ავტორის სტილი დაცულია

1. საწყისი ნაწილი

1.1 თავფურცელი

ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი

მედიცინის ფაკულტეტი

კლინიკური და ტრანსლიაციური მედიცინა

ნინო ლომთაძე

„ინსულინრეზისტენტობის კორელაცია ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობასთან სიმსუქნით დაავადებულ პირებში“

მედიცინის დოქტორის აკადემიური ხარისხის მოსაპოვებლად წარმოდგენილი

დისერტაცია

სამეცნიერო ხელმძღვანელი: პროფესორი ელენე გიორგაძე

თბილისი

2022

1.2 აბსტრაქტი

ინსულინრეზისტენტობის (IR) მქონე პაციენტებს ფარისებრი ჯირკვლის ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობაში გაზრდა.

ჩვენი კვლევის მიზანია შევისწავლოთ IR-სა და ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობას შორის ურთიერთ 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 ინსტიტუტუტს და ლაბორატოლიულად დაუდგინდათ ქონდათ ჰიპერინსულინემია უზმოდ.

შესწავლილი ფაქტორებია: ასაკი, სქესი, სხეულის მასის ინდექსი (BMI), კლინიკური ნიშნები, ფარისებრი ჯირკვლის ულტრაბგერა, ალანინ ამინოტრანსფერაზა (ALT), ასპარტატ ამინოტრანსფერაზა (AST), ლიპიდები, უზმო ინსულინი, უზმო გლუკოზა, თიროიდმატიმულირებელი 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 15.25 და 20.45 (p<0.001).

ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობა სარწმუნო დადებით კორელირელაციაშია 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; 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 სარწმუნო უარყოფითი კორელაციაა: Zn -თან- r=-0.336, p<0.001; FT4-თან - r=-0.108, p=0.028; HDL-თან - r=-0.175, p<0.001.

დასკვნები:

• ჰიპერინსულინემია დიფუზური ჩიყვისა და ფარისებრი ჯირკვლის ჰეტეროგენული სტრუქტურის ერთ-ერთი ყველაზე გავრცელებული მიზეზია.

• ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობა აჩვენებს სარწმუნო დადებით კორელაციას მეტაბოლური სინდრომის მახასიათებლებთან.

• ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობის გაზრდა მეტაბოლური სინდრომის პრედიქტორია.

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 clinic 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 - $r=-0.175$, $p<0.001$.

Conclusions:

- Hyperinsulinemia is most common 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 the metabolic syndrome.
- Increased thyroid volume predictors of metabolic syndrome.

1.3 სარჩევი

საწყისის ნაწილი----------1გვ

აბსტრაქტი(ქართულ ენაზე)----------2გვ

აბსტრაქტი(ინგლისურ ენაზე)----------3გვ

სარჩევი----------5გვ

ცხრილების გრაფიკების და სხვა ილუსტრაციების ჩამონათვალი---------- 6გვ

აბრევიატურის ჩამონათვალი----------8გვ

შესავალი ----------10გვ

სამეცნიერო ლიტერატურული მიმოხილვა----------11გვ

მეთოდოლოგია----------33გვ

კვლევის შედეგები და მათი ანალიზი----------36გვ

დასკვნები და რეკომენდაციები ---------- 66გვ

ბიბლიოგრაფია ----------67გვ

გამოქვეყნებული ნაშრომების სია---------- 81გვ

1.4 ცხრილების, გრაფიკებისა და სხვა ილუსტრაციების ჩამონათვალი

- ცხრილი 1. კითხვარი **34გვ.**
- ცხრილი 2. პაციენტთა ანთროპომეტრული მახასიათებლები **36 გვ.**
- დიგრამა1 პაციენტთა განაწილება ასაკის მიხედვით **37გვ**
- დიაგრამა 2 ინსულინრეზისტენტობის განაწილება სქესის მიხედვით **38გვ**
- დიაგრამა 3 სიმსუქნის განაწილება ჰიპერინსულინემიის მიხედვით **39გვ**
- დიაგრამა 4 მეტაბოლიზმის დარღვევის განაწილება ჰიპერინსულინემიის მიხედვით- **40გვ**
- დიაგრმა 5 კლინიკური ნიშნების განაწილება ჰიპერინსულინემიის დროს **41 გვ**
- დიაგრამა 6 დისლიპიდემია ჭარბი ინსულინის მიხედვით **43გვ**
- ცხრილი 3 ფარისებრი მოცულობისა და სტრუქტურული ცვლილებების კორელაცია ინულინის დონესთან **44გვ**
- დიაგრამა 7 ფარისებრი ჯირკვლის პათოლოგიის სიხშირე ჰიპერინსულინემიის დროს **44გვ**
- დიაგრამა 8 ტრანსამინაზების დონის მომატება ინსულინის დონის მიხედვით მოცემულია **45გვ**
- დიაგრამა 9 კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის დაავადებების განაწილება ჰიპერინსულინემიის მიხდვით **46გვ**
- ცხრილი 4 ბიოქიმიური მახასიათებლების შეფასება ინსულინრეზისტენტობის მიხედვით **47გვ**
- დიაგრამა 10 ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობა ინსულინრეზისტენტობის მიხედვით **48 გვ**
- დიაგრამა 11 ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობას დამოკიდებულება ინსულინის დონეზე **49 გვ**
- ცხრილი 5 მახასიათებლების შეფასება ფარისებრი ჯირკვლის მოცლობის მიხედვით **51გვ**
- დიაგრამა 12 ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობის კორელაცია თუთიის დონესთან სისხლის შრატში **52გვ**
- დიაგრამა 13ფარისებრი ჯირკვლის კორელაციაგლუკოზის დონესთან **53 გვ.**
- დიაგრამა 14ფარისებრი ჯირკვლის კორელაცია FT4-თან **54გვ.**

- დიაგრამა 15ფარისებრი ჯირკვლის კორელაცია ALT-თან-**55**გვ.
- დიაგრამა 16ფარისებრი ჯირკვლის კორელაცია AST-თან-**56**გვ.
- დიაგრამა 17ფარისებრი ჯირკვლის კორელაცია LDL-თან **57**გვ.
- დიაგრამა 18ფარისებრი ჯირკვლის კორელაცია TRGL-თან **58**გვ
- დიაგრამა 19ფარისებრი ჯირკვლის კორელაცია ALT/AST-თან **59**გვ
- დიაგრამა 20 ინსულინრეზისტენტობის კორელაცია ლაბორატორიულ მახასიათებლებთან **60**გვ
- დიაგრამა 21 ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობის კორელაცია კლინიკურ და ლაბორატორიულ მახასიათებლებთან **61** გვ
- ცხრილი 6 კლინიკო/ლაბორატორიული მახასიათებლების მონაცემების კორელაცია ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობასა და ინსულინის დონესთან იხილეთ **62** გვ

1.5 აბრევიატურიების 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- 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)
- ტრიიოდთირონინi- (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

2 ძირითადი ნაწილი

2.1 შესავალი

საკვლევი პრობლემის აქტუალურობა

ბოლო 30 წლის განმავლობაში დაფიქსირდა ინსულინის რეზისტენტობის პრევალენტობის მნიშვნელოვანი ზრდა.[1] ინსულინრეისტენტობა და კომპენსატორული ჰიპერინსულინემია გხვდება 65-70% შემთხვევაში საკვერცხეების პოლიკისტოზით დაავდებულ 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 დიაგნოსტიკური ტესტები, თერაპია ან რეგულარული სამედიცინო მონიტორინგი და ჩარევა. [3] ფარისებრი ჯირკვლის დაავადებები უპირატესად ქალებს აწუხებთ; ვიდრე მამაკაცებში. გარდა ამისა, ფარისებრი ჯირკვლის დაავადებების უმეტესობა იზრდება ასაკის მატებასთან ერთად. [4] 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 ფიზიკალური გამოკვლევით. ყველაზე მეტი პრევალენტობაა პრემენოპაუზურ ქალებში, ხოლო ქალთა და მამაკაცთა თანაფარდობა შეადგენ მინიმუმ **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 მდგომარეებებს შორის შესაძლო ასოციაციების შესწავლის კუთხით. ყურადღება მიიპყრო იმ ფაქტმა, რომ მეტაბოლური სინდრომი შეიძლება არ იყოს აუცილებლად ფარისებრი ჯირკვლის დისფუნქციის შედეგი და ასევე, რომ რომ ფარისებრი ჯირკვლის დისფუნქცია შეიძლება წარმოიშვას მეტაბოლური სინდრომის ზეგავლენიდან ჯირკვალზე. [7]

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

კვლევის ჰიპოთეზა

ინსულინრეზისტენტობის დროს განვითარებული კომპენსატორული ჰიპერინსულინემია იწვევს ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობის ზრდას.

კვლევის მიზანი

ინსულინრეზისტენტობასა 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 როგორიცაა: დისლიპიდემია, დარღვეული ტრანსამინაზების დონე სისხლის შრადში, გლუკოზის(უზმოდ) დონე, 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 აქტოალობას და მოითხოვს უფრო ღრმად შესწავლას. ამ ორ პათოლოგიურ მგომარეობას შორის დადებითი კორელაციური კავშირის დადგენა ,კლინიკურ პარქტიკაში, ექიმს მისცემს საშუალებას დროულად მოახდინოს მკურნალობის მოდიფიცირება და მეტაბოლური სინდრომის პარამეტრების გაუმჯობესების გზით მკვეთრად შეამციროს ფარისებრი ჯირკვლის დაავდებების განვითარების რისკი რაც მეტად მნიშვნელოვანია პაციენტის ჯანმრთელობისთვის და ასევე დაავდების განვითარებსი პრევენცია და ადრეული მკურნალობის მოდიფიკაცია შეამცირებს დანახარჯს ხანდაცვის სფეროში. გარდა ამისა მნიშვნელობვანია ის ფაქტი , რომ კვლევაში მონაწილე პირები არ იყვნენ ნამკურნალები ლევოთიროქსინით, მეთფორმინით, ესტროგენებით, ლითიუმის მარილებით და არ ქონდათ იოდის დეფიციტი რაც მეტად ზრდის კვლევის შედეგების სარწმუნოობას.

დასაცავად გამოტანილი დებულება (დებულებები):

1) ინსულინის დონის მომატება დადებით კორელაცაშია დიფუზურ არატოქსიკურ ჩიყვს განვითარებასთან

2) ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობა სარწმუნო დადებით კორელაციაია მეტაბოლური სინდრომის კომპონენტებთან.

