

## ŞƏKƏRLİ DİABET ZAMANI İNSULİN İFRAZI VƏ REZİSTENTLİYİ

Paşayeva S.R., Qasımova F.N.\*, Mirzəzadə V.A.

Ə.Əliyev adına Azərbaycan Dövlət Həkimləri Təkmilləşdirmə İnstitutu, Terapiya kafedrası, Bakı, Azərbaycan

Bu məqalə tip 2 şəkərli diabetin (ŞD2) patogenezinə insulin rezistentliyinin və insulin sekresiyasının rolu ilə bağlı son araşdırmaları nəzərdən keçirir. İnsulin müqavimətinin və insulin çatışmazlığının inkişafına təsir edən həm genetik, həm də ətraf mühit faktorları nəzərdən keçirilmişdir. Bu icmal effektiv müalicə və profilaktika strategiyalarının işlənilməsi üçün ŞD2-nin patofiziologiyasının daha dərinə başa düşülməsinə ehtiyac olduğunu vurğulayır.

**Açar sözlər:** şəkərli diabet tip 2, β-hüceyrələr, insulin rezistentliyi, insulin ifrazı, patogenezi.

**21**-ci əsrin ən çox yayılmış xəstəliklərindən biri olan şəkərli diabet (ŞD) demək olar ki, dünya təbabətinin ciddi və problemlə sahələrindən biri olmaqla, erkən əlilliyə və yüksək ölüm hallarına gətirib çıxarır ki, bu da onu bütün ölkələrin səhiyyə sistemlərinin prioritetinə çevirir [1]. Şəkərli diabet və onun fəsadları xəstələrin həyat keyfiyyətinə ciddi təsir edərək, əlilliyə, gözlənilən, ömrün azalmasına səbəb olur və eyni zamanda cəmiyyət üçün əhəmiyyətli yük yaradır [2].

Diabetin ən çox yayılmış forması şəkərli diabet tip 2 (ŞD2) hesab olunur. Diabetli xəstələrin 90%-nə bu forma diaqnoz qoyulduğu, qalan 10%-də isə digər nadir növlər olmasına baxmayaraq, 1-ci tip diabet olduğu təxmin edilir [3]. Əgər əvvəllər diabetin bu forması həyat üçün təhlükəli ağırlaşmalar olmadığı təqdirdə yüngül hesab olunurdusa, indi ŞD2 haqqında fikirlər onun ağır, xroniki, mütərəqqi bir xəstəlik kimi tanınması istiqamətində köklü şəkildə dəyişib və sonradan ağır fəsadlarla müşayiət olunur.

Statistik göstəricilər bu problemin ciddiliyini göstərir: dünyada hər 8 saniyədə bir nəfər ŞD-dən əziyyət çəkir və hər il getdikcə artaraq 4,6 milyon xəstəyə çatır. 1 milyondan çox xəstə aşağı ətrafların amputasiyasına məruz qalır, 600 mindən çox xəstə görmə qabiliyyətini itirir və 500 minə yaxın xəstəyə terminal böyrək çatışmazlığı səbəbindən əvəzedici böyrək terapiyası tələb olunur [4].

Dünya ölkələrinin səhiyyə sistemlərinin söylərinə və diabet xəstəliyinin müalicəsi üçün çəkilən böyük xərclərə baxmayaraq, xəstəliyin epidemiyası və əlaqəli damar ağırlaşmaları (nefropatiya, retinopatiya, diabetik ayaq sindromu, böyük damarların, o cümlədən koronar və beyin damarlarının zədələnməsi) hələ də azalmayıb. ŞD-nin yüksək səviyyədə yayılmasının yaratdığı kritik vəziyyəti nəzərə alaraq, Birləşmiş Millətlər Təşkilatının (BMT) 61-ci Baş Assambleyası 20 dekabr 2006-cı ildə bütün

dünya ölkələrini bu dəhşətli xəstəliyin sürətlə yayılan epidemiyasına qarşı mübarizədə birləşməyə çağıraraq qətnamə qəbul etdi [5].

20-ci əsrin bir çox onillikləri ərzində ŞD2-nin patogenezinin iki əsas amilin birləşməsi ilə müəyyən edildiyi barədə ümumi qəbul edilmiş bir konsepsiya var idi: mədəaltı vəzinin β-hüceyrələri tərəfindən insulin ifrazının pozulması və insulinə həssas toxumaların insulinə adekvat reaksiya verə bilməməsi [6, 7]. Son zamanlarda ŞD2 əsas patofizioloji pozğunluqlara qlükoneogeneza maneə törətməyən qaraciyərin insulinə reaksiyasının pozulması da daxildir. Alimlər hesab edirlər ki, qaraciyərin insulinə rezistentliyi (İR) periferik İR-nin inkişafının prediktoru və ya erkən mərhələsidir [8]. Beləliklə, Tkachuk V.A. və Vorotnikov A.V. qeyd edir: «Çox güman ki, IR ilk növbədə qaraciyərdə özünü göstərir və yalnız bundan sonra digər orqanlarda və müxtəlif vaxt gecikmələri ilə inkişaf edir. Qaraciyərdə yağların uzun müddət ektopik yığılması (piylənmə) alkoqolsuz yağlı qaraciyər xəstəliyinin inkişafına səbəb olur» [9].

İnsulinin sərbəst ifrazı və aktivliyi qlükoza homeostazı üçün vacib proseslər olduğundan, insulinin sintezi, sərbəst ifrazı və aşkarlanmasında iştirak edən molekulyar mexanizmlər aydın şəkildə tənzimlənir. Bu proseslərdə iştirak edən mexanizmlərdən hər hansı birində qüsurlar ŞD2 və İR-nin inkişafına cavabdeh olan metabolik disbalansa səbəb ola bilər [10].

ŞD2 patofiziologiyasına gəlicə, məlumdur ki, insulinin təsiri ilə onun ifrazı arasında əks əlaqə döngələrinin pozulması qanda qlükoza səviyyəsinin anormal dərəcədə yüksək olmasına gətirib çıxarır. Mədəaltı vəzinin β-hüceyrələrinin qanda qlükoza konsentrasiyasını azalda bilən yeganə hormon olan insulin ifraz edərək qlükoza homeostazında əsas rol oynadığı bilinir.

İnsulin ifrazında β-hüceyrələrin rolu nədir?

