

ივ. ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი
Iv. Javakhishvili Tbilisi State University

ნინო ლომთაძე
Nino Lomtadze

**ინსულინრეზისტენტობის კორელაცია
ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობასთან
სიმსუქნით დაავადებულ პირებში**

**Correlation of Insulin Resistance
with Thyroid Volume in Obese Subjects**

თბილისი 2022

Tbilisi 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

აკტორეფერატი

სამეცნიერო ხელმძღვანელი: ელენე გიორგაძე

თბილისი
2022

აბსტრაქტი

ინსულინრეზისტენტობის (IR) მქონე პაციენტებს აღნიშნუ-
ბათ ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობაში გაზრდა.

ჩვენი კვლევის მიზანია შევისწავლოთ IR-სა და ფარისებრი
ჯირკვლის მოცულობას შორის ურთიერთკორელაციური კავშირი
საქართველოს პოპულაციაში.

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 ქონდათ
ჰიპერინსულინემია უზმოდ.

შესწავლილი ფაქტორებია: ასაკი, სქესი, სხეულის მასის ინდექ-
სი (BMI), კლინიკური ნიშნები, ფარისებრი ჯირკვლის ულტრასო-
ნოგრაფია, ალანინ ამინოტრანსფერაზა (ALT), ასპარტატ ამინოტ-
რანსფერაზა (AST), ლიპიდური სპექტრი (TOTAL-CHOL-საერთო
ქოლესტერინი, LDL-CHOL – დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტე-
ინი, TRGL-ტრიგლიცერიდები, HDL-CHOL-მაღალი სიმკვრივის
ლიპოპროტეი), უზმო ინსულინი, უზმო გლუკოზა, თიროიდმა-

ტიმულირებელი ჰორმონი (TSH), თავისუფალი თიროქსინი (FT4), თუთია (Zn).

შედეგები: IR გამოვლინდა 252 პირს. IR 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 მაღალია საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით 20.45 და 15.25 ($p < 0.001$).

ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობა სარწმუნოდ დადებით კორელაციაშია IR-თან $r = 0.317$, $p < 0.0001$

ჰიპერინსულინემიას ჰქონდა სარწმუნოდ მაღალი დადებითი კორელაცია BMI-სთან – $r = 0.557$, $p < 0.001$; 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-თან- $r = 0.177$, $p < 0.001$; TRIGL-თან – $r = 0.239$, $p < 0.001$; ALT/AST – $r = 0.175$, $p < 0.001$ და სარწმუნოდ უარყოფითი კორელაცია: Zn-თან- $r = -0.336$, $p < 0.001$; FT4-თან – $r = -0.108$, $p = 0.028$; HDL-თან – $r = -0.175$, $p < 0.001$.

ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობასთან სარწმუნოდ დადებით კორელაციას ამჟღავნებს 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 - $r = 0.248^{**}$, $p < 0.001$; FARISEBRI JIRKVLIS მოცულობასთან სარწმუნოდ უარყოფით კორელაციას ამჟღავნებს FT4 - $r = -0.118^*$, $p = 0.016$; HDL-CHOL $r = -0.138^{**}$, $p = 0.005$;

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.

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
- თუთი – Zn

ძირითადი ნაწილი

შესავალი

საკვლევი პრობლემის აქტუალურობა

ბოლო 30 წლის განმავლობაში დაფიქსირდა IR-ის პრევალენტობის მნიშვნელოვანი ზრდა. 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%. ასევე უნდა აღინიშნოს რომ, ფარისებრი ჯირკვლის დაავადებები ხასიათდება გავრცელების მაღალი სიხშირითა და წარმოადგენს მნიშვნელოვან დანახარჯს ჯანდაცვისა და ეკონომიკის სისტემებისთვის, რადგან მათ სჭირდებათ რეგულარული რეგულარული სამედიცინო მონიტორინგი და თერაპია. ფარისებრი ჯირკვლის დაავადებები უპირატესად ქალებს აწუხებთ; ვიდრე მამაკაცებს. გარდა ამისა, ფარისებრი ჯირკვლის დაავადებების უმეტესობა იზრდება ასაკის მატებასთან ერთად. ფარისებრი ჯირკვლის ყველაზე გავრცელებული დაავადებაა ეუთირეოიდული ჩიყვი. ეპიდემიოლოგიურ კვლევებში ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობის შესაფარებლად ულტრასონოგრაფიული კვლევის გამოყენებამ მკვეთრად გაზარდა ჩიყვის გამოვლენის სიხშირე იმ კვლევებთან შედარებით, სადაც ჯირკვლის ზომა ფასდებოდა ფიზიკალური გამოკვლევით.

დიფუზური ჩიყვის გამოვლენის სიხშირე მეტია პრემენოპაუზურ ქალებში, ხოლო ქალებსა და მამაკაცებს შორის ეუთირეოიდული ჩიყვის გამოვლენის თანაფარდობა შეადგენ 4:1.

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. აღსანიშნავია, რომ მკვეთრად გაიზარდა ინტერესი ამ ორ პათოლოგიურ მდგომარეობებს შორის შესაძლო ასოციაციების შესწავლის კუთხით. ყურადღება მიიპყრო იმ ფაქტმაც, რომ მეტაბოლური სინდრომი შეიძლება არ იყოს აუცილებლად ფარისებრი ჯირკვლის დისფუნქციის შედეგი. ასევე, ფარისებრი ჯირკვლის დისფუნქცია შეიძლება წარმოიშვას მეტაბოლური სინდრომის ზეგავლენიდან ჯირკვალზე.

ჩვენ დავინტერესდით შეგვესწავლა არსებობს თუ არა დადებითი კორელაციური კავშირი მეტაბოლური სინდრომის წამყვან კომპონენტს – ჰიპერინსულინემიასა და ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობას შორის საქართველოს პოპულაციაში.

კვლევის ჰიპოთეზა

IR-ის დროს განვითარებული კომპენსატორული ჰიპერინსულინემია იწვევს ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობის ზრდას.

კვლევის მიზანი

IR და ფარისებრ ჯირკვლის მოცულობას შორის დადებითი კორელაციური კავშირის დადგენა.

კვლევის ამოცანები

ჰიპერინსულინემიის მქონე პირებში შევისწავლოთ ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობა საქართველოს პოპულაციაში. ასევე შევისწავლოთ ამჟღავნებს თუ არა ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობა დადებით კორელაციას მეტაბოლური სინდრომის ისეთ კომპონენტებთან როგორცაა: დისლიპიდემია, ღვიძლის დარღვეული ტრანსამინაზების დონე სისხლის შრადში, უზმო გლუკოზა, სიმსუქნე.

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 აქტუალობას და მოითხოვს უფრო ღრმად შესწავლას. ამ ორ პათოლოგიურ მდგომარეობას შორის დადებითი კორელაციური კავშირის დადგენა, კლინიკურ პრაქტიკაში, ექიმს მისცემს საშუალებას დროულად მოახდინოს მკურნალობის მო-

დიფიცირება და მეტაბოლური სინდრომის პარამეტრების გაუმჯობესების გზით მკვეთრად შეამციროს ფარისებრი ჯირკვლის დაავადებების განვითარების რისკი, რაც მეტად მნიშვნელოვანია პაციენტის ჯანმრთელობისთვის. ასევე დაავადების განვითარების პრევენცია და ადრეული მკურნალობის მოდიფიკაცია შეამცირებს დანახარჯს ჯანდაცვის სფეროში. გარდა ამისა, მნიშვნელოვანია ის ფაქტი, რომ კვლევაში მონაწილე პირები არ იყვნენ ნამკურნალები ლევოთიროქსინით, მეთფორმინით, ესტროგენებით, ლითიუმის მარილებით და არ ქონდათ იოდის დეფიციტი რაც მეტად ზრდის კვლევის შედეგების სარწმუნოებას.

დასაცავად გამოტანილი დებულება (დებულებები):

- 1) ინსულინის დონის მომატება სისხლის შრატში დადებით კორელაციაშია დიფუზურ არატოქსიკურ ჩიყვს განვითარებასთან
- 2) ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობა სარწმუნო დადებით კორელაციაშია მეტაბოლური სინდრომის კომპონენტებთან.

სამეცნიერო ლიტერატურის მიმოხილვა

IR განისაზღვრება როგორც ინსულინის ნორმალურ კონცენტრაციაზე სუბნორმული ბიოლოგიური პასუხი. IR ეს არის ინსულინის ერთ ან რამოდენიმე ეფექტზე ბიოლოგიური პასუხის

შემცირება, სისხლში აღნიშნული ჰორმონის ნორმალური დონის დროს. ეს პროცესი თანმხლებია ინსულინდამოკიდებული ქსვილების (კუნთვანი და ცხიმვანი) გლუკოზის უტილიზაციის უნარის დაქვეითებით მოცირკულარე სისხლიდან და გლიკოგენის ცვლის დარღვევით ღვიძლში. IR ხასიათდება ინსულინის სეკრეციის კომპენსატორული მატებით – ჰიპერინსულინემიით გლუკოზის ნორმალური დონის შენარჩუნების მიზნით. ინსულინისადმი მგრძნობელობა არა მხოლოდ პათოლოგიურ სიტუაციებში იცვლება, არამედ ნორმალურ ფიზიოლოგიურ პირობებშიც. IR-ის კონცეფცია შემოთავაზებულ იქნა 1936 წლის დასაწყისში, დიაბეტით დაავადებულთა აღწერისათვის, რომელთაც ინსულინის მაღალი დოზები ჭირდებოდათ. 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. არსებობს სხვადასხვა სახის ინსულინრეზისტენტობა:

1. ფიზიოლოგიური, რომელიც გარკვეულ პერიოდებში უზრუნველყოფს ინსულინის ანტიკატაბოლური მოქმედების შემცირებას და ანაბოლური მოქმედების მომატებას: პუბერტატის პერიოდი (ინსულინრეზისტენტობა ვითარდება სომატოტროპული ჰორმონის მომატებული სეკრეციის

შედეგად), ორსულობა, ცხიმებით მდიდარი დიეტა, ღამის ძილი, დაბერება;

2. მეტაბოლური: შ.დ.ტ. 2, შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 1-ის დეკომპენსაცია, ინფექცია, სტრესი, შიმშილი, ჰიპერურიკემია, კეტოაციდოზი, სიმსუქნე, ალკოჰოლის ჭარბი მოხმარება, ინსულინით გამოწვეული ჰიპოგლიკემია;
3. ენდოკრინული IR: კუშინგის სინდრომი, აკრომეგალია, ფოქრომოციტომა, გლუკაგონომა, თირეოტოქსიკოზი, ჰიპოთირეოზი, ჰიპერპარათირეოზი, პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომი;
4. არაენდოკრინული გენეზის IR: ღვიძლის ციროზი, ურემია, ესენციური არტერიული ჰიპერტენზია, რევმატიოიდული ართრიტი, გულის უკმარისობა, ტრავმა, დამწვრობა, სეფსისი, ქირურგიული ჩარევა, თირკმრების ქრონიკული უკმარისობა.

IR-სადმი გენეტიკური წინასწარგანწყობის ასახსნელად J. Neel-მა 1962 წელს წამოაყენა „ეკონომიური გენოტიპის“ 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 ასევე, ლიპოგენეზის გაზრდის ხარჯზე ახდენს ენერჯის ეკონომიურად გამოყენებას. ეს მექანიზმი საშუალებას აძლევს ადამიანს გადარჩეს

შიმშილის პერიოდში და შეინარჩუნოს ორგანიზმი ჯანმრთელობასა და დაავადებას შორის მოსაზღვრე მდგომარეობაში გარკვეული დროის განმავლობაში. მას შემდეგ რაც 1988 წლიდან, როდესაც რეივენმა პირველად აღწერა, მეტაბოლური სინდრომი როგორც „სინდრომი X“, 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.