2.2 სამეცნიერო ლიტერატურის მიმოხილვა

2.2.1 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 მანკოვსკმა 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 გამოიმუშავდა 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 მონაწირეობს გლუკოზის რეგულაციაში.[10] 1916 წელს ლონდონში სერ ედუარდ ალბერტ შარპეი- შაფერმამა (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 სამუდამოს შევიდა ინსულინის კლინიკური გამოყენების პირველი შემთხვევა. ამავე წლის იანვარში ტორონტოს ბავშვთა კლინიკაში პირადად ბანტიგმა გაუკეთა პირუტყვის ლანგერგასის კუნძულებიდან მიღებული ინსულინის ინექცია 14 წლის ლეონარდ ტომსონს.[12]1978 წელს პირველად შეიქმნა ადამიანის ინსულინი გენეტიკური ინჟინერიით, რომელიც მიიღეს ეშერიხია კოლიდან.1982 წელს შეიქმნა პირველი ბიოსინთეზური ადამიანის ინსულინი.[13]

2.2.2 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 ჰორმონის უჯრედის პლაზმური მემბრანის სპეციფიკურ რეცეპტორთან დაკავშირების დროს.[16] გლუკოზის გადაადგილება უჯრეგგარესივრციდან უჯრედში ხორციელდაბა ეგრთწოდბული გლუკოზის ტრანსპორტერებით. ადამიანის ორგანიზმში არსებობს გლუკოზის გადამზიდი ორი ოჯახი. ნატრიუმ გლუკოზის გადამზიდი, ტრანსპორტერი (SGLT). 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] GLUT4 სხვა გადამტანებისგან გამოირჩევა, ინსულინისადმი მაღალი აფინურობით.[18] ორგანიზმის სხვადასხვა ტიპის უჯრედების მემბრანეში განასხვავებენ 6 ტიპის GLUT რეცეპტორებს, მაგრამ მათგან მხოლოდ ერთი GLUT-4 გვევლინება ინსულინდამიკიდებულ 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 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]

2.2.3. ინსულინის მოლეკულის აგებულება

პოლიპეპტიდური ჰორმონი ინსულინი 51 ამინომჟავისგან შედგება. ის თავდაპირველად პანკრეასის β- უჯრედების მიერ სინთეზირდება როგრც 110 ამინომჟავისგან შემდგარი ერთი ჯაჭვი რომელსაც პრეპროინსულინი ეწოდება. პროტეოლიზური ფერმენტების ზეგავლენით პრეპროინსულინი კარგავს ამინოტერმინალურ დაბოლოებაზე არსებულ სასიგნალო პეპტიდს, რის შედეგადაც წარმოიქმნება პროინსულინი. პროინსულინიდან მისი შიდა ფრაგმენტის (C-პეპტიდის) მოწყვეტის შედეგად წარმოიქნება 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] ინსულინის სეკრეცია არის უაღრესად დინამიური პროცესი, რომელიც რეგულირდება რთული მექანიზმებით. იგი რეგულირდება ჰორმონალური ფაქტორებით, მაგალითად როგორიცაა კუჭ-ნაწლავის ინკრეტინები (მაგ., გლუკაგონის მსგავსი პეპტიდი 1 [GLP-1] და გლუკოზოდამოკიდებული ინსულინოტროპული პოლიპეპტიდი [GIP]) და ასევე ნერვული ფაქტორები.[27]

2.2.4 ინსულინის სეკრეცია

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 პანკრეასის b -უკრედებში საჭიროა გლუკოზის ტრანსპორტერი GLUT2.[29] GLUT2 შეძლება განვიხილოთ, როგორც ერთგვარი გლუკოზის დონის წონასწორობა უჯრედშიდა და უჯრედ გარეთა სივრცეში.[30] პანკრეასის b-უჯრედები მოქმედებენ როგორც ავტომატური სისტემა, გამოყოფენ ინსულინის სისხლში გლუკოზის კონცენტრაციის ცვლილების საპასუხოდ, გლუკოზის ჰომეოსტაზის შესანარჩუნებლად. 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 / ლიტრი). საჭმლის მიღების შემდეგ, კი გლუკოზის კონცენტრაცია სისხლის მიმოქცევაში მატულობს და ასტიმულირებს ინსულინის გამოყოფას.[34] ინსულინის ბაზალური სეკრეცია ხორციერლდება კვებებს შორის და შეადგენს სადღეღამისო ინსულინის ნახევარს.[35] გლუკოზის დონით ინიცირებული ინსულინის სეკრეცია ხდება ორფაზიანი გზით; ინსულინის სწრაფი სეკრეცია, ადრეულ პიკი (1 ფაზა), რომელსაც მოჰყვება მეორე ნელი და თანდათან მზარდი პიკი (მე-2 ფაზა).[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 შედარებით უფრო ნაკლებად. ასევე აღნიშნული ფაზა ზრდის გლუკოზის უტილიზიაციას სამიზნე ქსოვილებით.[38]

ლაბორატორიული გამოკვლევების თანახმად პირველ რიგში ინსულინრეზისტენტობის დროს პაციენტებში თავდაპირვრლად იქმნება ინსულინის სეკრეციის პირველი ფაზის უკმარისოსობა 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]

2.2.5 ინსულინის 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 ადენოზინტრიფოსფატის 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 -სუბერთეულის 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) აქტივაცის 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 ინსულინრეზისტენტობის განვითარების რისკფაქტორად. PI3K / AKT გზის გააქტიურება იწყება PI3K- ის ფოსფოლირილებით ინსულინის რეცეპტორის უბსტრაქტი1-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]

2.2.6 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.

2.2.6.1 სერინ/თრეონინ ფოსფატაზები:

__სერინ/თრეონინ ფოსფატაზა1 (PP1) მონაწილეობს რამოდენიმე მაინჰიბირებელი ფერმენტების რეგულაციაში რომლებიც მონაწილეობენ გლუკოზისა და ლიპიდების მეტაბოლიზმში, გლიკოგენსინთაზას, ჰორმონ-მგრძნობიარე ლიპაზის ან აცეტილ CoA კარბოქსილაზას ჩათვლით.

__ფოსფატაზა 2A (PP2A), რომელიც უჯრედებში სერინ/თრეონინული ფოსფატაზების აქტივობის დაახლოებით 80%-ს შეადგენს, ინსულინის მოქმედების რეგულაციაში მონაწილე მრავალი ცილის კინაზების აქტივობას არეგულირებს. კვლევებმა აჩვენა, რომ PP2A ჰიპერაქტიურია დიაბეტის დროს.[52]

__ფოსფატაზა 2B (PP2B), ასევე ცნობილი როგორც კალცინერვინი, ახდენს Akt დეფოსფოლირიზაციას.[53]

__ ფოსფატაზა 2C (PP2C) -ინსულინის მოქმედების რეგულირებაში მონაწილე ოჯახის ახალი წევრები არიან ფოსფატაზა PHLPP-1 და -2, რომლებიც ახდენენ Akt და PKC დეფოსფორილიზაციას.[54] ასევე, უჯრედებში PHLPP1- ის გამოხატული ექსპრესია იწვევს გლიკოგენის სინთეზისა და გლუკოზის ტრანსპორტის შემცირებას. PHLPP1-ის დონის მომატება აღმოჩენილია ცხიმოვანი ქსოვილისა და ჩონჩხის კუნთებში სიმსუქნითა და დიაბეტით დაავადებულ პირებში.[55]

2.2.6.2ლიპიდური ფოსფატაზები:

__ფოსფატაზისა და ტენზინის ჰომოლოგი (PTEN)– ის ძირითადი ფუნქციას PI3K სიგნალების გადაცემის ბუფერიზაცია წარმოადგენს. PTEN აჰიდროლიზებს ფოსფატიდილ 3,4,5-ს ფოსფატიდილ 4,5-მდე და ამით ამცირებს PI3K–ის სიგნალებს გადაცემას.[56]

__SH2-ის შემცველი ინოზიტოლ 5-ფოსფატაზა (SHIP)- SHIP ნაწილობრივ ახდენს სასიგნალო გზის მოდიფიკაციას, რომელიც იწყება PI3K-დან.[57]

__სიმსივნის დამთრგუნველი ფაქტორი (PTEN) -თავდაპირველად გამოვლენელინ იქნა, როგორც უჯრედების ზრდისა და სასიცოცხლო პროცესების მთავარი მარეგულირებელი, PI3K-ის სიგნალის უარყოფითი მარეგულირებელი. თუმცა, PTEN– ის დათრგუნვა და მისი მუტაცია სხვადასხვა სიმსივნურ დაავადებებში იწვევს PI3K სიგნალების აქტივაციას.[58] [59]

2.2.6.3 სხვა დამთგუნველი რეგულატორები:

__ ზრდის ფაქტორების რეცეპტორებთან შეკავშირებული ცილები (Grb)-Grb7 / 10/14 ცილები წარმოადგენენ უჯრედული ადაპტორულ ცილებს, რომელთაც არ გააჩნიათ საკუთარი ფერმენტული აქტივობა და აქვთ საერთო მრავალდომენიანი სტრუქტურა. ამ ადაპტორებს შეუძლიათ დაუკავშირდნენ უამრავ რეცეპტორულ (და არარეცეპტორულ) თიროზინკინაზებს. გამოითქვა ვარაუდი, რომ ეს ცილები აქტიურად მონაწილეობენ სხვადასხვა უჯრედულ პროცესებში: უჯრედული ზრდის, მეტაბოლიზმის რეგულირების, აპოპტოზზისა და უჯრედულ მიგრაციის ჩათვლით. კერძოდ, Grb10 და Grb14 მონაწილეობენ ინსულინის რეცეპტორის სიგნალების რეგულირებაში.[60] Grb10 აინჰიბირებს ინსულინის სიგნალების სტიმულაციას.[61] Grb14 პირველად იდენტიფიცირებულ იქნა ადამიანის მკერდის ეპითელურ უჯრედებში. აღმოჩნდა, რომ ეს ცილა აინჰიბირებს ინსულინის რეცეპტორს ინსულინით სტიმულაციის შემდეგ.[62]

__ ციტოკინების სიგნალების დამთრგუნველი ცილები (SOCS)- SOCS SOCS ცილები მონაწილეობენ ანთებითი პროცესების რეგულაციაში და ასევე უჯრედების დეტერმინირებაში, ამიტომაც მათი ობსტრუქცია ან დისბალანსი იწვევს დაავადებების ფართო სპექტრს.[63] [64]

