

## GLYUKOZA ALMASHINUVI BUZILISHI VA INSULIN REZISTENTLIK: PATOGENEZ, KLINIK AHAMIYATI VA DAVOLASH ISTIQBOLLARI

<https://doi.org/10.5281/zenodo.19367228>

**Xidirov Jahonbek Qurbonqul o'g'li**  
*Zarmed Unversititi Samarqand kompusi*  
*Davolash ishi yo'nalishi 2-bosqich talabasi*

### **Annotatsiya**

Ushbu maqolada glyukoza almashinuvi buzilishlari va insulin rezistentlik (IR) o'rtasidagi patogenetik bog'liqlikni, ularning klinik ahamiyatini va zamonaviy davolash yondashuvlarini tahlil qilish.

### **Kalit so'zlar**

insulin rezistentlik, glyukoza almashinuvi, 2-toifa diabet, metabolik sindrom, adipokinlar, signalizatsiya yo'llari.

So'nggi o'n yillikda butun dunyoda metabolik kasalliklar, xususan, 2-toifa diabet (T2D) va metabolik sindrom (MS) bilan kasallanish darajasi epidemik o'sish ko'rsatmoqda. Xalqaro diabet federatsiyasi (IDF) ma'lumotlariga ko'ra, 2025 yilga kelib dunyoda 700 milliondan ortiq kishi T2D bilan kasallanishi prognoz qilinmoqda. Ushbu kasalliklarning asosini tashkil etuvchi patogenetik mexanizm – insulin rezistentlik (IR) – periferik to'qimalarning insulin biologik ta'siriga nisbatan sezgirligining pasayishi sifatida tavsiflanadi. Insulin rezistentlik nafaqat uglevod almashinuvi, balki yog' va oqsil almashinuvining ham murakkab buzilishlariga olib keladi. Ushbu holat giperqlikemiya, kompensator giperinsulinemiya, dislipidemiya va keyinchalik p-betakritlar yetishmovchiligi bilan yakunlanadi. IRning patogenetik mexanizmlarini chuqur o'rganish va erta tashxislash nafaqat diabet, balki yurak-qon tomir kasalliklari, insult, jigar steatozi va onkologik kasalliklarning oldini olishda muhim ahamiyat kasb etadi. Ushbu maqolada insulin rezistentlik va glyukoza almashinuvi buzilishlarining patogenetik mexanizmlari, klinik ko'rinishlari, diagnostik mezonlari va zamonaviy davolash strategiyalarini tizimli tahlil qilish.

Insulin rezistentlikning hujayraviy va molekulyar mexanizmlarini tavsiflash;

IR bilan bog'liq metabolik kasalliklarning klinik xususiyatlarini aniqlash;

Zamonaviy diagnostik usullarni qiyosiy baholash;

IRni davolashning farmakologik va nofarmakologik yondashuvlarini tahlil qilish.

### Insulin rezistentlikning molekulyar mexanizmlari

Insulin – bu pankreasning  $\beta$ -hujayralaridan ajraluvchi anabolik gormon bo'lib, glyukoza homeostazini saqlashda asosiy rol o'ynaydi. Insulin o'z ta'sirini hujayra membranasidagi insulin retseptorlari (IR) orqali amalga oshiradi. Retseptorlarning tirozin kinaza faolligi faollashgach, substrat oqsillari – insulin retseptor substrati (IRS-1, IRS-2) fosforillanadi va keyinchalik fosfoinozimid-3-kinaz (PI3K) / Akt signalizatsiya yo'li faollashadi. Insulin rezistentlikda ushbu signalizatsiya kaskadida quyidagi buzilishlar kuzatiladi:

Retseptor darajasidagi nuqsonlar: insulin retseptorlari sonining kamayishi yoki ularning tirozin kinaza faolligining pasayishi;

Postretseptor darajasidagi buzilishlar: IRS oqsillarining serin/treonin fosforillanishi (PI3K yo'lini blokadasini), mitogen-aktivatsiyalangan protein kinaz (MAPK) yo'lining kompensator faollashuvi;

Hujayra ichi metabolik disfunktsiya: glyukoza tashuvchilari (GLUT4) translokatsiyasining buzilishi, glikogen sintezining pasayishi.