ევოლუციის პროცესში, როდესაც საკვებით გაჯერების პერიოდებს ენაცვლებოდა შიმშილის პერიოდები, ასეთ დროს IR წარმადგენდა ადაპტაციის მექანიზმს. ფილოგენეზის პროცესში, მეტაბოლიზმის ამ განსაკუთრებულმა მახასიათებელმა გამოიწვია ინსულინრეზისტენტობის გავრცელების მნიშვნელოვანი ზრდა საზოგადოებაში. როგორც აღვნიშნეთ, ბევრი ფიზიოლოგიური მდგომარეობა წინასწარგანწყობილია IR-სადმი: პუბერტატი, ორსულობა, ხანდაზმული ასაკი, ღამის ძილი, ჰიპოდინამია. ხშირ შემთხვევაში IR იწვევს პათოლოგიური მდგომარეობები: გენეტიკური დეფექტები, ჭარბი წონა, არტერიული ჰიპერტენზია, დისლიპიდემია. IR-ის ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი გამომწვევი ფაქტორია ინსულინის რეცეპტორების სუბსტრატის გენების, გლიკოგენსინთეტაზის, კორმონმგრძობიარე ლიპაზას, β3-ადრენორეცეპტორების მუტაცია, ასევე ინსულინის სიგნალის გადამცემი ცილების მოლეკულური

დეფექტები, რასაც მოყვება კუნთოვან ქსოვილში გლუკოზის შიდა-უჯრედული ტრასპორტერების მემბრანული კონცენტრაციის და აქტივობის შემცირება.

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 ინსულინრეზისტენტობა. 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. მსოფლიოში, IR-ის გავრცელება 15,5-დან 46,5%-მდეა, ზრდასრულებში. ერთ-ერთი მაღალი მაჩვენებელია ლიბანში – 44.6%. IR პრაქტიკულად გვხვდება 25%-ზე მეტ პრაქტიკულად ჯანმრთელ 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 გვხვდა 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.

ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონებს ახასიათებთ გარკვეული სინერგიული მოქმედება ინსულინთან მიმართებაში. ისეთი გენე-

ბის ექსპრესიის დარეგულირება, როგორცაა GLUT-4 ან ფოსფოგლიცერაკტინაზა, რომლებიც გლუკოზის ტრანსპორტირებასა და გლიკოლიზში მონაწილეობენ, ამ კონცეფციის კარგი მტკიცებულებაა. ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონი როგორცაა ტრიიოდთირონინი მნიშვნელოვან როლს ასრულებს პანკრეასის უჯრედების ჩამოყალიბებაში, მომწიფებასა და ფუნქციონირებაში, სადაც ის საჭიროა პანკრეასის β -უჯრედების საბოლოო ფიზიოლოგიური მომწიფებისთვის, კერძოდ – გლუკოზით სტიულირებული ინსულინ მასეკრეტირებელ უჯრედამდე. მაგრამ ასევე უნდა აღინიშნოს, რომ თავად ფარისებრი ჯირკვლის დაავადებებიც 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 შდტ2-ით დაავაებულ პაციენტებში თირეოტოქსიკოზის დროს.

ფარისებრი ჯირკვლის ყველაზე გავრცელებული დაავადებაა (დიფუზური) ეუთირეოიდული ჩიყვი. ეპიდემიოლოგიურ კვლევებში ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობის შესაფაებლად ულტრასონოგრაფიული კვლევის გამოყენებამ მკვეთრად გაზარდა ჩიყვის გამოვლენის სიხშირე იმ კვლევებთან შედარებით, სადაც ჯირკვლის ზომა ფასდებოდა ფიზიკალური გამოკვლევით. ყველაზე მეტი პრევალენტობაა პრემენოპაუზურ ქალებში, ხოლო ქალთა და მამაკაცთა თანაფარდობა შეადგენ მინიმუმ 4:1. ფარისებრი ჯირკვლის კვანძე-

ბი, იქნება ეს ერთეული თუ მრავლობითი, ხშირად გვხვდება კლინიკურ პრაქტიკაში. ფიზიკალური გასინჯვის საუბველზე ფარისებრი ჯირკვლის კვანძოვანი წარმონაქნები გამოვლენილია ზრდასრული მოსახლეობის დაახლოებით 5-7% -ში. რადგან ულტრასონოგრაფიული მეთოდით შესაძლებელია მცირე ზომის კვანძების აღმოჩენა, ამ ფაქტმა ფარისებრი ჯირკვლის კვანძების სიხშირე 67%-მდე გაზარდა, სუბიექტებში. გარკვეული კვლევების შედეგებით კი, ულტრასონოგრაფიული კვლევის გამოყენებით ჯანმრთელი პირების 76%-ში გამოვლინა კვანძოვანი წარმონაქმნების არსებობა ფარისებ ჯირკვლის ქსოვილში და ამ კვანძებიდან მხოლოდ მცირედი ნაწილი შეადგენდა ავთვისებიანს ან სიმპტომურს.

ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობის შესახებ ცოდნა საჭიროა მთელი რიგი ფიზიოლოგიური და პათოფიზიოლოგიური ფაქტორების შესაფასებლად, მაგალითად როგორცაა იოდდეფიციტური ჩიყვი, თირეოიდიტი, მრავალკვანძოვანი ჩიყვი, ფარისებრი ჯირკვლის კიბო. რიგი კვლევების მონაცემებით, ცხოვრების წესის ისეთმა ფაქტორებმა, მაგალითად როგორცაა თამბაქოს მოხმარება და სხეულის წონაში მომატება აჩვენეს მაღალი კორელაცია თირეოტროპულ ჰორმონისა და ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონების დონესთან სისხლის შრატში. შ.დ.ტ. 2-ით დაავადებულ პირების 59%-ს აღენიშნებათ მორფო ფუნქციური ცვლილებები ფარისებრ ჯირკვალში: კვანძოვანი და კისტოზური წარმონაქმნები, ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობის მომატება. თუმცა უნდა აღინიშნოს, რომ ფარისებრი ჯირკვლის დისფუნქციასა და შ.დ.ტ.2-ს შორის ურთიერთკავშირი ჯერ კიდევ კვლევის საგანია. ჭარბი წონა, მეტაბოლური სინდრომი

და IR შეიძლება იყოს ყველაზე მნიშვნელოვანი ფაქტორები, რომლებიც დღეს იწვევს კვანძოვანი ჩივივისა და ფარისებრი ჯირკვლის კიბოს გაზრდას. ასევე საყურადღებოა იმ მეტა-ანალიზური კვლევების შედეგები, რომლის მიხედვით მეტაბოლური სინდრომის ისეთი კომპონენტები, როგორცაა: ინსულინრეზისტენტობა, სხეულის მაღალი ინდექსი და არტერიული ჰიპერტენზია მნიშვნელოვნად ზრდის ფარისებრი ჯირკვლის კიბოს რისკს.

ბოლო დროს მკვეთრად გაიზარდა ინტერესი IR სა და ფარისებრი ჯირკვლით დაავადებებს შორის შესაძლო დადებითი კორელაციური კავშირის შესწავლის კუთხით. ყურადღება მიიპყრო იმ ფაქტმა. ზოგი კვლევის მიხედვით, ფარისებრი ჯირკვლის ცვლილებები განიხილება როგორც IR-ის მიზეზი. საინტერესოა ისეთი კვლევების შედეგები, რომელთა მიხედვით გამოხატული IR-ის მქონე პაციენტებისათვის დამახასიათებელია ფარისებრი ჯირკვლის კვანძების მაღალი გავრცელება, ხოლო ინსულინის რეცეპტორის სუბსტრატის ჰომოზიგოტური მუტაციით დაავადებულ პაციენტებს მნიშვნელოვნად აქვთ გამოხატული ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობის მომატება, რაც შესაძლოა იყოს ახალი ფენოტიპური გამოვლინება. 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. ავტორები განიხილავენ მოსაზრებას იმის შესახებ რომ, BMI-სა და TSH შორის არსებობს ურთიერთკავშირი. არსებობს

ვარაუდი, რომ ეს ურთიერთკავშირი აიხსნება TSH-ის ზეგავლენით ცხიმოვან ქსოვილზე. ცნობილია რომ ადიპოციტები და პრეადიპოციტები ახდენენ TSH-ის რეცეპტორების ექსპრესიას. აღნიშნულ რეცეპტორებზე TSH-ის ზეგავლენით ხდება პრეადიპოციტებისა და ადიპოციტების დიფერენციაცია, რასაც მივყავართ ცხიმოვანი ქსოვილის გაზრდამდე. ზოგიერთი ჩატარებული კვლევის შედეგებმა აჩვენეს, რომ შდტ2-ით დაავადებულ პაციენტებში IR წარმოადგენს კვანძოვანი წარმონაქმნების გაჩენის ფარისებრი ჯირკვლის კვანძოვანი წარმონაქმნების გაჩენის რისკფაქტორს. არგენტინაში ჩატარებულმა კვლევამ აჩვენა, რომ პაციენტებს, რომლებსაც კანზე აღენიშნებოდათ IR სათვის დამახასიათებელი ცვლილებები ფარისებრი ჯირკვალში აღენიშნებათ კვანძოვანი წარმონაქმნების არსებობის მაღალი სიხშირე, დიაგნოსტირებული ულტრაბგერითი კვლევით და ფარისებრი ჯირკვლის მომატებული მოცულობა. 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. 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 ზოზოგენური მოქმედე-

ბა წარმოადგენს რისკ ფაქტორს IR-ის მქონე პაციენტებისათვის. ცნობილია, რომ ინსულინმა გამოიწვიოს კანცეროგენეზის სტიმულირება. ეს ფაქტი ნაწილობრივ ხსნის, თუ რატომ არის შაქრიანი დიაბეტი ონკოლოგიური პროცესების დამოუკიდებელი რისკ ფაქტორი. ბოლოდროინდელი კვლევები მიუთითებენ, რომ IR-ის მქონე პაციენტები უფრო მეტად არიან მიდრეკილნი კვანძოვანი ჩიყვის განვითარებისაკენ. ზოგიერთი კვლევის შედეგის მიხედვით IR წარმოადგენს ფარისებრი ჯირკვლის კვანძოვანი წარმონაქმნების გაჩენის რისკ ფაქტორს შ.დ.ტ. 2-ით დაავადებულ პაციენტებში. სავარაუდოა, რომ IR-ის დროს კომპენსატორული ჰიპერინსულინემია, თავისი მიტოგენური მოქმედებით, პასუხისმგებელია ფარისებრი ჯირკვლში კვანძოვანი წარმონაქმნების აღმოცენებაზე. ზოგი კვლევა მიუთითებს იმაზე, რომ არსებობს კავშირი სიმსუქნეს, დიაბეტსა და ფარისებრი ჯირკვლის კვანძოვან წარმონაქმნებს შორის.

2.3. 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. რის საფუძველზეც ჰიპერინსულინემიის მქონე პირები შევიდნენ საკვლევ IR-ის ჯგუფში, ხოლო საკონტროლო ჯგუფი შედგებოდა 161 პირისგან – ნორმოინსულინემიით.

ჩართვის კრიტერიუმი: ჰიპერინსულინემია.

გამორიცხვის კრიტერიუმები: ორსულობა, ლაქტაციის პერიოდი, ფარისებრი ჯირკვლის აუტოიმუნური დაავადებები, იოდის დეფიციტი, რკინის დეფიციტი, ფარისებრი ჯირკვლის დადასტურებული სიმსივნეები, შ.დ.ტ. 2, შ.დ.ტ. 1, მკურნალობა ლევოთიროქსინით, ლითიუმის მარილებით, ესტროგენებით ან მეტფორმინით, ღვიძლისა და თირკმელების ქრონიკული უკმარისობა.

შესწავლილი ფაქტორებია: ასაკი, სქესი, BMI – სხეულის მასის ინდექსი (კგ/მ^2), ფარისებრი ჯირკვლის ულტრაბგერითი კვლევა (ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობის ნორმალური დიაპაზონი $\leq 18 \text{ სმ}^3$ ქალებში და $\leq 25 \text{ სმ}^3$ მამაკაცებში), კლინიკური ნიშნები:

კანის სიმშრალე, თმის ცვენა, ფრჩხილების მტვრევადობა, თავის ტკივილი, თავბრუსხვევა, საერთო სისუსტე, გამონაყარი, ჭარბოფლიანობა, მადის მომატება.