__Tribbles homolog 3 (TRB3), მიეკუთნება ფსევდოკინაზების ტიპს.[65] TRB3 აქტივირდება ინსულინის რეცეპტორის სტრესული რეაქციის დროს. TRB3 ღვიძლში თრგუნავს AKT-ს აქტივიზაციას.[66] სხვადასხვა მოლეკულებთან ურთიერთქმედებით TRIB3 გავლენას ახდენს უჯრედულ რიგ ფუნქციებზე,

როგორიცაა ინსულინის მოქმედება და მისი სიგნალების გადაცემა, ცხიმოვანი და კუნთოვანი უჯრედების დიფერენციაცია. ამგვარად,TRIB3 მნიშვნელოვან როლს ასრულებს რამდენიმე მეტაბოლური პროცესის მოდულაციაში, როგორიცაა ინსულინიმგრძნობელობა და გლუკოზის ჰომეოსტაზი.[67]

__ინოზიტოლფოსფატი 7 (IP7) -ინოზიტოლის ფოსფატები ფართოდ არის განაწილებული ცხოველურ და მცენარეულ ქსოვილებში. ინოზიტოლის ფოსფატები წარმოადგენს სასიგნალო მოლეკულების მრავალფეროვან ჯგუფს. ჩატარებული კვლევები აჩვენებს, რომ IP7 მონაწილეობს პანკრეასის ბეტა უჯრედების მიერ ინსულინის სეკრეცაში. კვლევების მონაცემების თანახმად, IP7 კონკურენციას უწევს PIP3-ის Akt-თან დასაკავშირებაში, რითაც იწვევს Akt- ის აქტივაციის ბლოკირებას.[68] [69]

2.2.7 ინსულინრეზისტენტობის განმარტება

ინსულინრეზისტენტობა განისაზღვრება როგორც ინსულინის ნორმალურ კონცენტრაციაზე სუბნორმული ბიოლოგიური პასუხი.[70] ინსულინრეზისტენტობა ეს არის ინსულინის ერთ ან რამოდენიმე ეფექტზე 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. ინსულინრეზისტენტობა 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] ინსულინრეზისტენტობის კონცეფცია შემოთავაზებულ იქნა 1936 წლის დასაწყისში, დიაბეტით დაავადებულთა აღწერისათვის, რომელთაც 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 ინსულინრეზისტენტობა, 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 (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 ინსულინრეზისტენტობა: კუშინგის სინდრომი, აკრომეგალია, ფეოქრომოციტომა, გლუკაგონომა, თირეოტოქსიკოზი, ჰიპოთირეოზი, ჰიპერპარათირეოზი, პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომი;
4. არაენდოკრინული გენეზის ინსულინრეზისტენტობა: ღვიძლის ციროზი, ურემია, ესენციური არტერიული ჰიპერტენზია, რევმატოიდული ართრიტი, გულის უკმარისობა, ტრავმა, დამწვრობა, სეფსისი, ქირურგიული ჩარევა, თირკმრების ქრონიკული უკმარისობა.[75] [76]

2.2.8 ინსულინრეზისტენტობის ეტიოლოგია

ინსულინრეზისტენდობისადმი 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 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 ინსულინის რეზისტენტობა მეტაბოლური სინდრომის გამაერთიანებელი თვისება და გამომწვევი მიზეზი. და მართლაც მეტაბოლური სინდრომს სახელი შეეცვალა და დაერქვა „ინსულინის რეზისტენტობის სინდრომი“ ინსულინრეზისტენტობის 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 ინსულინრეისტენტობა წარმადგენდა ადაპტაციის მექანიზმს. ფილოგენეზის პროცესში, მეტაბოლიზმის ამ განსაკუთრებულმა მახასიათებელმა გამოიწვია ინსულინრეზისტენტობის გავრცელების მნიშვნელოვანი ზრდა საზოგადოებაში. ბევრი ფიზიოლოგიური მდგომარეობა წინასწარგანწყობილია ინსულინრეზისტენტობისადმი:პუბერტატი,

ორსულობა, ხანდაზმული ასაკი, ღამის ძილი, ჰიპოდინამია.[81] ხშირ შემთხვევაში ინსულინრეზისტენტობას იწვევს პათოლოგიური მდგომარეობები: გენეტიკური დეფექტები, ჭარბი წონა, არტერიული ჰიპერტენზია, დისლიპიდემია. ინსულინრეზისტენტობის 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]

2.2.9ინსულინრეზისტენტობის 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 ინსულინრეზისტენტობა.[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]

2.2.10 ინსულინრეზისტენტობის პათოფიზიოლოგია

2.2.10.1 გენეტიკური ფაქტორები:

__ინსულინის რეცეპტორის მუტაცია- ინსულინის რეცეპტორების გენში მუტაციები გამოვლენილ იქნა გამოხატული ინსულინრეზისტენტობის რამდენიმე იშვიათი ფორმის დროს, მათ შორის როგორიცაა ლეპრეჩაუნიზმი, რაბსონ-მენდენჰალის სინდრომი ან ინსულინრეზისტენტობის 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 გენეტიკურმა ანალიზმა გამოავლინა რამდენიმე ცვლილება, რაც იწვევს ამინომჟავების ჩანაცვლებას. აღნიშნული მუტაცია ექსპერიმენტალურ მოდელში მნიშვნელოვნად იწვევდა ინსულინის რეცეპტორის სუპსტრაქტი -1-ის ფუნქციის დაქვეითებას. ასევე მუტირებული ინსულინის რეცეპტორის სუბსტრაქტის1-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 ინსულინრეზისტენტობა აღენიშნებათ p85α/p110 თანაფარდობისა p110 დონის ცვლილება.[93] p85α გენის მუტაცია არის ერთ-ერთი ყველაზე გავრცელებული ინსულინრეზისტენტობის 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 ინსულინრეზისტენტობასთან.[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 იზოფორმია (Akt1-3), რომელთაგან Akt2 ყველაზე მნიშვნელოვანია გლუკოზის მეტაბოლიზმში. Akt2– ის დეფიციტის მქონე თაგვებში გამოვლენილია ჰიპერგლიკემია როგორც უზმოდ ასევე კვების შემდგომ, ჰიპერინსულინემია და კუნთოვანი ქსოვილის მიერ გლუკოზის მოხმარების დარღვევა.[99]

2.2.10.2 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.[i] 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, ადინოპექტინს, 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 ინსულინრეზისტენტობის 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 ინსულინრეზისტენტობაზე.[102] იმ ციტოკინების უმრავლოსობა, რომელთა სეკრეცია ინდუცირებულია გაცხიმოვნებით იწვევენ ინსულინის სიგნალების დაქვეითებას სვდასხვა 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, ასეევე 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 თავიანთი შესაძლებლობების მიღმა ცხიმოვანი მჟავების დეპონირებამ შეიძლება ხელი შეუწყოს ინსულინრეზისტენტობას, 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 ინსულინით სტიმულირებული 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]

2.2.10.3 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 ცხომოვან 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 მექსნიზმებს და ციტოკინების გამოყოფას, რაც იწვევს ვისცერალური ცხიმოვანი ქსოვილის განვითარებასა და გაცხიმოვნებას, ასევე ინსულინისადმი მგრძნობელობის დაქვეითებას.[110][111]

2.2.10.4 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 შეახვის 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) და ერთჯერადი ჟანგბადი (1O2) წარმოადგენენ ჟანგბადის ქიმიუურად 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 მომედებისსადმი 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 ინსულინრეზისტენტობას.[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 ტრანსფორმაციის დარღვევა , ასევე უჯრედში Ca2 + დისბალანსი რამაც საბოლოო ჯამში შესაძლოა გამოიწვიოს უჯრედის დაღუპვა. გარდა ამისა, ჭარბი თავისუფალი რადიკალების დაგროვების ზემოქმედებით, ასევე შესაძლოა დაირღვეს ტრანსკრიპციული პროცესები. ეს ცვლილებები ასოცირდება ტრანსკრიფციის ფაკტორების ინსულინის გენის პრომოტორულ რეგიოთან დაკავშირების დაქვეითებასთან.[119]

2.2.10.5 ჰიპერგლიკემია

კვლევების თანახმად, ჰიპერგლიკემია შაქრიანი დიაბეტით დაავადებულ პირებსა 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 ფოსფოლირირების გზით ახდენს ინსულინის სიგნალების ინჰიბირებას.[122] გასათვალისწინებელია ისიც, რომ ენდოგენური AGE წარმოების გარდა, AGE უხვადაა ეგზოგენურ წყაროებში, მაგალითად როგორიცაა საკვები, განსაკუთრებით მაღალი ტემპერატურის მომზადების პირობებში. მსგავსი საკვების მიღების შემდეგ, AGE-ის 10% შეიწოვება ადამიანის ან მღრღნელების სისხლის მიმოქცევაში, რომელთა 2/3 რჩება ქსოვილებში. ასევე, კვლევებით ნაჩვენებია, საკვების გზით AGE-ს მოხმარების შემცირებამ თაგვებში შეამცირა შაქრიანი დიაბეტის განვითარების რისკი და ასევე უკვე შაქრიანი დიაბეტით დაავდებულ თაგვებში ათეროსკლეროზის წარმოქმნის რისკი.[123] კვლევების თანახმად, ქრონიკული ჰიპერგლიკემია იწვევს რეაქტიული ჟანგბადის აქტიური ფორმების წარმოქმნის ინდუცირებას გლიკირების რეაქციის შედეგად. ROS კი ზრდის ცილების, დნმ-ის და ლიპიდების პეროქსიდული დაჟანგვის დონეს. ჰიპერგლიკემიით გამოწვეული ოქსიდაციური სტრესი, შესაძლოა განიხილებოდეს როგორც წამყვანი მიზეზი ბეტა უჯრედების დისფუნქციის, ინსულინის სინთეზისა და სეკრეციის დონეზე.[124]

2.2.11 ინსულინრეზისტენტობის ლაბორატორიული დიაგნოსტიკის მეთოდები

თანამედროვე ეტაპზე უმეტესი ყურადღება ეთმობა ინსულინის მოქმედების შემაფასებელ ისეთ მეთოდებს მეთოდებს როგორიცაა: ეუგლიკემიური ჰიპერინსულინემიური კლემპი და სტრუქტურული მათემატიკური მოდელები, რომლელთაც საფუძვლად უდევთ ინტრავენური და პერორალურ 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]

