

**Марков Олег Александрович**, студент,  
ФГБОУ ВО «Уральский государственный  
медицинский университет» Минздрава России

**Вечкаева Ирина Викторовна**,  
доцент, кандидат медицинских наук,  
ФГБОУ ВО «Уральский государственный  
медицинский университет» Минздрава России

## **ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ: МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСНОВЫ И РОЛЬ В ПАНДЕМИИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

**Аннотация.** В обзоре рассмотрены современные данные об этиологии и молекулярных механизмах инсулинорезистентности (липотоксичность, хроническое воспаление, митохондриальная дисфункция), её системные последствия и современные подходы к диагностике и патогенетической терапии. Показана ключевая роль инсулинорезистентности в развитии пандемии метаболических заболеваний.

**Ключевые слова:** Инсулинорезистентность, молекулярные механизмы, метаболическое воспаление, липотоксичность, сигнальные пути, дисфункция жировой ткани.

### **Введение.**

#### **1. Определение инсулинорезистентности (согласно современным представлениям)**

Инсулинорезистентность (ИР) определяется как снижение биологического ответа инсулинозависимых тканей (скелетных мышц, жировой ткани, гепатоцитов) на стимуляцию инсулином при сохранении или повышении его концентрации в крови [1]. Данное состояние является ключевым звеном в патогенезе сахарного диабета 2 типа (СД2), ожирения, метаболического синдрома, неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и сердечно-сосудистых заболеваний [3].

#### **2. Место в структуре метаболических заболеваний и актуальность**

Распространенность ИР среди взрослого населения мира варьирует в широких пределах – от 16% до 47%, что позволяет рассматривать ее как одно из самых частых метаболических нарушений [2]. По данным Международной диабетической федерации, более 537 миллионов взрослых живут с диабетом, причем подавляющее большинство случаев СД2 ассоциировано с ИР [4]. Термин «диабетическое ожирение», введенный в начале 2000-х годов, отражает неразрывную синдемическую связь между избыточным накоплением жировой ткани и нарушением углеводного обмена [5]. Согласно прогнозам World Obesity Atlas, к 2030 году около 50% взрослого населения планеты будет иметь индекс массы тела (ИМТ) 30 кг/м<sup>2</sup> и выше [6]. Пандемия COVID-19 дополнительно обострила эту проблему, выявив, что неблагоприятные исходы инфекции достоверно выше у пациентов с ожирением и метаболическими нарушениями [7].

#### **3. Цель и задачи статьи**

Цель данной работы – систематизировать современные данные о молекулярных механизмах развития инсулинорезистентности – от дефектов на рецепторном уровне до системных последствий дисфункции жировой ткани, хронического воспаления и липотоксичности, а также представить классификацию ИР по этиопатогенетическому принципу и проанализировать принципы диагностики и патогенетической терапии ИР-ассоциированных состояний.



## **II. Этиология (причины и условия возникновения)**

### **1. Генетическая предрасположенность**

Инсулинорезистентность имеет полигенную природу и ассоциирована с полиморфизмами генов, участвующих в передаче инсулинового сигнала, метаболизме липидов и регуляции воспаления. Ключевыми генами-кандидатами являются TCF7L2, PPARG, KCNJ11, FTO, MC4R, а также гены, регулирующие секрецию инсулина и чувствительность тканей к гормону [8, 9]. Важным патофизиологическим аспектом является этническая гетерогенность: у представителей южноазиатских популяций ИР развивается при более низком ИМТ, что свидетельствует о генетически детерминированных особенностях метаболизма [28].

### **2. Триггерные факторы (согласно современным концепциям)**

К основным триггерным факторам развития ИР относят:

1) Факторы образа жизни: гиподинамия, высококалорийное питание с избытком насыщенных жиров и простых углеводов, хронический стресс, нарушение циркадных ритмов [17].

2) Перинатальные факторы: внутриутробная задержка роста, низкая масса тела при рождении, курение матери во время беременности, ожирение матери [5].