Zamonaviy tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, IR rivojlanishida adipoz to'qima disfunktsiyasi markaziy rol o'ynaydi. Ortiqcha vazn va semirishda adipotsitlar gipertrofiyalanadi, makrofaglar infiltratsiyasi kuchayadi va proyallig'li sitokinlar – tumor nekroz omili alfa (TNF- $\alpha$ ), interleykin-6 (IL-6), monotsitar kemoattraktant oqsil-1 (MCP-1) ajralishi ortadi. Ushbu sitokinlar IRS-1 serin fosforillanishini kuchaytirib, insulin signalizatsiyasini bevosita bloklaydi. Bundan tashqari, erkin yog' kislotalari (EYK) IR patogenezida muhim ahamiyatga ega. Adipoz to'qimalarning insulin ta'siriga chidamliligi lipolizni kuchaytiradi, natijada qon plazmasida EYK konsentratsiyasi oshadi. EYK hujayra ichida diglitsid (DAG) va seramidlarining to'planishiga olib keladi. Ushbu metabolitlar protein kinaz C (PKC) izoformalarini faollashtirib, IRS-1 serin fosforillanishini kuchaytiradi va PI3K/Akt yo'lini inhibe qiladi.

### Insulin rezistentlik va glyukoza almashinuvining o'zaro bog'liqligi

Insulin rezistentlikning bevosita natijasi – glyukoza utilizatsiyasining buzilishi. Sog'lom organizmda insulin ta'sirida skelet muskullari va adipoz to'qimalarda GLUT4 translokatsiyasi orqali glyukoza hujayra ichiga kirishi ta'minlanadi. IR sharoitida GLUT4 ning hujayra membranasiga ko'chishi kamayadi, natijada muskullarda glyukoza o'zlashtirilishi 40-50% gacha pasayadi. Jigarda insulin rezistentlik glyukoneogenez jarayonining sust inhibitsiyasiga olib keladi. Sog'lom odamda insulin jigar glyukoneogenezini 80% gacha pasaytiradi. IRda esa bu ta'sir susayadi va jigarda glyukoza ishlab chiqarilishi davom etadi, bu esa ochlik giperqlikemiya keltirib chiqaradi. Glyukoza almashinuvining buzilishi natijasida kompensator giperinsulinemiya rivojlanadi. Pankreas  $\beta$ -

hujayralari periferik to'qimalarning insulin ta'siriga chidamliligini kompensatsiyalash uchun ko'proq insulin ishlab chiqaradi. Bu holat uzoq davom etganda  $\beta$ -hujayralar funksional charchoqqa uchraydi va nihoyatda sekretor yetishmovchilik yuzaga keladi.

Insulin rezistentlik bilan bog'liq klinik holatlar

Metabolik sindrom. Insulin rezistentlik metabolik sindromning patogenetik asosini tashkil qiladi. Metabolik sindrom diagnostikasi uchun quyidagi mezonlardan kamida uchtasining mavjudligi talab qilinadi: markaziy semirish (bel atrofi: erkaklarda  $\geq 94$  sm, ayollarda  $\geq 80$  sm), gipertrigliseridemiya ( $\geq 1,7$  mmol/l), HDL xolesterin pastligi (erkaklarda  $< 1,0$  mmol/l, ayollarda  $< 1,3$  mmol/l), arterial gipertenziya ( $\geq 130/85$  mm Hg) va ochlik glyukozasining ortishi ( $\geq 5,6$  mmol/l). 2-toifa diabet. IR va  $\beta$ -hujayralar funksiyasining progressiv pasayishi T2D rivojlanishiga olib keladi. T2D bilan og'rigan bemorlarning 80-90%ida ortiqcha vazn yoki semirish kuzatiladi. IR va T2D o'rtasidagi bog'liqlik ikki tomonlama: IR T2Dni keltirib chiqaradi, T2D esa giperglikemiya orqali IRni kuchaytiradi - bu hodisa "glyukotoksiklik" deb ataladi. Polikistoz tuxumdon sindromi (PCOS). Reproduktiv yoshdagi ayollarning 5-10%ida uchrovchi PCOS patogenezida IR muhim rol o'ynaydi. IR natijasida rivojlanuvchi kompensator giperinsulinemiya tuxumdonlarda androgen sintezini kuchaytiradi, ovulyatsiyani buzadi va anovulyator bepushtlikka olib keladi. Nogohoalkogolli yog'li jigar kasalligi (NAFLD). IR natijasida jigarda glyukoneogenez kuchayadi, de novo lipogenez faollashadi va triglitseridlarning to'planishi kuzatiladi. NAFLD bilan og'rigan bemorlarning 70-80%ida IR aniqlanadi. Yurak-qon tomir kasalliklari. IR giperglikemiya, dislipidemiya, arterial gipertenziya va yallig'lanish omillari orqali aterogenezni tezlashtiradi. IR bilan og'rigan shaxslarda miokard infarkti va insult rivojlanish xavfi 2-3 baravar yuqori.