2.2.11.1 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 ლინეარული 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 შეიძლება 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]

2.2.11.2 ინსულინის (ან პანკრეასის) სუპრესიის ტესტი

ინსულინის (ან პანკრეასის) სუპრესიის ტესტის ჩვეული პროტოკოლი მოიცავს ენდოგენური ინსულინის სეკრეციის ფარმაკოლოგიიურ 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]

2.2.11.3 ეუგლიკემიური ჰიპერინსულინემიური კლემპი

ეუგლიკემიური ჰიპერინსულინემიური კლემპი ინსულინის მგრძნობელობის შესაფასებლად ითვლება ოქროს სტანდარტულ მეთოდად.[133] მეთოდის არსი მოიცავს სისხლში ინსულინის კონცენტრაციის მწვავე მომატებას 100 სე/ლ-მდე ინსულინის ინფუზიით 1 სე/წთ სიჩქარით 1კგ წონაზე და გლუკოზის ერთდროულად შეყვანაში ეუგლიკემიის შესანარჩუნებლად (დაახლოებით 5,5 მმოლ / ლ). შეყვანილი გლუკოზის ოდენობის გამოსათვლელად აუცილებელია არტერიული სისხლში გლუკოზის კონცენტრაციის 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]

2.2.11.4 ინტრავენური გლუკოზო ტოლერანტობის ტესტი (იგტტ)

ინსულინ რეზისტენტობის განსაზღვრის საუკეთესო მეთოდებად მიჩნეულია ეუგლიკემიური ჰიპერინსულინემიური კლემპი და ი.ვ.გ.ტ.ტ. რომელთაგან პირველი არის "ოქროს სტანდარტი".[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 ორალურგლუკოზოტოლერანტულ ტესტთან შედარებით არის ის, რომ გლუკოზის შეწოვა ხდება უფრო სწრაფად და არ არის დამოკიდებული ნაწლავის კედლის ფუნქციონირებაზე. ორალურგლუკოზოტოლერანტული 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]

2.2.11.5 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, რეაქტიული ჰიპოგლიკემიის, აკრომეგალიის და სხვა ნახშირწყლების მეტაბოლიზმის დარღვევების გამოსავლენად. ო.გ.ტ.ტ. ჩატარების დროს პაციენტი უნდა იყოს უზმოდ მინიმუმ რვა საათის განმავლობაში. უზმოდ აღებული სისხლის ნიმუშის აღების 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]

2.2.11.6 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 გაკონტრლოლებით უზმოდ.[147]

2.2.12 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, რათა 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, კერძოდ -გლუკოზით სტიულირებული ინსულინ მასეკრეტირებელ უჯრედამდე.[152] 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.[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 დაავდებულ ცხოველებში აღინიშნა ზომიერი გლიკემია.[154]

2.2.13 ფარისებრ ჯირკვალის 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 ფიზიკალური გამოკვლევით. ყველაზე მეტი პრევალენტობაა პრემენოპაუზურ ქალებში, ხოლო ქალთა და მამაკაცთა თანაფარდობა შეადგენ მინიმუმ **4:1**.[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 სიხშირე 67% –მდე გაზარდა,სუბიექტებში.[156] გარკვეული კვლევების შედეგებით კი, ულტრასონოგრაფიული კვლევის გამოყენებით ჯანმრთელი პირების 76%-ში გამოვლინა კვანძოვანი წარმონაქმნების არსებობა ფარისებ ჯირკვალის ქსოვილში და ამ კვანძებიდან მხოლოდ მცირედი ნაწილი შეადგენდა ავთვისებიანს ან სიმპტომურს.[157]

2.2.14 ფარიებრი 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 ისეთ 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]ასავე 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 დაავდებულ 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 ინსულინრეზისტენტობა 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: ინსულინრეზისტენტობა, სხეულის მაღალი ინდექსი და არტერიული ჰიპერტენზია მნიშვნელოვნად ზრდის ფარისებრი ჯირკვლის კიბოს რისკს.[174]

2.2.15 ფარისებრი ჯირკვალი და მეტაბოლური სინდრომი

ბოლო დროს მკვეთრად გაიზარდა ინტერესი IR სა და ფარისებრი ჯირკვლიდ დაავადებებს შორის შესაძლო დადებითი კორელაციური კავშირის შესწავლის კუთხით. ყურადღება მიიპყრო იმ ფაქტმა.[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 სუბსრაქტის ჰომოზიგოტური მუტაციით დაავადებულ პაციენტებს მნიშვნელოვნად აქვთ გამოხატული ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობის მომატება, რაც შესაძლოა იყოს 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 ექსპრესიას. 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 კვანძოვანი წარმონაქმნების გაჩენის ფარისებრი ჯირკვლის კვანძოვანი წარმონაქმნების გაჩენის რისკფაქტორს.[180] არგენტინაში ჩატარებულმა კვლევამ აჩვენა, რომ პაციენტებს, რომლებსაც კანზე აღენიშნებოდათ IR სათვის დამახასიათებელი ცვლილებები ფარისებრი ჯირკვლში აღენიშნებათ კვანძოვანი წარმონაქმნების არსებობის მაღალი სიხშირე, დიაგნოსტირებული ულტრაბგერითი კვლევით და ფარისებრი ჯირკვლის მომატებული მოცულობა.[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 ფაქტოსრს IR-ის მქონე პაციენტებისათვის.[183] 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.[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 ზარმონაქნების აღმოცენებაზე.[186] ზოგი კვლევა მიუთითებს იმაზე, რომ არსებობს კავშირი სიმსუქნეს, დიაბეტსა და ფარისებრი ჯირკვლის კვანძოვან წარმონაქმნებს შორის.[187]

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 ინსტიტუტუტს და ლაბორატოლიულად 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/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, 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 (ნორმმის 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 μU/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 ng/dl), Zn-თუთია (ნორმის დიაპაზონი 80-120 mkg/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 (ცხრილი3.1.)

ცხრილი. 1. კითხვარი

ასაკი	Mean±SD
სქესი(კაცი_1, ქალი _0)	კი-1, არა - 0
სიმაღლე სმ	Mean±SD
წონა კგ	Mean±SD
BMI(18.5_24.9 ნორმა, 24.9 _29.9 ჭარბი წონა, >29.9 სიმსუქნე)	Mean±SD
რეგიონები	Mean±SD
ცინკი (80-120)მგ/დლ	Mean±SD
გლუკოზა უზმოდ (80-110მგ/დლ)	Mean±SD
ინსულინი უზმოდ (1.1-17uU/ml)	Mean±SD
TSh (0.3-4.0mlu/l)	Mean±SD
ft4(0.82-1.63 ng/dl)	Mean±SD
ALT(<42)	Mean±SD
AST(<37)	Mean±SD
CHOL(norma> 200 saSualo riski 200-250 maRali riski 250 zeviT)	Mean±SD
LDL norma<100 saSualo riski 100-150 , >150 maRali riski	Mean±SD
HDL (norma>50 saSualo riski 35-50 ,<35 maRali riski)	Mean±SD
TRIGL(norma<150 saShualo riski 150 -200 maRali riski >200)	Mean±SD
ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობა(noema qalistvis 8-18 da kacebSi 8-25)	Mean±SD
ALT/AT	Mean±SD
დიაბეტი	კი-1, არა - 0

სიმსუქნე	კი-1, არა - 0
ფარისებრი ჯირკვლის ონკოლოგიური დაავადება	კი-1, არა - 0
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
კუჭ-ნაწლავის დაავადებები	კი-1, არა - 0
დისლიპიდემია	კი-1, არა - 0
ცინკის დეფიციტი	კი-1, არა - 0
D ვიტამინის დეფიციტი	კი-1, არა - 0
B12 ვიტამინის დეფიციტი	კი-1, არა - 0
ჰიპოთირეოზი	კი-1, არა - 0
დიფუზური არატოქსიუკური ჩიყვი	კი-1, არა - 0
აუტოიმუნური თირეოიდიტი	კი-1, არა - 0
ტრანსამინაზების დონის დარღვევა	კი-1, არა - 0
ჰიპერინსულინემია	კი-1, არა - 0
ჩანართები ფარისებრ ჯირჯვის ქსოვილში	კი-1, არა - 0
კვანძოვანი წარმონანები (ერთი მაინც) ფარისებრ ჯირკვლაში	კი-1, არა - 0

კვლევა მიმდინარეობდა ორი მიმართულებით, პირველ ეტაპზე შევისწავლეთ IR-სა და ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობას შორის კორელაციური კავშირი სადაც პაციენტები დავყავით IR-ის მიხედვით, ხოლო კვლევის შემდგომ ეტაპზე პციენტები ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობის მიხედვითა დავყავით საკვლევი ჯგუფად, რომელსაც შედგენდნენ - პირები დიფუზირი ეუთირეოიდული ჩიყვით და

საკონტრო ჯგუფად სადაც შევიდნენ პაციენტეი 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 ± 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 პაციენტიდან 252 პაციენტს დაუდგინდა ინსულინრეზისტენტობა შევიდნენ საკონტროლო ჯგუფში, ხოლო 161 პირი ნორმოინსულინემიით წარმოადგენდა საკონტროლო ჯგუფს.