3) Эндокринные нарушения: гиперандрогения (синдром поликистозных яичников), гипотиреоз, гиперкортицизм [15].

4) Медикаментозные факторы: глюкокортикоиды, антипсихотики, некоторые антиретровирусные препараты [15].

5) Эпигенетические изменения: модификации ДНК и гистонов, индуцированные неблагоприятными факторами внешней среды и передающиеся последующим поколениям [25].

## **III. Патогенез (механизмы развития)**

### **1. Структура и функции инсулинового рецептора**

Инсулин представляет собой пептидный гормон, состоящий из 51 аминокислоты и содержащий А-цепь (21 аминокислота) и В-цепь (30 аминокислот), соединенных дисульфидными мостиками. Секретируемый  $\beta$ -клетками островков Лангерганса в ответ на повышение уровня глюкозы, инсулин связывается со специфическим рецептором на плазматической мембране клеток-мишеней, инициируя каскад внутриклеточных сигнальных событий [8].

Инсулиновый рецептор относится к семейству рецепторных тирозинкиназ и представляет собой гетеротетрамерный гликопротеин, состоящий из двух внеклеточных  $\alpha$ -субъединиц (отвечающих за связывание лиганда) и двух трансмембранных  $\beta$ -субъединиц (обладающих тирозинкиназной активностью). Связывание инсулина индуцирует конформационные изменения, приводящие к аутофосфорилированию  $\beta$ -субъединиц и активации их киназной функции [9].

### **2. Ключевые сигнальные пути**

Активированный инсулиновый рецептор фосфорилирует белки-субстраты, главным образом IRS-1 и IRS-2, создавая на них фосфотирозиновые участки. Эти участки служат местом связывания для различных сигнальных молекул, включая фосфатидилинозитол-3-киназу (PI3K) [10]. PI3K катализирует образование фосфатидилинозитол-3,4,5-трифосфата (PIP3), который активирует протеинкиназу В (Akt) путем фосфорилирования киназой PDK1. Akt является центральной сигнальной молекулой, опосредующей большинство метаболических эффектов инсулина [11].

Основные функции Akt включают [8-11]:

1) Регуляция транспорта глюкозы: в скелетных мышцах и жировой ткани Akt стимулирует транслокацию транспортера глюкозы GLUT4 из внутриклеточных везикул к плазматической мембране.



2) Стимуляция синтеза гликогена: Akt фосфорилирует и инактивирует киназу гликогенсинтазы-3 (GSK-3), что приводит к активации гликогенсинтазы.

3) Подавление глюконеогенеза: в гепатоцитах Akt фосфорилирует транскрипционный фактор FOXO1, вызывая его экспорт из ядра и снижая экспрессию генов ключевых ферментов глюконеогенеза.

4) Регуляция липидного обмена: Akt активирует фактор транскрипции SREBP-1c, усиливающий экспрессию генов липогенных ферментов, и ингибирует липолиз путем активации фосфодиэстеразы 3B [12].

5) Контроль синтеза белка: через активацию mTORC1 путем фосфорилирования и инактивации его ингибиторов TSC2 и PRAS40 [8].

В отличие от инсулин-зависимого пути PI3K/Akt, AMP-активируемая протеинкиназа (AMPK) функционирует как сенсор энергетического статуса клетки и активируется при повышении соотношения АМФ/АТФ в условиях энергетического дефицита [13]. В контексте инсулинорезистентности AMPK играет протективную роль, поскольку ее активация стимулирует окисление жирных кислот в митохондриях, усиливает транслокацию GLUT4 и подавляет липогенез в печени. В условиях хронической гиперинсулинемии и перегрузки нутриентами активность AMPK снижается, что способствует прогрессированию метаболической дисфункции [13, 14].

