



Ходжаева Нодира Воҳидовна¹, Абдиназарова Мафтуна Зоҳид кизи¹, Бегматова Хафиза Аширметовна²

1 - Ташкентский педиатрический медицинский институт, Республика Узбекистан, г. Ташкент;

2 - Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии имени акад. Ё.Х. Туракулова, Республика Узбекистан, г. Ташкент

СЕМИЗЛИКДА 2-ТУР ҚАНДЛИ ДИАБЕТ РИВОЖЛАНИШИНИНГ ПАТОГЕНЕТИК МЕХАНИЗМЛАРИ

Хўжаева Нодира Воҳидовна¹, Абдиназарова Мафтуна Зоҳид кизи¹, Бегматова Хафиза Аширметовна²

1 - Тошкент педиатрия тиббиёт институти, Ўзбекистон Республикаси, Тошкент ш.;

2 - Академик Ё.Х.Туракулов номидаги Республика ихтисослаштирилган эндокринология илмий-амалий тиббиёт маркази, Ўзбекистон Республикаси, Тошкент ш.

PATHOGENETIC MECHANISMS OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS IN OBESITY

Khodjaeva Nodira Vokhidovna¹, Abdinazarova Maftuna Zokhid kizi¹, Begmatova Hafiza Ashirmetovna²

1 - Tashkent Pediatric Medical Institute, Republic of Uzbekistan, Tashkent;

2 - Republican Specialized Scientific-and-Practical Medical Centre of Endocrinology named after academician Yo.Kh.Turakulov, Republic of Uzbekistan, Tashkent

e-mail: abdinazarovamz@gmail.com

Резюме. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилотли маълумотларига кўра, семизлик ва 2-тур қандли диабет XXI аср эпидемиясига айланган. Ҳозирда барча мамлакатлар семизлик муаммосига дуч келмоқда ва прогнозларга кўра, бу таъсир янада кучайиб, соғлом ҳаёт йилларининг йўқолиши, ногиронлик ва ўлим сонининг ошишига олиб келиши мумкин [12]. Тадқиқотларга кўра, 2-тур қандли диабет билан касалланганларнинг 85,2% гача бўлган қисми ортиқча вазн ёки семизликдан азият чекади, ва 2025 йилга келиб, семизлик билан боғлиқ 2-тур қандли диабетга чалинган инсонлар сони 300 миллиондан ошиб кетиши кутилмоқда [11]. Семизлик ва 2-тур қандли диабет бутун дунёда кенг тарқалган сурункали касалликлар бўлиб, уларни даволаш ва олдини олиш учун янги ёндашувларни талаб қилади. Шу сабабли, ушбу касалликлар ўртасидаги механик боғлиқликни чуқурроқ тушуниш ва беморларнинг умрини узайтириш ҳамда ҳаёт сифатини яхшилашга қаратилган комплекс ёндашувни ишлаб чиқиш муҳим аҳамият касб этади. Ушбу адабиёт шарҳида семизликнинг 2-тур қандли диабет патофизиологиясидаги ўрни ва уларнинг механик боғлиқлиги ҳақида батафсил маълумот берилди [5].

Калит сўзлар: семизлик, 2-тур қандли диабет, ёғ кислоталари, липидлар, яллиғланиш, адипоцитокинлар, лептин, адипонектин, ичак микробиотаси, бета-ҳужайралар, инсулин.

Abstract. According to the World Health Organization, obesity and type 2 diabetes mellitus have reached the scale of a 21st century epidemic. All countries are now affected by obesity and the impact is predicted to become even more prominent, resulting in more years of lost healthy life, disability and death [12]. In fact, it is known that up to 85.2% of people with type 2 diabetes mellitus have an overweight or obesity problem, and by 2025, more than 300 million people will have obesity-related type 2 diabetes mellitus [11]. Obesity and type 2 diabetes mellitus are chronic diseases that are on the rise worldwide, requiring new approaches to treat and prevent diabetes in obese people. Therefore, it is important to understand the mechanistic relationship between the two and develop a comprehensive approach to increase life expectancy and improve the quality of life of patients. This literature review provides detailed information of the indispensable role of obesity in the pathophysiology of type 2 DM and their mechanistic link [5].

