ივ. ჯავახიშვილის სახელობის
თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი

ნინო ლომთაძე

ინსულინრეზისტენტობის კორელაცია ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობასთან სიმსუქნით დაავადებულ პირებში

თბილისი
2022

ივ. ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი
მედიცინის ფაკულტეტი
სადოქტორო პროგრამა „კლინიკური და ტრანსლაციური მედიცინა“

ხელნაწერის უფლებით

ნინო ლომთაძე

ინსულინრეზისტენტობის კორელაცია ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობასთან სიმსუქნით დაავადებულ პირებში

მედიცინის დოქტორის აკადემიური
ხარისხის მოსაპოვებლად წარმოდგენილი

დ ი ს ე რ ტ ა ც ი ა

სამეცნიერო ხელმძღვანელი: ელენე გიორგაძე

თბილისი
2022

აბსტრაქტი

ინსულინრეზისტენტობის (IR) მქონე პაციენტებს აღენიშნებათ ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობის ზრდა.

ჩვენი კვლევის მიზანია შევისწავლოთ IR-სა და ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობას შორის კორელაციური კავშირი საქართველოს მოსახლეობაში.

მეთოდები

ჩვენს მიერ რეტროსპექტულად შესწავლილია 413 პაციენტი (ასაკობრივი დიაპაზონი – 20-75 წელი; საშუალო ასაკი – 37.3 ± 11.4 წელი; 120 მამაკაცი, 293 ქალი), რომელთაც 2017 წლიდან 2019 წლამდე მომართეს საქართველოს ენდოკრინოლოგიის ეროვნულ ინსტიტუტს და ლაბორატორიულად დაუდგინდათ ჰიპერინსულინემია უზმოდ.

შესწავლილი ფაქტორებია: ასაკი, სქესი, სხეულის მასის ინდექსი (BMI), კლინიკური ნიშნები, ფარისებრი ჯირკვლის ულტრაბგერითი კვლევის მონაცემები, ალანინ ამინოტრანსფერაზა (ALT), ასპარტატ ამინოტრანსფერაზა (AST), ლიპიდური სპექტრი (TOTAL-CHOL – საერთო ქოლესტერინი, LDL-CHOL – დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინები, HDL – CHOL-მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინები, TRGL – ტრიგლიცერიდები), უზმო ინსულინი, უზმო გლუკოზა, თიროიდმატიმულირებელი ჰორმონი (TSH), თავისუფალი თიროქსინი (FT4), თუთია (Zn).

შედეგები

IR გამოუვლინდა 252 პირს. IR-ის მაჩვენებელი მნიშვნელოვნად მაღალი იყო ქალებში, ვიდრე მამაკაცებში – შესაბამისად 79.5% და 65.49%. ($p = 0.0021$)

ფარისებრი ჯირკვლის საშუალო მოცულობა IR-ის მქონე პაციენტებში სარწმუნოდ მაღალი იყო საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით 20.45 და 15.25 ($p < 0.001$).

ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობა სარწმუნო დადებით კორელირელაციაშია IR–თან $r = 0.317$, $p < 0.0001$

ჰიპერინსულინემიას ჰქონდა სარწმუნოდ მაღალი დადებითი კორელაცია: BMI-ს-თან – $r = 0.557$, $p < 0.001$; უზმო გლუკოზასთან – $r = 0, 143$, $p = 0, 004$; ALT-თან – $r = 0.342$, $p < 0.001$; AST-თან – $r = 0.318$, $p < 0.001$; TOTAL-CHOL-თან – $r = 0.270$, $p < 0.001$; LDL-CHOL – თან – $r = 0.177$, $p < 0.001$; TRIGL-თან – $r = 0.239$, $p < 0.001$; ALT/AST – $r = 0.175$, $p < 0.001$. და სარწმუნო უარყოფითი კორელაცია: Zn – თან – $r = – 0.336$, $p < 0.001$; FT4-თან – $r = – 0.108$, $p = 0.028$; HDL-CHOL-თან – $r = – 0.175$, $p < 0.001$.

ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობას სარწმუნოდ მაღალი დადებით კორელაცია ქონდა: BMI-სთან – $r = 0.328^{**}$, $p < 0.001$; ALT-თან – $r = 0.265^{**}$, $p < 0.001$; AST-თან – $r = 0.200^{**}$, $p < 0.001$; TOTAL-CHOL-თან – $r = 0.187^{**}$, $p < 0.001$; LDL-CHOL – თან – $r = 0.153^{**}$, $p = 0.002$; TRIGL-თან – $r = 0.260^{**}$, $p < 0.001$; ALT/AST-სთან – $r = 0.248^{**}$, $p < 0.001$; და სარწმუნო უარყოფითი კორელაცია: FT4 - თან – $r = – 0.118^{*}$, $p = 0.016$; HDL-CHOL თან – $r = 0.138^{**}$, $p = 0.005$

დასკვნები:

- ჰიპერინსულინემია ეუთირეოიდული ჩიყვისა და ფარისებრი ჯირკვლის ჰეტეროგენული სტრუქტურის ერთ-ერთი ყველაზე გავრცელებული სავარაუდო მიზეზია.
- ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობა აჩვენებს სარწმუნო დადებით კორელაციას მეტაბოლური სინდრომის მახასიათებლებთან.
- ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობის გაზრდა შესაძლოა იყოს მეტაბოლური სინდრომის პრედიქტორი.
- ჰიპერინსულინემიასა და ფარისებრი ჯირკვლის კვანძოვან წარმონაქნებს შორის სარწმუნო დადებითი კორელაციური კავშირი, საქართველოს პოპულაციაში, არ გამოვლინდა.

Abstract

The patients with insulin resistance (IR) have a higher thyroid volume

The aim of our study is to examine the existence of the correlation between IR and the thyroid volume in the population of Georgia.

Methods

413 patients – mean age – 37.3 ± 11.4 years; 120 males, 293 females – have been studied retrospectively. They were referred to the from 2017 to 2019 who had hyperinsulinemia.

Studied factors are: age, sex, body mass index (BMI), clinical signs, thyroid ultrasound, alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), lipids, fasting insulin, fasting glucose, thyroid stimulating hormone (TSH), Free thyroxine (FT4), Zn.

Results

IR was detected in 252 individuals. IR rate was significantly higher in females than in males – 79.5% and 65.49% respectively. ($p = 0.0021$)

Mean thyroid volume in the patients with IR is significantly higher compared to the controls 15.25 and 20.45 respectively ($p < 0.001$).

Thyroid volume significantly correlated directly with IR– $r = 0.317$, $p < 0.0001$

Hyperinsulinemia had significant positive correlation with BMI – $r = 0.557$, $p < 0.001$; Fasting glucose – $r = 0.143$, $p = 0.004$; ALT – $r = 0.342$, $p < 0.001$; AST – $r = 0.318$, $p < 0.001$; CHOL – $r = 0.270$, $p < 0.001$; LDL – $r = 0.177$, $p < 0.001$; TRIGL – $r = 0.239$, $p < 0.001$; ALT/AST – $r = 0.175$, $p < 0.001$. and significantly inversely correlated with: Zn – $r = -0.336$, $p < 0.001$; FT4 – $r = -0.108$, $p = 0.028$; HDL – $r = -0.175$, $p < 0.001$.

Thyroid volume had significant correlation with: BMI- $r = 0.328^{**}$, $p < 0.001$; ALT – $r = 0.265^{**}$, $p < 0.001$; AST – $r = 0.200^{**}$, $p < 0.001$; TOTAL-CHOL – $r = 0.187^{**}$, $p < 0.001$; LDL-CHOL – $r = 0.153^{**}$, $p = 0.002$; TRIGL – $r = 0.260^{**}$, $p < 0.001$; ALT/AST – $r = 0.248^{**}$, $p < 0.001$; and significantly inversely correlated with: FT4 – $r = -0.118^{*}$, $p = 0.016$; HDL-CHOL – $r = 0.138^{**}$, $p = 0.005$.

Conclusions:

- Hyperinsulinemia is one of the most likely causes of diffuse goiter and the heterogeneous structure of the thyroid
- The volume of the thyroid gland shows a significant positive association with the characteristics of metabolic syndrome
- Increased thyroid volume may be predictors of metabolic syndrome
- A reliable positive correlation between hyperinsulinemia and multinodular goiter was not revealed in the population of Georgia.

სარჩევი

აბსტრაქტი II
მეთოდები II
შედეგები II
დასკვნები III

Abstract IV
Methods IV
Results IV
Conclusions V

ცხრილების, გრაფიკებისა და სხვა ილუსტრაციების ჩამონათვალი VIII

აბრევიატურების ჩამონათვალი X

1. შესავალი 1
1.1. საკვლევი პრობლემის აქტუალურობა 1
1.2. კვლევის ჰიპოთეზა 2
1.3. კვლევის მიზანი 2
1.4. კვლევის ამოცანები 2
1.5. წარმოდგენილი კვლევის მნიშვნელობა და/ან სიახლე 3
1.6. დასაცავად გამოტანილი დებულება (დებულებები) 3

2. სამეცნიერო ლიტერატურის მიმოხილვა 4
2.1 ინსულინის წარმოშობის ისტორია 4
2.2. ინსულინის მოქმედება სამიზნე ქსოვილებზე 5
2.3. ინსულინის მოლეკულის აგებულება 6
2.4. ინსულინის სეკრეცია 7
2.5. ინსულინის რეცეპტორის აგებულება და ინსულინის სიგნალების აქტივაცია 9
2.6. ინსულინის სიგნალების დამთრგუნველი ფაქტორები 11
2.6.1. სერინ/თრეონინ ფოსფატაზები 11
2.6.2. ლიპიდური ფოსფატაზები 12
2.6.3. სხვა დამთგუნველი რეგულატორები 12

2.7. ინსულინრეზისტენტობის განმარტება 13
2.8. ინსულინრეზისტენტობის ეტიოლოგია 14
2.9. ინსულინრეზისტენტობის ეპიდემიოლოგია 15
2.10. ინსულინრეზისტენტობის პათოფიზიოლოგია 16
2.10.1. გენეტიკური ფაქტორები 16
2.10.2. ცხიმოვანი მჟავების გავლენა (ლიპოტოქსიურობა) 17
2.10.3. ანთებითი პროცესი 19
2.10.4. ოქსიდაციური სტრესი 20
2.10.5. ჰიპერგლიკემია 21
2.11. ინსულინრეზისტენტობის ლაბორატორიული დიაგნოსტიკის მეთოდები 22
2.11.1. ინსულინის ტოლერანტობის ტესტი (იტტ) 22
2.11.2. ინსულინის (ან პანკრეასის) სუპრესიის ტესტი 23
2.11.3. ეუგლიკემიური ჰიპერინსულინემიური კლემპი 23
2.11.4. ინტრავენური გლუკოზო ტოლერანტობის ტესტი (ივგტტ) 24
2.11.5. ორალური გლუკოზოტოლერანტობის ტესტი (ოგტტ) 24
2.11.6. მათემატიკური ფორმულები 25
2.12. ფარისებრი ჯირკვლის ფიზიოლოგია 26
2.13. ფარისებრი ჯირკვლის დაავადებების სტატისტიკა 27
2.14. ფარისებრი ჯირკვლის დაავადებების ეტიოპათოგენეზი 28
2.15. ფარისებრი ჯირკვალი და მეტაბოლური სინდრომი 29

3. კვლევის მეთოდოლოგია 31

4. კვლევის შედეგები და მათი ანალიზი 35

5. დისკუსია 63
დასკვნები 68
რეკომენდაციები 68
შენიშვნები 69

ბიბლიოგრაფია 70

თემის ირგვლივ გამოქვეყნებული სტატიების სია 88

ცხრილების, გრაფიკებისა და სხვა ილუსტრაციების ჩამონათვალი

- ცხრილი 1. კითხვარი 33
- ცხრილი 2. პაციენტთა ანთროპომეტრული მახასიათებლები 35
- ცხრილი 3. კლინიკური ნიშნების განაწილება ინსულინრეზისტენტობის მიხედვით 41
- ცხრილი 4. ფარისებრი ჯირკვლის გაზრდილი მოცულობისა და ფარისებრი ჯირკვლის ქსოვილის სტრუქტურული ცვლილებების კორელაცია ინსულინრეზისტენტობასთან 43
- ცხრილი 5. ბიოქიმიური მახასიათებლების შეფასება ინსულინრეზისტენტობის დროს 47
- ცხრილი 6. წრფივი რეგრესიული ანალიზი ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობასა და ინსულინის დონეს შორის 49
- ცხრილი 7. ბიოქიმიური მახასიათებლების შეფასება ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობის მიხედვით 51
- ცხრილი 8. ინსტრუმენტალურ/ლაბორატორიული მახასიათებლების მონაცემების კორელაცია ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობასა და ინსულინის დონესთან 62

- დიაგრამა 1. პაციენტთა განაწილება ასაკის მიხედვით 36
- დიაგრამა 2. ინსულინრეზისტენტობის განაწილება სქესის მიხედვით 37
- დიაგრამა 3. სიმსუქნის განაწილება ჰიპერინსულინემიის მიხედვით 38
- დიაგრამა 4. მეტაბოლური სინდრომის კომპონენტების განაწილების სიხშირე ჰიპერინსულინემიის მიხედვით 39
- დიაგრამა 5. კლინიკური ნიშნების განაწილება ჰიპერინსულინემიის დროს 40
- დიაგრამა 6. დისლიპიდემიის კორელაცია ჰიპერინსულინემიასთან 42
- დიაგრამა 7. თირეოპათიის გამოვლენის სიხშირე ინსულინრეზისტენტობის დროს 44
- დიაგრამა 8. ტრანსამინაზების დონის მომატება ჰიპერინსულინემიის მიხედვით... 45

- დიაგრამა 9. კუჭ-ნაწლავის სისტემის მხრივ ჩივილების განაწილება ინსულინრეზისტენტობის მიხედვით....46
- დიაგრამა 10. ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობის დამოკიდებულება ინსულინრეზისტენტობასთან 48
- დიაგრამა 11. რეგრესიის სტანდარტიზებული მრუდი ფარისებრ ჯირკვლისა და ინსულინის დონეს შორის....50
- დიაგრამა 12. ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობის კორელაცია თუთიის დონესთან სისხლის შრატში 52
- დიაგრამა 13. ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობის კორელაცია გლუკოზის დონესთან....53
- დიაგრამა 14. ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობის კორელაცია FT4-ის დონესთან სისხლის შრატში 54
- დიაგრამა 15. ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობის კორელაცია ALT-ს დონესთან სისხლის შრატში 55
- დიაგრამა 16. ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობის კორელაცია AST-ს დონესთან სისხლის შრატში 56
- დიაგრამა 17. ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობის კორელაცია LDL-ს დონესთან სისხლის შრატში 57
- დიაგრამა 18.ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობის კორელაცია TRGL-ის დონესთან სისხლის შრატში 58
- დიაგრამა 19.ფარისებრი ჯირკვლის კორელაცია მოცულობის ALT/ AST-ის დონესთან სისხლის შრატში....59
- დიაგრამა 20.ინსულინრეზისტენტობის სარწმუნო დადებითი კორელაცია ლაბორატორიულ/ ინსტრუმენტალურ კვლევების მახასიათებლებთან და BMI-სთან 60
- დიაგრამა 21.ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობის სარწმუნო დადებითი კორელაცია ბიოქიმიურ მახასიათებლებთან და BMI-სთან 61

აბრევიატურების ჩამონათვალი:

- ინსულინრეზისტენტობა – IR
- შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2 – შ.დ.ტ. 2
- სხეულის მასის ინდექსი – BMI
- ალანინ ამინოტრანსფერაზა – ALT
- ასპარტატ ამინოტრანსფერაზა – AST
- ALT/AST თანაფარდობა – ALT/AST
- საერთო ქოლესტერინი – TOTAL-CHOL
- ტრიგლიცერიდები – TRGL
- დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინი – LDL-CHOL
- მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინი – HDL-CHOL
- თიროიდმასტიმულირებელი ჰორმონი – TSH
- თავისუფალი თიროქსინი – FT4
- ფარისებრი ჯირკვლის რილიზინგ ჰორმონს – TRH
- თიროქსინი- (T4)
- ტრიიოდთირონინი – (T3)
- თუთია-Zn
- სერინ/თრეონინ კინაზა – Akt
- ფოსფატიდილინოზილ 3-კინაზა-PI3K
- პროტეინკინაზა B – PKB
- გლუკოზის ტრანსპორტერი 4 – GLUT-4
- ფოსფატიდილინოზიტოლ-4, 5-ბისფოსფატი – PIP2
- ფოსფატიდილინოზიტოლ-3, 4, 5-ტრიფოსფატი – PIP3
- ფოსფატაზა 2A – PP2A
- პროტეინკინაზა – C – PKC
- ფოსფატაზისა და ტენზინის ჰომოლოგი – PTEN

- SHIP – SH2-ის შემცველი ინოზიტოლ 5-ფოსფატაზა
- სიმსივნის დამთრგუნველი ფაქტორი – PTEN
- ზრდის ფაქტორების რეცეპტორებთან შეკავშირებული ცილები – Grb
- ციტოკინების სიგნალების დამთრგუნველი ცილები – SOCS
- ჯანუს კინაზა/ სიგნალის გადამყვანები და ტრანსკრიპციის აქტივატორები – JAK / STAT
- ინოზიტოლფოსფატი 7 – IP7
- ინსულინის ტოლერანტობის ტესტი – იტტ
- ინტრავენური გლუკოზო ტოლერანტობის ტესტი – იგტტ
- ორალური გლუკოზოტოლერანტობის ტესტი – ოგტტ
- ინსულინრეზიტენტობის ჰომეოსტატიკური მოდელი – HOMA
- ნატრიუმ გლუკოზის გადამზიდი, ტრანსპორტერი – SGLT
- ინსულინის რეცეპტორის სუბსტრატი 1-ის – IRS1
- ადენოზინტრიფოსატი – ა.ტ.ფ
- ინსულინის რეცეპტორის სუბსტრაქტი – SIR1
- სულფონილშარდოვანას რეცეპტორი – SUR1
- PIP3– დამოკიდებულ პროტეინ კინაზა – PDK1
- ატიპიური სერინ/თრეონინ კინაზას კომპლექსი 2 – mTORC2
- SH2-ის შემცველი ინოზიტოლ 5-ფოსფატაზა – SHIP
- ფოსფატაზა 2C – PP2C
- PI3K-ს რეგულატორული სუბერთეული p85α – PI3K p85α
- სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორი-α – TNF-α
- ინტერლეიკინი-1 β – IL-1β
- ჟანგბადის ქიმიურად აქტიური ფორმები – ROS
- გლიკოზილირების საბოლოო პროდუქტები – AGEs

1. შესავალი

1.1. საკვლევი პრობლემის აქტუალურობა

ბოლო 30 წლის განმავლობაში დაფიქსირდა IR პრევალენტობის მნიშვნელოვანი ზრდა.[1] IR და კომპენსატორული ჰიპერინსულინემია გხვდება 65-70% შემთხვევაში საკვერცხეების პოლიკისტოზით დაავადებულ ქალებში, ჭარბი წონის შემთხვევაში 70–80% (BMI> 30), ხოლო ნორმალური სხეულის მასის დროს (BMI < 25) ქალების 20-25%.[2] ასევე უნდა აღინიშნოს რომ, ფარისებრი ჯირკვლის დაავადებები ხასიათდება გავრცელების მაღალი სიხშირითა და წარმოადგენს მნიშვნელოვან დანახარჯს ჯანდაცვისა და ეკონომიკის სისტემებისთვის, რადგან მათ სჭირდებათ რეგულარული სამედიცინო მონიტორინგი და თერაპია. [3] ფარისებრი ჯირკვლის დაავადებები უპირატესად ქალებს აწუხებთ, ვიდრე მამაკაცებს. გარდა ამისა, ფარისებრი ჯირკვლის დაავადებების უმეტესობა იზრდება ასაკის მატებასთან ერთად. [4] ფარისებრი ჯირკვლის ყველაზე გავრცელებული დაავადებაა დიფუზური ეუთირეოიდული ჩიყვი. ეპიდემიოლოგიურ კვლევებში ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობის შესაფასებლად ულტრასონოგრაფიული კვლევის გამოყენებამ მკვეთრად გაზარდა ჩიყვის გამოვლენის სიხშირე იმ კვლევებთან შედარებით, სადაც ჯირკვლის ზომა ფასდებოდა მხოლოდ ფიზიკალური გამოკვლევით. ეუთირეოიდული ჩიყვის გამოვლენის ყველაზე მეტი პრევალენტობაა პრემენოპაუზურ ქალებში, ხოლო მისი გავრცელების თანაფარდობა ქალსა და მამაკაცებში შეადგენს **4:1**. [5]

კლინიკურ პრაქტიკაში ხშირია პაციენტები როგორც ფარისებრი ჯირკვლის ფუნქციის დარღვევით, ასევე მეტაბოლური სინდრომით. დადგენილია, რომ სხვადასხვა პოპულაციურ კვლევებში ზრდასრული ადამიანების 20%-ზე მეტი აკმაყოფილებს მეტაბოლური სინდრომის კრიტერიუმებს.[6] აღსანიშნავია, რომ მკვეთრად გაიზარდა ინტერესი ამ ორ პათოლოგიურ მდგომარეობებს შორის შესაძლო ასოციაციების შეს-

წავლის კუთხით. ყურადღება მიიპყრო იმ ფაქტმა, რომ მეტაბოლური სინდრომი შეიძლება არ იყოს ფარისებრი ჯირკვლის დისფუნქციის შედეგი და ასევე, ფარისებრი ჯირკვლის დისფუნქცია შეიძლება წარმოიშვას მეტაბოლური სინდრომის ზეგავლენიდან ჯირკვალზე. [7]

ჩვენ დავინტერესდით შეგვესწავლა არსებობს თუ არა დადებითი კორელაციური კავშირი მეტაბოლური სინდრომის წამყვან კომპონენტ-ჰიპერინსულინემიასა და ფარისებრ ჯირკვლის მოცულობას შორის საქართველოს პოპულაციაში.

1.2. კვლევის ჰიპოთეზა

IR-ის დროს განვითარებული კომპენსატორული ჰიპერინსულინემია დადებით კორელაციურ კავშირშია ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობის ზრდას.

ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობა დადებით კორელაციურ კავშირშია მეტაბოლურ სინდრომის კომპონენტებთან.

1.3. კვლევის მიზანი

IR-სა და ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობას შორის დადებითი კორელაციური კავშირის დადგენა.

ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობისა და მეტაბოლური სინდრომის კომპონენტებს შორის დადებითი კორელაციური კავშირის დადგენა.

1.4. კვლევის ამოცანები

ჰიპერინსულინემიის მქონე პირებში შევისწავლოთ ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობა საქართველოს პოპულაციაში. ასევე შევისწავლოთ ამჟღავნებს თუ არა ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობა დადებით კორელაციურ კავშირს მეტაბოლური სინდრომის ისეთ კომპონენტებთან როგორიცაა: ჰიპერინსულინემია, დისლიპიდემია, დარღვეუ-

ლი ტრანსამინაზების დონე სისხლის შრატში, გლუკოზის (უზმოდ) დონე სისხლის შრატში, სიმსუქნე.

1.5. წარმოდგენილი კვლევის მნიშვნელობა და/ან სიახლე

კვლევის სიახლეს წარმოადგენს ის ფაქტი, რომ აღნიშნული კვლევა პირველად ტარდება საქართველოში. მიუხედავად მსოფლიოში არაერთგზის ჩატარებული კვლევებისა ჯერ კიდევ ამ ორ პათოლოგიურ მდგომარეობას შორის ურთიერთკავშირის შესწავლა არ კარგავს აქტუალურობას და მოითხოვს უფრო ღრმად შესწავლას. ამ ორ პათოლოგიურ მგომარეობას შორის დადებითი კორელაციური კავშირის დადგენა, კლინიკურ პარქტიკაში, ექიმს მისცემს საშუალებას დროულად მოახდინოს მკურნალობის მოდიფიცირება. ასევე ექიმს მიეცემა საშუალება, მეტაბოლური სინდრომის პარამეტრების გაუმჯობესების გზით მკვეთრად შეამციროს ფარისებრი ჯირკვლის დაავდებების განვითარების რისკი, რაც მეტად მნიშვნელოვანია პაციენტის ჯანმრთელობისთვის. გარდა ამისა, დაავდების განვითარების პრევენცია და ადრეული მკურნალობის მოდიფიკაცია შეამცირებს დანახარჯს ჯანდაცვის სფეროში. ასევე მნიშვნელობვანია ის ფაქტი, რომ კვლევაში მონაწილე პირები არ იყვნენ ნამკურნალები ლევოთიროქსინით, მეთფორმინით, ესტროგენებით, ლითიუმის მარილებით და არ ცხოვრობდნენ იოდდეფიციტურ რეგიონში. აღნიშნული შეზღუდვები მეტად ზრდის კვლევის შედეგების სარწმუნოობას.

1.6. დასაცავად გამოტანილი დებულება (დებულებები):

1) ინსულინის დონის მომატება უზმოდ სისხლის შრატში ავლენს დადებით კორელაციურ კავშირს ეუთირეოიდულ ჩიყვთან;
2) ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობა ავლენს სარწმუნო დადებით კორელაციას მეტაბოლური სინდრომის კომპონენტებთან.

2. სამეცნიერო ლიტერატურის მიმოხილვა

2.1. ინსულინის წარმოშობის ისტორია

ინსულინის აღმოჩენა ერთ-ერთი უმნიშვნელოვანესი და წარმატებული წინგადადგმული ნაბიჯია მედიცინაში. ჰორმონ ინსულინის აღმოჩენა კანადელ ქირურგის ფრედერიკ ბანტინგისა და სტუდენტ ჩარლზ ბეტსის სახელებს უკავშირდება, მაგრამ ამას წინ უძღვოდა სხვა ბევრი მეცნიერის შრომებიც.[8] 1869 წელს გერმანიაში პაულ ლანგერჰასმა აღწერა კუჭუკანა ჯირკვალის მიკროსკოპული სტრუქტურა, სადაც პანკრეასული წვენის მაპრუდუცირებულ უჯრედებს შორის აღმოაჩინა ერთგვაროვანი შიგთავსის მქონე უჯრედების ჯგუფები, რომელთა სახელწოდება, ლანჰგერგასის კუნძულები, მოწოდებულ იქნა 1893 წელს ფრანგი პათოლოგანატომის გუსტავ-ედუარდ ლაგუეს მიერ.[9]1889 წელს გერმანიაში, ფიზიოლოგ ოსკარ მინკოვსკმა და ექიმმა ჯოზეფ ვონ მერინგმა ექსპერიმენტალურად დაამტკიცეს რომ კუჭუკანა ჯირკვლის რეზექცია ძაღლებში იწვევდა შაქრიანი დიაბეტის განვითარებას. ამ ფაქტმა მათ საშუალება მისცა ეთქვათ, რომ კუჭუკანა ჯირკვალი გამოიმუშავებდა გარკვეულ ნივთიერებას რომელიც მონაწილებას ღებულობდა ადამიანის ორგანიზმის მეტაბოლიზმში. 1904 წელს რუსმა პათოლოგანატოლოგმა ლეონარდ სობოლევმა ექპარიმენტალურად დაამტკიცა რომ ლანგერგასის კუნძულები ასინთეზირებენ და გამოყოფენ ჰორმონს „ფაქტორი X" რომელიც მონაწილეობს გლუკოზის რეგულაციაში.[10] 1916 წელს ლონდონში სერ ედუარდ ალბერტ შარპეი – შაფერმა (Sir Edward Albert Sharpey-Schafer) აღწერა, რომ პანკრეასული კუნძულები გამოიმუშავებენ ნივთიერებას, რომელიც მონაწილეობს გლუკოზის ჰომეოსტაზში. აღნიშნულ ნივთიერებას მან ლანგერგასის კუნძულებიდან გამომდინარე ინსულინი უწოდა, რომელიც მომდინარეობს ლათინური სიტყვიდან "insula" და ითარგმნება როგორც სიტყვა კუნძული.[11] 1922 წელს მედიცინის ისტორიაში სამუდამოდ შევიდა ინსულინის კლინიკური გამოყენების პირველი შემთხვევა.[12][13]

2.2. ინსულინის მოქმედება სამიზნე ქსოვილებზე

ინსულინი არის პანკრეასის β უჯრედების მიერ წარმოებული პეპტიდური ჰორმონი, რომელიც არეგულირებს ნახშირწყლების, ლიპიდებისა და ცილების მეტაბოლიზმს, სხეულის ანაბოლური ჰორმონის პრინციპით. სისხლში გლუკოზის კონცენტრაციის ზრდა იწვევს ინსულინის გამოყოფას β უჯრედებიდან სისხლში, ხოლო გამოყოფილი ჰორმონი ასტიმულირებს გლუკოზის ათვისებას სისხლიდან ღვიძლში, ცხიმოვან ქსოვილში და ჩონჩხის კუნთებში, ამით აღადგენს სისხლში გლუკოზის ნორმალურ დონეს.[14] ჯერ კიდევ XX საუკუნის პირველ ათწლეულებში დამტკიცდა რომ ლანგერჰასის კუნძულებიდან გამოყოფილი ნივთიერება წამყვან როლს თამაშობდა გლუკოზის მეტაბოლიზმში. გლუკოზის ნორმალური დონის შენარჩუნებას, კი სისხლში, როგორც მოსვენების, ასევე ფიზიკური დატვირთვის დროს გადამწყვეტი მნიშვლელობა აქვს ადამიანის ორგანიზმის ნორმალური ფუნქციონირებისთვის.[15] ინსულინის ფიზიოლოგიური ეფექტები გამოვლინდება უჯრედული რეაქციათა კასკადის აქტივაციაში, რომელიც ინიცირდება ჰორმონ ინსულინის უჯრედის პლაზმური მემბრანის სპეციფიკურ რეცეპტორთან დაკავშირების დროს.[16] გლუკოზის გადაადგილება უჯრედგარე სივრციდან უჯრედში ხორციელდება ეგრთწოდებული გლუკოზის ტრანსპორტერებით. ადამიანის ორგანიზმში არსებობს გლუკოზის გადამზიდი ორი ოჯახი: ნატრიუმ გლუკოზის ტრანსპორტერი (SGLT) და გლუკოზის ტრანსპორტერი (GLUT). SGLT1 და SGLT2 ფუნქციონირებენ როგორც გლუკოზის გადამზიდავები ნაწლავში, გულსა და თირკმელში, ხოლო SGLT3 ფუნქციონირებს როგორც გლუკოზის სენსორი, ძირითადად ნაწლავებში, ელენთაში, ღვიძლში, თირკმელებსა და კუნთებში. ამ ოჯახის სხვა წევრები, SGLT4 და SGLT6, ინოზიტოლის და მულტივიტამინების გადამტანებად მსახურობენ, ხოლო SGLT5 ასრულებს იოდის ტრანპორტს ფარისებრ ჯირკვალში.[17] დღესდღეობით გამოყოფილია 12 ტიპის GLUT გლუკოზის ტრანსპორტერი, რომლებიც ერთმანეთისგან განსხვედებიან ლოკალიზაციითა და გლუკოზის რეგულაციაში მონაწილეობით. GLUT4 სხვა გადამტანებისგან გამოირჩევა, ინსულინისადმი მაღალი აფინურობით.[18] GLUT-4 გვევლინება ინსულინდამოკიდებულ გლუკოზის გადამტანად, ის ექსპრესირდება ჩონჩხის კუნთების, მიოკარდიუმისა და

ცხიმოვანი ქსოვილის უჯრედებში.[19] ინსულინის რეცეპტორთან დაკავშირება იწვევს GLUT 4-ის ტრანსლოკაციას უჯრედის პლაზმურ მემბრანაზე და შემდგომ გლუკოზის ტრანსპორტს უჯრედის შიგნით. ცხიმოვან ქსოვილში კი ინსულინის ანტილიპოლიტიკური ეფექტი და ადიპოციტებიდან ცხიმოვანი მჟავების გამოთავისუფლების დაქვეითება დაკავშირებულია ლიპაზისა და ცხიმოვანი ტრიგლიცერიდლიპაზას დათრგუნვით.[20] ჩონჩხის კუნთში ინსულინი უკავშირდება მის რეცეპტორს, ახდენს რეცეპტორული თიროზინკინაზას აქტივაციას, რასაც შემდგომ მოსდევს ინსულინის რეცეპტორის სუბსტრატი 1-ის (IRS1) ფოსფოლირირება და გააქტიურება. ფოსფორილირებისას IRS1 ააქტიურებს 1-ფოსფატიდილინოზიტოლ 3-კინაზას (PI3K), რასაც მოყვება GLUT4 შემცველი ვეზიკულების შეჯახება და შერწყმა პლაზმურ მემბრანაში.[21] ჰეპატოციტებს არ გააჩნიათ ინსულინზე დამოკიდებული GLUT4 ტრანსპორტიორი და, შესაბამისად, ინსულინი მათზე ადიპოციტებისგან განსხვავებული მექანიზმით მოქმედებს. ეს მექანიზმი ასოცირდება არა გლუკოზის უჯრედში ტრანსპორტით არამედ ფერმენტების აქტივობის ცვლილებასთან. პირველი, ის რომ ინსულინი აინჰიბირებს გლიკოგენფოსფორილაზას, რაც აფერხებს გლიკოგენის დაშლას და პირიქით აძლიერებს მის სინთეზს ღვიძლსა და კუნთებში. მეორეც, ის რომ ინსულინი ააქტიურებს გლიკოლიზის ფერმენტების და აჩქარებს გლუკოზის დაშლას აცეტილ კოფერმენტ A-სუბსტრატამდე ცხიმოვანი მჟავდების სინთეზისათვის. გარდა ამისა, ინსულინი თრგუნავს ტრიგლიცერიდების დამშლელი ლიპაზის მოქმედებას და პირიქით ხელს უწყობს მათ წარმოქმნას ცხიმოვანი მჟავებისგან. ამრიგად, ინსულინის სუმარული მიზნობრივ ქსოვილებში მიზანმიმართულია მეტაბოლური წონასწორობის გადახრაზე გლუკოზის გარდაქმნისკენ გლიკოგენად და ლიპიდებად.[22]

2.3. ინსულინის მოლეკულის აგებულება

პოლიპეპტიდური ჰორმონი ინსულინი 51 ამინომჟავისგან შედგება. ის თავდაპირველად პანკრეასის β-უჯრედების მიერ სინთეზირდება როგორც 110 ამინომჟავისგან შემდგარი ერთი ჯაჭვი რომელსაც პრეპროინსულინი ეწოდება. პროტეოლიზური ფერმენტების ზეგავლენით პრეპროინსულინი კარგავს ამინოტერმინალურ დაბოლო-