Insulin rezistentlik diagnostikasi

IRni tashxislashda turli usullar qo'llaniladi: Gold standart - euglikemik giperinsulinemik klemp (EGK) usuli. Bu usulda insulin va glyukoza tomir ichiga yuborilib, qon glyukoza darajasi normada saqlanadi va glyukozautilizatsiya tezligi o'lchanadi. EGK IRni eng aniq baholaydi, ammo invaziv, murakkab va qimmat bo'lgani sababli klinik amaliyotda kam qo'llaniladi. HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance) - ochlik holatida qon glyukoza (mmol/l) va insulin (mU/l) ko'rsatkichlari asosida hisoblanadigan indeks:  $HOMA-IR = (glyukoza \times insulin) / 22,5$  HOMA-IR  $> 2,5-3,0$  qiymati IR mavjudligini ko'rsatadi. Usul oddiy, arzon va klinik amaliyotda keng qo'llaniladi. QUICKI (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index) - ochlik glyukoza va insulinining logarifmik teskari qiymati asosida hisoblanadi. QUICKI  $< 0,339$  IR

ko'rsatkichidir. Matsuda indeksi - og'iz orqali glyukoza yuklama testi (OGTT) davomida bir necha nuqtada glyukoza va insulin darajalarini o'lchash asosida hisoblanadi. Ushbu indeks periferik to'qimalarning insulin sezgirligini baholaydi. Yangi biomarkerlar. So'nggi yillarda adiponektin, fetuin-A, retinol bilan bog'langan oqsil-4 (RBP-4) kabi biomarkerlarning IR diagnostikasidagi ahamiyati o'rganilmoqda. Adiponektin darajasining pastligi IR bilan kuchli korrelyatsiya qiladi.

