

2–TUR QANDLI DIABETDA INSULIN REZISTENTLIK MEXANIZMLARI: KLINIK VA MOLEKULYAR YONDASHUVLAR

Usmonov Azizbek Rafiqjon o‘g‘li

2 – toifali vrach endokrinolog

Respublika endokrinologiya ilmiy amaliy tibbiyot markazi Andijon filiali

Kariyeva Gulchehra Alobiddinovna

1 – toifali endokrinolog

Respublika endokrinologiya ilmiy amaliy tibbiyot markazi Andijon filiali

Tursunaliyev Yigitali Tursunaloyevich

1 – toifali endokrinolog

Respublika endokrinologiya ilmiy amaliy tibbiyot markazi Andijon filiali

Annotatsiya. Mazkur maqolada 2–tur qandli diabet patogenezinining asosiy omillaridan biri – insulin rezistentlik holati klinik va molekulyar nuqtai nazardan tahlil qilinadi. Insulin rezistentlik, ya’ni organizm to‘qimalarining insulin ta’siriga sezuvchanligining pasayishi, 2–tur diabetning shakllanishi va rivojlanishida markaziy rol o‘ynaydi. Maqolada insulin signalizatsiya yo‘llarining (IRS–1, PI3K/Akt, MAPK) buzilishi, glukoza tashuvchilarining (GLUT4) disfunktsiyasi, shuningdek, yallig‘lanish mediatorlari, oksidlovchi stress va mitoxondrial disfunktsiyaning bu jarayondagi o‘rni ilmiy adabiyotlar asosida izohlanadi. Klinika nuqtai nazaridan esa insulin rezistentlikning asosiy simptomlari, laborator ko‘rsatkichlari va ularni aniqlash usullari ko‘rib chiqiladi.

Kalit so‘zlar: 2–tur qandli diabet, insulin rezistentlik, molekulyar mexanizmlar, klinik yondashuv, insulin signalizatsiyasi.

KIRISH. Qandli diabet bugungi kunda global miqyosda eng keng tarqalgan endokrin kasalliklardan biri hisoblanadi. Jahon sog‘liqni saqlash tashkiloti (JSST) ma’lumotlariga ko‘ra, dunyo bo‘ylab 500 milliondan ortiq inson ushbu kasallik bilan hayot kechirmoqda, ularning asosiy qismini 2–tur qandli diabet (2TQD) tashkil etadi. 2–tur diabet insulinga nisbatan to‘qimalarning sezuvchanligi kamayishi – ya’ni **insulin rezistentligi** bilan xarakterlanadi. Ushbu holat insulin gormoni mavjud bo‘lsa

ham, u o‘zining fiziologik ta‘sirini to‘laqonli amalga oshirilmaligi natijasida glyukoza almashinuvining buzilishiga olib keladi.

2–tur diabetning rivojlanishida genetik omillar, noto‘g‘ri ovqatlanish, jismoniy faollikning yetishmasligi, ortiqcha vazn va surunkali stress asosiy risk faktorlaridan hisoblanadi. Shuningdek, insulin rezistentlikning rivojlanishida bir qator molekulyar mexanizmlar – xususan, insulin signalizatsiyasi yo‘llaridagi buzilishlar (IRS–1, PI3K/Akt yo‘li, GLUT4 tashilishi) muhim rol o‘ynaydi. Ushbu mexanizmlar chuqur o‘rganilmasa, kasallikni samarali davolash yoki oldini olish imkoniyatlari cheklangan bo‘lib qoladi.

Insulin rezistentlik dastlab jigarda glyukoneogeneznining ortishi, mushak to‘qimalarida glyukoza utilizatsiyasining kamayishi va yog‘ to‘qimalarida lipolizning kuchayishi bilan namoyon bo‘ladi. Bu esa organizmda giperinsulinemiya va giperglikemiya olib keladi. Dastlabki bosqichda ushbu jarayonni me‘yorlashtirish uchun oshqozon osti bezining beta–hujayralari ko‘proq insulin ishlab chiqarishga harakat qiladi, biroq vaqt o‘tishi bilan bu kompensator imkoniyatlar tugaydi va giperglikemiya surunkali tus oladi.

