УДК 577.175.722:616-008.6]-092-056.257 doi:10.25298/2221-8785-2026-24-5-536-543

ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ И ГИПЕРИНСУЛИНЕМИЯ: ТЕОРИИ И МОДЕЛИ РАЗВИТИЯ

С. В. Тишковский, Л. В. Никонова

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

На сегодняшний день ожирение, с которым зачастую тесно связаны такие понятия, как инсулинорезистентность и гиперинсулинемия, является фактором риска развития целого ряда серьезных хронических заболеваний. К ним относятся заболевания сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, желудочно-кишечного тракта, репродуктивной системы, нарушения обмена веществ, поражения опорно-двигательного аппарата и другие. Существуют различные теории и модели их возникновения, которые часто противоречат друг другу. Четкое понимание механизмов развития инсулинорезистентности и гиперинсулинемии открывает возможности для профилактики и лечения ряда хронических заболеваний, в основе которых лежат инсулинорезистентность и гиперинсулинемия.

***Ключевые слова**: инсулинорезистентность, гиперинсулинемия, ожирение, теория, модель*

***Для цитирования:** Тишковский, С. В. Инсулинорезистентность и гиперинсулинемия: теории и модели развития / С. В. Тишковский, Л. В. Никонова // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2026. Т. 24, № 5. С. 536-543. https://doi.org/10.25298/2221-8785-2026-24-5-536-543*

Введение

Ожирение – это хроническое рецидивирующее гетерогенное заболевание, которое развивается под влиянием генетических, физиологических факторов и факторов внешней среды и характеризуется избыточным накоплением жировой ткани, дисфункция которой приводит к многочисленным негативным последствиям.

Число людей с избыточной массой тела в мире увеличивается каждые 10 лет на 10%. Это позволило определить ожирение как неинфекционную эпидемию, которую в иностранной литературе часто называют Globesity, что означает «глобальное ожирение» [1, 2].

Основными причинами ожирения современного человека на сегодняшний день остаются в 95% случаев неправильная система питания и низкая физическая активность: избыточное потребление энергии при низких энергозатратах. Другими словами, человек употребляет значительно больше калорий, чем он их расходует, и это приводит к экзогенно-конституциональному ожирению. На вторичное ожирение, которое появляется в результате различных заболеваний (генетических, эндокринных, заболеваний центральной нервной системы (ЦНС) и многих других), включая и ятрогенное ожирение, приходится около 5% случаев.

Большинство пациентов с ожирением не осознают опасность данного состояния и воспринимают его как эстетическую проблему. Часто это касается молодых пациентов без каких-либо жалоб, их беспокоит только внешний вид, но и то не всегда.

При этом хорошо известно, что ожирение является фактором риска развития целого ряда серьезных заболеваний. К ним относятся: сахарный диабет (СД) 2-го типа, артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЖБП), гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, синдром обструктивного апноэ сна, нарушение репродуктивной функции, онкологические заболевания [3], поражение опорно-двигательного аппарата и многие другие.

Ожирение является одним из основных факторов риска нарушения углеводного обмена. При этом СД наряду с ожирением является еще одной глобальной проблемой (катастрофой) в современном мире [1].

Многочисленные исследования указывают на то, что риск развития СД возрастает по мере прогрессирования ожирения, т. е. увеличения количества жировой ткани в организме. Необходимо отметить, что именно наличие висцерального ожирения является неоспоримым фактом наличия высокого риска развития кардиометаболических последствий [1, 4, 5].

Инсулинорезистентность

Изначально термин инсулинорезистентность (ИР) был введен, чтобы обозначить недостаточный ответ организма у пациентов с СД 2-го типа и ожирением на введение экзогенного инсулина. Далее термин ИР стал применяться для обозначения состояния, при котором наблюдается устойчивость тканей к сахароснижающему действию инсулина. На сегодняшний день под ИР понимают не только нарушение углеводного обмена, но и нарушение регуляции обмена белков, жиров, контроля функции эндотелия, экспрессии ряда генов. То есть ИР – комбинированное изменение параметров метаболизма и митогенных процессов организма [6].

По определению Американской диабетической ассоциации ИР – это нарушение комплексного биологического ответа (метаболического и молекулярно-генетического) на экзогенный и эндогенный инсулин, нарушение метаболизма углеводов, белков, жиров, изменения в синтезе дезоксирибонуклеиновой кислоты, регуляции транскрипции генов, процессов дифференцировки и роста клеток и тканей организма [7].

Результатом вышеуказанных изменений являются сбои в работе многих специализирован-

Репозиторий ГрГМУ

ных путей, что играет ведущую роль в развитии дисфункции многих органов.

В основе ассоциации ожирения и нарушений углеводного обмена лежит возникновение вторичной ИР, которая появляется на фоне имеющейся гипертрофии и дисфункции клеток жировой ткани [8].

Последние десятилетия большое количество научно-исследовательских работ посвящено изучению механизмов развития ИР, в том числе и при ожирении, но до сих пор не получены ответы на все вопросы.

Гиперинсулинемия (ГИ), которая неизбежно развивается на фоне ИР, приводит к набору веса пациента, этим самым замыкая порочный круг «инсулинорезистентность – гиперинсулинемия – инсулинорезистентность» (рис. 1) [1]. Сама по себе ГИ вызывает целый спектр других патофизиологических осложнений, включая гиперлипидемию [9], атеросклероз, АГ и др.