პაციენტთა ანთროპომეტრული მახასიათებლები მოცემულია 2 ცხრილში

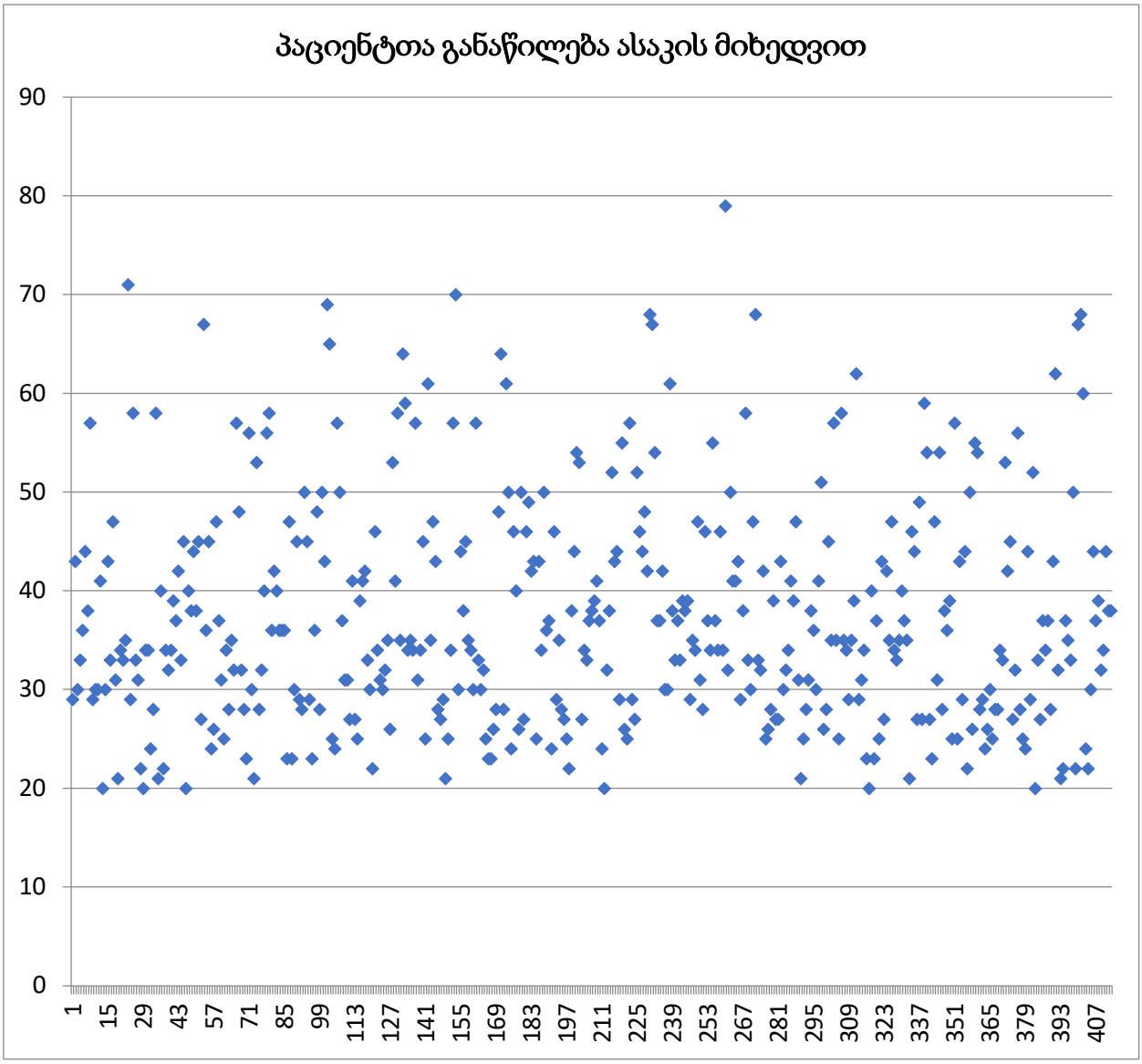
ცხრილი 2 პაციენტთა ანთროპომეტრული მახასიათებლები

ცხრილი 2

ფაქტორები	Mean+SD	min	max
სიმაღლე სმ	169.94±9.56	148.00	198.00
წონა კგ	94.75±24.88	32.00	194.00
BMIკგ/მ2	32.60±6.54	19.40	57.80