ებაზე არსებულ სასიგნალო პეპტიდს, რის შედეგადაც წარმოიქმნება პროინსულინი. პროინსულინიდან მისი შიდა ფრაგმენტის (C-პეპტიდის) მოწყვეტის შედეგად წარმოიქმნება ინსულინი, რომელიც შედგება 2 ჯაჭვისგან (α და β). აღნიშნული ჯაჭვები ერთმანეთს უკავშირდებიან ორი დისულფიდური და ერთი ინტრაკატენარული ხიდებით.[23] M.J. Adams-მა ინსულინის გრანულებში დაამტკიცა კრისტალური სტრუქტურების არსებობა. ეს კრისტალები შედგებოდნენ ინსულინის 6 მოლეკულისა და 2 ატომი თუთიისგან (Zn2+). ინსულინსა და თუთიას შორის ფიზიკო-ქიმიური ურთიერთ კავშირი განისაზღვრება თანაფარდობით 2:6-ზე.[24] ცნობილია, რომ Zn2+ მონაწილეობს ინსულინის სინთეზში, პროინსულინის სტაბილიზაციაში, ინსულინის სეკრეციაში, ინსულინისადმი მგრძნობელოსა და ინსულინის დეგრადაციაში.[25] Zn მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ინსულინის რეგულირებასა და ნახშირწყლოვანი ცვლის მეტაბოლიზმში. Zn-ის პლაზმური დაბალი დონე უარყოფითად მოქმედებს ბეტა-უჯრედების ინსულინის გამომუშავებასა და გამოყოფის უნარზე.[26]

2.4. ინსულინის სეკრეცია

ინსულინის სეკრეცია არის უაღრესად დინამიური პროცესი, რომელიც რეგულირდება რთული მექანიზმებით. იგი რეგულირდება სხვადასხვა ფაქტორებით, მაგალითად როგორიცაა კუჭ-ნაწლავის ინკრეტინები (მაგ., გლუკაგონის მსგავსი პეპტიდი 1 [GLP-1] და გლუკოზოდამოკიდებული ინსულინოტროპული პოლიპეპტიდი [GIP]) და ასევე ნერვული ფაქტორები.[27]

ძირითად უჯრედშიდა სიგნალებს ინსულინის სეკრეციის დროს წარმოადგენენ Ca2+, ადენოზინტრიფოსატი (ა.ტ.ფ), ადენოზინ-მონოფოსფატი და სასიგნალო მოლეკულები რომლებიც წარმოიქნებიან ფოსფოლიპიდებიდან, მაგლითად როგორიცაა დიაცილგლიცერინი და ინოზიტოლ 1, 4, 5-ტრიფოსფატი. ინსულინის სეკრეციის მთავარ მექანიზმს წარმოადგენს გლუკოზით ინდუცირებული ინსულინის სეკრეცია,[28] რომლისთვისაც საჭიროა პანკრეასის β-უჯრედებში გლუკოზის ტრანსპორტერი-GLUT2.[29] GLUT2 შეიძლება განვიხილოთ, როგორც ერთგვარი გლუკოზის დონის წონასწორობა უჯრედშიდა და უჯრედ გარეთა სივრცეში.[30] პანკრეასის b-უჯრე-

დები მოქმედებენ როგორც ავტომატური სისტემა, გამოყოფენ ინსულინის სისხლში გლუკოზის კონცენტრაციის ცვლილების საპასუხოდ, გლუკოზის ჰომეოსტაზის შენარჩუნებლად. გლუკოზა თავისუფლად ხვდება b-უჯრედში GLUT ტრანსპორტირების საშუალებით, მეტაბოლიზდება ა.ტ.ფ.-ის წარმოქმნით, რაც შემდგომში იწვევს სიგნალების კასკადების აქტივაციას b-უჯრედში, რომლებიც საჭიროა ინსულინის სეკრეციისთვის.[31] ინსულინის სეკრეციის ინიციაციის მთავარი სტადიას წარმოადგენს K+/ა.ტ.ფ. არხების ინაქტივაცია, რასაც მოყვება β-უჯრედების დეპოლარიზაცია. K+/ა.ტ.ფ არხი შედგება 4 ფორების წარმომქმნელი Kir6.2 სუბერთეულისგან და 4 სულფონილშარდოვანას რეცეპტორის (SUR1) მარეგულირებელი სუბერთეულისაგან, რომლებიც ერთობლივად არეგულირებენ ფორების გამტარებლობას. Kir6.2 სუბერთეული მოქმედებს როგორც გლუკოზა/ა.ტფ. სენსორი. გლუკოზის დაბალი კონცენტრაციისა და დაბალი ა.ტ.ფ/ა.დ.ფ თანაფარდობის დროს, არხი გახსნილია, რაც საშუალებას აძლევს K + იონებს უჯრედიდან გადმოდინდეს კონცენტრაციის გრადიენტით.[32] როგორც ა.ტ.ფ-ის დონე იზრდება გლუკოზის საპასუხოდ, პლაზმურ მემბრანაში K/ა.ტ.ფ-ის არხები ინაქტივირდება, რის შედეგადაც ხდება მემბრანის დეპოლარიზაცია, რასაც მოყვება ვოლტაჟიანი Ca2 + არხების გახსნა, რაც ასტიმულირებს ინსულინის ბუშტუკების ეგზოციტოზს.[33] უზმოდ ინსულინის სეკრეცია შენარჩუნებულია იმ დონეზე, რომ უზრუნველყოს საკმარისი ინსულინი ღვიძლის მიერ გამოყოფილი გლუკოზის ასათვისებლად, გლუკოზის უტილიზაციის სიჩქარის შესაბამისად (~2 მგ/კგ/წთ). ზემოაღნიშნულის საფუძველზე უზმოდ შენარჩუნებულია გლუკოზის ნორმალური დონე სისხლის პლაზმაში 90 მგ/დლ (~5 მმოლ/ლ). საჭმლის მიღების შემდეგ, კი გლუკოზის კონცენტრაცია სისხლის მიმოქცევაში მატულობს და ასტიმულირებს ინსულინის გამოყოფას.[34] ინსულინის ბაზალური სეკრეცია ხორციელდება კვებებს შორის და შეადგენს სადღეღამისო ინსულინის ნახევარს.[35] გლუკოზის დონით ინიცირებული ინსულინის სეკრეცია ხდება ორფაზიანი გზით; ინსულინის სწრაფი სეკრეცია და ბაზალური სეკრეცია.[36] გლუკოზოდამოკიდებული ინსულინის სეკრეციის პირველი ფაზა აღძვრავს შემდეგ პროცესებს: ღვიძლის მიერ გლუკოზის წარმოების დათრგუნვა, ლიპოლიზის დათრგუნვა და სამიზნე უჯრედების მომზადება ინსულინის მოქმედებისთვის.[37] ინსულინის სეკრეციის მეორე ფაზაც იწვევს ღვიძლისმიერ გლუკოზის სეკრეციის დათრგუნვას მაგრამ, პირველ ფაზასთან შედარე-

ბით უფრო ნაკლებად. ასევე აღნიშნული ფაზა ზრდის გლუკოზის უტილიზაციას სამიზნე ქსოვილებით.[38]

ლაბორატორიული გამოკვლევების თანახმად, IR-ის დროს, პაციენტებში თავდაპირველად იქმნება ინსულინის სეკრეციის პირველი ფაზის უკმარისობა, ხოლო მოგვიანებით კი ვითარდება აღნიშნული ფაზის არარსებობა. ყალიბდება ე.წ. "მანკიერი წრე": ერთის მხრივ ქვეითდება პერიფერიული ქსოვილების მგრძნობელობა ინსულინის მიმართ, რაც ასტიმულირებს ინსულინის სეკრეციას და მეორეს მხრივ – პოსპრანდიალური ჰიპერგლიკემიის ზრდა, იწვევს "გლუკოზის ტოქსიკურობის" ფენომენის განვითარებას, რომელიც ახდენს β-უჯრედების სეკრეტორული შესაძლებლობების შემცირებას.[39] [40]

2.5. ინსულინის რეცეპტორის აგებულება და ინსულინის სიგნალების აქტივაცია

ინსულინის რეცეპტორის გენი ლოკალიზებულია მე-19 ქრომოსომის მოკლე მხარზე და 22 ეგზოგენისგან შედგება.[41] 1982 წელს დემონსტრირებულ იქნა, რომ თიროზინ კინაზა მჭიდრო კავშირშია ინსულინის რეცეპტორთან. კვლევებმა აჩვენა, რომ ინსულინის რეცეპტორი წარმოადგენს თიროზინ კინაზას, ფერმენტს, რომელიც აკატალიზებს ა.ტ.ფ-ის G-ფოსფატის გადატანას თიროზინის ცილოვან სუბსტრატრაქტზე. 1985 წელს კლონირებულ იქნა ინსულინის რეცეპტორის დნმ და დადგინდა, რომ ინსულინის რეცეპტორი თიროზინკინაზების ზეოჯახს მიეკუთვნება.[42] ინსულინის რეცეპტორი არის მემბრანის ცილა, რომელიც შედგება ორი უჯრედგარეთა α-ნაწილისაგან (მოლეკულური მასა135, 000), რომლებიც ახდენენ ინსულინის შებოჭვას და ორი ტრანსმემბრანული β ნაწილისაგან, (მოლეკულური მასა 95, 000), რომლებსაც გააჩნიათ უჯრედშიდა თიროზინკინაზას დომენი. ინსულინის შეერთება α-ნაწილთან იწვევს კონფორმაციულ ცვლილებას, რომლის შედეგადაც ხდება β-ნაწილის უჯრედშიდა კინაზული დომენის გააქტიურება, შემდგომი თიროზინკინაზის აქტივაციით.[43] [44] ინსულინის რეცეპტორი არსებობს ორ იზოფორმაში, რომლებიც განსხვავდებიან α-სუ-

ბერთეულის C – ტერმინალურ ბოლოზე 12 ამინომჟავის არარსებობით (Ex11-; ტიპი A) ან არსებობით (Ex11 +; ტიპი B). Ex11 – იკავშირებს ინსულინს ორჯერ უფრო მაღალი აფინულობით, ვიდრე Ex11 +.[45] სხვა თიროზინკინაზის რეცეპტორებისგან განსხვავებით, ინსულინის რეცეპტორების ფუნქციონირებისათვის საჭიროა დამატებითი მოლეკულები, ე.წ. ინსულინის რეცეპტორების სუბსტრატი. ინსულინის რეცეპტორის სუბსტრატი-1 და ინსულინის რეცეპტორის სუბსტრატი-2 ფართოდ ექსპრესირდება ძუძუმწოვრების ქსოვილებში და წარმოადგენენ ინსულინის ეფექტების შუამავლებს მეტაბოლურ პროცესებზე. ინსულინის რეცეპტორის სუბსტრატი-3 და ინსულინის რეცეპტორის სუბსტრატი-4 ნაკლებად ნაწილდება ორგანიზმში და მათი ფუნქციები ჯერ კიდევ მცირედაა შესწავლილი.

ინსულინის გავლენა პერიფერიული ქსოვილების მიერ გლუკოზის ათვისებაზე ხორციელდება პროტეინკინაზა B-ს (PKB) აქტივაციის გზით, რის შედეგად ხორციელდება გლუკოზის ტრანსპორტერის GLUT-4 ტრანსლოკაცია ციტოზოლიდან პლაზმურ მემბრანაში, რასაც მოყვება გლუკოზის ტრანსმემბრანული გადმოტანა უჯრედში. ინსულინური კასკადი მოიცავს: რეცეპტორებს, ინსულინის რეცეპტორის სუბსტრატს, ფოსფატიდილინოზილ 3-კინაზურ (PI3K) კასკადს და გლუკოზის ტრანპორტერის GLUT-4-ის აქტივაციის სისტემას. Akt წარმოადგენს PI3K კასკადის მთავარი სამიზნეს. იგი აფოსფოლირებს AS160 ცილას (160 kDa-ის Akt სუბსტრატი), რომელიც არეგულირებს GLUT-4-ის ტრანსლოკაციას უჯრედის მემბრანაში და გლუკოზის ტრანსპორტირებას უჯრედში. ინსულინის რეცეპტორისა და მისი სუბსტრატის თიროზინული ფოსფორილიზაცია განსაზღვრავს ინსულინის კასკადის აქტივობას, ხოლო Akt და AS160-ის ფოსფორილიზაცია ამ აქტივობის მაჩვენებელია. ინსულინის კასკადის აქტივობის დარღვევა ასოცირდება ინსულინის რეცეპტორის სუბსტრაქტის სერინულ ფოსფორილიზაციასთან მთელი რიგი ფერმენტების ზეგავლენით და მოიხსენიება როგორც IR-ის განვითარების რისკფაქტორად. PI3K/AKT გზის გააქტიურება იწყება PI3K-ის ფოსფოლირილებით ინსულინის რეცეპტორის სუბსტრაქტი1-თან შეკავშირებით. გააქტიურებული PI3K აფოსფოლირებს უჯრედის მემბრანაში არსებულ ფოსფოინოზიტიდებს, როგორიცაა ფოსფატიდილინოზიტოლ-4, 5-ბისფოსფატი (PIP2) და გარდაქმნის მას მეორადი მესენჯერად – ფოსფატიდილინოზიტოლ-3, 4, 5-ტრიფოსფატად

(PIP3). რომელიც უკავშირდება PIP3-დამოკიდებულ პროტეინ კინაზას (PDK1). თავის მხრივ, PDK1-ის გააქტიურება იწვევს Akt-ის (აგრეთვე ცნობილი როგორც ცილის კინაზა B) გააქტიურებას. Akt წარმოადგენს საკვანძო სასიგნალო მოლეკულას, რომელიც ასტიმულირებს გლუკოზის მემბრანული ტრანსპორტირების მოძრაობას უჯრედის მემბრანაში, რაც ზრდის გლუკოზის ათვისებას სისხლიდან უჯრედში.

ასევე Akt გააქტიურება ხდება ატიპიური სერინ/თრეონინ კინაზას კომპლექსი 2-ის მიერ (mTORC2).[46] [47] [48] [49] [50]

2.6. ინსულინის სიგნალების დამთრგუნველი ფაქტორები

ინსულინის სასიგნალო კასკადის ყოველი ნაბიჯი შექცევადი ფერმენტული რეაქციაა. ამრიგად, ინსულინით გააქტიურებული თითოეული კინაზისთვის არსებობს (ხშირად მრავლობითი) ფოსფატაზები, რომლებიც წყვეტენ მის მოქმედებას. უფრო მეტიც, ინსულინით რეგულირებადი სერინ/თრეონინ კინაზების უზარმაზარი ფართო ჯგუფის გარდა, არსებობს ფოსფატაზების კიდევ უფრო დიდი ჯგუფი, რომლებიც აქტიურად თრგუნავენ ინსულინით აქტივირებული კინაზების მოქმედებას.[51]

როგორც ციტოპლაზმური თიროზინფოსფატაზები, ასევე ტრანსმემბრანული ფოსფატაზები, ახდენენ თიროზინის ნარჩენების დეფოსფოლირიზაციას და ინსულინის რეცეპტორისა და ინსულინის რეცეპტორის სუბსტატის აქტივობის დაქვეითებას.

2.6.1. სერინ/თრეონინ ფოსფატაზები

სერინ/თრეონინ ფოსფატაზაზებს მიეკუთვნება: სერინ/თრეონინ ფოსფატაზა1 (PP1), ფოსფატაზა 2A (PP2A), ფოსფატაზა 2B (PP2B), ფოსფატაზა 2C (PP2C). **სერინ/თრეონინ ფოსფატაზები** მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ ინსულინის მოქმედების რეგულაციაში. მაგალითად PP1 არეგულირებს მაინჰიბირებელი ფერმენტებს, რომლებიც მონაწილეობენ გლუკოზისა და ლიპიდების მეტაბოლიზმში.

PP2A ინსულინის მოქმედების რეგულაციაში მონაწილე მრავალი კინაზების აქტივობას არეგულირებს. [52] PP2B ახდენს Akt დეფოსფოლირიზაციას.[53] PP2C-ის

ოჯახის წევრები კი ახდენენ Akt და PKC დეფოსფორილიზაციას.[54] ასევე, უჯრედებში მათი გამოხატული ექსპრესია იწვევს გლუკოზის ტრანსპორტის შემცირებას.[55]

2.6.2. ლიპიდური ფოსფატაზები

ლიპიდური ფოსფატაზები ასევე მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ ინსულინის მოქმედების რეგულაციაში, მაგალითად ისინი მონაწილეობას ღებულობენ ისეთ პროცესებში როგორიცაა PI3K სიგნალების გადაცემის ბუფერიზაცია. თუმცა აღსანიშნავია ისიც, რომ მათი დათრგუნვა და მუტაცია სხვადასხვა სიმსივნურ დაავადებებში იწვევს პირიქით, PI3K სიგნალების აქტივაციას. [56][57] [58] [59]

2.6.3. სხვა დამთგუნველი რეგულატორები:

ინსულინის მოქმედების რეგულაციაში სერინ/თრეონინ ფოსფატაზებისა და ლიპიდური ფოსფატაზების გარდა, ასევე მნიშვნელოვანია სხვა დამრთგუნველი ფაქტორების როლი. მაგალითად, ინსულინის სიგნალების დამთრგუნველ ფაქტორებს მიეკუთვნებიან ზრდის ფაქტორების რეცეპტორებთან შეკავშირებული ცილები (Grb). Grb ცილები მონაწილეობენ ინსულინის რეცეპტორის სიგნალების რეგულირებაში, მაგალითად აინჰიბირებენ ინსულინის რეცეპტორს ინსულინით სტიმულაციის შემდეგ. [60][61][62] Grb ცილების გარდა ინსულინის სიგნალების დამრთგუნველ ფაქტორებს მიეკუთვნებიან:ციტოკინების სიგნალების დამთრგუნველი ცილები (SOCS), ფსევდოკინაზები (TRB3), ინოზიტოლფოსფატი 7 (IP7). SOCS ცილები მონაწილეობენ უჯრედების დეტერმინირებაში, ამიტომაც მათი ობსტრუქცია ან დისბალანსი იწვევს დაავადებების ფართო სპექტრს.[63] [64] TRB3 აქტივირდება ინსულინის რეცეპტორის სტრესული რეაქციის დროს. TRB3 ღვიძლში თრგუნავს AKT-ს აქტივიზაციას.TRIB3 მნიშვნელოვან როლს ასრულებს რამდენიმე მეტაბოლური პროცესის მოდულაციაში, როგორიცაა ინსულინიმგრძნობელობა და გლუკოზის ჰომეოსტაზი. [65][66] [67] ასევე ჩატარებული კვლევები აჩვენებს, რომ IP7 მონაწილეობს პანკრეასის ბეტა უჯრედების მიერ ინსულინის სეკრეცაში.[68] [69]

2.7. ინსულინრეზისტენტობის განმარტება

IR განისაზღვრება როგორც ინსულინის ნორმალურ კონცენტრაციაზე სუბნორმული ბიოლოგიური პასუხი.[70] IR ეს არის ინსულინის ერთ ან რამოდენიმე ფექტზე ბიოლოგიური პასუხის შემცირება, სისხლში აღნიშნული ჰორმონის ნორმალური დონის დროს. ეს პროცესი თანმხლებია ინსულინდამოკიდებული ქსვილების (კუნთვანი და ცხიმვანი) გლუკზის უტილიზაციის უნარის დაქვეითებით მოცირკულარე სისხლიდან და გლიკოგენის ცვლის დარღვევით ღვიძლში. IR ხასითდება ინსულინის სეკრეციის კომპენსატრული მატებით და გლუკოზის ნორმალური დონის შესანარჩუნების მიზნით, ჰიპერინსულინემიით.[71] ინსულინისადმი მგრძნობელობა არა მხოლოდ პათოლოგიურ სიტუაციებში იცვლება, არამედ ნორმალურ ფიზიოლოგიურ პირობებშიც.[72] IR კონცეფცია შემოთავაზებულ იქნა 1936 წლის დასაწყისში, დიაბეტით დაავადებულთა აღწერისათვის, რომელთაც გლიკემიის დონის დარეგულირებისათვის ინსულინის მაღალი დოზები ჭირდებოდათ.[73] Reaven იყო პირველი, რომელმაც სიმსუქნის, დისლიპიდემიის, არტერიული ჰიპერტენზიისა და გლუკოზის მეტაბოლიზმის ცვლილების კლასტერიზაციისთვის მოგვაწოდა ფიზიოლოგიური მექანიზმი. მან გამოთქვა ვარაუდი, რომ IR, რომელიც გამოიხატება ჰიპერინსულინემიით, წარმოადგენს დისლიპიდემიის, არტერიული წნევის მომატების და გლუკოზის მეტაბოლიზმის დარღვევის განვითარების წამყვან რისკფაქტორს.[74] არსებობს სხვადასხვა სახის ინსულინრეზისტენტობა:

1. ფიზიოლოგიური, რომელიც გარკვეულ პერიოდებში უზრუნველყოფს ინსულინის ანტიკატაბოლური მოქმედების შემცირებას და ანაბოლური მოქმედების მომატებას: პუბერტატის პერიოდი (IR ვითარდება სომატოტროპული ჰორმონის მომატებული სეკრეციის შედეგად), ორსულობა, ცხიმებით მდიდარი დიეტა, ღამის ძილი, დაბერება;
2. მეტაბოლური: შ.დ.ტ. 2, შ.დ.ტ. 1-ის დეკომპენსაცია, ინფექცია, სტრესი, შიმშილი, ჰიპერურიკემია, კეტოაციდოზი, სიმსუქნე, ალკოჰოლის ჭარბი მოხმარება, ინსულინით გამოწვეული ჰიპოგლიკემია;
3. ენდოკრინული IR: კუშინგის სინდრომი, აკრომეგალია, ფეოქრომოციტომა, გლუკაგონომა, თირეოტოქსიკოზი, ჰიპოთირეოზი, ჰიპერპარათირეოზი, პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომი;

4. არაენდოკრინული გენეზის IR: ღვიძლის ციროზი, ურემია, ესენციური არტერიული ჰიპერტენზია, რევმატოიდული ართრიტი, გულის უკმარისობა, ტრავმა, დამწვრობა, სეფსისი, ქირურგიული ჩარევა, თირკმრების ქრონიკული უკმარისობა.[75] [76]

2.8. ინსულინრეზისტენტობის ეტიოლოგია

IR-სადმი გენეტიკური წინასწარგანწყობის ასახსნელად J. Neel – მა 1962 წელს წამოაყენა „ ეკონომიური გენოტიპი“-ის თეორია. აღნიშნული თეორიის თანახმად ადამიანის ორგანიზმი კეთილდღეობის პერიოდში და საკმარისი კვების დროს იმარაგებს ცხიმებსა და ნახშირწყლებს, ხოლო საკვების უკმარისობის პერიოდში ინარჩუნებს ნორმოგლიკემიას, კუნთოვან ქსოვილში გლუკოზის უტილიზაციის შემცირების ხარჯზე და ასევე გლუკონეოგენეზისა და ლიპოგენეზისა და ლიპოგენეზის გაზრდის ხარჯზე ახდენს ენერგიის ეკონომიურად გამოყენებას. ეს მექანიზმი საშუალებას აძლევს ადამიანს გადარჩეს შიმშილის პერიოდში და შეინარჩუნოს ორგანიზმი ჯანმრთელობასა და დაავადებას შორის მოსაზღვრე მდგომარეობაში გარკვეული დროის განმავლობაში.[77] [78] მას შემდეგ რაც 1988 წლიდან, როდესაც რეივენმა პირველად აღწერა, მეტაბოლური სინდრომი როგორც „სინდრომი X“, [79] აღნიშნული სინდრომის განმარტება და დიაგნოსტიკური კრიტერიუმები არაერთხელ იქნა შემოთავაზებული და შეცვლილი სხვადასხვა საზოგადოებრივი ჯანდაცვის ორგანიზაციების მიერ. ეს განსაზღვრება განაგრძობს განვითარებას, ვინაიდან ფართოვდება ჩვენი ცოდნა მეტაბოლური სინდრომის სადიაგნოსტიკო კრიტერიუმების შესახებ. დეფინიციების შემუშავებისას, დისკუსია ფოკუსირებული იყო იმაზე, არის თუ არა სიმსუქნე ან IR მეტაბოლური სინდრომის გამაერთიანებელი თვისება და გამომწვევი მიზეზი. და მართლაც მეტაბოლურ სინდრომს სახელი შეეცვალა და დაერქვა „ინსულინრეზისტენტობის სინდრომი“ IR-ის შემსწავლელი ევროპული ჯგუფის მიერ (EGIR) 1999 წელს და კლინიკურ ენდოკრინოლოგთა ამერიკის ასოციაციის მიერ (AACE) 2003 წელს.[80]

ევოლუციის პრცესში, როდესაც საკვებით გაჯერების პერიოდებს ენაცვლებოდა შიმშილის პერიოდები, ასეთ დროს IR წარმადგენდა ადაპტაციის მექანიზმს. ფილოგენეზის პროცესში, მეტაბოლიზმის ამ განსაკუთრებულმა მახასიათებელმა გამოიწვია

IR-ის გავრცელების მნიშვნელოვანი ზრდა საზოგადოებაში. ბევრი ფიზიოლოგიური მდგომარეობა წინასწარგანწყობილია IR-სადმი: პუბერტატი, ორსულობა, ხანდაზმული ასაკი, ღამის ძილი, ჰიპოდინამია.[81] ხშირ შემთხვევაში IR-ას იწვევს პათოლოგიური მდგომარეობები: გენეტიკური დეფექტები, ჭარბი წონა, არტერიული ჰიპერტენზია, დისლიპიდემია. IR-ის ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი გამომწვევი ფაქტორია ინსულინის რეცეპტორების სუბსტრატის გენების (SIR1), გლიკოგენსინთეტაზის, ჰორმონმგრძნობიარე ლიპაზას, β3-ადრენორეცეპტორების მუტაცია, ასევე ინსულინის სიგნალის გადამცემი ცილების მოლეკულური დეფექტები: კუნთოვან ქსოვილში გლუკოზის შიდაუჯრედული ტრასპორტერების (GLUT – 4) მემბრანული კონცენტრაციის და აქტივობის შემცირება.[82]

2.9. ინსულინრეზისტენტობის ეპიდემიოლოგია

IR-ის ეპიდემიოლოგიური შეფასება ჩვეულებრივ იზომება მეტაბოლური სინდრომის ან IR-ის გავრცელების შეფასებით. ამერიკის შეერთებულ შტატებში 20 წელზე უფროსი ასაკის პირებში დაახლოებით 24%-ში აღინიშნება IR.[83] IR-ის საერთო გავრცელების მაჩვენებლები პოპულაციაზე დაფუძნებულ კვლევებში ბავშვებისა და მოზარდებში მერყეობს 3.1-დან 44%-მდე. ასეთი გამოხატული დიაპაზონი ნაწილობრივ აიხსნება IR-ის დასადგენად სხვადასხვა მეთოდების გამოყენებითა და IR-ის მაჩვენებლების სხვადასხვა ზღვრული ნორმებით.[84] მსოფლიოში, IR-ის გავრცელება 15, 5-დან 46, 5%-მდეა, ზრდასრულებში. ერთ-ერთი მაღალი მაჩვენებელია ლიბანში – 44.6%.[85] IR პრაქტიკულად გვხვდება 25%-ზე მეტ პრაქტიკულად ჯამრთალ პირებში, რომელთაც არ აქვთ ჭარბი წონა. IR-ის შესწავლამ გლუკოზოტოლერანტობის დარღვევის, შ.დ.ტ. 2-ის, დილპიდემიის, ჰიპერურიკემიისა და ჰიპერტენზიის მქონე პირებში აჩვენა, რომ IR შაქრიანი დიაბეტის დროს გხვდება პაციენტთა 83%-ში, დარღვეული ტოლერანტობის დროს 65, 9%-ში, ჰიპერქოლესტერინემიის დროს 53.5%ში, ჰიპერტრიგლიცერიდემიის დროს – 84.2%-ში, მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების დონის შემცირების დროს – 88.1% ში და ჰიპერტენზიის დროს პაციენტთა 58%ში.[86] [87]

2.10. ინსულინრეზისტენტობის პათოფიზიოლოგია

2.10.1. გენეტიკური ფაქტორები

ინსულინის რეცეპტორის მუტაცია – ინსულინის რეცეპტორების გენში მუტაციები გამოვლენილ იქნა გამოხატული IR-ის რამდენიმე იშვიათი ფორმის დროს, მათ შორის როგორიცაა: ლეპრეჩაუნიზმი, რაბსონ-მენდენჰალის სინდრომი ან IR-ის A ტიპის სინდრომი. ამ პაციენტებს ხშირად სჭირდებათ ასჯერ ან კიდევ უფრო მეტი ინსულინი, ვიდრე ტიპიური დიაბეტით დაავადებულ პაციენტს. ამ პაციენტებში ინსულინის რეცეპტორის მუტაცია იწვევს რეცეპტორის ინსულინთან დაკავშირების მკვეთრ დაქვეითებას.[88]

ინსულინის რეცეპტორის სუბსტრტი 1-ის პოლიმორფიზმი – ინსულინის რეცეპტორის სუბსტრტი 1-ის პოლიმორფიზმი გვხვდება კავკასიურ პოპულაციებში, გავრცელებით ჯანმრთელ (5, 8%-ში) და შ.დ.ტ.2-ით დაავდებულ პირებში (10, 7%). შესაბამისად, კავკასიურ პოპულაციებში, ამ პოლიმორფიზმის მატარებლებმა სიმსუქნის მქონე პირებმა ორალური გლუკოზოტოლერანტობის ტესტის ჩატარების დროს აჩვენეს დაბალი მგრძნობელობა ინსულინისადმი.[89]ინსულინის რეცეპტორის სუბსტრტი 1-ის გენის მუტაცია ექსპერიმენტალურ მოდელში მნიშვნელოვნად იწვევდა ინსულინის რეცეპტორის სუპსტრაქტი – 1-ის ფუნქციის დაქვეითებას. ასევე მუტირებული ინსულინის რეცეპტორის სუბსტრაქტის 1-ის გენის არსებობა ასოცირდება დისლიპიდემიასთან.[90]

ფოსფატიდილინოზიტოლ 3-კინაზას (PI3K) მუტაცია – უჯრედების პროლიფერაცია და სხვა მრავალი უჯრედული პროცესები რეგულირდება სასიგნალო გზით, რომელშიც აქტიურად მონაწილეობს PI3K. ეს "ჰეტეროდიმერული" ფერმენტი შედგება ორი ცილოვანი სუბერთეულისგან, რომელთაგან ერთს p85α ეწოდება და აფერხებს ფერმენტის მეორე სუბერთეულის (ცნობილი როგორც p110) აქტივობას უჯრედების უკონტროლო გამრავლების თავიდან ასაცილებლად.[91] PI3K-ს რეგულატორული სუბერთეული p85α (PI3K p85α) დიდ როლს ასრულებს ინსულინის სასიგნალო გზის განხორციელებაში.[92] კვლევების შედეგებით სიმსუქნით დაავადებულ პირებს, რომელთაც აქვთ გამოხატული IR აღენიშნებათ p85α/p110 თანაფარდობისა p110 დონის

ცვლილება.[93] p85α გენის მუტაცია არის ერთ-ერთი ყველაზე გავრცელებული IR-ის გამომწვევი ერთგენიანი მუტაცია.[94]

სიმსივნის დამთრგუნველი გენი (PTEN) – არის ინსულინის სიგნალის მთავარი უარყოფითი მარეგულირებელი.[95] PTEN გენის მუტაცია (10q2224 ქრომოსომაზე) უდევს საფუძვლად Cowden-ის სინდრომს. აღნიშნული სინდრომი ხასიათდება ფარისებრი ჯირკვლის პაპილარული და ფოლიკულური კარცინომის განვითარების მაღალი რისკით (როგორც ქალებში ასევე მამაკაცებში).[96] PTEN გენი ითვლება ერთ-ერთ ყველაზე ხშირად სომატურად მუტირებულ გენად ადამიანის კიბოს დროს.[97] ცხიმების მაღალი შემცველობით კვების დროს PTEN ის დონის მომატება ასოცირდება სისხლძარღვოვან IR-თან.[98]

სერინი/თრეონინი-პროტეინ კინაზა (Akt)/პროტეინკინა B-ს (PKB) იშვიათი მუტაცია (R274H) – Akt/PKB მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ინსულინის რეცეპტორის სიგნალების გადაცემაში. არსებობს Akt/PKB ძუძუმწოვრების სამი იზოფორმა (Akt1-3), რომელთაგან Akt2 ყველაზე მნიშვნელოვანია გლუკოზის მეტაბოლიზმში. Akt2-ის დეფიციტის მქონე თაგვებში გამოვლენილია ჰიპერგლიკემია როგორც უზმოდ ასევე კვების შემდგომ, ასევე ჰიპერინსულინემია და კუნთოვანი ქსოვილის მიერ გლუკოზის მოხმარების დარღვევა.[99]

2.10.2. ცხიმოვანი მჟავების გავლენა (ლიპოტოქსიურობა)

ჭარბი წონის მქონე პირებს ახასიათებთ ცხიმოვანი მჟავების დაშლისა და ათვისების უფრო მეტი სიჩქარე, ვიდრე გამხდარ პირებს და სავარაუდოდ, ცხიმოვანი მჟავების მაღალი „ნაკადი“ წარმოადგენს IR-ის მნიშვნელოვან შუამავალს. ცხიმოვანი მჟავების დონის გაზრდა გამხდარ პირებში, ისევე როგორც მსუქან პირებში იწვევს IR-ის განვითარებას. ასევე, აღსანიშნავია, რომ ცხიმოვანი ქსოვილი გარდა იმ ნივთიერებებისა რომლებიც უშუალოდ არეგულირებენ ცხიმოვან ცვლას, ასევე აპროდუცირებს: ესტროგენებს, ციტოკინების, ანგიოტენზინოგენს, პლაზმინოგენის აქტივატორის ინჰიბიტორ 1-ს, ლიპოპროტეინ ლიპაზას, ადიპოპექტინს, ინტერლეიკინი 6-ს, სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორ ალფას, ლეპტინის და ა.შ. სიმსივნური ნეკროზის ფაქტორ ალფას შეუძლია ინსულინის რეცეპტორებსა და გლუკოზის ტრანსპორტიორებზე მოქმედება,

