# 2-TUR QANDLI DIABETDA INSULINREZISTENTLIK, YALLIG‘LANISH VA ENDOTELIAL DISFUNKSIYANING KARDIOVASKULYAR ASORATLARNI BASHORATLASHDAGI O‘RNI

*Narmetova Sevara Yangiboyevna*

*Samarqand davlat tibbiyot universiteti, Farmakologiya kafedrasi o’qituvchisi*

*Sattarova Mohichehra Umidbek qizi., Fayziyeva Shaxriniso Baxodir qizi*

*Samarqand davlat tibbiyot universiteti, Davolash fakulteti 341 guruh talabasi*

## ANNOTATSIYA

Dolzarbligi: 2-tur qandli diabet (2-TQD) global sog‘liqni saqlash tizimining eng og‘ir surunkali kardiometabolik muammolaridan biri bo‘lib qolmoqda. Kasallik oqibatidagi o‘lim va nogironlik holatlarining 70% dan ortig‘i erta makro- va mikrotomir asoratlari bilan bevosita bog‘liq. Ushbu tomir zararlanishlarining boshlang‘ich patogenetik bo‘g‘ini sifatida insulinrezistentlik (IR), subklinik surunkali yallig‘lanish va endotelial disfunksiya (ED) e’tirof etiladi.

Tadqiqot maqsadi: 2-TQD bilan og‘rigan bemorlarda insulinrezistentlik, surunkali tizimli yallig‘lanish markerlari va endotelial adgeziya molekulalari o‘rtasidagi patogenetik korrelyatsiyani aniqlash hamda ularning subklinik endotelial zararlanishni erta prognozlashdagi diagnostik samaradorligini baholash.

**Kalit so‘zlar:** 2-tur qandli diabet, insulinrezistentlik, HOMA-IR, surunkali tizimli yallig‘lanish, endotelial disfunksiya, sICAM-1, hs-CRP, vazodilatatsiya (FMD), angiopatiya.

# РОЛЬ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ, ВОСПАЛЕНИЯ И ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА

***Нарметова Севара Янгибоевна***

*Самаркандский государственный медицинский университет, преподаватель кафедры фармакологии.*

*Саттарова Мохичехра Умидбек кизи, Файзиева Шахринисо Баходир кизи*

*Самаркандский государственный медицинский университет, лечебный факультет, студентки группы 341.*

**АННОТАЦИЯ**

**Актуальность:** Сахарный диабет 2 типа (СД2) остаётся одной из наиболее серьёзных хронических кардиометаболических проблем глобальной системы здравоохранения. Более 70% случаев смертности и инвалидности, связанных с данным заболеванием, непосредственно обусловлены ранним развитием макро- и микрососудистых осложнений. Инсулинорезистентность (ИР), субклиническое хроническое воспаление и эндотелиальная дисфункция (ЭД) признаются начальными патогенетическими звеньями повреждения сосудов.

**Цель исследования:** Выявить патогенетические корреляции между инсулинорезистентностью, маркерами хронического системного воспаления и молекулами эндотелиальной адгезии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, а также оценить их диагностическую эффективность в раннем прогнозировании субклинического повреждения эндотелия.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа, инсулинорезистентность, HOMA-IR, хроническое системное воспаление, эндотелиальная дисфункция, sICAM-1, hs-CRP, вазодилатация (FMD), ангиопатия.

## THE ROLE OF INSULIN RESISTANCE, INFLAMMATION, AND ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PREDICTING CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS

*Narmetova Sevara Yangiboyevna*

*Samarkand State Medical University, Lecturer, Department of Pharmacology.*

*Sattarova Mohichehra Umidbek qizi, Fayziyeva Shaxriniso Baxodir qizi*

*Samarkand State Medical University, Faculty of Medicine, Group 341 students.*

**ABSTRACT**

**Relevance:** Type 2 diabetes mellitus (T2DM) remains one of the most serious chronic cardiometabolic challenges facing the global healthcare system. More than 70% of mortality and disability cases associated with this disease are directly related to the early development of macrovascular and microvascular

complications. Insulin resistance (IR), subclinical chronic inflammation, and endothelial dysfunction (ED) are recognized as the initial pathogenetic mechanisms underlying vascular damage.

**Aim of the study:** To identify pathogenetic correlations between insulin resistance, markers of chronic systemic inflammation, and endothelial adhesion molecules in patients with type 2 diabetes mellitus, and to evaluate their diagnostic performance in the early prediction of subclinical endothelial damage.