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, CHOL – საერთო ქოლესტერინი (ნორმის დიაპაზონი < 200 mg/dl), TRGL – ტრიგლ-ტრიგლიცერიდები (ნორმის დიაპაზონი < 150 mg/dl), LDL-CHOL – დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინი (ნორმის დიაპაზონი < 100 მგ/დლ), HDL-CHOL – მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინი (ნორმის დიაპაზონი > 50 მგ/დლ), ინსულინი უზმოდ (ნორმის დიაპაზონი 1.1-17 μ U/ml), გლუკოზა უზმოდ (ნორმის დიაპაზონი < 110 მგ/დლ), TSH – თიროიდმასტიმულირებელი ჰორმონი (ნორმის დიაპაზონი 0.3-4.0 mIU/L), FT4 – თავისუფალი თიროქსინი (ნორმის დიაპაზონი 0,82-1,63 ნგ/დლ), Zn – თუთია (ნორმის დიაპაზონი 80-120 მკგ/დლ).

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 მიმდინარეობდა ორი მიმართულებით, პირველ ეტაპზე შევისწავლეთ IR-სა და ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობას შორის კორელაციური კავშირი, სადაც პაციენტები დავყავით IR-

ის მიხედვით. კვლევის შემდგომ ეტაპზე პაციენტები ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობის მიხედვით დაყვავით საკვლევი ჯგუფად, რომელსაც შედგენდნენ – პირები დიფუზიური ეუთირეოიდული ჩიყვით და საკონტრო ჯგუფად სადაც შევიდნენ პაციენტი ფარისებრი ჯირკვლის ნორმალური მოცულობით, რათა შეგვესწავლა არსებოს თუ არა დადებითი კორელაციური კავშირი ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობასა და მეტაბოლური სინდრომის კომპონენტებს შორის.

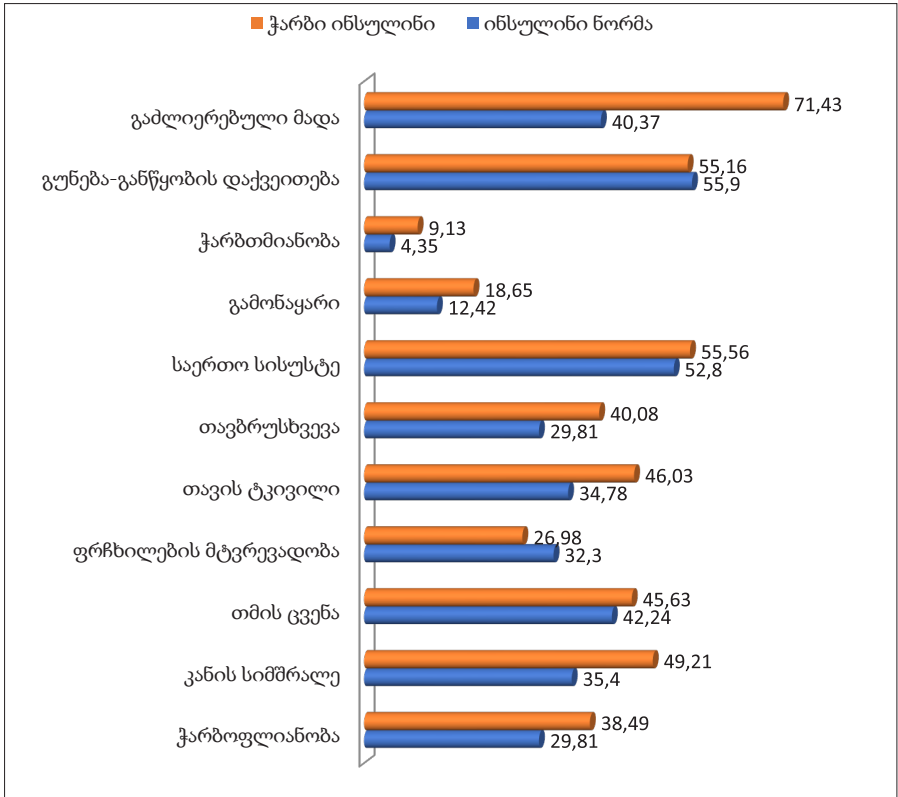
2.4. კვლევის შედეგები და მათი ანალიზი

სტატისტიკური ანალიზი: რაოდენობრივი მნიშვნელობები წარმოდგენილია როგორც საშუალო \pm 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 რეგრესიის გამოყენებით. მათემატიკური უზრუნველყოფა განხორციელდა პროგრამების პაკეტის – SPSS-23-ის გამოყენებით.

ჩვენს მიერ შესწავლილ 413 პაციენტიდან 252 პაციენტს დაუდგინდა ინსულინრეზისტენტობა შევიდნენ საკონტროლო ჯგუფში, ხოლო 161 პირი ნორმოინსულინემიით წარმოადგენდა საკონტროლო ჯგუფს.

კლინიკური ნიშნების განაწილება ჰიპერინსულინემიის დროს მოცემულია დიაგრამა 1-ზე.

დიაგრამა 1. კლინიკური ნიშნების განაწილება ჰიპერინსულინემიის დროს



როგორც დიაგრამიდან ჩანს, ჰიპერინსულინემიის დროს, საკვლევ ჯგუფში, საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით აღინიშნა ყველა საკვლევ კლინიკური ნიშნების გამოვლენის სიხშირის მომატება.

კლინიკური ნიშნების განაწილება ჰიპერინსულინემიის მიხედვით მოცემულია ცხრილი 1-ში.

ცხრილი 1. კლინიკური ნიშნების განაწილება ჰიპერინსულინემიის მიხედვით

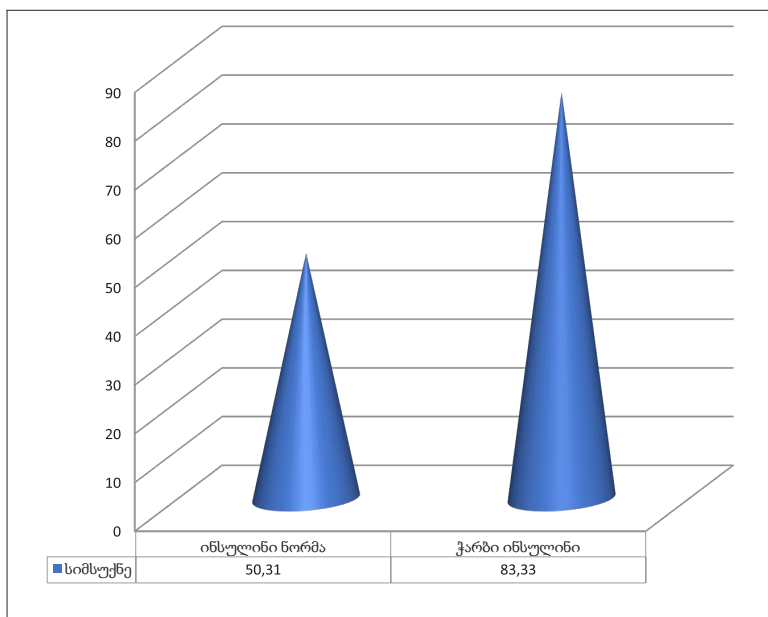
კლინიკური ნიშნები		საკონტროლო ჯგუფი	საკვლევი ჯგუფი	F	P
		N (%)	N (%)		
		N = 161	N = 252		
კლინიკური ნიშნები	სიმსუქნე	81(50.31)	210(83.33)	58.51	< 0.0001
	ჭარბოფლიანობა	48(29.81)	97(38.49)	3.26	0.0718
	კანის სიმშრალე	57(35.40)	124(49.21)	7.71	0.0058
	თმის ცვენა	68(42.24)	115(45.63)	0.46	0.4989
	ფრჩხილების 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 სისუსტე	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 ნიშნები როგორცაა: კანის სიმშრალე, გაძლიერებული მადი. ჰიპერინსულინემიის დროს, საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით არასარწმუნოდ მაღალია შემდეგი

კლინიკური ნიშნების გამოვლენის სიხშირე: ჭარბთმიანობა, გამონაყარი, თმის ცვენა.

სიმსუქნის განაწილება ჰიპერინსულინემიის მიხედვით მოცემულია მე-2 დიაგრამაზე.

დიაგრამა 2. სიმსუქნის გამოვლენის სიხშირე ჰიპერინსულინემიის მიხედვით



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

ფარისებრი მოცულობისა და სტრუქტურული ცვლილებების კორელაცია ინსულინის დონესთან მოცემულია მე-2 ცხრილში

ცხრილი 2. ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობისა და სტრუქტურული ცვლილებების კორელაცია ინსულინის დონესთან

		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, საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით, გამოვლინდა როგორც დიფუზური ჩიყვის მაღალი სიხშირით გამოვლენის სარწმუნო მომატება, ასევე ულტრაბგერითი კვლევით, ფარისებრი ჯირკვლის არაჰომოგენური სტრუქტურის მაღალი სიხშირით გამოვლენის სარწმუნო მომატება.

ბიოქიმიური მახასიათებლების შეფასება ინსულინრეზისტენტობის მიხედვით მოცემულია მე-3 ცხრილში.

ცხრილი 3. ლაბორატორიული მახასიათებლების შეფასება IR-ის 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

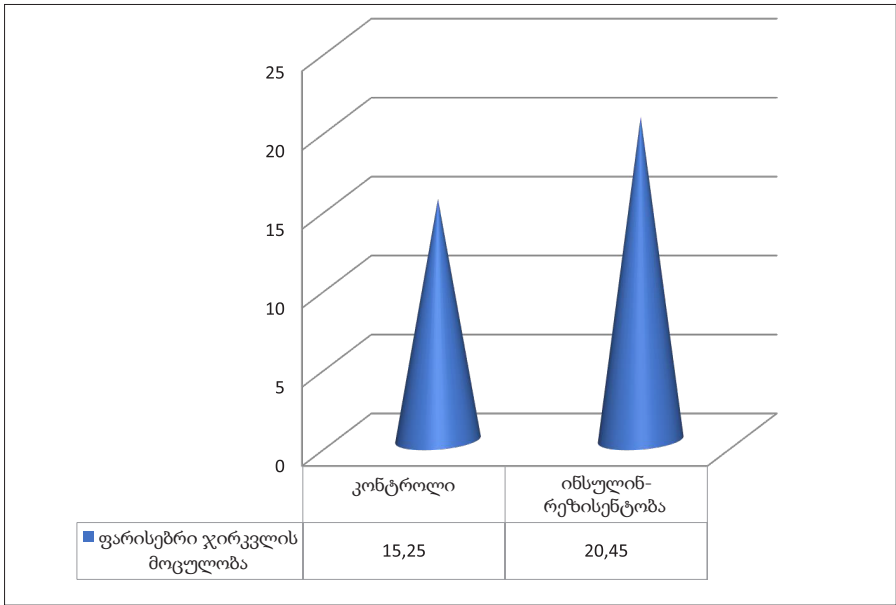
(Zn – თუთია, TSH – თიროიდმასტიმულირებელი ჰორმონი, FT4 – თავისუფალი თიროქსინი, ALT – ალანინამინოტრანსფერაზა, AST – ასპარტამინოტრანსფერაზა, TOTAL-CHOL საერთო ქოლესტერინი, LDL-CHOL – დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინი, HDL-CHOL – მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინი, TRIGL – ტრიგლიცერიდები.)

საკონტროლო ჯგუფში, საკვლევ ჯგუფთან შედარებით სარწმუნოს 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.

საკონტროლო ჯგუფში საკვლევ ჯგუფთან შედარებით, სარწმუნო უარყოფითი კორელაცია გამოვლინდა IR-სა და HDL დონეებს შორის სისხლის შრატში. ასევე საკვლევს ჯგუფში, საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით გამოვლინდა Zn-სა და FT4-ის დონეების დაქვეითება რეფერენსული მაჩვენებლების ქვედა ზღვრამდე.

ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობა ინსულინრეზისტენტობის მიხედვით მოცემულია მე-3 დიაგრამაზე.

დიაგრამა 3. ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობის კორელაცია ინსულირეზისტენტობასთან



როგორც დიაგრამიდან ჩანს, ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობა დამოკიდებულია ინსულინის დონეზე სისხლის შრატში.