IR-ის გაძლიერება.[100] [101] გაცხიმოვნების დროს ცხიმოვანი ქსოვილში ადიპოციტები განიცდიან ჰიპერტროფიას რის გამოც ისისნი ხდებიან შედარებით ჰიპოპერფუზიულები, რაც ცხიმოვან ქსოვილში ქმნის ჰიპოქსიური უბნებს. ჰიპოქსია ცხიმოვან ქსოვიში ააქტიურებს ანთების და ინსულინის რეცეპტორის სტრესში მონაწილე გენების ექსპრესიას. ამ გზების გააქტიურება კი იწვევს ქემოკინების და მაკროფაგების გამოყოფას ცხიმოვან ქსოვილში, სადაც ისინი ქმნიან რგოლის მსგავს სტრუქტურებს მსხვილ და ჰიპოქსიურ ცხიმოვან უჯრედების გარშემო. ამ მაკროფაგების ძირითადი დანიშნულებაა უჯრედების ნარჩენების მოცილება და ქსოვილების განახლება. გარდა ამისა, ეს მაკროფაგები გამოყოფენ ციტოკინებს, რომლებსაც შეუძლიათ IR-ის გაზრდა მეზობელ ცხიმოვან უჯრედებში. სავარაუდოა, რომ ეს მოვლენები უფრო გამოხატულია ვისცერულ ცხიმოვან ქსოვილში კანქვეშა ცხიმოვან ქსოვილთან შედარებით, ვინაიდან ვისცერული ცხიმის ჰიპერტროფია ცალსახად უარყოფით გავლენას ახდენს IR-ზე.[102] იმ ციტოკინების უმრავლოსობა, რომელთა სეკრეცია ინდუცირებულია გაცხიმოვნებით იწვევენ ინსულინის სიგნალების დაქვეითებას სხვდასხვა რიგი კინაზების აქტივაციის გზით. აღნიშნული კინაზები კი ახდენენ ინსულინის რეცეპტორის სუბსტრატის ფოსფოლირირებას რითაც ის გადაჰყავთ არააქტიურ მდგომარეობაში და ამ გზით იწვევენ ინსულინის სიგნალების შეწყვეტას. ციტოკინების მსგავსად, ასევევე პროანთებითი მოქმედებით ხასითდებიან თავისუფალი ცხიმივანი მჟავებიც, რომელთა კონცენტრაცია მკვეთრად მატულობს გაცხიმოვნების დროს. თავისუფალი ცხიმივანი მჟავებიც რთავენ იმავე ანთებით კასკადს, რის შედეგადაც ადიპოციტებში ძლიერდება ინსულინის რეცეპტორის სუბსტრატის ფოსფოლირირება და წყდება ინსულინის სიგნალები.[103] [104] ბოლოდროინდელი შრომების თანახმად, უჯრედეში ცხიმოვანი მჟავების დეპონირებამ შეიძლება ხელი შეუწყოს IR-ას, უჯრედშიდა იმ სასიგნალო მოლეკულების დაგროვების გზით, რომელთაც აქვთ ინსულინის მოქმედების ინჰიბირების უნარი. ამ ცხიმოვანი მჟავებით წარმოქმნილ ლიპიდებს შორის, ცერამიდებს ყველაზე მაღალი აქტივობით ახასითებთ მოახდინონ ინსულინის ისეთი სასიგნალო გზების ინჰიბირება, როგორიცაა გლუკოზის ათვისება კუნთებსა და ცხიმოვან ქსოვილის მიერ.[105] ვირთაგვებზე ჩატარებულ კვლებში მიროცინით მკურნალობის ფონზე გამოვლინდა ცერამიდების დონის შემცირება რის ფონზეც აღინიშნებოდა IR-ის შემცირება, ნახშირწყლოვანი ცვლის დარეგულირება და ტრიგლიცერიდების დონის შემცირება.[106]

IR სიმსუქნისა და შ.დ.ტ. 2-ის დროს ვლინდება გლუკოზის ტრანსპორტისა და მეტაბოლიზმის დაქვეითებით ცხიმოვან და კუნთოვან ქსოვილში. ეს ფუნქციური დეფექტები ნაწილობრივ გამოწვეულია ინსულინის სიგნალების გადაცემის შეფერხებით კუნთოვან და ცხიმოვან ქსოვილებში და აგრეთვე GLUT4-ის რეგულაციის დაქვეითებით. აღნიშნული ინსულინის სიგნალების დაქვეითება ისწვევს როგორც კუნთებში, ისე ცხიმოვან უჯრედებში ინსულინის დაკავშირების დაქვეითებას მის რეცეპტორებთან.[107]

2.10.3. ანთებითი პროცესი

ის, რომ ცხიმოვანი ქსოვილის მაკროფაგებსა და ცხიმოვანი ქსოვილის ანთებით პროცესებს მნიშვნელოვანი როლი უჭირავთ IR-ის, გლუკოზოტოლერანტობის დარღვევის, მეტაბოლური სინდრომისა და შ.დ.ტ. 2-ის განვითარებაში დღესდღეობით ინტენსიურადაა შესწავლილი. სხვადასხვა ორგანოებსა და ქსოვილებში იმუნოლოგიური რეაქციების შესწავლამ გამოვლინა მაკროფაგების 2 ფენოტიპი: პროანთებითი (M1) და ანთების საწინააღმდეგო (M2). გაცხიმოვნების დროს ცხიმოვან ქსოვილში აღინიშნება ორივე ფენოტიპის არსებობა. სიმსუქნითა და შ.დ.ტ. 2-ით დაავადებულ პაციენტებში ცხიმოვან ქსოვილში ჭარბობს პროანთებითი M1 ტიპის მაკროფაგები. სიმსუქნის დროს, ცხიმოვანი ქსოვილის მაკროფაგებში პროანთებითი გზები განიცდის აქტივაციას, რაც იწვევს სხვადასხვა ციტოკინების გამოყოფას, მაგალითად როგორიცაა: სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორი-α (TNF-α) და ინტერლეიკინი-1 β (IL-1β). ამ ციტოკინებს შეუძლიათ იმოქმედეთ ადგილობრივად პარაკრინული გზით, ან მათ შეუძლიათ გაჟონონ ცხიმოვანი ქსოვილიდან, რასაც შესაძლოა მოჰყვეს სისტემური ეფექტი (ენდოკრინული ცვლილებები), ინსულინის მგრძნობელობის შემცირებით ინსულინის სამიზნე უჯრედებში (ცხიმოვანი უჯრედები, ჰეპატოციტები და მიოციტები).[108][109] მნიშვნელოვანი ფაქტორია ისიც, რომ ცხიმოვანი ქსოვილი შეიცავს თანდაყოლილი იმუნური სისტემის რეცეპტორებს, Toll-ის მსგავსი რეცეპტორებს (TLR). ადამიანის ადიპოციტებში ქსპრესირდება TLR – 1, 2, 4, 7, 8, 9. ყველაზე მეტად შესწავლილია TLR-2 და TLR-4 რეცეპტორები. ცხიმოვანი ქსოვილის TLR-2 და TLR-4 რეცეპტორების სტიმულაცია ააქტიურებს უჯრედშიდა პროანთბით მექანიზმებს და ციტოკინების გამოყოფას, რაც იწვევს ვისცერალური ცხიმოვანი ქსოვილის განვითარებასა და გაცხიმოვნებას, ასევე ინსულინისადმი მგრძნობელობის დაქვეითებას.[110][111]

2.10.4. ოქსიდაციური სტრესი

ენდოპლაზმური რეტიკულუმი არის დიდი უჯრედული ორგანელა, რომელიც გვხვდება ყველა ეუკარიოტში. იგი წარმოადგენს სეკრეტირეული ცილების, ლიპიდების, სტეროლების და თავისუფალი კალციუმის საცავს. ფიზიოლოგიური სტრესი, მაგალითად როგორიცაა, სეკრეტორული ფუნქციის გადატვირთვა ან ასევე პათოლოგიური სტრესი, მაგალითად როგორიცაა, მუტირებული ცილების არსებობა რომლეთა შენახვა სათანადო ფორმით ვერ ხერხდება ენდოპლაზმურ რეტიკულუმში შესაძლოა გამოიწვიოს დისბალანსი მუტირებულ ცილების შენახვის მოთხოვნებსა და ენდოპლაზმური რეტიკულუმის შემნახველი ფუნქციის შესაძლებლობლებს შორის, რაც იწვევს ენდოპლაზმური რეტიკულუმის სტრესს.[112] როდესაც ენდოპლაზმური რეტიკულუმის სტრესი არის ძალიან მწვავე ან ქრონიკული, უჯრედში აქტიურდება პროაპოპტოტიკური სასიგნალო გზები.[113] ოქსიდაციური სტრესი წარმოადგენს დისბალანსს პროოქსიდაციური ნივთიერებების პროდუქციასა და ანტიოქსიდაციურ სისტემას შორის. მნიშვნელოვან პროოქსიდაციურ ნივთიერებებს წარმოადგენენ აზოტისა და ჟანგბადის აქტიური ფორმები.[114][115] სუპერქსიდის რადიკალები (O2), წყალბადის ზეჟანგი (H2O2), ჰიდროქსილის რადიკალები (OH) წარმოადგენენ ჟანგბადის ქიმიურად აქტიურ ფორმებს – ROS. ისეთი პროცესები, როგორიცაა ცილის ფოსფორილიცია, რამდენიმე ტრანსკრიფციული ფაქტორის გააქტიურება და აპოპტოზი დამოკიდებულია ROS–ის სწორად წარმოქმნაზე და უჯრედებში მის დონეზე. მნიშვნელოვანია რომ ROS-ის დონე უჯრედში ნარჩუნებოდეს დაბალ მაჩვენებელზე.[116] ROS-ის, როგორც ჩანს, წინააღმდეგობრივი როლი ინსულინის სასიგნალო მომედებისადმი შეიძლება აიხსნას ROS-ის წარმოქმნის ხარისხით. მოწოდებულია, რომ დროებითი და დაბალი ხარისხის ჟანგვითი სტრესი სასარგებლო იყოს ინსულინის სიგნალის გადაცემისათვის, ხოლო მდგრადი ჟანგვითი სტრესი კი პირიქით ხელს უწყობს IR-ას.[117] კვლევების თანახმად, ოქსიდაციური სტრესი, რომელიც გამოწვეულია ქრონიუკული ჰიპერგლიკემიით იწვევს ბეტა უჯრედების მასისა და ფუნქციის დაქვეითებას, ეს უჯრედები დაუცველია ვინადან მათში ანტიოქსიდაციური მექსნიზმებს შესაძლებლობა ძალზე დაბალია.[118] ასევე, შ.დ.ტ. 2-ის დროს ოქსიდაციური სტრესის ინდუცირებას ახდენს ლიპოტოქსიურობა, რომელიც ასოცირდება ვისცერალურ გაცხიმოვნებასთან და აისახება ლიპიდინდუცირებულ β-უჯრედების დისფუნქციაზე.

ოქციდაციურ სტრესს თან ახლავს ცილების, ინსულინის, ნახშირწყლების ტრანსფორ-მაციის დარღვევა, ასევე უჯრედში Ca2 + დისბალანსი რამაც საბოლოო ჯამში შესაძლოა გამოიწვიოს უჯრედის დაღუპვა. გარდა ამისა, ჭარბი თავისუფალი რადიკალების და-გროვების ზემოქმედებით, ასევე შესაძლოა დაირღვეს ტრანსკრიპციული პროცესები. ეს ცვლილებები ასოცირდება ტრანსკრიფციის ფაკტორების ინსულინის გენის პრომო-ტორულ რეგიონთან დაკავშირების დაქვეითებასთან.[119]

2.10.5. ჰიპერგლიკემია

კვლევების თანახმად, ჰიპერგლიკემია შაქრიანი დიაბეტით დაავადებულ პი-რებსა და ვირთაგვებში იწვევს ან აუარესებს უკვე არსებულ IR.[120] მოიაზრება რომ, მუდმივი უჯრედშიდა ჰიპერგლიკემია წარმოადგენს უჯრედშიდა და უჯრედუჯრედ გარეთა სივრცეში გლიკოზილირების საბოლოო პროდუქტების (AGEs) დაგროვების ინიციატორს.[121] AGE ინსულინის რეცეპტორის სუბსტრატი-1-ის ფოსფოლირირე-ბის გზით ახდენს ინსულინის სიგნალების ინჰიბირებას.[122] გასათვალისწინებელია ისიც, რომ ენდოგენური AGE წარმოების გარდა, AGE უხვადაა ეგზოგენურ წყაროებში, მაგალითად როგორიცაა საკვები, განსაკუთრებით მაღალი ტემპერატურის მომზადე-ბის პირობებში. მსგავსი საკვების მიღების შემდეგ, AGE-ის 10% შეიწოვება ადამიანის სისხლის მიმოქცევაში, რომელთა 2/3 რჩება ქსოვილებში. ასევე, კვლევებით ნაჩვენე-ბია, რომ საკვების გზით AGE-ს მოხმარების შემცირებამ თაგვებში შეამცირა შაქრიანი დიაბეტის განვითარების რისკი და ასევე უკვე შაქრიანი დიაბეტით დაავდებულ თა-გვებში ათეროსკლეროზის წარმოქმნის რისკი.[123] კვლევების თანახმად, ქრონიკული ჰიპერგლიკემია იწვევს რეაქტიული ჟანგბადის აქტიური ფორმების წარმოქმნას. ჰიპე-რგლიკემიით გამოწვეული ოქსიდაციური სტრესი, შესაძლოა განიხილებოდეს როგო-რც IR-ის წამყვანი მიზეზი ბეტა უჯრედების დისფუნქციის, ინსულინის სინთეზისა და სეკრეციის დონეზე.[124]

2.11. ინსულინრეზისტენტობის ლაბორატორიული დიაგნოსტიკის მეთოდები

თანამედროვე ეტაპზე უმეტესი ყურადღება ეთმობა ინსულინის მოქმედების შეფასებელ ისეთ მეთოდებს მეთოდებს როგორიცაა: ეუგლიკემიური ჰიპერინსულინემიური კლემპი და სტრუქტურული მათემატიკური მოდელები, რომლელთაც საფუძვლად უდევთ ინტრავენური და პერორალური გლუკოზოტოლერანტობის ტესტი. ან ასევე გამოიყენება გლუკოზისა და ინსულინის დონის განსაზღვრა სისხლში უზმოდ (მთელი რიგი ინდექსების გამოთვლით, მათ შორის HOMA, QUICKI).[125] ინსულინის მოქმედების შეფასების მეთოდებს ყოფენ პირდაპირ და არაპირდაპირ მეთოდებად. პირდაპირი (ეგზოგენური) მეთოდები განსაზღვრავენ ინსულინის ინფუზიის გავლენას გლუკოზის მეტაბოლიზმზე. ამ მეთოდებს მიეკუთნება ინსულინის ტოლერანტობის ტესტი (იტტ), ინსულინით სუპრესიული ტესტი (ისტ) და ეუგლიკემიური ჰიპერინსულინემიური კლემპი (ეჰკ). არაპირდაპრ მეთოდებს მიეკუთნება ორალური გლუკოზო ტოლერანტობის ტესტი და ინტრავენური გლუკოზოტოლერანტობის ტესი.[126] IR-ის პირდაპირი დიაგნოსტიკური მეთოდები ყველაზე ინფორმატიულია, ხასიათდება მაღალი დონის მგრძნობელობითა და სპეციფიკურობით. ამასთან, მათი უარყოფითი მხარეებს წარმოადგენს ინვაზიურობა, ინსულინით გამოწვეული გვერდითი მოვლენების განვითარების შესაძლებლობა, ჩატარების სირთულე და ღირებულება.[127]

2.11.1 ინსულინის ტოლერანტობის ტესტი (იტტ)

ი.ტ.ტ. წარმოადგენს ინსულინის ბოლუსურ ინტრავენურ ინფუზიას, სიჩქრით 0.1 ერთეული სხეულის წონის 1 კგ-ზე. არსებობს აღნიშნული ტესტის 2 მოდიფიკაცია: ხანმოკლე (სისხლში გლუკოზის განსაზღვრა ხდება ყოველ ერთ წუთში 15 წუთის განმავლობაში) და გრძელი (გლუკოზის დონის განსაზღვრა ხდება ინსულინის ინექციიდან მე-10 წუთიდან მეორმოცე წუთის ჩათვლით ყოველ 5 წუთში). ტესტის დროს აღინიშნება სისხლში გლუკოზის დონის ხაზობრივი შემცირება.[128] იტტ გამოითვლება შემდეგი ფორმულით K ი.ტ.ტ. = 0.693/t1/2, სადაც t1/2 წარმოადგენს პლაზმის

გლუკოზის დონის დაქვეითების ნახევარდროს. ი.ტ.ტ არის მარტივი, სწრაფი, განმეორებადი და იაფი მეთოდი ინსულინის მგრძნობელობის შესაფასებლად და აქვს ვალიდურობა ეუგლიკემიურ კლემპთან. თუმცა აქვს უარყოფითი მხარეც, რაც გულისხმობს იმას, რომ ინსულინის ინექცია იწვევს კონტრრეგულატორული ჰორმონების გამოყოფას, რამაც შესალოა შეაფერხოს გლუკოზის ათვისება ქსოვილების მიერ პლაზმიდან. [129] ი.ტ.ტ მიღებულია, როგორც ოქროს სტანდარტი ზრდის ჰორმონის, ინსულინის მსგავსი ზრდის ფაქტორის და ასევე ჰიპოთალამურ-ჰიპოფიზურ-თირკმელზედა ჯირკვლების ღერძის მუშაობის შესაფასებლად.[130]

2.11.2. ინსულინის (ან პანკრეასის) სუპრესიის ტესტი

ინსულინის (ან პანკრეასის) სუპრესიის ტესტის ჩვეული პროტოკოლი მოიცავს ენდოგენური ინსულინის სეკრეციის ფარმაკოლოგიურ დათრგუნვას ეგზოგენური ინსულინისა და გლუკოზის ინფუზიის დროს.[131] გლუკოზის ინტრავენურ იფუზიის პარალელურად ხორციელდება ადრენალინის ინფუზია 6 მგ/წთ სიჩქარით (ჰიპერგლიკემიაზე ბეტა უჯრედების რეაქციის აღსაკვეთად) და პროპრანოლოლი დოზით 80 მგ/წუთში (ადრენალინის უნარის აღსაკვეთად წარმოქმნას ენდოგენური გლუკოზა). პლაზმაში გლუკოზის მაღალი დონე მიუთითებს ინსულინისადმი დაბალ მგრძნობელობას. ეს მეთოდი ამჟამად პრაქტიკულად არ გამოიყენება გულის რითმის დარღვევის რისკის გამო ადრენალინის ზემოქმედების შედეგად.[132]

2.11.3. ეუგლიკემიური ჰიპერინსულინემიური კლემპი

ეუგლიკემიური ჰიპერინსულინემიური კლემპი ინსულინის მგრძნობელობის შესაფასებლად ითვლება ოქროს სტანდარტულ მეთოდად.[133] მეთოდის არსი მოიცავს სისხლში ინსულინის კონცენტრაციის მწვავე მომატებას ინსულინის ინფუზიით 1 ერთეული/წთ სიჩქარით 1კგ წონაზე და გლუკოზის ერთდროულად შეყვანაში ეუგლიკემიის შესანარჩუნებლად (დაახლოებით 5, 5 მმოლ/ლ). შეყვანილი გლუკოზის ოდენობის გამოსათვლელად აუცილებელია არტერიული სისხლში გლუკოზის კონცე-

ნტრაციის სწრაფი და მრავალჯერადი განსაზღვრა. ეუგლიკემიის სტაბილური დონის მიღწევისას, ინექციური გლუკოზის რაოდენობა შეესაბამება ქსოვილების მიერ გლუკოზის მოხმარების სიჩქარეს. IR-ის შემთხვევაში, ეუგლიკემიის შესანარჩუნებლად ნაკლები გლუკოზაა საჭირო.[134] ინტერპრეტაციის მკაფიო კრიტერიუმების არსებობის მიუხედავად, ეუგლიკემიური ჰიპერინსულინემიური კლემპი იშვიათად გამოიყენება კვლევითი მიზნებისთვის და თითქმის არ გამოიყენება პრაქტიკაში.[135]

2.11.4. ინტრავენური გლუკოზო ტოლერანტობის ტესტი (ივგტტ)

IR-ის განსაზღვრის ერთ-ერთ საუკეთესო მეთოდათ მიჩნეულია ი.ვ.გ.ტ.ტ.[136] ინსულინის მგრძნობელობის შესაფასებლად მიღებული ალტერნატივას წარმოადგენს ი.ვ.გ.ტ.ტ.-ის მინიმალური მოდელის ანალიზი. მიუხედავად იმისა, რომ ეს მიდგომა ნაკლებად შრომატევადია, ვიდრე ეუგლიკემიური ჰიპერინსულინემიური კლემპი, ი.ვ.გ.ტ.ტ მაინც არ არის იდეალური მეთოდი დიდი კვლევებისთვის, რადგან იგი მოითხოვს დაახლოებით 30 სისხლის ნიმუშის მიღებას 3 საათის განმავლობაში.[137] ი.ვ.გ.ტ.ტ-ის მეშვეობით ასევე შესაძლოა გამოვავლინოთ გლუკოზო ტოლერანტობის დარღვევა.[138] ი.ვ.გ.ტ.ტ-ის მთავარი უპირატესობა ორალურ გლუკოზოტოლერანტულ ტესტთან შედარებით არის ის, რომ გლუკოზის შეწოვა ხდება უფრო სწრაფად და არ არის დამოკიდებული ნაწლავის კედლის ფუნქციონირებაზე. ორალურ გლუკოზოტოლერანტული ტესტისგან განსვავებით ი.ვ.გ.ტ.ტ. საშულებას იძლევა შეფასდეს ინსულინის სეკრეციის ორივე ფაზა. ი.ვ.გ.ტ.ტ.-ის უარყოფით მხარეს წარმოადგენს, მისი განხორციელების სირთულე: კერძოდ, საჭიროა ორი ინტრავენური წვდომა, დიდი ხნის განმავლობაში ხდება სისხლის ნიმუშების აღება.[139]

2.11.5. ორალური გლუკოზოტოლერანტობის ტესტი (ოგტტ)

ო.გ.ტ.ტ. შეიქმა 1979-1980 წლებში როგორც შაქრიანი დიაბეტისა და გლუკოზოტოლერანტობის დარღვევის სადიაგნოზო მეთოდი.[140] აღნიშნული ტესტი გამოიყენება დიაბეტის, IR-ის, ბეტა უჯრედების დაქვეითებული ფუნქციის, აკრომეგალიის და

სხვა ნახშირწყლების მეტაბოლიზმის დარღვევების გამოსავლენად. ო.გ.ტ.ტ.-ის ჩატარების დროს პაციენტი უნდა იყოს უზმოდ მინიმუმ რვა საათის განმავლობაში. უზმოდ აღებული სისხლის ნიმუშის დრო უნდა ჩაიწეროს. ამის შემდგომ პაციენტმა უნდა მიიღოს გლუკოზის განსაზღვრული რაოდენობა (75 გრ), მაქსიმუმ 5 წუთის განმავლობაში.[141] 75 გრ გლუკოზით დატვირთვის შემდგომ 2 საათში ისაზღვრება პლაზმის გლუკოზის მაჩვენებელი.[142] დიაბეტის ამერიკის ასოციაციამ (ADA) ო.გ.ტ.ტ.-ის ნაცვლად ნახშირწყლოვანი ცვლის დარღვევის სკრინინუგულ მეთოდად უზმო გლუკოზის დონის კონტროლი შემოგვთავაზა, რაც განპირობებული იყო იმით, რომ ო.გ.ტ.ტ. მოითხოვს მეტ მატერიალურ დანახარჯს და უფრო რთულია მისი ორგანიზება, ვიდრე მხოლოდ – უზმოდ პლაზმის გლუკოზის განსაზღვრის.[143]

2.11.6. მათემატიკური ფორმულები

β-უჯრედების ფუნქციისა და IR-ის ჰომეოსტატიკური მოდელის შეფასება (HOMA) პირველად იქნა აღწერილი 1985 წელს.[144] HOMA მოდელი გამოიყენება ინსულინის მგრძნობელობის და β უჯრედული ფუნქციების შეფასებისთვის, პლაზმური ინსულინისა და გლუკოზის კონცენტრაციიდან გამომდინარე. ბაზალურ მდგომარეობაში ინსულინისა და გლუკოზის დონის შორის ურთიერთკავშირი ასახავს ბალანსს გლიკემიის დონეს ღვიძლსა და ინსულინის სეკრეციას შორის, რომელიც ნარჩუნდება ღვიძლსა და β უჯრედებს შორის უკუკავშირის პრინციპით.[145] HOMA ინდექსი გამოითვლება გლუკოზისა და ინსულინის წარმოებულების ნამრავლის შეფარდებით 22.5-ზე. რუსულ ლიტერატურაში ხშირად გლუკოზის თანაფარდობას ინსულინთან Caro-ს ინდექს უწოდებენ.[146] მართალია HOMA სიზუსტის თვალსაზრისით ჩამოუვარდება ეგლიკემიურ კლემპს, მაგრამ HOMA-ის საშუალებით შესაძლებელია რაოდენობრივად მეტი სუბიექტის შესწავლა მხოლოდ ერთი გლუკოზა და ინსულინის დონის გაკონტროლებით უზმოდ.[147]

2.12. ფარისებრი ჯირკვლის ფიზიოლოგია

ფარისებრი ჯირკვალი არის ჰორმონალურად აქტიური ჯირკვალი, რომელიც წარმოადგენს ჰიპოთალამუს-ჰიპოფიზის-ფარისებრი ჯირკვლის ღერძის ნაწილს. ღერძი მოიცავს ფარისებრი ჯირკვლის რილიზინგ ჰორმონს (TRH), რომელიც გამოიყოფა ჰიპოთალამუსის მიერ. TRH ასტიმულირებს თირეოტროპული ჰორმონის (TSH) გამოყოფას ჰიპოფიზიდან. TSH, თავის მხრივ, ასტიმულირებს ფარისებრ ჯირკვალს ჰორმონების, თიროქსინისა (T4) და ტრიიოდთირონინის (T3) სეკრეციას, რომლებიც წარმოდგენილია თავისუფალი (აქტიური) და ასევე შეკავშირებული (არააქტიური) ფორმით.[148] ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონები მოქმედებენ სხვადასხვა სამიზნე პერიფერიულ ქსოვილებზე რამოდენიმე მექანიზმის მეშვეობით. T4, რომელიც ფარისებრი ჯირკვლის მთავარი პროდუქტია, გარდაიქმნება აქტიურ ჰორმონად T3-ად. აღნიშნული გარდაქმნის ფერმენტული რეაქცია, კატალიზდება ტიპი 1 ან ტიპის 2 5'დეიოდინაზით. T4 და T3 შეიძლება ინაქტივირებული იყოს ტიპი 3 5›დეიოდინაზას მიერ. T4 და T3 უჯრედებში შედიან სპეციფიკური მემბრანული გადამტანების მეშვეობით. T3 უკავშირდება ფარისებრი ჯირკვლის რეცეპტორებს, რომლებიც განლაგებულია ბირთვში, რადგან არეგულირებს სამიზნე გენების ტრანსკრიპციულ აქტივობას.[149] ეს არის ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონების სამიზნე ქსოვილებზე მოქმედების კლასიკური გზა, თუმცა ბოლო დროს აღმოჩენილია სხვა ალტერნატიული გზებიც. ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონების ზემოქმედება სამიზნე ქსოვილებზე შესაძლოა ასევე განხორციელდეს თირეოიდული რეცეპტორებთან შეკავშირებით, რომლებიც მდებარეობენ ციტოპლაზმაში ან მიტოქონდრიებზე, ან მემბრანის არასპეციფიკურ ცილებთან შეკავშირების გზით, რომლებიც ააქტიურებენ უჯრედშიდა სასიგნალო კასკადებს.[150]

ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონებს ახასიათებთ გარკვეული სინერგიული მოქმედება ინსულინთან მიმართებაში. ისეთი გენების ექსპრესიის დარეგულირება, როგორიცაა GLUT-4 ან ფოსფოგლიცერატკინაზა (PGK), რომლებიც გლუკოზის ტრანსპორტირებასა და გლიკოლიზში მონაწილეობენ, ამ კონცეფციის კარგი მტკიცებულებაა.[151]ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონი როგორიცაა T3 მნიშვნელოვან როლს ასრულებს პანკრეასის უჯრედების ჩამოყალიბებაში, მომწიფებასა და ფუნქციონირებაში, სადაც

T3 საჭიროა პანკრეასის β-უჯრედების საბოლოო ფიზიოლოგიური მომწიფებისთვის.[152] უნდა აღინიშნოს ისიც, რომ ფარისებრი ჯირკვლის დაავადებები ახდენენ დიდ გავლენას ნახშირწყლოვან ცვლაზე. ფარისებრი ჯირკვლის დისფუნქციის დროს ირღვევა გლუკოზის ჰომეოსტაზი. IR ერთის მხრივ დაკავშირებულია ღვიძლში გლუკონეოგენეზის გაზრდასთან, რაც ახასიათებს ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონების ჭარბ გადმოტყორცნას სისხლში და ეს ხსნის ასევე თუ რატომ უარესდება გლიკემიის მაჩვენებლები შდტ 2-ით დაავადებულ პაციენტებში თირეოტოქსიკოზის დროს.[153] ცუკერის ვირთაგვებზე ჩატარებუმა კვლევამ აჩვენა, რომ ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონით მკურნალობა იყოს ძალიან ეფექტური ჰიპერინსულინემიის აღმოსაფხვრელად ჭარბი წონის დროს, თუმცა არ იყო უგულველსაყოფელი T3-ის ანტაგონისტური მოქმედება ღვიძლის მიერ გლუკოზის პროდუქციაზე, რის გამოც სიმსუქნით დაავადებულ ცხოველებში აღინიშნა ზომიერი გლიკემია.[154]

2.13. ფარისებრი ჯირკვლის დაავადებების სტატისტიკა

ფარისებრი ჯირკვლის ყველაზე გავრცელებული დაავადებაა მარტივი (დიფუზური) ფიზიოლოგიური ჩიყვი. ეპიდემიოლოგიურ კვლევებში ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობის შესაფაებლად ულტრასონოგრაფიული კვლევის გამოყენებამ მკვეთრად გაზარდა ჩიყვის გამოვლენის სიხშირე იმ კვლევებთან შედარებით, სადაც ჯირკვლის ზომა ფასდებოდა მხოლოდ ფიზიკალური გამოკვლევით.[155] ფარისებრი ჯირკვლის კვანძები, იქნება ეს ერთეული თუ მრავლობითი, ხშირად გვხდება კლინიკურ პრაქტიკაში. ფიზიკალური გასინჯვის საუძველზე ფარისებრი ჯირკვლის კვანძოვანი წარმონაქნები გამოვლენილია ზრდასრული მოსახლეობის დაახლოებით 5-7%-ში. რადგან ულტრასონოგრაფიული მეთოდით შესაძლებელია მცირე ზომის კვანძების აღმოჩენა, ამ ფაქტმა ფარისებრი ჯირკვლის კვანძების გამოვლენის სიხშირე 67%-მდე გაზარდა.[156] გარკვეული კვლევების შედეგებით კი, ულტრასონოგრაფიული კვლევის გამოყენებით ჯანმრთელი პირების 70%-ში გამოვლინა კვანძოვანი წარმონაქმნების არსებობა ფარისებ ჯირკვალის ქსოვილში და ამ კვანძებიდან მხოლოდ მცირედი ნაწილი შეადგენდა ავთვისებიანს ან სიმპტომურს.[157]

2.14. ფარისებრი ჯირკვლის დაავადებების ეტიოპათოგენეზი

ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობის შესახებ ცოდნა საჭიროა მთელი რიგი ფიზიოლოგიური და პათოფიზიოლოგიური ფაქტორების შესაფასებლად, მაგალითად როგორიცაა იოდდეფიციტური ჩიყვი, თირეოიდიტი, მრავალკვანძოვანი ჩიყვი, ფარისებრი ჯირკვლის კიბო.[158] ცნობილია, რომ იოდის დეფიციტი წარმოადგენს ჩიყვის განვითარების მნიშვნელოვანი მიზეზს, თუმცა ფარისებრი ჯირკვლის კვანძოვანი წარმონაქნების პათოგენეზში მისი როლი ნაკლებად შესწავლილია.[159] ლითიუმის მარილებმა შეიძლება გამოიწვიოს ჩიყვი, ჰიპოთირეოზი ან იშვიათად ჰიპერთირეოზი.[160] საყურადებოა იმ ნაშრომთა შედეგები, რომელთა მიხედვით მიკრობიოტის შეცვლილი შემადგენლობა ზრდის ჰაშიმოტოს თირეოიდიტის და გრეივზის დაავადების გავრცელებას.[161] ასევე საინტერესოა იმ ობზერვაციული და კონტროლირებადი კვლევების მონაცემები, რომელებიც მიუთითებენ ჰაშიმოტოს თირეოიდიტისა და ისეთ ნუტრიენტების დეფიციტს შორის შესაძლო კორელაციაზე როგორცაა იოდი, თუთია, სელენი, D3 ვიტამინი, B ჯგუფის ვიტამინები, A ვიტამინი.[162] ეუთირეოიდულ პირებში გარკვეულ კვლევების შედეგებმა აჩვენა, რომ D ვიტამინის დონესა და TSH და ასევე ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონის დონეებს შორის არსებობს უარყოფითი კორელაცია.[163] [164] მოიძებნება ისეთი კვლევებიც, რომელთა მიხედვით ჰიპოთირეოზის მქონე პირებში დაფიქსირდა თუთიის მნიშვნელოვნად დაბალი დონე.[165] საინტერესოა იმ მეტაანალიზის შედეგები, სადაც სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზის მქონე პირებში აღინიშნა რკინის დეფიციტი.[166] ცნობილია, რომ იოდის დეფიციტი იწვევს ფარისებრი ჯირკვლის ნორმალურ ფუნქციონირების დარღვევას, მაგრამ, მეორეს მხრივ, იოდის გადაჭარბებულმა მიღებამაც ასევე შეიძლოა გამოიწვიოს ფარისებრი ჯირკვლის დისფუნქცია.[167] ასევე აღსანიშნავია ისიც, რომ ბევრმა სამრეწველო ქიმიკატმა და პესტიციდმა შეიძლება გამოიწვიოს ფარისებრი ჯირკვლის ნორმალური ფუნქციონირების დარღვევა.[168] რიგი კვლევების მონაცემებით, ცხოვრების წესის ისეთმა ფაქტორებმა, მაგალითად როგორიცაა თამბაქოს მოხმარება და სხეულის წონაში მომატება აჩვენეს მაღალი კორელაცია თირეოტროპულ ჰორმონისა და ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონების დონესთან სისხლის შრატში.[169] შ.დ.ტ. 2-ით დაავადებული პირების 59%-ს

აღენიშნებათ მორფო-ფუნქციური ცვლილებეი ფარისებრ ჯირკვალში: კვანძოვანი და კისტოზური წარმონაქმნები, ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობის მომატება.[170] თუმცა უნდა აღინიშნოს, რომ ფარისბრი ჯირკვლის დისფუნქციასა და შ.დ.ტ.2-ს შორის ურთიერთკავშირი ჯერ კიდევ კვლევის საგანია.[171] ჭარბი წონა, მეტაბოლური სინდრომი და IR შეიძლება იყოს ყველაზე მნიშვნელოვანი ფაქტორები, რომლებიც დღეს იწვევს კვანძოვანი ჩიყვისა და ფარისებრი ჯირკვლის კიბოს გაზრდას.[172][173] ასევე საყურადღებოა იმ მეტა-ანალიზური კვლევების შედეგები, რომლის მიხედვით მეტაბოლური სინდრომის ისეთი კომპონენტები, როგორიცაა: IR, სხეულის მაღალი ინდექსი და არტერიული ჰიპერტენზია მნიშვნელოვნად ზრდის ფარისებრი ჯირკვლის კიბოს რისკს.[174]