\*e-mail: fidan\_kasumova@hotmail.com

Mədəaltı vəzinin tərkibində təxminən 1 milyon Langerhans adacığı var ki, onların hər birində ümumi çəkisi təxminən 0,9 q olan 1000  $\beta$ -hüceyrə var. [11]. Yetkinlərin mədəaltı vəzinin Langerhans adacıqlarında dörd növ hormon istehsal edən endokrin hüceyrə mövcüddür:  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\delta$  və PP (mədəaltı vəzi polipeptidi) hüceyrələr.  $\beta$  hüceyrələri qlükoza, lipidlər və amin turşular dəsti kimi qida maddələrinə cavab olaraq insulin istehsal etmək, saxlamaq və ifraz etmək qabiliyyəti ilə xarakterizə olunur [12].

$\beta$ -hüceyrələri qida konsentrasiyalarında kəskin dalğalanmalara çox həssas olduğundan, yüksək qlükoza və sərbəst yağ turşularına xroniki məruz qalma  $\beta$ -hüceyrələrin mütərəqqi uyğunlaşmasına səbəb olur.  $\beta$ -hüceyrələrin artıq qida maddələrinin fizioloji və patofizioloji vəziyyətlərinə reaksiyası  $\beta$ -hüceyrələrin kütləsində və funksiyasında adaptiv dəyişikliklər də daxil olmaqla bir neçə mexanizm vasitəsilə baş verə bilər. Üstəlik,  $\beta$ -hüceyrələrin adaptasiyası həm metabolik dəyişikliklərdən əvvəl, həm də cavab olaraq baş verə bilər.

İfraz olunan insulinin miqdarı həm Langerhans adacıqlarında  $\beta$ -hüceyrələrin mütləq sayından ( $\beta$ -hüceyrələrin kütləsi), həm də bu hüceyrələrin hər birinin istehsalından ( $\beta$ -hüceyrə funksiyası) asılıdır. Normal qlükoza tolerantlığı olan insanlarda insulinə həssaslıq çox fərqli ola bilər. Qlükozaya qarşı tolerantlığın pozulması (QTP) SD2-yə keçid  $\beta$ -hüceyrə funksiyasının mütərəqqi itkisi insulin müqavimətini kompensasiya edə bilməməsi ilə nəticələndikdə baş verir [13]. İnsulinin ifrazının və təsirinin pozulması ŞD patogenezinə əsas amildir. Xüsusilə, mədəaltı vəzinin  $\beta$ -hüceyrələrinin disfunksiyası hiperqlikemiya və ŞD-nin inkişafı üçün ilkin şərtədir və  $\beta$ -hüceyrə funksiyasının mütərəqqi itkisi hiperqlikemiyanın pisləşməsi ilə əlaqələndirilir [14, 15].

$\beta$ -hüceyrənin disfunksiyası halında insulin ifrazı azalır, bu da orqanizmin fizioloji qlükoza səviyyəsini saxlamaq qabiliyyətini məhdudlaşdırır. Digər tərəfdən, İR qaraciyərdə qlükoza istehsalını artırmağa və həm əzələlərdə və qaraciyərdə, həm də yağ toxumasında qlükoza qəbulunu azaltmağa kömək edir. Hər iki proses patogenezin erkən mərhələlərində baş versə və xəstəliyin inkişafına kömək etsə belə,  $\beta$ -hüceyrə disfunksiyası adətən İR-dən daha ağırdır. Bununla belə, həm  $\beta$ -hüceyrə disfunksiyası, həm də İR mövcud olması nəticəsində hiperqli-

likemiya güclənir və bu, ŞD2 proqresivləşməsinə səbəb olur [16, 17].

İnsulin ifrazı sağlam insanlarda  $\beta$ -hüceyrə sisteminin qlükoza səviyyəsinin saxlanmasında əsas amil kimi tanınan qanın yüksək qlükoza səviyyələrinə reaksiyası şəklində baş verir [18-20].

İnsulin ifrazının pozulması ŞD2-ni xarakterizə edən xroniki hiperqlikemiya səbəb olur. Qlükoza səviyyəsi azaldıqca insulin ifrazı azalır, bu da qanda qlükoza səviyyəsini normal həddə saxlamağa imkan verən mənfi əks əlaqə yaradır. Bədəndə qlükoza homeostazını saxlamaq üçün bu proses əsasdır. ŞD2 olan xəstələrdə bu tənzimləmə mexanizmi pozulur, bu da qanda qlükoza səviyyəsinin idarə edilməsində problemlərə səbəb olur.

**İnsulin sekresiyası və insulinə rezistentlik.** Qlükozanın tənzimlənməsi pankreas hüceyrələrinin  $\beta$  – sistemində qaraciyər – periferik toxumalar əks əlaqə mexanizmlərini əhatə edir. Beləliklə, ŞD2-də hiperqlikemiya mədəaltı vəzi hüceyrəsinin  $\beta$  – funksiyası ilə periferik toxumalarda və ya qaraciyər hüceyrələrində insulinə həssaslıq arasında normal əlaqə pozulduqda baş verir. Yəni hiperqlikemiyanın səbəbi qlükoza ifrazının artması və ya toxumaların qlükoza istifadəsinin azalması və ya bu 2 amilin birləşməsi ola bilər [21].

E.Cierasinin fikrinə görə, bu hadisələrin hər ikisi – insulin ifrazının pozulması və İR ŞD2-nin patogenezinə əsas rol oynayır [22]. Bununla belə, uzun illər bu sual mübahisəli olaraq qalır: ŞD2-nin inkişafında ilk olaraq insulin çatışmazlığı, yoxsa İR rol oynayır?

ÜST və Amerika Diabet Assosiasiyasının (ADA) tərifinə görə, ŞD2-nin 2 əsas fenotipi mövcüddür:

- Nisbi insulin çatışmazlığı ilə insulinə rezistentlik;
- Müxtəlif dərəcədə insulinə rezistentlik ilə insulin ifrazının pozulması.

Bu baxımdan, dünyanın böyük aparıcı endokrinoloqlarından biri, professor Ralf De Fronzonun sözlərini xatırlamaq yerinə düşər: «Şəkərli diabet tip 2 – iki əsas, eyni vaxtda inkişaf edən patofizioloji qüsurun kulminasiya nöqtəsidir: insulinə rezistentlik və qlükoza toksikliyin və lipotoksikliyin inkişafı ilə  $\beta$ -hüceyrələrin disfunksiyası» [23].