#### Insulin rezistentlikni davolash

IRni davolashda nofarmakologik va farmakologik yondashuvlar kompleks qo'llaniladi. Turmush tarzini o'zgartirish. Ortiqcha vazni kamaytirish. Tana massasining 5-10% ga kamayishi insulin sezgirligini 20-30% ga yaxshilaydi. Kaloriyalarni cheklash va jismoniy faollik kombinatsiyasi IRni korreksiyalashda eng samarali usul hisoblanadi. Jismoniy faollik. Aerob va anaerob mashqlar GLUT4 translokatsiyasini kuchaytiradi, oksidlanish fosforillanishini yaxshilaydi va adipoz to'qimadan yallig'lanish sitokinlarining ajralishini kamaytiradi. Haftada kamida 150 daqiqa o'rtacha intensivlikdagi jismoniy faollik tavsiya etiladi. Dietoterapiya. Past glikemik indeksli, tola va omega-3 yog' kislotalariga boy ratsion insulin sezgirligini yaxshilaydi. Ketogenik dieta, intervali ro'za va o'simlik asosli ovqatlanish IRga ijobiy ta'sir ko'rsatishi isbotlangan. Farmakologik davolash: Metformin - insulin sezgirligini oshiruvchi birinchi qator dori. Metformin jigar glyukoneogenezini inhibe qiladi, AMP-aktivatsiyalangan protein kinaz (AMPK) orqali periferik to'qimalarda glyukoza utilizatsiyasini kuchaytiradi. T2D va PCOSda IRni korreksiyalashda samarali. Tiazolidindionlar (pioglitazon, rosiglitazon) - PPAR- $\gamma$  retseptorlari agonistlari bo'lib, adipotsitlarning differentsiatsiyasini kuchaytiradi, yallig'lanishni kamaytiradi va insulin sezgirligini oshiradi. Biroq suyuqlik retensiyasi va yurak yetishmovchiligi xavfi tufayli qo'llanilishi cheklangan. GLP-1 retseptorlari agonistlari (liraglutid, semaglutid) - glyukoza bog'liq insulin sekretsiasini kuchaytiradi, glukagon sekretsiasini inhibe qiladi, oshqozon-ichak tranzitini sekinlashtiradi va tana vaznini kamaytiradi. Ushbu dorilar IRga ijobiy ta'sir ko'rsatadi. SGLT2 ingibitorlari (empagliflozin, dapagliflozin) - buyrak proksimal kanalchalarida glyukoza reabsorbsiyasini bloklaydi, natijada glikozuriya orqali qon glyukoza darajasini pasaytiradi va tana vaznini kamaytiradi. IRga bevosita ta'siri nisbatan kam, ammo metabolik parametrlarni yaxshilaydi. Yangi yo'nalishlar. So'nggi yillarda IRni davolashda yangi maqsadli molekulalar ustida tadqiqotlar olib borilmoqda. Fibroblast o'sish omili-21 (FGF-21) analoglari, selektiv PPAR modulyatorlari, mitoxondrial dekonjugatorlar va yallig'lanishga qarshi monoklonal antitanachilar (masalan, kanakinumab) klinik sinovlarda o'rganilmoqda.

Insulin rezistentlik – bu murakkab, ko‘p omilli patologik holat bo‘lib, uning patogenezida genetik moyillik, turmush tarzi omillari, adipoz to‘qima disfunktsiyasi, yallig‘lanish va oksidativ stress o‘zaro chambarchas bog‘langan. Ushbu tahlil shuni ko‘rsatadiki, IR markaziy metabolik buzilish sifatida nafaqat uglevod almashinuviga, balki lipidlar almashinuvi, endotelial funksiya va yallig‘lanish kaskadlariga ham jiddiy ta‘sir ko‘rsatadi. Zamonaviy adabiyotlar tahlili shuni tasdiqlaydiki, IRni erta aniqlash va korreksiyalash metabolik kasalliklarning oldini olishda muhim ahamiyatga ega. DPP (Diabetes Prevention Program) tadqiqoti natijalariga ko‘ra, turmush tarzini o‘zgartirish T2D rivojlanish xavfini 58% ga, metformin esa 31% ga kamaytiradi. Ushbu natijalar IRni davolashda nofarmakologik yondashuvlarning ustuvorligini ko‘rsatadi.

IR diagnostikasida HOMA-IR indeksining keng qo‘llanilishiga qaramay, ushbu usulning cheklovlari ham mavjud. HOMA-IR faqat bazal holatda jigar IRni baholaydi, periferik (muskul va adipoz to‘qima) IRni to‘liq aks ettirmaydi. Shuning uchun IRni kompleks baholashda OGTT asosidagi Matsuda indeksi yoki klemp usuli qo‘llanilishi maqsadga muvofiq. IRni davolashda individual yondashuv muhimdir. Semirish bilan kechuvchi IRda vazn kamaytirish va GLP-1 agonistlari birinchi qator vosita hisoblanadi. PCOSda IRni davolashda metformin va turmush tarzini o‘zgartirish kombinatsiyasi reproduktiv funksiyani tiklashda samarali. NAFLDda IRni korreksiyalash jigar steatozining regressiyasiga olib keladi. So‘nggi tadqiqotlar IR patogenezida mikrobiota-gormonal o‘q ning rolini ham ko‘rsatmoqda. Ichak mikrobiotasining disbiozi qisqa zanjirli yog‘ kislotalari (SCFA) sintezini o‘zgartirib, yallig‘lanish va IRga hissa qo‘shadi. Probiotiklar va prebiotiklarning IRga ta‘siri bo‘yicha tadqiqotlar istiqbolli natijalar bermoqda.