პაციენტთა განაწილება ასაკის მიხედვით მოცემულია 1 დიაგრამაზე

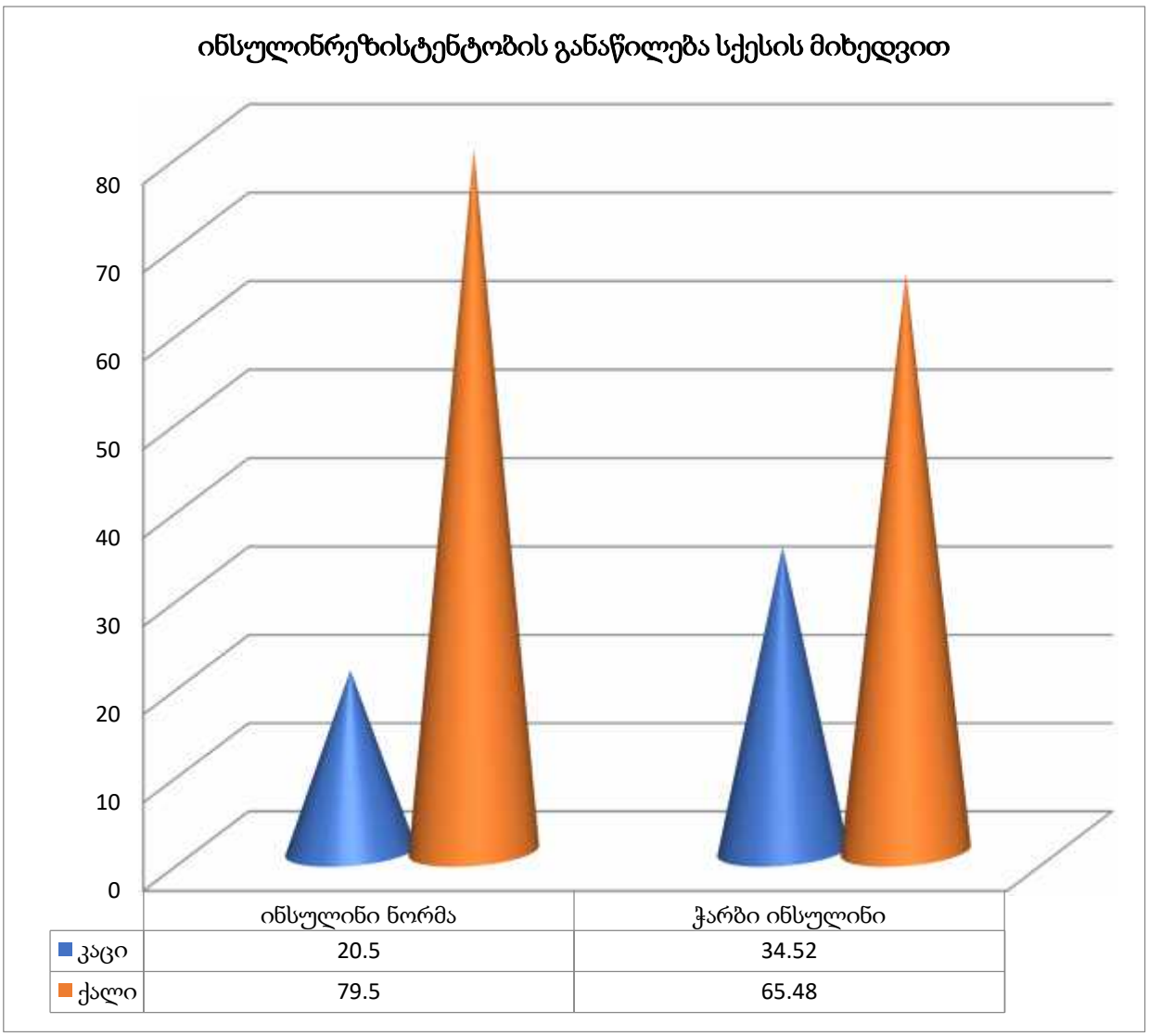
დიაგრამა 1



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

IR-ის განაწილება სქესის მიხედვით მოცემულია 2 დიაგრამაზე

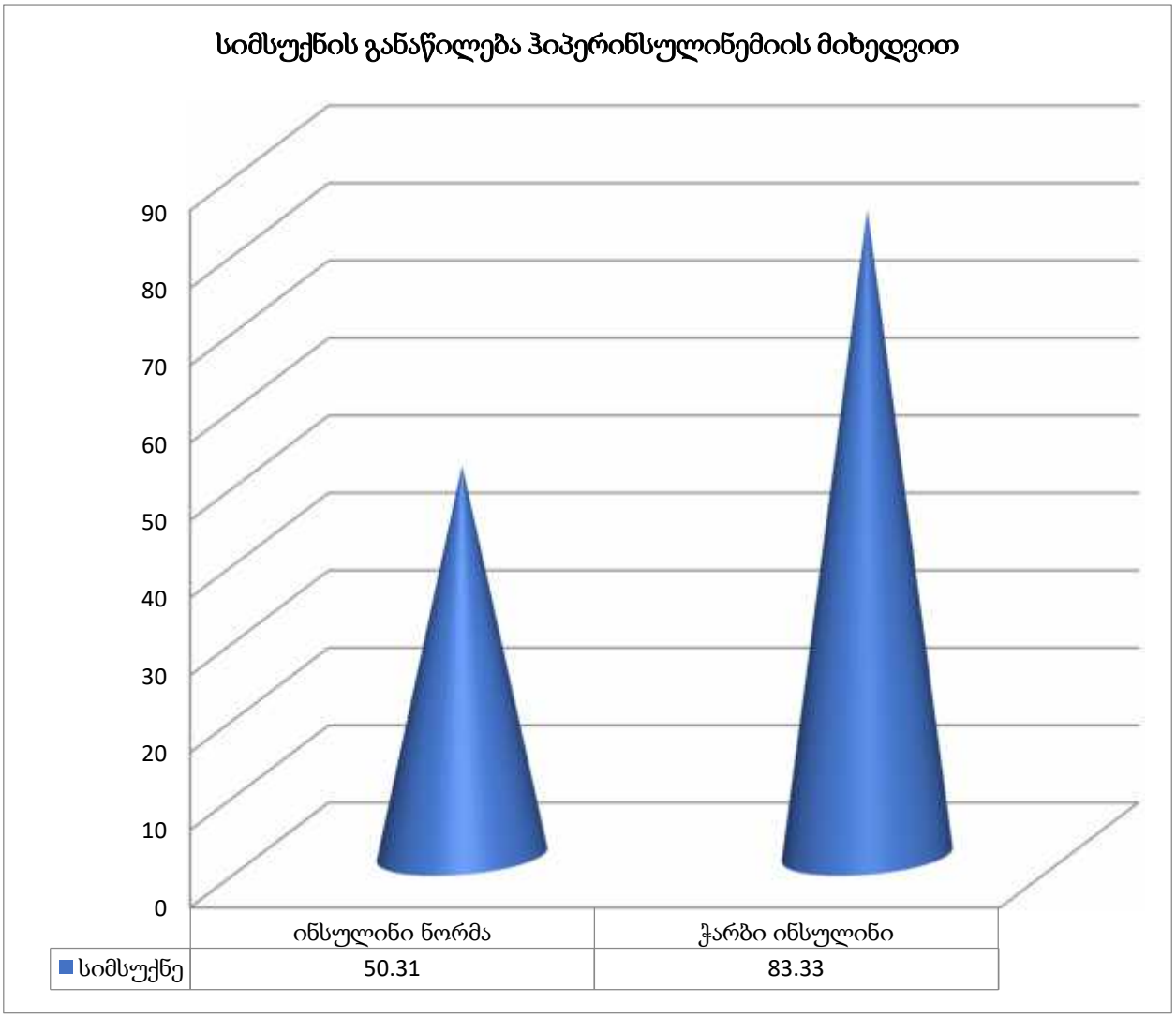
დიაგრამა 2



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

სიმსუქნის განაწილება ჰიპერინსულინემიის მიხედვით მოცემულია მე-3 დიაგრამაზე

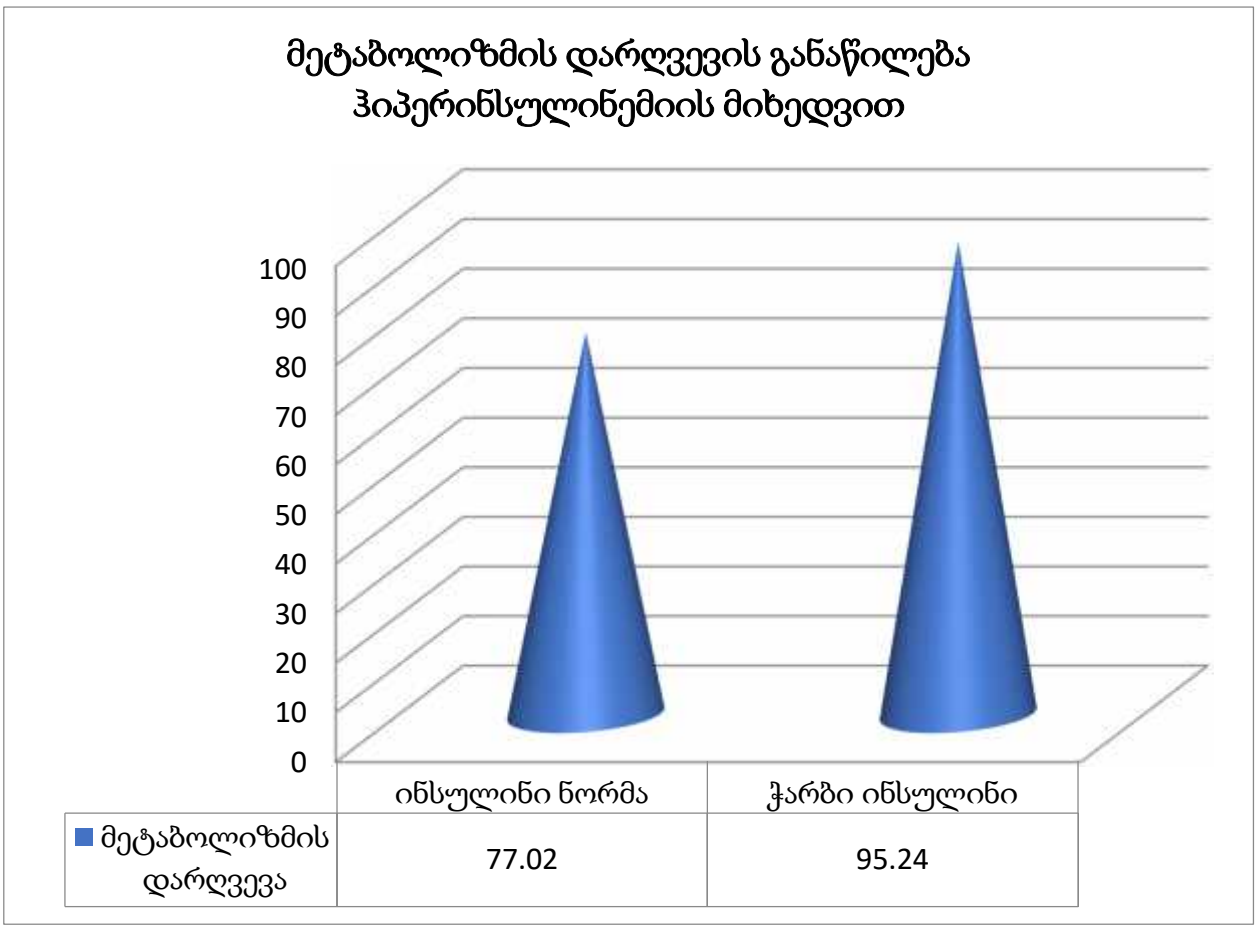
დიაგრამა 3



საკვლევ ჯგუფში, საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით, გამოვლინდა სიმსუქნის სარწმუნო მომატება.

მეტაბოლური სინდრომის კომპონენტების გამოვლინება ჰიპერინსულინემიის მიხედვით მოცემულია მე-4 დიაგრამაზე

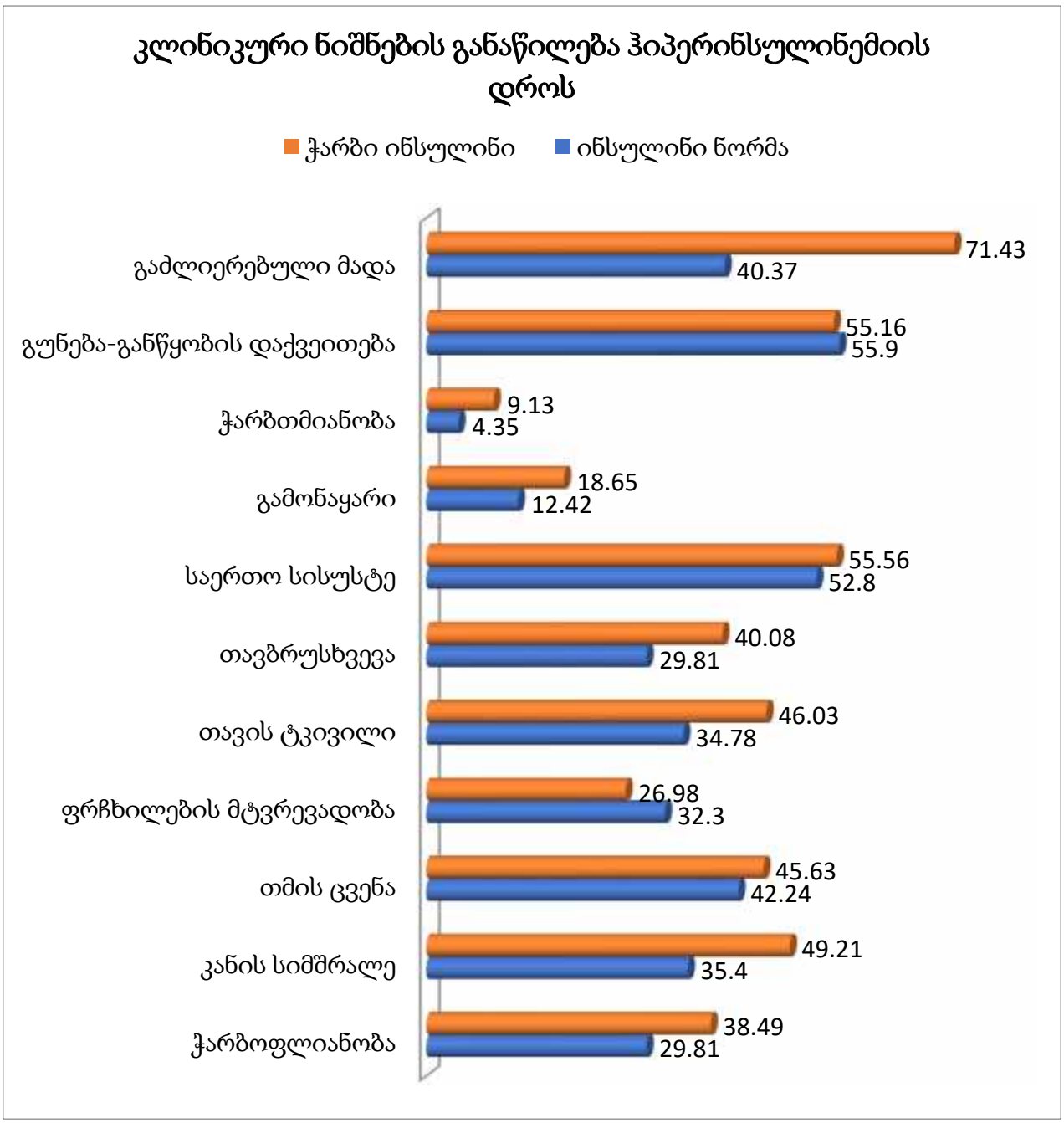
დიაგრამა 4



ჭარბი ინსულინის დროს სარწმუნოდ მაღალია მეტაბოლიზმის დარღვევის სიხშირე

კლინიკური ნიშნების განაწილება ჰიპერინსულინემიის დროს მოცემულია მე- 5 დიაგრამაზე

დიაგრამა 5



როგორც დიაგრამიდან ჩანს, ჰიპერინსულინემიის დროს აღინიშნა ყველა საკვლევი კლინიკური ნიშნების გამოვლენის სიჭარბე.

