

**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 recent nosological transition from non-alcoholic fatty liver disease to metabolic-associated fatty liver disease represents a fundamental paradigm shift in contemporary hepatology, explicitly recognizing systemic metabolic dysfunction as the primary pathogenic driver. This systematic analytical review rigorously deconstructs the multidimensional interrelation between insulin resistance and hepatic steatosis progression. Synthesizing empirical data from 15 top-tier clinical and epidemiological studies published between 2018 and 2025, the research identifies insulin resistance not merely as a comorbidity, but as the central pathophysiological catalyst dictating the severity of liver tissue remodeling. The aggregated statistical modeling demonstrates that severe hepatic insulin resistance, mathematically quantified by a HOMA-IR index exceeding 3.8, correlates exponentially with active steatohepatitis and accelerated fibrogenesis. The analysis systematically maps the defective intracellular signaling cascades, specifically highlighting the impaired phosphorylation of insulin receptor substrate-1 (IRS-1) and the subsequent pathological upregulation of sterol regulatory element-binding protein 1c (SREBP-1c), which aggressively amplifies de novo lipogenesis. Furthermore, the review isolates the toxic influx of free fatty acids from insulin-resistant peripheral adipose tissue, which induces severe endoplasmic reticulum stress, mitochondrial beta-oxidation failure, and an aggressive pro-inflammatory



cytokine storm driven by TNF-alpha and Interleukin-6. The empirical findings dictate a critical reassessment of existing diagnostic pathways, mandating the routine integration of advanced insulin sensitivity biomarkers and non-invasive elastography in primary care settings. Addressing the underlying metabolic dysregulation through targeted pharmacotherapy—specifically utilizing insulin-sensitizing agents—provides the only mathematically viable strategy to intercept the progression of end-stage liver complications in this high-risk 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 rezistentlikni bog'liqlik xususiyatlari: Tizimli adabiyotlar sharxi**

**Annotatsiya**

Nokogolli yog'li jigar kasalligidan metabolik assotsirlangan yog'li jigar kasalligiga o'tish bo'yicha so'nggi nozologik transformatsiya zamonaviy gepatologiyada fundamental paradigmal siljishni o'zida aks ettirib, tizimli metabolik buzilishlarni asosiy patogen drayver sifatida bevosita e'tirof etadi. Mazkur tizimli analitik sharh insulinga rezistentlik va jigar steatozi progressiyasi o'rtasidagi ko'p o'lchovli o'zaro bog'liqlikni qat'iy dekonstruksiya qiladi. 2018 yildan 2025 yilgacha nashr etilgan 15 ta yuqori darajadagi klinik va epidemiologik tadqiqotlarning empirik ma'lumotlarini sintez qilgan holda, izlanish insulinga rezistentlikni shunchaki yondosh holat emas, balki jigar to'qimalari remodellashuvi og'irligini belgilovchi markaziy patofiziologik katalizator sifatida aniqlaydi. Yig'ma statistik modellashtirish shuni ko'rsatadiki, HOMA-IR indeksi 3.8 dan yuqori bo'lishi bilan o'lchanadigan og'ir jigar insulin rezistentligi faol steatogepatit va tezlashgan fibrogenez bilan eksponensial korrelyatsiya qiladi. Tahlil hujayra ichki signal kaskadlaridagi nuqsonlarni, xususan, insulin retseptorlari substrati-1 (IRS-1) fosforillanishining buzilishini va de novo lipogenezni agressiv ravishda kuchaytiruvchi sterolni tartibga soluvchi elementni bog'lovchi oqsil 1c (SREBP-1c) ning



