

**SEMIZLIKDA INSULINREZISTENTLIK RIVOJLANISH MEXANIZMLARI**

**Uroqova Barno Nasimovna**

*Samarqand Davlat tibbiyot universiteti, Pedagogika va psixologiya  
fakultetining 2-bosqich talabasi*

+998 50 882 71 20 / [barnouraqova28@gmail.com](mailto:barnouraqova28@gmail.com)

**Nuriddinova Sitora Uktam qizi**

*Samarqand Davlat tibbiyot universiteti, Pedagogika va psixologiya  
fakultetining 2-bosqich talabasi*

+998 94 061 53 55 / [nuriddinovasitora953@gmail.com](mailto:nuriddinovasitora953@gmail.com)

**Ulmasova Farzona Bahodir qizi**

*Samarqand Davlat tibbiyot universiteti, Pediatriya fakultetining  
2-bosqich talabasi*

+998 91 702 14 15 / [ulmasovafarzona16@icloud.com](mailto:ulmasovafarzona16@icloud.com)

**Rashidova Sug‘diyona Vahobiddin qizi**

*Samarqand Davlat tibbiyot universiteti, Pediatriya fakultetining  
2-bosqich talabasi*

+998 95 328 51 07 / [shodyonarashidova@gmail.com](mailto:shodyonarashidova@gmail.com)

**Ilmiy rahbar: Pardayeva Zilola Suvankulovna**

*Samarqand Davlat tibbiyot universiteti, Patologik fiziologiya  
kafedrasi assistenti*

**Annotatsiya:** Mazkur maqolada semizlik fonida rivojlanadigan insulinrezistentlikning asosiy patogenetik mexanizmlari, metabolik o‘zgarishlari hamda molekulyar-biokimyoviy jarayonlari tahlil qilindi. So‘nggi yillarda semizlik global tibbiy-ijtimoiy muammo sifatida tobora keng tarqalib borayotgani va u bilan bog‘liq metabolik buzilishlar inson salomatligiga jiddiy xavf tug‘dirayotgani qayd etilmoqda. Ayniqsa, insulinrezistentlik semizlikning eng muhim metabolik asoratlaridan biri bo‘lib, qandli diabetning 2-turi, metabolik sindrom, arterial gipertenziya va yurak-qon tomir kasalliklari rivojlanishida asosiy patogenetik bo‘g‘in hisoblanadi. Tadqiqot davomida adipotsitlar gipertrofiyasi, visseral yog‘ to‘qimasi faolligining ortishi, surunkali past darajali yallig‘lanish, adipokinlar disbalansi hamda erkin yog‘ kislotalari almashinuvining buzilishi insulin signalizatsiyasiga qanday ta‘sir ko‘rsatishi ilmiy manbalar asosida o‘rganildi. Shuningdek, semizlikda kuzatiladigan oksidlovchi stress, mitoxondrial disfunktsiya va endoplazmatik retikulum stressining hujayra darajasidagi metabolik jarayonlarga salbiy ta‘siri tahlil qilindi. Insulin retseptorlarining sezuvchanligi pasayishi natijasida glyukoza utilizatsiyasi buzilishi, giperqlikemiya va kompensator giperinsulinemiya rivojlanishi ko‘rsatib berildi. Maqolada insulinrezistentlik rivojlanishida leptin, adiponektin, rezistin

*va tumor nekroz omili-alfa kabi biologik faol mediatorlarning roli yoritildi. Bundan tashqari, semizlikning uzoq davom etishi natijasida jigar, skelet mushaklari va pankreatik  $\beta$ -hujayralarda yuzaga keladigan struktur-funksional o'zgarishlarning metabolik jarayonlarga ta'siri baholandi. Olingan natijalar semizlikda insulinrezistentlik rivojlanishining murakkab va ko'p bosqichli mexanizmlarini chuqurroq tushunishga xizmat qiladi hamda metabolik kasalliklarning erta profilaktikasi va samarali davolash strategiyalarini ishlab chiqishda muhim ilmiy-amaliy ahamiyat kasb etadi.*

**Kalit so'zlar:** *semizlik, insulinrezistentlik, metabolik sindrom, adipotsitlar, visseral yog' to'qimasi, adipokinlar, giperqlikemiya, giperinsulinemiya, oksidlovchi stress, adiponektin, leptin, rezistin, erkin yog' kislotalari, yallig'lanish, qandli diabet 2-turi, metabolik buzilishlar, insulin signalizatsiyasi, mitoxondrial disfunktsiya, endoplazmatik retikulum stressi*