Рисунок 1 – Схема развития и влияния инсулинорезистентности

Figure 1 – Scheme of the development and impact of insulin resistance

При ИР нарушается релаксация гладкомышечных клеток артерий из-за дефицита энергии, необходимой для активации синтеза оксида азота, что приводит к спазму и повреждению сосудистой стенки [10]. Поэтому при ИР часто наблюдается АГ и атеросклероз. В почках на фоне вышеуказанных изменений в сосудах происходит гиперактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, что приводит к вазоконстрикции выносящей артериолы и клубочковой гипертензии [11]. В результате активации липолиза в адипоцитах свободные жирные кислоты накапливаются в печени и приводят к МАЖБП [12]. В кишечнике при ИР развивается дисбиоз, продукция глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) снижается [13]. Наиболее важным следствием ИР является развитие нарушений углеводного обмена с возможным переходом в СД.

Теории инсулинорезистентности

Так как механизмы развития ИР периферических тканей организма до конца не изучены, требуется дальнейшее их изучение. Существуют различные теории и модели ее развития.

Теория «Гипотеза бережливого генотипа» была описана в 1962 году и объясняет механизм ИР на уровне жировой и мышечной ткани. Исходя из этой теории, у населения, генетически адаптированного к проживанию в среде с низким содержанием калорий, имеется ген бережливости, который способствует накоплению организмом энергии в период изобилия пищи и ее использованию при голодании.

При голодании происходит липолиз с повышением в крови жирных кислот и кетоновых тел, что ведет к снижению утилизации глюкозы и развитию ИР, а ИР нужна для уменьшения утилизации глюкозы инсулинзависимыми тканями и обеспечения глюкозой нервной и иммунной системы в первую очередь. Данная теория в XXI веке утратила свою актуальность из-за отсутствия подтверждения [8].

Также существует теория ИР «Гипотеза бережливого фенотипа». В основе этой теории лежит то, что при голодании матери во время беременности у плода возникает дефицит питания, который приводит к гормонально-метаболическим изменениям. В дальнейшем у плода развиваются гормональные нарушения, приводящие во взрослой жизни к ряду заболеваний. Одним из таких последствий является ИР как адаптация плода к дефициту глюкозы, и которая сохраняется в течение всей жизни [14]. Данная теория объясняет только один путь развития ИР и не учитывает другие возможные механизмы развития ИР у плода.

Следующая теория ИР – это «Гормональная гипотеза». Согласно этой теории у пациентов с эндокринной патологией, которая сопровождается повышением кортизола, гормона роста, катехоламинов, глюкагона и др., происходит дисбаланс между контринсулярными гормонами и инсулином, что приводит к увеличению аппетита, торможению липогенеза, стимуляции глюконеогенеза, ИР и др. При лечении вышеуказанной патологии дисбаланс между контринсулярными гормонами и инсулином восстанавливается, что приводит к восстановлению чувствительности тканей к инсулину (снижению ИР). Данная гипотеза объясняет только патологический путь формирования ИР [8].

Также имеет место «Стрессовая гипотеза». В ней указано, что ИР развивается за счет активации стресс-систем. Хронический стресс, психические заболевания, голод, острое воспаление приводят к развитию ИР в связи с активацией оси «гипоталамус – гипофиз – надпочечники». Повышенный уровень адренокортикотропного гормона (АКТГ) приводит к повышению уровня

Репозиторий ГрГМУ

кортизола [15]. Повышенный уровень кортизола ведет к снижению уровня кортикотропин-рилизинг гормона (КРГ), стимулирующего выход инсулина из β-клеток поджелудочной железы. К тому же кортизол опосредовано тормозит экспрессию белка-транспортера GLUT-4 на мембранах адипоцитов и миоцитов [16]. Данная гипотеза частично раскрывает механизмы ИР, но не совсем понятно, каким образом КРГ стимулирует выработку АКТГ гипофизом, если он должен снижаться в ответ на повышение кортизола по механизму обратной связи.

Теория «Хорошие и плохие калории» объясняет влияние диет, богатых полиненасыщенными жирами и углеводами. Полиненасыщенные жиры обладают противовоспалительным потенциалом и повышают синтез ГПП-1. Данная диета улучшает чувствительность тканей к инсулину, снижает аппетит. В результате этого уровень постпрандиальной гликемии быстро корригируется и повышенного синтеза инсулина не возникает. Диета с высоким уровнем углеводов приводит к избыточному постпрандиальному повышению инсулина и, следовательно, к ИР. Данный факт подтверждается многочисленными исследованиями [17].

Еще одной теорией ИР является «Теория хронического метаболического воспаления». Это состояние появляется при нарушении глюкометаболических путей у пациентов с ожирением и СД 2-го типа, которое сопровождается увеличением воспалительных цитокинов [18], которые в свою очередь снижают экспрессию GLUT-4 и способствуют развитию ИР [19]. При обследовании разных групп пациентов выяснилось, что ИР имелась у лиц с ожирением и другими компонентами метаболического синдрома [8], а у пациентов с ожирением без метаболических нарушений ИР отсутствовала. По нашему мнению, данная теория не раскрывает в полной мере все механизмы развития ИР.

