):E1001-E1009.
20. Gonçalves CG, Glade MJ, Meguid MM. Metabolically healthy obese individuals: Key protective factors. *Nutrition*. 2016;32(1):14-20.
21. DeClercq V, d'Eon B, McLeod RS. Fatty acids increase adiponectin secretion through both classical and exosome pathways. *Biochim Biophys Acta*. 2015;1851(9):1123-33.
22. Вербовой АФ, Морковских НВ. Маркёры эндокринной системы и воспаления как прогностические факторы риска развития сосудистых осложнений при сахарном диабете 2-го типа. Вестник Российской академии медицинских наук. 2011;3:37-42.