Keywords: obesity, type 2 diabetes mellitus, fatty acids, lipids, inflammation, adipocytokines, leptin, adiponectin, gut microbiota, beta cells, insulin.

Введение. Сахарный диабет 2 типа является одним из наиболее распространенных нарушений обмена веществ во всем мире. Его развитие в первую очередь обусловлено сочетанием двух основных факторов: дефектной секрецией инсулина β-клетками поджелудочной железы и инсулинорезистентность. Выделение и действие инсулина должны точно соответствовать ме-

таболическим потребностям. Следовательно, молекулярные механизмы, участвующие в синтезе и выделении инсулина, а также реакция инсулина в тканях должны строго регулироваться. Таким образом, дефекты в любом из задействованных механизмов могут привести к метаболическому дисбалансу, который приводит к развитию сахарный диабет 2 типа [6].

Ожирение — это состояние патологического увеличения количества жировой ткани, что повышает риск многочисленных заболеваний, таких как сердечно-сосудистые заболевания, некоторые виды рака и сахарный диабет 2 типа. Существует ряд причин, приводящих к развитию ожирения, включая генетические и экологические факторы. Исследования показали, что не только количество потребляемых калорий, но и тип диеты, частота и время приема пищи оказывают влияние на развитие ожирения и связанных с ним метаболических нарушений [8]. Ожирение играет неизбежную роль в росте распространенности СД 2 типа, при котором организм не вырабатывает достаточное количество инсулина или не может эффективно использовать инсулин, что приводит к повышению уровня глюкозы в крови. Эта самая быстрорастущая пандемия и чрезвычайная ситуация в области здравоохранения в мире [3].

Следовательно, в данном обзоре литературы будут рассмотрены несколько теорий, объясняющих патогенетическую связь между ожирением и сахарным диабетом 2 типа.

Обсуждение. Теория липотоксичности. Повышенный глюконеогенез у людей с ожирением вызывает гипергликемию натощак и после приема пищи. Увеличение печеночного глюконеогенеза обусловлено нарушенным подавлением липолиза жировой ткани, что увеличивает доставку свободных жирных кислот в печень. У людей с ожирением повышенное окисление липидов вызывает высокую концентрацию свободных жирных кислот в плазме, что приводит к резистентности к инсулину. Этот «перелив липидов» ограничивает окисление глюкозы. Исследования показывают, что усвоение глюкозы является ограничивающим фактором в резистентности к инсулину, вызванной жирными кислотами, а не внутриклеточным метаболизмом глюкозы. Согласно этой модели, жирные кислоты вместе с такими метаболитами, как ацил-КоА, церамиды и диацилглицеролы, служат сигнальными молекулами, которые активируют протеинкиназы. Эти протеинкиназы нарушают сигнализацию инсулина, увеличивая фосфорилирование серина субстрата рецептора инсулина, которые являются ключевыми медиаторами сигнализации рецептора инсулина [5].

Яркой особенностью при определении риска развития СД 2 типа, вызванного ожирением, является характер распределения жира по всему телу. Например, люди с ожирением, имеющие абдоминальный подкожный жир, внутрибрюшной жир, внутрипеченочные триглицериды и жир поджелудочной железы, подвержены более высокому риску развития СД 2 типа по сравнению с людьми с меньшим накоплением жира в организме. Роль интрамиоцеллюлярных липидов (IMCL) все чаще признается важным фактором в регуляции действия инсулина. Накопление IMCL у пациентов с ожирением обусловлено повышенным уровнем перекисного окисления липидов и выработкой побочных продуктов перекисного окисления липидов, таких как 4-гидроксиноненаль (4-HNE), а также снижением бета-окисления жирных кислот в мышцах, что влияет на чувствительность к инсулину.

Эктопическое накопление липидов связано с резистентностью к инсулину из-за активации активных форм кислорода (ROS), митохондриальной дисфунк-

ции или стресса эндоплазматического ретикулума (ER). Постоянный дисбаланс между выработкой ROS и антиоксидантов является основной причиной окислительного стресса, приводящего к накоплению жира у людей. Увеличение ROS при предиабете вызвано увеличением жирных кислот, что приводит к окислительному стрессу из-за повышенного митохондриального разобщения и бета-окисления впоследствии, что приводит к повышенному производству ROS. При инсулинорезистентности эктопическое накопление жира связано со снижением митохондриальной окислительной активности и синтеза АТФ [5].