### **3. Молекулярные механизмы развития инсулинорезистентности**

Инсулинорезистентность возникает в результате сбоя на разных уровнях трансдукции инсулинового сигнала [15]. На пререцепторном уровне выделяют структурные аномалии молекулы инсулина, появление антител к гормону или его рецептору, а также ускоренный распад инсулина. На уровне рецептора к нарушениям приводят: снижение количества рецепторов на поверхности клеток (down-регуляция) вследствие хронической гиперинсулинемии, нарушение тирозинкиназной активности  $\beta$ -субъединицы, а также повышенное сериновое фосфорилирование рецептора, ингибирующее его активность [15].

Ключевую роль в развитии ИР играют пострецепторные дефекты, в частности, дисрегуляция белков семейства IRS. В норме сигнальная функция IRS-1 требует фосфорилирования по тирозиновым остаткам. При инсулинорезистентности происходит чрезмерное фосфорилирование IRS-1 по сериновым остаткам (Ser307, Ser636), что препятствует взаимодействию IRS с инсулиновым рецептором, ускоряет деградацию белка и превращает IRS в ингибитор сигнального каскада [16]. Сериновое фосфорилирование IRS-1 осуществляется несколькими киназами (JNK, IKK $\beta$ , PKC $\theta$  и S6K1), которые активируются в условиях избытка питательных веществ и воспаления [17].

### **4. Роль липотоксичности**

Избыточное отложение жиров в тканях, не предназначенных для их хранения (таких как миокард, гепатоциты и мышечные волокна), запускает процессы липотоксического повреждения. Ключевыми медиаторами этого процесса выступают диацилглицеролы (ДАГ) и церамиды. ДАГ инициируют сигнальные каскады через активацию протеинкиназы C (PKC $\epsilon$  в печени и PKC $\theta$  в мускулатуре), что ведет к прямому сериновому фосфорилированию субстрата инсулинового рецептора IRS-1, блокируя передачу сигнала [18]. В свою очередь, церамиды подавляют инсулиновый ответ, препятствуя транслокации и активации ключевой киназы Akt, усиливая воспалительные реакции и способствуя сбоям в работе митохондрий [19]. Например, в клетках сердечной мышцы аккумуляция церамидов в сочетании с усиленным окислением жирных кислот снижает эффективность энергетического обмена, что является одним из патогенетических механизмов развития диабетической кардиомиопатии [20].



### **5. Митохондриальная дисфункция**

В условиях перегрузки нутриентами митохондрии претерпевают структурные и функциональные изменения: снижается эффективность окислительного фосфорилирования, увеличивается продукция активных форм кислорода (АФК), повреждается митохондриальная ДНК, нарушается динамика митохондрий [20, 21]. Митохондриальная дисфункция создает порочный круг: АФК активируют провоспалительные пути и сериновые киназы, усугубляя ИР, а ИР дополнительно нарушает функцию митохондрий [20].

### **6. Хроническое воспаление и иммунометаболические нарушения**

Центральную роль в патогенезе инсулинорезистентности играет хроническое системное воспаление, неизбежно сопутствующее ожирению. В висцеральной жировой ткани этот процесс характеризуется значительной инфильтрацией макрофагами, при этом их функциональный профиль смещается с противовоспалительного (M2) на провоспалительный (M1) [22]. Активированные M1-макрофаги высвобождают каскад провоспалительных цитокинов, включая TNF- $\alpha$ , IL-6 и IL-1 $\beta$ . Эти медиаторы, в свою очередь, запускают внутриклеточные сигнальные пути JNK и IKK $\beta$ /NF- $\kappa$ B, которые непосредственно нарушают передачу инсулинового сигнала, катализируя ингибирующее сериновое фосфорилирование субстрата инсулинового рецептора IRS-1 [23].

В условиях липотоксичности (избытка насыщенных жирных кислот и церамидов) и накопления кристаллов холестерина происходит активация NLRP3-инфламмосомы, что приводит к секреции активного IL-1 $\beta$ . Последний не только поддерживает локальное воспаление в жировой ткани, но и оказывает прямое цитотоксическое действие на  $\beta$ -клетки островков Лангерганса, способствуя их апоптозу [24]. Одновременно перегрузка эндоплазматического ретикулума нутриентами индуцирует его стресс и разворачивает адаптивный ответ UPR, который при хронической стимуляции трансформируется в проапоптотический и провоспалительный сигналинг [25].