**Keywords:** type 2 diabetes mellitus, insulin resistance, HOMA-IR, chronic systemic inflammation, endothelial dysfunction, sICAM-1, hs-CRP, flow-mediated dilation (FMD), angiopathy.

## 1. KIRISH (INTRODUCTION)

### 1.1. Epidemiologiya va muammoning zamonaviy kardiometabolik ahamiyati

2-tur qandli diabet (2-TQD) XXI asrning eng tez sur’atlar bilan o‘sib borayotgan surunkali noinfeksion epidemiyasi sifatida global sog‘liqni saqlash tizimi oldiga jiddiy iqtisodiy va klinik chaqiriqlarni qo‘ymoqda. Xalqaro Diabet Federatsiyasi (IDF — International Diabetes Federation) ning 2021-yilgi ma’lumotlariga binoan, dunyo bo‘yicha 20–79 yoshdagi aholining 537 million nafari diabet bilan istiqomat qilmoqda va bu ko‘rsatkich 2045-yilga borib 783 millionga yetishi prognoz qilinmoqda. Kasallik bilan bog‘liq o‘lim va nogironlik holatlarining 70–75 foizi uning vaskulyar asoratlari — erta ateroskleroz, ishemik insult, miokard infarkti, surunkali yurak yetishmovchiligi, diabetik nefropatiya va retinopatiya hissasiga to‘g‘ri keladi.

Diabet bilan kasallangan bemorlarda kardiovaskulyar falokatlar rivojlanish ehtimoli umumiy populyatsiyaga nisbatan 2–4 marotaba yuqoridir. Zamonaviy tibbiyot amaliyotida an’anaviy xavf omillari hisoblangan giperglikemiya, dislipidemiya va arterial gipertenziya dori vositalari vositasida nazorat qilingan taqdirda ham kardiovaskulyar asoratlarning to‘liq bartaraf etilmasligi — «qoldiq vaskulyar xavf» (residual vascular risk) hodisasi saqlanib qolmoqda. Bu esa kasallikning erta, klinik belgilar namoyon bo‘lmasdan oldingi bosqichida tomir

devori endoteliysida kechuvchi chuqur molekulyar o‘zgarishlarni fundamental o‘rganishni taqozo etadi.

**1.2. Insulinrezistentlikning patogenetik zanjiri va lipotoksiklik**

2-tur qandli diabet patogenezining boshlang‘ich va yetakchi omili to‘qimalarning (skelet mushaklari, gepatotsitlar va adipotsitlar) insulinga nisbatan sezuvchanligining pasayishi — insulinrezistentlik (IR) hisoblanadi. Oshqozon osti bezi beta-hujayralari ushbu defitsitni qoplash maqsadida kompensator giperinsulinemiya holatini shakllantiradi. Biroq giperinsulinemiya vaqt o‘tishi bilan metabolik disbalansni yanada chuqurlashtiradi.

Yog‘ to‘qimasida insulinning antilipolitik ta’siri susayishi natijasida qon aylanish tizimiga ortiqcha miqdorda erkin yog‘ kislotalari (EYK) ajralib chiqadi. EYK mitoxondriyalarning beta-oksidlanish zanjirini ortiqcha yuklab, reaktiv kislorod shakllari (RKS) hosil bo‘lishini jadallashtiradi. Yuzaga kelgan oksidlovchi stress to‘qima darajasida yadroviy transkripsion faktor NF-kappaB (nuclear factor kappa B) tizimini faollashtirib, hujayra ichi stress kinazalarining ishga tushishiga olib keladi.

**1.3. Surunkali tizimli yallig‘lanish va sitokin disbalansi**

Metabolik sindrom va 2-TQD sharoitida visseral yog‘ to‘qimasi nafaqat passiv energiya ombori, balki yuqori faollikka ega endokrin va yallig‘lanish organi sifatida faoliyat yuritadi. Visseral adipotsitlarning gipertrofiyasi to‘qimada gipoksiya va sitolizni yuzaga keltiradi, bu esa aylanib yuruvchi monotsitlarni o‘ziga jalb qilib, ularning proinflamator M1-makrofaglariga differensiallanishini ta’minlaydi.

Natijada qon oqimiga ko‘p miqdorda patogenetik sitokinlar ajralib chiqadi: O‘sma nekrozi faktori-alfa (TNF-alfa) insulin retseptorlari substrati (IRS-1) ning serin qoldiqlarini patologik fosforillab, fiziologik tirozin-fosforillanish zanjirini to‘xtatadi; Interleykin-6 (IL-6) gepatotsitlarda o‘tkir faza oqsillari sintezini rag‘batlantiradi; Yuqori sezgir C-reaktiv oqsil (hs-CRP) esa tomir endoteliotsitlari apoptozini tezlashtiradi va azot oksidi (NO) bioyaraluvchanligini susaytiradi.