კლინიკური ნიშნების განაწილება ჰიპერინსულინემიის მიხედვით მოცემულია მე- 3 ცხრილში

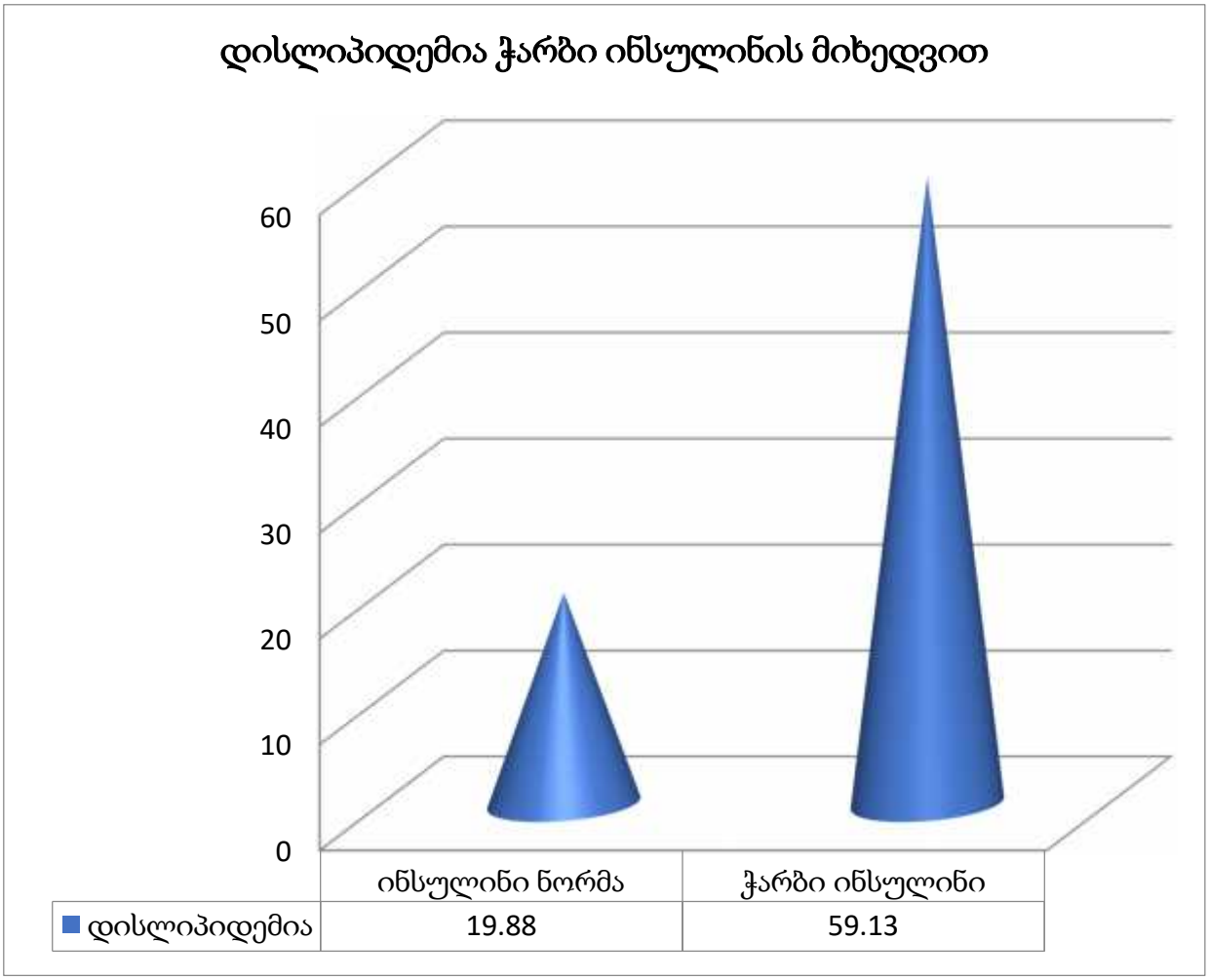
ცხრილი 3

კლინიკური ნიშნები		საკონტროლო ჯგუფი N (%) N=161	საკვლევი ჯგუფი N (%) N=252	F	P
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
	ფრცხილების 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 ნიშნები როგორიცაა: კანის სიმშრალის,გაძლიერებული მადა. ჰიპერინსულინემიის დროს, საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით არასარწმუნოდ მაღალია შემდეგი კლინიკური ნიშნების გამოვლენის სიხშირე: ჭარბთმიანობის, გამონაყარი, თმის ცვენის.

დისლიპიდემია ჭარბი ინსულინის მიხედვით მოცემულია მე-6 დიაგრამაზე

დიაგრმა 6



ჰიპერინსულინემიის დროს , საკვლევ ჯგუფთან შედარებით, სარწმუნოდ მაღალია დისლიპიდემიის გამოვლენის სიხშირე.

ფარისებრი მოცულობისა და სტრუქტურული ცვლილებების კორელაცია ინულინის დონესთან მოცემულია მე-4 ცხრილში

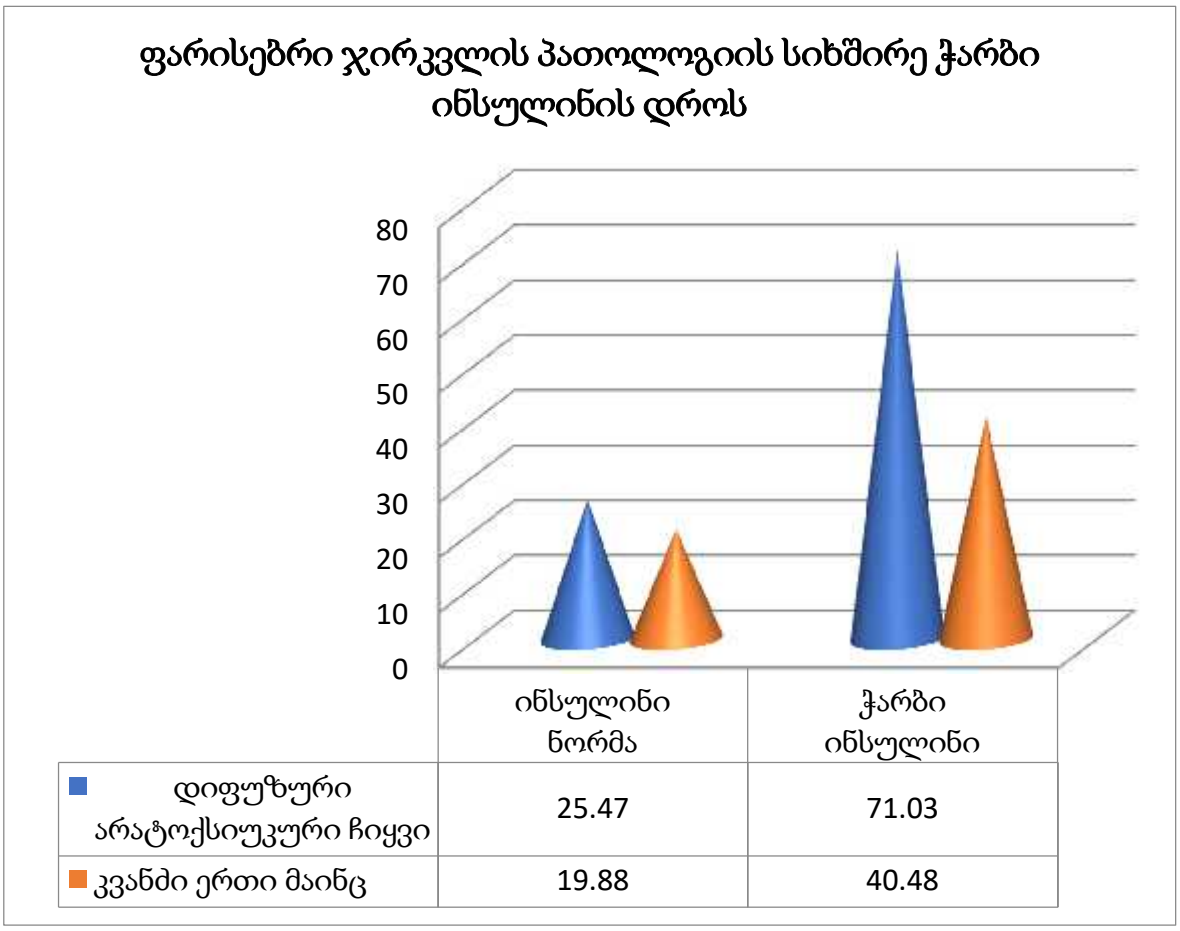
ცხრილი 4

		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 უბნებ ჯირკვლის ქსოვილში	32(19.88)	102(40.48)	19.84	<0.0001

ფარისებრი ჯირკვლის პათოლოგიის სიხშირე ჰიპერინსულინემიის დროს

მოცემულია მე-7 დიაგრამაზე

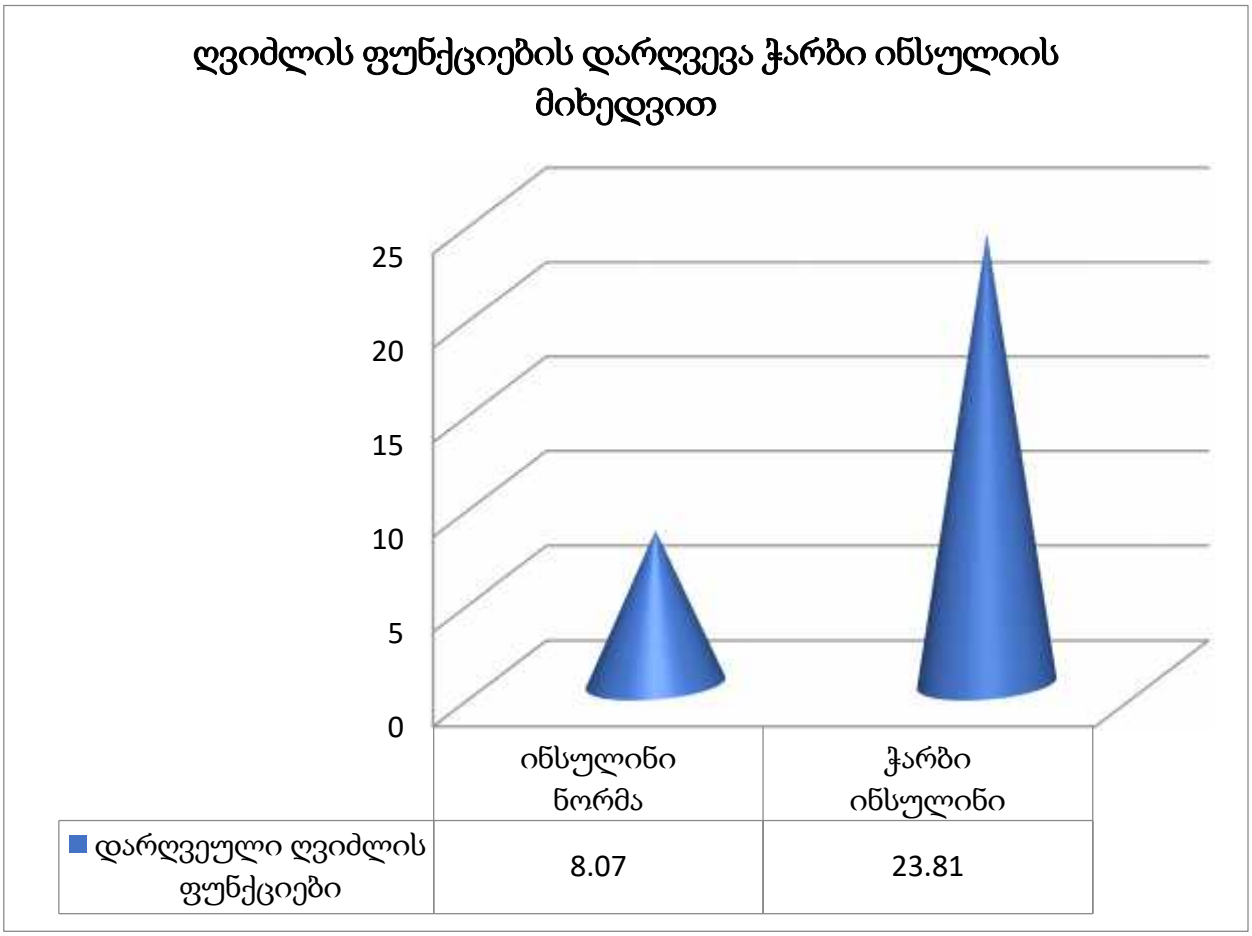
დიაგრმა 7



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

ტრანსამინაზების დონის მომატება ინსულინის დონის მიხედვით მოცემულია მე-9 დიაგრამაზე