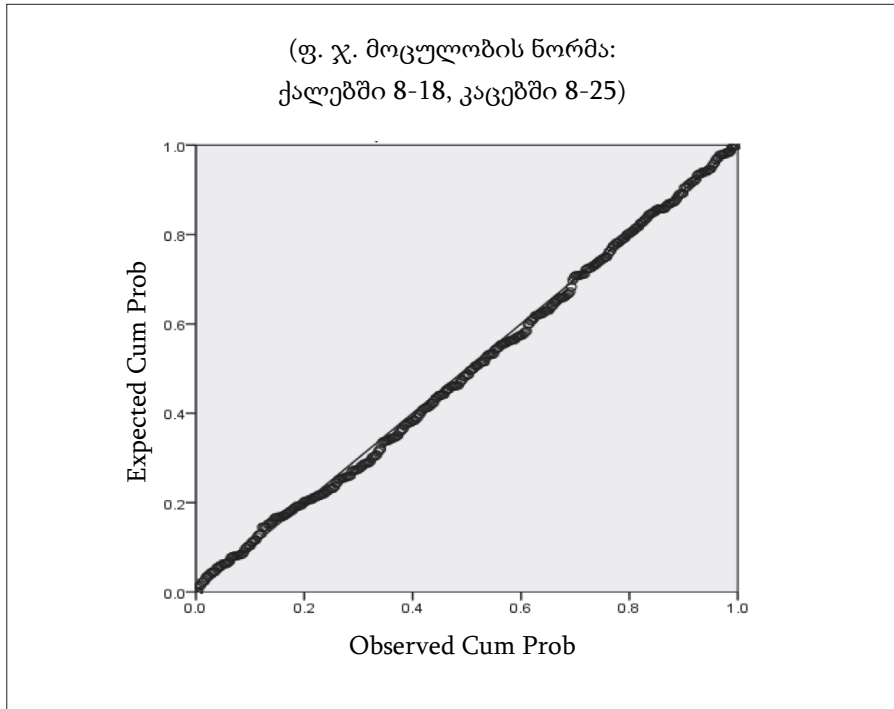
სტატისტიკურმა ანალიზმა დაადასტურა, რომ ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობის ზრდა საკვლევ ჯგუფში სარწმუნოა.

IR-ის დროს ფარისებრი ჯირკვლის საშუალო მოცულობა სარწმუნოდ მეტია საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით ($t = 7.9, p < 0.001$).

კორელაციურმა ანალიზმა აჩვენა, რომ საკვლევ ჯგუფში, საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით IR-თან სარწმუნო დადებით კორელაციას ამჟღავნებს ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობის მატება – $r = 0.312^{**}, p < 0.0001$

რეგრესიული ანალიზის საშუალებით დადგინდა, რომ ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობასა და ინსულინის დონეს შორის არსებობს წრფივი დამოკიდებულება, $p < 0.001$ (დიაგრამა 4).

დიაგრამა 4. რეგრესიის სტანდარტიზებული მრუდი. დამოკიდებული ფაქტორი: ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობა



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 ფა-

რისებრი ჯირკვლის მოცულობა დადებით კორელაციურ კავშირს მეტაბოლური სინდრომის ისეთ პატამეტრებთან როგორცაა: დილიპიდემია, ღვიძლის დარღვეული ტრანსამინაზების დონე სისხლის შრატში, მაღალი BMI. ამიტომ კვლევის შემდეგ ეტაპზე ჩვენ პაციენტები დავყავით ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობის მიხედვით. საკვლევ ჯგუფში შედიოდნენ პირები, რომლებთაც ქონდათ არატოქსიკური დიფუზური ჩიყვი, ხოლო საკონტროლო ჯგუფი მოიცავდა პაციენტებს ფარისებრი ჯირკვლის ნორმალური მოცულობით.

ცხრილი 4. ლაბორატორიული მახასიათებლების შეფასება ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობის მიხედვით.

	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
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
<p>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.</p>				

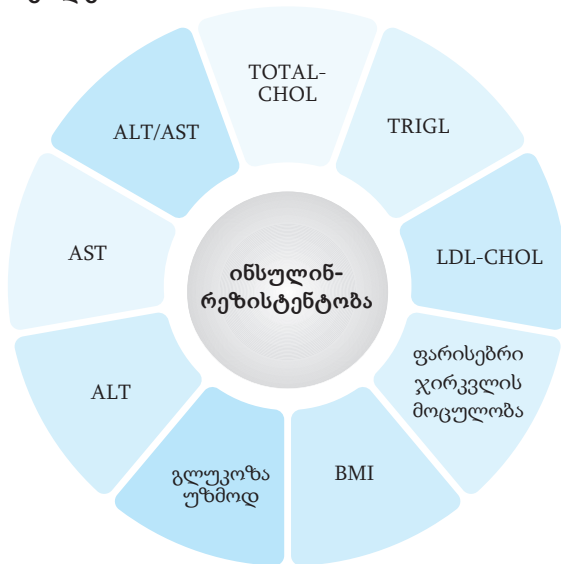
საკვლევ ჯგუფში, საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით, გამოვლინდა უზმო ინსულინის დონის სარწმუნო მომატება სისხლის შრატში. ასევე, საკვლევ ჯგუფში აღინიშნა TST-ის დონის სარწმუნო მომატება სისხლის შრატში ნორმის რეფერენსული მაჩვენებლების ზედა ზღვრამდე. გარდა ამისა საკვლევ ჯგუფში, საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით, გამოვლინდა 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. პირებში ეუთირეოიდული ჩიყვით, 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 მაჩვენებელი 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), $p = 0.0056$.

IR-ის სარწმუნო დადებითი კორელაციები ბიოქიმიურ მახასიათებლებთან ნაჩვენებია მე-5 დიაგრამაზე.

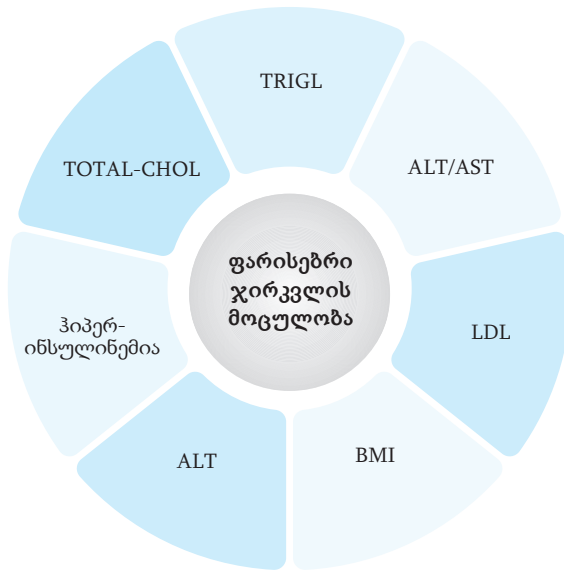
დიაგრამა 5. IR-ის სარწმუნო დადებითი კორელაციები ბიოქიმიურ მახასიათებლებთან



IR სარწმუნო დადებით კორელაციას ამჟღავნებს შემდეგ მახასიათებლებთან: დიფუზური ეუთირეოიდული ჩიყვი, BMI, გლუკოზა უზმოდ, TOTAL-CHOL, LDL-CHOL, TRIGL, ALT, AST, ALT/AST.

ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობის სარწმუნო დადებითი კორელაციები ბიოქიმიურ მახასიათებლებთან ნაჩვენებია მე-6 დიაგრამაზე.

დიაგრამა 6. ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობის სარწმუნო დადებითი კორელაციები ბიოქიმიურ მახასიათებლებთან



ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობას სარწმუნო დადებითი კორელაცია გამოავლინა შემდეგ მახასიათებლებთან: BMI, ჰიპერინსულინემია, TOTAL-CHOL, LDL, TRIGL, ALT, ALT/AST.

კლინიკო/ლაბორატორიული მახასიათებლების მონაცემების კორელაცია ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობასა და ინსულინის დონესთან იხილეთ მე-7 ცხრილში.

ცხრილი 7. კლინიკო/ლაბორატორიული მახასიათებლების მონაცემების კორელაცია ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობასა და ინსულინის დონესთან

		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: ინსულინი უზმოდ, BMI, TOTAL-CHOL, LDL, TRIGL, ALT, AST, ALT/AST, ხოლო უარყოფითს – HDL და Zn.

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

დისკუსია

ზოგი კვლევის მიხედვით IR-ის მქონე პირებს აღენიშნებათ მეტი კვანძოვანი წარმონაქნი ფარისებრ ჯირკვალში და ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობა ძირითადად ასოცირდება სხეულის მასის ინდექსთან. ჩვენი კვლევის თანახმად, ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობასა და ჰიპერინსულინემიას შორის გამოვლინდა სარწმუნო დადებითი კორელაცია. რეგრესიულმა ანალიზმა კი აჩვენა, რომ ამ სიდიდეებს შორის დამოკიდებულება წრფივია ($p < 0.001$), ხოლო საკვლევ ჯგუფში, საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით, არ გამოვლინა სარწმუნო დადებითი კორელაცია ინსულინის დონის მომატებასა და ფარისებრი ჯირკვლის კვანძოვან წარმონაქნებს შორის. გარკვეული კვლევების თანხმად, 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 შრატში, შეიძლება ჰქონდეთ ფარისებრი ჯირკვლის მომატებული მოცულობა და ფარისებრი ჯირკვლის კვანძების უფრო მაღალი გავრცელება ჯანმრთელ პირებთან შედარებით. ჩვენი კვლევის მონაცემებით, საკვლევ ჯგუფში, საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით, სარწმუნოდ არის მომატებული დიფუზური არატოქსიკური ჩიყვის გამოვლენის სიხშირე, ხოლო IR-სა და ფარისებრ ჯირკვლის კვანძოვან წარმონაქმნებს შორის, სარწმუნო დადებითი კორელაციური კავშირი არ დადასტურდა. ასევე, ჩვენი კვლევის თანახმად,

ჰიპერინსულინემისა და ფარისებრი ჯირკვლის სტრუქტურულ ცვლილებებს(ჩანართები) შორის, საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით, გამოვლინდა სარწმუნო დადებითი კორელაცია. გარდა ამისა, ჩვენი შედეგების თანახმად დიფუზური ჩიყვი საკონტროლო ჯგუფში, საკვლევ ჯგუფთან შედარებით, სარწმუნო დადებით კორელაციას ამჟღავნებს მეტაბოლური სინდრომის ისეთ მახასიათებლებთან როგორცაა სიმსუქნე და ლიპიდური ცვლის დარღვევა. არსებობს მოსაზრება, რომ ნორმალური სხეულის წონა წარმოადგენს ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობის განმსაზღვრელ ფაქტორს. ზოგიერთი კვლევის თანახმად გამოვლინდა დადებითი კორელაცია ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობასა და სხეულის წონას შორის. ჩვენი მონაცემებით საკვლევ ჯგუფში, საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით დადასტურდა ფარისებრი ჯირკვლის გაზრდილი მოცულობის სარწმუნო დადებითი კორელაცია BMI-თან.