Наиболее полной в понимании механизма ИР является комплексная теория «Интегрированная модель Райнера Штрауба». В основе данной теории лежит наличие в организме двух эгоистических систем, которые иерархически находятся выше всех других систем распределения питания: ЦНС и иммунная система [8]. Если ЦНС нуждается в повышенном количестве энергии, она включает процесс ИР в инсулинзависимых тканях за счет гиперактивации паравентрикулярного ядра (ПВЯ) и дугообразного ядра (ДОЯ) гипоталамуса. ПВЯ, входящее в состав оси «гипоталамус – гипофиз – надпочечники» и симпатической нервной системы, является центральным ядром стрессовых систем. Активация ПВЯ приводит к подавлению захвата глюкозы инсулинзависимыми тканями, снижению высвобождения инсулина из β-клеток поджелудочной железы, развитию в конечном итоге ИР. Данная ситуация ухудшается гиперактивностью ДОЯ, отвечающего за повышение агути-родственного пептида (AgRP), который высвобождается из специфических нейронов аркуатного ядра, стимулируется грелином и ингибируется нейропептидом PYY и лептином. AgRP увеличивает аппетит, снижает чувствительность рецепторов клеток-мишеней к инсулину, предотвращает поглощение глюкозы бурой жировой тканью, замедляет расход энергии [20].

Согласно данной теории, со стороны иммунной системы происходит сверхактивация, приводящая к отграниченному от регуляции ЦНС воспалительному процессу. Большинство провоспалительных факторов способствуют повышению ИР тканей разнообразными путями, в том числе снижают экспрессию GLUT-4. При снижении АТФ в клетках нервной системы происходит активация симпатоадреналовой системы, что приводит к повышению глюкозы и снижению уровня инсулина, но глюкоза не поступает в инсулинзависимые ткани, а через GLUT-1 устремляется в клетки нервной и иммунной системы.

Таким образом, согласно теории Райнера Штрауба, нарушение чувствительности рецепторов, работы ядер гипоталамуса, синтеза нейротрасмиттеров, регуляции воспалительных реакций и других факторов неизбежно приведут к развитию ИР [21].

Описанные теории в полной мере не отражают все механизмы развития процессов нарушения чувствительности тканей к инсулину. При этом наиболее полной, по мнению многих авторов, является «Интегрированная модель Райнера Штрауба».

Но все вышеуказанные теории не учитывают влияния кишечной микробиоты (КМ) на ИР. Физиологическая концентрация ацетата, серотонина, сероводорода, вторичных желчных кислот ассоциирована со снижением риска патологических состояний, связанных с ИР, ожирением, АГ, дислипидемией. ГПП-1 и пептид тирозин-тирозин, синтез которых активирует КМ, воздействует на ЦНС, вызывая инсулинзависимое потребление глюкозы тканями и снижение аппетита. Также известно, что метаболиты КМ активируют синтез противовоспалительных цитокинов, предотвращая развитие системного воспаления, которое является триггером ИР [8].

Ниже представляем варианты физиологической ИР. Ее смысл заключается в необходимости регулировать доступность энергетических субстратов для разных тканей организма и процессы запасания энергии в жировой ткани [22].

Имеется теория физиологической ИР, примером которой является самая низкая утилизация глюкозы в течение медленной фазы сна [23]. Кроме того, физиологическая ИР может возникать во время беременности.

При нормальной беременности у матери ограничивается утилизация глюкозы, чтобы обеспечить энергией плод при недостатке пищи. Это достигается выработкой плацентарных гормонов (человеческий плацентарный гормон роста, плацентарный лактоген) и адипокинов жировой тканью матери (лептин, адипонектин, фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α), интерлейкин-6 и др.). В данном случае после родов должно произойти естественное исчезновение ИР благодаря

Репозиторий ГрГМУ

прекращению действия плаценты. Но если после родов у женщины несбалансированный рацион и режим питания, гиподинамия, кишечный дисбиоз, ИР может сохраниться [24].

Следующая теория свидетельствует о том, что в период полового созревания возможно развитие ИР за счет колебания уровня гормона роста с инсулиноподобным фактором роста 1, который имеет общую с инсулином систему передачи сигнала [23].

Также в литературе представлены две принципиально различающиеся модели, которые описывают причинно-следственные связи между ИР, ГИ, висцеральным ожирением, а также механизмы их развития.

Согласно первой модели, ожирение первично, далее развивается ИР, а ГИ является компенсаторной реакцией поджелудочной железы на ИР.

Согласно второй модели, первична ГИ, которая приводит к ИР и висцеральному ожирению [23].

Модель 1 «Модель энергетического баланса» (рис. 2) [23]. ИР является следствием ожирения и воспаления, а ГИ является компенсаторной реакцией на ИР. Данная модель преобладает в профессиональном сообществе врачей клиницистов [19, 25].

Основные элементы этой модели:

1. Основной причиной ИР является избыток поступления в организм энергетических субстратов над их использованием;

2. В результате хронического избытка питательных веществ в клетках накапливаются токсичные промежуточные продукты окисления (глюкотоксичность, липотоксичность). Также происходит эктопическое накопление жира в печени и скелетных мышцах. В ключевых инсулинзависимых органах развивается внутриклеточный стресс;

3. Внутриклеточный стресс и эктопические липиды вызывают ИР (угнетение механизмов передачи сигналов) и запускают воспалительную реакцию. Хронический внутриклеточный стресс в адипоцитах способствует их гибели. Воспалительная реакция в адипоцитах приводит к выделению паракринных медиаторов воспаления (ФНО-α, интерлейкина-1 и др.). Они могут усиливать липолиз и блокируют сигнал от инсулина. В печени ИР и накопление триглицеридов сопровождаются усилением глюконеогенеза и нарушением синтеза гликогена. Хроническое повышение липолиза в жировой ткани может усиливать накопление липидов в мышцах и вызывать в них ИР. Снижение поглощения глюкозы мышцами из-за ИР усугубляет гипергликемию, выработку и накопление триглицеридов в печени и ее ИР;

4. ГИ является реакцией гиперсекреции инсулина поджелудочной железой на ИР. Отдельной патогенетической роли в развитии возрастзависимых заболеваний (ВЗЗ) ГИ не играет. Снижение секреции инсулина приводит к развитию СД 2-го типа.