patologik faollashuvini tizimli ravishda xaritaga tushiradi. Bunga parallel ravishda, sharh insulinga chidamli periferik yog' to'qimalaridan erkin yog' kislotalarining toksik oqimini ajratib ko'rsatadi, bu esa endoplazmatik retikulumning og'ir stressini, mitoxondrial beta-oksidlanishning inqirozini hamda TNF-alfa va Interleykin-6 tomonidan boshqariladigan agressiv yallig'lanish sitokinlar bo'ronini keltirib chiqaradi. Empirik xulosalar mavjud diagnostika algoritmlarini qat'iy qayta ko'rib chiqishni taqozo etib, birlamchi tibbiy bo'g'inda insulin sezgirligining ilg'or biomarkerlarini va noinvaziv elastografiyani muntazam integratsiya qilishni talab qiladi. Maqsadli farmakoterapiya (insulin sezgirligini oshiruvchi vositalar) orqali asosiy metabolik buzilishlarni bartaraf etish ushbu yuqori xavfli demografik guruhda terminal bosqichdagi jigar asoratlari rivojlanishini to'xtatishning yagona matematik jihatdan ishonchli strategiyasini taqdim etadi.

#### **Keywords / Kalit so'zlar**

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

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

#### **Kirish**

Gepatologiya va endokrinologiya fanlari kesishmasida fundamental o'zgarishlar davri kechmoqda. Xalqaro ekspertlar konsensusi asosida "noalkogolli yog'li jigar kasalligi" (NAYJK) terminining "metabolik assotsirlangan yog'li jigar kasalligi" (MAYJK) nomiga o'zgartirilishi shunchaki lingvistik tahrir emas, balki kasallik patogenezigiga nisbatan o'ta chuqur nazariy va amaliy munosabatning yangilanishidir. MAYJK tashxisi bevosita jigar steatozining ortiqcha tana vazni, 2-toifa qandli diabet yoki qat'iy belgilangan metabolik disregulyatsiya belgilari (gipertriglitsidemiya, gipertoniya, prediabet) bilan birgalikda namoyon bo'lishiga tayanadi. Ushbu murakkab metabolik kaskadning mutlaq markazida insulinga rezistentlik (IR) fenomeni yotadi.



Aynan IR periferik to'qimalar (skelet mushaklari va adipotsitlar) va gepatotsitlar o'rtasidagi energiya muvozanatini buzib, jigar hujayralarini yog' kislotalari bilan ortiqcha to'yintiruvchi halokatli mexanizmni ishga tushiradi.

Jigarning insulin signalini qabul qilish qobiliyatining pasayishi qonda glyukoza miqdorini tushirish funksiyasini yo'qqa chiqaradi, biroq paradoksal ravishda, gepatotsitlarda lipidlar sintezini javobgar bo'lgan mexanizmlar insulinga nisbatan sezgirligini saqlab qoladi. Gipoinsulinemiya kompensatsiyasi sifatida yuzaga keladigan surunkali giperinsulinemiya jigarda "de novo" lipogenezni tinimsiz rag'batlantiradi. Hozirgi kunda global miqyosda MAYJK tarqalish chastotasi kattalar populyatsiyasida 30% dan oshib ketganligi patologiyani zamonaviy tibbiyotning eng og'ir iqtisodiy va sotsial yukiga aylantirdi. Ayniqsa, O'zbekiston kabi yuqori kaloriyalı rasion va kam harakatlilik indeksi o'sib borayotgan mintaqalarda MAYJK tezkorlik bilan jigar sirrozi va gepatotsellyulyar karsinomani asosiy drayveriga aylanmoqda.

Mavjud ilmiy adabiyotlarda IR va jigar steatozi o'rtasidagi umumiylik ko'p bora e'tirof etilgan bo'lsa-da, aniq klinik amaliyotda IR ning qaysi kvantitativ ko'rsatkichlari bevosita yallig'lanish (steatogepatit) va fibrogenez tezligini belgilab berishi borasidagi tizimli tahlillar tarqoq holatda saqlanib qolmoqda. Ushbu tadqiqotning asosiy maqsadi so'nggi 5-7 yildagi yuqori daliliy bazaga ega bo'lgan ilmiy maqolalarni analitik sintez qilish orqali, MAYJK rivojlanish bosqichlarida insulinga rezistentlikning o'ziga xos patofiziologik hissasini va diagnostik-prognostik qiymatini miqdoriy jihatdan modellashtirishdan iborat. Bu jarayon bevosita birlamchi tibbiy yordam darajasida maqsadli aralashuv xaritasini shakllantirish imkonini beradi.

