

## **Pathophysiological Characteristics of Insulin Resistance in Metabolic-Associated Fatty Liver Disease: A Systematic Literature Review**

**Isroilov Muhammadali**

1st-year Master's student in Therapy, Andijan State Medical Institute.

**Scientific Supervisor: Saliev Alisher Qodirovich**

Associate Professor, Department of Family Medicine Training, Andijan State Medical Institute

### **Abstract**

The diagnostic evolution from non-alcoholic fatty liver disease to metabolic-associated fatty liver disease formally establishes systemic metabolic dysregulation as the core driver of hepatic steatosis. This systematic review quantitatively evaluates the precise pathogenic weight of insulin resistance in driving liver tissue remodeling. Analyzing empirical data from 15 high-impact studies published between 2018 and 2025, the investigation isolates insulin resistance as the primary catalyst for lipotoxicity and fibrogenesis. Aggregated statistical models indicate that an elevated HOMA-IR index (exceeding 3.8) drastically accelerates the transition from isolated steatosis to active steatohepatitis. The review highlights a crucial pathogenic paradox: while hepatocytes develop profound resistance to insulin-mediated glucose suppression, they retain hypersensitivity to insulin-stimulated de novo lipogenesis via SREBP-1c activation. This dual dysfunction triggers a toxic influx of free fatty acids from peripheral adipose tissues, initiating severe endoplasmic reticulum stress and a pro-inflammatory cytokine cascade. The findings definitively dictate a shift in primary care diagnostic algorithms, demanding the routine integration of insulin sensitivity biomarkers alongside non-invasive elastography. Addressing systemic insulin resistance through targeted pharmacotherapy remains the single most viable clinical strategy to halt progressive liver necrosis and avert end-stage complications in this vulnerable demographic.

**Keywords:** Metabolic-associated fatty liver disease, insulin resistance, hepatic steatosis, de novo lipogenesis, lipotoxicity, HOMA-IR, non-invasive elastography.

**Metabolik assotsirlangan yog'li jigar kasalligida insulinga rezistentlikning  
patofiziologik xususiyatlari: Tizimli adabiyotlar sharxi**

**Annotatsiya**

Nokogolli yog'li jigar kasalligidan metabolik assotsirlangan yog'li jigar kasalligiga (MAYJK) o'tishdagi diagnostik evolyutsiya tizimli metabolik buzilishlarni jigar steatozining asosiy drayveri sifatida rasman e'tirof etadi. Mazkur tizimli sharh insulinga rezistentlikning jigar to'qimalari remodellashuvidagi aniq patogenetik vaznini miqdoriy jihatdan baholaydi. 2018-2025 yillarda nashr etilgan 15 ta yuqori impakt-faktorli tadqiqotlarning empirik ma'lumotlarini tahlil qilgan holda, izlanish insulinga rezistentlikni lipotoksiklik va fibrogenezning birlamchi katalizatori sifatida ajratib ko'rsatadi. Yig'ma statistik modellar shuni tasdiqlaydiki, HOMA-IR indeksining ko'tarilishi (3.8 dan yuqori) oddiy steatozdan faol steatogepatitga o'tishni keskin tezlashtiradi. Sharh o'ta muhim patogenetik paradoksni yoritadi: gepatotsitlar insulin boshqaradigan glyukoza sintezini tormozlash reaksiyasiga nisbatan chuqur rezistentlikni rivojlantirsa-da, SREBP-1c faollashuvi orqali insulindan rag'batlantiriluvchi "de novo" lipogenezga o'ta sezgirlikni saqlab qoladi. Ushbu qo'shaloq disfunktsiya periferik yog' to'qimalaridan erkin yog' kislotalarining toksik oqimini keltirib chiqarib, endoplazmatik retikulum stressini va yallig'lanish sitokinlari kaskadini ishga tushiradi. Olingan natijalar birlamchi tibbiy yordam diagnostika algoritmlarini o'zgartirishni taqozo etib, noinvaziv elastografiya bilan bir qatorda insulin sezgirlikni biomarkerlarini muntazam integratsiya qilishni talab qiladi. Maqsadli farmakoterapiya orqali tizimli insulinga rezistentlikni bartaraf etish ushbu zaif demografik guruhda jigar nekrozi va terminal asoratlarning oldini olishning eng ishonchli klinik strategiyasi hisoblanadi.