В патогенезе инсулинорезистентности всё большее значение придается дисфункции ассоциированных с митохондриями мембран ЭПР (МММ). Именно согласованная работа и тесное взаимодействие этих двух органелл критически важны для передачи сигнала инсулина. При ожирении целостность и функция МММ нарушаются, что приводит к сбоям в обмене кальция между органеллами и, как следствие, усугубляет метаболический дисбаланс [26].

### **7. Дисфункция жировой ткани**

Патофизиологическая перестройка жировой ткани при ожирении лежит в основе системной инсулинорезистентности. Изменение фенотипа адипоцитов, их гипертрофия и связанная с этим гипоксия иницируют провоспалительные сигнальные пути. Следствием данных процессов выступает нарушение эндокринной функции жировой ткани – адипокиновый дисбаланс, при котором снижение концентрации инсулин-сенсibiliзирующего адипонектина сочетается с гиперпродукцией лептина и формированием лептинорезистентности, что замыкает порочный круг метаболических нарушений [27].

### **8. Системные проявления и органые последствия**

Патофизиологические последствия инсулинорезистентности реализуются на уровне всех инсулинозависимых тканей, формируя полиорганную дисфункцию [17].

Скелетная мускулатура. Являясь основным потребителем глюкозы в постпрандиальном периоде (до 80%), мышечная ткань первой отражает метаболические сбои. В условиях ИР нарушается ключевой этап утилизации глюкозы – транслокация транспортера GLUT4 к клеточной мембране. Параллельно угнетаются процессы синтеза гликогена и  $\beta$ -окисления жирных кислот. Патогенетически значимым является феномен внутримиоцеллюлярной липидной аккумуляции: степень накопления липидов в мышечных волокнах коррелирует с тяжестью ИР более тесно, чем общие показатели ожирения [17].



**Печень.** В гепатоцитах ИР приобретает парадоксальный характер, известный как «селективная» печеночная резистентность. Нарушается способность инсулина подавлять глюконеогенез, что ведет к неконтролируемой продукции глюкозы печенью и усугублению гипергликемии. При этом липогенное действие гормона (стимуляция *de novo* липогенеза через фактор SREBP-1c) сохраняется или даже усиливается. Такая дискоординация метаболических путей создает условия для накопления триглицеридов в гепатоцитах, инициируя развитие стеатоза и прогрессирование неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) [12].

**Сердечно-сосудистая система.** ИР выступает в роли интегрального фактора агрессии для сосудистого русла и миокарда. Системные метаболические нарушения инициируют каскад атерогенных реакций: развивается эндотелиальная дисфункция, активируются провоспалительные сигнальные пути в сосудистой стенке, формируется атерогенная дислипидемия и состояние гиперкоагуляции. На уровне миокарда сочетанное воздействие гипергликемии и ИР индуцирует оксидативный стресс, запускает процессы фиброобразования и апоптоза кардиомиоцитов. Совокупность этих изменений лежит в основе ремоделирования сердечной мышцы и формирования диабетической кардиомиопатии [20].

**Поджелудочная железа.** Взаимоотношения между инсулинрезистентными тканями и  $\beta$ -клетками островков Лангерганса проходят две стадии. На начальном этапе, в рамках компенсаторной реакции,  $\beta$ -клетки усиливают секрецию инсулина для преодоления тканевой резистентности. Однако хроническая гиперстимуляция в условиях липотоксического воздействия и системного воспаления приводит к истощению секреторного резерва, запуску апоптоза  $\beta$ -клеток и, как следствие, клинической манифестации сахарного диабета 2 типа (СД2) [24].