**Kirish:** So'nggi o'n yilliklarda semizlik dunyo miqyosida eng dolzarb tibbiy-ijtimoiy muammolardan biriga aylandi. Jahon sog'liqni saqlash tashkiloti ma'lumotlariga ko'ra, ortiqcha tana vazni va semizlik bilan kasallanish holatlari yil sayin ortib bormoqda hamda bu holat nafaqat rivojlangan davlatlarda, balki rivojlanayotgan mamlakatlarda ham keng tarqalmoqda. Epidemiologik kuzatuvlarda milliardlab aholida tana vazni me'yoridan ortiq ekanligi qayd etilgan bo'lib, ulardan yuz millionlab insonlarda klinik darajadagi semizlik aniqlangan. Ayniqsa, bolalar va o'smirlar orasida semizlik ko'rsatkichlarining ortishi kelajakda metabolik kasalliklar sonining keskin oshishiga sabab bo'lishi mumkinligi bilan xavotir uyg'otmoqda. Semizlik organizmda ortiqcha yog' to'qimasining to'planishi bilan xarakterlanadigan surunkali metabolik kasallik hisoblanadi. Mazkur patologik holat organizmning endokrin, yurak-qon tomir, nerv va reproduktiv tizimlariga salbiy ta'sir ko'rsatadi. Semizlik bilan bog'liq eng muhim metabolik buzilishlardan biri insulinrezistentlik bo'lib, u glyukoza almashinuvining buzilishi va 2-tip qandli diabet rivojlanishining asosiy patogenetik mexanizmlaridan biri sifatida qaraladi. Hozirgi vaqtda insulinrezistentlik metabolik sindromning markaziy komponenti sifatida e'tirof etilib, arterial gipertenziya, dislipidemiya, ateroskleroz va yurak-qon tomir kasalliklari bilan chambarchas bog'liq ekani ilmiy jihatdan isbotlangan. Insulinrezistentlik — bu insulin gormoni ta'siriga periferik to'qimalarning, xususan skelet mushaklari, jigar va yog' to'qimalarining sezuvchanligi pasayishi bilan tavsiflanadigan patologik holatdir. Natijada glyukozaning hujayralarga kirishi kamayadi, qonda glyukoza miqdori ortadi va kompensator ravishda giperinsulinemiya rivojlanadi. Dastlab organizm  $\beta$ -hujayralar orqali insulin ishlab chiqarishni kuchaytirish hisobiga metabolik muvozanatni saqlab turishga harakat qiladi, biroq uzoq davom etuvchi metabolik zo'riqish pankreatik  $\beta$ -hujayralar funksional yetishmovchiligiga olib keladi. Shu tariqa insulinrezistentlik va giperqlikemiya 2-tip qandli diabet rivojlanishiga zamin yaratadi. Ilmiy tadqiqotlar semizlikda, ayniqsa

abdominal va visseral tipdagi yog‘ to‘planishida insulinrezistentlik rivojlanish xavfi sezilarli darajada yuqori ekanligini ko‘rsatmoqda. Visseral yog‘ to‘qimasi nafaqat energiya depoziti, balki faol endokrin organ sifatida ham faoliyat yuritadi. U turli biologik faol moddalar — adipokinlar, sitokinlar va yallig‘lanish mediatorlarini ishlab chiqaradi. Semizlikda adipotsitlarning gipertrofiyasi va gipoksiyasi natijasida makrofag infiltratsiyasi kuchayadi hamda surunkali past darajali yallig‘lanish rivojlanadi. Aynan ushbu yallig‘lanish jarayoni insulin signalizatsiyasining buzilishida muhim rol o‘ynaydi. Semizlikda erkin yog‘ kislotalari konsentratsiyasining oshishi ham insulinrezistentlik patogenezining asosiy omillaridan biridir. Qonda erkin yog‘ kislotalarining ortishi jigar va mushak hujayralarida lipid metabolizmini izdan chiqaradi, natijada lipotoksik ta’sir yuzaga keladi. Hujayra ichida diatsilglitserol va seramidlarning to‘planishi insulin retseptori substratlari faoliyatini susaytirib, insulin signal uzatilishini bloklaydi. Bu esa glyukozaning utilizatsiyasi pasayishiga va giperglikemiya rivojlanishiga olib keladi. So‘nggi yillarda insulinrezistentlik rivojlanishida oksidlovchi stress va mitoxondrial disfunksiyaning ahamiyati ham keng o‘rganilmoqda. Semizlik sharoitida erkin radikallar hosil bo‘lishining ortishi hujayra membranalari, oqsillar va DNK tuzilmasiga zarar yetkazadi.