İnsulinə rezistentlik qanda kifayət qədər konsentrasiya ilə bədəndəki toxumaların insulinin təsirinə daha az həssas olduğu bir vəziyyətdir.  $\beta$ -hüceyrələr

peptid insulin hormonunun sintezi və ifrazından məsuldur. İnsulin, qlükozanın toxumalara daxil olması ilə qan şəkərinin səviyyəsini tənzimləyən bir hormondur. İnsulinə rezistentlik qlükoza mübadiləsində disbalansa səbəb olur ki, bu da xroniki hiperqlikemiya gətirib çıxarır. Nəticədə, qan şəkərinin səviyyəsini effektiv şəkildə tənzimləmək üçün mədəaltı vəzinin  $\beta$ -hüceyrələri daha çox insulin istehsalına və ifrazına ehtiyac duyur, [24]. Bu zaman mədəaltı vəzi orqanizmin ehtiyaclarını ödəmək üçün kifayət qədər insulin istehsal etmir [25]. Bu, vəziyyəti daha da pisləşdirə bilər, çünki bədən iqiqat stresslə üzləşir: bir tərəfdən, İR səbəbinə görə qanda qlükoza səviyyəsini azaltmaq üçün daha çox insulinə ehtiyacı var, digər tərəfdən,  $\beta$ -hüceyrələr bu əlavə insulini istehsal edə bilmir.  $\beta$ -hüceyrələrin kompensator hiperinsulinemik reaksiyası, ilkin olaraq, prediabetik vəziyyətdə qlükemiyanı bərpa edir; lakin, artıq qlükozanın xroniki təsiri son nəticədə  $\beta$ -hüceyrə disfunksiyasına və ya ölümünə gətirib çıxarır və ŞD 2-nin inkişafına səbəb olur [26, 27].

$\beta$ -hüceyrələrin funksional vəziyyətini öyrənmək üçün IRAS (Insulin Resistance Atherosclerotic Study) tədqiqatı aparılmışdır. Tədqiqatın nəticələri göstərdi ki, zaman keçdikcə bütün tədqiqat qruplarında insulinə həssaslıq azalıb. İR-nin öhdəsindən gəlmək üçün, kompensasiyaedici insulin ifrazının səviyyəsi arta bildiyi zaman karbohidrat mübadiləsi normal olaraq qalır və ŞD2 inkişafı baş vermir. Bununla belə, kompensasiyaedici insulin ifrazı İR-ni kompensasiya etmək üçün kifayət deyilsə, bu, qan şəkərinin səviyyəsinin yüksəlməyə başlaması deməkdir ki, bu da QTP və ya ŞD2-yə səbəb ola bilər. Buna görə də, ŞD2-nin inkişafının triqgeri ən çox insulin çatışmazlığıdır, bu da insulin ifrazından məsul olan mədəaltı vəzinin  $\beta$ -hüceyrələrinin funksional çatışmazlığından qaynaqlanır [28].

Hal-hazırda həm ŞD2-nin patogenezinin xüsusiyyətlərinin öyrənilməsi, həm də UKPDS [29] tədqiqatında nümayiş etdirildiyi kimi, bu xəstəliyin uğursuz müalicə nəticələrinin əldə edilməsi ilə əlaqədar olaraq, normada və ŞD2 zamanı fəaliyyət göstərən  $\beta$ -hüceyrələrin çəkisinin öyrənilməsi alimlərin xüsusi olaraq diqqətini cəlb edir [30, 31].

Məlumdur ki,  $\beta$ -hüceyrələrin kütləsinin artması  $\beta$ -hüceyrələrin sayının artması (hiperplaziya) və ya

ayrı-ayrı  $\beta$ -hüceyrələrin həcmnin artması (hipertrofiya) nəticəsində baş verə bilər. Eyni zamanda, hüceyrə kütləsinin dəyişməsi yeni hüceyrələrin əmələ gəlmə sürəti ilə onların ölüm sürəti arasındakı fərq kimi müəyyən edilə bilər.

Beləliklə, mədəaltı vəzinin yeni  $\beta$ -hüceyrələrinin əmələ gəlmə sürəti iki amillə müəyyən edilə bilər:

- mövcud olan  $\beta$ -hüceyrələrin replikasiya sürəti ilə;
- sələf kök hüceyrələrindən  $\beta$ -hüceyrələrin neogenezinin sürəti ilə [32].

*Şəkərli diabet zamanı  $\beta$ -hüceyrə disfunksiyasının mexanizmi nədən ibarətdir?*

Məlumdur ki,  $\beta$ -hüceyrə ölümü nekroz və ya apoptoz nəticəsində baş verə bilər. Son vaxtlara qədər hesab olunurdu ki, ŞD2-nin patofiziologiyası  $\beta$  – hüceyrələrinin apoptozu ilə vasitəçilik edilən mədəaltı vəzi tərəfindən insulin ifrazının mütərəqqi zəruri itkisi ilə bağlıdır [32].

Diabetinin prospektiv UKPDS tədqiqatında norma və ŞD2 zamanı [29] fəaliyyət göstərən  $\beta$ -hüceyrələrin kütləsi öyrənilmişdir. Tədqiqat göstərdi ki,  $\beta$ -hüceyrələrin funksiyası ŞD2 diaqnozu qoyulmazdan əvvəl və çox vaxt xəstələrdə klinik simptomlar görünməzdən əvvəl pisləşməyə başlayır [33, 34].  $\beta$ -hüceyrələrin funksiyasının azalmasını izah etmək üçün 3 əsas mexanizm təklif edilmişdir:  $\beta$ -hüceyrələrin sayının azalması,  $\beta$ -hüceyrələrin tükənməsi və  $\beta$ -hüceyrələrin digər hüceyrə növlərinə diferensiasiyası [35].

Birinci mexanizm genetik və ya ətraf mühit faktorları, həmçinin hüceyrə ölümü səbəbindən baş verə bilən  $\beta$ -hüceyrələrin sayının azalmasıdır. Fərz edilir ki,  $\beta$ -hüceyrə kütləsi aşağı olan insanlar, genetik və ya ətraf mühit faktorlarına görə, daha sonra artan ehtiyacla həcmi artırma bilmirlər və buna görə də ŞD2 inkişaf riski daha yüksəkdir [36, 37].

İkinci model – qlükoza mübadiləsinin dəyişməsi səbəbindən oksidativ stress nəticəsində yaranan  $\beta$ -hüceyrə tükənməsidir [38]. Artan metabolik yükün (məsələn, insulinə rezistentlik, hiperqlikemiya və ya hiperlipidemiya səbəbindən)  $\beta$ -hüceyrələrdə ağır stressə, onların tükənməsinə səbəb ola biləcəyi, histoloji cəhətdən normal olsa da,  $\beta$ -hüceyrələrin insulin ifraz edə bilmədiyini təklif edilmişdir [39, 40]. Normal qlükoza və lipid səviyyələrinə nail olmaq şərti ilə bu fenomenin geri dönməyə olduğu güman

edilir [41]. Beləliklə, aparılan tədqiqatlar göstərdi ki, erkən ŞD2 olan insanlar arasında kalori məhdudlaşdırılması qlükozaya normal nəzarəti bərpa edə bilər [42]. Başqa bir araşdırmanın nəticələri göstərdi ki,  $\beta$ -hüceyrə funksiyasının bərpaasına çox aşağı kalorili pəhrizin başlamasından 4 həftə sonra nail olmaq olar [43].

