

ФЕНОТИПЫ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА, ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ И РИСК ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ

Иброхимов Х.Х.¹; Рахимова Г.Н.²; Бегматова Х.А.¹; Душамова М.Ш.¹

¹ Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии имени академика Ё.Х. Туракулова, г. Ташкент,

² Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников, г. Ташкент

XULOSA

Tadqiqot maqsadi. 2-tur qandli diabet (QD2) fenotiplarining - SIRD, MOD, MARD - metabolik yog'li jigar kasalligining (MJBK) hisoblash markerlari bilan bog'liqligini baholash va jigar fibrozi indekslarini (FIB-4, NAFLD Fibrosis Score) tranzitor elastografiyaga (FibroScan) qarshi tekshirish.

Materiallar va usullar. Qandli diabet 2-turi tasdiqlangan 135 nafar bemor (Toshkent shahri, O'zbekiston) tekshirildi. Fenotiplash Ahlqvist et al. (2018), $n=135$ tasnifi bo'yicha k-means klasterlash ($k=3$) usulida amalga oshirildi. FIB-4, HSI (jigar steatozi indeksi) va NAFLD Fibrosis Score indeksleri hisoblandi. Kichik tanlanmada ($n=44$) jigar qattiqligi (kPa) va CAP ko'rsatkichini (dB/m) aniqlash bilan tranzitor elastografiya o'tkazildi; muhim fibroz jigar qattiqligi $\geq 8,2$ kPa sifatida aniqlandi.

Natijalar. MARD fenotipi eng past metabolik faollik (minimal HSI, AIP, METS-IR) bilan FIB-4 bo'yicha maksimal fibroz yuklamani ko'rsatdi (Me 0,93; FIB-4 ulushi $\geq 1,30$ - 43% va SIRD/MODda 8-9%, $p<0,0001$), bu esa fenotiplar o'rtasida metabolik og'irlik va jigar fibrozining dissotsiatsiyasini ko'rsatadi. Elastografiya bilan taqqoslaganda ($n=44$) na FIB-4 ($r=-0,096$, $p=0,545$), na NAFLD Fibrosis Score ($r=0,014$, $p=0,930$) jigarning haqiqiy qattiqligi bilan sezilarli bog'liqlikni ko'rsatmadi; klinik jihatdan ahamiyatli tafovut holati tasvirlangan (FibroScan=20,4 kPa da FIB-4=0,996). Fenotipga bog'liq FIB-4 farqlari har ikkala jinsiy guruhlarda (erkaklar $p=0,013$; ayollar $p=0,009$) fenotiplar ichida jinslararo farqlarsiz ahamiyatli, ya'ni assotsiatsiya universal. FIB-4 ning yosh bilan kuchli bog'liqligi aniqlandi ($r=0,615$, $p<0,001$, $n=132$), ammo HOMA2-IR va TyG indeksi bilan klinik jihatdan ahamiyatli bog'liqlik yo'q.

Xulosa. Jigar fibroz yuklamasi metabolik jihatdan eng og'ir bo'lgan SIRDda emas, balki MARD fenotipida eng yuqori bo'ladi. FIB-4 va NAFLD Fibrosis Score indeksleri QD2 ning o'zbek kogortasida tranzitor elastografiya bilan tekshirishda diagnostik ahamiyatga ega emasligini tasdiqladi, bu esa ularning alohida klinik qo'llanilishini cheklaydi va jigar fibrozini tashxislashning obyektiv usullarini kundalik amaliyotga joriy etishni asoslaydi.

Kalit so'zlar: 2-tur qandli diabet, fenotiplar, insulinga rezistentlik, jigarning metabolik yog' kasalligi, FIB-4, HSI, tranzitor elastografiya, FibroScan.

SUMMARY

Objective. Assess the relationship between type 2 diabetes mellitus (DM2) phenotypes - SIRD, MOD, MARD - and calculated markers of metabolic-associated fatty liver disease (MAFLD) and validate liver fibrosis indices (FIB-4, NAFLD Fibrosis Score) against transient elastography (FibroScan).