#### **IV. Диагностика (согласно современным рекомендациям)**

##### **1. Клинические критерии и группы риска**

Диагностика инсулинорезистентности базируется на выявлении клинических и лабораторных признаков, входящих в состав метаболического синдрома [15]. К ключевым критериям относят:

- 1) Абдоминальное ожирение (окружность талии  $\geq 94$  см у мужчин,  $\geq 80$  см у женщин).
- 2) Артериальная гипертензия ( $\geq 130/85$  мм рт. ст.).
- 3) Дислипидемия (триглицериды  $\geq 1,7$  ммоль/л, холестерин липопротеидов высокой плотности  $< 1,0$  ммоль/л у мужчин,  $< 1,3$  ммоль/л у женщин).
- 4) Нарушения углеводного обмена (нарушенная гликемия натощак, нарушенная толерантность к глюкозе, СД2).

##### **2. Лабораторная диагностика**

Лабораторное подтверждение ИР включает определение уровня глюкозы и инсулина с расчетом индексов [8, 15]:

- 1) Глюкоза крови: натощак, пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ).
- 2) Инсулин: базальный уровень, индексы (НОМА-IR, QUICKI).  $\text{НОМА-IR} = (\text{глюкоза натощак (ммоль/л)} \times \text{инсулин натощак (мкЕд/мл)}) / 22,5$ . Значение  $\text{НОМА-IR} > 2,5-2,7$  свидетельствует о наличии ИР.
- 3) Липидный профиль: общий холестерин, ЛПНП, ЛПВП, триглицериды.
- 4) Маркеры воспаления: высокочувствительный С-реактивный белок (СРБ), IL-6, TNF- $\alpha$  (в исследовательских целях) [7, 23].
- 5) Адипокины: адипонектин (снижен), лептин (повышен) – в исследовательских целях [27].

##### **3. Инструментальная диагностика**

Для количественной оценки ИР и выявления органических осложнений используются следующие методы [8, 20]:



1) Эугликемический гиперинсулинемический клэмп – «золотой стандарт» количественной оценки ИР (в научных исследованиях).

2) Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (DXA) – оценка распределения жировой ткани.

3) УЗИ печени – выявление стеатоза.

4) Эластометрия печени – оценка фиброза при НАЖБП.

5) Эхокардиография – оценка диастолической дисфункции при диабетической кардиомиопатии [20].

#### **4. Индексы и шкалы**

Для скрининга и оценки тяжести ИР используются следующие индексы [8, 15]:

1) НОМА-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance).

2) QUICKI (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index).

3) Индекс Matsuda (по данным ПГТТ).

4) Шкала METS-IR (Metabolic Score for Insulin Resistance) для скрининга в популяции.

### **V. Принципы патогенетической терапии (согласно современным рекомендациям)**

#### **1. Терапевтические стратегии с позиций патогенеза**

Углубленное изучение молекулярных основ инсулинорезистентности создает фундамент для разработки патогенетически обоснованных подходов к терапии [13, 29].

Модификация образа жизни. Базисным компонентом профилактики и коррекции ИР служит регулярная физическая активность и ограничение калорийности питания. Их положительное влияние опосредовано активацией АМПК, улучшением функционального состояния митохондрий и ослаблением системного воспалительного ответа [13].

Метформин. Является базисным препаратом для коррекции ИР. Механизм действия связан с активацией АМПК, подавлением глюконеогенеза в печени и улучшением периферической утилизации глюкозы [8, 10].

Тиазолидиндионы (пиоглитазон). Агонисты PPAR $\gamma$  увеличивают чувствительность жировой ткани и мышц к инсулину, снижают липотоксичность [8].

Агонисты рецепторов GLP-1 (лираглутид, семаглутид и др.). Среди фармакологических средств особое место занимают агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1), появление которых существенно изменило подходы к ведению пациентов с ожирением и сахарным диабетом 2 типа. Механизм их действия выходит за рамки снижения массы тела и контроля гликемии: препараты этой группы реализуют прямое противовоспалительное действие через подавление сигнальных путей NF- $\kappa$ B и JNK, ингибирование сборки NLRP3-инфламмосомы и снижение секреции провоспалительных цитокинов [29].