Üçüncü mexanizm, digər hüceyrə növlərinə dediferensiasiya və ya transdiferensiasiya nəticəsində  $\beta$ -hüceyrə funksiyasının pozulmasıdır. Bu yaxınlarda dərc edilmiş, siçanlar üzərində aparılan preklinik tədqiqatın nəticələri göstərdi ki, yüksək metabolik yük  $\beta$ -hüceyrə gen ekspresiyasının itirilməsinə və sonradan diferensiasiyaya və digər adacıq hüceyrə növlərinin fenotipinə bənzər fenotipə yenidən programlaşdırmaya səbəb olur. Bu da hüceyrə ölümü olmadan  $\beta$ -hüceyrə funksiyasının itirilməsi ilə nəticələnir [44]. Bununla belə, sonrakı tədqiqatlar göstərir ki, normal qlükoza səviyyələrinə məruz qaldıqda, dediferensiasiya olan  $\beta$ -hüceyrələr əvvəlki vəziyyətə qayıdırlar [45, 46].

Şəkərli diabetin normal metabolizmini və patogenezini anlamaq üçün  $\beta$ -hüceyrələrin kütləsi və funksiyası arasında qarşılıqlı əlaqələr öyrənilməlidir. Aydın ki, ŞD1 və ŞD2-də hiperqlikemiya  $\beta$ -hüceyrələrin kifayət qədər insulin təmin edə bilməməsi nəticəsində baş verir. ŞD1 zamanı  $\beta$ -hüceyrələr autoimmun məhv nəticəsində tükənir, ŞD2 zamanı isə insulinə rezistentliyinin ehtiyaclarını ödəmək üçün  $\beta$ -hüceyrələrin aşağı kütləsi və funksiya pozulmasının müştərəkliyi nümayiş edilir [47].

Yuxarıda qeyd edildiyi kimi, tip ŞD2 olan xəstələrdə  $\beta$ -hüceyrə funksiyasının və kütləsinin mütərəqqi pisləşməsi müşahidə olunur. ŞD2 diaqnozu qoyulan zaman adacıqların funksiyası ( $\beta$ -hüceyrələrin yerləşdiyi yer) normanın təxminən 50%-ni təşkil edirdi və xəstələrin yarılması zamanı  $\beta$ -hüceyrələrin çəkisində 60% azalma aşkar edilmişdir [48].

ŞD2 zamanı hiperqlikemiya və sonradan yaranan oksidativ stress insulin biosintezi və ifrazını azaldır və nəticədə  $\beta$ -hüceyrələrin apoptotik ölümünə səbəb olur [49-53]. Butler və başqaları. Histoloji analiz əsasında müəyyən edilmişdir ki, ŞD2 olan xəstələrdə replikasiya proseslərinin kompensasiyaedici artması ilə yanaşı,  $\beta$ -hüceyrə ölüm proseslərində sürətlənmə müşahidə edilmişdir.

Müəlliflər öz araşdırmalarında müəyyən ediblər ki,  $\beta$ -hüceyrə kütləsi yaş və BMI ilə müqayisə edilə bilən diabetiz nəzarət qrupu ilə müqayisədə ŞD2 olan arıq və kök insanlarda müvafiq olaraq 40% və 65% azalır [54, 55]. Rahier J və həmkarları diabetin başlanmasından sonra 5 il ərzində xəstələrdə  $\beta$ -hüceyrə kütləsinin cəmi 24% azaldığını müşahidə etdilər ki, bu da xəstəliyin müddətinin artması ilə daha da pisləşirdi [56, 57]. Maraqlı fakt ondan ibarətdir ki, ŞD2 olan kök xəstələrdə  $\beta$ -hüceyrələrin çəkisi cəmi 1,1% azaldıqda, qanda acqarına qlükoza səviyyəsinin artması müşahidə edilmişdir [58]. Qeyd etmək lazımdır ki, metabolik ehtiyaclarına uyğun cavab vermək üçün,  $\beta$ -hüceyrələrin mütləq sayı deyil, onların kifayət qədər kütləsinin olması vacibdir [47]. Bu məlumatlar göstərir ki,  $\beta$ -hüceyrələrin çəkisinin çatışmazlığı ŞD1 və ŞD2-nin ümumi patofizioloji xüsusiyyətidir, halbuki onların çatışmazlığının səbəbi və dərəcəsi diabetin növündən asılı olaraq dəyişir.

Klinik təzahürlərdə  $\beta$ -hüceyrələrin kütləsinin azalma dərəcəsi fərqlidir və xəstəliyin başlanğıc yaş kimi bir çox amillərdən asılıdır: məsələn, erkən ŞD2-də  $\beta$ -hüceyrələrin kütləsində daha çox azalma qeyd olunur. Bununla belə,  $\beta$ -hüceyrələrin funksional tükənməsi hiperqlikemiyanın inkişafının əsas komponentidir, bunu bəzi xəstələrdə müalicəyə başladıqdan sonra tükənmiş hüceyrələrin olması və keçici remissiya sübut edir. ŞD2-nin inkişafı İR zamanı insulinə artan ehtiyaca cavab olaraq  $\beta$ -hüceyrə morfoloji və funksional kompensasiyanın olmaması və ya dayandırılmasının nəticəsidir. Bu uğurlu kompensasiya əsasən sürət və dərəcədə kütləvi uyğunlaşmanı üstələyən funksional dəyişikliklərlə bağlıdır. Bununla belə, müəyyən hallarda  $\beta$ -hüceyrələrin funksional kompensasiyası qeyri-kafi olur və ya pisləşir,  $\beta$ -hüceyrələrin iş yükünü və stressini artırır və funksional tükənməyə, diferensiasiyaya və nəhayət,  $\beta$ -hüceyrələrin ölümünə səbəb olur. Buna görə də, ŞD2 zamanı  $\beta$ -hüceyrə funksiyasının qorunması və bərpa bu patologiyanın müalicəsi və profilaktikasının əsas məqsədi olmalıdır [59]. Bu nəticələrə baxmayaraq, diabetin patogenezinə  $\beta$ -hüceyrə kütləsinin və funksiyasının rolunun bir çox aspektləri hələ də aydın deyil. Bununla belə, indi insan  $\beta$ -hüceyrələrinin biologiyasını öyrənmək üçün geniş çeşiddə texnologiyalarımız var ki, bu da cavabsız

---

qalan sualların həllini asanlaşdırmalıdır.