Липотоксичность, рассматривалась как основной фактор возникновения сахарного диабета 2 типа, способствующий воспалению тканей и резистентности к инсулину в периферических тканях. Более того, было высказано о том, что оно может дополнительно способствовать развитию заболевания путем прямого изменения функции и дифференциации β -клеток.

Большинство исследований липотоксичности и жизнеспособности β -клеток изучали эффекты пальмитата и олеата; первая насыщенная жирная кислота была более вредной и способствовала гибели β -клеток. Пальмитат является предшественником биосинтеза церамидов, формы жира, которая может способствовать липотоксичности. Внутриклеточные концентрации церамидов значительно увеличиваются после воздействия пальмитата, что связано с дисфункцией β -клеток и апоптозом [7].

Теория хронического воспаления. Жировая ткань вырабатывает многочисленные адипокины, такие как адипонектин, лептин, висфатин, резистин, апелин, оментин, ретинол-связывающий белок (RBP4), васпин и многие другие, которые влияют на общую активность различных органов, включая печень, поджелудочную железу, кишечник, мозг и скелетные мышцы. Эти процессы включают гипоксию адипоцитов, которая вызвана повышенной потребностью в кислороде и стимулирует фиброгенез и хемотаксис макрофагов. Это приводит к увеличению концентрации аминокислот с разветвленной цепью в плазме, увеличению количества адипоцитарных макрофагов и T-клеток, снижению продукции жировой ткани и адипонектина (гормона, сенсibiliзирующего инсулин), увеличению липолитической активности жировой ткани, что приводит к высвобождению свободных жирных кислот в кровотоке и изменению экзосом, полученных из макрофагов жировой ткани. Среди этих факторов было высказано предположение, что воспаление жировой ткани является основной движущей силой резистентности к инсулину у людей с ожирением. Активированные макрофаги и гипертрофированные адипоциты повышают уровни провоспалительных цитокинов, таких как TNF- α , IL-1 β , моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 (MCP-1) и IL-6, что в конечном итоге приводит к развитию метаболического воспаления. Это хроническое воспалительное состояние является ключевым фактором, способствующим патогенезу инсулинорезистентности, которая снижает усвоение глюкозы в мышцах, приводит к увеличению продукции глюкозы в печени, провоцирует дисфункцию β -клеток в поджелудочной железе и приводит к эндокринной дисфункции жировой ткани [5].

Теория адипоцитокинов. Лептин. Отсутствие лептина или его рецепторов приводит к неконтролируемому голоду, что потенциально приводит к ожирению. Многочисленные исследования продемонстрировали сильную корреляцию между уровнем лептина и процентным содержанием жира в организме, при этом увеличение адипоцитов запускает повышенный уровень лептина как адаптивную реакцию для контроля энергетического баланса. Повышенные уровни лептина связаны с резистентностью к инсулину и сахарным диабетом 2 типа. В этой конкретной популяции существует связь между гиперлептинемией и более высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний, а также более высоким процентом ожирения, гипертонии и эндотелиальной дисфункции. Лептин играет роль в регуляции провоспалительных цитокинов, которые также связаны с резистентностью к инсулину [14].

Адипонектин. Важным биомаркером здоровья жировой ткани является плазменный адипонектин, который напрямую связан с чувствительностью к инсулину и имеет обратную зависимость с процентным содержанием жира в организме [10]. Адипонектин имеет множество функций. Хорошо известно, что жировая ткань поддерживает энергетический гомеостаз всего тела. Ожирение, которое возникает из-за накопления WAT во внутренних органах, приводит к отсутствию ангиогенеза в подкожной жировой ткани. Это приводит к неспособности хранить избыточную энергию, что приводит к резистентности к инсулину у людей с ожирением. Следовательно, может существовать связь между ангиогенезом жировой ткани, сосудистой функцией и чувствительностью к инсулину [9].

Теория микробиоты кишечника. Микробиота кишечника относится к сложной экосистеме, колонизированной в кишечном тракте человека, которая включает в себя большое количество микроорганизмов, включая бактерии, грибки, вирусы, археи, простейших и т.д.