2.15. ფარისებრი ჯირკვალი და მეტაბოლური სინდრომი

ბოლო დროს მკვეთრად გაიზარდა ინტერესი IR სა და ფარისებრი ჯირკვლიდ დაავადებებს შორის შესაძლო დადებითი კორელაციური კავშირის შესწავლის კუთხით.[175] ზოგი კვლებვის მიხედვით, ფარისებრი ჯირკვლის ცვლილებები განიხილება როგორც IR-ის მიზეზი.[176] საინტერესოა ისეთი კვლევების შედეგები, რომელთა მიხედვით გამოხატული IR-ის მქონე პაციენტებისათვის დამხასიათებელია ფარისებრი ჯირკვლის კვანძების მაღალი გავრცელება, ხოლო ინსულინის რეცეპტორის სუბსტრაქტის ჰომოზიგოტური მუტაციით დაავადებულ პაციენტებს მნიშვნელოვნად აქვთ გამოხატული ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობის მომატება, რაც შესაძლოა იყოს აღნიშნული მუტაციის ახალი ფენოტიპური გამოვლინება.[177] სხვადასხვა მონაცემების გადმოცემით, კი ჰიპოთირეოზი წარმოადგენს IR-ის, ჰიპერლიპიდემიისა და ჰიპერკოაგულაციის რისკ ფაქტორის. ფარისებრი ჯირკვლის ფუნქციის დაქვეითება, იწვევს ღვიძლისა და კუნთების გლიკოგენოლიზის, გლუკონეოგენეზის და ასევე ბაზალური ინსულინის სეკრეციის შემცირებას.[178] ავტორები განიხილავენ მოსაზრებას იმის შესახებ რომ, BMI-სა და TSH შორის არსებობს ურთიერთკავშირი. არსებოს ვარაუდი, რომ ეს ურთიერთკავშირი აიხსნება TSH-ის ზეგავლენით ცხიმოვან ქსოვილზე. ცნობილია რომ ადიპოციტები და პრეადიპოციტები ახდენენ TSH-ის რეცეპტორების ექსპრე-

სიას. აღნიშნულ რეცეპტორებზე TSH-ის ზეგავლენით ხდება პრეადიპოციტებისა და ადიპოციტების დიფერნციაცია, რასაც მივყავართ ცხიმოვანი ქსოვილის გაზრდამდე.[179] ზოგიერთი ჩატარებული კვლევის შედეგებმა აჩვენეს, რომ შდტ2-ით დაავდებულ პაცინტებში IR წარმოადგენს ფარისებრი ჯირკვლის კვანძოვანი წარმონაქმნების გაჩენის რისკფაქტორს.[180] არგენტინაში ჩატარებულმა კვლევამ აჩვენა, რომ პაციენტებს, რომლებსაც კანზე აღენიშნებოდათ IR-სათვის დამახასიათებელი ცვლილებები აღენიშნებათ ფარისებრი ჯირკვლში კვანძოვანი წარმონაქმნების გამოვლინების მაღალი სიხშირე და ფარისებრი ჯირკვლის მომატებული მოცულობა, დიაგნოსტირებული ულტრაბგერითი კვლევით.[181] მეტაბოლური სინდრომის მქონე პაციენტებმა აჩვენეს სარწმუნოდ მაღალი TSH-ის დონის მომატება სისხლის შრატში, ჯანმრთელ პირებთან შედარებით. მეტაბოლური სინდრომის მქონე პირებში ასევე აღინიშნა როგორც ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობის ზრდა, ასევე კვანძების არსებობა ჯირკვალში, ჯანმრთელ პირებთან შედარებით.[182] ასევე ზოგ ნაშრომზე დაყრდნობით, სისხლში ცირკულირებული ინსულინის მაღალი დონე შეიძლება იყოს ფარისებრი ჯირკვლის პროლიფერაციის მიზეზი, რაც კლინიკურად გამოვლინდება ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობის ზრდითა და მასში კვანძოვანი წარმონაქმნების გაჩენით. ინსულინის ეს ზობოგენური მოქმედება წარმოადგენს რისკ ფაქტორს IR-ის მქონე პაციენტებისათვის.[183] ცნობილია, რომ ინსულინმა გამოიწვიოს კანცეროგენეზის სტიმულირება. ბოლოდროინდელი კვლევები მიუთითებენ, რომ IR-ის მქონე პაციენტები უფრო მეტად არიან მიდრეკილნი კვანძოვანი ჩიყვის განვითარებისაკენ.[184] ზოგიერთი კვლევის შედეგის მიხედვით IR წარმოადგენს ფარისებრი ჯირკვლის კვანძოვანი წარმონაქნების გაჩენის რისკ ფაქტორს შ.დ.ტ. 2-ით დაავადებულ პაციენტებში.[185] სავარაუდოა, რომ IR-ის დროს კომპენსატორული ჰიპერინსულინემია, თავისი მიტოგენური მოქმედებით, პასუხისმგებელია ფარისებრი ჯირკვლში კვანძოვანი წარმონაქნების აღმოცენებაზე.[186] ზოგი კვლევა მიუთითებს იმაზე, რომ არსებობს კავშირი სიმსუქნეს, დიაბეტსა და ფარისებრი ჯირკვლის კვანძოვან წარმონაქმნებს შორის.[187]

3. კვლევის მეთოდოლოგია

ჩვენს მიერ რეტროსპექტულად შესწავლილია 413 პაციენტი (ასაკობრივი დიაპაზონი – 20-75 წელი; საშუალო ასაკი – 37.3 ± 11.4 წელი; 120 მამაკაცი, 293 ქალი), რომელთაც 2017 წლიდან 2019 წლამდე მომართეს საქართველოს ენდოკრინოლოგიის ეროვნულ ინსტიტუტს და ლაბორატორიულად დაუდგინდათ ჰიპერინსულინემია უზმოდ.

ჩვენ უზმო ჰიპერინსულინემია სისხლის შრატში განვიხილეთ, როგორც კომპენსატორული ჰიპერინსულინემია IR-ის დროს. ის პირები რომელთაც აღენიშნებოდათ ჰიპერინსულინემია უზმოდ, შევიდნენ საკვლევ ჯგუფში, ხოლო საკონტროლო ჯგუფი შედგებოდა 161 პირისგან – ნორმოინსულინემიით.

ჩართვის კრიტერიუმი: კვლევაში ერთვებოდნენ 20 დან 75 წლამდე ასაკის პირები.სქესი არ იყო შეზღუდული, კვლევაში მონაწილეობდნენ როგოც მამაკაცები ასევე ქალები. ჩვენს კვლევაში ჩართვის ერთადერთ კრიტერიუმს წარმოადგენდა ჰიპერინსულინემია უზმოდ. ინსულინის დონე სისხლის შრატში უნდა ყოფილიყო მომატებული ნორმის რეფერენსულ მაჩვენებელზე 2-ჯერ და მეტად.

გამორიცხვის კრიტერიუმები: ორსულობა, ლაქტაციის პერიოდი, ფარისებრი ჯირკვლის აუტოიმუნური დაავადებები, იოდის დეფიციტი, რკინის დეფიციტი, B12 ვიტამინი, D3 ვიტამინი, ფარისებრი ჯირკვლის აუტოიმუნური დაავდებები, ფარისებრი ჯირკვლის სიმსივნეები და აუტოიმუნური დაავადებები პირველი რიგის ნათესავებში, შ.დ.ტ.2, შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 1, მკურნალობა ლევოთიროქსინით, სტატინებით, ლითიუმის მარილებით, ესტროგენებით ან მეტფორმინით, ღვიძლის ქრონიკული უკმარისობა (ტრანსამინაზების დონე არ უნდა ყოფილიყო მომატებული 3-ჯერ და მეტად), თირკმელების ქრონიკული უკმარისობა (თირკმლის ქრონიკული უკმარისობის IIIa და IV სტადია), სხვა ონკოლოგიური დაავადებები.

აღსანიშნავია, რომ 2017 წელს საქართველოში დაავდებათა კონტროლის პალატის მიერ შესწავლილი იყო საქართველოში არსებული საკვები მარილის იოდიზირების

ხარისხი. 2017 წლის აღნიშნული კვლევის შედეგებმა დაადასტურა, რომ საქართველოში მოქმედებს მარილის უნივერსალური იოდირების მდგრადი და ეფექტური პროგრა. იოდის ოპტიმალური ნუტრიციული სტატუსი მიღწეულ იყო მთლიან მოსახლეობაში (მონაცემები ეფუძნება სასკოლო ასაკის ბავშვების შეფასებას) და ორსულ ქალებში.

შესწავლილი ფაქტორებია: ასაკი, სქესი, BMI – სხეულის მასის ინდექსი (კგ/მ2), ფარისებრი ჯირკვლის ულტრაბგერითი კვლევა (ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობის ნორმალური დიაპაზონი ≤18 სმ/მ3 ქალებში და ≤ 25 სმ/მ3 მამაკაცებში), კლინიკური ნიშნები: კანის სიმშრალე, თმის ცვენა, ფრჩხილების მტვრევადობა, თავის ტკივილი, თავბრუსხვევა, საერთო სისუსტე, გამონაყარი (სახესა და ტანზე), ჭარბოფლიანობა, ჭარბთმიანობა, მადის მომატება, გუნება-განწყობილების დაქვეითება, მეტეორიზმი მუცლის ტკივილი.

ლაბორატორიული ფაქტორები – (ნორმალური დიაპაზონები ადგილობრივი ლაბორატორიის მიხედვით): ALT – ალანინ ამინოტრანსფერაზა (ნორმის დიაპაზონი < 42 U/L), AST – ასპარტატ ამინოტრანსფერაზა (ნორმის დიაპაზონი < 40 U/L), ALT/AST, TOTAL-CHOL – საერთო ქოლესტერინი (ნორმის დიაპაზონი < 200 mg/dl), TRGL-ტრიგლიცერიდები (ნორმის დიაპაზონი < 150 mg/dl), LDL-CHOL – დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინი (ნორმის დიაპაზონი < 100 mg/dl), HDL-CHOL – მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინი (ნორმის დიაპაზონი >50 mg/dl), ინსულინი უზმოდ (ნორმის დიაპაზონი 1.1-17 μU/ml), გლუკოზა უზმოდ (ნორმის დიაპაზონი < 110 mg/dl), TSH-თიროიდმასტიმულირებელი ჰორმონი (ნორმის დიაპაზონი 0.3-4.0 mIU/L), FT4 – თავისუფალი თიროქსინი (ნორმის დიაპაზონი 0, 82-1, 63 ng/dl), Zn – თუთია (ნორმის დიაპაზონი 80-120 mg/dl).

ბიოქიმიური ანალიზები ჩატარდა შემდეგ ანალიზატორებზე: ALB 80 FLEX აპარატით – ბიოქიმიური კვლევებისთვის და Tosoh AIA-900 – ჰორმონალური კვლევებისთვის. ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობა განსაზღვრულ იქნა Philips Affiniti 70G აპარატით.

კვლევა ჩატარდა ჩვენს მიერ შემუშავებული კითხვარის მიხედვით (ცხრილი 1).

ცხრილი 1. კითხვარი

ასაკი	**Mean ± SD**
სქესი	კაცი – 1, ქალი – 0
სიმაღლე (სმ)	Mean±SD
წონა (კგ)	Mean±SD
BMI (კგ/მ2)	Mean±SD
რეგიონები	მხოლოდ თბილისი
Zn (80-120 mg/dl)	Mean±SD
გლუკოზა უზმოდ (80-110mg/dl))	Mean±SD
ინსულინი უზმოდ (1.1-17uU/ml)	Mean±SD
TSH (0.3-4.0 mlu/l)	Mean±SD
FT4 (0.82-1.63 ng/dl)	Mean±SD
ALT (< 42mg/dl)	Mean±SD
AST (< 37mg/dl)	Mean±SD
TOTAL-CHOL (ნორმა < 200 mg/dl)	Mean±SD
LDL – CHOL (ნორმა < 100 mg/dl)	Mean±SD
HDL-CHOL (ნორმა>50 mg/dl)	Mean±SD
TRIGL (ნორმა < 150)	Mean±SD
ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობა სმ/მ3	Mean±SD
ALT/AST	Mean±SD
ჭარბოფლიანობა	კი-1, არა – 0
კანის სიმშრალე	კი-1, არა – 0
თმის ცვენა	კი-1, არა – 0
ფრჩხილების მტვრევადობა	კი-1, არა – 0
თავის ტკივილი	კი-1, არა – 0
თავბრუსხვევა	კი-1, არა – 0
საერთო სისუსტე	კი-1, არა – 0
გამონაყარი	კი-1, არა – 0
ჭარბთმიანობა	კი-1, არა – 0
გუნება-განწყობის დაქვეითება	კი-1, არა – 0
გაძლიერებული მადა	კი-1, არა – 0
მეტეორიზმი	კი-1, არა – 0
მუცლის ტკივილი	კი-1, არა – 0
ჩანართები ფარისებრ ჯირჯვის ქსოვილში	კი-1, არა – 0
კვანძოვანი წარმონანები (ერთი მაინც) ფარისებრ ჯირკვლაში	კი-1, არა – 0
Mean+SD – რაოდენობრივი მნიშვნელობები	

ჩვენი კვლევა მიმდინარეობდა ორ ეტაპად. პირველ ეტაპზე ჩვენ შევისწავლიდით არსებოსბ თუ არა IR-სა და ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობას შორის დადებითი კორელაციური კავშირი. აღნიშნული კორელაციური კავშირის დასადგენად ჩვენ კვლევის პირველ ეტაპზე კვლევაში მონაწილე პირები დავყავით 2 ჯგუფად. საკვლევ ჯგუფში შევიდნენ პირები IR-ით, ანუ რომელთაც აღენიშნებოდათ ჰიპერინსულინემია უზმოდ. საკონტროლო ჯგუფს კი შეადგენდნენ პირები ნორმოინსულინემიით.

კვლევის მეორე ეტაპზე ჩვენ გვსურდა შეგვესწავლა არსებოს თუ არა დადებითი კორელაციური კავშირი ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობასა და მეტაბოლური სინდრომის ისეთ კომპონენტებს შორის შორის როგორიცაა: სიმსუქნე, ტრანსამინაზების დონის მომატება სისხლის შრატში, ლიპიდური ცვლის დარღვევა. ამიტომ, კვლევის მეორე ეტაპზე, ჩვენს კვლევაში მონაწილე პირები დავყავით ისევ ორ ჯგუფად. საკვლევ ჯგუფში შევიდნენ ის პირები, რომელთაც აღენიშნებოდათ ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობის მომატება – ეუთირეოიდული ჩიყვი. საკონტროლო ჯგუფს კი შეადგენდნენ პირები რომელთაც, ქონდათ ფარისებრი ჯირკვლის ნორმალური მოცულობა.

4. კვლევის შედეგები და მათი ანალიზი

სტატისტიკური ანალიზი: რაოდენობრივი მნიშვნელობები წარმოდგენილია როგორც საშუალო ± SD და ხარისხობრივი მნიშვნელობები, როგორც აბსოლუტური მნიშვნელობები და პროცენტები. ჯგუფებს შორის განსხვავება დადგინდა ხარისხობრივი მაჩვენებლებისათვის – F ფიშერის ზუსტი ტესტით, რაოდენობრივი მაჩვენებლებისათვის – სტუდენტის t კრიტერიუმის გამოყენებით; რაოდენობრივ ფაქტორებს შორის ურთიერთკავშირი დადგინდა კორელაციური ანალიზის საშუალებით – Pearson-ის ტესტით; შედეგები ითვლებოდა სარწმუნოდ, თუ $p < 0.05$. რეგრესიული ანალიზი ჩატარდა წრფივი რეგრესის გამოყენებით. მათემატიკური უზრუნველყოფა განხორციელდა პროგრამების პაკეტის – SPSS-23-ის გამოყენებით.

ჩვენს მიერ შესწავლილ 413 პირიდან IR დაუდგინდა 252 პირს და აღნიშნული პირები შევიდნენ საკვლევ ჯგუფში. ხოლო, საკონტროლო ჯგუფი მოიცავდა 161 პირს ნორმოინსულინემიით.

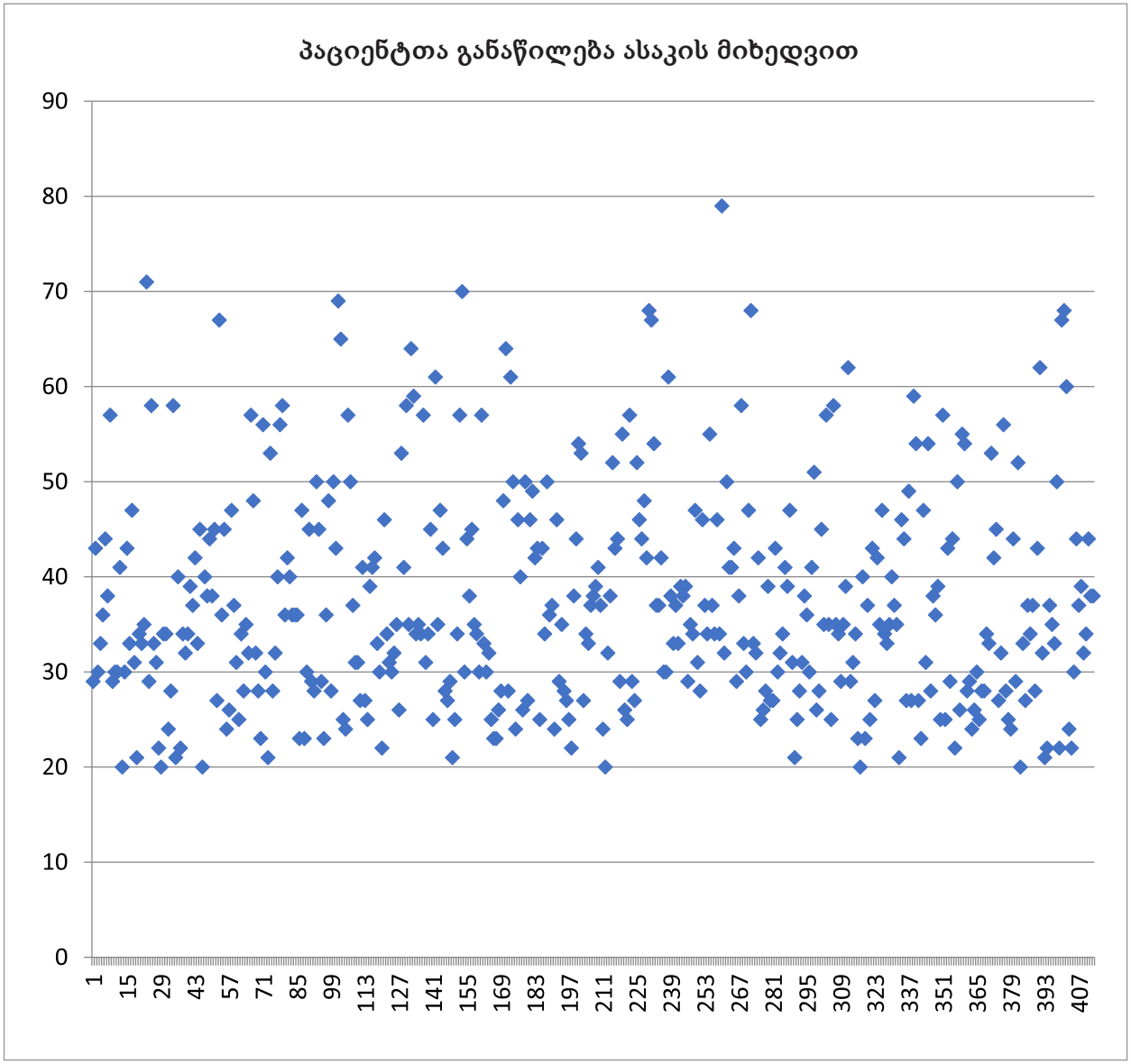
პაციენტთა ანთროპომეტრული მახასიათებლები მოცემულია მე-**2** ცხრილში.

ცხრილი 2. პაციენტთა ანთროპომეტრული მახასიათებლები

ფაქტორები	**Mean+SD**	**min**	**max**
სიმაღლე (სმ)	169.94 ± 9.56	148.00	198.00
წონა (კგ)	94.75 ± 24.88	52.00	144.00
BMI (კგ/მ^2)	32.60 ± 6.54	19.40	57.80

პაციენტთა განაწილება ასაკის მიხედვით მოცემულია 1-ელ დიაგრამაზე.

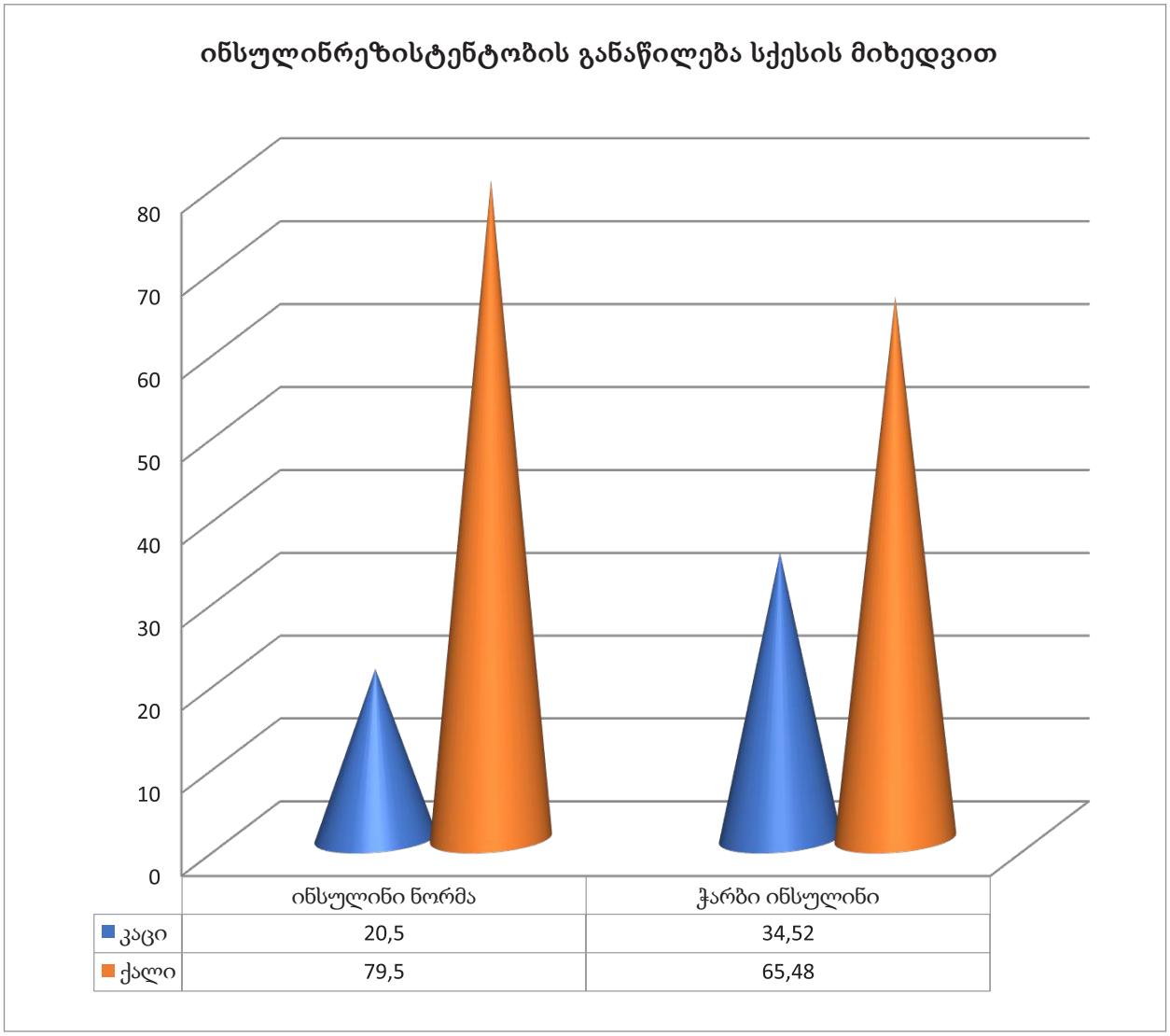
დიაგრამა 1.



პაციენტთა საშუალო ასაკი შეადგენდა 37.3 ± 11.4 წელს, ასაკის დიაპაზონი 20-75 წელი. გამოკვლეულ პირთა შორის იყო 120 კაცი და 293 ქალი.

ინსულინრეზისტენტობის განაწილება სქესის მიხედვით მოცემულია მე-2 დიაგრამაზე.

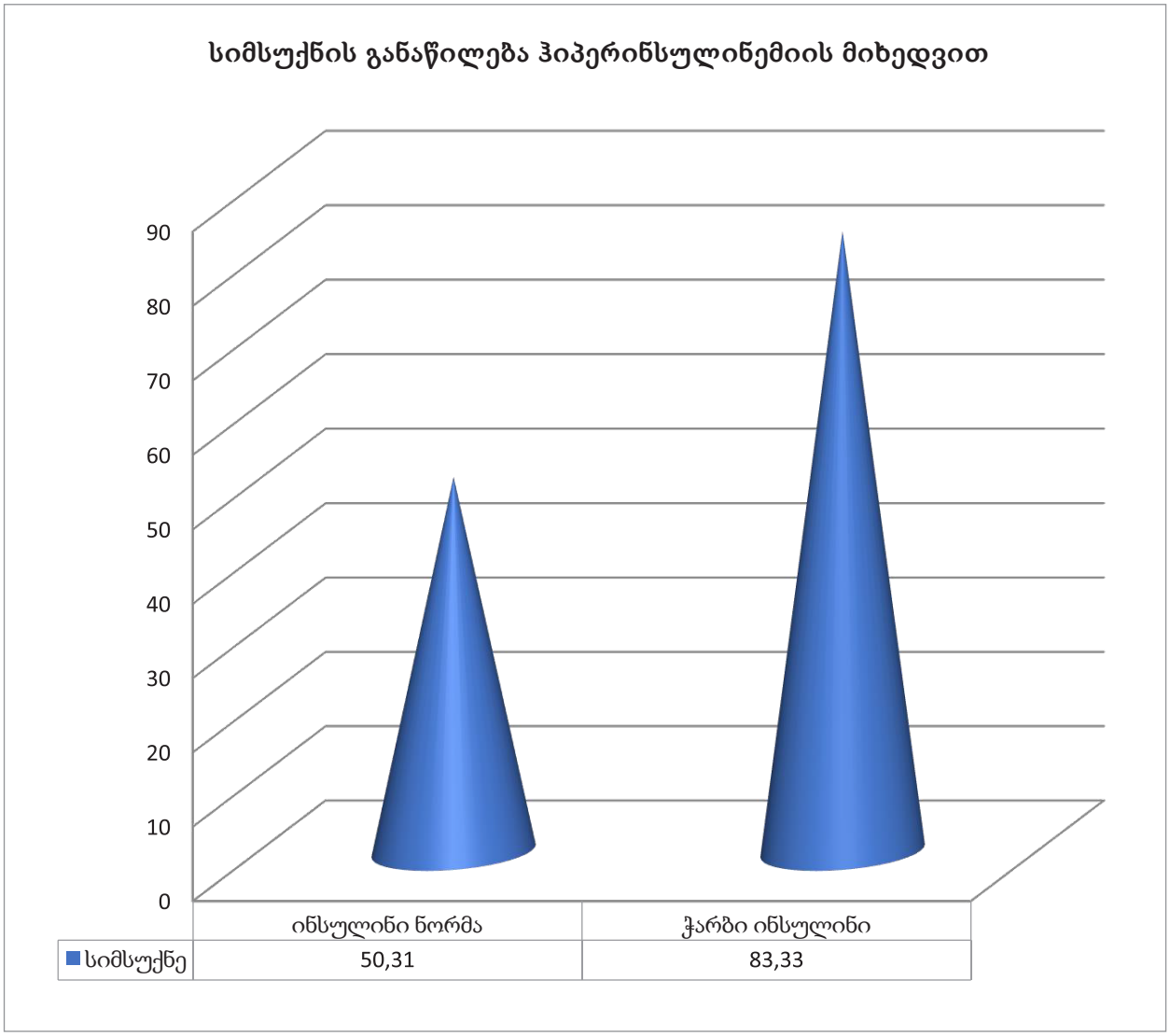
დიაგრამა 2.



ჩვენი კვლევის მიხედვით, აღინიშნა ჰიპერინსულინემიის გამოვლინების სარწმუნოდ მაღალი სიხშირე ქალებში, ვიდრე კაცებში.

სიმსუქნის გამოვლენის სიხშირე ჰიპერინსულინემიის მიხედვით მოცემულია მე-3 დიაგრამაზე.

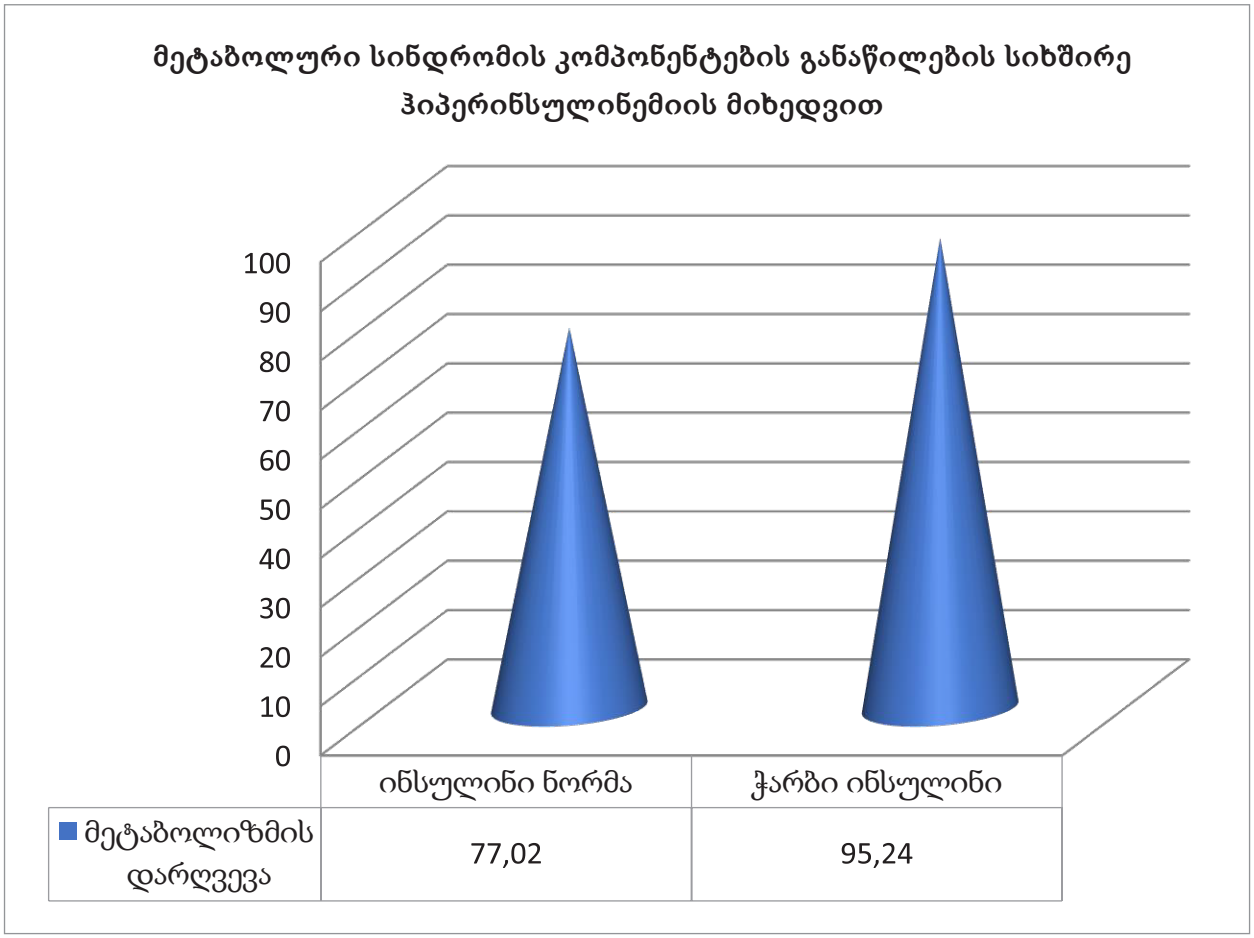
დიაგრამა 3.



საკვლევ ჯგუფში, საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით, აღინიშნა სიმსუქნის გამოვლინების სიხშირის სარწმუნო მომატება.

მეტაბოლური სინდრომის კომპონენტების გამოვლენის სიხშირე ჰიპერინსულინემიის მიხედვით მოცემულია მე-4 დიაგრამაზე.

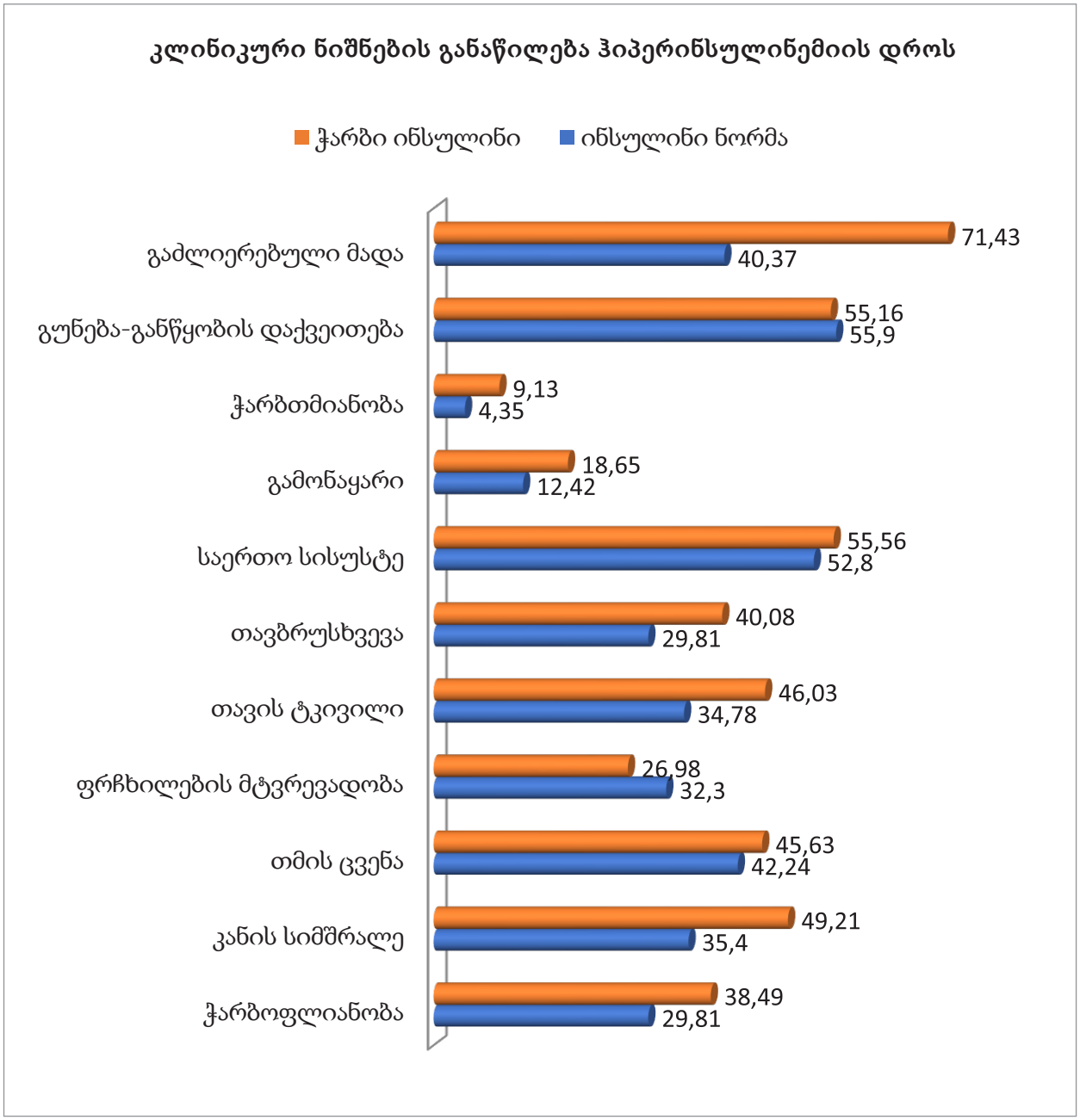
დიაგრამა 4.