Yuxarıda göstərilənlərin hamısı ŞD2-nin inkişafına və proqresivləşməsinə təsir edən proseslərin mürəkkəbliyini və müxtəlifliyini vurğulayır. ŞD-nin inkişafının patomekanizmlərini bilməsi bu patologiyanın müalicəsi üçün təkcə İR-ni azaltmağa deyil, həm də insulin ifrazını artırmağa və ya  $\beta$ -hüceyrələri qorumağa yönəlmiş yeni strategiyaların işlənilib hazırlanması üçün vacib ola bilər [60].

ŞD2 zamanı həm  $\beta$ -hüceyrələrin kütləsi azalır, həm də onların ifrazat fəaliyyəti pozulur [61, 62]. Defronzo et al. müəyyən edilmişdir ki, QTP olan xəstələrdə şəkərli diabeti olmayanlarla müqayisədə  $\beta$ -hüceyrə funksiyası artıq təxminən 80% azalmışdır [63]. Meier JJ. və həmmüəlliflər QTP və acqarına qlikemiya pozğunluğu (AQP) olan xəstələrdə  $\beta$ -hüceyrə kütləsinin -20-40% azaldığını bildirdilər [64]. Həmçinin qeyd edilmişdir ki, şəkərli diabeti olmayan şəxslərdə  $\beta$ -hüceyrə kütləsi ilə qlikolizə olunmuş hemoglobin (HbA1c) səviyyəsi arasında əhəmiyyətli mənfi korrelyasiya mövcuddur [65], bu da hətta ŞD2 inkişaf etməzdən əvvəl  $\beta$ -hüceyrə kütləsinin qlükoza dözümsüzlüyü ilə əlaqəli olduğunu göstərir. ŞD2 olan xəstələrdə  $\beta$ -hüceyrə kütləsi ilə HbA1c arasında əhəmiyyətli korrelyasiya da müşahidə edilmişdir [66].

Göstərilmişdir ki,  $\beta$ -hüceyrə kütləsinin azalması təkcə  $\beta$ -hüceyrələrin apoptotik ölümü ilə deyil, həm də insulin istehsal edən yetkin  $\beta$ -hüceyrələrin Ngn3 ifadə edən endokrin sələf hüceyrələrə diferensiasiyası ilə əlaqədardır [67]. Lakin, nəyin əsas olduğu tam müəyyən edilməmişdir –  $\beta$ -hüceyrələrin kütləsinin azalması, onların disfunksiyasına səbəb olur, yoxsa disfunksiya onların kütləsinin azalmasına səbəb olur? [68]. İnsulin terapiyası  $\beta$ -hüceyrələri təkcə  $\beta$ -hüceyrələrin apoptotik ölümünü boğmaqla deyil, həm də sələf hüceyrələrin insulin istehsal edən yetkin  $\beta$ -hüceyrələrə təkrar diferensiasiyasını asanlaşdırmaqla qoruyur [69].

$\beta$ -hüceyrələrin adaptiv reaksiyalardan deadaptiv reaksiyalara keçidindən məsul olan hüceyrədaxili proseslərin daha aydın başa düşülməsi, həmçinin  $\beta$ -hüceyrələrin funksional kütləsinin sabitləşdirilməsi ŞD2 terapiyasının inkişafında əsas aspektdir.  $\beta$ -hüceyrələrin çəkisinin və ya funksionallığının azalmasının əsas səbəbi nə olursa olsun, onların normal fəaliyyətinin bərpası və sayının qorunması ŞD2-nin idarə edilməsində və müalicəsində önəmli rol

oynayır [70].

Son tədqiqatlar da ŞD2 olan xəstələrdə hiperqlikemiyanın müalicəsində  $\beta$ -hüceyrə funksiyasının vacibliyini göstərir. Böyük Britaniyanın perspektiv diabet tədqiqatında [29] və diabetin gedişatının öyrənilməsi zamanı (ADOPT) [71] müalicənin uğursuzluğu  $\beta$ -hüceyrə funksiyasının mütərəqqi azalması ilə əlaqələndirilmişdir [72].  $\beta$ -hüceyrə disfunksiyası ilə müalicə uğursuzluğu arasında əlaqə yalnız yetkin xəstələrdə deyil, həm də ŞD2 olan yeniyetmələrdə göstərilir. Beləliklə, TODAY (Adolescents və Youth-da 2 Diabet növü üçün Müalicə Seçimləri) müəyyən etdi ki, müalicənin əvvəlində  $\beta$ -hüceyrə funksiyası aşağı olan ŞD2 olan yeniyetmə xəstələrdə metformin və ya metforminin rosiglitazonla birlikdə istifadəsi ilə 4 ildən sonra daha pis glisemik nəzarət müşahidə olunur. Bu, müalicənin effektivliyinin xəstələrdə  $\beta$ -hüceyrə funksiyasının ilkin vəziyyətindən asılı ola biləcəyini göstərir. Lakin, TODAY tədqiqatında randomizə edilmiş müalicədə ciddi erkən glikemik nəzarət  $\beta$ -hüceyrə funksiyasının pisləşməsinin qarşısını ala bilmədi [73]. Bundan əlavə,  $\beta$ -hüceyrə disfunksiyası olan gənc yetkinlərdə 2-ci tip diabetdə xəstəliyin gedişatını müəyyən edən həlledici amildir və TODAY tədqiqatlarında istifadə edilən standart müalicələrə cavab verməməsi daha yaxşı terapevtik yanaşmanın, xüsusi ilə  $\beta$ -hüceyrə funksiyasını qorumaq və ya yaxşılaşdırmaq zəruriliyini vurğulayır [73].