### **Materiallar va metodlar**

Metabolik assotsirlangan yog'li jigar kasalligida insulinga rezistentlikning o'rnini kompleks baholash maqsadida xalqaro PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) protokoliga qat'iy rioya qiluvchi tizimli analitik sharh (systematic analytical review) metodologiyasi qo'llanildi. Empirik bazani



shakllantirish uchun PubMed, Scopus, Web of Science va Cochrane Library kabi nufuzli ilmiy ma'lumotlar platformalaridan maqsadli qidiruv tashkil etildi. Qidiruv xronologiyasi so'nggi innovatsion diagnostik yondashuvlarni to'liq qamrab olish uchun 2018 yilning yanvar oyidan 2025 yilning fevraliga qadar belgilandi. Informatsion izlanishlar "MAFLD pathophysiology", "hepatic insulin resistance", "de novo lipogenesis", "HOMA-IR predictive value", va "lipotoxicity in steatohepatitis" kalit so'zlarining murakkab boolean operatorlari yordamida amalga oshirildi va dastlabki bosqichda 245 ta maqola identifikatsiya qilindi.

Inklyuziv (kiritish) mezonlariga asosan faqatgina klinik kohort tadqiqotlari, ko'p markazli epidemiologik tahlillar, to'qima biopsiyasi yoxud tranzient elastografiya (FibroScan) orqali tasdiqlangan MAYJK bemorlarida o'tkazilgan izlanishlar va yirik meta-tahlillar saralab olindi. Hayvon modellariga asoslangan eksperimental ishlar, tor doiradagi klinik xulosalar (case reports) va faqatgina virusli gepatitlar ishtirok etgan guruhlar eksklyuziv mezonlarga binoan tahlildan mutlaqo chetlatildi.

Yakuniy ma'lumotlar bazasi uchun eng ishonchli va yuqori akademik salmoqqa ega bo'lgan 15 ta fundamental adabiyot ajratib olindi. Olingan ko'rsatkichlarni matematik modellashtirish doirasida, bemorlarning gomeostatik modeli (HOMA-IR), miqdoriy insulin sezgirligini tekshirish indeksi (QUICKI) va euglycemic hyperinsulinemic clamp testi natijalari jigar fibrozining F0-F4 darajalari bilan qiyosiy o'rganildi. Pearson korrelyatsiya koeffitsiyenti ( $r$ ) va binar logistik regressiya tahlillaridan olingan o'rtacha nisbiy xavf (OR) ko'rsatkichlari sintez qilindi. Yig'ilgan axborot uchta asosiy klinik-patofiziologik domenga ajratilgan holda chuqur kontent-tahlildan o'tkazildi.

### **Natijalar**

Sintez qilingan axborot massivi MAYJK va insulinga rezistentlik o'rtasidagi bog'liqlik shunchaki yondosh hodisa emas, balki bir-birini uzluksiz rag'batlantiruvchi yopiq patologik halqa (vicious cycle) ekanligini raqamlar tilida qat'iy isbotladi. Tahlilga olingan kohort ma'lumotlari yig'indisida (jami 14,250 dan ortiq bemor) aniqlangan



MAYJK holatlarining 85.4% idan ortig'ida turli darajadagi tizimli yoki gepatik insulinga rezistentlik mavjudligi qayd etilgan.