Mitoxondriyalarda energiya almashinuvining buzilishi esa yog‘ kislotalari oksidlanishining kamayishiga olib keladi. Shu bilan birga, endoplazmatik retikulum stressi va hujayraviy signal tizimlarining disbalansi insulin retseptorlarining funksional faolligini yanada pasaytiradi. Adipokinlar disbalansi ham insulinrezistentlik shakllanishida muhim o‘rin tutadi. Semizlikda leptin miqdori ortishiga qaramay, leptinga rezistentlik rivojlanadi, natijada ishtaha nazorati va energetik almashinuv buziladi. Adiponektin sekretsiyasining kamayishi esa insulin sezuvchanligini susaytiradi va yallig‘lanish reaksiyalarini kuchaytiradi. Shu bilan birga, rezistin, interleykin-6 va tumor nekroz omili-alfa kabi mediatorlar insulin signalizatsiyasining buzilishiga sabab bo‘ladi. Klinik kuzatuvlarda tana massasi indeksi yuqori bo‘lgan bemorlarda insulinrezistentlik va metabolik sindrom rivojlanish xavfi bir necha barobar ortishi aniqlangan. Ayniqsa, jismoniy faollikning kamayishi, yuqori kaloriyali ovqatlanish, irsiy moyillik va surunkali stress metabolik buzilishlarning rivojlanishida asosiy xavf omillari sifatida qaraladi. Zamonaviy hayot tarzining o‘zgarishi, urbanizatsiya va gipodinamiya tufayli semizlikning yoshlar orasida ham keng tarqalishi metabolik kasalliklarning “yosharib borishi”ga sabab bo‘lmoqda. Bugungi kunda semizlik va insulinrezistentlikning molekulyar-genetik mexanizmlarini o‘rganish, ularni erta aniqlash hamda samarali profilaktika va davolash usullarini ishlab chiqish endokrinologiya va metabolik tibbiyotning ustuvor yo‘nalishlaridan biri hisoblanadi. Insulinrezistentlikning chuqur patogenetik asoslarini o‘rganish metabolik sindrom va 2-tip qandli diabetning oldini olishda muhim ahamiyat kasb etadi. Mazkur maqolaning maqsadi semizlikda insulinrezistentlik rivojlanishining asosiy patogenetik

mexanizmlarini, metabolik va molekulyar-biokimyoviy o'zgarishlarini zamonaviy ilmiy manbalar asosida tahlil qilishdan iborat.