### **Xulosa**

Insulin rezistentlik – bu periferik to‘qimalarning insulin biologik ta‘siriga sezgirligining pasayishi bo‘lib, uning patogenezida adipoz to‘qima disfunktsiyasi, yallig‘lanish, erkin yog‘ kislotalarining to‘planishi va hujayra ichi signalizatsiya tizimlaridagi nuqsonlar asosiy rol o‘ynaydi. IR 2-toifa diabet, metabolik sindrom, polikistoz tuxumdon sindromi, nogohoalkogolli yog‘li jigar kasalligi va yurak-qon tomir kasalliklarining patogenetik asosini tashkil etadi. Ushbu kasalliklarning erta bosqichlarida IRni aniqlash va korreksiyalash asoratlarning oldini olishda strategik ahamiyatga ega. IR diagnostikasida HOMA-IR indeksi klinik amaliyotda eng qulay va keng qo‘llaniladigan usul hisoblanadi. Biroq periferik IRni aniq baholash uchun OGTT asosidagi Matsuda indeksi yoki euglikemik klemp usuli tavsiya etiladi. IRni davolashda kompleks yondashuv zarur: turmush tarzini o‘zgartirish (vazn kamaytirish, jismoniy faollik, dietoterapiya) birinchi qator chora hisoblanadi. Farmakologik davolashda metformin, GLP-1 retseptorlari agonistlari va

tiazolidindionlar samarali vositalardir. Kelajakdagi tadqiqotlar IR patogenezining yangi molekulyar mexanizmlarini o'rganishga, individual genetik profil asosida shaxsiylashtirilgan davolash strategiyalarini ishlab chiqishga va IRni erta tashxislashning yangi biomarkerlarini aniqlashga qaratilishi lozim.

### FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR RO'YXATI:

1. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2024. *Diabetes Care*. 2024;47(Suppl.1):S1–S350.
2. International Diabetes Federation (IDF). *IDF Diabetes Atlas*. 10th ed. Brussels; 2021.
3. DeFronzo R.A., Ferrannini E. Insulin resistance: a multifaceted syndrome. *Diabetes Care*. 1991;14(3):173–194.
4. Reaven G.M. Banting lecture 1988: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37(12):1595–1607.
5. Kahn S.E., Hull R.L., Utzschneider K.M. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature*. 2006;444:840–846.
6. Saltiel A.R., Kahn C.R. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature*. 2001;414:799–806.
7. Petersen M.C., Shulman G.I. Mechanisms of insulin action and insulin resistance. *Physiol Rev*. 2018;98(4):2133–2223.
8. Samuel V.T., Shulman G.I. The pathogenesis of insulin resistance: integrating signaling pathways. *J Clin Invest*. 2016;126(1):12–22.
9. Matthews D.R. et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function. *Diabetologia*. 1985;28(7):412–419.
10. Matsuda M., DeFronzo R.A. Insulin sensitivity indices from oral glucose tolerance testing. *Diabetes Care*. 1999;22(9):1462–1470.
11. Knowler W.C. et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention. *N Engl J Med*. 2002;346:393–403.
12. Lean M.E.J. et al. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes. *The Lancet*. 2018;391:541–551.
13. Yuldashev B.S., Karimov F.A. Metabolik sindrom va insulin rezistentlik. *Tibbiyot jurnali*. 2020;3:45–52.
14. Abdurakhmonov A.A. Endokrinologiya asoslari. Toshkent: Fan nashriyoti; 2019.
15. Dedov I.I., Shestakova M.V. *Diabetologiya*. Moskva: GEOTAR-Media; 2016.