საკვლევ ჯგუფში, საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით, სარწმუნოდ მაღალია მეტაბოლიზმის დარღვევის სიხშირე.

კლინიკური ნიშნების განაწილება ჰიპერინსულინემიის დროს მოცემულია მე-5 დიაგრამაზე.

დიაგრამა 5.



როგორც დიაგრამიდან ჩანს, საკვლევ ჯგუფში (რომელშიც შემავალ პირებს ქონდათ ჰიპერინსულინემია უზმოდ), საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით, აღინიშნა ყველა საკვლევი კლინიკური ნიშნების გამოვლენის სიჭარბე.

კლინიკური ნიშნების განაწილება ინსულინრეზისტენტობის მიხედვით მოცემულია მე-3 ცხრილში.

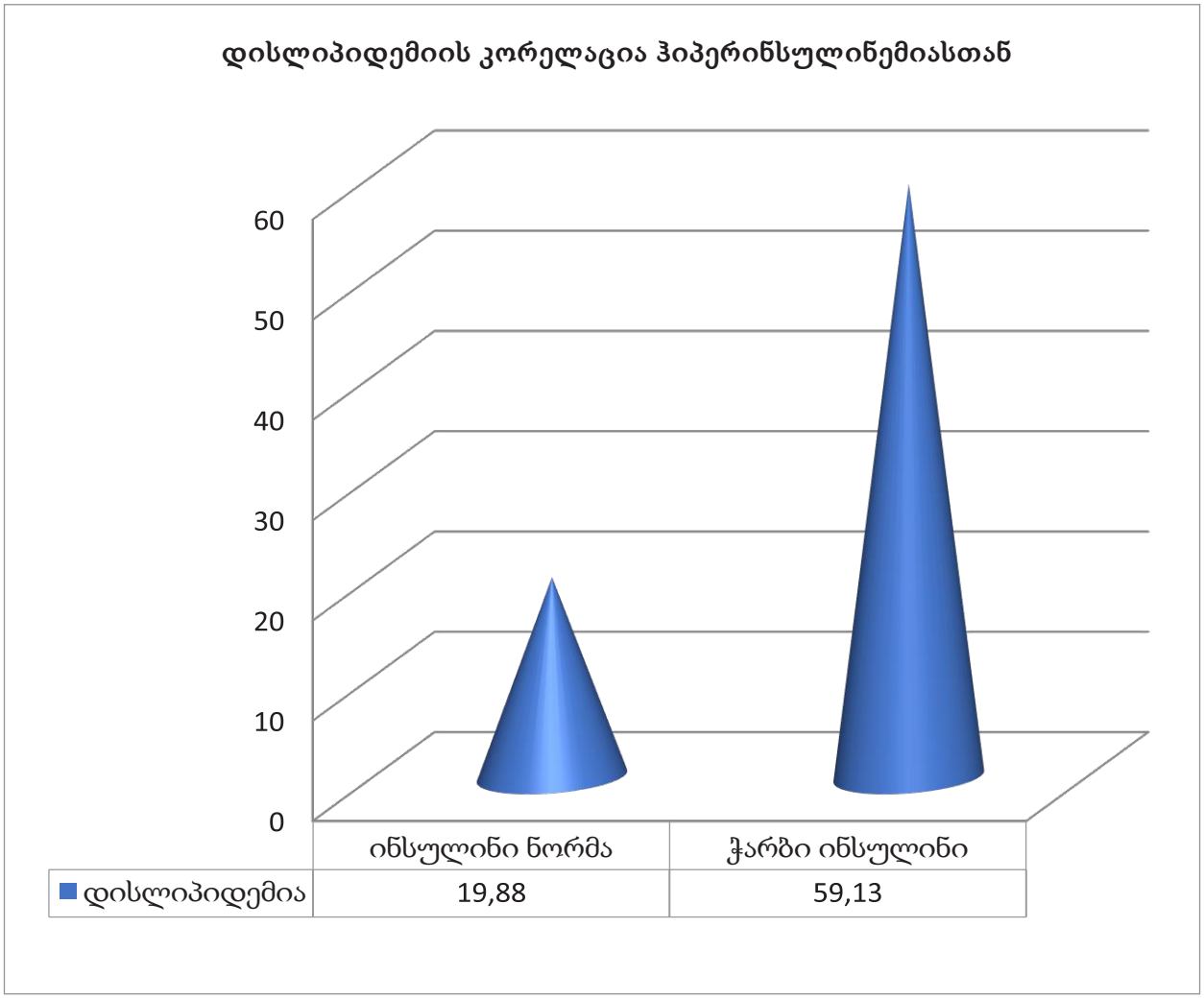
ცხრილი 3.

კლინიკური ნიშნები		**საკონტრო-ლო ჯგუფი N (%)**	**საკვლევი ჯგუფი N (%)**	**F**	**P**
		N = 161	**N = 252**		
კლინიკური ნიშნები	სიმსუქნე	81(50.31)	210(83.33)	58.51	< 0.0001
	ჭარბოფლიანობა	48(29.81)	97(38.49)	3.26	0.0718
	კანის სიმშრალე	57(35.40)	124(49.21)	7.71	0.0058
	თმის ცვენა	68(42.24)	115(45.63)	0.46	0.4989
	ფრჩხილების მტვრევადობა	52(32 .30)	68(26.98)	1.34	0.2471
	თავის ტკივილი	56(34.78)	116(46.03)	5.15	0.0237
	თავბრუსხვევა	48(29.81)	101(40.08)	4.52	0.0342
	საერთო სისუტე	85(52.80)	140(55.56)	0.30	0.5838
	გამონაყარი	20(12.42)	47(18.65)	2.81	0.0945
	ჭარბთმიანობა	7(4.35)	23(9.13)	3.34	0.0683
	გუნება-განწყობილების დაქვეითება	90(55.90)	139(55.16)	0.02	0.8827
	მადის გაძლიერება	65(40.37)	180(71.43)	43.18	< 0.0001

საკვლევ ჯგუფში, საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით, სარწმუნოდ მაღალია ისეთი კლინიკური ნიშნების გამოვლინების სიხშირე, როგორიცაა: კანის სიმშრალე, გაძლიერებული მადა. ხოლო ისეთი კლინიკური ნიშნების გამოვლენის სიხშირე რო-გორიცაა: ჭარბთმიანობა, გამონაყარი და თმის ცვენა საკვლევ ჯგუფში, საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით არასარწმუნოდ მაღალია.

დისლიპიდემიის კორელაცია ინსულინრეზისტენტობასთან მოცემულია მე-6 დიაგრამაზე.

დიაგრამა 6.



საკვლევ ჯგუფში, საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით, სარწმუნოდ მაღალია დისლიპიდემიის გამოვლენის სიხშირე.

ფარისებრი ჯირკვლის გაზრდილი მოცულობისა და ფარისებრი ჯირკვლის ქსოვილის სტრუქტურული ცვლილებების კორელაცია ინსულინრეზისტენტობასთან მოცემულია მე-4 ცხრილში.

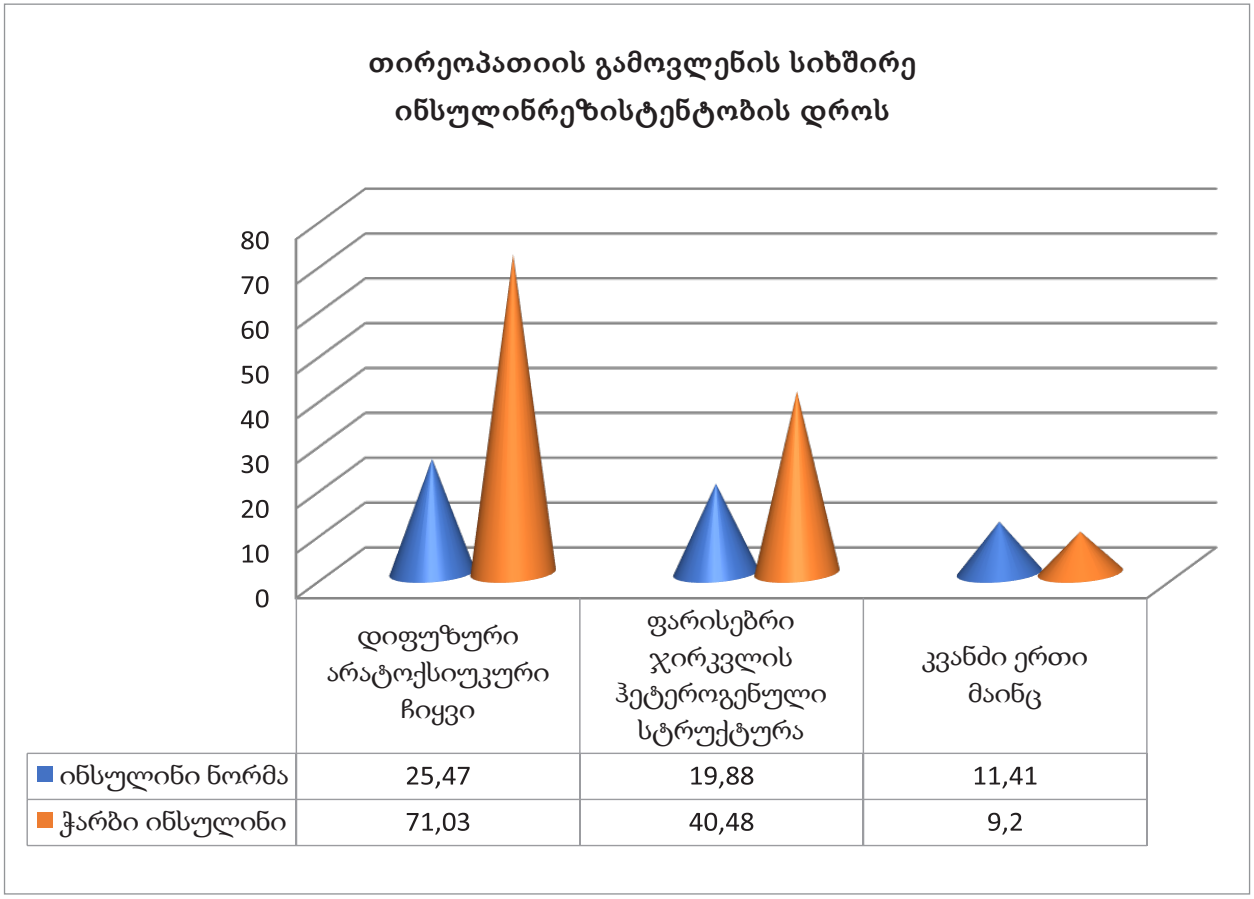
ცხრილი 4.

		საკონტროლო ჯგუფი N (%)	**საკვლევი ჯგუფი N (%)**	**F**	**P**
		N = 161	**N = 252**		
ფარისებრი ჯირკვლის მახასიათებლები	ჩიყვი	41(25.47)	179(71.03)	101.72	< 0.0001
	ჩანართები და უბნები ჯირკვლის ქსოვილში	32(19.88)	102(40.48)	19.84	< 0.0001

საკვლევ ჯგუფში ჯგუფში, საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით, სარწმუნოდ მაღალია ეუთირეოიდული ჩიყვის გამოვლენის სიხშირე. ასევე საკვლევ ჯგუფში, საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით მაღალია ფარისებრი ჯირკვლის ქსოვილის სტრუქტურული ცვლილებების გამოვლენის სიხშირე.

ეუთირეოიდული ჩიყვის, ფარისებრი ჯირკვლის ქსოვილის სტრუქტურული ცვლილებებისა და ფარისებრი ჯირკვლის კვანძოვანი წარმონაქმნების კორელაცია ინსულინრეზისტენტობასთან მოცემულია მე-7 დიაგრამაზე.

დიაგრამა 7.

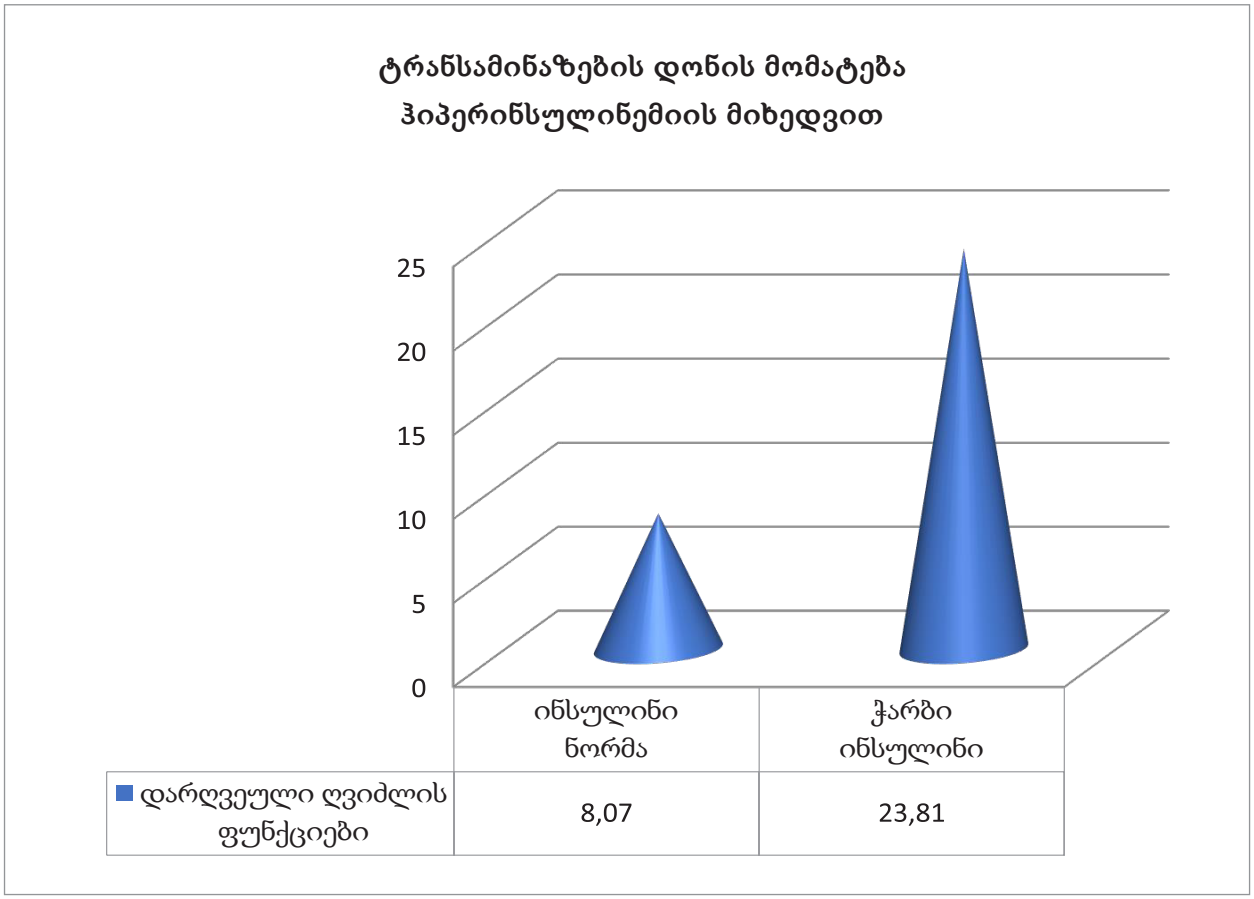


IR-ის დროს, სარწმუნოდ მომატებულია არამხოლოდ დიფუზური ჩიყვის გამოვლენის სიხშირე, ასევე ფარისებრ ჯირკვლის ქსოვილის არაერთგვაროვანი სტრუქტურის გამოვლენის სიხშირეც.

ასევე ჩვენი კვლევის შედეგებით, საკვლევ ჯგუფში, საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით, კი არ გამოვლინდა ფარისებრი ჯირკვლის კვანძოვანი წარმონაქნების გამოვლენისის სიხშირის სარწმუნო მომატება.

ტრანსამინაზების დონის მომატება ინსულინის დონის მიხედვით მოცემულია მე-8 დიაგრამაზე.

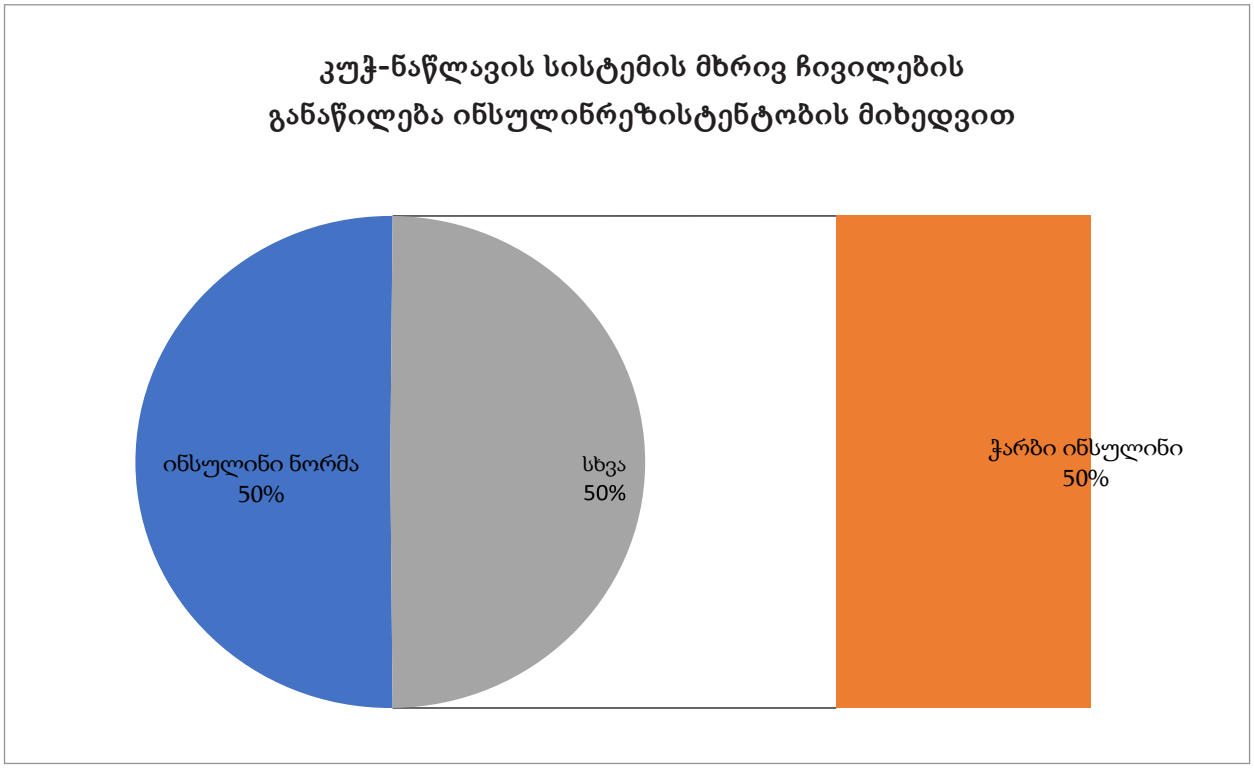
დიაგრამა 8.



ჩვენი კვლევის შედეგებით, საკვლევ ჯგუფში, საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით, სარწმუნოდ მომატებულია ტრანსამინაზების დონე სისხლის შრატში.

კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის მხრივ ჩივილების განაწილება ინსულინრეზისტენტობის მიხედვით მოცემულია მე-9 დიაგრამაზე.

დიაგრამა 9.



საკვლევ კგუფში, საკონტროლო ჯგუფთან, შედარებით არ აღინიშნა კუჭ-ნაწლავის სისტემის მხრივ ჩივილების გამოვლენის სიხშირის სარწმუნოდ მომატება.

ბიოქიმიური მახასიათებლების შეფასება ინსულინრეზისტენტობის მიხედვით მოცემულია მე-5 ცხრილში.

ცხრილი 5. ბიოქიმიური მახასიათებლების შეფასება ინსულინრეზისტენტობის დროს

	საკონტროლო ჯგუფი N = 161	**საკვლევი ჯგუფი N = 252**	**t**	**p**
	Mean+SD	Mean+SD		
Zn (μg/dl)	88.43+14.57	74.49+14.40	9.53	< 0.0001
გლუკოზა უზმოდ (mg/dl)	99.36+15.68	101.70+19.68	-1.34	0.1810
TSH (mIU/L)	2.78+2.89	2.85+2.80	-0.26	0.7962
FT4 (ng/dl)	1.05+0.24	1.00+0.17	2.54	0.0114
ALT (u/L)	24.54+11.58	38.12+28.34	-5.78	< 0.0001
AST (u/L)	20.46+7.89	27.23+16.84	-4.77	< 0.0001
ALT/AST	1.22+0.35	1.44+0.55	-4.38	< 0.0001
TOTAL - CHOL (mg/dl)	173.46+41.65	205.91+45.28	-7.46	< 0.0001
LDL - CHOL (mg/dl)	103.23+26.49	121.82+34.50	-5.83	< 0.0001
HDL - CHOL (mg/dl)	51.37+11.06	47.86+13.90	2.84	0.0047
TRIGL (mg/dl)	115.36+45.94	163.38+82.40	-6.75	< 0.0001
(Zn – თუთია, TSH – თიროიდმასტიმულირებელი ჰორმონი, FT4 – თავისუფალი თიროქსინ, ALT – ალანინამინოტრანსფერაზა, AST – ასპარტამინოტრანსფერაზა, TOTAL-CHOL საერთო ქოლესტერინი, LDL-CHOL – დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინბი, HDL-CHOL – მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინები, TRIGL – ტრიგლიცერიდები.)				

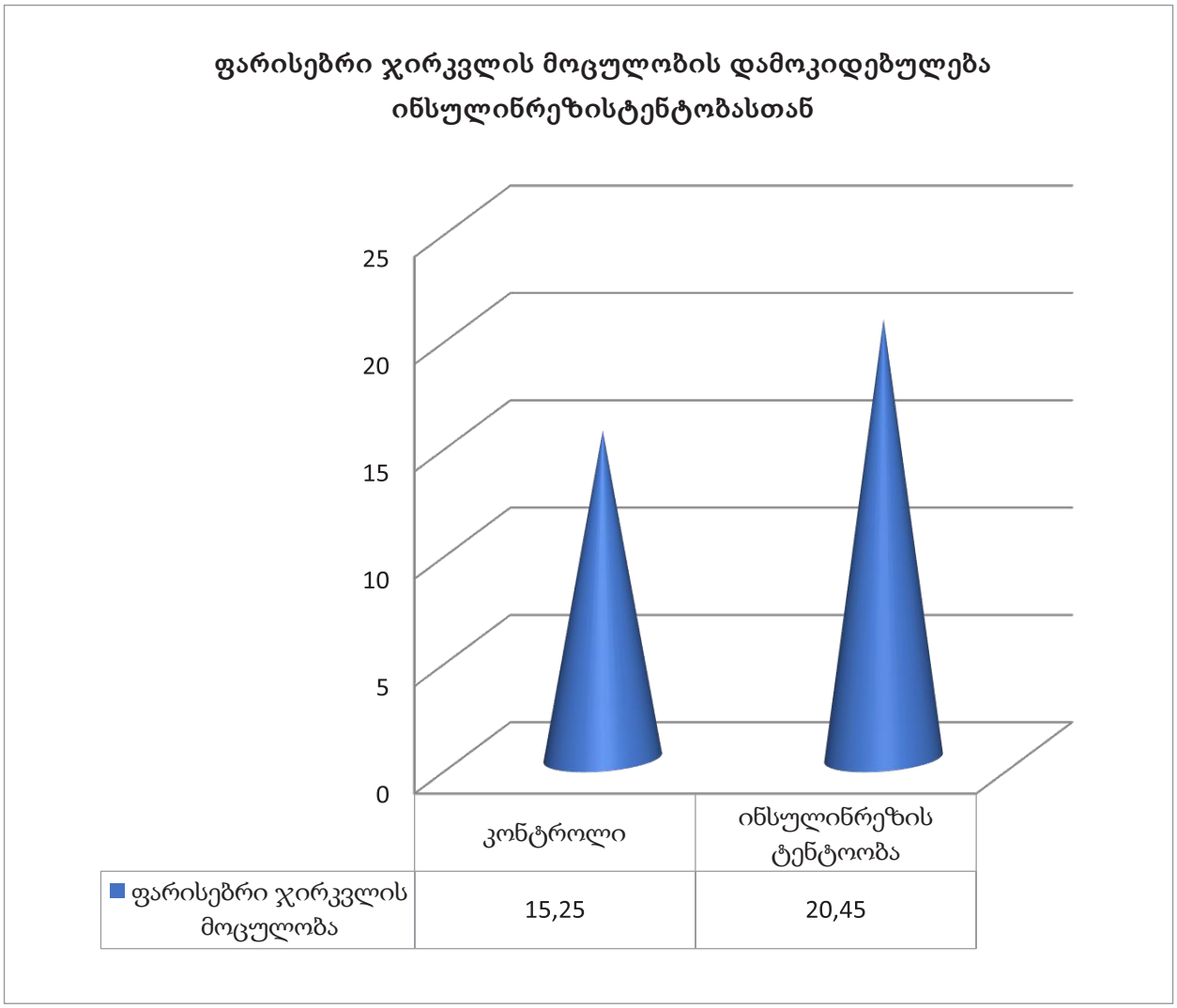
საკვლევ ჯგუფში, საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით სარწმუნოდ მაღალია – ALT/AST, TOTAL-CHOL, LDL-CHOL, TRIGL-ის დონე სისხლის შრატში. ასევე საკვლევს ჯგუფში, საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით, გამოვლინდა უზმო გლუკოზის, ALT, AST-ის დონის სარწმუნო მომატება რეფერენსული მაჩვენებლების ზედა ზღვრამდე.

საკვლევ ჯგუფში, საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით, სარწმუნო უარყოფითი კორელაცია გამოვლინდა IR-სა და HDL დონეებს შორის სისხლის შრატში.

ასევე საკვლევ ჯგუფში, საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით გამოვლინდა Zn-სა და FT4-ის დონეების სარწმუნო დაქვეითება რეფერენსული მაჩვენებლების ქვედა ზღვრამდე.

ეუთირეოიდული ჩიყვის კორელაცია ინსულინრეზისტენტობასთან ნაჩვენებია მე-10 დიაგრამაზე.

დიაგრამა 10.



სტატისტიკურმა ანალიზმა დაადასტურა, რომ ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობის ზრდა IR-საკვლევ ჯგუფში სარწმუნოა. IR-ის დროს ფარისებრი ჯირკვლის საშუალო მოცულობა სარწმუნოდ მეტია საკვლევ ჯგუფში, საკონტროლო ჯგუფთან შედარებთ ($t = 7.9$, $p < 0.001$). კორელაციურმა ანალიზმა აჩვენა, რომ საკვლევ ჯგუფში IR-თან სარწმუნო დადებით კორელაციას ამჟღავნებს ფარისებრი ჯირკვლი მოცულობის მატება საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით – $r = 0.312^{**}$, $p < 0.0001$, რამაც საშუალება მოგვცა ჩაგვეტარებინა წრფივი რეგრესიული ანალიზი.

წრფივი რეგრესიული ანალიზი ფარისებრ ჯირკვლის მოცულობასა და ინსულინის დონეს შორის მოცემულია მე-6 ცხრილში.

ცხრილი 6.

Model B		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	P Lower Bound	95.0% Confidence Interval for B	
		Std. Error	Beta				Upper Bound	
1	(Constant)	14.332	0.699	-	20.514	< 0.000	12.958	15.705
	ინსულინი უზმოდ	0.211	0.032	0.312	6.640	< 0.000	0.148	0.273
დამოკიდებული ფაქტორი: ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობა								

როგორც ცხრილიდან ჩანს, ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობა დადებით კორელაციას ამჟღავნებს ინსულინის დონესთან სისხლის შრატში.

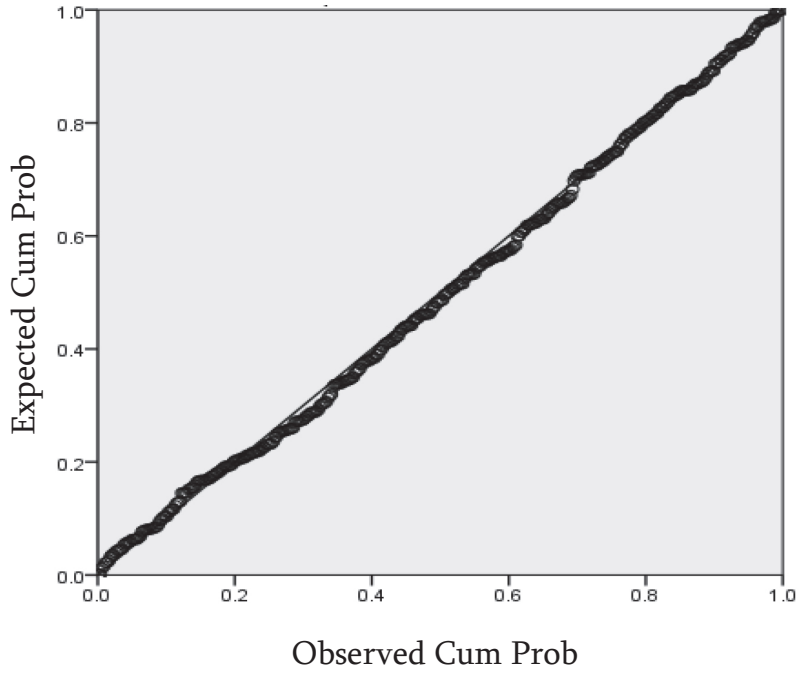
რეგრესიული ანალიზის საშუალებით დადგინდა, რომ ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობასა და ინსულინის რაოდენობას შორის არსებობს წრფივი დამოკიდებულება, $p < 0.001$ (დიაგრამა 11).

ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობასა და ინსულინის დონეს შორის წრფივი დამოკიდებულება ნაჩვენებია მე-11 დიაგრამაზე.

დიაგრამა 11. რეგრესიის სტანდარტიზებული მრუდი ფარისებრ ჯირკვლისა და ინსულინის დონეს შორის

დამოკიდებული ფაქტორი: ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობა

(ფ. ჯ. მოცულობის ნორმა:
ქალებში 8-18, კაცებში 8-25)



ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობასა და ინსულინის დონეზე სისხლის შრატში გამოვლინდა სარწმუნო დადებითი კორელაცია.

ვინაიდან ჩვენმა კვლევამ აჩვენა, რომ ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობა სარწმუნოდ დადებითად კორელირებს IR-თან, ამ ფაქტმა გამოიწვია ინტერესი ასევე შეგვესწავლა, ამჟღავნებს თუ არა ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობა დადებით კორელაციურ კავშირს მეტაბოლური სინდრომის ისეთ პატამეტრენბთან როგორიცაა: დილიპიდემია, მომატებული ტრანსამინაზების დონე სისხლის შრატში, მაღალი BMI. ამიტომ, კვლევის შემდეგ ეტაპზე ჩვენ პაციენტები დავყავით ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობის მიხედვით. საკვლევ ჯგუფში შევიდა 230 პირი, რომელთაც ულტრაბგერითი კვლევით დაუდგინდათ ეუთირეოიდული დიფუზური ჩიყვი, ხოლო საკონტროლო ჯგუფი მოიცავდა 183 პაციენტებს, ფარისებრი ჯირკვლის ნორმალური მოცულობით.

ცხრილი 7. ბიოქიმიური მახასიათებლების შეფასება ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობის მიხედვით

	საკონტროლო ჯგუფი N = 183	**საკვლევი ჯგუფი N = 230**	**t**	**p**
	Mean+SD	**Mean+SD**		
Zn (μg/dl)	88.43+14.57	74.49+14.40	9.53	< 0.0001
გლუკოზა უზმოდ (mg/dl)	99.36+15.68	101.70+19.68	-1.34	0.1810
TSH (mIU/L)	2.78+2.89	2.85+2.80	-0.26	0.7962
FT4 (ng/dl)	1.05+0.24	1.00+0.17	2.54	0.0114
ALT (u/L)	24.54+11.58	38.12+28.34	-5.78	< 0.0001
AST (u/L)	20.46+7.89	27.23+16.84	-4.77	< 0.0001
ALT/AST	1.22+0.35	1.44+0.55	-4.38	< 0.0001
CHOL (mg/dl)	173.46+41.65	205.91+45.28	-7.46	< 0.0001
LDL- CHOL (mg/dl)	103.23+26.49	121.82+34.50	-5.83	< 0.0001
HDL -CHOL (mg/dl)	51.37+11.06	47.86+13.90	2.84	0.0047
TRIGL (mg/dl)	115.36+45.94	163.38+82.40	-6.75	< 0.0001
Thyroid volume(cm3)	15.25+6.55	20.52+6.39	-8.06	< 0.0001

Zn – თუთია, TSH – თიროიდმასტიმულირებელი ჰორმონი, FT4 – თავისუფალი თიროქსინი, ALT – ალანინ ამინოტრანსფერაზა, AST – ასპარტამინოტრანსფერაზა, CHOL – საერთო ქოლესტერინი, LDL-CHOL – დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინები, HDL-CHOL – მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინები, TRIGL – ტრიგლიცერიდები.