**1.4. Endotelial disfunksiya va azot oksidi sintaza (eNOS) blokadasi**

Vaskulyar endoteliy qon tomir tonusi, gemostaz tizimi va mahalliy leykotsitar reaksiyalarning markaziy regulyatori hisoblanadi. Fiziologik sharoitda endotelial azot oksidi sintaza (eNOS) fermenti L-arginindan doimiy ravishda vazoprotektor ta’sirga ega azot oksidini (NO) hosil qiladi. NO qon tomirlar tonusini pasaytiradi, trombotsitlar agregatsiyasini tormozlaydi va silliq mushak hujayralarining proliferatsiyasini cheklaydi.

2-tur diabetdagi giperglikemiya, yuqori erkin yog‘ kislotalari va yallig‘lanish sitokinlari eNOS fermenti kofaktori bo‘lgan tetragidrobiopterin (BH4) ning oksidlanishiga sabab bo‘ladi. Natijada eNOS ajralishi (uncoupling) sodir bo‘lib, ferment NO o‘rniga superoksid anionlarini sintezlay boshlaydi. Erkin NO ning superoksid bilan birikishi toksik peroksinitrit (ONOO-) hosil bo‘lishiga olib keladi. Ushbu sharoitda endoteliotsitlar yuzasida leykotsitlarni biriktirib oluvchi adgeziya molekulalari — sICAM-1 va sVCAM-1 ekspressiyasi keskin ortadi, bu esa aterosklerotik pilakchalarning boshlang‘ich poydevorini qo‘yadi.

### 1.5. Tadqiqot maqsadi va vazifalari

Ushbu ilmiy ishning asosiy maqsadi — 2-tur qandli diabet bilan og‘rigan bemorlarda insulinrezistentlik ko‘rsatkichlari (HOMA-IR), surunkali tizimli yallig‘lanish markerlari (hs-CRP, TNF-alfa, IL-6) va endotelial adgeziya molekulalari (sICAM-1, sVCAM-1, Endotelin-1) orasidagi patogenetik o‘zaro bog‘liqlikni aniqlash hamda ularning subklinik endotelial zararlanishni (FMD pasayishini) erta bashoratlashdagi diagnostik va prognostik samaradorligini baholashdan iborat.

## 2. MATERIAL VA METODLAR (MATERIALS AND METHODS)

### 2.1. Tadqiqot dizayni va bemorlar kohortasi

Tadqiqot prospektiv, ochiq, nazoratli kohorta tadqiqoti modelida amalga oshirildi. Ilmiy ish protokoli Xelsinki deklaratsiyasi qoidalariga muvofiq ishlab chiqilib, mahalliy Etika qo‘mitasi tomonidan ma’qullangan. Barcha tekshiriluvchilardan tadqiqotda ishtirok etish bo‘yicha yozma xabardor qilingan rozilik xatlari olindi.

Tadqiqotga jami 160 nafar shaxs kiritildi va ular quyidagi guruhlarga ajratildi:

• Asosiy guruh (n = 120): 2-tur qandli diabet bilan dispanser nazoratida turgan bemorlar (kasallik davomiyligi 1 yildan 10 yilgacha, o‘rtacha yoshi 54,6±6,2 yil). Ushbu guruh glikemik kompensatsiya darajasiga qarab ikkita kichik guruhga bo‘lindi: 1-kichik guruh (n = 56) — kompensatsiyalangan holatdagi bemorlar (HbA1c < 7,5%); 2-kichik guruh (n = 64) — dekompensatsiyalangan holatdagi bemorlar (HbA1c >= 7,5%).

• Nazorat guruhi (n = 40): Yoshi va jinsi bo‘yicha asosiy guruhga mos keladigan, karbongidrat almashinuvi buzilmagan va og‘ir somatik xastaliklardan xoli bo‘lgan shartli sog‘lom ko‘ngillilar.

Kiritish mezonlari: JSST va ADA mezonlari asosida verifikatsiya qilingan 2-TQD tashxisi; yoshi 40 dan 65 yoshgacha bo‘lgan shaxslar; barqaror gipoglikemik terapiya (metformin, sulfonilmochevina yoki DPP-4 ingibitorlari).