Если происходит дисбаланс в бактериальном составе, изменения в бактериальной метаболической активности или изменения в распределении бактерий в кишечнике, это определяется как «дисбактериоз».

Дисбактериоз кишечника при ожирении вносит большой вклад в накопление липидов. Измененная микробиота кишечника у людей с ожирением приводит к более высокой концентрации липополисахаридов, что запускает ряд воспалительных реакций и вызывает метаболическую эндотоксемию. Приводит к увеличению экспрессии провоспалительных цитокинов в жировой ткани (включая интерлейкин-6 и ФНО- α), что может привести к резистентности к инсулину. Кроме того, микробиота кишечника также способствует накоплению липидов посредством индукции резистентности к лептину и ингибирования нейропептидов, подавляющих жир [4]. Исследования показали, что микробиота кишечника играет важную роль в регуляции веса, что может влиять на накопление жира и энергии как посредством регуляции энергии, так и посредством экспрессии генов. [15].

Теория гиперинсулинемии и β -клеточного истощения. Бета-клетки вырабатывают инсулин, который затем направляется в печень через воротную вену. Баланс инсулина в кровотоке зависит от тонкого равновесия между его секрецией и способностью пе-

чени его очищать. После высвобождения бета-клетками печень утилизирует более половины этого инсулина. Такие факторы, как повышенная секреция инсулина в поджелудочной железе, сниженная частичная экстракция и фильтрация инсулина при его попадании в клетки, в совокупности приводят к повышению уровня инсулина в базальной плазме у людей с ожирением после еды. Постоянное снижение производительности бета-клеток поджелудочной железы вызывает последовательное ослабление контроля сахара в крови, прокладывая путь к предиабету и в конечном итоге к началу сахарного диабета 2 типа [1].

Чтобы компенсировать повышенную инсулинорезистентность, β -клетки изначально увеличивают секрецию инсулина. Однако со временем количество и секреторная реакция здоровых β -клеток снижаются из-за глюколипотоксичности, стресса эндоплазматического ретикулаума, митохондриальной дисфункции и воспаления, которые пересекаются с генетическими и эпигенетическими факторами. [13].

Заключение. В заключение, результаты проведенного обзора литературы подтверждают тесную взаимосвязь ожирения и сахарного диабета 2 типа, что обусловлено общими патогенетическими механизмами и факторами риска. Более глубокое понимание взаимосвязи и причинно-следственной связи между этими факторами может дать возможность прогнозировать, изменять и контролировать риск, поскольку имеются существенные доказательства того, что вмешательства по снижению веса могут снижать уровень глюкозы в крови. Также проведенный обзор подчёркивает необходимость дальнейших углублённых исследований, направленных на изучение этих заболеваний, факторов риска и механизмов патогенеза, что, в свою очередь, позволит повысить эффективность управления этими состояниями и улучшить качество жизни пациентов.

Литература:

1. Альбаджи, Майтам Абдаллах, Дан Флорин Михэйлеску. «Ожирение и сахарный диабет 2: взаимосвязанная относительная связь». *International Journal of Research and Review* (2023): н. стр.
2. Саини, Симми, Мохиндер Пал Сачдева и Випин Гупта. «Связь между ожирением и сахарным диабетом 2 типа». *The Asian Man - An International Journal* 12 (2018): 196-202.
3. Чандрасекаран, Прити, Ральф Вайскирхен. «Роль ожирения в сахарном диабете 2 типа — обзор». *Международный журнал молекулярных наук* 25 (2024): н. стр.
4. Шорук Гамаль Салах Ибрагим, Абд Эль-Рауф Мохамед Эль-Дейб, Самех Толба Абу-Элела, Мохамед Усама Абдалла, Ахмед Мохаммед Моссад. *Египетские обзоры медицинских и оздоровительных наук* (2024).
5. Chandrasekaran, P.; Weiskirchen, R. The Role of Obesity in Type 2 Diabetes Mellitus—An Overview. *Int. J. Mol. Sci.* 2024, 25, 1882.
6. Galicia-Garcia, Unai et al. “Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus.” *International journal of molecular sciences* vol. 21,17 6275. 30 Aug. 2020, doi:10.3390/ijms21176275.
7. Jiménez-Sánchez, C., Oberhauser, L., Maechler, P. Role of fatty acids in the pathogenesis of β -cell failure and

Type-2 diabetes. *Atherosclerosis*. 2024 Nov;398:118623. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2024.118623.