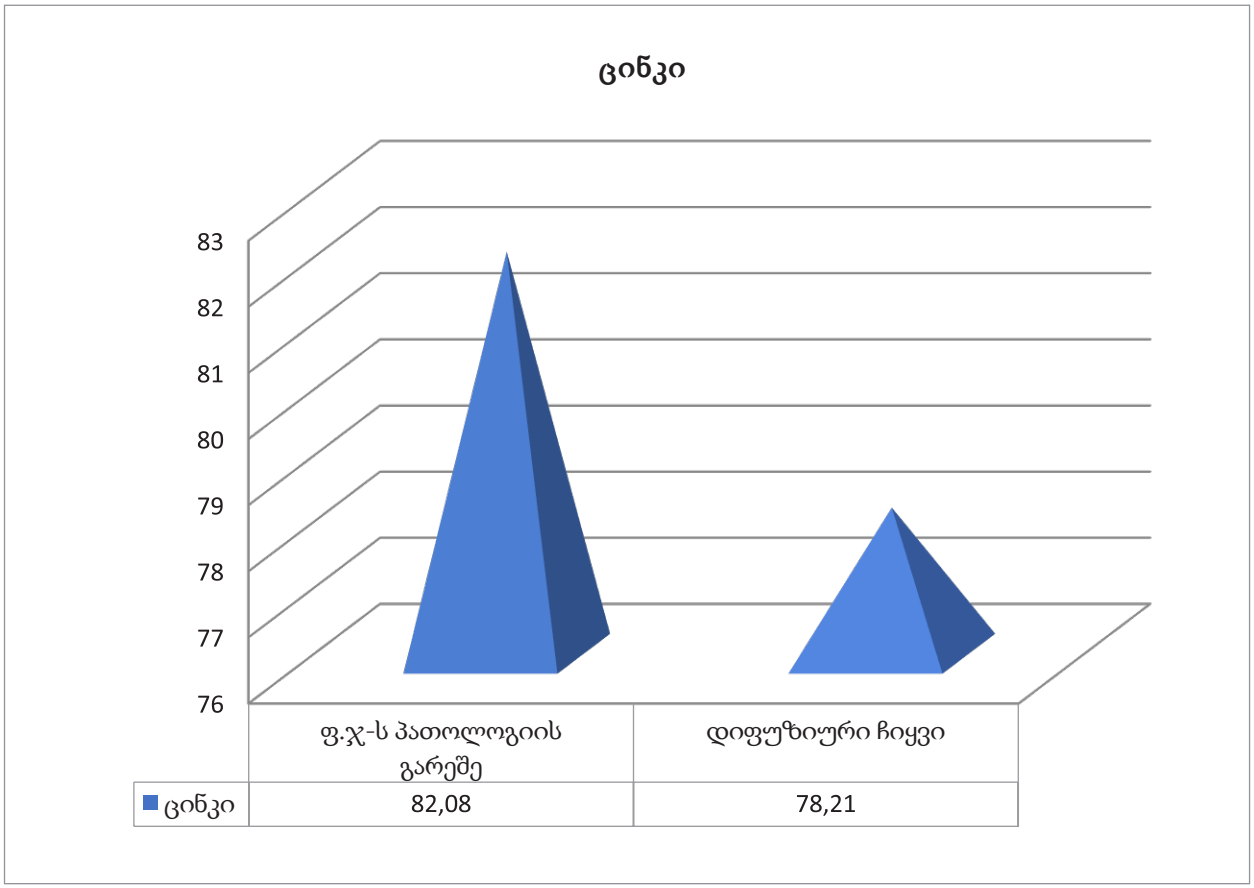
საკვლევ ჯგუფში, საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით, გამოვლინდა უზმო ინსულინის დონის სარწმუნო მომატება სისხლის შრატში. ასევე, საკვლევ ჯგუფში, საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით, აღინიშნა TST-ის დონის სარწმუნო მომატება სისხლის შრატში ნორმის რეფერენსული მაჩვენებლების ზედა ზღვრამდე. გარდა ამისა საკვლევ ჯგუფში, საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით, გამოვლინდა ALT-ს დონის სარწმუნო და AST-ის დონის არასარწმუნოდ მომატება სისხლის შრატში, თუმცა მათი თანაფარდობა (ALT/AST) საკვლევ ჯგუფში, საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით, სარწმუნოდ მაღალი იყო. ასევე საკვლევ ჯგუფში, საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით, გამოვლინდა TOTAL-CHOL-ისა და LDL-CHOL-ის დონის სარწმუნო მომატება სისხლის შრატში ნორმის რეფერენსული მაჩვენებლების ზედა ზღვრამდე. ასევე,

საკვლევ ჯგუფში, საკონტროლო ჯგუფთან, შედარებით აღინიშნა TRIGL-ის დონის სარწმუნო მომატება და HDL-ის დონის სარწმუნო დაქვეითება სისხლის შრატში. გარდა ამისა საკვლევ ჯგუფში, საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით, დადგინდა Zn-ის დონის სარწმუნო დაქვეითება. ასევე, საკვლევ ჯგუფში, საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით, FT4-ის მაჩვენელი სისხლის შრატში სარწმუნოდ შემცირებული იყო რეფერენსული მაჩვენებლების ქვედა ზღვრამდე.

საკვლევ ჯგუფში საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით სარწმუნოდ მაღალი იყო დისლიპიდემიის გამოვლენის სიხშირე, შესაბამისად 122 (53.04%) და 59 (32.24), < 0.0001, და სარწმუნოდ მაღალი იყო თუთიის დეფიციტის გამოვლენის სიხშირე, 127 (55.22) და 76 (41.53), p = 0.0056.

ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობის კორელაცია თუთიის დონესთან სისხლის შრატში ნაჩვენებია მე-12 დიაგრამაზე.

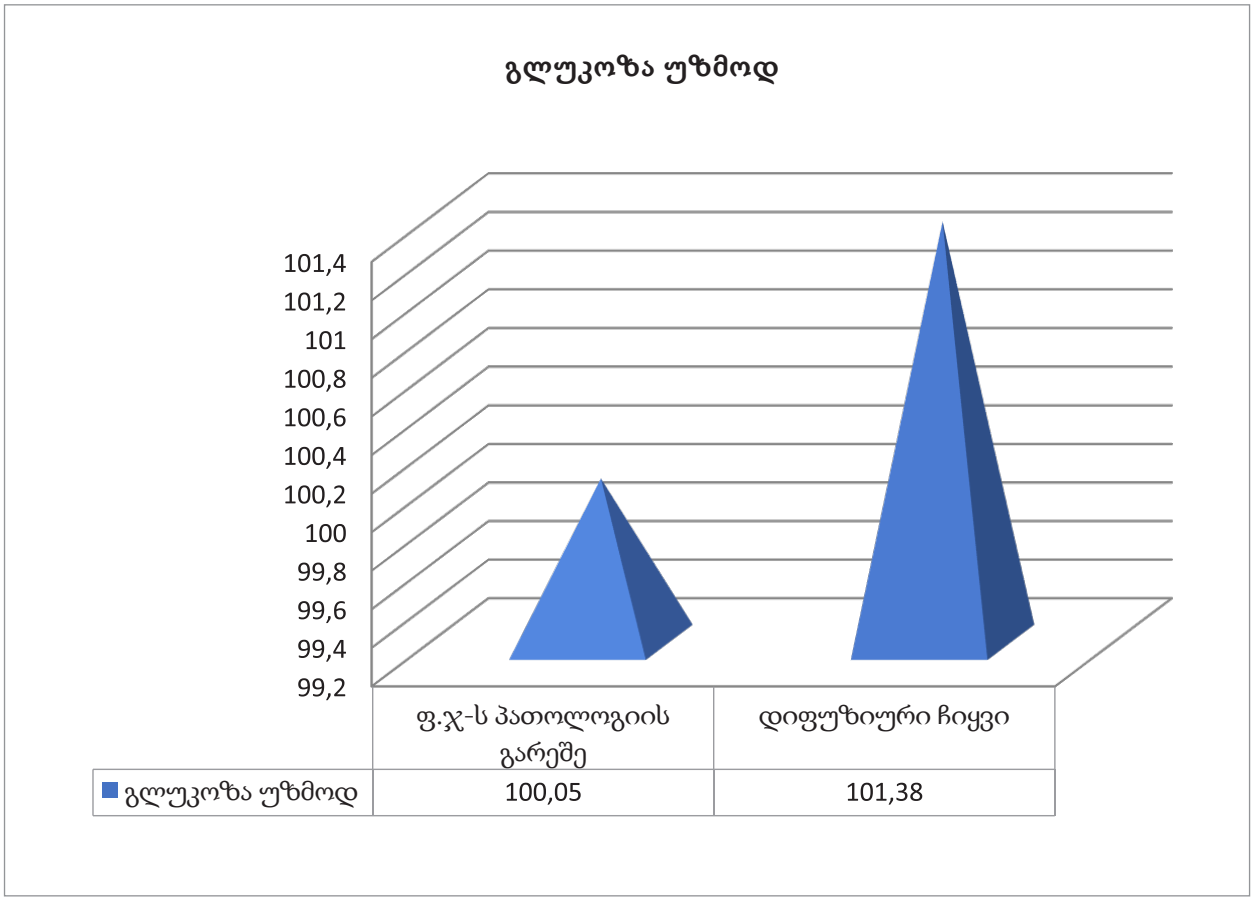
დიაგრამა 12.



საკვლევ ჯგუფში, საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით, სარწმუნოდ დაბალია თუთიის დონე სისხლის შრატში.

ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობის კორელაცია გლუკოზის დონესთან სისხლის შრატში ნაჩვენებია მე-13 დიაგრამაზე.

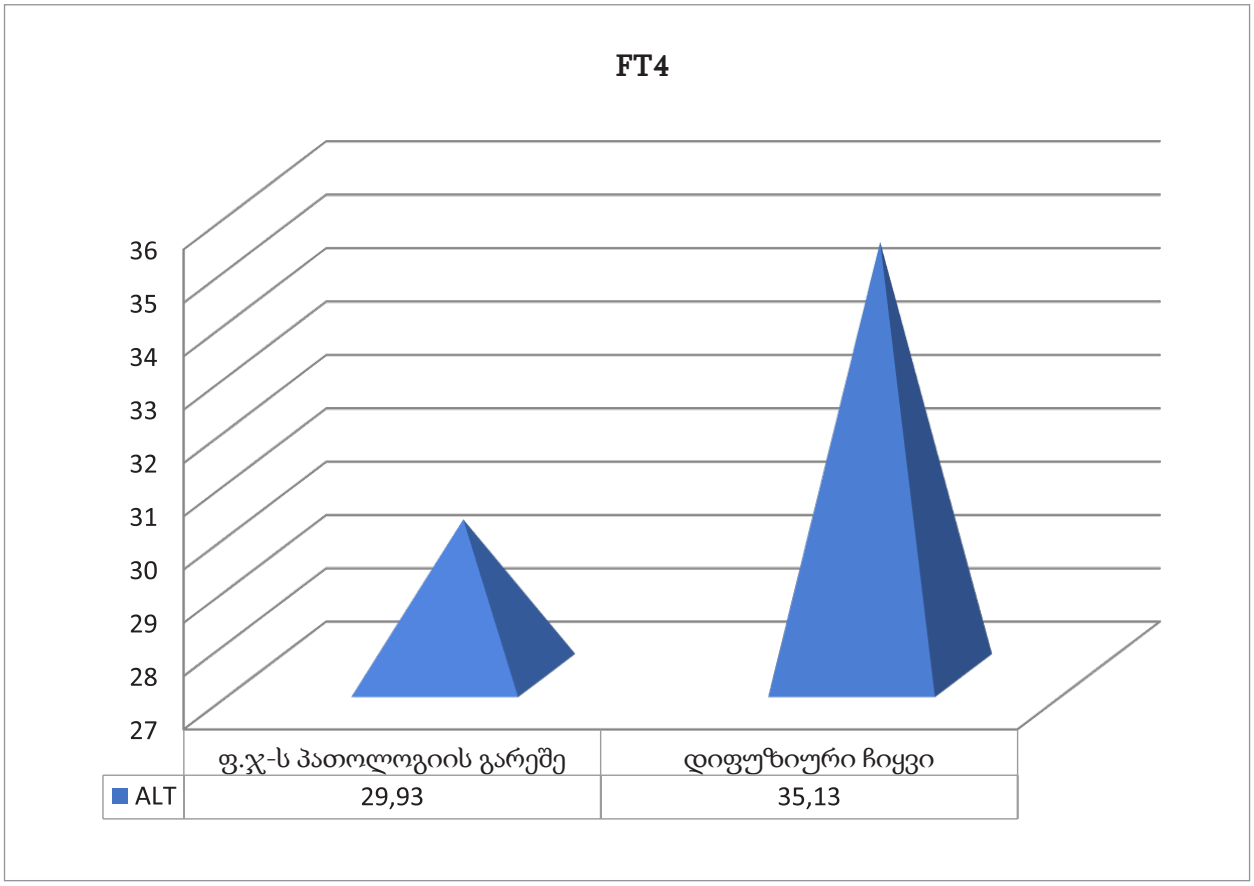
დიაგრამა 13.



საკვლევ ჯგუფში, საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით, აღინიშნა გლუკოზის დონის სარწმუნო მომატება რეფერენსული მაჩვენებლების ზედა ზღვრამდე.

ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობის კორელაცია FT4-ის დონესთან სისხლის შრატში ნაჩვენებია მე-14 დიაგრამაზე.

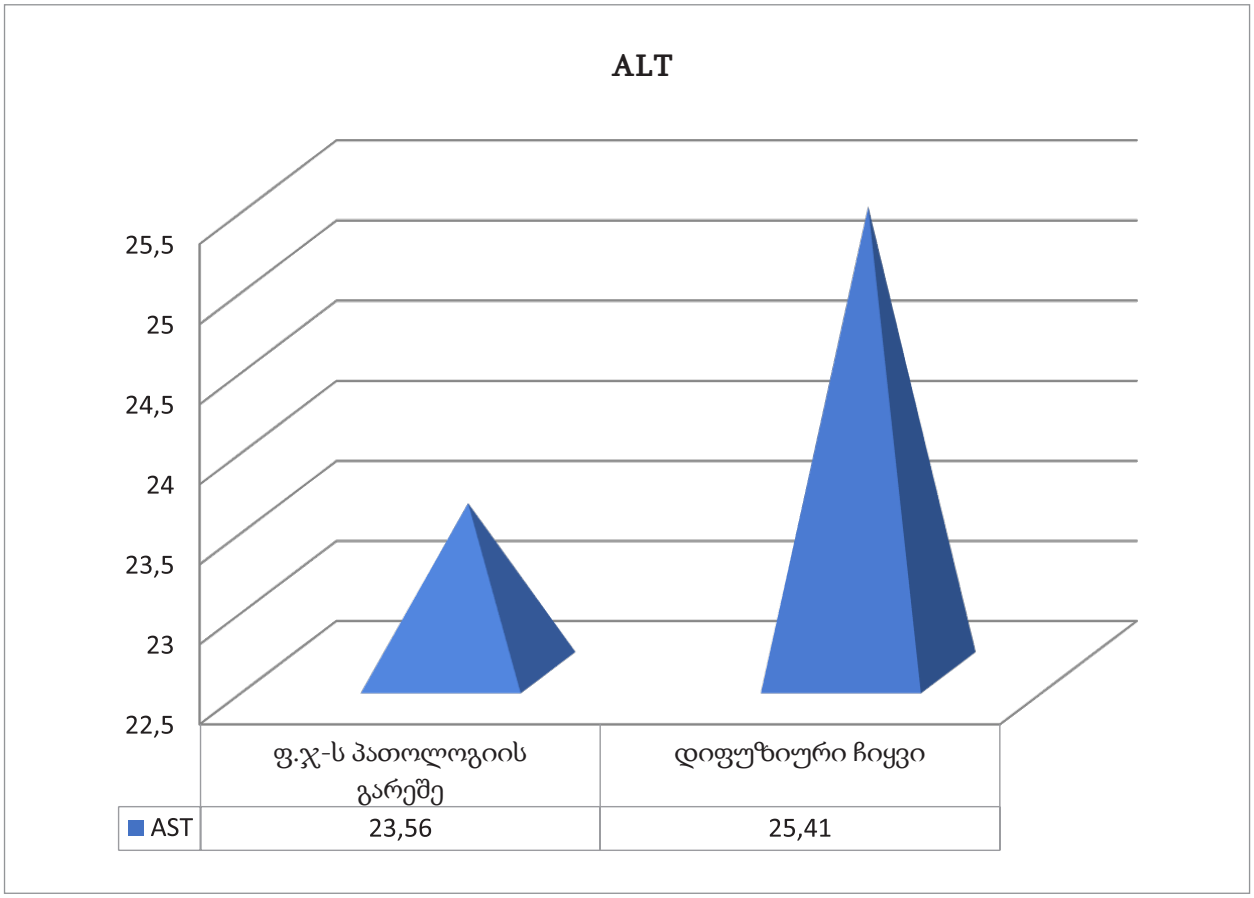
დიაგრამა 14.



საკვლევ ჯგუფში, საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით, გამოვლინდა FT4-ის დონის სარწმუნო დაქვეითება რეფერენსული მაჩვენებლების ქვედა ზღვრამდე.

ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობის კორელაცია ალანინამინოტრასფერაზის დონესთან სისხლის შრატში ნაჩვენებია მე-15 დიაგრამაზე.

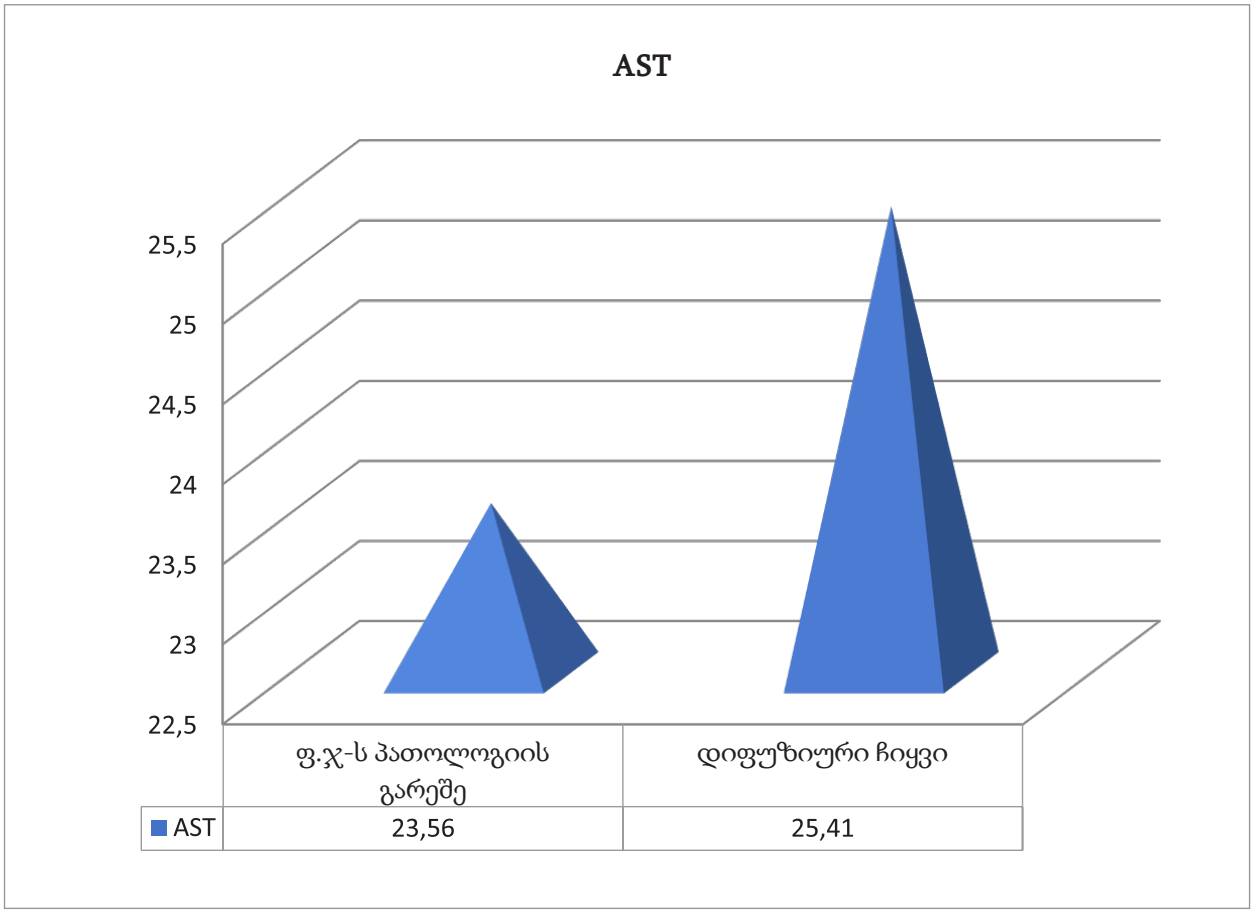
დიაგრამა 15.



საკონტროლო ჯგუფში, საკვლევ ჯგუფთან შედარებით, სარწმუნოდაა მომატებული ALT-ს დონე სისხლის შრატში.

ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობის კორელაცია ასპარტამინოტრასფერაზა დონესთან დონესთან სისხლის შრატში ნაჩვენებია მე-16 დიაგრამაზე.

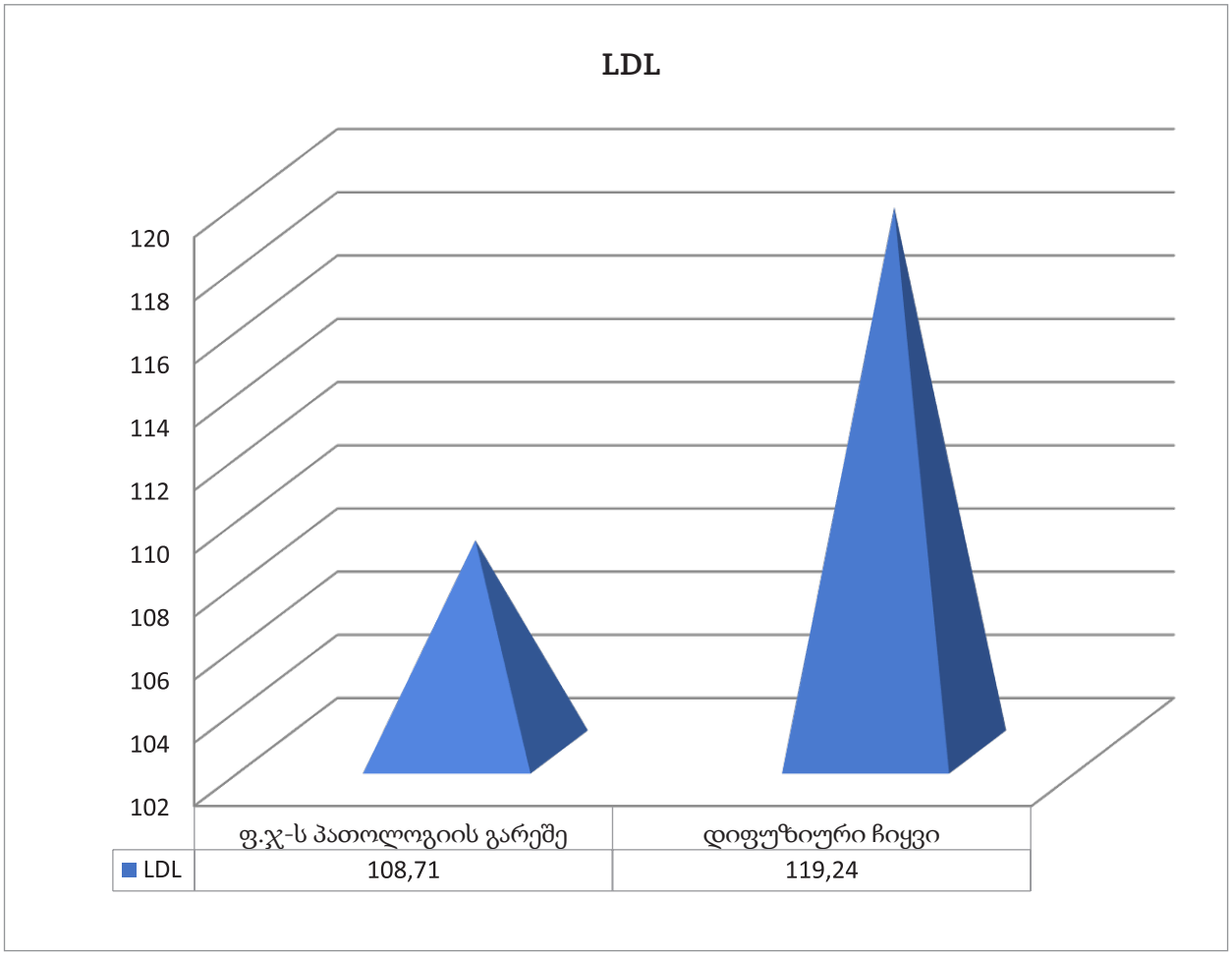
დიაგრამა 16.



საკონტროლო ჯგუფში, საკვლევ ჯგუფთან შედარებით, გამოვლინდა AST-ის დონის არასარწმუნოდ მომატება.

ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობის კორელაცია დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების დონესთან სისხლის შრატში ნაჩვენებია მე-17 დიაგრამაზე.

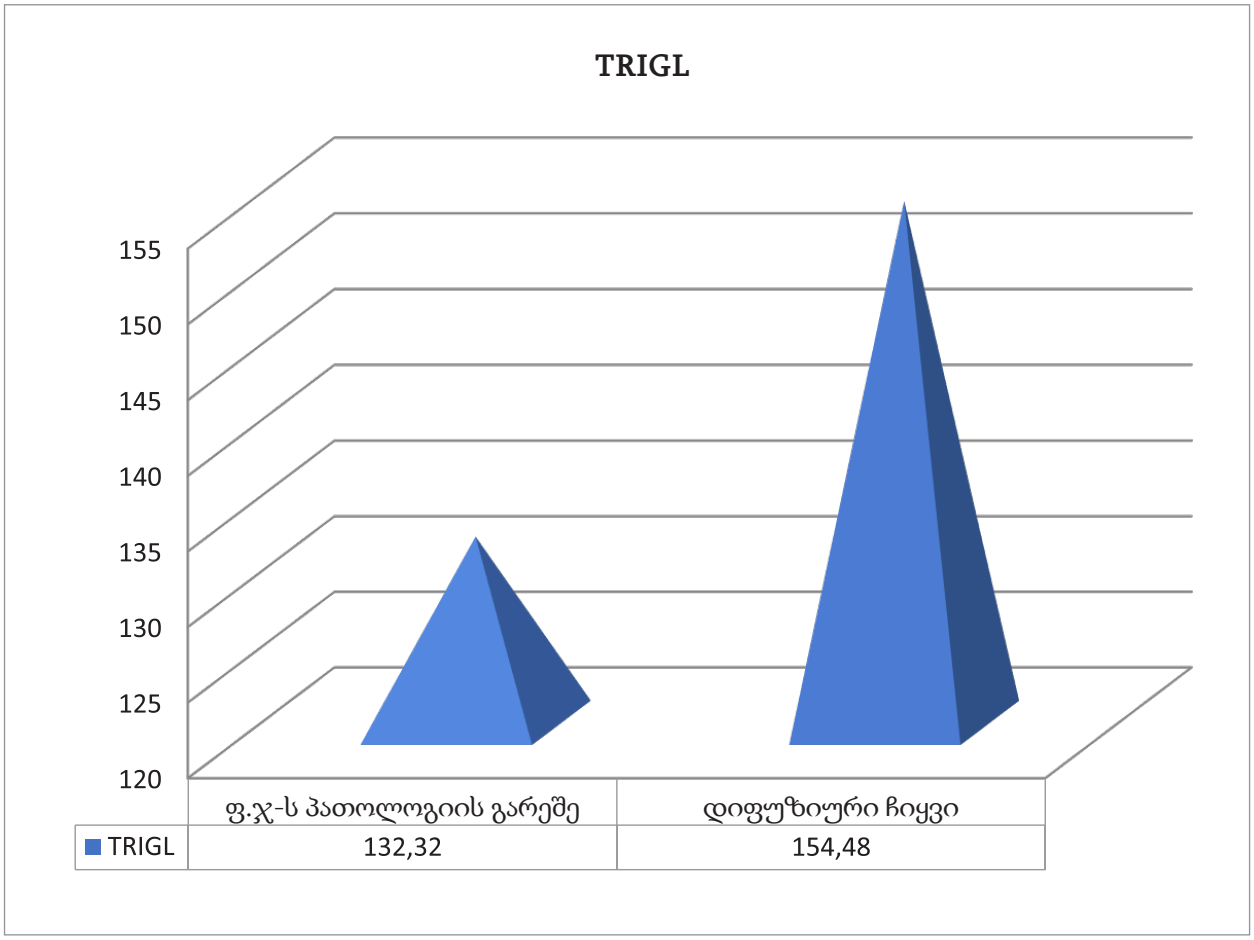
დიაგრამა 17.



საკვლევ ჯგუფში, საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით, სარწმუნოდ მომატებულია LDL-ის დონე სისხლის შრატში ნორმის რეფერენსული მაჩვენებლების ზედა ზღვრამდე.

ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობის კორელაცია ტრიგლიცერიდების დონესთან სისხლის შრატში ნაჩვენებია მე-18 დიაგრამაზე.

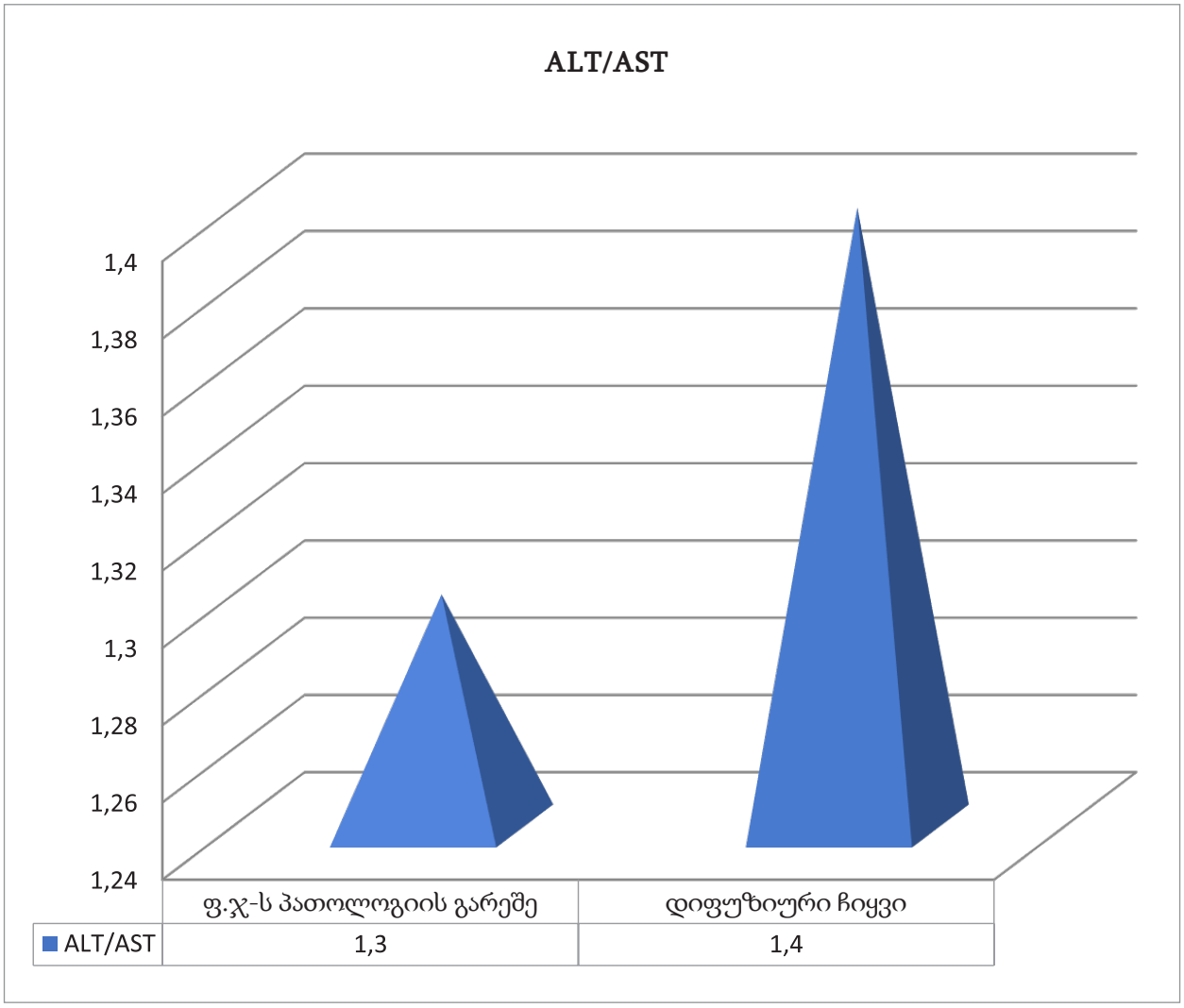
დიაგრამა 18.



საკვლევ ჯგუფში, საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით, სარწმუნოდ მომატებულია TRIGL-ის დონე სისხლის შრატში.

ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობის კორელაცია ALT/AT თანაფარდობასთან სისხლის შრატში ნაჩვენებია მე-19 დიაგრამაზე.

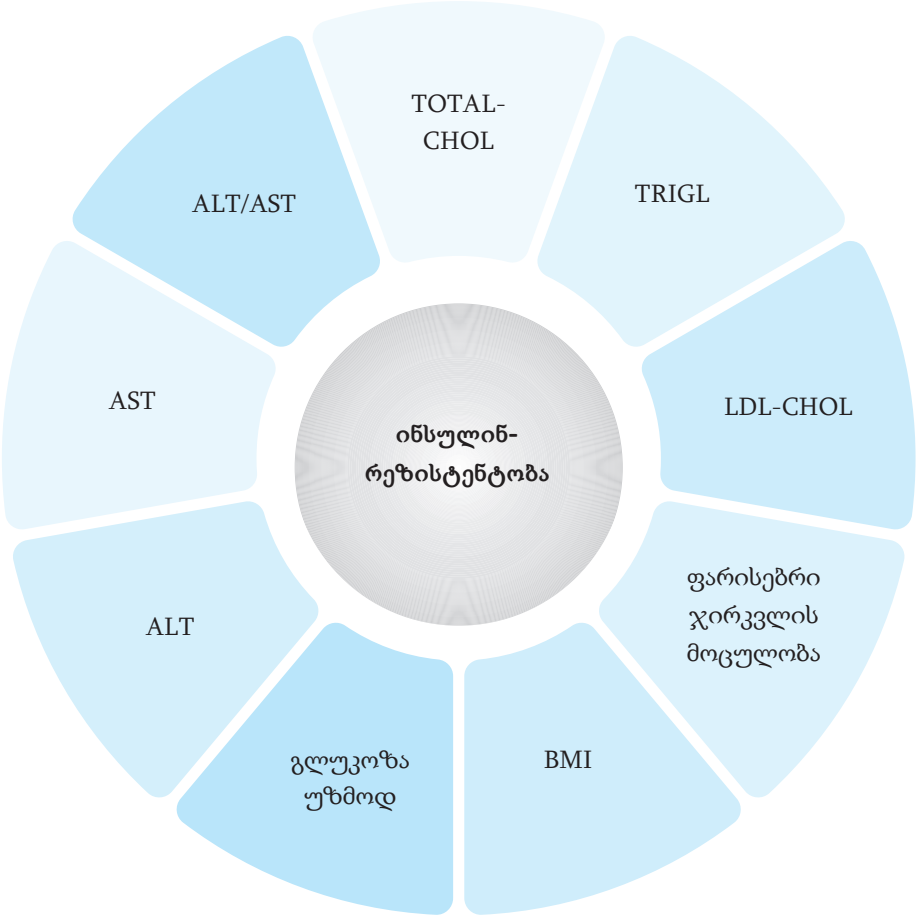
დიაგრამა 19.