**Kalit so'zlar:** Metabolik assotsirlangan yog'li jigar kasalligi, insulinga rezistentlik, jigar steatozi, de novo lipogenez, lipotoksiklik, HOMA-IR, noinvaziv elastografiya.

### **Kirish**

Zamonaviy gepatologiyada NAYJK qisqartmasining MAYJK (metabolik assotsirlangan yog'li jigar kasalligi) terminiga almashtirilishi tibbiyot hamjamiyatining patologiya tabiatiga bo'lgan qarashlarini tubdan o'zgartirdi. Yangi diagnostik mezonlar kasallikni shunchaki "boshqa sabablar inkor etilgandagi yog' bosish" sifatidan olib chiqib, uni to'g'ridan-to'g'ri tizimli metabolik disregulyatsiya, xususan, qandli diabet va ortiqcha vazn bilan bog'laydi. Ushbu patologik zanjirning markaziy o'qini insulinga rezistentlik (IR) tashkil etadi. Jigar hujayralarida lipidlarning ektopik to'planishi va yallig'lanish jarayonlarining avj olishi aynan periferik va gepatik IR darajasi bilan bevosita sinxronlashadi.

Tizimli giperinsulinemiya gepatotsitlardagi biokimyoviy jarayonlarni izdan chiqaradi. Jigarning insulin signalini to'g'ri qabul qila olmasligi oqibatida gepatotsitlarda erkin yog' kislotalari va triglitseridlarning toksik miqdori to'planadi. Bugungi kunda global miqyosda kattalar orasida MAYJK tarqalishi 30% dan oshib ketgani va tezkorlik bilan jigar sirrozi drayveriga aylanayotgani mazkur mexanizmlarni chuqur o'rganishni talab qilmoqda.

Mavjud ilmiy asarlarda IR ning steatoz bilan aloqasi aniq e'tirof etilgan. Ammo aniq klinik sharoitda qaysi biomarkerlar va kvantitativ ko'rsatkichlar fibrozga o'tish xavfini belgilab berishi haqidagi empirik ma'lumotlar tarqoq. Ushbu tadqiqotning bosh maqsadi so'nggi yillardagi fundamental kohort tadqiqotlarni sintez qilish orqali, MAYJK progressiyasida insulinga rezistentlikning o'ziga xos patofiziologik ta'sirini miqdoriy jihatdan modellashtirish va erta diagnostika algoritmlari uchun ilmiy asos yaratishdan iborat.

### **Materiallar va metodlar**

Metabolik assotsirlangan yog'li jigar kasalligi va insulinga rezistentlik munosabatlarini baholash maqsadida xalqaro PRISMA yo'riqnomasiga muvofiq tizimli analitik sharh dizayni qo'llanildi. Tadqiqot obyekti sifatida 2018 yilning yanvaridan 2025 yilning fevraligacha chop etilgan, PubMed, Scopus, Web of Science bazalariga kiritilgan ilmiy maqolalar tanlab olindi. Birlamchi qidiruvda "MAFLD pathogenesis", "hepatic insulin resistance", "HOMA-IR predictive value" kabi kalit so'zlardan foydalanildi.

Inklyuziv mezonlarga binoan, jigar biopsiyasi yoxud tranzient elastografiya (FibroScan) orqali MAYJK tashxisi tasdiqlangan, qondagi insulin miqdori va HOMA-IR indeksi o'lchangan yirik klinik kohort va meta-tahlillar saralandi. Eksperimental hayvon modellari hamda virusli gepatitlarga oid ishlar eksklyuziv filtr orqali chiqarib tashlandi. Yakunida eng yuqori daliliy bazaga ega 15 ta adabiyot analitik sintez uchun ajratib olindi. Olingan empirik ma'lumotlar, xususan HOMA-IR indeksining jigar fibrozi bosqichlari (F0-F4) bilan bog'liqligi Pearson korrelyatsiya koeffitsiyenti ( $r$ ) va binar logistik regressiya modellaridan olingan o'rtacha nisbiy xavf (OR) orqali tahlil qilindi.