8. Kojta, I., Chacińska, M., Błachnio-Zabielska, A. Obesity, Bioactive Lipids, and Adipose Tissue Inflammation in Insulin Resistance. *Nutrients*. 2020 May 3;12(5):1305. doi: 10.3390/nu12051305. PMID: 32375231; PMCID: PMC7284998.

9. Lemoine, A.Y.; Ledoux, S.; Quéguiner, I.; Caldérari, S.; Mechler, C.; Msika, S.; Corvol, P.; Larger, E. Link between adipose tissue angiogenesis and fat accumulation in severely obese subjects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012, 97, E775–E780.

10. Li, N.; Zhao, S.; Zhang, Z.; Zhu, Y.; Gliniak, C.M.; Vishvanath, L.; An, Y.A.; Wang, M.Y.; Deng, Y.; Zhu, Q.; et al. Adiponectin preserves metabolic fitness during aging. *eLife* 2021, 10, e65108.

11. Ortega, M. A., Fraile-Martínez, O., Naya, I., García-Hondurilla, N., Álvarez-Mon, M., Buján, J., Asúnsolo, Á., & de la Torre, B. (2020). Type 2 Diabetes Mellitus Associated with Obesity (Diabesity). The Central Role of Gut Microbiota and Its Translational Applications. *Nutrients*, 12(9), 2749.

12. Ruze, R., Liu, T., Zou, X., Song, J., Chen, Y., Xu, R., Yin, X., & Xu, Q. (2023). Obesity and type 2 diabetes mellitus: connections in epidemiology, pathogenesis, and treatments. *Front. Endocrinol.* 14:1161521. doi: 10.3389/fendo.2023.1161521.

13. Strati, M., Moustaki, M., Psaltopoulou, T., Vryonidou, A., Paschou, S.A. Early onset type 2 diabetes mellitus: an update. *Endocrine*. 2024 Sep;85(3):965-978. doi: 10.1007/s12020-024-03772-w. Epub 2024 Mar 12. PMID: 38472622; PMCID: PMC11316703.

14. Vilariño-García, T., Polonio-González, M. L., Pérez-Pérez, A., Ribalta, J., Arrieta, F., Aguilar, M., Obaya, J. C., Gimeno-Orna, J. A., Iglesias, P., Navarro, J., Durán, S., Pedro-Botet, J., & Sánchez-Margalet, V. (2024). Role of Leptin in Obesity, Cardiovascular Disease, and Type 2

Diabetes. *International journal of molecular sciences*, 25(4), 2338.

15. Zhang, L., Wang, P., Huang, J., Xing, Y., Wong, F. S., Suo, J., & Wen, L. (2024). Gut microbiota and therapy for obesity and type 2 diabetes. *Frontiers in endocrinology*, 15, 1333778

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА ПРИ ОЖИРЕНИИ

Ходжаева Н.В., Абдиназарова М.З., Бегматова Х.А.

Резюме. По данным Всемирной организации здравоохранения, ожирение и сахарный диабет 2 типа приобрели масштаб эпидемии 21 века. Все страны в настоящее время страдают от ожирения, и, как прогнозируется, это воздействие станет еще более значимым, что приведет к большему количеству потерянных лет здоровой жизни, инвалидности и смерти. Фактически известно, что до 85,2% людей с сахарным диабетом 2 типа имеют проблему избыточного веса или ожирения, а к 2025 году более 300 миллионов человек будут иметь сахарного диабета 2 типа, связанный с ожирением. Ожирение и сахарный диабет 2 типа являются хроническими заболеваниями, которые растут во всем мире, требуя новых подходов к лечению и профилактике диабета у людей с ожирением. Поэтому важно понять механическую связь между ними и разработать комплексный подход к увеличению продолжительности жизни и улучшению качества жизни пациентов. В этом обзоре литературы представлена подробная информация незаменимой роли ожирения в патофизиологии СД 2 типа и их механической связи.

Ключевые слова: ожирение, сахарный диабет 2 типа, жирные кислоты, липиды, воспаление, адипоцитокнины, лептин, адипонектин, микробиот кишечника, бета-клетки, инсулин.