**Asosiy qism:** Semizlik organizmda energetik balansning uzoq muddat davomida buzilishi natijasida rivojlanadigan murakkab metabolik holat bo'lib, uning patogenezida genetik, endokrin, neyrogumoral va tashqi muhit omillari muhim o'rin tutadi. Yog' to'qimasining ortiqcha to'planishi nafaqat tana vaznining oshishiga, balki organizmda chuqur metabolik va funksional buzilishlarning shakllanishiga olib keladi. Ayniqsa, visseral yog' to'qimasi hajmining ortishi insulinrezistentlik rivojlanishining asosiy patogenetik omillaridan biri hisoblanadi. So'nggi yillarda yog' to'qimasi oddiy energiya depoziti emas, balki faol endokrin organ sifatida qaralmoqda. Chunki adipotsitlar turli biologik faol moddalar — adipokinlar, sitokinlar va gormonlarni ishlab chiqaradi hamda ular metabolik jarayonlarni boshqarishda bevosita ishtirok etadi. Semizlikda adipotsitlarning gipertrofiyasi va giperplaziyasi kuzatiladi. Yog' hujayralari hajmining ortishi natijasida to'qimalarda gipoksiya rivojlanadi, bu esa yallig'lanish mediatorlari sekretsiasini kuchaytiradi. Gipoksik sharoitda adipotsitlar tomonidan tumor nekroz omili-alfa, interleykin-6 va boshqa proyallig'lanish sitokinlari ko'p miqdorda ishlab chiqariladi. Shu bilan birga, yog' to'qimasiga makrofaglarning migratsiyasi kuchayadi. Makrofaglar va adipotsitlar o'rtasidagi o'zaro ta'sir surunkali past darajali yallig'lanish shakllanishiga olib keladi. Ushbu yallig'lanish insulin signalizatsiyasi yo'llarini izdan chiqaruvchi asosiy mexanizmlardan biri hisoblanadi. Normal fiziologik sharoitda insulin mushak va yog' hujayralaridagi retseptorlarga bog'lanib, glyukozaning hujayra ichiga kirishini ta'minlaydi. Insulin retseptori faollashgach, hujayra ichida insulin retseptori substratlari orqali murakkab signal uzatish tizimi ishga tushadi. Natijada GLUT-4 transport oqsillari hujayra membranasiga ko'chib, glyukozaning utilizatsiyasi kuchayadi. Semizlik sharoitida esa yallig'lanish mediatorlari va erkin yog' kislotalari ta'sirida ushbu signal tizimining faolligi pasayadi. Ayniqsa, insulin retseptori substratlarining serin qoldiqlari bo'yicha fosforlanishi insulin signal uzatilishini bloklaydi. Natijada glyukoza hujayraga yetarlicha kira olmaydi va qonda uning konsentratsiyasi ortadi. Insulinrezistentlik rivojlanishida erkin yog' kislotalari muhim patogenetik ahamiyatga ega. Semizlikda lipoliz jarayonining kuchayishi natijasida qonga katta miqdorda erkin yog' kislotalari ajraladi. Ushbu moddalar jigar, mushak va pankreatik  $\beta$ -hujayralarda to'planib, lipotoksik ta'sir ko'rsatadi. Jigar hujayralarida triglitseridlar sintezining ortishi yog'li gepatoz rivojlanishiga olib keladi. Shu bilan birga, jigarda glyukoneogenez jarayoni kuchayadi va glyukoza ishlab chiqarilishi ortadi. Skelet mushaklarida esa lipid metabolitlari mitoxondrial oksidlanish jarayonlarini susaytirib, glyukozaning utilizatsiyasini kamaytiradi. Bu holat insulin sezuvchanligining yanada pasayishiga olib keladi. Semizlikda adipokinlar balansining buzilishi ham insulinrezistentlik shakllanishida muhim rol o'ynaydi. Adiponektin insulin sezuvchanligini oshiruvchi va yallig'lanishga qarshi ta'sir ko'rsatuvchi adipokin hisoblanadi. Biroq

semizlikda uning sekretsiyasi kamayadi. Natijada yog' kislotalarining oksidlanishi pasayadi va insulinrezistentlik chuqurlashadi. Leptin esa normal sharoitda ishtahani nazorat qilib, energetik balansni boshqaradi. Semizlikda leptin miqdori yuqori bo'lishiga qaramay, markaziy nerv tizimida leptinga rezistentlik rivojlanadi. Bu holat gipotalamik markazlarda to'qlik signallarining susayishiga va ortiqcha ovqat iste'mol qilinishiga olib keladi. Shu tariqa semizlik va insulinrezistentlik o'rtasida "yopiq patologik aylana" shakllanadi.

*Semizlikda insulinrezistentlik rivojlanishining asosiy patogenetik mexanizmlari quyidagi jadvalda tizimlashtirilgan.*

Patogenetik omil	Asosiy hujayra/to'qima darajasidagi o'zgarish	Insulin signalizatsiyasiga ta'siri	Natijaviy metabolik buzilish
Visseral yog' to'qimasi ortishi	Adipotsit gipertrofiyasi, makrofag infiltratsiyasi	Proyallig'lanish sitokinlari (TNF- $\alpha$ , IL-6) orqali insulin retseptor signali susayadi	Insulin sezuvchanlik pasayishi
Surunkali yallig'lanish	Past darajali tizimli inflammasiya	IRS-1 fosforlanishining buzilishi	Glyukoza utilizatsiyasi kamayishi
Erkin yog' kislotalari ortishi	Lipoliz kuchayishi, lipidlar qonda ko'payishi	Insulin signal yo'llari bloklanishi (seramid, DAG orqali)	Lipotoksiklik, giperqlikemiya
Adipokin disbalansi	Adiponektin $\downarrow$ , leptin $\uparrow$ (rezistentlik)	Insulin sezuvchanlikni pasaytiruvchi gormonal muvozanatsizlik	Energetik disbalans, ishtaha buzilishi
Oksidlovchi stress	ROS ortishi, antioksidant tizim susayishi	Retseptor va signal oqsillar shikastlanishi	Mitoxondrial disfunktsiya
Endoplazmatik retikulum stressi	Oqsil noto'g'ri yig'ilishi	Stress kinazalar faollashuvi	$\beta$ -hujayra disfunktsiyasi
Ichak mikrobiota buzilishi	Disbioz, endotoksinemiya	Yallig'lanish yo'llari faollashuvi	Insulin rezistentlik kuchayishi
$\beta$ -hujayra zo'riqishi	Giperinsulinemiya bosqichi	Kompensator insulin sekretsiyasi	Keyinchalik $\beta$ -hujayra charchashi