Chetlatish mezonlari: 1-tur qandli diabet; anamnezida o‘tkir miokard infarkti, beqaror stenokardiya yoki insult mavjudligi; buyrak faoliyatining og‘ir yetishmovchiligi (eGFR < 45 ml/min/1,73 m2); o‘tkir yuqumli, onkologik yoki surunkali jigar kasalliklari; doimiy insulinoterapiya olayotgan bemorlar.

**2.2. Antropometrik va klinik-funksional tekshiruvlar**

Barcha bemorlarda standartlashtirilgan o‘lchovlar bajarildi: bo‘y va tana vazni o‘lchanib, Ketle formulasi bo‘yicha tana vazni indeksi (TVI = vazn (kg) / bo‘y (m)2) hisoblandi. Abdominal semirishni baholash uchun bel aylanasi (BA) santimetrda o‘lchandi. Qon bosimi (SAB va DAB) Korotkov usulida, tekshiriluvchi 10 daqiqa tinch o‘tirganidan so‘ng uch karra o‘lchanib, o‘rtacha ko‘rsatkich qayd etildi.

**2.3. Laborator-biokimyoviy tekshirish usullari**

Qon namunalari 10–12 soatlik tungi ochlikdan so‘ng ertalab soat 08:00–09:00 oralig‘ida tirsak venasidan olindi. Qon zardobi zudlik bilan sentrifugalanib (3000 ayl/min, 15 daqiqa), biokimyoviy tahlillar o‘tkazildi. Och qorindagi glyukoza miqdori glyukozo-oksidaza usulida biokimyoviy avtoanalizatorda

aniqlandi. Glikatsiyalangan gemoglobin (HbA1c) yuqori samarali suyuqlik xromatografiyasi (HPLC) usulida tekshirildi. Lipid profili ko‘rsatkichlari — umumiy xolesterin (UX), triglitseridlar (TG), yuqori zichlikdagi lipoproteidlar (LPVP) fermentativ-kolorimetrik tahlil qilindi. Past zichlikdagi lipoproteidlar (LPNP) Fridvald formulasi asosida hisoblandi. Qon zardobidagi insulin miqdori xemilyuminessent tahlil usulida aniqlanib, insulinrezistentlik HOMA-IR formulasi bo‘yicha baholandi (HOMA-IR = [och qorindagi glyukoza (mmol/l) * och qorindagi insulin (mcU/ml)] / 22,5). HOMA-IR > 2,77 ko‘rsatkichi insulinrezistentlik mavjudligining mezoni sifatida qabul qilindi.

**2.4. Maxsus immunofermentativ tahlillar**

Surunkali past darajali tizimli yallig‘lanish va endotelial zararlanish markerlari qattiq fazali immunoferment tahlil (ELISA) usuli vositasida (Stat Fax analizatori) tijoriy monoklonal to‘plamlar yordamida o‘rganildi: hs-CRP (yuqori sezgirlikka ega turbidimetrik usul); TNF-alfa va IL-6 (R&D Systems to‘plamlari, pg/ml); aylanib yuruvchi eruvchan adgeziya molekulalari sICAM-1 va sVCAM-1 (Bender MedSystems to‘plamlari, ng/ml); Endotelin-1 (Biomedica to‘plami, fmol/ml).

**2.5. Instrumental tekshiruv: Braxial arteriya vazodilatatsiyasi (FMD)**

Endoteliyning vazomotor reaktivligi D.S. Celermajer usuli bo‘yicha yuqori aniqlikdagi ultratovush tizimi (chiziqli datchik 7–12 MGts) yordamida o‘rganildi. Dastlab bemor tinch chalqancha yotgan holatda o‘ng braxial arteriyaning tinchlikdagi diametri (D0) o‘lchandi. So‘ngra bilakka pnevmatik manjetka kiygizilib, undagi bosim sistolik bosimdan 50 mm sim. ust. yuqori darajada 5 daqiqa ushlab turildi. Bosim tez tushirilgach, reaktiv giperemiya cho‘qqisida (60–90 soniya o‘tgach) arteriya diametri (Dmax) qayta qayd etildi. Endoteliyga bog‘liq vazodilatatsiya (FMD) foizda hisoblandi: FMD (%) = [(Dmax - D0) / D0] * 100%. FMD < 10,0% qiymati endotelial disfunksiyaning belgisi sifatida baholandi.