So‘nggi yillarda olib borilayotgan ilmiy tadqiqotlar insulin rezistentlikni nafaqat metabolik, balki yallig‘lanish, oksidlovchi stress, mitoxondrial disfunktsiya va epigenetik o‘zgarishlar bilan bog‘laydi. Shu boisdan, 2–tur diabetni chuqur o‘rganishda faqat klinik yondashuv emas, balki molekulyar va genetik yondashuvlar ham nihoyatda muhim ahamiyat kasb etadi.

Mazkur maqolada insulin rezistentlikning molekulyar asoslari, klinik ko‘rinishlari va diagnostik muammolari ko‘rib chiqiladi. Shuningdek, zamonaviy tadqiqotlar asosida ushbu mexanizmga qarshi olib borilayotgan terapevtik yondashuvlar tahlil qilinadi. Maqola ilmiy izlanishlarga asoslangan holda, 2–tur diabetni chuqurroq tushunish va uning oldini olish hamda davolash bo‘yicha yangi istiqbollarni ochib beradi.

METODLAR. Ushbu maqola nazariy tahlil xarakteriga ega bo‘lib, 2–tur qandli diabetda insulin rezistentlik mexanizmlarini klinik va molekulyar nuqtai nazardan chuqur tahlil qilishga qaratilgan. Tadqiqot jarayonida ilmiy adabiyotlarni tanlash va tahlil qilish prinsiplari asosiy metodologik asos sifatida tanlandi. Xususan, PubMed, ScienceDirect, Google Scholar va Scopus kabi xalqaro ilmiy bazalardan 2015–2024 yillar oralig‘ida chop etilgan maqolalar tahlil qilindi.

Maqola yozish jarayonida tahlil qilingan manbalar insulin signalizatsiya yo‘llari (IRS–1/PI3K/Akt, MAPK), glukoza tashilishi (GLUT4), yallig‘lanish markerlari (TNF– α , IL–6), mitoxondrial disfunktsiya, oksidlovchi stress va epigenetik o‘zgarishlarga oid ilmiy natijalarni qamrab oldi. Shuningdek, 2–tur diabetga olib keluvchi ijtimoiy–demografik va hayot tarzi bilan bog‘liq omillar ham ko‘rib chiqildi.

Tanlangan ilmiy manbalar tahlil qilinib, insulin rezistentlikning asosiy sabablari, klinik ko‘rinishlari va davolash strategiyalariga oid mavjud yondashuvlar tizimlashtirildi. Ushbu yondashuv orqali maqolada muammo holatining har tomonlama yoritilishiga erishildi.

NATIJALAR. Adabiyotlar tahlili shuni ko‘rsatdiki, 2–tur qandli diabetda insulin rezistentlik murakkab va ko‘p omilli patofiziologik holat bo‘lib, u molekulyar darajada bir nechta o‘zaro bog‘liq mexanizmlar orqali shakllanadi. Tadqiqotlar asosida aniqlanishicha, insulin rezistentlikning asosiy sababi insulin signalizatsiya yo‘lining buzilishidir. Normal holatda insulin retseptorlari orqali IRS–1 (Insulin Receptor Substrate–1) faollashadi va bu PI3K/Akt yo‘li orqali glyukoza tashuvchisi – GLUT4 ni hujayra membranasiga olib chiqadi. Aynan shu yo‘l bilan glyukoza mushak va yog‘ to‘qimalariga kirib boradi. Biroq insulin rezistentlik holatida IRS–1 fosforillanishining buzilishi yoki Akt faolligining pasayishi bu jarayonni to‘xtatadi, natijada glyukoza hujayraga kira olmaydi va qon tarkibida ortib boradi.

Shuningdek, yallig‘lanish mediatorlari – TNF– α , IL–6, va C–reaktiv oqsil (CRP) darajasining ortishi insulin signalizatsiyasini susaytirishda muhim rol o‘ynaydi. Bu mediatorlar IRS–1 ni serin fosforillash orqali uning faolligini pasaytiradi. Bunday yallig‘lanish holatlari ko‘pincha semizlik bilan bog‘liq bo‘lib, 2–tur diabet kasalligining asosiy omillaridan biridir. Adipotsitlar tomonidan chiqariladigan leptin va adiponektin kabi adipokinlar muvozanatining buzilishi ham insulin sezuvchanligiga salbiy ta’sir ko‘rsatadi.