Ингибиторы SGLT2 (эмпаглифлозин, дапаглифлозин и др.). Особого внимания заслуживают ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 (SGLT2), продемонстрировавшие способность улучшать прогноз у пациентов с сердечной недостаточностью и нефропатией вне зависимости от наличия сахарного диабета. Данный эффект обусловлен комплексным воздействием на гемодинамические параметры и метаболические процессы, что открывает дополнительные перспективы для органопroteкции при ИР-ассоциированных состояниях [30].

Ингибиторы DPP-4. Повышают уровень эндогенных инкретинов, оказывают нейтральное влияние на массу тела и умеренно улучшают чувствительность к инсулину [8].

Комбинированная терапия. Позволяет достичь синергизма различных классов препаратов для воздействия на разные звенья патогенеза (инкретиновый эффект + снижение ИР + органопroteкция) [5, 29].

#### **2. Перспективные направления**

К перспективным направлениям терапии ИР относятся [24, 26, 29]:



1) Таргетная терапия воспаления: ингибиторы  $IL-1\beta$  (канакинумаб), ингибиторы JAK (тофацитиниб) – в рамках клинических исследований при ИР-ассоциированных состояниях.

2) Модуляция микробиоты: пробиотики, пребиотики, трансплантация фекальной микробиоты.

3) Генная и эпигенетическая терапия (экспериментальные подходы).

## **VI. Осложнения и прогноз**

### **1. Осложнения заболевания**

Инсулинорезистентность является универсальным патогенетическим звеном широкого спектра заболеваний [1, 3, 5]:

1) Сахарный диабет 2 типа – закономерный исход прогрессирующей ИР при истощении  $\beta$ -клеток [24].

2) Сердечно-сосудистые осложнения: инфаркт миокарда, ишемический инсульт, хроническая сердечная недостаточность [20, 30].

3) Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) с риском прогрессирования до стеатогепатита, цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы [12].

4) Хроническая болезнь почек (диабетическая нефропатия, гиперфилтрация, альбуминурия) [30].

5) Синдром поликистозных яичников и связанная с ним бесплодие [15].

6) Обструктивное апноэ сна, ассоциированное с ожирением [5].

7) Онкологические риски (рак молочной железы, колоректальный рак, рак эндометрия, гепатоцеллюлярная карцинома) [25].

### **2. Осложнения терапии**

При проведении фармакотерапии ИР-ассоциированных состояний возможны следующие нежелательные явления [8, 29, 30]:

1) Гипогликемии (особенно при сочетании с инсулином или сульфонилмочевинной).

2) Желудочно-кишечные расстройства (метформин, агонисты GLP-1).

3) Задержка жидкости, увеличение массы тела (тиазолидиндионы).

4) Риск инфекций мочевыводящих путей и генитальных грибковых инфекций (ингибиторы SGLT2).

5) Редкие случаи панкреатита (агонисты GLP-1, ингибиторы DPP-4).

6) Необходимость мониторинга функции печени, почек, витамина B12 (метформин).

### **3. Исходы и прогноз**

Факторами неблагоприятного прогноза при ИР являются высокая степень резистентности, позднее начало терапии, наличие сердечно-сосудистых осложнений, неэффективность модификации образа жизни [5, 17]. Достижение ремиссии (нормализация углеводного обмена, снижение массы тела) возможно при раннем вмешательстве и комплексном подходе. Качество жизни пациентов с ИР-ассоциированными состояниями значительно снижено вследствие коморбидности, ограничений физической активности и психосоциальных факторов [7, 24].

## **VII. Заключение**

Инсулинорезистентность представляет собой сложный, многоуровневый патофизиологический процесс, выходящий далеко за рамки простого нарушения углеводного обмена. Как показано в данном обзоре, в её основе лежит тесная интеграция сигнальных путей инсулина, липидного метаболизма, митохондриальной дисфункции и хронического воспаления, образующих порочные круги метаболических нарушений [3, 8, 17]. Критическую роль в запуске и прогрессировании инсулинорезистентности играет дисфункция жировой ткани, запускающая каскад липотоксических и провоспалительных реакций, которые нарушают работу рецепторного и пострецепторного аппарата клеток [12, 27].