Materials and methods. 135 patients with verified type 2 diabetes (Tashkent, Uzbekistan) were examined. Phenotyping was performed using the k-means clustering method ($k=3$) according to the classification of Ahlqvist et al. (2018), $n=135$. FIB-4, HSI (liver steatosis index), and NAFLD Fibrosis Score were calculated. In a subset ($n=44$), transient elastography was performed to determine liver stiffness (kPa) and CAP parameter (dB/m); significant fibrosis was determined as liver stiffness ≥ 8.2 kPa.

Results. The MARD phenotype demonstrated the maximum fibrous load on FIB-4 (Me 0.93; FIB-4 share ≥ 1.30 - 43% versus 8-9% in SIRD/MOD, $p<0.0001$) with minimal metabolic activity (minimal HSI, AIP, METS-IR), indicating a dissociation of metabolic severity and liver fibrosis between the phenotypes. When compared with elastography ($n=44$), neither FIB-4 ($r=-0.096$, $p=0.545$) nor NAFLD Fibrosis Score ($r=0.014$, $p=0.930$) showed a significant correlation with actual liver stiffness; a case of clinically significant discrepancy was described (FIB-4=0.996 at FibroScan=20.4 kPa). Phenotype-dependent FIB-4 differences are significant in both sex groups (men $p=0.013$; women $p=0.009$) without intersex differences within the phenotypes, meaning the association is universal. A strong correlation was identified between FIB-4 and age ($r=0.615$, $p<0.001$, $n=132$), with no clinically significant relationship with HOMA2-IR and the TyG index.

Conclusion. The liver fibrous load is maximum in the MARD phenotype, rather than in the metabolically more severe SIRD. The FIB-4 and NAFLD Fibrosis Score indices did not confirm diagnostic validity during transient elastography verification in the Uzbek cohort of DM2, which limits their isolated clinical application and justifies the implementation of objective methods for diagnosing liver fibrosis into routine practice.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, phenotypes, insulin resistance, metabolically associated fatty liver disease, FIB-4, HSI, transient elastography, FibroScan.

Сахарный диабет 2 типа (СД2) поражает более 500 млн взрослых в мире (11.1% населения 20-79 лет) и, по прогнозу, достигнет 853 млн к 2050 году [2]. Узбекистан входит в число стран с максимальными темпами прироста заболеваемости СД2 в мире [3], при этом значительная доля пациентов с СД2 имеют сопутствующую метаболически ассоциированную жировую болезнь печени (МАЗБП). Фенотипическая классификация Ahlqvist et al. (2018) предоставляет инструмент для стратификации риска [1], однако её применимость и характеристики в центральноазиатских популяциях изучены недостаточно, а сопоставление фенотипов одновременно по метаболической, печёночной и сосудистой осям риска ранее не проводилось. Расчётные индексы (FIB-4, HSI (индекс стеатоза печени), NAFLD Fibrosis Score) широко применяются для неинвазивного скрининга фиброза печени, однако их диагностическая точность в конкретных этнических популяциях требует объективной верификации инструментальными методами. Печёночная ось риска при СД2 представлена метаболически ассоциированной жировой болезнью печени (МАЗБП): по данным свежего метаанализа 123 исследований, глобальная объединённая распространённость МАЗБП среди пациентов с СД2 достигает 65.3% и продолжает расти, при этом среди пациентов с МАЗБП и СД2 значимый фиброз печени выявляется у 40.8%, а продвинутый фиброз - у 15.5% [4].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить связь фенотипов СД2 (SIRD/MOD/MARD) с расчётными маркерами МАЗБП и валидировать индексы фиброза печени против транзитной эластографии (FibroScan).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 135 пациентов с верифицированным СД2 (Ташкент, Узбекистан). Фенотипирование выполнено методом k-means кластеризации ($k=3$) по классификации Ahlqvist, $n=135$. Рассчитаны FIB-4, HSI (индекс стеатоза печени), NAFLD Fibrosis Score. Подвыборке $n=44$ выполнена транзитная эластография с определением жёсткости печени (кПа) и контролируемого параметра затухания CAP (дБ/м); значимый фиброз определён как жёсткость печени ≥ 8.2 кПа (Eddowes et al., 2019).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Фенотип MARD демонстрировал максимальную фиброзную нагрузку по FIB-4 (Ме 0.93; доля FIB-4 ≥ 1.30 - 43% против 8–9% при SIRD/MOD, $p<0.0001$), несмотря на наименьшую метаболическую активность (минимальные HSI, AIP, METS-IR среди фенотипов) - то есть метаболическая тяжесть и печёночный фиброз при СД2 диссоциированы между фенотипами. При сопоставлении с эластографией ($n=44$) ни FIB-4 ($r=-0.096$, $p=0.545$), ни NAFLD Fibrosis Score ($r=0.014$, $p=0.930$) не показали значимой корреляции с фактически измеренной жёсткостью печени. Наглядный пример клинически значимого расхождения: у одного пациента FIB-4=0.996 (низкая катего-