**2.6. Statistik tahlil usullari**

Barcha olingan ma’lumotlar SPSS Statistics 26.0 va GraphPad Prism 9.0 dasturlarida qayta ishlandi. Parametrlarning taqsimoti Kolmogorov-Smirnov testi

orqali tekshirildi. Normal taqsimlangan ko‘rsatkichlar o‘rtacha arifmetik qiymat va standart chetlanish (M ± SD) shaklida taqdim etildi. Guruhlararo farqlar parametrik belgilar uchun Styudent t-testi, guruhlar soni uchtadan oshganda ANOVA va Tyuki testi yordamida aniqlandi. Parametrlararo bog‘liqlik Pirson (r) korrelyatsiyasi vositasida baholandi. Diagnostik samaradorlikni baholash uchun ROC-tahlil qurilib, egri chiziq ostidagi maydon (AUC), sezgirlik (Se) va o‘ziga xoslik (Sp) 95% li ishonch oralig‘i (95% CI) bilan aniqlandi. Barcha tahlillarda $p < 0,05$ darajasi statistik jihatdan ishonchli deb topildi.

## 3. TADQIQOT NATIJALARI (RESULTS)

### 3.1. Tekshiriluvchi guruhlarning klinik, gemodinamik va metabolik xarakteristikasi

Tadqiqotga kiritilgan bemorlarning asosiy klinik-laborator parametrlari 1-jadvalda keltirilgan. Tahlil natijalari shuni ko‘rsatdiki, 2-TQD bilan og‘rigan barcha bemorlarda sog‘lom nazoratga nisbatan tana vazni indeksi (TVI) va bel aylanasi sezilarli darajada yuqori bo‘lib, bu abdominal semirishning keng tarqalganligini ko‘rsatadi ($p < 0,01$). Ayniqsa, dekompensatsiyalangan 2-kichik guruhda TVI 31,4±3,8 kg/m2 ga yetib, 1-darajali semirish holatiga to‘g‘ri keldi.

Lipid spektri ko‘rsatkichlari bo‘yicha bemorlarda aterogen dislipidemiya holati yaqqol namoyon bo‘ldi. Triglitseridlar va past zichlikdagi lipoproteidlar (LPNP) darajasi nazorat guruhiga nisbatan statistik ishonchli yuqori, antiaterogen hisoblangan LPVP miqdori esa sezilarli past bo‘ldi ($p < 0,01$).

Insulinrezistentlik ko‘rsatkichi HOMA-IR sog‘lom shaxslarda 1,62±0,31 ni tashkil etgan bo‘lsa, kompensatsiyalangan 1-kichik guruhda 5,19±0,98 gacha (3,2 baravar yuqori), dekompensatsiyalangan 2-kichik guruhda esa 9,41±1,84 gacha (5,8 baravar yuqori) ko‘tarildi ($p < 0,001$).

### 3.2. Yallig‘lanish va endotelial disfunksiya biomarkerlarining qiyosiy tahlili

Bemorlarda surunkali past darajali tizimli yallig‘lanish va endotelial shikastlanish ko‘rsatkichlarini tahlil qilish natijalari 2-jadvalda jamlangan. Olingan ma’lumotlar shuni ko‘rsatadiki, 2-TQD bo‘lgan barcha bemorlarda yallig‘lanish sitokinlari va adgeziya molekulalari darajasi keskin oshgan.

Yuqori sezgir C-reaktiv oqsil (hs-CRP) darajasi nazorat guruhida 1,15±0,24 mg/l bo‘lgan holda, 1-kichik guruhda 3,48±0,62 mg/l gacha va 2-kichik guruhda 5,81±1,04 mg/l gacha oshdi ($p < 0,001$). Proinflamator sitokinlar TNF-alfa va IL-6 ham kasallikning dekompensatsiya bosqichida maksimal konsentratsiyalarga yetdi.

Endotelial zararlanishning to‘g‘ridan-to‘g‘ri aylanib yuruvchi adgeziya markerlari hisoblangan sICAM-1 va sVCAM-1 darajasi ham bemorlarda nazoratga nisbatan mos ravishda 1,8 va 1,84 marotaba yuqoriligi qayd etildi. Shu bilan birga kuchli vazokonstriktor Endotelin-1 miqdori 2-kichik guruhda 1,28±0,22 fmol/ml ni tashkil qilib, normadan 3,3 barobar yuqori bo‘ldi.