Oxirgi yillarda oksidlovchi stressning insulinrezistentlik patogenezidagi ahamiyati keng o'rganilmoqda. Semizlik sharoitida hujayralarda erkin radikallar hosil bo'lishi ortadi hamda antioksidant himoya tizimi zaiflashadi. Reaktiv kislorod shakllari hujayra membranalari lipidlarini oksidlab, retseptor oqsillari va ferment tizimlariga zarar yetkazadi. Mitoxondriyalarda energiya hosil bo'lishining buzilishi ATP sintezining kamayishiga olib keladi. Shu bilan birga, oksidlovchi stress insulin signalizatsiyasi komponentlarining funksional faolligini susaytiradi. Natijada glyukoza ning utilizatsiyasi kamayib, giperglikemiya rivojlanadi. Endoplazmatik retikulum stressi ham semizlik bilan bog'liq metabolik buzilishlarning muhim komponentlaridan biri hisoblanadi. Ortiqcha oziq moddalar oqimi va lipidlar to'planishi oqibatida oqsil sintezi va ularning to'g'ri yig'ilishi jarayoni buziladi. Endoplazmatik retikulumda noto'g'ri shakllangan oqsillarning to'planishi hujayra stress reaksiyalarini faollashtiradi. Bu esa yallig'lanish signal yo'llarining kuchayishiga hamda insulin retseptorlarining sezuvchanligi pasayishiga sabab bo'ladi. Uzoq davom etuvchi retikulyar stress pankreatik  $\beta$ -hujayralarning apoptoziga olib kelishi mumkin. Semizlikda ichak mikrobiotasining o'zgarishi ham metabolik buzilishlar rivojlanishida muhim omil sifatida qaralmoqda. Disbioz natijasida ichak devori o'tkazuvchanligi ortadi va bakterial endotoksinlar qonga o'tadi. Endotoksinemiya esa surunkali yallig'lanish reaksiyasini kuchaytirib, insulin signalizatsiyasiga salbiy ta'sir ko'rsatadi. Bundan tashqari, ichak mikroflorasining ayrim metabolitlari yog' va uglevod almashinuvini boshqaruvchi gormonal tizimlarga ta'sir qilishi aniqlangan. Kompensator giperinsulinemiya insulinrezistentlikning dastlabki bosqichlarida muhim moslashuv mexanizmi sifatida namoyon bo'ladi.  $\beta$ -hujayralar qondagi glyukoza miqdorini me'yorda ushlab turish uchun insulin sekretsiasini kuchaytiradi. Biroq uzoq davom etuvchi metabolik zo'riqish  $\beta$ -hujayralarning funksional zaxirasini kamaytiradi. Ularning sekretor faolligi pasayishi natijasida qandli diabetning 2-turi rivojlanadi. Shu bilan birga, giperinsulinemiya arterial gipertenziya, natriy va suv retensiyasi hamda simpatik nerv tizimi faollashuviga sabab bo'ladi. Klinik kuzatuvlar abdominal semizlik insulinrezistentlik bilan eng kuchli bog'liq ekanligini ko'rsatmoqda. Visseral yog' to'qimasi metabolik jihatdan faol bo'lib, katta miqdorda erkin yog' kislotalari va proyallig'lanish mediatorlarini ishlab chiqaradi. Shu sababli bel atrofi kengligi va tana massasi indeksi metabolik xavfni baholovchi muhim ko'rsatkichlardan biri hisoblanadi. Ayniqsa, jismoniy faollikning kamayishi, yuqori kaloriyalı ovqatlanish va surunkali stress semizlik va insulinrezistentlik rivojlanishini tezlashtiradi. Semizlik bilan bog'liq insulinrezistentlik organizmning ko'plab tizimlariga salbiy ta'sir ko'rsatadi. Yurak-qon tomir tizimida ateroskleroz, arterial gipertenziya va yurak yetishmovchiligi rivojlanish xavfi ortadi. Jigarda alkogolsiz yog'li gepatoz va steatogepatit shakllanishi mumkin. Reproduktiv tizimda esa gormonal disbalans, bepushtlik va polikistoz tuxumdon sindromi kuzatiladi. Shu bilan birga, insulinrezistentlik surunkali yallig'lanish va proliferativ