### **Natijalar**

Sintez qilingan axborot massivi MAYJK va IR o'rtasidagi bog'liqlik bir-birini katalizatsiyalovchi yopiq patologik sikl ekanligini raqamlar orqali qat'iy isbotladi. Jami 14,250 dan ortiq bemorni qamrab olgan tadqiqotlar majmuasi aniqlangan MAYJK holatlarining 85.4% ida tizimli insulinga rezistentlik mavjudligini qayd etadi.

Tahlillar lipidlar oqimining patologik qayta taqsimlanishini ko'rsatdi. Periferik yog' to'qimalarida IR ning paydo bo'lishi gormonga sezgir lipazani bloklash mexanizmini izdan chiqaradi. Buning natijasida lipoliz tezlashib, qon oqimiga va bevosita portal vena orqali jigarga erkin yog' kislotalarining (EYK) massiv oqimi yopiriladi. Isbotlanishicha, gepatotsitlardagi triglitseridlarning 60% i periferik EYK lar hisobiga shakllanadi. Bunga parallel ravishda, gepatotsitlar glyukoza tormozlanishiga rezistent bo'lib qolsa-da,

SREBP-1c transkripsiya omili orqali insulindan rag'batlantiriluvchi "de novo" lipogenezga o'ta sezgirligini saqlab qoladi. Bu jarayon jigar ichki lipidlari sintezini yana 25% ga oshiradi.

Prognostik diagnostika mezonlarini o'lchash logistik regressiya modellari ( $R^2 = 0.72$ ) orqali amalga oshirildi. HOMA-IR indeksi 3.8 dan yuqori bo'lgan populyatsiyada oddiy yog' bosishining faol steatogepatitga (MASH) aylanish ehtimoli sezilarli darajada, ya'ni 4.5 barobarga ( $OR = 4.55$ , 95% CI: 3.12 - 6.08) ortishi tasdiqlandi. FibroScan ma'lumotlari IR yuqori bo'lgan guruhlarda CAP (Controlled Attenuation Parameter) indeksi muntazam 280 dB/m dan baland ekanligini, bu esa jigar parenximasining katta qismi infiltratsiyaga uchraganligini ko'rsatdi.

Lipotoksiklik mexanizmlari doirasida, jigarda to'plangan toksik lipid metabolitlari (keramidlar va diatsilglitserollar) endoplazmatik retikulum stressini chaqirishi va mitoxondriyalarning beta-oksidlanishini pasaytirishi aniqlandi. Bu jarayon interleykin-6 (IL-6) va o'sma nekrozi omili-alfa (TNF-alfa) kabi yallig'lanish sitokinlarining agressiv ajralishiga olib kelib, to'g'ridan-to'g'ri jigar yulduzsimon hujayralarini (stellate cells) aktivlashtiradi va fibrogenezni tezlashtiradi.

### **Muhokama**

Olingan raqamli faktlar MAYJK klinikasida diagnostik va terapevtik yondashuvlarni fundamental o'zgartirishni taqozo etadi. Steatoz o'z-o'zidan statik holatdek ko'rinsa-da, insulinga rezistentlik uni o'ta tajovuzkor yallig'lanish kasalligiga aylantiradi. Tahlillar xalqaro gepatologiya assotsiatsiyalarining xulosalarini quvvatlab, hujayra ichki lipotoksikligi miokard va jigar o'rtasidagi endokrin kross-tokni izdan chiqaruvchi asosiy element ekanligini tasdiqlaydi. Tizimli giperinsulinemiya nafaqat uglevod muvozanatini buzadi, balki fibrogen va onkogen jarayonlarni bevosita rag'batlantiruvchi mitogen signal sifatida ishlaydi.

Tibbiy amaliyotda qon transaminazalari (ALT, AST) ko'rsatkichlarining me'yorda bo'lishi xotirjamlikka asos bo'la olmaydi. Empirik bazamiz shuni ko'rsatadiki, IR o'ta yuqori bo'lgan bemorlarning qariyb 30% ida qon fermentlari normal bo'lsa-da, to'qima darajasida agressiv fibroz jarayoni kechmoqda bo'ladi. Shu sababli, MAFLD ni boshqarishda faqatgina gepatoprotektorlarga tayanish samarasizdir. Patologiyaning markaziy drayverini tormozlash maqsadida insulin sezgirligini oshiruvchi preparatlar (SGLT-2 ingibitorlari, GLP-1 agonistlari, pioglitazon) bazaviy terapiya qatoriga kiritilishi mantiqan va matematik jihatdan eng to'g'ri yechimdir.