საკვლევ ჯგუფში, საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით, სარწმუნოდ მომატებულია ALT/ATS თანაფარდობა სისხლის შრატში.

ინსულინრეზისტენტობის სარწმუნო დადებითი კორელაცია ლაბორატორიულ/ინსტრუმენტულ კვლევების მახასიათებლებთან და BMI-სთან მოცემულია 20-ე დიაგრამაზე.

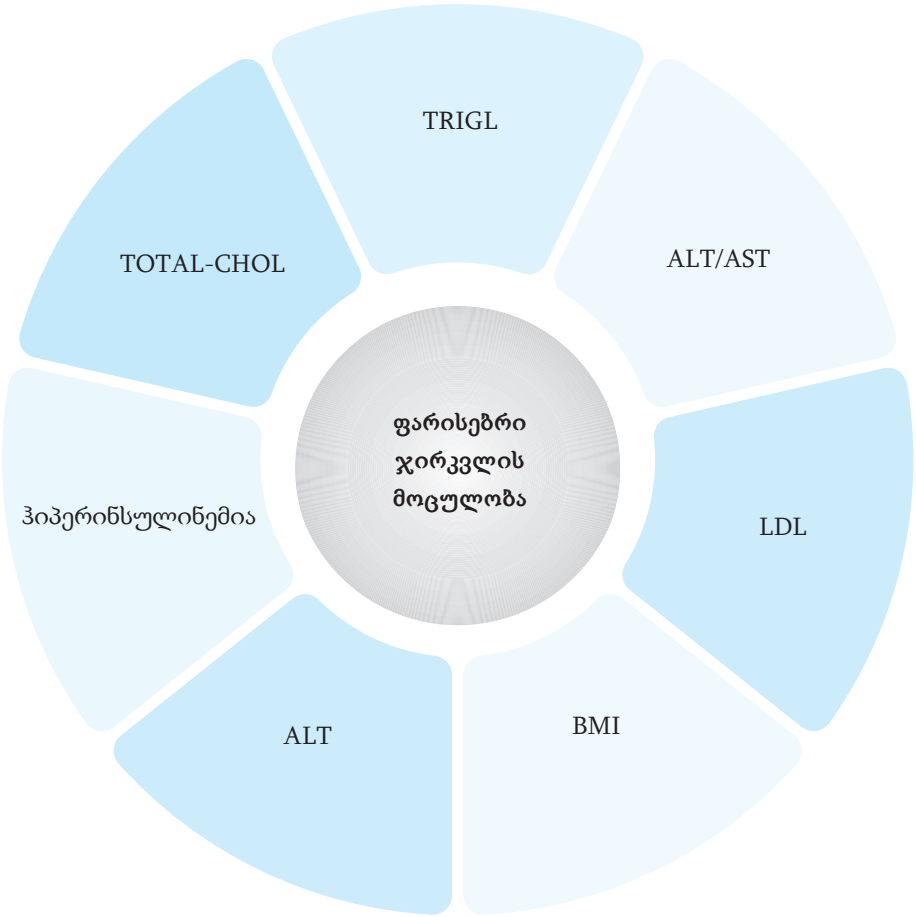
დიაგრამა 20.



IR სარწმუნო დადებით კორელაციას ამჟღავნებს შემდეგ მახასიათებლებთან: დიფუზური ეუთირეოიდული ჩიყვი, ფარისებრი ჯირკვლის ჰეტეროგენული სტრუქტურა, BMI, გლუკოზა უზმოდ, TOTAL – CHOL, LDL, TRIGL, ALT, AST, ALT/AST.

ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობის სარწმუნო დადებითი კორელაციები ბიოქიმიურ მახასიათებლებთან და BMI-სთან ნაჩვენებია 21-ე დიაგრამაზე.

დიაგრამა 21.



ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობამ სარწმუნო დადებითი კორელაცია გამოავლინა შემდეგ მახასიათებლებთან: BMI, ჰიპერინსულინემია, გლუკოზა უზმოდ, CHOL, LDL, TRIGL, ALT, ALT/AST.

ინსტრუმენტალურ/ლაბორატორიული მახასიათებლების მონაცემების კორელაცია ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობასა და ინსულინის დონესთან იხილეთ მე-8 ცხრილში.

ცხრილი 8.

		ჰიპერინსულინემია	ეუთირეოიდული ჩიყვი
ფარისებრი ჯირკვლის გაზრდილი მოცულობა	r	0.317**	
	p	< 0.001	
BMI	r	0.557**	0.328**
	p	< 0.001	< 0.001
Zn	r	-0.336**	-0.058
	p	< 0.001	0.237
უზმო გლუკოზა	r	0.143**	0.080
	p	0.004	0.103
TSH	r	0.001	-0.015
	p	0.982	0.759
FT4	r	-0.108*	-0.118*
	p	0.028	0.016
ALT	r	0.342**	0.265**
	p	< 0.001	< 0.001
AST	r	0.318**	0.200**
	p	< 0.001	< 0.001
CHOL	r	0.270**	0.187**
	p	< 0.001	< 0.001
LDL	r	0.177**	0.153**
	p	< 0.001	0.002
HDL	r	-0.175**	-0.138**
	p	< 0.001	0.005
TRIGL	r	0.239**	0.260**
	p	< 0.001	< 0.001
ALT/AST	r	0.175**	0.248**
	p	< 0.001	< 0.001
*- p < 0.05, ** – p < 0.01			

ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობასთან, საკვლევ ჯგუფში, საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით სარწმუნო დადებით კორელაციას ამჟღავნებს შემდეგი მაჩვენებლები: ჰიპერინსულინემია, BMI, CHOL, LDL, TRIGL, ALT, AST/ALT, ხოლო უარყოფითს – HDL, Zn.

IR-სთან საკვლევ ჯგუფში, საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით, სარწმუნო დადებით კორელაციას ამჟღავნებს შემდეგი მაჩვენებლები: BMI, CHOL, LDL, TRIGL, ALT, AST ALT/AST, ხოლო უარყოფითს – HDL, Zn.

5. დისკუსია

ზოგიერთი კვლევის თანახმად IR-ის მქონე პირებში, ჯანმრთელ პირებთან შედარებით, უფრო მაღალი სიხშირით უვლინდება კვანძოვანი წარმონაქნები ფარისებრ ჯირკვალში, ხოლო ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობა ძირითადად ასოცირდება არა ჰიპერინსულინემიასთან არამედ სხეულის მასის ინდექსთან.[188] ჩვენი კვლევის შედეგებმა კი ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობასა და ჰიპერინსულინემიას შორის გამოვლინა სარწმუნო დადებითი კორელაცია. რეგრესიულმა ანალიზმა კი აჩვენა, რომ ამ სიდიდეებს შორის დამოკიდებულება წრფივია ($p < 0.001$). ასევე, ჩვენი კვლევის თანახმად საკვლევ ჯგუფში, საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით, არ გამოვლინდა სარწმუნო დადებითი კორელაცია ჰიპერინსულინემიასა და ფარისებრი ჯირკვლის კვანძოვან წარმონაქნებს შორის. ეს ფაქტი შესაძლოა უკავშირდებოდეს იმასაც რომ, ჩვენს კვლევაში მონაწილე პირებს არ ქონდათ დატვირთული გენეტიკური ანამნეზი ფარისებრი ჯირკვლის დაავდებების კუთხით, არ აღენიშნებოდათ ჰიპოთიროზი, ასევე არ ქონდათ მომატებული ისეთი ანტისხეულების დონე სისხლის შრატში როგორიცაა: ანტისხეულიები თირეოპეროქსიდაზას მიმართ, თირეოგლობულინის მიმართ და TSH-ის რეცეპტორების მიმართ. ასევე ჩვენს კვლევაში მონაწილე ყველა პირი ცხოვრობდა არაიოდეფიციტურ რეგიონში და ერთნაირ კლიმატურ პირობებში. ყველა ზემოხსენებულ ფაქტორების არსებობას, შესაძლოა გამოეწვიათ კვანძოვანი წარმონაქნების გავრცელების სიხშირის მომატება საკვლევ ჯგუფში.

გარკვეულ კვლევების მიხედვით, ინსულინი ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობის ზრდის პათოგენეზში ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი ფაქტორია, ვინაიდან ის TSH-ის მსგავსად ასტიმულირებს თირეოციტების პროლიფერაციას. ნაჩვენებია, რომ პაციენტებს, რომლებსაც აქვთ IR და ინსულინის მაღალი დონე სისხლის შრატში, შეიძლება ჰქონდეთ ფარისებრი ჯირკვლის მომატებული მოცულობა და ფარისებრი ჯირკვლის კვანძების უფრო მაღალი გავრცელების სიხშირე ჯანმრთელ პირებთან შედარებით.[189] ჩვენი კვლევის მონაცემებით, საკვლევ ჯგუფში, საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით, სარწმუნოდ იყო მომატებული დიფუზური არატოქსიკური ჩიყვის სიხშირე.

IR-სა და ფარისებრ ჯირკვლის კვანძოვან წარმონაქნებს შორის, სარწმუნო დადებითი კორელაციური კავშირი არ დადასტურდა. ასევე, ჩვენი კვლევის თანახმად, საკვლევ ჯგუფში, საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით, ჰიპერინსულინემიასა და ფარისებრი ჯირკვლის სტრუქტურულ ცვლილებებს შორის, გამოვლინდა სარწმუნო დადებითი კორელაცია. თუმცა უნდა აღნიშნოთ ისიც, რომ ჰიპერინსულინემიის გარდა ფარისებრი ჯირკვლის ქსოვილის სტრუქტურული ცვლილებების წარმოქნაში სავარაუდოდ ასევე შეეძლო გავლენა მოეხდინა ისეთ ფაქტორებს, მაგალითად როგორიცაა: დაბინძურებული ეკოლოგიური გარემო (ჩვენს კვლევაში მონაწილე ყველა პირი ცხოვრობდა ერთსადაიმავე ქალაქში.

არსებობს მოსაზრება, რომ ნორმალური სხეულის წონა წარმოადგენს ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობის განმსაზღვრელ ფაქტორს.[190] ზოგიერთი კვლევის თანახმად გამოვლინდა დადებითი კორელაცია ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობასა და სხეულის წონას შორის.[191] ჩვენი კვლევის მონაცემებითაც საკვლევ ჯგუფში, საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით დადასტურდა ეუთირეოიდული ჩიყვის სარწმუნო დადებითი კორელაცია BMI-თან.

გარკვეულ სამეცნიერო ნაშრომების მიხედვით, IR-ას შეუძლია შეცვალოს სისტემური ლიპიდური მეტაბოლიზმი, რაც იწვევს დისლიპიდემიისა და ლიპიდური ტრიადის განვითარებას: პლაზმური TRGL-ის დონის მომატება, HDL-CHOL-ის დონის დაქვეითება და LDL-CHOL-ის გამოჩენა სისხლში.[192] ზოგიერთი ავტორის აზრით, IR უარყოფით გავლენას ახდენს ლიპოპროტეინების ცვლაზე და მჭიდროდ ასოცირდება დისლიპიდემიასთან. IR და დისლიპიდემიას შორის ურთიერთკავშირი სავარაუდოდ ორმხრივია და მიზეზშედეგობრივი მიმართულება ჯერ კიდევ კვლევის საგანია.[193] ჩვენი კვლევის მიხედვით გამოვლინდა, რომ საკვლევ ჯგუფში, საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით, როგორც ჰიპერინსულინემია, ასევე ფარისებრი ჯირკვლის გაზრდილი მოცულობა სარწმუნო დადებით კორელაციას ავლენდნენ დისლიპიდემიასთან.

ზოგიერთი კვლევის თანახმად, ALT-ს დონე დამოუკიდებლად ასოცირდება ღვიძლისმიერ IR-თან, მეტაბოლური სინდრომთან, დარღვეულ გლუკოზოტოლერანტობასთან და შ.დ.ტ.-2 თან. აღნიშნული პათოლოგიის მქონე პირებში ALT-ს მნიშვნელობა შეიძლება იყოს არაპირდაპირი პარამეტრი ღვიძლისმიერი IR-ის შესაფასებლად.[194] ასევე საინტერესოა იმ კვლევების შედეგები, რომელთა მიხედვით, ALT/AST თა-

ნაფარდობა შეიძლება განვიხილოთ როგორც IR-ის განსაზღვრის ერთ-ერთი საუკეთესო მარკერი.[195] ჩვენი კვლევის მიხედვითაც, პირებს რომლებიც შევიდნენ საკვლევ ჯგუფში, საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით, გამოუვლინდათ ALT, AST-ის და ALT/AST თანაფარდობის სარწმუნოდ მომატება.

გარკვეული კვლევების თანახმად ორალური გლუკოზოტოლერანტობის ტესტის ჩატარების დროს ჭარბწონიან პირებში აღინიშნა გლუკოზისა და ინსულინის დონის მნიშვნელოვანი ზრდა საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით.[196] ჩვენი კვლევის მიხედვით, საკონტროლო ჯგუფში, საკვლევ ჯგუფთან შედარებით, აღინიშნა გლუკოზის დონის მომატება რეფერენსული მაჩვენებლების ზედა ზღვრამდე.

მრავალმა კვლევამ აჩვენა ურთიერთკავშირი სიმსუქნესა და Zn-ის ჰომეოსტაზს შორის. კერძოდ, აღმოჩნდა, რომ სისხლში Zn–ის დონე მნიშვნელოვნად მცირდება ჭარბწონიან პაციენტებში.[197] გარკვეულ ნაშრომთა შედეგების მიხედვით, მოცირკულარე Zn-α_2 _ გლიკოპროტენი უფრო დაბალი იყო დარღვეული გლუკოზოტოლერანტობის მქონე და ახლად დიაგნოზირებული შ.დ.ტ.-2-ის პირებში, ჯანმრთელ პირებთან შედარებთ.[197] საყურადღებოა ასევე, ბავშვებზე ჩატარებული კვლევების შედეგებიც, რომლთა მიხედვით Zn-ის დაბალი შემცველობა ზრდის IR-ის რისკს, Zn-ის მიღება კი ამცირებს ინსულინისა და გლუკოზის დონეს სისხლის შრატში.[198][199] ზოგი კვლევით, მეტაბოლიზმის დარღვევის მქონე პოლიკიზტოზიან ქალებში აღინიშნა Zn-ის დაბალი მაჩვენებელი საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით.[200] ასევე, საინტერესოა იმ კვლევების შედეგების, რომელთა მიხედვით სიმსუქნით დაავადებულ პირებში, ჯანმრთელ პირებთან შედარებით, აღინიშნა თუთიის მნიშვნელოვანად დაბალი კონცენტრაცია სისხლის შრატში.[201] ჩვენი კვლევის მიხედვით, პაციენტებს, რომელთაც აღენიშნათ ჰიპერინსულინემია და სხეულის წონის მომატება, საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით, გამოუვლინდათ თუთიის დონის სარწმუნო დაქვეითება ნორმის რეფერენსული მაჩვენებლების ქვედა ზღვრამდე. ასევე, ჩვენი კვლევის თანახმად, პაციენტებს, რომელთაც აღენიშნათ ეუთირეოიდული ჩიყვი, საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით, გამოუვლინდათ თუთიის დონის სარწმუნო დაქვეითება.

გარკვეულ კვლევების შედეგებით, სიმსუქნით დაავადებულ პირებს აღენიშნებათ FT4 ის დაბალი მაჩვენებელი ჯანმრთელ პირებთან შედარებით.[202] ჩვენი კვლევის მიხედვით, საკვლევ ჯგუფში ჰიპერინსულინემიის მქონე პირებს, საკონტროლო

ჯგუფთან შედარებით, გამოუვლინდათ FT4-ის დონის დაქვეითება რეფერენსული მაჩვენებლების ქვედა ზღვრამდე.

გარკვეული კვლევების თანახმად, IR დაკავშირებულია ცხიმოვან ქსოვილის ჭარბ დაგროვებასთან ადამიანის ორგანზმში.[203][204] ჩვენი კვლევის შედეგების მიხედვით საკვლევ ჯგუფში, საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით, აღინიშნა სარწმუნო დადებითი კორელაცია ინსულინის დონესა და სიმსუქნეს შორის.

სხვადასხვა კვლევების მიხედვით, სიმსუქნის დროს ჰიპერინსულინემია იწვევს მადის გაძლიერებას.[205] ჩვენი კვლევის მიხედვით, პაციენტებს, რომელთაც დაუდგინდათ ჰიპერინსულინემია, საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით, სარწმუნოდ მაღალი სიხშირით გამოუვლინდათ მადის გაძლიერება.

მრავალი კველევების თანახმად, IR მჭიდრო კავშირშია აკნესთან.[206] ზოგიერთი ნაშრომების თანახმად კი არსებობს ეპიდემიოლოგიური მტკიცებულება მეტაბოლურ სინდრომსა და კანის ისეთ დაავადებებს შორის, მაგალითად როგორიცაა: ფსორიაზი, აკნე, ანდროგენული ალოპეცია, აკანტოზის ნიგრიკანს და ატოპიური დერმატიტი.[207] ასევე საინტერესოა იმ კველევების შედეგები, რომელთა თანახმად ჭარბთმიანობა ქალებში შესაძლო იყოს მეტაბოლიზმის დარღვევისა და IR-ის მიზეზი.[208][209] ჩვენი კვლევის მიხედვით, საკვლევ ჯგუფში, საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით, სარწმუნოდ მაღალი სიხშირით გამოვლინდა კანის სიმშრალე. ისეთი კლინიკური ნიშნების გამოვლინების სიხშირე, როგორიცაა: ჭარბთმიანობა, აკნე და თმის ცვენა არასარწმუნოდ იყო მომატებული საკვლევ ჯგუფში, საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით.

გარკვეული კვლევების თანახმად, ინსულინის რეცეპტორები ფართოდ არის გავრცელებული მთელ თავის ტვინში.[210] თავის ტვინში ინსულინის რეცეპტორების ფართო განაწილება მიუთითებს იმ ფაქტზე, რომ ინსულინის მიერ გამოწვეული სიგნალი მასში მნიშვნელოვან როლს ასრულებს.[211][212] სხვადასხვა კვლევების თანახმად, გუნება-განწყობილიების დაქვეითება და დეპრესია მჭიდრო კავშირშია IR-სთან, მეტაბოლური სინდრომთან, სიმსუქნესთან, დისლიპიდემიასთან.[214] ამიტომ ჩვენ დავინტერესდით შეგვესწავლა ისეთი კლინიკური სიმტომის კორელაცია IR-თან, როგორიცაა გუნება-განწყობილების დაქვეითება. თუმცა, ჩვენი კვლევის თანახმათ, საკვლევ ჯგუფში, საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით, სარწმუნოდ მაღალი სიხშირით არ გამოვლინდა გუნება-განწყობილების დაქვეითება.

ზოგიერთი კვლევის თანხმად, მეტაბოლიზმის დარღვევა უფრო მეტად გავრცელებული იყო მამაკაცებში, ვიდრე ქალებში[215]. ასევე საინტერესოა იმ კვლევების შედეგები, რომელთა მიხედვით IR-ის გავრცელება ქალებში უფრო მაღალი იყო, ვიდრე მამაკაცებში. [216]ჩვენი კვლევის თანახმად, საკვლევ ჯგუფში ჯგუფში, საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით, სარწმუნოდ მაღალი სიხშირით გამოვლინდა IR-ის გავრცელება მამაკაცებში ვიდრე ქალებში.

დასკვნები:

- ჰიპერინსულინემია ეუთირეოიდული ჩიყვისა და ფარისებრი ჯირკვლის ჰეტეროგენული სტრუქტურის ერთ-ერთი ყველაზე გავრცელებული სავარაუდო მიზეზია.
- ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობა აჩვენებს სარწმუნო დადებით კორელაციას მეტაბოლური სინდრომის მახასიათებლებთან.
- ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობის გაზრდა შესაძლოა იყოს მეტაბოლური სინდრომის პრედიქტორი.
- ჰიპერინსულინემიასა და ფარისებრი ჯირკვლის კვანძოვან წარმონაქმნებს შორის სარწმუნო დადებითი კორელაციური კავშირი, საქართველოს პოპულაციაში, არ გამოვლინდა.

რეკომენდაციები:

- პირები, რომლებსაც ლაბორატორიული კვლევით დადგენილი აქვთ ჰიპერინსულინემია უზმოდ, საჭიროებენ ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობისა და სტრუქტურის შეფასებას ულტრაბგერითი კვლევით.
- პირები, რომლებსაც ულტრაბგერითი კვლევით დადგენილი აქვთ დიფუზური ეუთირეოდიული ჩიყვი ან/და ფარისებრი ჯირკვლის არაჰომოგენური სტრუქტურა, საჭიროებენ უზმო ინსულინის დონის განსაზღვრას სისხლის შრატში.
- პირები, რომელებსაც ულტრაბგერითი კვლევით დადგენილი აქვთ დიფუზური ეუთირეოდიული ჩიყვი, საჭიროებენ ტრანსამინაზების, ლიპიდებისა და თუთიის დონის განსაზღვრას სისხლის შრატში.
- პირები, რომლებსაც დადგენილი აქვთ ინსულინრეზიტენტობა, საჭიროებენ თუთიის დონის განსაზღვრას სისხლის შრატში.

შენიშვნები:

აღნიშნულ კვლევას აქვს შეზღუდვა, რადგან ჩატარებულია მხოლოდ ერთი კლინიკის ბაზაზე საქართველოს მოსახლეობაზე. იმისათვის რომ მოხდეს აღნიშნული კვლევის შედეგების განზოგადება სხვა პოპულაციებზე, საჭიროა უფრო ფართო მაშტაბიანი კვლევები.

ბიბლიოგრაფია:

[1] Gołąbek KD, Regulska-Ilow B. Dietary support in insulin resistance: An overview of current scientific reports. Adv. Clin. Exp. Med. 2019 Nov 1;28 (11):1577-85.

[2] Marshall JC, Dunaif A. All women with PCOS should be treated for insulin resistance. Fertil Steril. 2012;97 (1):18-22.

[3] Köhrle J. Selenium and the thyroid. Current Opinion in Endocrinology & Diabetes and Obesity. 2015 Oct 1;22 (5):392-401.

[4] Gietka-Czernel M. The thyroid gland in postmenopausal women: physiology and diseases. Przeglad menopauzalny = Menopause review. 2017 Jun;16 (2):33.

[5] Vanderpump MP. The epidemiology of thyroid disease. British medical bulletin. 2011 Sep 1;99 (1).

[6] Palmer MK, Toth PP. Trends in lipids, obesity, metabolic syndrome, and diabetes mellitus in the United States: an NHANES analysis (2003-2004 to 2013-2104). *Obesity* 2019; 27: 309–314.

[7] Brenta G, Caballero AS, Nunes MT. Case finding for hypothyroidism should include type 2 diabetes and metabolic syndrome patients: a Latin American Thyroid Society (LATS) position statement. *Endocr Pract* 2019; 25: 101–105.

[8] Костяков СЕ, Демяненко АН. Исторические предпосылки открытия инсулина. Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2013;12 (3).

[9] Ахманов МС, Чурилов ЛП. Короткая жизнь и долгая слава Пауля Лангерганса. Здоровье–основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. 2015;10 (2).

[10] Яушева Е. История создания инсулина. Взгляд в прошлое. Актуальная эндокринология. 2015 (12).

[11] Vecchio I, Tornali C, Bragazzi NL, Martini M. The discovery of insulin: an important milestone in the history of medicine. Frontiers in endocrinology. 2018 Oct 23;9:613.

[12] Резников АГ. Фредерик Бантинг и открытие инсулина (к 75-летию со дня трагической гибели). Международный эндокринологический журнал. 2016 (5 (77)).

[13] American Diabetes Association. The History of a Wonderful Thing We Call Insulin. Retrieved from American Diabetes Association: http://diabetesstopshere.org/2012/08/21/thehistory-of-a-wonderful-thing-we-call-insulin. 2012.

[14] Kasuga M. Structure and function of the insulin receptor—a personal perspective. Proceedings of the Japan Academy, Series B. 2019 Dec 11;95 (10):581-9.

[15] Suh SH, Paik IY, Jacobs K. Regulation of blood glucose homeostasis during prolonged. Mol cells. 2007 Jan 1;23 (3):272-9.

[16] Shvarts VI, Kolberg B. Inflammation of adipose tissue (Part 5). The relationship with physiological insulin resistance. Problems of endocrinology. 2011 Dec 15;57 (6):64-70.

[17] Litwack G. Human biochemistry. Academic Press; 2017 Nov 9.

[18] Shepherd PR, Kahn BB. Glucose transporters and insulin action--implications for insulin resistance and diabetes mellitus. N Engl J Med. 1999 Jul 22;341 (4):248-57.

[19] Рецепция и внутриклеточные механизмы действия инсулина (часть 1) Н.Д. Тронько, Е.И Ковзун, В.В. Пушкарев, Л.К. Соколова, В.М. Пушкарев

[20] Shvarts VI, Kolberg B. Inflammation of adipose tissue (Part 5). The relationship with physiological insulin resistance. Problems of endocrinology. 2011 Dec 15;57 (6):64-70.

[21] Samuel VT, Petersen KF, Shulman GI. Lipid-induced insulin resistance: unravelling the mechanism. The Lancet. 2010 Jun 26;375 (9733):2267-77.

[22] Ткачук, В.А. and Воротников, А.В., 2014. Молекулярные механизмы развития резистентности к инсулину. *Сахарный диабет*, (2), pp.29-40.

[23] Escribano O, Beneit N, Rubio-Longás C, López-Pastor AR, Gómez-Hernández A. The role of insulin receptor isoforms in diabetes and its metabolic and vascular complications. Journal of diabetes research. 2017 Oct 19;2017.

[24]Шейбак ВМ. Синтез и секреция инсулина: роль катионов цинка. Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2015 (1 (49)):5-8.

[25] Ranasinghe P, Galappatthy P, Katulanda P, Jayawardena R, Pathiranage CD. Pharmacokinetics of Zinc in Pre-Diabetes: A Pilot Study. J Diabetes Metab Disord Control. 2018;5 (1):00131.

[26] Poudel RR, Bhusal Y, Tharu B, Kafle NK. Role of zinc in insulin regulation and diabetes. Journal of Social Health and Diabetes. 2017 Dec;5 (02):83-7.

[27] Seino S, Shibasaki T, Minami K. Dynamics of insulin secretion and the clinical implications for obesity and diabetes. The Journal of clinical investigation. 2011 Jun 1;121 (6):2118-25.

[28] Дедов ИИ, Смирнова ОМ, Кононенко ИВ. Новые представления о нарушении глюкозостимулированной секреции инсулина при развитии сахарного диабета 2 типа. Клинические последствия. Сахарный диабет. 2015;18 (3):23-31.

[29] Chandrashekar J, Hoon MA, Ryba NJ, Zuker CS. The receptors and cells for mammalian taste. Nature. 2006 Nov 16;444 (7117):288-94.

[30] Leturque A, Brot-Laroche E, Le Gall M. GLUT2 mutations, translocation, and receptor function in diet sugar managing. American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism. 2009 May;296 (5):E985-92.

[31] Mann E, Sunni M, Bellin MD. Secretion of insulin in response to diet and hormones. Pancreapedia: The Exocrine Pancreas Knowledge Base. 2020 Dec 23.

[31] Шейбак ВМ. Биохимические механизмы синтеза и секреции инсулина. Гепатология и гастроэнтерология. 2017;1 (1):22-7.

[33] Thorens B. GLUT2, glucose sensing and glucose homeostasis. Diabetologia. 2015 Feb;58 (2):221-32.

[34] Insulin Secretion Robert A. Ritzel,... Peter C. Butler, in Encyclopedia of Hormones, 2003

[35] Prentki M, Matschinsky FM, Madiraju SM. Metabolic signaling in fuel-induced insulin secretion. Cell metabolism. 2013 Aug 6;18 (2):162-85.

[36] Rorsman P, Renström E. Insulin granule dynamics in pancreatic beta cells. Diabetologia. 2003 Aug;46 (8):1029-45. doi: 10.1007/s00125-003-1153-1. Epub 2003 Jul 17. PMID: 12879249

[37] Chon S, Gautier JF. An update on the effect of incretin-based therapies on β-cell function and mass. *Diabetes Metab J.* 2016;40:99-114.

[38] Steiner KE, Mouton SM, Bowles CR, Williams PE, Cherrington AD. The relative importance of first – and second-phase insulin secretion in countering the action of glucagon on glucose turnover in the conscious dog. *Diabetes.* 1982;31:964-72.

[39] Oranskaia AN. Biphasic insulin analogs: their potential in the management of type 2 diabetes mellitus. Problems of Endocrinology. 2011 Aug 15;57 (4):48-55.

[40] *Shim W.S., Kim S.K., Kim H.J.* Decrement of postprandial insulin secretion determines the progressive nature of type-2 diabetes. Eur J Endocrinol 2006;155:4:615-622.

[41] Seino S., Bell G.I. Alternative splicing of human insulin receptor messenger RNA. Biochem. Biophys. Res. Commun. 1989;159:312–316.

[42] De Meyts P. The insulin receptor and its signal transduction network. Endotext [Internet]. 2016 Apr 27.

[43] Kasuga M. Structure and function of the insulin receptor – a personal perspective. Proceedings of the Japan Academy, Series B. 2019 Dec 11;95 (10):581-9.

[44] Ardon O, Procter M, Tvrdik T, Longo N, Mao R. Sequencing analysis of insulin receptor defects and detection of two novel mutations in INSR gene. Molecular Genetics and Metabolism Reports. 2014 Jan 1;1:71-84.

[45] Sue Chan, Insulin Receptor. xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference 2007, Pages 1-5

[46] Shestakova MV, Mayorov AY, Philippov YI, Ibragimova LI, Pekareva EV, Laptev DN, Glazunova AM. Russian national guidelines on insulin pump therapy and continuous glucose monitoring for diabetes mellitus patients. DRAFT. Problems of endocrinology. 2015 Nov 22;61 (6):55-78.

[47] Siddle K. Molecular basis of signaling specificity of insulin and IGF receptors: neglected corners and recent advances. Frontiers in endocrinology. 2012 Feb 28;3:34.

[48] Дедов ИИ, Ткачук ВА, Гусев НБ, Ширинский ВП, Воротников АВ, Кочегура ТН, Майоров АЮ, Шестакова МВ. Сахарный диабет 2 типа и метаболический синдром: молекулярные механизмы, ключевые сигнальные пути и определение биомишеней для новых лекарственных средств. Сахарный диабет. 2018;21 (5).

[49] Payankaulam S, Raicu AM, Arnosti DN. Transcriptional regulation of INSR, the insulin receptor gene. Genes. 2019 Dec;10 (12):984.

[50] Haeusler RA, McGraw TE, Accili D. Biochemical and cellular properties of insulin receptor signalling. Nature reviews Molecular cell biology. 2018 Jan;19 (1):31-44.

[51] Haeusler RA, McGraw TE, Accili D. Biochemical and cellular properties of insulin receptor signalling. Nature reviews Molecular cell biology. 2018 Jan;19 (1):31-44.

[52] Тронько МД, Соколова ЛК, Пушкарьов ВВ, Ковзун ОІ, Пушкарьов ВМ. Молекулярные механизмы патогенеза сахарного диабета и его осложнений

[53] Ni YG, Wang N, Cao DJ, Sachan N, Morris DJ, Gerard RD, Kuro-O M, Rothermel BA, Hill JA. FoxO transcription factors activate Akt and attenuate insulin signaling in heart by inhibiting protein phosphatases. Proc Natl Acad Sci U S A. 2007 Dec 18;104 (51):20517-22. doi: 10.1073/pnas.0610290104. Epub 2007 Dec 12. PMID: 18077353; PMCID: PMC2154463.

[54] Brognard J, Newton AC. PHLiPPing the switch on Akt and protein kinase C signaling. Trends Endocrinol Metab. 2008 Aug;19 (6):223-30. doi: 10.1016/j.tem.2008.04.001. Epub 2008 May 27. PMID: 18511290; PMCID: PMC2963565.

[55] Andreozzi F, Procopio C, Greco A, Mannino GC, Miele C, Raciti GA, Iadicicco C, Beguinot F, Pontiroli AE, Hribal ML, Folli F, Sesti G. Increased levels of the

Akt-specific phosphatase PH domain leucine – rich repeat protein phosphatase (PHLPP)-1 in obese participants are associated with insulin resistance. Diabetologia. 2011 Jul;54 (7):1879-87

[56] Fuhler GM, Brooks R, Toms B, Iyer S, Gengo EA, Park MY, Gumbleton M, Viernes DR, Chisholm JD, Kerr WG. Therapeutic potential of SH2 domain-containing inositol-5′-phosphatase 1 (SHIP1) and SHIP2 inhibition in cancer. Molecular medicine. 2012 Jan;18 (1):65-75.

[57] Sharma PM, Son HS, Ugi S, Ricketts W, Olefsky JM. Mechanism of SHIP-mediated inhibition of insulin-and platelet-derived growth factor-stimulated mitogen-activated protein kinase activity in 3T3-L1 adipocytes. Molecular Endocrinology. 2005 Feb 1;19 (2):421-30.

[58] Carracedo A, Pandolfi PP. The PTEN–PI3K pathway: of feedbacks and cross-talks. Oncogene. 2008 Sep;27 (41):5527-41.

[59] Yehia L, Eng C. 65 YEARS OF THE DOUBLE HELIX: one gene, many endocrine and metabolic syndromes: PTEN-opathies and precision medicine. Endocrine – related Cancer. 2018 Aug 1;25 (8):T121-40.

[60] Holt LJ, Siddle K. Grb10 and Grb14: enigmatic regulators of insulin action–and more?. Biochemical Journal. 2005 Jun 1;388 (2):393-406.

[61] Plasschaert RN, Bartolomei MS. Tissue-specific regulation and function of Grb10 during growth and neuronal commitment. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2015 Jun 2;112 (22):6841-7.

[62] García–Palmero I, Pompas-Veganzones N, Villalobo E, Gioria S, Haiech J, Villalobo A. The adaptors Grb10 and Grb14 are calmodulin-binding proteins. FEBS letters. 2017 Apr;591 (8):1176-86.

[63] Duncan SA, Baganizi DR, Sahu R, Singh SR, Dennis VA. SOCS proteins as regulators of inflammatory responses induced by bacterial infections: a review. Frontiers in microbiology. 2017 Dec 12;8:2431.

[64] Rawlings JS, Rosler KM, Harrison DA. The JAK/STAT signaling pathway. Journal of cell science. 2004 Mar 15;117 (8):1281-3.