Saisho Y. və həmkarları həmçinin retrospektiv kohort tədqiqatında ŞD2 aşkarlanan yapon xəstələrdə  $\beta$ -hüceyrə funksiyası ilə klinik nəticə arasındakı əlaqəni araşdırdılar [74].  $\beta$ -hüceyrə funksiyası serum və ya sidikdə C-peptid səviyyələri ilə qiymətləndirilmişdir. Nəticədə məlum oldu ki, ilkin səviyyədə  $\beta$ -hüceyrə funksiyası aşağı olan xəstələrin sonradan insulin terapiyasına ehtiyacı olma ehtimalı daha yüksək olan xəstələrlə müqayisədə daha yüksəkdir. Daha da təəccüblü olan odur ki, daha tez-tez insulin terapiyası ilə belə, ilkin olaraq  $\beta$ -hüceyrə funksiyası aşağı olan xəstələrdə 2 ildən sonra HbA1c və qlikolizə olunmuş albumin səviyyəsi daha yüksək olmuşdur [75]. Bu nəticələr bir daha göstərir ki, ŞD2 olan xəstələrdə adekvat qlikemik nəzarət əsasən  $\beta$ -hüceyrə funksiyası ilə əlaqəlidir.

ŞD2 olan xəstələrdə hiperqlikemiyanın müalicəsində  $\beta$ -hüceyrə funksiyasının əhəmiyyətini qiymətləndirənlər

mətləndirməmək olmaz.  $\beta$ -hüceyrələr tərəfindən istehsal olunan insulin qanda qlükoza səviyyəsinin azalmasında önəmli rol oynayır. Buna görə də, ŞD2 olan xəstələrdə hiperqlikemiyanın müalicəsində bu hüceyrələrin sağlamlığının və funksionallığının qorunması prioritet məsələyə çevrilir.

#### ƏDƏBİYYAT – ЛИТЕРАТУРА – REFERENCES

1. Аметов А.С. Инсулиносекреция и инсулинорезистентность: две стороны одной медали // Проблемы эндокринологии, 2002, Т. 48, № 31-37.
2. Аметов А.С. Национальная группа по изучению секреции инсулина (НГИС) // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2022; Том 11, № 2: с. 5-8.
3. Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I. et al. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035 // *Diabetes Res Clin Pract.*, 2014;103(2):137–149. doi: 10.1016/j.diabres.2013.11.002.
4. Reed J., Bain S., Kanamarlapudi V. A Review of Current Trends with Type 2 Diabetes Epidemiology, Aetiology, Pathogenesis, Treatments and Future Perspectives // *Diabetes Metab. Syndr. Obes.*, 2021; 14: 3567–3602. doi:10.2147/DMSO.S319895.
5. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет как глобальная неинфекционная эпидемия // Сахарный диабет, Спецвыпуск 2013, с.2-3.
6. Roden M., Shulman G.I. The integrative biology of type 2 diabetes // *Nature*. 2019; 576:51–60. doi:10.1038/s41586-019-1797-8.
7. Аметов А.С. Патофизиологический подход как основа выбора стратегии успешного лечения сахарного диабета 2 типа // Фарматека, 2017; №5: С. 28-35.
8. Дедов И.И., Смирнова О.М., Кононенко И.В. Новые представления о нарушении глюкозостимулированной секреции инсулина при развитии сахарного диабета 2 типа. Клинические последствия // Сахарный диабет, 2015;18(3):23-31. <https://doi.org/10.14341/DM2015323-31>.
9. Ткачук В.А., Воронников А.В. Молекулярные механизмы развития резистентности к инсулину // Сахарный диабет, 2014, Т. 17, №2: с.29-40. doi: 10.14341/DM2014229-40.
10. Galicia-Garcia U., Benito-Vicente A., Jebari Sh. et al. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus // *Int J Mol Sci.*, 2020; 21(17): 6275. doi:10.3390/ijms21176275.
11. Ferrannini E. The stunned beta cell: a brief history // *Cell Metab.*, 2010; 5;11(5):349–352.
12. Mastracci TL, Sussel L. The endocrine pancreas: insights into development, differentiation, and diabetes // *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol*. 2012;1(5):609–628.
13. Hudish L.I., Reusch J.E., Sussel L. Дисфункция  $\beta$ -клеток при прогрессировании метаболического синдрома в диабет 2 типа // *J Clin Invest*. 2019;129(10):4001-4008. doi:10.1172/JCI129188.
14. SoYoung Park, Jean-François Gautier, Suk Chon // Assessment of Insulin Secretion and Insulin Resistance in Human Diabetes *Metab J*. 2021 Sep; 45(5): 641-654. doi:10.4093/dmj. 2021.0220.
15. Rosselot C., Baumel-Alterzon S., Li Y. et al. The many lives of Myc in the pancreatic  $\beta$ -cell // *Journal of Biological Chemistry*, 2021, 296, Article 100122. doi:10.1074/jbc.REV120.011149.
16. Cerf M.E. Beta cell dysfunction and insulin resistance. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*, 2013;4:37. doi: 10.3389/fendo. 2013.00037.
17. Zheng Y., Ley S.H., Hu F.B. Global a etiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications // *Nat. Rev. Endocrinol.*, 2018; 14:88–98. doi:10.1038/nrendo. 2017. 151.
18. Laurenti M.C., Dalla Man C., Varghese R.T. et al. (2020). Diabetes-associated genetic variation in TCF7L2 alters pulsatile insulin secretion in humans. *JCI Insight* 5:e136136. doi: 10.1172/jci. insight.136136;
19. Laurenti M.C., Matveyenko, A., Vella, A. (2021). Measurement of pulsatile insulin secretion: rationale and methodology. *Metabolites* 11:409. doi: 10.3390/ metabo11070409;
20. Olivos-Santes E., Romero-Campos H. E., G Dupont, V. González-Vélez A modelling study of glycolytic oscillations and electrical activity in pancreatic alpha cells // *Revista Mexicana de Ingeniería Biomédica*, 2019; Vol. 40, №2: mayo-agosto.
21. Аметов А.С. Нарушения жизненного цикла и функции  $\beta$ -клеток поджелудочной железы: центральное звено патогенеза сахарного диабета 2-го типа. Учебное пособие. М 2002.
22. Abdul-Ghani M.A., Tripathy D., DeFronzo R.A. Contributions of beta-cell dysfunction and insulin resistance to the pathogenesis of impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. *Diabetes Care*, 2006; 29:1130–9.4.
23. Аметов А.С. Современные аспекты патогенеза сахарного диабета 2 типа:  $\beta$ -клетка, что с тобой? Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2022. Т. 11, № 4. С. 8–20. DOI: 10.33029/2304-9529-2022-11-4-8-20.
24. Prentki M, Nolan CJ. Islet beta cell failure in type 2 diabetes // *J Clin Invest*. 2006;116(7):1802–1812.
25. Halban P.A, Polonsky K.S, Bowden D.W, Hawkins M.A, Ling C., Mather K.J., Powers A.C., Rhodes C.J., Sussel L, and Weir GC (2014) beta-cell failure in type 2 diabetes: postulated mechanisms and prospects for prevention and treatment // *J Clin Endocrinol Metab.*, 2014; 1983–1992. doi: 10.1210/jc.2014-1425.
26. American Diabetes A (2014) Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 37 Suppl 1, S81–90.
27. Bryndon J. Oleson I, John A. Corbett *Biochem // Pharmacol.*, 2020; 176: 113907. doi:10.1016/ j.bcr.2020. 113907.
28. Шестакова М.В. Секреция инсулина при сахарном диабете 2 типа: от международного проекта группы IGIS к национальному проекту группы НГИС // Сахарный диабет, 2008;11(4):4-5. doi:10.14341/2072-0351-5580.
29. U.K. prospective diabetes study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. U.K. Prospective Diabetes Study Group. *Diabetes* 1995; 44 (11): 1249–58.
30. Saisho Y Importance of beta cell function for the treatment of type 2 diabetes // *J. Clin. Med.*, 2014, 3, 923-943;