IR-ას შეუძლია შეცვალოს სისტემური ლიპიდური მეტაბოლიზმი, რაც იწვევს დისლიპიდემიისა და ლიპიდური ტრიადის განვითარებას: პლაზმური ტრიგლიცერიდების დონის მომატება, მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინის დონის დაქვეითება და მცირე ზომის დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების გამოჩენა სისხლში. IR უარყოფით გავლენას ახდენს ლიპიდებისა და ლიპოპროტეინების ცვლაზე და მჭიდროდ ასოცირდება დისლიპიდემიასთან. IR და დისლიპიდემიას შორის ურთიერთკავშირი სავარაუდოდ ორმხრივია და მიზეზშედეგობრივი მიმართულება ჯერ კიდევ კვლევის საგანია. ჩვენი კვლევის მიხედვით გამოვლინდა, რომ როგორც ჰიპერინსულინემია ასევე ფარისებრი ჯი-

რკვლის მოცულობაში მოატება სარწმუნო დადებით კორელაციას დისლიპიდემიასთან. ALT დონე დამოუკიდებლად ასოცირდება ღვიძლისმიერ IR-თან, მეტაბოლური სინდრომთან, დარღვეულ გლიკემიასთან უზმოზე, დარღვეულ გლუკოზოტოლერანტობასთან და შ.დ.ტ.-2 თან. აღნიშნული პათოლოგიის მქონე პირებში ALT -ს მნიშვნელობა შეიძლება იყოს არაპირდაპირი პარამეტრი ღვიძლისმიერი IR-ის შესაფასებლად. ზოგი კვლევის თანახმად, კი ALT/AST თანაფარდობა შეიძლება განვიხილოთ როგორც IR-ის განსაზღვრის ერთ-ერთი საუკეთესო მარკერი. ჩვენი კვლევის მიხედვით, პაციენტებს, რომელთაც აღენიშნათ ჰიპერინსულინემია, საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით, გამოუვლინდათ ღვიძლის ტრანსამინაზების დონის სარწმუნო მომატება ნორმის რეფერენული მაჩვენებლების ზედა ზღვრამდე, ALT/AST თანაფარდობა სარწმუნოდ მაღალია ჭარბი IR-ის ჯგუფში, საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით. კვლევების თანახმად ორალური გლუკოზოტოლერანტობის ტესტის ჩატარების დროს ჭარბწონიან პირებში აღინიშნა გლუკოზისა და ინსულინის დონის მნიშვნელოვანი ზრდა საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით. ჩვენი კვლევის მიხედვით, ჭარბწონიან პირებში უზმო ჰიპერგლიკემიასა და ჰიპერინსულინემიას შორის აღინიშნა სარწმუნო დადებითი კორელაცია. მრავალმა კვლევამ აჩვენა ურთიერთკავშირი სიმსუქნესა და Zn-ის კომესტაზს შორის. კერძოდ, აღმოჩნდა, რომ სისხლში Zn-ის დონე მნიშვნელოვნად მცირდება ჭარბწონიან პაციენტებში. გარკვეულ ნაშრომთა შედეგების მიხედვით, მოცირკულირე Zn- α 2-გლიკოპროტენი უფრო დაბალი იყო გლუკოზოტოლერანტობის დარღვე-

ვის მქონე და ახლად დიაგნოზირებული შ.დ.ტ 2 პაციენტებში, საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით. საყურადღებოა ბავშვებზე ჩატრებული კვლევების შედეგებიც, რომელთა მიხედვით თუთიის დაბალი შემცველობა ზრდის IR-ის რისკს, თუთიის მიღება კი ამცირებს ინსულინისა და გლუკოზის დონეს სისხლში. ზოგი კვლევით მეტაბოლიზმის დარღვევის მქონე პოლიკიზტოზიან ქალებში აღინიშნა თუთიის დაბალი მაჩვენებელი საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით. სიმსუქნით დაავადებულ პირებში ჯანმრთელ პირებთან შედარებით აღინიშნა თუთიის, მნიშვნელოვანი დაბალი კონცენტრაცია სისხლის შრატში. ჩვენი კვლევის მიხედვით, პაციენტებს, რომელთაც აღენიშნებოდათ ჰიპერინსულინემია, გამოუვლინდათ თუთიის დონის სარწმუნო დაქვეითება რეფერენსული მაჩვენებლების ქვედა ზღვრამდე საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით. გარკვეულ კვლევების შედეგებით, გაცხიმოვნების მქონე პირებს აღენიშნებათ FT4-ის დაბალი მაჩვენებელი საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით. ჩვენი კვლევის მიხედვით, პაციენტებს, რომელთაც აღენიშნათ ჰიპერინსულინემია, გამოუვლინდათ FT4-ის დონის დაქვეითება რეფერენსული მაჩვენებლების ქვედა ზღვრამდე, საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით.

IR დაკავშირებულია ცხიმოვან ქსოვილის ჭარბ დაგროვებასთან ადამიანის ორგანიზმში. ჩვენი კვლევის შედეგების მიხედვით საკვლევ IR-ის ჯგუფში აღინიშნა სარწმუნო დადებითი კორელაცია ინსულინის დონესა და სიმსუქნეს შორის. არსებობს მოსაზრება რომ, სიმსუქნის დროს ჰიპერინსულინემია იწვევს შიმშილსა და მადის მომატებას. ჩვენი კვლევის მიხედვით, პაციენტებს, რო-

მელთაც აღენიშნათ ინსულინის სიჭარბე, საკონტროლოსთან შედარებით სარწმუნოდ მაღალი სიხშირით აღენიშნებოდათ მადის გამძლიერება. ისეთი მეტაბოლური დარღვევები, როგორცაა ჰიპერანდროგენემია და IR მჭიდრო კავშირშია აკნესთან.

ჩვენი კვლევის შედეგებით, პაციენტებს, რომლების შეადგენდნენ საკვლევ ჯგუფს, საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით სარწმუნოდ მაღალი სიხშირით არ აღენიშნათ აკნეს გამოვლინება. ზოგიერთი ნაშრომების თანახმად არსებობს ეპიდემიოლოგიური მტკიცებულება მეტაბოლურ სინდრომსა და კანის დაავადებებს შორის მაგალითად როგორცაა: აკნე ვულგარული, ანდროგენული ალოპეცია, აკანტოზი ნიგრიკანსი და ატოპიური დერმატიტი. ჩვენი კვლევის მიხედვით, პაციენტებს, რომელთაც აღენიშნათ ინსულინის სიჭარბე, საკონტროლოსთან შედარებით სარწმუნოდ მაღალი სიხშირით აღენიშნებოდათ კანის სიმშრალე, ხოლო არასარწმუნოდ მაღალი იყო ჭარბთმიანობის, გამონაყარისა და თმის ცვენის გამოვლენის სიხშირე. ჰირსუტიზმი ეს არი სამედიცინო ტერმინი, რომელიც გამოხატავს ჭარბთმიანობას ქალებში, სხეულის ანდროგენდამოკიდებულ ნაწილებში. მისი განვითარების მიზეზი, საკვერცხეების დისფუნქციის ან თირკმელზედა დაავადებების გარდა, შესაძლოა ასვე იყოს მეტაბოლიზმის დარღვევა და IR. ჩვენი კვლევის შედეგებით, პაციენტებს, რომელთაც აღენიშნათ ინსულინრეზისტენტობა, საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით სარწმუნოდ მაღალი სიხშირით არ გამოუვლინდათ ჭარბთმიანობა.

ინსულინის რეცეპტორები ფართოდ არის გავრცელებული მთელ თავის ტვინში. უპირატესად ყნოსვის ბოლქვში, ჰიპოთა-

ლამუსში, ჰიპოკამპში, თავის ტვინის ქერქში. თავის ტვინში ინსულინის რეცეპტორების ფართო განაწილება მიუთითებს იმ ფაქტზე, რომ ინსულინის სიგნალიზაცია მასში მნიშვნელოვან როლს ასრულებს.

ჩვენი კვლევის თანახმად, პაციენტებს, რომელთაც აღენიშნათ ჰიპერინსულინემია, საკონტროლოსთან შედარებით სარწმუნოდ მაღალი სიხშირით არ გამოუვლინდათ ისეთი ნევროლოგიური სიმპტომატიკა, როგორცაა გუნება-განწყობილების დაქვეითება, თავის ტკივილი, თავბრუსხვევა.

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:

- სიმსუქნით დაავადებულ პირებს, რომელთაც აღენიშნებათ ჰიპერინსულინემია უნდა მოხდეს ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობისა და სტრუქტურის შეფასება ულტრაბგერითი კვლევით;
- ისეთ პაციენტებში რომელთაც ულტრაბგერითი კვლევით დაუდგინდათ დიფუზური ეუთირეოდიული ჩიყვი ან/და ფარისებრი ჯირკვლის არაჰომოგენური სტრუქტურა, უნდა მოხდეს ინსულინის დონის განსაზღვრა სისხლის შრატში;
- სიმსუქნით დაავადებულ პირებს, რომელთაც ულტრაბგერითი კვლევით დაუდგინდათ დიფუზური ეუთირეოდიული ჩიყვი უნდა განესაზღვროთ ღვიძლის ტრანსამინაზების, ლიპიდებისა და თუთიის დონე სისხლის შრატში;
- იმ პირებს რომელთაც დაუდგინდათ ინსულინრეზისტენტობა, უნდა განესაზღვროთ ღვიძლის ტრანსამინაზების, ლიპიდური სპექტრისა და თუთიის დონე სისხლის შრატში.

შენიშვნები:

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

Iv. Javakishvili Tbilisi State University

With the right of manuscript

Nino Lomtadze

**Correlation of Insulin Resistance
with Thyroid Volume in Obese Subjects**

THESIS

Of dissertation for the Academic Degree of PhD in Medicine

Scientific advisor: Elene Giorgadze

Tbilisi
2022

Abstract

Patients with insulin resistance (IR) have an enlarged thyroid gland.

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

Methods

We retrospectively studied 413 patients (age range – 20-75 years; average age – 37.3 ± 11.4 years; 120 men, 293 women), who were referred to the National Institute of Endocrinology of Georgia from 2017 to 2019 and were laboratory diagnosed as having fasting hyperinsulinemia.

Factors studied 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), zinc (Zn).

Results: IR was detected in 252 individuals. The IR rate was significantly higher in women than in men – 79.5% and 65.49%, respectively. ($p = 0.0021$).

The average volume of the thyroid gland in patients with IR is significantly higher compared to the control group, 15.25 and 20.45 ($p < 0.001$).

Thyroid volume has a positive correlation with IR $r = 0.317$, $p < 0.0001$.

Hyperinsulinemia had a significantly high positive correlation with BMI – $r = 0.557$, $p < 0.001$; with fasting glucose – $r = 0.143$, $p = 0.004$; with ALT – $r = 0.342$, $p < 0.001$; with AST – $r = 0.318$, $p < 0.001$; with CHOL – $r = 0.270$, $p < 0.001$; with LDL – $r = 0.177$, $p < 0.001$; with TRIGL – $r = 0.239$, $p < 0.001$; ALT/AST – $r = 0.175$, $p < 0.001$. And there is a reliable negative correlation: with Zn – $r = -0.336$, $p < 0.001$; with FT4 – $r = -0.108$, $p = 0.028$; with 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- $r = 0.138^{**}$, $p = 0.005$.

Resume:

- Hyperinsulinemia is one of the most common causes of diffuse goiter and heterogeneous structure of the thyroid gland.
- Thyroid volume shows a reliable positive correlation with features of the metabolic syndrome.
- An enlarged thyroid gland is a predictor of metabolic syndrome.

List of abbreviations:

- Insulinresistance – IR
- Diabettes Mellitus 2 – D.M.2
- Body Mass Index – BMI
- Alanine aminotransferase – ALT
- Aspartate aminotransferase – AST
- ALT/AST ratio – ALT/AST
- Whole cholesterol – CHOL
- triglycerides – TRGL
- low density lipoprotein – LDL-CHOL
- High density lipoprotein – HDL-CHOL
- Thyroid-stimulating hormone – TSH
- Free Thyroxine – FT4
- Zinc – Zn

Main Part

Preface

Relevance of Research Products

Over the past 30 years, there has been a significant increase in the prevalence of insulin resistance. Insulin resistance and compensatory hyperinsulinemia are found in 65-70% of women with polycystic ovary syndrome, 70-80% of women with overweight (BMI > 30), and 20-25% of women with normal body mass (BMI < 25).

It should also be noted that thyroid diseases are characterized by a high prevalence and represent a significant cost to the health care and economic systems, as they require regular diagnostic tests, therapy, or regular medical monitoring and intervention. Thyroid diseases mainly affect women, than in men. In addition, most thyroid diseases increase with age.

The most common disease of the thyroid gland is simple (diffuse) physiological goiter. In epidemiologic studies, the use of ultrasonography to estimate thyroid volume dramatically increased the rate of goiter detection compared to studies where thyroid size was assessed by physical examination. The prevalence is highest in premenopausal women, and the female-to-male ratio is at least 4:1.

In clinical practice, patients with thyroid dysfunction and metabolic syndrome are common. It has been estimated that more than 20%

of adults meet the criteria for metabolic syndrome in various population studies. It should be noted that the interest in studying the possible associations between these two pathological conditions has increased dramatically. Attention has also been drawn to the fact that metabolic syndrome may not necessarily be the result of thyroid dysfunction, and that thyroid dysfunction may arise from the effects of metabolic syndrome on the gland. We were interested in studying whether there is a positive correlation between hyperinsulinemia, the leading component of metabolic syndrome, and thyroid volume in the population of Georgia.