### 3.3. Braxial arteriyaning endoteliyga bog‘liq vazodilatatsiyasi (FMD) dinamikasi

Tomirlarning vazomotor elastikligini instrumental baholash natijasida shartli sog‘lom ko‘ngillilarda reaktiv giperemiyadan so‘ng braxial arteriya diametri 11,84±1,72 foizga kengaygani (fiziologik norma) aniqlandi. 2-TQD bo‘lgan bemorlarda esa tomirning kengayish reaksiyasi keskin darajada susaygan bo‘lib, 1-kichik guruhda 7,42±1,21% ni, dekompensatsiyalangan 2-kichik guruhda esa atigi 4,98±0,95% ni tashkil etdi ($p < 0,001$). Ushbu natija glyukotoksiklik va yallig‘lanish fonida tomir endoteliysining NO sintez qilish qobiliyati chuqur shikastlanganligidan dalolat beradi.

### 3.4. O‘rganilgan parametrlar orasidagi korrelyatsion bog‘liqliklar tahlili

Biokimyoviy, immunologik va instrumental ko‘rsatkichlar o‘rtasidagi patogenetik zanjirni aniqlash maqsadida o‘tkazilgan korrelyatsion tahlil natijalari 3-jadvalda keltirilgan. Tahlillar HOMA-IR indeksi bilan tomir adgeziya molekulasi sICAM-1 o‘rtasida yaqqol to‘g‘ri korrelyatsiyani ($r = +0,68$; $p < 0,001$) hamda tomir vazodilatatsiyasi FMD ko‘rsatkichi bilan kuchli teskari korrelyatsiyani ($r = -0,71$; $p < 0,001$) ko‘rsatdi.

Shuningdek, yallig‘lanish markeri hs-CRP FMD bilan kuchli manfiy korrelyatsiyani namoyon qildi ($r = -0,62$; $p < 0,001$). Bu holat tomir devoridagi surunkali yallig‘lanish qon tomirlarning elastik kengayish qobiliyatini bevosita falajlashini tasdiqlaydi.

### 3.5. Erta endotelial disfunksiyani bashoratlashda ROC-tahlil parametrlari

Erta subklinik endotelial disfunksiyani (FMD < 7,0%) laboratoriya ko‘rsatkichlari orqali bashoratlash samaradorligini baholash uchun ROC-tahlili (Receiver Operating Characteristic) o‘tkazildi (4-jadval).

Alohida biomarkerlar ichida eng yuqori diagnostik maydonga sICAM-1 ega bo‘ldi (AUC = 0,876; Se = 83,6%; Sp = 81,0%; bo‘sag‘a qiymati > 365,0 ng/ml). Biroq sICAM-1 va hs-CRP ko‘rsatkichlari kombinatsiyalangan holda baholanganda prognostik aniqlik maksimal ko‘rsatkichga erishdi: AUC = 0,912 (95% CI: 0,854–0,961), bunda diagnostik sezgirlik 88,4% ni, o‘ziga xoslik esa 84,2% ni tashkil etdi.

## 4. NATIJALAR MUHOKAMASI (DISCUSSION)

### 4.1. Insulinrezistentlik va tizimli yallig‘lanish sinergizmining molekulyar talqini

Tadqiqotimizda olingan natijalar 2-tur qandli diabetda metabolik buzilishlar va vaskulyar patologiya o‘rtasida uzviy yopiq zanjir mavjudligini tasdiqlaydi. HOMA-IR indeksining oshishi proinflamator sitokinlar (TNF-alfa, IL-6) va o‘tkir faza oqsili hs-CRP bilan sinxron kechganligi S.E. Shoelson va G.S. Hotamisligil tomonidan ilgari surilgan metabolik yallig‘lanish nazariyasiga to‘liq mos keladi.

Insulinrezistentlik sharoitida yog‘ to‘qimasi makrofaglari tomonidan ajratiladigan TNF-alfa fermentativ yo‘l bilan IKK-beta kinazani faollashtiradi. Bu o‘z navbatida NF-kappaB ingibitorining fosforillanib parchalanishiga va NF-kappaB kompleksining hujayra yadrosiga ko‘chishiga zamin yaratadi. Yadro darajasida faollashgan transkripsiya omili yangi sitokinlar sekretsiyasini rag‘batlantirish bilan bir qatorda, insulin signalining asosiy o‘tkazuvchisi hisoblangan PI3K/Akt kaskadini falajlaydi.