Согласно модели 1, для профилактики ИР и ВЗЗ необходимо избегать абдоминального ожирения, поддерживая баланс между энергетической ценностью поступающей пищи и расходом энергии организмом. Это будет способствовать нормальной чувствительности тканей к инсулину. Если уже развилась ИР, необходимы рациональное питание, достаточная физическая активность, фармакотерапия.

Модель 2 «Углеводно-инсулиновая модель» (рис. 3) [23]. ИР как следствие ГИ, ожирение – проявление ИР. Данная модель, к сожалению, не объясняет все патогенетические механизмы ИР и ГИ, поэтому менее востребована в профессиональном сообществе. Однако по этой модели были проведены многочисленные исследования [26, 27] и получены противоречивые результаты:



Рисунок 2 – Модель энергетического баланса

Figure 2 – Energy balance model

Репозиторий ГрГМУ

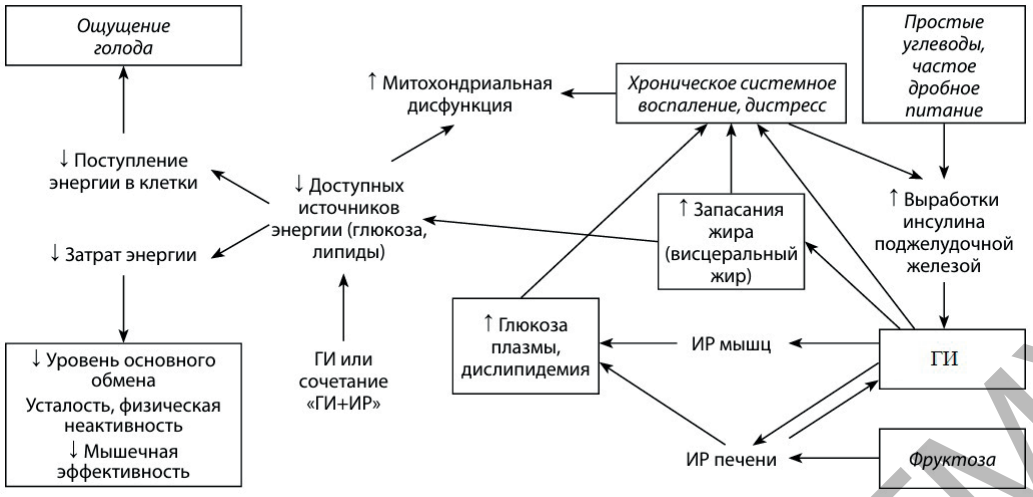


Рисунок 3 – Углеводно-инсулиновая модель

Figure 3 – Carbohydrate-insulin model

1) практически у каждого пациента с СД 2-го типа или нарушенной толерантностью к глюкозе можно подозревать наличие ГИ;

2) у большого количества лиц с ГИ отсутствовало ожирение, что указывает на то, что ожирение не служит причиной ИР и ГИ. При этом ГИ длительное время является бессимптомным и предшествует ожирению;

3) паттерн ГИ невозможно определить по уровню инсулина в крови натощак, поэтому он не может служить надежным и единственным предиктором нарушений выработки инсулина.

Современная версия «углеводно-инсулиновой модели» ожирения сформулирована в 2018 году D. Ludwig и C. Ebbeling [28]. В ней указано, что главной причиной ожирения служит питание с избытком простых углеводов, которое приводит к ГИ. Это вызывает избыточное отложение жира, снижает доступность его энергетических субстратов из-за угнетения его мобилизации и утилизации. Снижение выработки энергии из жиров приводит к энергетическому дефициту и к повышенному аппетиту. Таким образом, переедание является не только причиной, но и следствием ожирения.

Ученые предложили экспериментальное подтверждение ГИ как главной причины ожирения [29].

Представлены данные, что у мышей, которые генетически неспособны к ГИ, невозможно вызвать алиментарное ожирение и гепатоз, у них вместо ожирения происходит повышение основного обмена и переход белой жировой ткани в бурую.

Также имеются экспериментальные доказательства, что ГИ является причиной ИР [30, 31]. Влияние ГИ на организм обусловлено множеством эффектов: повышенное образование активных форм кислорода, стимуляция клеточной пролиферации, истощение и дисфункция β-клеток поджелудочной железы, повышенная выработка жирных кислот и триглицеридов печенью, повышение экспрессии провоспалительных цитокинов, задержка натрия и воды, что вносит вклад в развитие ВЗЗ [30].

Выше представленные модели дополняют друг друга больше, чем исключают.

Основное различие в этих моделях в подходе к диагностике, профилактике и лечению ожирения и ИР.

Согласно 1-й модели, главное – это содержание калорий, независимо от их влияния на выработку гормонов. А в лечении нужно «меньше есть» и «больше двигаться», а прямое снижение ИР осуществлять посредством фармакотерапии.