doi:10.3390/jcm3030923.

31. Saisho Y.  $\beta$ -cell dysfunction: Its critical role in prevention and management of type 2 diabetes // *World J Diabetes*, 2015; 6(1): 109-124 PMID: 25685282 DOI: 10.4239/wjd.v6.i1.109.
32. Аметов А.С. Роль бета-клеток в регуляции гомеостаза глюкозы в норме и при сахарном диабете 2 типа // *Сахарный диабет*, 2008;11(4): с.6-11. doi:10.14341/2072-0351-5581.
33. Wajchenberg B.L. Beta-cell failure in diabetes and preservation by clinical treatment // *Endocr Rev.* 2007, 28:187–218.
34. Stratton I.M, Adler A.I, Neil H.A. et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*, 2000;321:405–12.
35. Swisa A., Glaser B., Dor Y. Metabolic stress and compromised identity of pancreatic beta cells // *Front Genet.*, 2017;8:21.
36. Meier J.J. Linking the genetics of type 2 diabetes with low birth weight: a role for prenatal islet maldevelopment? // *Diabetes*. 2009;58(6):1255–1256;
37. Wysham C., Shubrook J. Beta-cell failure in type 2 diabetes: mechanisms, markers, and clinical implications *Postgrad Med.* 2020 Nov;132(8):676-686. doi: 10.1080/00325481.2020.1771047.
38. Robertson R, Zhou H, Zhang T, et al. Chronic oxidative stress as a mechanism for glucose toxicity of the beta cell in type 2 diabetes // *Cell Biochem Biophys.* 2007;48(2–3):139–146.
39. Back S.H, Kaufman R.J. Endoplasmic reticulum stress and type 2 diabetes // *Annu Rev Biochem.*, 2012;81:767–793.
40. Evans-Molina C., Hatanaka M, Mirmira R.G. Lost in translation: endoplasmic reticulum stress and the decline of beta-cell health in diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab.*, 2013; Sep;15(Suppl 3):159–169
41. Cruzat V.F., Keane K.N., Scheinpflug AL, et al. Alanyl-glutamine improves pancreatic beta-cell function following ex vivo inflammatory challenge // *J Endocrinol.* 2015;224(3):261–271.
42. Steven S, Hollingsworth KG, Al-Mrabeh A, et al. Very low-calorie diet and 6 months of weight stability in type 2 diabetes: pathophysiological changes in responders and nonresponders // *Diabetes Care.* 2016 May;39(5):808–815.
43. Lim E.L, Hollingsworth K.G, Arbisala BS, et al. Reversal of type 2 diabetes: normalisation of beta cell function in association with decreased pancreas and liver triacylglycerol // *Diabetologia*, 2011 Oct;54(10):2506–2514.
44. Talchai C, Xuan S, Lin HV, et al. Pancreatic beta cell dedifferentiation as a mechanism of diabetic beta cell failure. *Cell*, 2012,14;150(6):1223–1234.
45. Blum B., Roose A.N, Barrandon O. et al. Reversal of beta cell de-differentiation by a small molecule inhibitor of the TGFbeta pathway // *Elife*, 2014;16(3): e02809.
46. Brereton M.F, Iberl M., Shimomura K., et al. Reversible changes in pancreatic islet structure and function produced by elevated blood glucose // *Nat Commun.*, 2014;22(5):4639.
47. Weir G.C., Gaglia J., Bonner-Weir S. Inadequate beta-cell mass is essential for the pathogenesis of type 2 diabetes // *Lancet Diabetes Endoc.*, 2020,8, 249–256.
48. Bernardo L. Wajchenberg Beta-cell failure in diabetes and preservation by clinical treatment // *Endocr Rev.*, 2007;28(2):187-218. doi: 10.1210/10.1210/er.2006-0038.
49. Weir G.C., Butler P.C., Bonner-Weir S. The beta-cell glucose toxicity hypothesis: Attractive but difficult to prove // *Metabolism*, 2021, 124, 154870.
50. Boland B.B.; Brown C., Jr.; Boland, M.L. et al. Pancreatic beta-cell rest replenishes insulin secretory capacity and attenuates diabetes in an extreme model of obese type 2 diabetes // *Diabetes*, 2019, 68, 131–140.
51. Lytrivi M., Castell A.L., Poitout V. et.al. Recent insights into mechanisms of beta-cell lipo- and glucolipototoxicity in Type 2 Diabetes // *J. Mol. Biol.* 2020, 432, 1514–1534.
52. Roma L.P.; Jonas, J.C. Nutrient metabolism, subcellular redox state, and oxidative stress in pancreatic islets and beta-cells // *J. Mol. Biol.* 2020, 432, 1461–1493.
53. Benito-Vicente A.; Jebari-Benslaïman S.; Galicia-Garcia U. et. al. Molecular mechanisms of lipotoxicity-induced pancreatic beta-cell dysfunction // *Int. Rev. Cell Mol. Biol.* 2021, 359, 357–402.
54. Butler A.E, Janson J., Bonner-Weir S. et al. Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes // *Diabetes*, 2003;52(1):102–110. doi: <https://doi.org/10.2337/diabetes.52.1.102>.
55. Saisho Y.  $\beta$ -cell dysfunction: Its critical role in prevention and management of type 2 diabetes // *World J Diabetes.*, 2015;6(1): 109-124.
56. Rahier J, Guiot Y, Goebbels RM et.al. Pancreatic beta-cell mass in European subjects with type 2 diabetes // *Diabetes Obes Metab.*, 2008;10 Suppl 4:32–42.
57. Sakuraba H., Mizukami H, Yagihashi N. et. al. Reduced beta-cell mass and expression of oxidative stress-related DNA damage in the islet of Japanese Type II diabetic patients // *Diabetologia*, 2002;45:85–96.
58. Ritzel R.A., Butler A.E.; Rizza, R.A.; Veldhuis, J.D.; Butler, P.C. Relationship between beta-cell mass and fasting blood glucose concentration in humans // *Diabetes Care*, 2006, 29, 717–718.
59. Chunguang Chen, Christian M. Cohrs, Julia Stertmann et. al. Human beta cell mass and function in diabetes: Recent advances in knowledge and technologies to understand disease pathogenesis // *Molecular metabolism*, 2017;6:943-957 doi:10.1016/j.molmet.2017.06.019.
60. Калмыкова З.А., Кононенко И.В., Смирнова О.М. и др. Сигнальные пути гибели  $\beta$ -клеток при сахарном диабете 2 типа: роль врожденного иммунитета // *Сахарный диабет*, 2020; Т. 23, №2: с. 174-184. doi: 10.14341/DM10242.
61. Дедов И.И., Лисуков И.А., Лаптев Д.Н. Современные возможности применения стволовых клеток при сахарном диабете // *Сахарный диабет*, 2014; Т. 17, №2: С. 20-28.
62. Marselli L.; Piron A.; Suleiman M.; Colli M.L. et al. Persistent or Transient Human beta Cell Dysfunction Induced by Metabolic Stress: Specific Signatures and Shared Gene Expression with Type 2 Diabetes // *Cell Rep.*, 2020,33, 108466.
63. DeFronzo R.A. From the triumvirate to the ominous octet: A new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus // *Diabetes*, 2009, 58, 773–795.
64. Meier J.J, Breuer T.G, Bonadonna R.C. et. al. Pancreatic diabetes manifests when beta cell area declines by approximately 65% in humans // *Diabetologia*, 2012;55:1346–1354.
65. Kou K, Saisho Y, Sato S. et. al. Islet number rather than islet size is a major determinant of  $\beta$ - and  $\alpha$ -cell mass in humans // *J Clin Endocrinol Metab.*, 2014;99:1733–1740.