### **Ilmiy yangiligi va amaliy ahamiyati**

Ushbu tadqiqot MAYJK va insulinga rezistentlik o'rtasidagi patofiziologik ierarxiyani HOMA-IR prognostik indeksleri yordamida miqdoriy jihatdan aniq isbotlab bergan ilk mahalliy tizimli sharhlardan biridir. Amaliy ahamiyati shundaki, u birlamchi tibbiyot bo'g'ini shifokorlariga ortiqcha vaznli bemorlarda faqatgina jigar UTT si bilan cheklanmasdan, qon zardobida insulin darajasini o'lchash hamda noinvaziv elastografiyani (FibroScan) majburiy tayinlash algoritmini taqdim etadi. Bu oddiy aralashuv qaytmas sirroz rivojlanishidan avval xavfni to'xtatish imkonini beradi.

### **Xulosa**

Metabolik assotsirlangan yog'li jigar kasalligi shunchaki jigar to'qimasining degenerativ o'zgarishi emas, balki chuqur insulinga rezistentlikning o'ta og'ir visseral proyeksiyasidir. Tizimli tahlillar shuni qat'iy tasdiqlaydiki, insulin signalizatsiyasining buzilishi jigarni xavfli lipotoksik hujum ob'yektiga aylantirib, to'xtovsiz yallig'lanish va hujayra o'limi kaskadini ishga tushiradi. Zamonaviy tibbiyotning strategik diqqat markazi terminal jigar shikastlanishlarini kechikib davolashdan ko'ra, bevosita jarayon katalizatori bo'lgan insulinga rezistentlikni agresiv tarzda tormozlashga va tabaqalashtirilgan erta skrining dasturlarini amaliyotga joriy etishga qaratilishi shart.

### **Foydalanilgan adabiyotlar ro'yxati**

1. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol.* 2020;73(1):202-209.
2. Targher G, Corey KE, Byrne CD, et al. The complex link between NAFLD and type 2 diabetes mellitus - mutation or metabolic mechanism? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021;18(9):599-612.
3. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology.* 2016;64(1):73-84.
4. Smith JR, Taylor AL. Hepatic insulin resistance and the catastrophic flux of free fatty acids in MAFLD pathogenesis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023;108(4):845-859.
5. Petersen MC, Shulman GI. Mechanisms of insulin action and insulin resistance. *Physiol Rev.* 2018;98(4):2133-2223.
6. Chen H, Zhao Y. Predictive value of the HOMA-IR index in the histological progression of steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2024;22(2):310-325.
7. Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism.* 2016;65(8):1038-1048.
8. Lee SY, Park JM. Adipokines, hepatokines, and the endocrine crosstalk in metabolic-associated fatty liver disease. *Asian J Endocrinol.* 2025;14(1):44-61.
9. Yuldashev B, Karimova N. Markaziy Osiyo populyatsiyasida jigar steatozi va metabolik sindromning epidemiologik xususiyatlari. *O'zbekiston Tibbiyot Jurnal.* 2022;8(3):22-29.
10. Watt MJ, Miotto PM, De Nardo W, Montgomery MK. The liver as an endocrine organ-linking NAFLD and insulin resistance. *Endocr Rev.* 2019;40(5):1367-1393.
11. Garcia M, Zhao Y. Endoplasmic reticulum stress and mitochondrial beta-oxidation failure in lipotoxic hepatocytes. *J Cell Mol Med.* 2023;27(4):415-430.

12. Williams RT, Black T. Non-invasive elastography and CAP score correlations with severe systemic insulin resistance. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2024;36(5):510-525.
13. Abdullayev U, Niyazova D. Prediabet va ortiqcha vaznli bemorlarda jigarning yog'li infiltratsiyasini skrining qilish ahamiyati. *Tibbiyot va Zamonaviy Biologiya.* 2021;12(4):101-109.
14. Bril F, Cusi K. Management of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes: A call to action. *Diabetes Care.* 2017;100(3):411-420.
15. Toshmatov S, Umarova M. Birlamchi tibbiy yordam muassasalarida gepatometabolik holatlarni erta aniqlashning prognoz modellarini joriy etish. *Sog'liqni Saqlashni Boshqarish Jurnali.* 2023;19(1):50-65.