jarayonlar orqali ayrim onkologik kasalliklar rivojlanish xavfini ham oshiradi. Hozirgi vaqtda semizlik va insulinrezistentlikni davolashda kompleks yondashuv muhim ahamiyatga ega. Ratsional ovqatlanish, jismoniy faollikni oshirish va tana vaznini kamaytirish insulin sezuvchanligini yaxshilashning asosiy usullari hisoblanadi. Metformin, GLP-1 retseptor agonistlari va insulin sezuvchanligini oshiruvchi boshqa preparatlar metabolik buzilishlarni korreksiya qilishda keng qo'llanilmoqda. Shu bilan birga, antioksidant terapiya va yallig'lanishga qarshi strategiyalar insulinrezistentlikning molekulyar mexanizmlariga ta'sir ko'rsatish imkonini beradi. Semizlikda insulinrezistentlik rivojlanishining mexanizmlarini chuqur o'rganish metabolik sindrom va qandli diabetning erta profilaktikasini ishlab chiqishda muhim ahamiyat kasb etadi. Mazkur patologik jarayonning molekulyar-biokimyoviy asoslarini aniqlash individual davolash strategiyalarini takomillashtirish hamda metabolik kasalliklar bilan bog'liq asoratlarni kamaytirishda katta ilmiy-amaliy istiqbollarga ega.

**Muhokama:** Semizlik va insulinrezistentlik o'rtasidagi o'zaro bog'liqlik zamonaviy metabolik tibbiyotning eng murakkab va ko'p omilli muammolaridan biri hisoblanadi. Olingan ma'lumotlar shuni ko'rsatadiki, insulinrezistentlik faqatgina glyukoza almashinuvining buzilishi emas, balki yog' to'qimasi, jigar, skelet mushaklari va endokrin tizimlar o'rtasidagi murakkab o'zaro aloqalarning natijasi sifatida shakllanadi. Ayniqsa, visseral semizlikning metabolik jihatdan faol bo'lishi va uning endokrin organ sifatida ishlashi insulin signalizatsiyasining buzilishida markaziy rol o'ynaydi. Adabiyotlarda keltirilgan ma'lumotlar bilan solishtirganda, semizlikda adipotsitlar gipertrofiyasi va gipoksiyasi yallig'lanish jarayonlarini faollashtirishi asosiy patogenetik mexanizmlardan biri sifatida e'tirof etiladi. Ushbu jarayon natijasida TNF- $\alpha$ , IL-6 va boshqa proyallig'lanish sitokinlarining ortishi insulin retseptor substratlarining funksional faolligini pasaytiradi. Bu esa insulin signalining hujayra ichiga uzatilishini izdan chiqarib, glyukozaning mushak va yog' hujayralariga kirishini cheklaydi. Natijada kompensator giperinsulinemiya shakllanadi, biroq vaqt o'tishi bilan  $\beta$ -hujayralar funksional zaxirasi kamayadi. Semizlikda erkin yog' kislotalarining ortishi ham insulinrezistentlik patogenezida muhim ahamiyatga ega. Lipotoksik ta'sir natijasida jigar va mushak hujayralarida diatsilglitserol va seramidlar to'planadi, bu esa insulin signal yo'llarining bloklanishiga olib keladi. Mazkur mexanizm klinik amaliyotda jigar steatozi va 2-tip qandli diabet rivojlanishi bilan bevosita bog'liq ekanligini ko'rsatadi. Shu jihatdan semizlikni faqat energetik ortiqcha holat emas, balki tizimli metabolik yallig'lanish kasalligi sifatida baholash ilmiy jihatdan asoslangan. Adipokinlar disbalansi insulinrezistentlik rivojlanishida markaziy o'rin egallaydi. Adiponektin miqdorining kamayishi insulin sezuvchanligini pasaytirsam, leptin rezistentligi markaziy nerv tizimida energetik balansni boshqarish mexanizmlarini izdan chiqaradi. Shu bilan birga, rezistin va boshqa yallig'lanish mediatorlari insulin signalizatsiyasini susaytirib, metabolik buzilishlarni chuqurlashtiradi. Bu holat semizlik va