Согласно 2-й модели, главное – необходимо снизить выработку инсулина ограничением продуктов с высоким гликемическим индексом и удлинить интервал между приемами пищи с целью снижения базальной выработки инсулина [28, 32].

На сегодняшний день в практическом здравоохранении доминирует первая модель. Однако как основа для долгосрочной коррекции избыточной массы тела и ожирения данная модель показала свою несостоятельность: последние 30 лет во всем мире неуклонно растет число пациентов с ожирением, заболеваемостью и смертностью от ВЗЗ [23].

Стратегия борьбы с ВЗЗ, вытекающая из второй модели (первична хроническая ГИ, а ИР и ожирение в целом вторичны), открывает диапазон возможностей для профилактики хронических заболеваний, в основе которых лежит ИР.

Заключение

Важную роль в развитии ожирения, СД 2-го типа, ИБС, АГ и других соматических хронических заболеваний играют ИР и ГИ. Существующие различные теории и модели развития механизмов ИР и ГИ часто противоречат друг другу. Четкое понимание этиологии и патогенеза ИР и ГИ открывает возможности для профилактики и лечения хронических заболеваний, взаимосвязанных с ИР и ГИ.

Репозиторий ГрГМУ

Литература

1. Лавренова, Е. А. Инсулинорезистентность при ожирении: причины и последствия / Е. А. Лавренова, О. М. Драпкина // Ожирение и метаболизм. – 2020. – Т. 17, № 1. – С. 48-55. – doi: 10.14341/omet9759. – edn: WCSRAE.
2. Атаева, А. Э. Инсулинорезистентность и воспаление: как ожирение вызывает диабет 2 типа / А. Э. Атаева // In Situ. – 2025. – № 10. – С. 112-115. – edn: MHJFLA.
3. Каландин, Д. А. Ожирение как фактор риска развития злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта / Д. А. Каландин, Ю. А. Фоминых // University Therapeutic Journal. – 2024. – Т. 6, № S. – С. 24-25. – edn: NHLPNX.
4. Особенности молекулярных механизмов патогенеза инсулинорезистентности в различных тканях при ожирении / Д. И. Кузьменко, Т. К. Климентьева, Ю. Г. Самойлова [и др.] // Ожирение и метаболизм. – 2022. – Т. 19, № 4. – С. 410-417. – doi: 10.14341/omet12839. – edn: INZNQE.
5. Чупаха, М. В. Влияние синдрома Х на развитие сердечно-сосудистой патологии (обзор литературы) / М. В. Чупаха, О. Н. Белоусова, Е. А. Кочинова // Актуальные проблемы медицины. – 2020. – Т. 43, № 4. – С. 498-508. – doi: 10.18413/2687-0940-2020-43-4-498-508. – edn: QCDRDM.
6. Влияние кишечной микробиоты на развитие инсулинорезистентности / Т. Ю. Демидова, К. Г. Лобанова, Н. С. Шевцова [и др.] // Медицинский совет. – 2022. – Т. 16, № 10. – С. 84-95. – doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-10-84-95. – edn: GHYRRO.
7. Демидова, Т. Ю. Коррекция инсулинорезистентности – эффективный путь управления сахарным диабетом 2-го типа и другими компонентами метаболического синдрома / Т. Ю. Демидова, С. Г. Зенина // Лечебное дело. – 2020. – № 2. – С. 6-15. – doi: 10.24411/2071-5315-2020-12206. – edn: VJTYCA.
8. Цейликман, В. Э. Механизмы развития инсулинорезистентности при ожирении: обзор литературы / В. Э. Цейликман, В. М. Герасимова // Вестник Челябинского государственного университета. Образование и здравоохранение. – 2025. – № 1 (29). – С. 48-56. – doi: 10.47475/2409-4102-2025-29-1-48-56. – edn: QXHZGS.
9. Скуридина, Д. В. Инсулинорезистентность как ключевой фактор риска сердечно-сосудистых осложнений при предиабете: возможности раннего терапевтического воздействия / Д. В. Скуридина, Т. Ю. Демидова, Ю. С. Часовская // Focus Эндокринология. – 2025. – Т. 6, № 2. – С. 29-37. – doi: 10.62751/2713-0177-2025-6-2-04. – edn: JULMUT.
10. Голивец, Т. П. Инсулинорезистентность как предиктор полиморбидности. Патогенетическая терапия (обзор литературы) / Т. П. Голивец, С. В. Ликризон, Д. Г. Дубоносова // Актуальные проблемы медицины. – 2022. – Т. 45, № 1. – С. 5-19. – doi: 10.52575/2687-0940-2022-45-1-5-19. – edn: QRZZTM.
11. Insulin: too much of a good thing is bad / H. Kolb, K. Kempf, M. Röhling, S. Martin // BMC Medicine. – 2020. – Vol. 18, № 1. – P. 1-12. – doi: 10.1186/s12916-020-01688-6. – edn: LCORQQ.
12. Insulin resistance in diabetes: The promise of using induced pluripotent stem cell technology / A. K. Elsayed [et al.] // World J Stem Cells. – 2021. – Vol. 13, № 3. – P. 221-235. – doi: 10.4252/wjsc. v13.i3.221.
13. The impact of insulin resistance on the kidney and vasculature / F. Artunc, E. Schleicher, C. Weigert [et al.] // Nature Reviews Nephrology. – 2016. – Vol. 12, № 12. – P. 721-737. – doi: 10.1038/nrneph.2016.145. – edn: WYNONX.