Hypothesis

Compensatory hyperinsulinemia developed during insulin resistance leads to an increase in the volume of the thyroid gland.

Aim of Study

Finding a positive correlation between insulin resistance and thyroid volume.

Research tasks

Let's study the volume of the thyroid gland in people with hyperinsulinemia in the population of Georgia. We will also study whether the volume of the thyroid gland reveals a positive correlation with such components of the metabolic syndrome as: dyslipidemia, disturbed transaminase level in the blood serum, glucose (fasting) level, obesity.

Significance and/or novelty of the presented research

The novelty of the research is the fact that this research is being conducted for the first time in Georgia. Despite the many studies conducted in the world, the study of the relationship between these two pathological conditions does not lose its relevance and requires a deeper study.

Establishing a positive correlation between these two pathological conditions, in clinical practice, will allow the doctor to modify the treatment in time and by improving the parameters of the metabolic syndrome, drastically reduce the risk of developing thyroid gland diseases, which is very important for the patient's health.

Also, prevention of disease development and modification of early treatment will reduce costs in health care. In addition, it is important that the participants in the study were not treated with levothyroxine,

metformin, estrogens, lithium salts and did not have iodine deficiency, which greatly increases the reliability of the research results.

Provision(s) issued for protection:

- 1) Increased insulin levels are positively correlated with the development of diffuse non-toxic gout;
- 2) Thyroid volume has a reliable positive correlation with components of metabolic syndrome.

Review of scientific literature

Insulin resistance is defined as a subnormal biological response to normal insulin concentrations. Insulin resistance is a decrease in the biological response to one or more effects of insulin, with normal levels of the said hormone in the blood.

This process is accompanied by a decrease in the ability of insulin-dependent tissues (muscle and fat) to use glucose from the circulating blood and a violation of glycogen metabolism in the liver. Insulin resistance is characterized by a compensatory increase in insulin secretion and, in order to maintain normal glucose levels, hyperinsulinemia.

Insulin sensitivity changes not only in pathological situations, but also in normal physiological conditions. The concept of insulin resistance was proposed as early as 1936 to describe diabetic patients who required high doses of insulin.

Reaven was the first to provide a physiological mechanism for the clustering of obesity, dyslipidemia, arterial hypertension, and altered glucose metabolism. He hypothesized that insulin resistance, manifested by hyperinsulinemia, is a leading risk factor for the development of dyslipidemia, increased blood pressure, and impaired glucose metabolism. There are different types of insulin resistance:

1. Physiological, which in certain periods ensures a decrease in the anti-catabolic action of insulin and an increase in the anabolic action: puberty (insulin resistance develops as a result of increased secretion of somatotrophic hormone), pregnancy, high-fat diet, night sleep, aging;
2. Metabolic: D.M 2, decompensation of type 1 diabetes, infection, stress, starvation, hyperuricemia, ketoacidosis, obesity, excessive alcohol consumption, insulin-induced hypoglycemia;
3. Endocrine insulin resistance: Cushing's syndrome, acromegaly, pheochromocytoma, glucagonoma, thyrotoxicosis, hypothyroidism, hyperparathyroidism, polycystic ovary syndrome;
4. Insulin resistance of non-endocrine genesis: liver cirrhosis, uremia, essential arterial hypertension, rheumatoid arthritis, heart failure, trauma, burns, sepsis, surgical intervention, chronic kidney failure.

To explain the genetic predisposition to IR, J. Neel in 1962 put forward the theory of "economical genotype". According to the mentioned theory, the human body supplies fats and carbohydrates during the pe-

riod of prosperity and sufficient nutrition, and during the period of food shortage, it maintains normoglycemia at the expense of reducing the utilization of glucose in muscle tissue, and also uses energy economically at the expense of increasing gluconeogenesis and lipogenesis.

This mechanism allows a person to survive a period of starvation and maintain the body in a borderline state between health and disease for a certain period of time. Since 1988, when Raven first described metabolic syndrome as “Syndrome X”, the definition and diagnostic criteria of said syndrome have been proposed many times and Modified by various public health organizations.

This definition continues to evolve as our knowledge of the diagnostic criteria for metabolic syndrome expands.

In the process of evolution, when periods of food saturation alternated with periods of starvation, insulin resistance represented an adaptation mechanism. In the process of phylogenesis, this special feature of metabolism has led to a significant increase in the prevalence of insulin resistance in society.

Many physiological conditions predispose to IR: puberty, pregnancy, old age, nocturnal sleep, hypodynamia. In many cases, insulin resistance is caused by pathological conditions: genetic defects, overweight, arterial hypertension, dyslipidemia.

One of the important causative factors of insulin resistance is mutation of insulin receptor substrate genes, glycogen synthetase, hormone-sensitive lipase, β 3-adrenoreceptors, as well as molecular defects

of insulin signaling proteins: reduction of membrane concentration and activity of intracellular glucose transporters in muscle tissue.

Epidemiological assessment of IR is usually measured by estimating the prevalence of metabolic syndrome or IR. About 24% of people over the age of 20 in the United States have insulin resistance. Overall prevalence rates of IR in population-based studies in children and adolescents range from 3.1 to 44%.

Such a pronounced range is partly explained by the use of different methods for determining IR and different threshold norms for IR indicators. Worldwide, the prevalence of IR ranges from 15.5 to 46.5% in adults. One of the high indicators is in Lebanon – 44.6%.

IR occurs in more than 25% of practically healthy individuals who are not overweight. IR study of glucose tolerance disorder, Sh. D.T. 2, in persons with dilipidemia, hyperuricemia, and hypertension, it was shown that IR is found in 83% of patients with diabetes mellitus, in 65.9% in impaired tolerance, in 53.5% in hypercholesterolemia, in 84.2% in hypertriglyceridemia, high During the decrease in the level of density lipoproteins – in 88.1% and during hypertension in 58% of patients.

Thyroid hormones have a certain synergistic effect with respect to insulin. Regulation of the expression of genes such as GLUT-4 or phosphoglycerate kinase involved in glucose transport and glycolysis is a good proof of concept. Thyroid hormone such as triiodothyronine plays an important role in the formation, maturation and function of pancre-

atic cells, where it is required for the final physiological maturation of pancreatic β -cells, namely to glucose-stimulated insulin-secreting cells. But it should also be noted that the diseases of the thyroid gland itself have a great impact on carbohydrate metabolism.

Glucose homeostasis is disturbed during thyroid gland dysfunction. On the one hand, IR is associated with increased gluconeogenesis in the liver, which is characterized by an excess release of thyroid hormones into the blood, and this also explains why glycemic indicators worsen in patients with SHT2 during thyrotoxicosis.

The most common disease of the thyroid gland is simple (diffuse) physiological goiter. In epidemiologic studies, the use of ultrasonography to estimate thyroid volume dramatically increased the rate of goitre detection compared to studies where thyroid size was assessed by physical examination.

The prevalence is highest in premenopausal women, and the female-to-male ratio is at least 4:1. Thyroid nodules, whether single or multiple, often occur in clinical practice. On the basis of physical examination, nodular growths of the thyroid gland are detected in about 5-7% of the adult population.

Because ultrasonography can detect small nodules, this fact increased the frequency of thyroid nodules to 67% in subjects. According to the results of certain studies, the presence of nodular formations in the tissue of the thyroid gland was detected in 76% of healthy individuals using ultrasonographic research, and only a small part of these nodules consisted of malignant or symptomatic.

Knowledge of thyroid volume is needed to evaluate a number of physiological and pathophysiological factors, such as iodine-deficient goiter, thyroiditis, multinodular goiter, thyroid cancer. According to a number of studies, lifestyle factors such as tobacco use and body weight gain have shown a high correlation with serum levels of thyroid-stimulating hormone and thyroid hormones.

Diabetes Mellitus type 2_ 59% of people with type 2 have morpho-functional changes in the thyroid gland: nodular and cystic formations, increase in the volume of the thyroid gland. However, it should be noted that the relationship between thyroid dysfunction and CKD2 is still under investigation. Obesity, metabolic syndrome, and insulin resistance may be the most important factors which today lead to an increase in nodular gout and thyroid cancer. Also noteworthy are the results of those meta-analytical studies, according to which such components of the metabolic syndrome as: insulin resistance, high body mass index and arterial hypertension significantly increase the risk of thyroid cancer.

Recently, there has been a sharp increase in interest in studying the possible positive correlation between IR and thyroid diseases. Attention was drawn to that fact. According to some studies, changes in the thyroid gland are considered as the cause of IR.

The results of such studies are interesting, according to which patients with pronounced IR are characterized by a high prevalence of thyroid nodules, while patients with homozygous mutation of the in-

sulin receptor substrate have a significant increase in the volume of the thyroid gland, which may be a new phenotypic manifestation. According to various data, hypothyroidism is a risk factor for IR, hyperlipidemia and hypercoagulation. Decreased function of the thyroid gland leads to a decrease in liver and muscle glycogenolysis, gluconeogenesis, and basal insulin secretion. The authors discuss the idea that there is a correlation between BMI and TSH.

It is hypothesized that this relationship is explained by the effect of TSH on adipose tissue. Adipocytes and preadipocytes are known to express TSH receptors. The differentiation of pre-adipocytes and adipocytes occurs under the influence of TSH on these receptors leading to an increase in adipose tissue. Some studies have shown that IR is a risk factor for the development of thyroid nodules in patients with Diabetes Mellitus type 2.

Changes in the thyroid gland are characterized by a high frequency of nodular formations, diagnosed by ultrasound examination, and an increased volume of the thyroid gland. Patients with metabolic syndrome showed significantly higher serum TSH levels compared to healthy individuals.

In people with metabolic syndrome, an increase in the volume of the thyroid gland was also noted, as well as the presence of nodules in the gland, compared to healthy individuals. Also, based on some works, the high level of insulin circulating in the blood can be the cause of the proliferation of the thyroid gland, which is clinically manifested by the

increase in the volume of the thyroid gland and the appearance of nodular formations in it.

This zobogenic effect of insulin is a risk factor for patients with IR. Insulin is known to stimulate carcinogenesis. This fact partially explains why diabetes is an independent risk factor for oncological processes.

Recent studies indicate that patients with IR are more prone to the development of nodular goiter. According to the results of some studies, IR is a risk factor for the occurrence of nodular formations of the thyroid gland. In patients with Diabetes Mellitus type 2. It is likely that compensatory hyperinsulinemia during IR, With its mitogenic action, it is responsible for the emergence of nodular tumors in the thyroid gland. Some studies suggest a link between obesity, diabetes and thyroid nodules.

2.3. Research methodology

We retrospectively studied 413 patients (age range – 20-75 years; average age – 37.3 ± 11.4 years; 120 men, 293 women), who were referred to the National Institute of Endocrinology of Georgia from 2017 to 2019 and were laboratory diagnosed with fasting hyperinsulinemia.

We considered fasting serum hyperinsulinemia as compensatory hyperinsulinemia during IR. On the basis of which, people with hyperinsulinemia were included in the study group of IR, and the control group consisted of 161 people with normoinsulinemia.

Inclusion criteria: hyperinsulinemia.

Exclusion criteria: pregnancy, lactation period, autoimmune diseases of the thyroid gland, iodine deficiency, iron deficiency, confirmed tumors of the thyroid gland, Diabetes mellitus type and 2, treatment with levothyroxine, lithium salts, estrogens or metformin, chronic liver and kidney failure.

The studied factors are: age, sex, BMI – body mass index (kg/m^2), ultrasound examination of the thyroid gland (normal range of thyroid gland volume $\leq 18 \text{ cm}^3$ in women and $\leq 25 \text{ cm}^3$ in men), clinical signs: dry skin, hair loss, brittle nails, headache, dizziness, general weakness, rash, excessive sweating, increased appetite.