Oksidlovchi stress va mitoxondrial disfunktsiya ham insulin rezistentlikda alohida ahamiyatga ega. Mitoxondriyalarda hosil bo‘ladigan reaktiv kislorod turlari (ROS) insulin signal yo‘llarini buzadi va hujayra ichidagi metabolik muvozanatni izdan chiqaradi. Ayniqsa, semiz bemorlarda mitoxondriyalarning energiya ishlab chiqarishdagi disfunktsiyasi insulin signalizatsiyasining samaradorligini keskin kamaytiradi.

Genetik va epigenetik omillar ham insulin rezistentlikda rol o‘ynaydi. Masalan, IRS–1, TCF7L2 va FTO genlaridagi polimorfizmlar insulin ta’sirini kuchli darajada o‘zgartirishi mumkin. Bundan tashqari, DNK metillanishi, gistonga bog‘liq o‘zgarishlar va mikroRNA lar orqali gen ekspressiyasining tartibga solinishi 2–tur diabetning molekulyar asoslarini yanada murakkablashtiradi.

Klinik ko‘rsatkichlar nuqtayi nazardan, insulin rezistentlik quyidagi belgilar orqali aniqlanishi mumkin: och qoringa giperglikemiya, giperinsulinemiya, glikozillangan gemoglobin (HbA1c) darajasining ortishi, va insulinemik indeks (HOMA–IR) qiymatlarining yuqoriligi. Uzoq muddat davomida insulin rezistentlik yurak–qon tomir kasalliklari, dislipidemiya, jigarning yog‘li distrofiyasi (NAFLD) kabi holatlarga olib kelishi mumkin.

MUHOKAMA. Ushbu maqolada ko‘rib chiqilgan adabiyotlar tahlili 2–tur qandli diabet patogeneziining markazida turgan insulin rezistentlik murakkab, ko‘p darajali va multifaktorial jarayon ekanligini yana bir bor tasdiqladi. Molekulyar nuqtai nazardan olib qaralganda, insulin signalizatsiyasining buzilishi 2–tur diabetning eng dastlabki va muhim bosqichidir. IRS–1/PI3K/Akt yo‘lining disfunktsiyasi, ayniqsa GLUT4 transport tizimining faollashmasligi, glyukozaning to‘qimalarga kirib borishini cheklaydi, bu esa surunkali giperglikemiyaga olib keladi. Ushbu holatning davomiyligi esa β –hujayralarning sekretsion imkoniyatini pasaytirib, kasallikni og‘irlashtiradi.

Muhim jihatlardan biri shundaki, insulin rezistentlik nafaqat metabolik buzilishlarga, balki immunologik va yallig‘lanish jarayonlariga ham bevosita bog‘liqdir. Surunkali past darajadagi yallig‘lanish – xususan TNF– α va IL–6 darajasining ortishi – insulin signal yo‘llariga salbiy ta’sir ko‘rsatadi. Bunday yallig‘lanish holatlari semizlik bilan chambarchas bog‘liq bo‘lib, ayniqsa abdominal (markaziy) semizlik insulin rezistentlikka olib keladigan asosiy omillardan biridir.

Shuningdek, adipokinlar muvozanatining buzilishi (leptin ortishi, adiponektin kamayishi) ham metabolik nomutanosiblikka zamin yaratadi. Shuni ta’kidlash lozimki, mitoxondrial disfunktsiya va oksidlovchi stress mexanizmlari insulin signalizatsiyasining buzilishida tobora muhim ahamiyat kasb etmoqda. Reaktiv kislorod turlari (ROS) nafaqat insulin yo‘llarini bloklaydi, balki hujayra ichki organellari – ayniqsa mitoxondriyalar – faoliyatini izdan chiqaradi. Bu esa, o‘z

navbatida, energiya almashinuvining pasayishiga va hujayraning insulin ta'siriga javob berish qobiliyatining yo'qolishiga olib keladi.