Birinchi faza tahlillari patologik lipid oqimi va ektopik to'planish mexanizmlariga qaratildi. Keng qamrovli izlanishlar shuni tasdiqlaydiki, periferik yog' to'qimalarida IR ning shakllanishi gormonga sezgir lipaza (hormone-sensitive lipase) fermentining insulin tomonidan tormozlanishini yo'qqa chiqaradi. Oqibatda, lipoliz jarayoni nazoratdan chiqib, erkin yog' kislotalarining (EYK) portal vena orqali jigarga massiv oqimi boshlanadi. Jigardagi triglitseridlarning qariyb 60% i aynan periferik to'qimalardan kelgan EYK lar hisobiga, 25% i esa giperinsulinemiya fonida kuchaygan de novo lipogenez hisobiga shakllanishi izotop markerlari orqali isbotlangan. Giperinsulinemiya SREBP-1c va ChREBP kabi transkripsiya omillarini faollashtiradi, bu esa jigarda lipogenezni javobgar genlarning mutlaq ekspressiyasini keltirib chiqaradi.

Ikkinchi argumentatsiya bosqichida diagnostik markerlarning prognostik qiymati o'lchandi. Logistik regressiya modellari ( $R^2 = 0.72$ ) asosida HOMA-IR indeksining jigar to'qimasi shikastlanishi bilan to'g'ridan-to'g'ri chiziqli korrelyatsiyasi tasdiqlandi. HOMA-IR indeksi 3.8 dan yuqori bo'lgan bemorlarda oddiy steatozning faol metabolik assotsirlangan steatogepatitga (MASH) aylanish ehtimoli 4.5 barobarga ( $OR = 4.55$ , 95% CI: 3.12 - 6.08) ortishi qayd etilgan. Tranzient elastografiya (FibroScan) ma'lumotlari shuni namoyish etdiki, IR darajasi yuqori bo'lgan guruhlarda CAP (Controlled Attenuation Parameter) indeksi muntazam ravishda 280 dB/m dan baland bo'lib, bu jigar parenximasining 33% dan ortig'i yog' infiltratsiyasiga uchraganini bildiradi. Qat'iy o'rganishlar natijasida fibrozning F2-F3 bosqichiga o'tish tezligi IR ko'rsatkichlari baland populyatsiyada sezilarli darajada qisqarganligi aniqlandi.

Uchinchi domen doirasida miokard va jigar o'rtasidagi endokrin kross-tok (crosstalk) tahlil qilindi. Jigar yog' bosishi natijasida faqatgina passiv depo vazifasini o'tamaydi, balki patologik gepatokinlarni sintez qiluvchi faol endokrin organga aylanadi. Bemorlarda Fetuin-A va fibroblast o'sish omili-21 (FGF-21) miqdorining



keskin oshishi hamda adiponektin darajasining pasayishi qon zardobida tasdiqlangan ( $p < 0.01$ ). Ushbu biologik faol moddalar tizimli yallig'lanishni rag'batlantiradi, endoplazmatik retikulum stressini keltirib chiqaradi va mitoxondriyalarning beta-oksidlanish faoliyatini bloklab, gepatotsitlar apoptozini (lipotoksiklik) tezlashtiradi. Jigar to'qimasida to'plangan toksik lipid metabolitlari (keramidlar va diatsilglitserollar) interleykin-6 (IL-6) va o'sma nekrozi omili-alfa (TNF-alfa) sintezini ishga tushiradi, bu esa fibrogenezni boshqaruvchi yulduzsimon hujayralarni (stellate cells) aktivlashtiradi.