14. Intrauterine growth restriction: new insight from the metabolomic approach / E. Priante, G. Verlato, G. Giordano [et al.] // Metabolites. – 2019. – Vol. 9, № 11. – P. 267. – doi: 10.3390/metabo9110267.
15. Joseph, J. J. Cortisol dysregulation: the bidirectional link between stress, depression, and type 2 diabetes mellitus / J. J. Joseph, S. H. Golden // Ann N Y Acad Sci. – 2017. – Vol. 1391, № 1. – P. 20-34. – doi: 10.1111/nyas.13217.
16. Пашенцева, А. В. Инсулинорезистентность в терапевтической клинике / А. В. Пашенцева, А. Ф. Вербовой, Л. А. Шаронова // Ожирение и метаболизм. – 2017. – Т. 14, № 2. – С. 9-17. – doi: 10.14341/omet201729-17. – edn: ZGUTLD.
17. Mediterranean diet nutrients to turn the tide against insulin resistance and related diseases / M. Mirabelli, E. Chiefari, B. Arcidiacono [et al.] // Nutrients. – 2020. – Vol. 12, № 4. – P. 1066. – doi: 10.3390/nu12041066. – edn: IFQLJY.
18. Gut Microbiota as a Trigger for Metabolic Inflammation in Obesity and Type 2 Diabetes / T. P. M. Scheithauer, E. Rampanelli, M. Nieuwdorp [et al.] // Frontiers in Immunology. – 2020. – Vol. 11. – P. 571731. – doi: 10.3389/fimmu.2020.571731. – edn: ZKHJRM.
19. Petersen, M. C. Mechanisms of insulin action and insulin resistance / M. C. Petersen, G. I. Shulman // Physiological Reviews. – 2018. – Vol. 98, № 4. – P. 2133-2223. – doi: 10.1152/physrev.00063.2017. – edn: XXPDBY.
20. Ruud, J. Neuronal control of peripheral insulin sensitivity and glucose metabolism / J. Ruud, S. M. Steculorum, J. C. Brüning // Nat Commun. – 2017. – № 8. – P. 15259. – doi: 10.1038/ncomms15259.
21. Sprengell, M. Brain More Resistant to Energy Restriction Than Body: A Systematic Review / M. Sprengell, B. Kubera, A. Peters // Frontiers in Neuroscience. – 2021. – Vol. 15. – P. 639617. – doi: 10.3389/fnins.2021.639617. – edn MJRAJN.
22. Вербовой, А. Ф. Инсулинорезистентность – общий враг эндокринологов и кардиологов / А. Ф. Вербовой, Ю. А. Долгих // Фарматека. – 2021. – Т. 28, № 12. – С. 26-35. – doi: 10.18565/pharmateca.2021.12.26-35. – edn: JUETQH.
23. Две модели развития инсулинорезистентности и стратегия борьбы с возрастзависимыми заболеваниями: обзор литературы / А. В. Мартюшев-Поклад, Д. С. Янкевич, М. В. Петрова, Н. Г. Савицкая // Проблемы эндокринологии. – 2022. – Т. 68, № 4. – С. 59-68. – doi: 10.14341/probl13090. – edn: YREBRQ.
24. Determinants of Maternal Insulin Resistance during Pregnancy: An Updated Overview / U. Kampmann, S. Knorr, J. Fuglsang, P. Ovesen // Diabetes Res. – 2019. – Vol. 2019. – Art. ID 5320156. – doi: 10.1155/2019/5320156.
25. Барсуков, И. А. Ожирение и инсулинорезистентность: механизмы развития и пути коррекции / И. А. Барсуков, А. А. Демина // РМЖ. – 2021. – Т. 29, № 2. – С. 26-30.
26. Identifying hyperinsulinaemia in the absence of impaired glucose tolerance: An examination of the Kraft database / C. Crofts, G. Schofield, C. Zinn [et al.] // Diabetes Res Clin Pract. – 2016. – Vol. 118, № 2. – P. 50-57. – doi: 10.1016/j.diabres.2016.06.007.
27. Postprandial insulin assay as the earliest biomarker for diagnosing pre-diabetes, type 2 diabetes and increased cardiovascular risk / J. J. DiNicolantonio, J. Bhutani, J. H. OKeefe, C. Crofts // Open Heart. – 2017. – Vol. 4, № 2.

Репозиторий ГрГМУ

– P. e000656. – doi: 10.1136/openhrt-2017-000656.
28. Ludwig, D. S. The Carbohydrate-Insulin Model of Obesity: Beyond «Calories In, Calories Out» / D. S. Ludwig, C. B. Ebbeling // JAMA Intern Med. – 2018. – Vol. 178, № 8. – P. 1098-1103. – doi: 10.1001/jamainternmed.2018.2933.
29. A causal role for hyperinsulinemia in obesity / N. M. Templeman, S. Skovsø, M. M. Page [et al.] // J Endocrinol. – 2017. – Vol. 232, № 3. – R173-R183. – doi: 10.1530/JOE-16-0449.
30. Identification, pathophysiology, and clinical implications of primary insulin hypersecretion in nondiabetic adults and adolescents / D. Tricò, A. Natali, S. Arslanian [et al.] // JCI Insight. – 2018. – Vol. 3, № 24. – e124912. – doi: 10.1172/jci.insight.124912.
31. Obesity Is Associated With Increased Basal and Postprandial β-Cell Insulin Secretion Even in the Absence of Insulin Resistance / S. Van Vliet, H. E. Koh, B. W. Patterson [et al.] // Diabetes. – 2020. – Vol. 69, № 10. – P. 2112-2119. – doi: 10.2337/db20-0377.
32. Noakes, T. D. So What Comes First: The Obesity or the Insulin Resistance? And Which Is More Important? / T. D. Noakes // Clin Chem. – 2020. – Vol. 64, № 1. – P. 7-9. – doi: 10.1373/clinchem.2017.282962.