[65] Li Y, Zhu D, Hou L, Hu B, Xu M, Meng X. TRB3 reverses chemotherapy resistance and mediates crosstalk between endoplasmic reticulum stress and AKT signaling pathways in MHCC97H human hepatocellular carcinoma cells. Oncology letters. 2018 Jan 1;15 (1):1343-9.

[66] Borsting E, Patel SV, Declèves AE, Lee SJ, Rahman QM, Akira S, Satriano J, Sharma K, Vallon V, Cunard R. Tribbles homolog 3 attenuates mammalian target of

rapamycin complex-2 signaling and inflammation in the diabetic kidney. Journal of the american society of nephrology. 2014 Sep 1;25 (9):2067-78.

[67] Prudente S, Sesti G, Pandolfi A, Andreozzi F, Consoli A, Trischitta V. The mammalian tribbles homolog TRIB3, glucose homeostasis, and cardiovascular diseases. Endocrine reviews. 2012 Aug 1;33 (4):526-46.

[68] Chakraborty A, Koldobskiy MA, Bello NT, Maxwell M, Potter JJ, Juluri KR, Maag D, Kim S, Huang AS, Dailey MJ, Saleh M. Inositol pyrophosphates inhibit Akt signaling, thereby regulating insulin sensitivity and weight gain. Cell. 2010 Dec 10;143 (6):897-910.

[69] Manning BD. Insulin signaling: inositol phosphates get into the Akt. Cell. 2010 Dec 10;143 (6):861-3.

[70] Moller DE, Flier JS. Insulin resistance–mechanisms, syndromes, and implications. New England Journal of Medicine. 1991 Sep 26;325 (13):938-48.

[71] Hansen B, Shafrir E, editors. Insulin resistance and insulin resistance syndrome. CRC Press; 2013 Aug 29.

[72] Radziuk J. Insulin sensitivity and its measurement: structural commonalities among the methods. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2000 Dec 1;85 (12):4426-33.

[73] Muniyappa R, Lee S, Chen H, Quon MJ. Current approaches for assessing insulin sensitivity and resistance in vivo: advantages, limitations, and appropriate usage. American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism. 2008 Jan;294 (1):E15-26.

[74] Ighbariya A, Weiss R. Insulin resistance, prediabetes, metabolic syndrome: what should every pediatrician know? Journal of clinical research in pediatric endocrinology. 2017 Dec;9 (Suppl 2):49.

[75] Gardner DG, Shoback DM. Greenspan's basic and clinical endocrinology. McGraw-Hill Education; 2017.

[76] Дудинская ЕН, Ткачева ОН, Стражеско ИД, Акашева ДУ. Роль инсулинорезистентности и её коррекции в процессах сосудистого старения. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2013;9 (2):163-70.

[77] O'Dea K. Overview of the thrifty genotype hypothesis. Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition. 1995 Dec 1;4:339-40.

[78] Макишева РТ. Адаптивный смысл инсулинорезистентности. Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016;10 (1):60-7.

[79] Reaven G.M. Role of Insulin Resistance in Human Disease. *Diabetes.* 1988;37:1595–1607. doi: 10.2337/diab.37.12.1595.

[80] Gallagher E.J., LeRoith D., Karnieli E. The metabolic syndrome – From insulin resistance to obesity and diabetes. *Endocrinol. Metab. Clin. N. Am.* 2008;37:559–579. doi: 10.1016/j.ecl.2008.05.002.

[81] Пашенцева А, Вербовой АФ, Шаронова ЛА. Инсулинорезистентность в терапевтической клинике. Ожирение и метаболизм. 2017;14 (2):9-17.

[82] Квиткова ЛВ, Еленская ТС, Благовещенская ОП. Инсулинорезистентность и факторы, ее определяющие. Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2008;80 (5):12-6.

[83] Freeman AM, Pennings N. Insulin Resistance. 2021 Jul 10. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan–. PMID: 29939616.

[84] Van der Aa MP, Fazeli Farsani S, Knibbe CA, De Boer A, Van Der Vorst MM. Population-based studies on the epidemiology of insulin resistance in children. Journal of diabetes research. 2015 Jan 1;2015.

[85] Fahed M, Abou Jaoudeh MG, Merhi S, Mosleh JM, Ghadieh R, Al Hayek S, El Hayek Fares JE. Evaluation of risk factors for insulin resistance: a cross sectional study among employees at a private university in Lebanon. BMC endocrine disorders. 2020 Dec;20 (1):1

[86] Балаболкин МИ. Инсулинорезистентность и ее значение в патогенезе нарушений углеводного обмена и сахарного диабета типа 2. Сахарный диабет. 2002 (1):12-20.

[87] Bonora E, Kiechl S, Willeit J, Oberhollenzer F, Egger G, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC, Muggeo M. Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders: the Bruneck Study. Diabetes. 1998 Oct 1;47 (10):1643-9.

[88] Boucher J, Kleinridders A, Kahn CR. Insulin receptor signaling in normal and insulin – resistant states. Cold Spring Harbor perspectives in biology. 2014 Jan 1;6 (1):a009191.

[89] Virkamäki A, Ueki K, Kahn CR. Protein–protein interaction in insulin signaling and the molecular mechanisms of insulin resistance. The Journal of clinical investigation. 1999 Apr 1;103 (7):931-43.

[90] Baroni MG, D'Andrea MP, Montali A, Pannitteri G, Barilla F, Campagna F, Mazzei E, Lovari S, Seccareccia F, Campa PP, Ricci G. A common mutation of the insulin receptor substrate-1 gene is a risk factor for coronary artery disease. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. 1999 Dec;19 (12):2975-80.

[91] Cheung LW, Walkiewicz KW, Besong TM, Guo H, Hawke DH, Arold ST, Mills GB. Regulation of the PI3K pathway through a p85α monomer – homodimer equilibrium. Elife. 2015 Jul 29;4:e06866.

[92] Laukkanen O, Pihlajamäki J, Lindström J, Eriksson J, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, Keinänen-Kiukaanniemi S, Tuomilehto J, Uusitupa M, Laakso M. Common polymorphisms in the genes regulating the early insulin signalling pathway: effects on weight change and the conversion from impaired glucose tolerance to Type 2 diabetes. Diabetologia. 2004 May;47 (5):871-7.

[93] Gutierrez – repiso C, Ho-Plagaro A, Santiago-Fernandez C, Garcia-Serrano S, Rodríguez-Pacheco F, Valdes S, Garrido-Sanchez L, Rodríguez-Díaz C, López-Gómez C, Moreno – ruiz FJ, Alcain-Martinez G, Gautier-Stein A, Mithieux G, Garcia-Fuentes E. Jejunal Insulin Signalling Is Increased in Morbidly Obese Subjects with High Insulin Resistance and Is Regulated by Insulin and Leptin. J Clin Med. 2020 Jan 10;9 (1):196.

[94] Kushi R, Hirota Y, Ogawa W. Insulin resistance and exaggerated insulin sensitivity triggered by single-gene mutations in the insulin signaling pathway. Diabetol Int. 2020 Jul 15;12 (1):62-67.

[95] Gao Y, Su P, Wang C, Zhu K, Chen X, Liu S, He J. The role of PTEN in chronic growth hormone-induced hepatic insulin resistance. PLoS One. 2013 Jun 28;8 (6):e68105.

[96] Казубская ТП. Рак щитовидной железы: генетическая обусловленость, гетерогенность, молекулярные маркеры диагностики. Практическая онкология. 2014;15 (3):134-42.

[97] Yehia L, Eng C. 65 YEARS OF THE DOUBLE HELIX: one gene, many endocrine and metabolic syndromes: PTEN-opathies and precision medicine. Endocrine – related Cancer. 2018 Aug 1;25 (8):T121-40.

[98] da Costa RM, Neves KB, Mestriner FL, Louzada-Junior P, Bruder-Nascimento T, Tostes RC. TNF-α induces vascular insulin resistance via positive modulation of PTEN and decreased Akt/eNOS/NO signaling in high fat diet-fed mice. Cardiovasc Diabetol. 2016 Aug 25;15 (1):119.

[99] Taniguchi CM, Emanuelli B, Kahn CR. Critical nodes in signalling pathways: insights into insulin action. Nat Rev Mol Cell Biol. 2006;7:85–96

[100] Horowitz JF, Klein S. Whole body and abdominal lipolytic sensitivity to epinephrine is suppressed in upper body obese women. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2000 Jun;278 (6):E1144-52.

[101] Lyon CJ, Law RE, Hsueh WA. Minireview: adiposity, inflammation, and atherogenesis. Endocrinology. 2003 Jun 1;144 (6):2195-200.

[102] Könner AC, Brüning JC. Selective insulin and leptin resistance in metabolic disorders. Cell metabolism. 2012 Aug 8;16 (2):144-52.

[103] Schenk S, Saberi M, Olefsky JM. Insulin sensitivity: modulation by nutrients and inflammation. The Journal of clinical investigation. 2008 Sep 2;118 (9):2992-3002.

[104] Романцова ТИ, Сыч ЮП. Иммунометаболизм и метавоспаление при ожирении. Ожирение и метаболизм. 2019;16 (4):3-17.

[105] Hotamisligil GS. Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders. Nature. 2017 Feb 8;542 (7640):177-185. doi: 10.1038/nature21363. PMID: 28179656.

[106] Blouin CM, Prado C, Takane KK, Lasnier F, Garcia-Ocana A, Ferré P, Dugail I, Hajduch E. Plasma membrane subdomain compartmentalization contributes to distinct mechanisms of ceramide action on insulin signaling. Diabetes. 2010 Mar 1;59 (3):600-10.

[107] Holland WL, Brozinick JT, Wang LP, Hawkins ED, Sargent KM, Liu Y, Narra K, Hoehn KL, Knotts TA, Siesky A, Nelson DH. Inhibition of ceramide synthesis ameliorates glucocorticoid-, saturated-fat-, and obesity-induced insulin resistance. Cell metabolism. 2007 Mar 7;5 (3):167-79.

[108] Kahn BB, Flier JS. Obesity and insulin resistance. The Journal of clinical investigation. 2000 Aug 15;106 (4):473-81.

[109] Osborn O, Olefsky JM. The cellular and signaling networks linking the immune system and metabolism in disease. Nature medicine. 2012 Mar;18 (3):363-74.

[110] Шварц В. Воспаление жировой ткани. Часть 1. Морфологические и функциональные проявления. Проблемы эндокринологии. 2009 Aug 15;55 (4):44-9.

[111] Dela Peña A, Leclercq I, Field J, George J, Jones B, Farrell G. NF-kappaB activation, rather than TNF, mediates hepatic inflammation in a murine dietary model of steatohepatitis. Gastroenterology. 2005 Nov;129 (5):1663-74.

[112] Шварц ВЯ. Воспаление жировой ткани (часть 4). Ожирение-новое инфекционное заболевание? (обзор литературы). Проблемы эндокринологии. 2011;57 (5):63-71.

[113] Lin JH, Walter P, Yen TB. Endoplasmic reticulum stress in disease pathogenesis. Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis.. 2008 Feb 28;3:399-425.

[114] Cao SS, Kaufman RJ. Endoplasmic reticulum stress and oxidative stress in cell fate decision and human disease. Antioxidants & redox signaling. 2014 Jul 20;21 (3):396-413.

[115] Betteridge DJ. What is oxidative stress?. Metabolism. 2000 Feb 1;49 (2):3-8.

[116] Рыбакова АА, Платонова НМ, Трошина ЕА. Оксидативный стресс и его роль в развитии аутоиммунных заболеваний щитовидной железы. Проблемы эндокринологии. 2019;65 (6):451-7.

[117] Pizzino G, Irrera N, Cucinotta M, Pallio G, Mannino F, Arcoraci V, Squadrito F, Altavilla D, Bitto A. Oxidative stress: harms and benefits for human health. Oxidative medicine and cellular longevity. 2017 Oct;2017.

[118] Chang YC, Chuang LM. The role of oxidative stress in the pathogenesis of type 2 diabetes: from molecular mechanism to clinical implication. American journal of translational research. 2010;2 (3):316.

[119] Ametov AS, Solov'eva OL. Oxidative stress in type 2 diabetes mellitus and methods for its correction. Problems of Endocrinology. 2011 Dec 15;57 (6):52-6.

[120] Kalmykova ZA, Kononenko IV, Smirnova OM, Shestakova MV. Signaling pathways of β-cell death in type 2 diabetes mellitus: the role of innate immunity. Diabetes mellitus. 2020 Jun 26;23 (2):174-84.

[121] Ma J, Hart GW. Protein O-GlcNAcylation in diabetes and diabetic complications. Expert review of proteomics. 2013 Aug 1;10 (4):365-80.

[122] Riboulet-Chavey A, Pierron A, Durand I, Murdaca J, Giudicelli J, Van Obberghen E. Methylglyoxal impairs the insulin signaling pathways independently of the formation of intracellular reactive oxygen species. Diabetes. 2006 May 1;55 (5):1289-99.

[123] Тронько НД, Ковзун ЕИ, Пушкарев ВВ, Соколова ЛК, Пушкарев ВМ. Рецепция и внутриклеточные механизмы действия инсулина (часть 2). Ендокринологія. 2018 (23, № 4):341-55.

[124] Cassese A, Esposito I, Fiory F, Barbagallo AP, Paturzo F, Mirra P, Ulianich L, Giacco F, Iadicicco C, Lombardi A, Van Obberghen E. In skeletal muscle advanced glycation end products (AGEs) inhibit insulin action and induce the formation of multimolecular complexes including the receptor for AGEs. Journal of Biological Chemistry. 2008 Dec 26;283 (52):36088-99.

[125] Newsholme P, Krause M. Nutritional regulation of insulin secretion: implications for diabetes. The Clinical Biochemist Reviews. 2012 May;33 (2):35.

[126] Groop LC, Widen E, Ferrannini E. Insulin resistance and insulin deficiency in the pathogenesis of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: errors of metabolism or of methods?. Diabetologia. 1993 Dec;36 (12):1326-1331.

[127] Чазова ИЕ, Мычка ВБ, Кисляк ОА, Кузнецова ИВ, Литвин АЮ, Шестакова МВ. Диагностика и лечение метаболического синдрома. Российские рекомендации (второй пересмотр). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009;8 (6 S2):1-29.

[128] Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. Diabet Med. 1998 Jul;15 (7):539-53.

[129] Творогова МГ, Яськова КН, Мычка ВБ, Чазова ИЕ. Инсулинорезистентность и методы ее диагностики. Лабораторная медицина. 2003;6:48-52.

[130] Duseja A, Thumburu KK, Das A, Dhiman RK, Chawla YK, Bhadada S, Bhansali A. Insulin tolerance test is comparable to homeostasis model assessment for insulin resistance in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Indian Journal of Gastroenterology. 2007 Jul 1;26 (4):170.

[131] Simsek Y, Karaca Z, Diri H, Tanriverdi F, Unluhizarci K, Kelestemur F. Is biochemical hypoglycemia necessary during an insulin tolerance test?. Archives of Endocrinology and Metabolism. 2020 Mar 13;64:82-8.

[132] Bergman RN, Finegood DT, Ader M. Assessment of insulin sensitivity in vivo. Endocrine reviews. 1985 Jan 1;6 (1):45-86.

[133] DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism. 1979 Sep 1;237 (3):E214.

[134] Brown AE, Walker M. Genetics of insulin resistance and the metabolic syndrome. Current cardiology reports. 2016 Aug;18 (8):1-8.

[135] Ferrannini E. Physiological and metabolic consequences of obesity. Metabolism. 1995 Sep;44 (9 Suppl 3):15-7.

[136] Roytberg GE, Dorosh JV, Sharkhun OO, Ushakova TI, Trubino EA. New metabolic index use potentialities in evaluation of insulin resistance in clinical practice. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2014 Jan 1;10 (3):264-74.

[137] Hahn RG, Ljunggren S, Larsen F, Nyström T. A simple intravenous glucose tolerance test for assessment of insulin sensitivity. Theoretical Biology and Medical Modelling. 2011 Dec;8 (1):1-0.

[138] Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, Quon MJ. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2000 Jul 1;85 (7):2402-10.

[139] Falk RS, Tretli S, Paulsen JE, Sandvik L, Erikssen J, Heir T. Response to intravenous glucose-tolerance test and risk of cancer: a long-term prospective cohort study. EBioMedicine. 2017 Jul 1;21:117-22.

[140] Чазова ИЕ, Мычка ВБ, Кисляк ОА, Кузнецова ИВ, Литвин АЮ, Шестакова МВ. Диагностика и лечение метаболического синдрома. Российские рекомендации (второй пересмотр). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009;8 (6 S2):1-29.

[141] World Health Organization. Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy. World Health Organization; 2013.

[142] Eyth E, Basit H, Smith CJ. Glucose tolerance test. StatPearls [Internet]. 2020 Aug 11.

[143] Мисникова ИВ, Древаль АВ, Губкина ВА, Ковалева ЮА. Алгоритм диагностики сахарного диабета 2-го типа и контроль углеводного обмена: пособие для врачей. М.: ГБУЗ МОНИКИ. 2015.

[144] Древаль АВ, Мисникова ИВ, Барсуков ИА, Пончакова ГВ, Кузнецов АВ. Распространенность сахарного диабета 2 типа и других нарушений углеводного обмена в зависимости от критериев диагностики. Сахарный диабет. 2010 (1):116-21.

[145] Tara M. Wallace, Jonathan C. Levy, David R. Matthews; Use and Abuse of HOMA Modeling. *Diabetes Care* 1 June 2004; 27 (6): 1487–1495

[146] Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. Diabetes care. 2004 Jun 1;27 (6):1487-95.

[147]Васюкова ОВ, Витебская АВ. Инсулинорезистентность при ожирении у детей: спорность оценки. Проблемы эндокринологии. 2009 Jun 15;55 (3):8-12.

[148] Esteghamati A, Ashraf H, Khalilzadeh O, Zandieh A, Nakhjavani M, Rashidi A, Haghazali M, Asgari F. Optimal cut-off of homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) for the diagnosis of metabolic syndrome: third national surveillance of risk factors of non-communicable diseases in Iran (SuRF-NCD-2007). Nutrition & metabolism. 2010 Dec;7 (1):1-8.

[149] Cooper DS, Ladenson PW. The Thyroid Gland In: Gardner DG, Shoback D. eds. *Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology, 10e*, McGraw-Hill; New York, NY, 2018.

[150 Ortiga-Carvalho TM, Sidhaye AR, Wondisford FE. Thyroid hormone receptors and resistance to thyroid hormone disorders. *Nat Rev Endocrinol* 2014; 10: 582–591

[151] Hönes GS, Rakov H, Logan J, et al. Noncanonical thyroid hormone signaling mediates cardiometabolic effects in vivo. *Proc Natl Acad Sci* 2017; 26; 114: E11323–E11332.

[152] Brenta G. Why can insulin resistance be a natural consequence of thyroid dysfunction?. Journal of Thyroid Research. 2011 Oct;2011.

[153] Cicatiello AG, Di Girolamo D, Dentice M. Metabolic effects of the intracellular regulation of thyroid hormone: old players, new concepts. Frontiers in Endocrinology. 2018 Sep 11;9:474.

[154] Brenta G. Diabetes and thyroid disorders. The British Journal of Diabetes & Vascular Disease. 2010 Jul;10 (4):172-7.

[155] Torrance CJ, deVente JE, Jones JP, Dohm GL. Effects of thyroid hormone on GLUT4 glucose transporter gene expression and NIDDM in rats. Endocrinology. 1997 Mar 1;138 (3):1204-14.

[156] Vanderpump MP. The epidemiology of thyroid disease. British medical bulletin. 2011 Sep 1;99 (1).

[157] Pemayun TG. Current diagnosis and management of thyroid nodules. Acta Medica Indonesiana. 2017 May 10;48 (3):247-57.

[158] Andrioli M, Carzaniga C, Persani L. Standardized ultrasound report for thyroid nodules: the endocrinologist's viewpoint. European Thyroid Journal. 2013;2 (1):37-48.

[159] Holzer K, Bartsch DK. Nodular goiter. Der Chirurg; Zeitschrift fur Alle Gebiete der Operativen Medizen. 2020 Sep 1;91 (9):712-9.

[160] Turcios S, Lence-Anta JJ, Santana JL, Pereda CM, Velasco M, Chappe M, Infante I, Bustillo M, García A, Clero E, Maillard S. Thyroid volume and its relation to anthropometric measures in a healthy cuban population. European thyroid journal. 2015 Mar 1;4 (1):55-61.

[161] Kung AW, Chau MT, Lao TT, Tam SC, Low LC. The effect of pregnancy on thyroid nodule formation. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2002 Mar 1;87 (3):1010-4.

[162] Czarnywojtek A, Zgorzalewicz-Stachowiak M, Czarnocka B, Sawicka-Gutaj N, Gut P, Krela-Kazmierczak I, Ruchala M. Effect of lithium carbonate on the function of the thyroid gland: Mechanism of action and clinical implications. J Physiol Pharmacol. 2020 Apr 1;71 (2).

[163] Fröhlich E, Wahl R. Microbiota and Thyroid Interaction in Health and Disease. Trends Endocrinol Metab. 2019 Aug;30 (8):479-490.

[164] Ihnatowicz P, Drywień M, Wątor P, Wojsiat J. The importance of nutritional factors and dietary management of Hashimoto's thyroiditis. Ann Agric Environ Med. 2020 Jun 19;27 (2):184-193.

[165] Chailurkit L.O., Aekplakorn W., Ongphiphadhanakul B. High vitamin D status in younger individuals is associated with low circulatingthyrotropin. *Thyroid.* 2013;23:25–30.

[166] Mansorian B., Attari M.M.A., Vahabzadeh D., Mohebbi I. Serum vitamin D level and its relation to thyroid hormone, blood sugar and lipid profiles in Iranian sedentary work staff. *Nutr. Hosp.* 2018;35:1107–1114. doi: 10.20960/nh.1719

[166]Talebi S., Ghaedi E., Sadeghi E., Mohammadi H., Hadi A., Clark C.C.T., Askari G. Trace element status and hypothyroidism: A systematic review and meta-analysis. *Biol. Trace Elem. Res.* 2020;197:1–14.

[167] Fu J., Yang A., Zhao J., Zhu Y., Gu Y., Xu Y., Chen D. The relationship between iron level and thyroid function during the first trimester of pregnancy: A cross-sectional study in Wuxi, China. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2017;43:148–152.

[168] Katagiri R., Yuan X., Kobayashi S., Sasaki S. Effect of excess iodine intake on thyroid diseases in different populations: A systematic review and meta-analyses including observational studies. *PLoS ONE.* 2017;12:e0173722.

[169] Gore A.C., Chappell V.A., Fenton S.E., Flaws J.A., Nadal A., Prins G.S., Toppari J., Zoeller R.T. EDC-2: The endocrine society's second scientific statement on endocrine-disrupting chemicals. *Endocr. Rev.* 2015;36:E1–E150.

[170] Babić Leko M, Gunjača I, Pleić N, Zemunik T. Environmental Factors Affecting Thyroid-Stimulating Hormone and Thyroid Hormone Levels. Int J Mol Sci. 2021 Jun 17;22 (12):6521.

[170] Крутиков ЕС, Цветков ВА, Глушко АС, Базь МА. Структурно-функциональные нарушения щитовидной железы у больных сахарным диабетом 2-го типа. Таврический медико-биологический вестник. 2013 (16, № 3 (3)):71-3.

[171] Wang C. The relationship between type 2 diabetes mellitus and related thyroid diseases. Journal of diabetes research. 2013 Oct;2013.

[172] Simsir IY, Cetinkalp S, Kabalak T. Review of factors contributing to nodular goiter and thyroid carcinoma. Medical Principles and Practice. 2020;29 (1):1-5.

[173] Xiao Y, Mao J, Mao X, Wang Q, Li X, Chen G, Guo L, Huang H, Mu Y, Xu S, Liu C. Metabolic syndrome and its components are associated with thyroid volume in adolescents. BMC Endocr Disord. 2021 Aug 28;21 (1):176.

[174] Yin DT, He H, Yu K, Xie J, Lei M, Ma R, Li H, Wang Y, Liu Z. The association between thyroid cancer and insulin resistance, metabolic syndrome and its components: A systematic review and meta-analysis. Int J Surg. 2018 Sep;57:66-75.

[175] Wolffenbuttel BHR, Wouters HJCM, Slagter SN, et al. Thyroid function and metabolic syndrome in the population-based LifeLines cohort study. *BMC Endocrine Disorders* 2017; 17: 65.

[176] Kapadia KB, Bhatt PA, Shah JS. Association between altered thyroid state and insulin resistance. Journal of pharmacology & pharmacotherapeutics. 2012 Apr;3 (2):156.

[177] Kushchayeva YS, Kushchayev SV, Startzell M, Cochran E, Auh S, Dai Y, Lightbourne M, Skarulis M, Brown RJ. Thyroid abnormalities in patients with

extreme insulin resistance syndromes. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2019 Jun;104 (6):2216-28.

[178] Keşkek ŞÖ, Kırım S, Kaya R, Canataroğlu A. The effects of thyroid dysfunctions on insulin resistance in patients with hepatosteatosis. Advances in Clinical and Experimental Medicine: Official Organ Wroclaw Medical University. 2014 Nov 1;23 (6):913-8.

[179] Вербовой АФ, Долгих ЮА, Косарева ОВ, Шаронова ЛА, Цанава ИА. Инсулинорезистентность и тиреоидные гормоны. Фарматека. 2017 (5):91-5.

[180] Tang Y, Yan T, Wang G, Chen Y, Zhu Y, Jiang Z, Yang M, Li C, Li Z, Yu P, Wang S. Correlation between insulin resistance and thyroid nodule in type 2 diabetes mellitus. International journal of endocrinology. 2017 Oct 12;2017.

[181] Heidari Z, Mashhadi MA, Nosratzehi S. Insulin resistance in patients with benign thyroid nodules. Archives of Iranian Medicine. 2015 Sep 1;18 (9):0-.

[182] Ayturk S, Gursoy A, Kut A, Anil C, Nar A, Tutuncu NB. Metabolic syndrome and its components are associated with increased thyroid volume and nodule prevalence in a mild-to-moderate iodine-deficient area. European Journal of endocrinology. 2009 Oct 1;161 (4):599.

[183] Rezzonico J, Rezzonico M, Pusiol E, Pitoia F, Niepomniszcze H. Introducing the thyroid gland as another victim of the insulin resistance syndrome. Thyroid. 2008 Apr 1;18 (4):461-4.

[184] Бобрик МИ. Взаимное влияние тиреоидного и углеводного обмена. Парадигмы и парадоксы. Международный эндокринологический журнал. 2015 (3 (67)):127-32.

[185] Tang Y, Yan T, Wang G, Chen Y, Zhu Y, Jiang Z, Yang M, Li C, Li Z, Yu P, Wang S. Correlation between insulin resistance and thyroid nodule in type 2 diabetes mellitus. International journal of endocrinology. 2017 Oct 12;2017.

[186] Tsatsoulis A. The role of insulin resistance/hyperinsulinism on the rising trend of thyroid and adrenal nodular disease in the current environment. Journal of Clinical Medicine. 2018 Mar;7 (3):37.

[187] Buscemi S, Massenti FM, Vasto S, Galvano F, Buscemi C, Corleo D, Barile AM, Rosafio G, Rini N, Giordano C. Association of obesity and diabetes with thyroid nodules. Endocrine. 2018 May;60 (2):339-47.

[188] Layegh P, Asadi A, Jangjoo A, Layegh P, Nematy M, Salehi M, Shamsian A, Ranjbar G. Comparison of thyroid volume, TSH, free t4 and the prevalence of thyroid nodules in obese and non-obese subjects and correlation of these parameters with insulin resistance status. Caspian Journal of Internal Medicine. 2020 May;11 (3):278.

[189] Sousa PA, Vaiman M, Carneiro JR, Guimarães L, Freitas H, Pinheiro MF, et al.. Prevalence of goiter and thyroid nodular disease in patients with class III obesity. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. (2013) 57:120–5.

[190] Biondi, Bernadette. "Thyroid and obesity: an intriguing relationship." (2010): 3614-3617.

[191] Sari, R., Balci, M. K., Altunbas, H., & Karayalcin, U. The effect of body weight and weight loss on thyroid volume and function in obese women. *Clinical endocrinology*, 2003, *59* (2), 258-262.

[192] Osborn O, Olefsky JM. The cellular and signaling networks linking the immune system and metabolism in disease. Nature medicine. 2012 Mar;18 (3):363-74.

[193] Bjornstad P, Eckel RH. Pathogenesis of lipid disorders in insulin resistance: a brief review. Current diabetes reports. 2018 Dec;18 (12):1-8.

[194] Gómez-Sámano MÁ, Cuevas – ramos D, Mehta R, Brau-Figueroa H, Meza-Arana CE, Gulias-Herrero A. Association of alanine aminotransferase levels (ALT) with the Hepatic Insulin Resistance Index (HIRI): a cross-sectional study. BMC endocrine disorders. 2012 Dec;12 (1):1-9.

[195] Zhao L, Cheng J, Chen Y, Li Q, Han B, Chen Y, Xia F, Chen C, Lin D, Yu X, Wang N. Serum alanine aminotransferase/aspartate aminotransferase ratio is one of the best markers of insulin resistance in the Chinese population. Nutrition & metabolism. 2017 Dec;14 (1):1-9.

[196] Prager R, Wallace P, Olefsky JM. Hyperinsulinemia does not compensate for peripheral insulin resistance in obesity. Diabetes. 1987 Mar 1;36 (3):327-34.

[197] Olechnowicz J, Tinkov A, Skalny A, Suliburska J. Zinc status is associated with inflammation, oxidative stress, lipid, and glucose metabolism. The Journal of Physiological Sciences. 2018 Jan;68 (1):19-31.

[198] Yang M, Liu R, Li S, Luo Y, Zhang Y, Zhang L, Liu D, Wang Y, Xiong Z, Boden G, Chen S. Zinc-α2-glycoprotein is associated with insulin resistance in humans and is regulated by hyperglycemia, hyperinsulinemia, or liraglutide administration: cross-sectional and interventional studies in normal subjects, insulin – resistant subjects, and subjects with newly diagnosed diabetes. Diabetes care. 2013 May 1;36 (5):1074-82.

[199] Ortega RM, Rodríguez – rodríguez E, Aparicio A, Jiménez AI, López-Sobaler AM, González – rodríguez LG, Andrés P. Poor zinc status is associated with increased risk of insulin resistance in Spanish children. British journal of nutrition. 2012 Feb;107 (3):398-404.

[200] Hashemipour M, Kelishadi R, Shapouri J, Sarrafzadegan N, Amini M, Tavakoli N, Movahedian-Attar A, Mirmoghtadaee P, Poursafa P. Effect of zinc supplementation

on insulin resistance and components of the metabolic syndrome in prepubertal obese children. Hormones. 2009 Oct;8 (4):279-85.

[201] Guler I, Himmetoglu O, Turp A, Erdem A, Erdem M, Onan MA, Taskiran C, Taslipinar MY, Guner H. Zinc and homocysteine levels in polycystic ovarian syndrome patients with insulin resistance. Biological trace element research. 2014 Jun;158 (3):297-304.

[202] Suliburska J, Cofta S, Gajewska E, Kalmus G, Sobieska M, Samborski W, Krejpcio Z, Drzymala-Czyz S, Bogdanski P. The evaluation of selected serum mineral concentrations and their association with insulin resistance in obese adolescents. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2013 Sep 1;17 (17):2396-400.

[203] Du FM, Kuang HY, Duan BH, Liu DN, Yu XY. Effects of thyroid hormone and depression on common components of central obesity. Journal of International Medical Research. 2019 Jul;47 (7):3040-9.

[204] Freeman AM, Pennings N. Insulin Resistance. 2021 Nov 15. In: StatPearls [Internet].

[205] Czech MP. Insulin action and resistance in obesity and type 2 diabetes. Nat Med. 2017 Jul 11;23 (7):804-814.

[206] Lennerz B, Lennerz JK. Food addiction, high-glycemic-index carbohydrates, and obesity. *Clin Chem* 2018;64:64-71. 10.1373/clinchem.

[207] Chen W, Obermayer-Pietsch B, Hong JB, et al.. Acne-associated syndromes: models for better understanding of acne pathogenesis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 25: 637-46.

[208] Napolitano M, Megna M, Monfrecola G. Insulin resistance and skin diseases. The Scientific World Journal. 2015 Jan 1;2015.

[209] Escobar-Morreale HF, Carmina E, Dewailly D, et al. Epidemiology, diagnosis and management of hirsutism: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Human Reproduction Update.* 2013;19:207

[210] Sachdeva S. Hirsutism: evaluation and Treatment. *Indian J Dermatol.* 2010;555:3–7.

[211] Carvalho C., Cardoso S.M., Correira S.C., Moreira P.I. Tortuous paths of insulin signaling and mitochondria in Alzheimer's disease. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2019;1128:161–183.

[212] Arnold S.E., Arvanitakis Z., Macauley – rambach S.L., Koenig A.M., Wang H.-Y., Ahima R.S., Craft S., Gandy S., Buettner C., Stoeckel L.E., et al. Brain insulin resistance in type 2 diabetes and Alzheimer disease: Concepts and conundrums. *Nat. Rev. Neurol.* 2018;14:168–181.

[213] Kullmann S., Heni M., Hallschmid M., Fritsche A., Preissl H., Haring H.U. Brain insulin resistance at the crossroad of metabolic and cognitive disorders in humans. *Physiol. Rev.* 2016;96:1169–1209.

[214] Jirakran, K., Vasupanrajit, A., Tunvirachaisakul, C., Kubera, M., & Maes, M. (2023). Major depression, suicidal behaviors and neuroticism are pro-atherogenic states driven by lowered reverse cholesterol transport. *medRxiv*, 2023-02.

[215] Tamaoki M, Honda I, Nakanishi K, Cheam S, Okawada M, Sakakibara H. Prevalence of Metabolic Syndrome and Its Components in Urban Cambodia: A Cross-Sectional Study. J Epidemiol Glob Health. 2022 Sep;12 (3):224-231.

[216] Demir AK, Şahin Ş, Kaya SU, Bütün İ, Çıtıl R, Önder Y, Taşlıyurt T, Demir O, Deveci K, Kutlutürk F. Prevalence of insulin resistance and identifying HOMA1-IR and HOMA2-IR indexes in the Middle Black Sea region of Turkey. Afr Health Sci. 2020 Mar;20 (1):277-286.

თემის ირგვლივ გამოქვეყნებული სტატიების სია:

1) Lomtadze, N., Giorgadze, E., Janjgava, S., Kacharava, T., & Taboridze, I. (2023). " The relationship between Insulin Resistance and Thyroid Volume in Georgia". *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders Drug Targets*.
2) Lomtadze, N., Giorgadze, E., Janjgava, S., & Kacharava, T. (2023). Correlation of hyperinsulinemia with diseases of the gastrointestinal tract and the level of electrolytes in blood serum. *Scientific journal „SPECTRI "*, *1*.
3) Lomtadze, N., Giorgadze, E., Janjgava, S., & Kacharava, T. (2022). Etiopathogenesis of Thyroid Disease and Association with Metabolic Syndrome. *Experimental and Clinical Medicine Georgia*, (6).