Laboratory factors – (normal ranges according to local laboratory): ALT – alanine aminotransferase (normal range $< 42 \text{ U/L}$), AST – aspartate aminotransferase (normal range $< 40 \text{ U/L}$), ALT/AST, CHOL – total

cholesterol (normal range < 200 mg/dl), TRGL – triglycerides (normal range < 150 mg/dl), LDL-CHOL – low density lipoprotein (normal range < 100 mg/dl), HDL-CHOL – high-density lipoprotein (normal range >50 mg/dL), fasting insulin (normal range 1.1-17 μ U/ml), fasting glucose (normal range < 110 mg/dL), TSH-thyroid-stimulating hormone (normal range 0.3-4.0 mIU/L), FT4-free thyroxine (normal range 0.82-1.63 ng/dl), Zn-zinc (normal range 80-120 mkg/dl).

Biochemical analyzes were performed on the following analyzers: ALB 80 FLEX device – for biochemical studies and Tosoh AIA-900 – for hormonal studies. Thyroid volume was determined with a Philips Affiniti 70G device.

The study was carried out in two directions, in the first stage we studied the correlation between IR and thyroid gland volume, where we divided patients according to IR, and in the next stage of the study, we divided patients into study groups according to thyroid gland volume, which was made up of people with diffuse euthyroid gout and a control group where patients with normal thyroid volume were included in order to study whether there is a positive correlation between thyroid volume and components of metabolic syndrome.

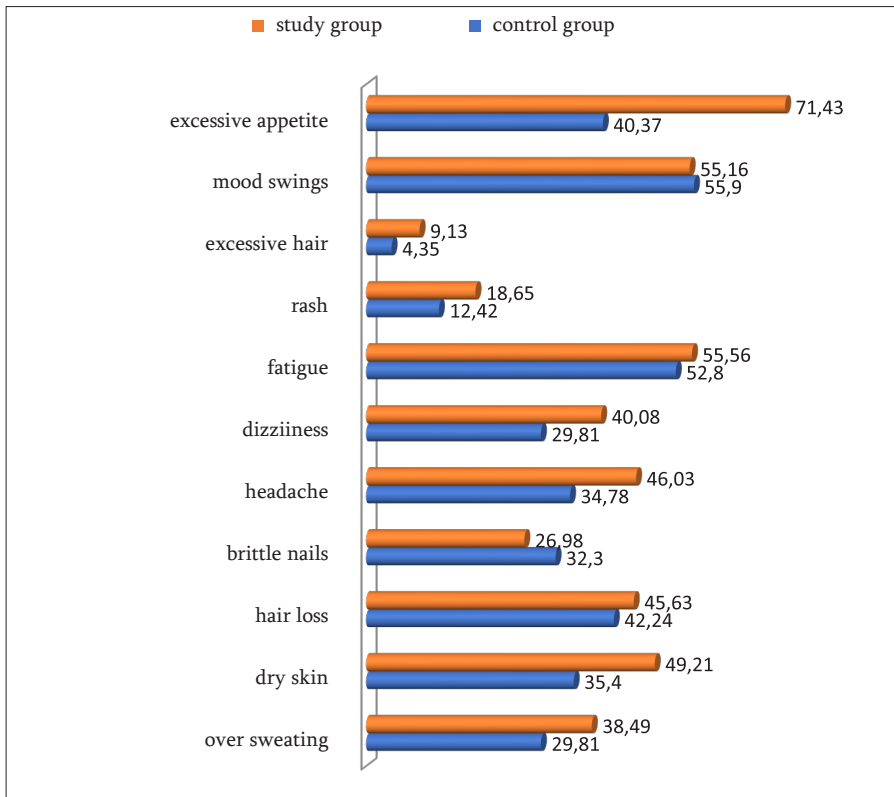
2.4. Research results and their analysis

Statistical analysis: Quantitative values are presented as mean \pm SD and qualitative values as absolute values and percentages. Differences between groups were determined for qualitative indicators – F by Fisher's exact test, for quantitative indicators – using the student's t criterion; The relationship between quantitative factors was determined by correlation analysis – Pearson's test; Results were considered reliable if $p < 0.05$. Regression analysis was performed using linear regression. Mathematical analysis was carried out using the SPSS-23 software package.

Of the 413 patients we studied, 252 patients with insulin resistance were included in the control group, and 161 individuals with normoinsulinemia were in the control group.

The distribution of clinical signs during hyperinsulinemia is given in diagram 1.

Diagram 1. The distribution of clinical signs during hyperinsulinemia



As can be seen from the diagram, in the case of hyperinsulinemia, there was an excess of detection of clinical signs of all studies.

The distribution of clinical signs according to hyperinsulinemia is given in Table 1.

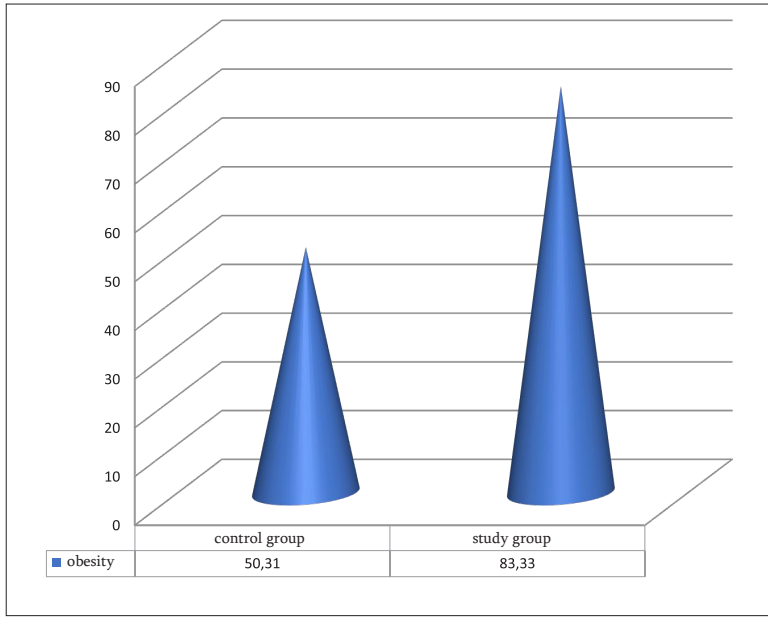
Table 1. The distribution of clinical signs according to hyperinsulinemia

Clinical Signs		Control group N (%)	Study group N (%)	F	P
		N = 161	N = 252		
Clinical signs	Obesity	81(50.31)	210(83.33)	58.51	< 0.0001
	sweating	48(29.81)	97(38.49)	3.26	0.0718
	Dry skin	57(35.40)	124(49.21)	7.71	0.0058
	Hair loss	68(42.24)	115(45.63)	0.46	0.4989
	Brittle nails	52(32.30)	68(26.98)	1.34	0.2471
	Headache	56(34.78)	116(46.03)	5.15	0.0237
	vertigo	48(29.81)	101(40.08)	4.52	0.0342
	fatigue	85(52.80)	140(55.56)	0.30	0.5838
	rash	20(12.42)	47(18.65)	2.81	0.0945
	hirsutism	7(4.35)	23(9.13)	3.34	0.0683
	Mood swings	90(55.90)	139(55.16)	0.02	0.8827
	Hunger gain	65(40.37)	180(71.43)	43.18	< 0.0001

In the study group, compared to the control group, such clinical signs as: dry skin, increased appetite are significantly higher. During hyperinsulinemia, compared to the control group, the frequency of the following clinical signs is unbelievably high: obesity, rash, hair loss.

The distribution of obesity according to hyperinsulinemia is given in Diagram 2.

Diagram 2. The distribution of obesity according to hyperinsulinemia



A significant increase in obesity was observed in the study group compared to the control group.

Correlation of thyroid volume and structural changes with inulin level is given in Table 2.

Table 2. Correlation of thyroid volume and structural changes with insulin level

		Control group N (%)	Study group N (%)	F	P
		N = 161	N = 252		
Thyroid gland Characteristics	goiter	41(25.47)	179(71.03)	101.72	< 0.0001
	Inserts and areas in the tissue	32(19.88)	102(40.48)	19.84	< 0.0001

In the study group, in comparison to the control group, an increase in the reliability of both the high frequency of detection of diffuse goiter and the inhomogeneous structure of the thyroid gland by ultrasound examination was revealed.

Assessment of biochemical characteristics according to insulin resistance is given in Table 3.

Table 3. Assessment of biochemical characteristics during insulin resistance

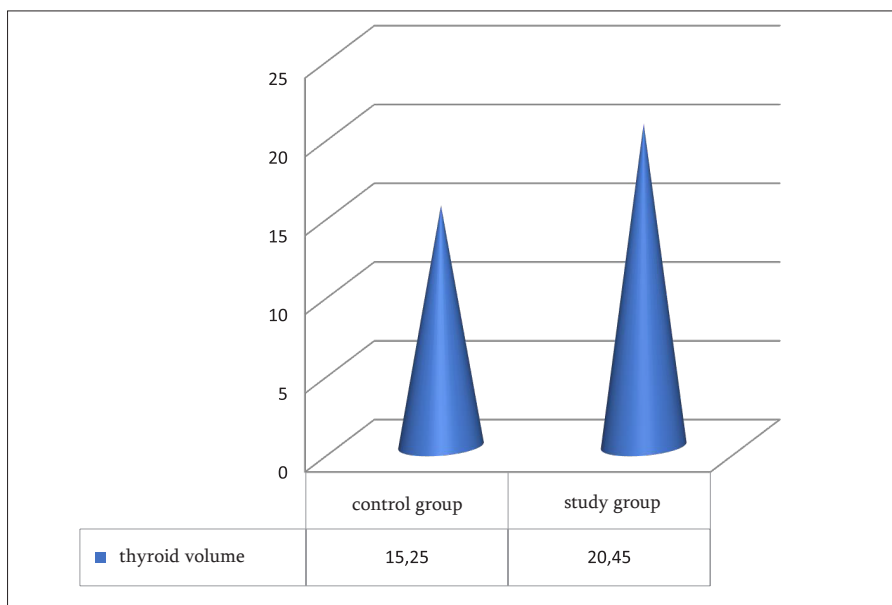
	Control Group N = 161	Study Group N = 252	t	p
	Mean+SD	Mean+SD		
Zn (µg/dl)	88.43+14.57	74.49+14.40	9.53	< 0.0001
Fasting Glucose(mg/dl)	99.36+15.68	101.70+19.68	-1.34	0.1810

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
(Zn-Zinc, TSH-Thyroid-stimulating hormone, FT4-Free thyroxine, ALT- Alanine aminotransferase, AST- Asoartaminotransferase, CHOL- Total cholesterol, LDL-CHOL- Low-density lipoprotein, HDL-CHOL- High-density lipoprotein, TRIGL- Triglycerides).				

In the control group, compared to the study group, fasting glucose, ALT, AST, CHOL, TRIGL in blood serum are significantly higher and a significant negative correlation was revealed between insulin resistance and Zn, FT4, HDL levels in blood serum.

Thyroid volume according to insulin resistance is shown in Diagram 3.

Diagram 3. Thyroid volume according to insulin resistance



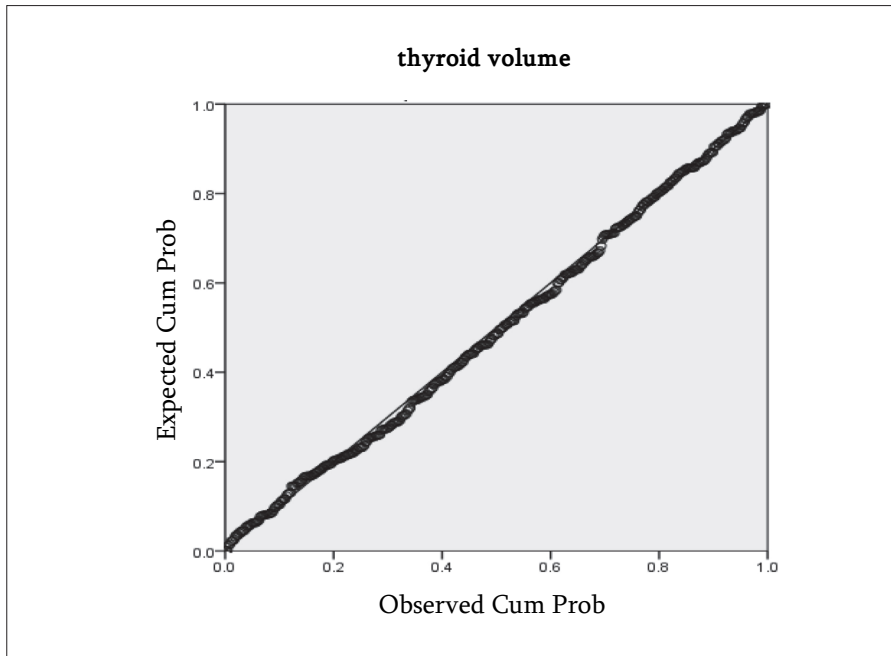
As can be seen from the diagram, the volume of the thyroid gland depends on the amount of insulin in the serum.