Системный характер ИР объясняет её роль как универсального патогенетического звена в развитии не только сахарного диабета 2 типа, но и пандемии неалкогольной жировой болезни печени, сердечно-сосудистых заболеваний и других метаболически ассоциированных состояний [1, 4, 5]. Современное понимание молекулярных механизмов – от серинового фосфорилирования IRS-1 до активации NLRP3-инфламмосомы – обосновывает переход от симптоматической терапии к патогенетически ориентированным стратегиям [16, 24, 29].

В этом контексте особую значимость приобретают препараты с плеiotропными эффектами (агонисты GLP-1, ингибиторы SGLT2), воздействующие на ключевые звенья метаболического воспаления и энергетического дисбаланса [29, 30]. Дальнейшее изучение механизмов инсулинорезистентности, в том числе роли межорганельных взаимодействий, микробиоты и эпигенетических факторов, остается фундаментом для разработки эффективных мер профилактики и лечения, способных противостоять глобальной эпидемии метаболических заболеваний [25, 26, 28].

*Список литературы:*

1. Eckel RH, Krentz AJ, Jacob S, Libby P. Global cardiometabolic alliance: A clinical and research initiative addressing the 21st century pandemic of insulin resistance-associated disease. *Diabetes Obes Metab.* 2025;27(11):6101–6104. doi: 10.1111/dom.70033
2. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in underweight and obesity from 1990 to 2022: A pooled analysis of 3663 population-representative studies with 222 million children, adolescents, and adults. *Lancet.* 2024;403:1027–1050. doi: 10.1016/S0140-6736(23)02750-2
3. Saadati S, Godini R, Reddy A, Teede H, Mousa A. Metabolic crossroads in insulin resistance: exploring lipid dysregulation and inflammation. *Front Immunol.* 2025;16:1692742. doi: 10.3389/fimmu.2025.1692742
4. Singh SK, Menon AS. Diabetes: Unravelling the Synergistic Epidemic of Obesity and Type 2 Diabetes. *NMO J.* 2025;19(2):210–217. doi: 10.4103/JNMO.JNMO\_26\_25
5. Lingvay I, Cohen RV, Roux CWL, Sumithran P. Obesity in adults. *Lancet.* 2024;404(10456):972-987. doi: 10.1016/S0140-6736(24)01210-8
6. World Obesity Federation. World Obesity Atlas 2025 [Internet]. London: World Obesity Federation; 2025 [cited 2026 Feb 24]. Available from: <https://www.worldobesity.org/resources/atlas-2025>
7. Rohm TV, Meier DT, Olefsky JM, Donath MY. Inflammation in obesity, diabetes, and related disorders. *Immunity.* 2022;55(1):31-55. doi: 10.1016/j.immuni.2021.12.013
8. Petersen MC, Shulman GI. Mechanisms of Insulin Action and Insulin Resistance. *Physiol Rev.* 2018;98(4):2133–2223. doi: 10.1152/physrev.00063.2017
9. Haeusler RA, McGraw TE, Accili D. Biochemical and cellular properties of insulin receptor signalling. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2018;19(1):31–44. doi: 10.1038/nrm.2017.89
10. Boucher J, Kleinridders A, Kahn CR. Insulin receptor signaling in normal and insulin-resistant states. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2014;6(1):a009191. doi: 10.1101/cshperspect.a009191
11. Manning BD, Toker A. AKT/PKB Signaling: Navigating the Network. *Cell.* 2017;169(3):381–405. doi: 10.1016/j.cell.2017.04.001
12. Blüher M. Understanding Adipose Tissue Dysfunction. *J Obes Metab Syndr.* 2024;33(4):275-288. doi: 10.7570/jomes24013
13. Steinberg GR, Hardie DG. New insights into activation and function of the AMPK. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2023;24(4):255–272. doi: 10.1038/s41580-022-00547-x