So'nggi ilmiy izlanishlar 2–tur diabetda genetik va epigenetik omillarning ham muhim rol o'ynashini ko'rsatmoqda. IRS–1, TCF7L2, FTO genlaridagi mutatsiyalar va mikroRNA ekspressiyasidagi o'zgarishlar insulin sezuvchanligiga bevosita ta'sir ko'rsatadi. Ayniqsa epigenetik mexanizmlarning (metillanish, histon modifikatsiyasi, mikroRNA lar) ta'siri oraliq bo'g'in sifatida muhim rol o'ynaydi. Bu esa kasallikni shaxsga xos yondashuv asosida davolash zaruratini kuchaytiradi.

XULOSA. Yuqorida keltirilgan nazariy tahlil va ilmiy adabiyotlar asosida shuni ta'kidlash mumkinki, 2–tur qandli diabetda insulin rezistentlik holati kasallikning asosiy patofiziologik komponenti bo'lib, uning rivojlanishida bir nechta omillar – molekulyar, genetik, epigenetik, yallig'lanish va oksidlovchi stress mexanizmlari uzviy bog'langan holda ishtirok etadi. Klinik amaliyotda insulin rezistentlikni aniqlash va baholashda HOMA–IR, HbA1c va boshqa laborator indikatorlar muhim rol o'ynaydi. Ammo ularning diagnostik qobiliyati ayrim cheklovlarga ega bo'lib, ilg'or molekulyar biomarkerlarga asoslangan yondashuvlar ishlab chiqilishi lozim. Shu sababli, ushbu sohada genetik va epigenetik tekshiruvlar, shuningdek omiks texnologiyalar asosida individual davolash rejimlarini ishlab chiqish zamonaviy diabetologiyaning ustuvor yo'nalishiga aylanmoqda. Shuningdek, insulin rezistentlikni bartaraf etish faqat farmakologik usullargagina tayanmasdan, balki sog'lom turmush tarzini shakllantirish, parhezni optimallashtirish, jismoniy faollikni oshirish va ruhiy salomatlikni qo'llab-quvvatlash orqali kompleks yondashuvni talab etadi. Xulosa qilib aytganda, insulin rezistentlik — bu ko'p qirrali, tizimli yondashuvni talab qiluvchi holat bo'lib, uni chuqurroq o'rganish, 2–tur diabetning erta oldini olish va samarali davolash usullarini ishlab chiqishda asosiy ilmiy–tadqiqot yo'nalishlaridan biri bo'lib qolmoqda.

Foydalanilgan adabiyotlar

1. Аметов, А. С. Сахарный диабет 2 типа: современные представления о патогенезе и лечении / А. С. Аметов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 368 с.

2. Dedov, I. I., Shestakova, M. V. Modern aspects of the pathogenesis of insulin resistance // *Diabetes Mellitus*. – 2021. – T. 24, № 2. – С. 89–97.
3. Khan, M. A., Hashim, M. J., King, J. A., Govender, R. D., Mustafa, H., & Al Kaabi, J. Epidemiology of type 2 diabetes – global burden of disease and forecasted trends. // *Journal of Epidemiology and Global Health*. – 2020. – Vol. 10, Issue 1. – P. 107-111.
4. Зимня Я. Е. Окислительный стресс и инсулинорезистентность: новые данные // *Клиническая медицина*. – 2020. – Т. 98, № 1. – С. 45-50.
5. Ковальчук, А. Ю., Тищенко, И. А. Генетические и эпигенетические аспекты инсулинорезистентности при сахарном диабете 2 типа // *Российский журнал диабета*. – 2022. – Т. 25, № 3. – С. 23–30.
6. Saltiel, A. R., & Kahn, C. R. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism // *Nature*. – 2001. – Vol. 414. – P. 799-806.
7. Кулагина, Л. В. Клинико–лабораторная диагностика сахарного диабета 2 типа // *Лечащий врач*. – 2021. – № 6. – С. 56–61.
8. Olefsky, J. M., & Glass, C. K. Macrophages, inflammation, and insulin resistance // *Annual Review of Physiology*. – 2010. – Vol. 72. – P. 219–246.
9. Мельниченко, Г. А. Эндокринология: национальное руководство / под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. – 2-е изд. – М.: ГЭОТАР–Медиа, 2020. – 864 с.
10. Фадеев, В. В., Андреев, А. Ю. Инсулинорезистентность: клинические аспекты и подходы к терапии // *Эндокринология*. – 2019. – Т. 25, № 4. – С. 12–18.