insulinrezistentlik o'rtasidagi patologik "yopiq doira"ni shakllantiradi. So'nggi yillarda olib borilgan tadqiqotlar oksidlovchi stress va mitoxondrial disfunktsiyaning insulinrezistentlik rivojlanishidagi ahamiyatini yanada keng yoritib bermoqda. Semizlik sharoitida reaktiv kislorod turlari ortishi hujayra membranalari va oqsillar strukturasi shikastlaydi, natijada insulin signalizatsiyasi samaradorligi kamayadi. Mitoxondrial energiya ishlab chiqarishning buzilishi esa yog' kislotalari oksidlanishini pasaytirib, hujayra ichida lipid to'planishini kuchaytiradi. Ushbu jarayonlar metabolik disfunktsiyaning chuqurlashishiga olib keladi. Endoplazmatik retikulum stressi ham insulinrezistentlik patogenezida muhim o'rin tutadi. Oqsillar yig'ilishidagi buzilishlar hujayra ichki stress javoblarini faollashtiradi va yallig'lanish signal yo'llarini kuchaytiradi. Bu holat, ayniqsa, pankreatik  $\beta$ -hujayralarda sezilarli bo'lib, ularning apoptozi va insulin sekretsiyasi pasayishiga olib keladi. Natijada metabolik kompensatsiya mexanizmlari izdan chiqadi. Ichak mikrobiotasining o'zgarishi ham semizlik bilan bog'liq insulinrezistentlik rivojlanishida yangi muhim yo'nalish sifatida qaralmoqda. Disbioz natijasida ichak devori o'tkazuvchanligi ortadi va endotoksinlar sistemik qon aylanishiga o'tadi. Bu esa surunkali past darajali yallig'lanishni kuchaytirib, insulin signalizatsiyasini yanada susaytiradi. Shu sababli ichak mikrobiotasi metabolik kasalliklarning muhim patogenetik bo'g'ini sifatida e'tirof etilmoqda. Klinik nuqtai nazardan semizlik darajasi va insulinrezistentlik o'rtasida to'g'ridan-to'g'ri korrelyatsiya mavjud. Ayniqsa, abdominal semizlik metabolik xavfning eng yuqori shakli hisoblanadi. Tana massasi indeksi ortishi bilan insulin sezuvchanlik pasayadi, glyukozaning periferik utilizatsiyasi susayadi va metabolik sindrom rivojlanish ehtimoli oshadi. Bu esa 2-tip qandli diabet, yurak-qon tomir kasalliklari va jigar patologiyalarining rivojlanishiga zamin yaratadi. Shunday qilib, semizlikda insulinrezistentlik rivojlanishi ko'p bosqichli, murakkab va o'zaro bog'langan patogenetik mexanizmlar orqali yuzaga keladi. Ushbu jarayonni faqat bir yo'nalishli emas, balki tizimli metabolik buzilish sifatida ko'rib chiqish lozim. Bu esa profilaktika va davolash strategiyalarini ishlab chiqishda kompleks yondashuv zarurligini tasdiqlaydi.

**Xulosa va takliflar:** Semizlik fonida insulinrezistentlik rivojlanishi murakkab, ko'p bosqichli va polietiologik metabolik jarayon bo'lib, uning asosida yog' to'qimasining endokrin faollashuvi, surunkali past darajali yallig'lanish, lipid va uglevod almashinuvining buzilishi hamda hujayraviy signalizatsiya yo'llarining disfunktsiyasi yotadi. O'tkazilgan tahlillar shuni ko'rsatadiki, visseral yog' to'qimasi faqat energiya depozit organi emas, balki adipokinlar, sitokinlar va biofaol mediatorlar orqali tizimli metabolik regulyatsiyada faol ishtirok etuvchi endokrin organ sifatida ahamiyat kasb etadi. Aynan ushbu o'zgarishlar insulin retseptor signal yo'llarining susayishiga va periferik to'qimalarda glyukoza utilizatsiyasining buzilishiga olib keladi. Insulinrezistentlikning rivojlanishida erkin yog' kislotalari ortishi, lipotoksiklik, mitoxondrial disfunktsiya va oksidlovchi stress asosiy patogenetik mexanizmlar sifatida ajralib turadi. Ushbu omillar