### 4.2. Endoteliy shikastlanishi va erta aterogenezda adgeziya molekulalarining roli

Fiziologik sharoitda insulin tomir endoteliysida PI3K/Akt signali orqali eNOS fermentini faollashtirib, NO sekretsiyasini oshiradi. Biroq insulinrezistentlikda ushbu yo‘l bloklanib, MAPK/ERK (mitogen-faollashtiruvchi

protein kinaza) yo‘li giperinsulinemiya ta’sirida giperfaollashadi. Ushbu disbalans kuchli vazokonstriktor Endotelin-1 sintezini kuchaytiradi va silliq mushak hujayralarining patologik migratsiyasini qo‘zg‘atadi.

Tadqiqotimizda 2-kichik guruh bemorlarida Endotelin-1 darajasi normadan 3,3 barobar yuqori bo‘lgani va FMD ko‘rsatkichining 4,98% gacha tushib ketganligi aynan ushbu molekulyar defektning klinik ifodasidir. Shu bilan birga, yallig‘lanish sitokinlari ta’sirida tomir endoteliysi yuzasida sICAM-1 va sVCAM-1 adgeziya molekulalarining ko‘p miqdorda ajralishi aylanib yuruvchi monotsitlarning endoteliy ostiga o‘tishini ta’minlaydi va erta aterosklerotik shakllanishni jadallashtiradi.

**4.3. Xalqaro ko‘p markazli tadqiqotlar natijalari bilan qiyosiy tahlil**

Olingan natijalar nufuzli xalqaro ko‘p markazli randomizatsiyalangan klinik sinovlar (UKPDS, ACCORD, ADVANCE) xulosalari bilan hamohangdir. UKPDS tadqiqotida qat’iy glikemik nazorat mikrotomir asoratlarini kamaytirsa-da, makrotomir asoratlaridan bo‘lgan o‘limni to‘liq bartaraf eta olmasligi qayd etilgan edi. Bizning natijalarimiz buning sababini oydinlashtiradi: hatto glikemik nazorat qoniqarli bo‘lgan 1-kichik guruhda ham (HbA1c < 7,5%) hs-CRP (3,48 mg/l) va sICAM-1 (341,2 ng/ml) ko‘rsatkichlari sog‘lom me’yordan ancha yuqori saqlanib qolgan.

Bu shuni ko‘rsatadiki, qand miqdorini pasaytirishning o‘zi tomir devoridagi surunkali mikroyallig‘lanishni so‘ndirish uchun yetarli emas. Mashhur CANTOS tadqiqotida (P.M. Ridker et al.) yallig‘lanishga qarshi qaratilgan maqsadli terapiya kardiovaskulyar falokatlarni ishonchli kamaytirganligi biz aniqlagan hs-CRP va sICAM-1 ko‘rsatkichlarining nafaqat erta diagnostik, balki istiqbolli terapevtik nishon ekanligini tasdiqlaydi.

**4.4. Klinik amaliyot uchun ahamiyati va tadqiqot cheklovlari**

Mazkur ilmiy izlanishning amaliy tibbiyot uchun ahamiyati shundaki, instrumental tekshiruvlar yoki standart EKG tomir o‘zgarishlarini ko‘rsatmay turgan subklinik bosqichda sICAM-1 va hs-CRP kombinatsiyasi yordamida endotelial disfunksiyani 88,4% sezgirlik bilan aniqlash imkoniyati asoslab berildi.

Tadqiqotning ayrim cheklovlari mavjud: bemorlar kohortasining bitta mintaqa bilan chegaralanganligi (n = 160) va qabul qilinayotgan gipoglikemik dori vositalarining (masalan, metforminning pleiotrop yallig‘lanishga qarshi ta’siri) biomarkerlar darajasiga potensial ta’siri. Kelajakdagi tadqiqotlarda farmakoterapiya turlariga qarab guruhlarni alohida tabaqalashtirish maqsadga muvofiqdir.

## 5. XULOSA VA AMALIY TAVSIYALAR (CONCLUSION)

1. 2-tur qandli diabet bilan og‘rigan bemorlarda insulinrezistentlik darajasi (HOMA-IR) surunkali past darajali tizimli yallig‘lanish (hs-CRP, TNF-alfa, IL-6) va endotelial shikastlanish biomarkerlari (sICAM-1, sVCAM-1, Endotelin-1) bilan bevosita va statistik jihatdan ishonchli to‘g‘ri korrelyatsion bog‘liqlikda rivojlanadi ($p < 0,001$).

2. Dekompensatsiyalangan 2-TQDda braxial arteriyaning endoteliyga bog‘liq vazodilatatsiyasi (FMD) sog‘lom nazoratga nisbatan 2,4 marotaba pasayadi (4,98±0,95% ga qarshi 11,84±1,72%), bu esa eNOS faoliyatining bloklanishi, NO bioyaraluvchanligining kamayishi va vazokonstriktor Endotelin-1 sintezining ortishi natijasida yuzaga keladi.