References

1. Lavrenova EA, Drapkina OM. Insulin resistance in obesity: pathogenesis and effects. *Obesity and metabolism*. 2020;17(1):48-55. doi: org/10.14341/omet9759. edn: WCSRAE. (Russian).
2. Ataeva AE. Insulin resistance and inflammation: how obesity causes type 2 diabetes. *In Situ*. 2025;10:112-115. edn: MHJFLA. (Russian).
3. Kalandin DA, Fominykh YuA. Obesity as a risk factor for the development of malignant neoplasms of the gastrointestinal tract. *University therapeutic journal*. 2024;6(S):24-25. edn: NHLPNX. (Russian).
4. Kuzmenko DI, Klimenteva TK, Samoilova IG, Denisov NS, Matveeva MV. Features of molecular mechanisms of insulin resistance pathogenesis in various tissues in obesity. *Obesity and metabolism*. 2022;19(4):410-417. doi: 10.14341/omet12839. edn: INZNQE. (Russian).
5. Chupakha MV, Belousova ON, Kochinova EA. The effect of syndrome X on the development of cardiovascular pathology (review of literature). *Challenges in modern medicine*. 2020;43(4):498-508. doi: 10.18413/2687-0940-2020-43-4-498-508. edn: QCDRDM. (Russian).
6. Demidova TYu, Lobanova KG, Shevtsova NS, Korotkova TN, Kochina AS. Influence of gut microbiota on the development of insulin resistance. *Medical council*. 2022;16(10):84-95. doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-10-84-95. edn: GHYRRO. (Russian).
7. Demidova TYu, Zenina SG. Correction of insulin resistance as an effective method for management of type 2 diabetes and other components of metabolic syndrome. *The journal of general medicine*. 2020;2:6-15. doi: 10.24411/2071-5315-2020-12206. edn: VJTYCA. (Russian).
8. Tseilikman VE, Gerasimova VM. Mechanisms of insulin resistance development in obesity: Literature Review. *Bulletin CSU. Education and Healthcare.* 2025;1(29):48-56. doi: 10.47475/2409-4102-2025-29-1-48-56. edn: QXHZGS. (Russian).
9. Skuridina DV, Demidova TYu, Chasovskaya YS. Insulin resistance as a key risk factor for cardiovascular complications in prediabetes: Early therapeutic options. *FOCUS Endocrinology*. 2025;6(2):29-37. doi: 10.62751/2713-0177-2025-6-2-04. edn: JULMUT. (Russian).
10. Golivets TP, Likrizon SV, Dubonosova DG. Insulin resistance as a predictor of polymorbidity (review). *Challenges in Modern Medicine*. 2022;45(1):5-19. doi: 10.52575/2687-0940-2022-45-1-5-19. edn: QRZZTM. (Russian).
11. Kolb H, Kempf K, Röhling M, Martin S. Insulin: too much of a good thing is bad. *BMC Med.* 2020;18(1):224. doi: 10.1186/s12916-020-01688-6. edn: LCORQQ.
12. Elsayed AK, Vimalraj S, Nandakumar M, Abdelalim EM. Insulin resistance in diabetes: The promise of using induced pluripotent stem cell technology. *World J Stem Cells*. 2021;13(3):221-235. doi: 10.4252/wjsc. v13.i3.221.
13. Artunc F, Schleicher E, Weigert C, Fritsche A, Stefan N, Häring HU. The impact of insulin resistance on the kidney and vasculature. *Nat Rev Nephrol.* 2016;12(12):721-737. doi: 10.1038/nrneph.2016.145. edn: WYNONX.
14. Priante E, Verlato G, Giordano G, Stocchero M, Visentin S, Mardegan V, Baraldi E. Intrauterine Growth Restriction: New Insight from the Metabolomic Approach. *Metabolites*. 2019;9(11):267. doi: 10.3390/metabo9110267.
15. Joseph JJ, Golden SH. Cortisol dysregulation: the bidirectional link between stress, depression, and type 2 diabetes mellitus. *Ann N Y Acad Sci.* 2017;1391(1):20-34. doi. org/10.1111/nyas.13217.
16. Pashentseva AV, Verbovoy AF, Sharonova LA. Insulin resistance in therapeutic clinic. *Obesity and Metabolism*. 2017;14(2):9-17. doi: 10.14341/omet201729-17. edn: ZGUTLD. (Russian).
17. Mirabelli M, Chiefari E, Arcidiacono B, Corigliano DM, Brunetti FS, Maggisano V, Russo D, Foti DP, Brunetti A. Mediterranean Diet Nutrients to Turn the Tide against Insulin Resistance and Related Diseases. *Nutrients*. 2020;12(4):1066. doi: 10.3390/nu12041066. edn: IFQLJY.
18. Scheithauer TPM, Rampanelli E, Nieuwdorp M, Vallance BA, Verchere CB, van Raalte DH, Herrema H. Gut Microbiota as a Trigger for Metabolic Inflammation in Obesity and Type 2 Diabetes. *Front Immunol*. 2020;11:571731. doi: 10.3389/fimmu.2020.571731. edn: ZKHJRM.
19. Petersen MC, Shulman GI. Mechanisms of Insulin Action and Insulin Resistance. *Physiol Rev.* 2018;98(4):2133-2223. doi: 10.1152/physrev.00063.2017. edn: XXPDBY.
20. Ruud J, Steculorum SM, Brüning JC. Neuronal control of peripheral insulin sensitivity and glucose metabolism. *Nat Commun*. 2017;8:15259. doi: 10.1038/ncomms15259. edn: VEMNDG.
21. Sprengell M, Kubera B, Peters A. Brain More Resistant to Energy Restriction Than Body: A Systematic Review. *Front Neurosci*. 2021;15:639617. doi: 10.3389/fnins.2021.639617. edn: MJRAJN.
22. Verbovoy AF, Dolgikh YuA. Insulin resistance – a common enemy for endocrinologists and cardiologists. *Farmateka*. 2021;28(12):26-35. doi: 10.18565/pharmateca.2021.12.26-35. edn: JUETQH. (Russian).
23. Martyushev-Poklad AV, Yankevich DS, Petrova MV, Savitskaya NG. Two models of insulin resistance development and the strategy to combat age-related diseases: literature review. *Problems of Endocrinology*. 2022;68(4):59-68. doi: 10.14341/probl13090. edn: YREBRQ. (Russian).
24. Kampmann U, Knorr S, Fuglsang J, Ovesen P. Determinants of Maternal Insulin Resistance during Pregnancy: An Updated Overview. *J Diabetes Res.* 2019;2019:5320156. doi: 10.1155/2019/5320156.
25. Barsukov IA, Demina AA. Obesity and insulin resistance: pathogenesis and ways of correction. *RMJ*. 2021;29(2):26-30. (Russian).