hujayra ichki metabolizmini izdan chiqarib, insulin signal uzatilishining turli bosqichlarida to'siqlar hosil qiladi. Natijada kompensator giperinsulinemiya rivojlanadi, biroq uzoq muddat davom etuvchi metabolik stress pankreatik  $\beta$ -hujayralarning funksional zaxirasini kamaytiradi va 2-tip qandli diabet shakllanishiga olib keladi. Shuningdek, semizlikda kuzatiladigan endoplazmatik retikulum stressi va ichak mikrobiotasi disbalansi insulinrezistentlik patogenezida yangi va muhim yo'nalishlar sifatida e'tirof etilmoqda. Ushbu mexanizmlar yallig'lanish jarayonlarini kuchaytirib, metabolik buzilishlarning surunkali kechishini ta'minlaydi. Shu sababli semizlikni faqat ortiqcha tana vazni sifatida emas, balki kompleks metabolik sindrom komponenti sifatida baholash ilmiy va klinik jihatdan muhimdir. Klinik kuzatuvlar va eksperimental ma'lumotlar semizlik darajasi ortishi bilan insulin sezuvchanlikning sezilarli darajada pasayishini tasdiqlaydi. Ayniqsa, abdominal semizlik metabolik xavfning eng yuqori shakli bo'lib, yurak-qon tomir kasalliklari, arterial gipertenziya, dislipidemiya va jigar steatozi bilan chambarchas bog'liqdir. Shu bois insulinrezistentlikni erta aniqlash va uning rivojlanish mexanizmlarini chuqur o'rganish klinik amaliyotda katta ahamiyatga ega. Taklif sifatida quyidagilarni ta'kidlash mumkin: semizlik bilan og'riqan bemorlarda insulinrezistentlikni erta bosqichda aniqlash uchun HOMA-IR indeksi, glyukozaga tolerantlik testi va lipid profili muntazam monitoring qilinishi lozim. Bundan tashqari, visseral yog' to'qimasi miqdorini baholash uchun instrumental diagnostika usullaridan (ultratovush, KT, MRT) foydalanish tavsiya etiladi. Profilaktik jihatdan esa hayot tarzini o'zgartirish — kaloriyaga cheklangan ratsional ovqatlanish, jismoniy faollikni oshirish va tana vaznini nazorat qilish eng samarali choralardan biri hisoblanadi. Farmakologik yondashuvda insulin sezuvchanligini oshiruvchi preparatlar, lipid almashuvini korreksiya qiluvchi vositalar hamda yallig'lanishga qarshi terapiya kompleks tarzda qo'llanilishi maqsadga muvofiqdir. Shuningdek, so'nggi yillarda adipokinlar va ichak mikrobiotasi bilan bog'liq terapiya yo'nalishlari istiqbolli ilmiy yo'nalish sifatida rivojlanmoqda. Genetik va molekulyar markerlar asosida individual yondashuvni shakllantirish esa personalizatsiyalangan tibbiyot tamoyillarini joriy etishga imkon beradi. Umuman olganda, semizlikda insulinrezistentlik rivojlanishining patogenetik mexanizmlarini chuqur o'rganish metabolik kasalliklarning erta diagnostikasi, profilaktikasi va samarali davolash strategiyalarini ishlab chiqishda muhim ilmiy-amaliy ahamiyat kasb etadi. Kompleks yondashuv asosida olib borilgan tadqiqotlar kelgusida qandli diabet va metabolik sindromning global yukini kamaytirishga xizmat qiladi.

## FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR

1. Alberti K.G.M.M., Zimmet P., Shaw J. *Metabolic syndrome – a new world-wide definition*. Lancet. 2005. pp. 1059–1062. Elsevier.

2. DeFronzo R.A. *Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus*. Medical Clinics of North America. 2004. pp. 1–34. W.B. Saunders.
3. Hotamisligil G.S. *Inflammation and metabolic disorders*. Nature. 2006. pp. 860–867. Nature Publishing Group.
4. Samuel V.T., Shulman G.I. *Mechanisms for insulin resistance: common threads and missing links*. Cell. 2012. pp. 852–871. Elsevier.
5. Kahn S.E., Hull R.L., Utzschneider K.M. *Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes*. Nature. 2006. pp. 840–846. Nature Publishing Group.
6. World Health Organization. *Obesity and overweight: global report*. WHO Press, Geneva. 2022. pp. 15–78.
7. Ziyodullayev Sh.Sh. *Endokrinologiya asoslari*. Toshkent: Abu Ali ibn Sino nomidagi nashriyot, 2020. pp. 210–245.
8. Karimov M.A., Raximova N.N. *Metabolik sindrom va insulinrezistentlik*. Toshkent: Tibbiyot nashriyoti, 2021. pp. 98–130.
9. Saltiel A.R., Kahn C.R. *Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism*. Nature. 2001. pp. 799–806. Nature Publishing Group.
10. Petersen M.C., Shulman G.I. *Mechanisms of insulin action and insulin resistance*. Physiological Reviews. 2018. pp. 1–45. American Physiological Society.
11. Bays H.E. *Adiposopathy: is “sick fat” a cardiometabolic disease?*. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2014. pp. 115–122. Endocrine Society.
12. Askarov A.A., Yusupova D.T. *Ichki kasalliklar propedevtikasi*. Toshkent: Tibbiyot nashriyoti, 2019. pp. 332–360.