14. Masenga SK, Kabwe LS, Chakulya M, Kirabo A. Mechanisms of Oxidative Stress in Metabolic Syndrome. *Int J Mol Sci.* 2023;24(9):7898. doi: 10.3390/ijms24097898
15. Neeland IJ, Lim S, Tchernof A, et al. Metabolic syndrome. *Nat Rev Dis Primers.* 2024;10(1):77. doi: 10.1038/s41572-024-00563-5
16. Copps KD, White MF. Regulation of insulin sensitivity by serine/threonine phosphorylation of insulin receptor substrate proteins IRS1 and IRS2. *Diabetologia.* 2012;55(10):2565–2582. doi: 10.1007/s00125-012-2644-8
17. Samuel VT, Shulman GI. The pathogenesis of insulin resistance: integrating signaling pathways and substrate flux. *J Clin Invest.* 2016;126(1):12-22. doi: 10.1172/JCI77812
18. Olivares-Vicente M, Herranz-López M, Barrajon-Catalán E, Micol V. The Interplay Between Oxidative Stress and Lipid Composition in Obesity-Induced Inflammation: Antioxidants as Therapeutic Agents in Metabolic Diseases. *Int J Mol Sci.* 2025;26(17):8544. doi: 10.3390/ijms26178544
19. Chaurasia B, Summers SA. Ceramides - Lipotoxic Inducers of Metabolic Disorders. *Trends Endocrinol Metab.* 2015;26(10):538–550. doi: 10.1016/j.tem.2015.07.006
20. Tashkandi AJ, Gorman A, McGoldrick Mathers E, et al. Metabolic and Mitochondrial Dysregulations in Diabetic Cardiac Complications. *Int J Mol Sci.* 2025;26(7):3016. Published 2025 Mar 26. doi: 10.3390/ijms26073016
21. Cho YK, Lee S, Lee J, et al. Lipid remodeling of adipose tissue in metabolic health and disease. *Exp Mol Med.* 2023;55(9):1955–1973. doi: 10.1038/s12276-023-01071-4
22. Zhang CY, Liu S, Yang M. Macrophage and inflammation in diabetes and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: From mechanisms to therapeutic strategies. *World J Diabetes.* 2025;16(9):110515. doi: 10.4239/wjd.v16.i9.110515
23. Hotamisligil GS. Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders. *Nature.* 2017;542(7640):177–185. doi: 10.1038/nature21363
24. Donath MY, Meier DT, Böni-Schnetzler M. Inflammation in the Pathophysiology and Therapy of Cardiometabolic Disease. *Endocr Rev.* 2019;40(4):1080-1091. doi: 10.1210/er.2019-00002
25. Donath MY, Drucker DJ. Obesity, diabetes, and inflammation: Pathophysiology and clinical implications. *Immunity.* 2025;58(10):2373-2382. doi: 10.1016/j.immuni.2025.09.011
26. Li X, Yang Y, Shi X, Zhang Z, Ding S. Mitochondria-Associated Membranes as Key Regulators in Cellular Homeostasis and the Potential Impact of Exercise on Insulin Resistance. *Int J Mol Sci.* 2024;25(6):3196. doi: 10.3390/ijms25063196
27. Sood A, Shore SA. Adiponectin, leptin, and resistin in asthma: basic mechanisms through population studies. *J Allergy (Cairo).* 2013;2013:785835. doi: 10.1155/2013/785835
28. Unnikrishnan R, Pradeepa R, Joshi SR, Mohan V. Type 2 Diabetes: Demystifying the Unique Ethnic and Geographic Patterns. *J Assoc Physicians India.* 2023;71(1):11–12. PMID: 37116035.
29. Ngabea MA, Dimeji IY. GLP-1 receptor agonists and inflammatory pathway modulation: Dual targeting of metabolic and immune dysfunction in insulin resistance. *Biochem Biophys Res Commun.* 2025;789:152822. doi: 10.1016/j.bbrc.2025.152822
30. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2117–2128. doi: 10.1056/NEJMoa1504720.