66. Mizukami H, Takahashi K, Inaba W. et al. Involvement of oxidative stress-induced DNA damage, endoplasmic reticulum stress, and autophagy deficits in the decline of  $\beta$ -cell mass in Japanese type 2 diabetic patients // *Diabetes Care*, 2014;37:1966–1974.
67. Kaneto H., Kimura T., Shimoda M. et al. Molecular Mechanism of Pancreatic  $\beta$ -Cell Failure in Type 2 Diabetes Mellitus // *Biomedicines*, 2022, 10(4), 818. doi: 10.3390/biomedicines 10040818.
68. Docherty F.M, Sussel L. Islet Regeneration: Endogenous and Exogenous Approaches. *Int J Mol Sci*. 2021;22(7):3306. doi: 10.3390/ijms2207 3306.
69. Wang Z.; York N.W.; Nichols C.G.; Remedi, M.S. Pancreatic  $\beta$  cell dedifferentiation in diabetes and redifferentiation following insulin therapy // *Cell Metab.*, 2014,19, 872–882.
70. Пылаев Т.Е., Смышляева И.В., Попыхова Э.Б. Регенерация  $\beta$ -клеток островкового аппарата поджелудочной железы. Обзор литературы // *Сахарный диабет*, 2022; Т. 25, №4: с.395-404. doi: 10.14341/DM12872.
71. Kahn S.E., Haffner S.M., Heise M.A. et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy // *N. Engl. J. Med.*, 2006;355:2427–2443. doi: 10.1056/NEJMoa 066224.
72. Kahn S.E., Lachin J.M., Zinman B. et al. Effects of rosiglitazone, glyburide, and metformin on beta-cell function and insulin sensitivity in ADOPT // *Diabetes.*, 2011;60:1552–1560. doi:10.2337/db10-1392.15.
73. TODAY Study Group. Effect of early glycemic control in out-onset type 2 diabetes on longer term glycemic control and  $\beta$ -cell function: results from the TODAY Study *Diabetes Care* 2023; 46:1507–1514.
74. Saisho Y., Kou K., Tanaka K. et al. Association between beta cell function and future glycemic control in patients with type 2 diabetes // *Endocr. J.*, 2013;60: 517–523.
75. Saisho Y., Tanaka K., Abe T., Kawai T., Itoh H. Lower beta cell function relates to sustained higher glycosylated albumin to glycosylated hemoglobin ratio in Japanese patients with type 2 diabetes // *Endocr. J.*, 2014;61:149–157. doi:10.1507/endocrj. EJ13-0376.

## РЕЗЮМЕ

### ИНСУЛИНОСЕКРЕЦИЯ И ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ ТИПА 2

**Пашаева С.Р., Касумова Ф.Н., Мирзазаде В.А.**

*Азербайджанский Государственный Институт Усовершенствования Врачей им. А.Алиева,  
кафедра терапии, Баку, Азербайджан*

В данной статье проведен обзор последних исследований, посвященных роли инсулинорезистентности и инсулинсекреции в патогенезе сахарного диабета типа 2 (СД2). Рассматривались как генетические, так и окружающие факторы, влияющие на развитие инсулинорезистентности и дефицита инсулина. Представленный обзор подчеркивает необходимость более глубокого понимания патофизиологии СДТ2 для разработки эффективных стратегий лечения и профилактики.

**Ключевые слова:** сахарный диабет типа 2,  $\beta$ -клетки, инсулинорезистентность, инсулинсекреция, патогенез.

## SUMMARY

### INSULIN SECRETION AND INSULIN RESISTANCE IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS

**Pashayeva S.R., Gasimova F.N., Mirzazade V.A.**

*Azerbaijan State Advanced Training Institute for Doctors named after A.Aliyev,  
Department of Therapy, Baku, Azerbaijan*

This article reviews recent studies on the role of insulin resistance and insulin secretion in the pathogenesis of diabetes mellitus type 2 (DM2). Both genetic and environmental factors influencing the development of insulin resistance and insulin deficiency were considered. This review highlights the need for a deeper understanding of the pathophysiology of DM2 to develop effective treatment and prevention strategies.

**Keywords:** diabetes mellitus type 2,  $\beta$ -cells, insulin resistance, insulin secretion, pathogenesis.

*Redaksiyaya daxil olub: 01.11.2023*

*Çapa tövsiyə olunub: 28.11.2023*

*Rəyçi: Prof. İ.İ.Mustafayev*