Statistical analysis confirmed that the increase in thyroid volume in the IR-study group is plausible. During IR, the average volume of the thyroid gland is significantly higher compared to the control group ($t = 7.9, p < 0.001$).

Correlation analysis showed that the increase in thyroid gland volume compared to the control group showed a reliable positive correlation with IR – $r = 0.312^{**}, p < 0.0001$.

Through regression analysis, it was determined that there is a linear relationship between the volume of the thyroid gland and the amount of insulin, $p < 0.001$) (diagram 4).

Diagram 4. Normal P-P Plot of Regression Standardized Residual Dependent Variable



Since the results of our study show that thyroid gland volume correlates with IR, this fact caused us to be interested in evaluating clinical and biochemical characteristics according to thyroid gland volume. Therefore, at the next stage of the study, we divided the patients according to the volume of the thyroid gland. The study group included people with non-toxic diffuse goiter, and the control group included patients with normal thyroid volume.

Table 4. Evaluation of characteristics according to thyroid volume.

	Control group N = 161	Study group N = 252	t	p
	Mean+SD	Mean+SD		
Zn (µg/dl)	88.43+14.57	74.49+14.40	9.53	< 0.0001
Fasting glucose (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-zinc, TSH-thyroid-stimulating hormone, FT4-free thyroxine, ALT-alanine aminotransferase, AST-aspartaminotransferase, CHOL-total cholesterol, LDL-CHOL-low-density lipoproteins, HDL-CHOL-high-density lipoproteins, TRIGL-triglycerides.				

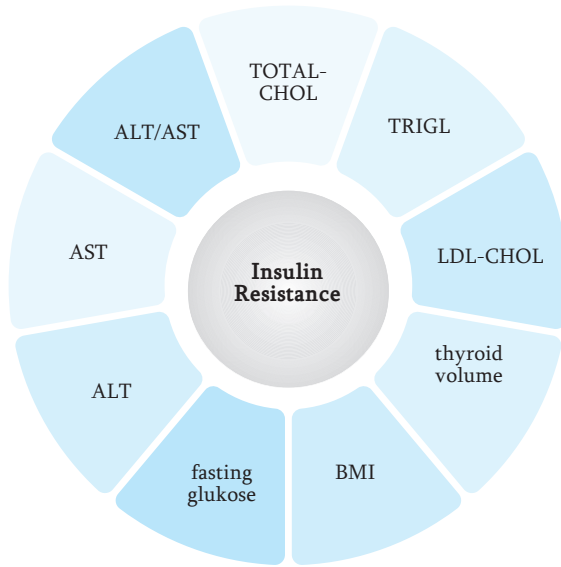
In diffuse nontoxic gout, fasting insulin levels are reliably elevated. Also, the TST level is reliably increased to the upper limit of normal reference values, the FT4 value is reliably decreased to the lower limit of normal reference values.

Also, in the control group compared to the study group, the level of ALT in blood serum was reliably increased, while the level of AST was increased non-reliably. However, their ratio in the study group compared to the control group is reliably higher. Diffuse non-toxic gout significantly increased serum CHOL levels to the upper limit of normal reference values compared to controls.

Also, in the study group compared to the control group, the level of TRIGL is significantly increased and the level of HDL is significantly decreased in blood serum. Dyslipidemia was significantly more common in the study group than in the control group, respectively 122(53.04%) and 59(32.24), < 0.0001 , zinc deficiency, 127(55.22) and 76(41.53), $p = 0.0056$

The reliable positive correlations of IR with biochemical traits are shown in diagram 5.

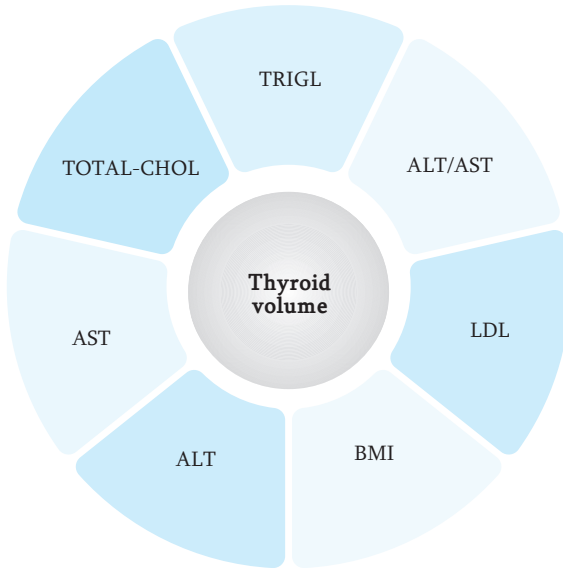
Diagram 5. The reliable positive correlations of IR with biochemical traits



IR shows a reliable positive correlation with the following characteristics: diffuse euthyroid gout, BMI, fasting glucose CHOL, LDL, TRIGL, ALT, AST, ALT/AST

Significant positive correlations of thyroid volume with biochemical characteristics are shown in Diagram 6.

Diagram 6. Significant positive correlations of thyroid volume with biochemical characteristics



Thyroid volume showed a reliable positive correlation with the following characteristics: BMI, fasting insulin, CHOL, LDL, TRIGL, ALT, AST.

Correlation of clinical/laboratory data with thyroid volume and insulin levels is shown in Table 7.

Table 7. Correlation of clinical/laboratory data with thyroid volume and insulin levels

		Hyperinsulinemia	Euthyroid Thyroid Gland
Diffuse Goiter	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
Fasting glucose	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			

The following indicators show a reliable positive correlation with the volume of the thyroid gland in the study group compared to the control group: fasting insulin, BMI, CHOL, LDL, TRIGL, ALT, AST, and negative – HDL and Zn.

Compared to the control group, the following indicators show a reliable positive correlation with insulin resistance in the research group: BMI, overweight, CHOL, LDL, TRIGL, ALT, AST ALT/AST, and negative – HDL.

Discussion

Some studies suggest that individuals with IR have more thyroid nodules, and thyroid volume is generally associated with body mass index. According to our study, there was a reliable positive correlation between thyroid volume and hyperinsulinemia.

The regression analysis showed that the relationship between these values is linear ($p < 0.001$), and in the study group, compared to the control group, no reliable positive correlation was found between the increase in insulin level and nodular growths of the thyroid gland.

Insulin is one of the important factors in the pathogenesis of the increase in the volume of the thyroid gland, since it stimulates the proliferation of thyrocytes in the same way as TSH. It has been shown that patients with IR and high serum insulin levels may have an increased thyroid volume and a higher prevalence of thyroid nodules compared to healthy individuals.

According to our data, the frequency of diffuse non-toxic gout is reliably increased in the IR group compared to the control group. No significant positive correlation was found between IR and thyroid nodules. Also, according to our research, between hyperinsulinemia and structural changes of the thyroid gland (tabs), compared to the control group, a reliable positive correlation was revealed.

In addition, according to our results, diffuse gout in the control group, compared to the study group, shows a reliable positive correla-

tion with such features of the metabolic syndrome as obesity and lipid metabolism disorders. There is an opinion that normal body weight is a determining factor of thyroid gland volume.

Some studies have shown a positive correlation between thyroid volume and body weight. According to our data, in the study group, compared to the control group, a reliable positive correlation of the increased volume of the thyroid gland with BMI was confirmed.

IR can alter systemic lipid metabolism, leading to the development of dyslipidemia and the lipid triad: increased plasma triglyceride levels, decreased high-density lipoprotein levels, and the appearance of small low-density lipoproteins in the blood. IR negatively affects lipid and lipoprotein metabolism and is closely associated with dyslipidemia.

The relationship between IR and dyslipidemia is likely bidirectional, and causality is still a matter of research. Our study revealed that both hyperinsulinemia and increased thyroid volume had a reliable positive correlation with dyslipidemia. ALT levels are independently associated with hepatic IR, metabolic syndrome, with impaired glycemia on fasting, impaired glucose tolerance and with S.D.T.-2. In individuals with the mentioned pathology, the value of ALT can be an indirect parameter to evaluate hepatic IR. According to some studies, the ALT/AST ratio can be considered as one of the best markers for determining IR.

According to our study, patients with hyperinsulinemia, compared to the control group, showed a reliable increase in the level of transaminases to the upper limit of the normal reference values, the ALT/AST

ratio was significantly higher in the group of excess IR, compared to the control group. According to studies, during the oral glucose tolerance test, there was a significant increase in glucose and insulin levels in overweight individuals compared to the control group.

According to our study, there was a reliable positive correlation between fasting hyperglycemia and hyperinsulinemia in obese subjects. Many studies have shown a relationship between obesity and Zn homeostasis. In particular, it was found that the level of Zn in the blood is significantly reduced in overweight patients. According to the results of certain papers, circulating Zn- α 2-glycoprotein was lower in patients with impaired glucose tolerance and newly diagnosed diabetes type 2 compared to the control group. Also noteworthy are the results of small studies in children, according to which low zinc content increases the risk of IR, and zinc intake lowers insulin and glucose levels in the blood. Some studies have shown lower zinc levels in women with polycystic ovary syndrome compared to controls. Significantly lower concentration of zinc in blood serum was observed in obese individuals compared to healthy individuals. According to our study, patients with hyperinsulinemia showed a significant decrease in zinc levels compared to the control group.

Some studies have shown that obese individuals have lower FT4 levels than controls. According to our study, patients with hyperinsulinemia showed a decrease in FT4 levels compared to the control group, although these data are within the normal range.

IR is associated with excessive accumulation of adipose tissue in the human body. According to the results of our study, there was a reliable positive correlation between insulin levels and obesity in the study group of IR.

There is an opinion that hyperinsulinemia in obesity causes hunger and food cravings. According to our study, patients with insulin excess had a significantly higher frequency of increased appetite than controls. Such metabolic disorders such as hyperandrogenemia and insulin resistance are closely related to acne.

According to the results of our study, the patients who made up the study group did not have a significantly higher incidence of acne than the control group. According to some papers, there is epidemiological evidence between metabolic syndrome and skin diseases such as:

Psoriasis, acne vulgaris, hidradenitis suppurativa, androgenic alopecia, acanthosis nigricans and atopic dermatitis. According to our study, patients with excess insulin had a significantly higher incidence of dry skin compared to controls, And the frequency of detection of excess hair, rashes and hair loss was unbelievably high. Hirsutism is a medical term that describes excess hair in androgen-dependent parts of the body in women. The reason for its development, in addition to ovarian dysfunction or adrenal diseases, may also be metabolic disorders and insulin resistance.

According to the results of our study, patients with insulin resistance did not have a significantly higher frequency of obesity compared to the control group.

Insulin receptors are widely distributed throughout the brain. Predominantly in the olfactory bulb, hypothalamus, hippocampus, cerebral cortex. The widespread distribution of insulin receptors in the brain suggests that insulin signaling plays an important role in it.

However, on the other hand, in the central nervous system, changes in insulin signaling may accelerate brain aging processes and may be involved in neurodegeneration processes.

According to our study, patients with hyperinsulinemia did not have significantly higher frequency of neurological symptoms such as low mood, headache, dizziness compared to controls.

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.

Recommendations:

- Obese individuals with hyperinsulinemia should have thyroid volume and structure assessed by ultrasound.
- In such patients who have been diagnosed with diffuse euthyroid goiter and/or inhomogeneous structure of the thyroid gland by ultrasound, the level of insulin in the blood serum should be determined.
- Obese individuals diagnosed with diffuse euthyroid goiter by ultrasound should have serum transaminases, zinc and lipids measured.
- Individuals diagnosed Insulin Resistance should have measured level of: liver transaminases, zinc and lipids in blood serum.

Notes:

The mentioned research has a limitation, because it was conducted on the basis of only one clinic for the population of Georgia. In order to generalize the results of the mentioned study to other populations, larger-scale studies are needed.