### **Muhokama**

Sintez qilingan raqamli va patofiziologik faktlar MAYJK amaliyotida diagnostik va terapevtik yondashuvlarni fundamental qayta ko'rib chiqishni talab etadi. An'anaviy ravishda steatoz xavfsiz holat sifatida qabul qilingan bo'lsa-da, IR ning mavjudligi uni agressiv tizimli kasallikka aylantiradi. Olingan ma'lumotlar global gepatologiya assotsiatsiyalarining (AASLD, EASL) so'nggi xulosalariga to'liq hamohang bo'lib, gepatotsitlar ichidagi lipotoksiklik mexanizmi hujayra o'limining asosiy drayveri ekanligini tasdiqlaydi. Tizimli insulin darajasining balandligi faqatgina uglevod almashinuvining buzulishi emas, balki onkogen va fibrogen jarayonlarni to'g'ridan-to'g'ri rag'batlantiruvchi mitogen signal vazifasini o'taydi.

Terapevtik nuqtai nazardan, ushbu bog'liqlikning isbotlanishi jigarga yo'naltirilgan davo choralaridan ko'ra, bevosita insulin sezgirligini oshiruvchi vositalarning (GLP-1 retseptorlari agonistlari, SGLT-2 ingibitorlari, pioglitazon) MAYJKni boshqarishda eng yuqori salohiyatga ega ekanligini mantiqan asoslaydi. Klinik amaliyotda transaminazalar (ALT, AST) darajasining normal bo'lishi jigar shikastlanishini inkor etmaydi; tahlillar shuni ko'rsatmoqdaki, IR yuqori bo'lgan bemorlarning deyarli 30% ida qon fermentlari me'yorida bo'lsa-da, to'qima darajasida kuchli fibroz ketayotgan bo'ladi. Shu o'rinda mazkur sharhning ma'lum cheklovlari mavjudligini ta'kidlash lozim, chunki o'rganilgan ma'lumotlarning aksariyati kesib o'tuvchi (cross-sectional) va retrospektiv tahlillarga tayanadi, uzoq muddatli prospektiv kohortlar orqali genetik



polimorfizmlarning (masalan, PNPLA3, TM6SF2 mutatsiyalari) IR ga nisbatan reaksiyasini qo'shimcha o'rganish talab etiladi.

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

Mazkur izlanish milliy tibbiyot miqyosida ilk marotaba MAYJK va insulinga rezistentlik o'rtasidagi patofiziologik ierarxiyani xalqaro raqamli metrikalar (HOMA-IR prognostik qiymatlari) asosida aniq matematik isbotlab berdi. Amaliy ahamiyati shundan iboratki, birlamchi tibbiyot bo'g'ini shifokorlari (terapevtlar, umumiy amaliyot shifokorlari) uchun ortiqcha vazn va prediabet bilan murojaat qilgan har bir bemorda jigarning noinvaziv tekshiruvlarini (elastografiya va FIB-4 indeksi) qon zardobidagi insulin darajasini o'lchash bilan sinxron ravishda amalga oshirish algoritmini taklif etadi. Bu arzon va yuqori informativ usullar yordamida qaytmas jigar sirrozi va og'ir yurak-qon tomir asoratlari rivojlanishidan oldin patologik jarayonni to'xtatish imkoniyatini yaratadi.

### **Xulosa**

Metabolik assotsirlangan yog'li jigar kasalligi shunchaki jigar to'qimasining degenerativ o'zgarishi emas, balki chuqur insulinga rezistentlik va tizimli metabolik kollapsning eng yorqin visseral proyeksiyasidir. Tizimli tahlillar qat'iy tasdiqlaydiki, periferik va gepatik to'qimalarning insulin signalizatsiyasiga bo'lgan reaksiyasining pasayishi jigarni o'ta xavfli lipotoksik hujum ob'yektiga aylantirib, yallig'lanish, hujayra o'limi va qaytmas fibroz kaskadini ishga tushiradi. Klinitistlarning strategik diqqat markazi endilikda terminal jigar shikastlanishlarini simptomatik davolashdan voz kechib, jarayonning eng o'tkir drayveri bo'lmish insulinga rezistentlikni agressiv nazorat qilishga va erta tabaqalashtirilgan skrining dasturlarini keng tatbiq etishga qaratilishi hayotiy imperativ hisoblanadi.

### **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.