Репозиторий ГрГМУ

26. Crofts C, Schofield G, Zinn C, Wheldon M, Kraftet J. Identifying hyperinsulinaemia in the absence of impaired glucose tolerance: An examination of the Kraft database. *Diabetes Res Clin Pract*. 2016;118(2):50-57. doi: 10.1016/j.diabres.2016.06.007.
27. DiNicolantonio JJ, Bhutani J, OKeefe JH, Crofts C. Postprandial insulin assay as the earliest biomarker for diagnosing pre-diabetes, type 2 diabetes and increased cardiovascular risk. *Open Heart.* 2017;4(2):e000656. doi: 10.1136/openhrt-2017-000656.
28. Ludwig DS, Ebbeling CB. The Carbohydrate-Insulin Model of Obesity: Beyond «Calories In, Calories Out». *JAMA Intern Med*. 2018;178(8):1098-1103. doi: 10.1001/jamainternmed.2018.2933.
29. Templeman NM, Skovsø S, Page MM, Lim GE, Johnson JD. A causal role for hyperinsulinemia in obesity. *J Endocrinol*. 2017;232(3):R173-R183. doi: 10.1530/JOE-16-0449.
30. Tricò D, Natali A, Arslanian S, Mari A, Ferrannini E. Identification, pathophysiology, and clinical implications of primary insulin hypersecretion in nondiabetic adults and adolescents. *JCI Insight.* 2018;3(24):e124912. doi: 10.1172/jci.insight.124912.
31. Van Vliet S, Koh HE, Patterson BW, Yoshino M, LaForest R, Gropler RJ, Klein S, Mittendorfer B. Obesity Is Associated With Increased Basal and Postprandial β-Cell Insulin Secretion Even in the Absence of Insulin Resistance. *Diabetes*. 2020;69(10):2112-2119. doi: 10.2337/db20-0377.
32. Noakes TD. So What Comes First: The Obesity or the Insulin Resistance? And Which Is More Important? *Clin Chem*. 2018;64(1):7-9. doi: 10.1373/clinchem.2017.282962.

INSULIN RESISTANCE AND HYPERINSULINEMIA: THEORIES AND MODELS OF DEVELOPMENT

S. V. Tishkovskiy, L. V. Nikonova
Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Today, obesity, which is often closely associated with such concepts as insulin resistance and hyperinsulinemia, is a risk factor for the development of a number of serious chronic diseases. These include cardiovascular, respiratory, gastrointestinal, and reproductive system diseases, as well as metabolic disorders, musculoskeletal disorders, and others. There are various theories and models for their development that often contradict each other. A comprehensive understanding of the mechanisms underlying the development of insulin resistance and hyperinsulinemia opens up opportunities for the prevention and management of numerous chronic diseases rooted in these metabolic abnormalities.

Keywords: *insulin resistance, hyperinsulinemia, obesity, theory, model.*

For citation*: Tishkovskiy SV, Nikonova LV. Insulin resistance and hyperinsulinemia: theories and models of development. Journal of the Grodno State Medical University. 2026;24(5):536-543. https://doi.org/10.25298/2221-8785-2026-24-5-536-543*

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Об авторах / About the authors
*Тишковский Сергей Владимирович / Tishkovskiy Sergey, e-mail: tishkovsky@rambler.ru, ORCID: 0000-0002-6970-276X
Никонова Лола Васильевна / Nikonova Lola, ORCID: 0000-0003-1973-5093
* – *автор, ответственный за переписку / corresponding author*

Поступила / Received: 03.03.2026 *Принята к публикации / Accepted for publication: 24.09.2026*

Репозиторий ГрГМУ