3. HOMA-IR indeksi tomir vazodilatatsiyasi (FMD) bilan kuchli teskari korrelyatsiyani namoyon etadi ($r = -0,71$; $p < 0,001$), bu esa to‘qimalar insulinrezistentligining chuqurlashishi tomir elastikligining to‘g‘ridan-to‘g‘ri yo‘qolishiga olib keluvchi mustaqil patogenetik omil ekanligidan dalolat beradi.

4. Erta subklinik endotelial disfunksiyani bashoratlashda sICAM-1 (>365,0 ng/ml) va yuqori sezgir C-reaktiv oqsil hs-CRP (>4,10 mg/l) markerlarining kombinatsiyalangan tahlili eng yuqori diagnostik samaradorlikka ega bo‘lib (AUC = 0,912; 95% CI: 0,854–0,961), 88,4% sezgirlik va 84,2% o‘ziga xoslikni ta’minlaydi.

5. Amaliy sog‘liqni saqlash tizimi uchun tavsiyalar: 2-TQD bilan dispanser hisobida turgan bemorlarda, ayniqsa glikemik nazorat qoniqarsiz bo‘lgan yoki kasallik davomiyligi 3 yildan oshgan holatlarda, erta kardiovaskulyar asoratlarni bashoratlash maqsadida hs-CRP va sICAM-1 tahlillarini yillik skrining protokoliga

kiritish hamda ushbu markerlar baland bo‘lgan bemorlarda endotelioprotektiv va pleiotrop yallig‘lanishga qarshi xususiyatga ega zamonaviy gipoglikemik vositalarni (SGLT-2 ingibitorlari, GLP-1 retseptorlari agonistlari) o‘z vaqtida tayinlash tavsiya etiladi.

**6. FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR RO‘YXATI (REFERENCES)**

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 10th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2021.

2. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2023. Diabetes Care, 2023; 46(Suppl. 1): S1–S291.

3. Shoelson, S. E., Lee, J., & Goldfine, A. B. Inflammation and insulin resistance. The Journal of Clinical Investigation, 2006; 116(7): 1793–1801.

4. Hotamisligil, G. S. Inflammation and metabolic disorders. Nature, 2006; 444(7121): 860–867.

5. Celermajer, D. S., Sorensen, K. E., Gooch, V. M., et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. The Lancet, 1992; 340(8828): 1111–1115.

6. Ridker, P. M., Everett, B. M., Thuren, T., et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease (CANTOS). New England Journal of Medicine, 2017; 377(12): 1119–1131.

7. Forbes, J. M., & Cooper, M. E. Mechanisms of diabetic complications. Physiological Reviews, 2013; 93(1): 137–188.

8. Narmetova. N. S., & Qizi, M. J. S. 2-tip qandli diabetni davolashda Glimaks (glimepirid) preparatining qo‘llanilishi. Research Focus, 2024; 3(4): 66–70.

9. Narmetova. N. S., & Qizi, M. J. S. In diabetes and folk medicine, topinambur is the medicinal properties of the (Helianthus tuberosus) plant. Research Focus, 2024; 3(7): 74–78.

10. Narmetova, S. Y. Effectiveness of the use of the drug Erinite in the prevention of stenocardial attacks in patients. Research Journal of Trauma and Disability Studies, 2024; 3(2): 111–113.

11. Narmetova, S. Y., & Ashirov, F. A. Treatment of the sodium drug levothyroxine in the treatment of hypothyroidism efficiency. Central Asian Journal of Medical and Natural Science, 2023; 4(6): 215–219.
12. Narmetova, S. Y. Effectiveness of the drug L-Montus (montelukast) in the treatment of bronchial asthma. Central Asian Journal of Medical and Natural Science, 2024; 5(1): 489–492.
13. Arslanova, A. R., & Yangiboyevna, N. S. Epilepsiya bilan og‘rigan bemorlarda Topamax dori vositasining klinik va farmakoekonomik aspektlarining samaradorligini baholash. Research Focus, 2023; 2(5): 198–202.
14. Arslanov A. R., Yangiboyevna, N. S., Farmanovna, I. E., & Baxodirovna, S. D. The importance of complex treatment in hair loss. Eurasian Medical Research Periodical, 2022; 7: 45–48.
15. Narmetova N. S. Substances affecting uterus muscles. Repository Antis Publisher, 2024; 714992.