рия) при FibroScan=20.4 кПа - значении, соответствующем тяжёлому фиброзу/циррозу; этот случай требует прицельной клинической проверки. Фенотип-зависимые различия FIB-4 статистически значимы в обеих половых группах (мужчины $p=0.013$; женщины $p=0.009$): в обоих полах FIB-4 нарастает в ряду SIRD, MOD, MARD. Прямое сравнение FIB-4 между мужчинами и женщинами внутри каждого фенотипа значимых различий не выявило (SIRD $p=0.30$; MOD $p=0.30$; MARD $p=0.61$), то есть ассоциация фенотипа с фиброзным риском печени носит универсальный, а не пол-специфический характер. Возраст-FIB-4 - сильная и значимая связь в обоих полах (мужчины $r=0.567$, $p<0.001$; женщины $r=0.498$, $p<0.001$) и в целом по когорте ($r=0.615$, $p<0.001$, $n=132$), тогда как связь FIB-4 с HOMA2-IR ($r=-0.020$, $p=0.821$, $n=133$) и TyG-индексом ($r=-0.223$, $p=0.010$, $n=133$, слабая обратная) остаётся клинически незначимой - это отражает ограничение FIB-4 как маркера, определяемого преимущественно возрастной компонентой формулы, а не метаболической тяжестью.

ВЫВОДЫ

Печёночная фиброзная нагрузка максимальна при фенотипе MARD, а не при метаболически наиболее тяжёлом SIRD. Расчётные индексы FIB-4 и NAFLD Fibrosis Score не подтвердили диагностической состоятельности при верификации транзитной эластографией в узбекской когорте СД2, что ограничивает их изолированное клиническое применение и обосновывает более широкое внедрение объективных методов диагностики фиброза печени в рутинную практику.

БЛАГОДАРНОСТЬ

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии им. акад. Ё.Х. Туракулова, г. Ташкент, Узбекистан.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ahlqvist E, Storm P, Käräjämäki A, et al. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes. *Lancet Diabetes Endo.* 2018;6(5):361-369.
2. Genitsaridi I, Salpea P, Salim A, et al. 11th edition of the IDF Diabetes Atlas: global, regional, and national diabetes prevalence estimates for 2024 and projections for 2050. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2026;14(2):149-156.
3. Ibrokhimov Kh.Kh., Rakhimova G.N., Alimov A.V., Berdykulova D.M., Akhrorov K.U., Asadova N.Sh. Epidemiological characteristics of type 2 diabetes mellitus first identified in the Republic of Uzbekistan. *The CIS Healthcare.* 2026;2(2):12-18. (In Russ.) <https://doi.org/10.21045/3033-6341-2026-2-2-12-18>
4. Younossi ZM, Golabi P, Price JK, et al. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among patients with type 2 diabetes. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2024;22(10):1999-2010.e8.