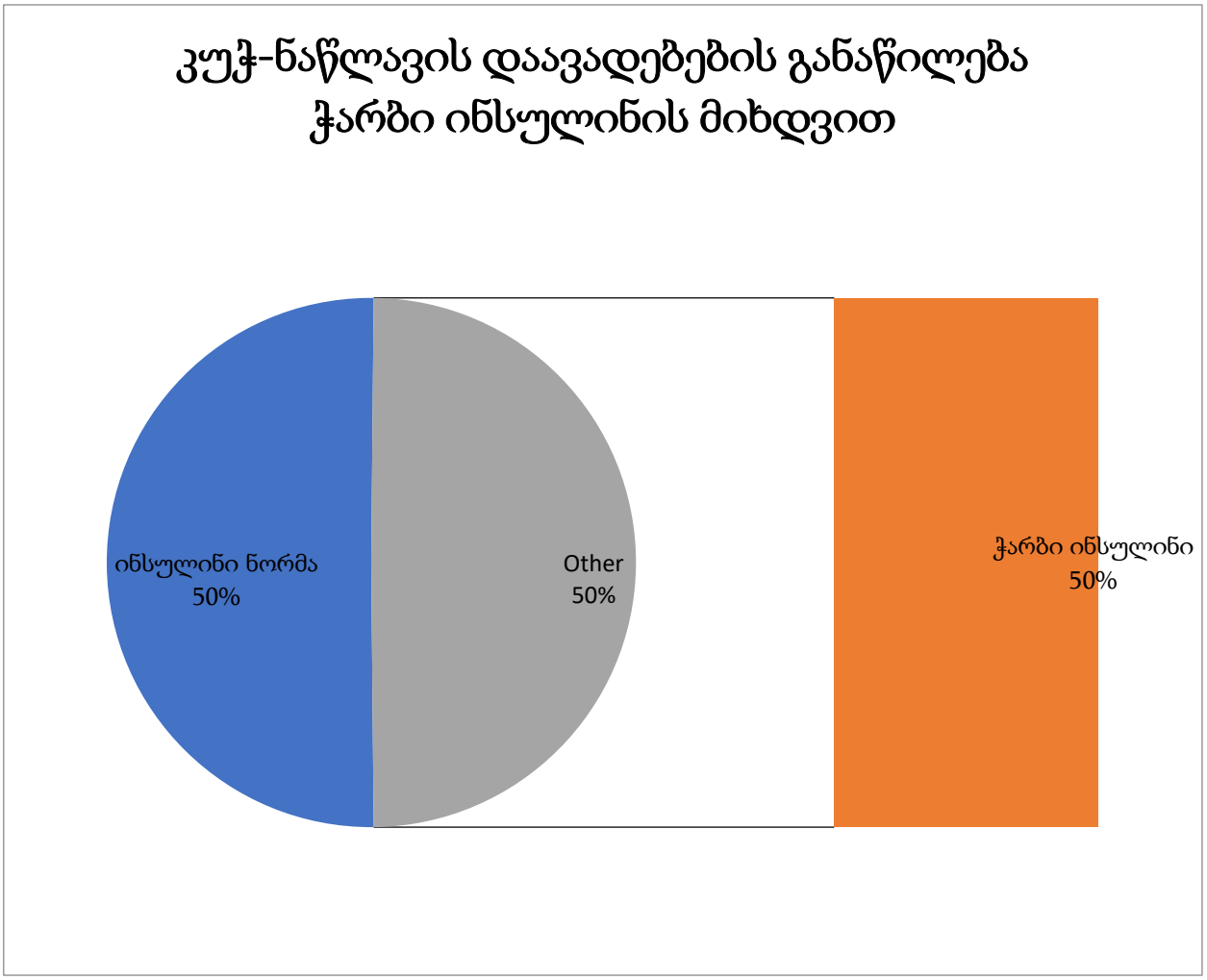
დიაგრმა 8



საკვლევ ჯგუფში, სკონტროლო ჯგუფთან შედარებით, სარწმუნოდ მომატებულია ტრანსამინაზების დონის მომატება სისხლის შრატში.

კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის დაავადებების განაწილება ჰიპერინსულინემიის მიხდვით მოცემულია მე-9 დიაგრამაზე

დიაგრამა



საკონტროლო კგუფში, საკვლევ ჯგუფთან, შედარებით კუჭ-ნაწლავის დაავადებების სიხშირე არ არის შეცვლილი.

ბიოქიმიური მახასიათებლების შეფასება ინსულინრეზისტენტობის მიხედვით მოცემულია მე-4 ცხრილში.

ცხრილი 4 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
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- ასოარტამინოტრანსფერაზა,CHOL- საერთო ქოლესტერინი, LDL-CHOL- დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინბი, HDL-CHOL-High-მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინები, TRIGL-ტრიგლიცერიდები.)

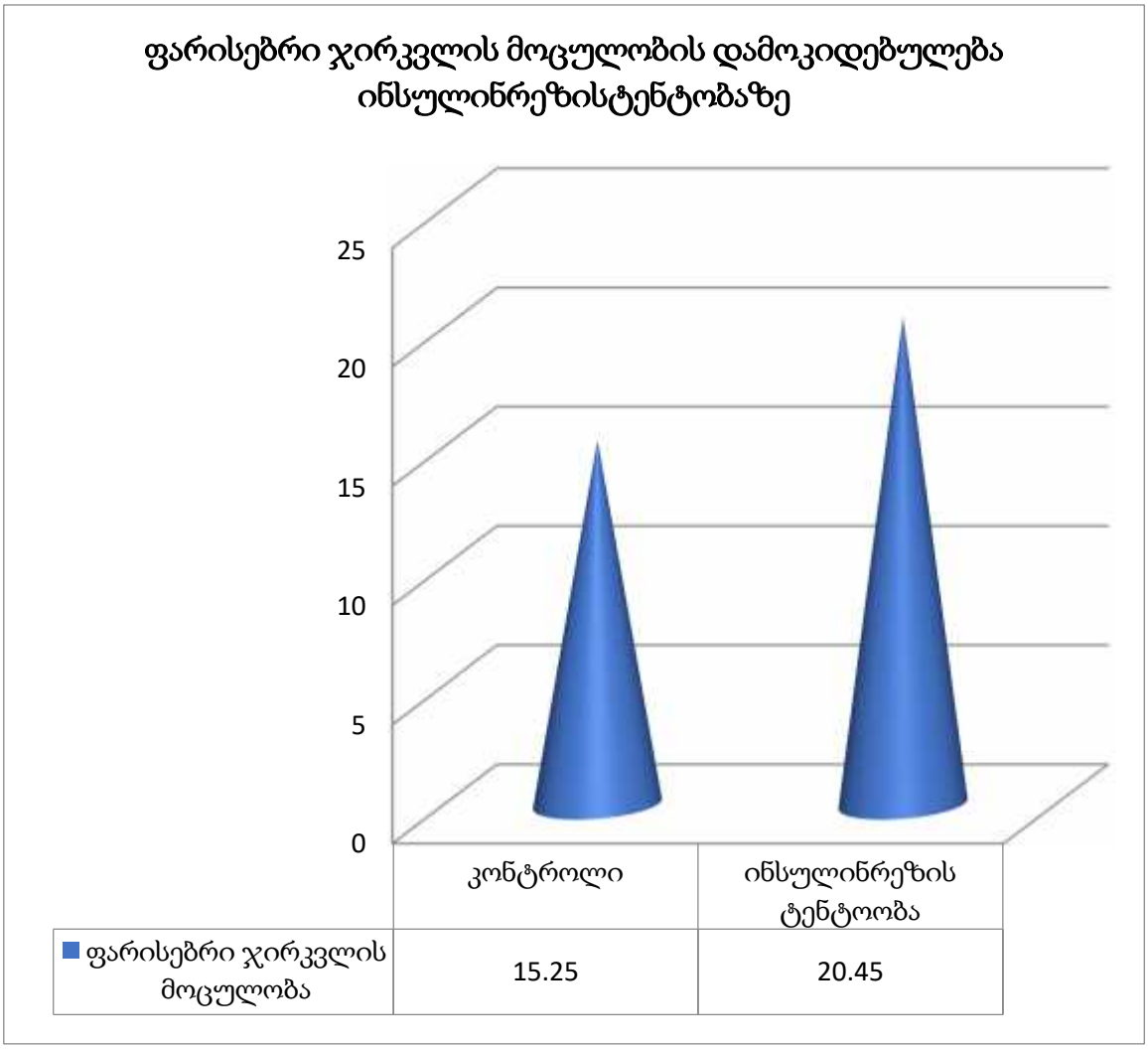
ინტერესს იწვევს კლინიკური ნიშნების IR-ის დროს.

საკონტროლო ჯგუფში, საკვლევ ჯგუფთან შედარებით სარწმუნოს მაღალია - გლუკოზა უზმოდ, ALT, AST, CHOL, TRIGL სისხლის შრატში და სარწმუნო

უაროფითი კორელაცია გამოვლინდა ინსულინრეზისტენტობასა და Zn, FT4,HDL დონეებს შორის სისხლის შრატში.

ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობა ინსულინრეზისტენტობის მიხედვით მოცემულია 10 დიაგრამაზე

დიაგრმა 10



სტატისტიკურმა ანალიზმა დაადასტურა, რომ ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობის ზრდა IR-საკვლევ ჯგუფში სარწმუნოა. IR -ის დროს ფარისებრი ჯირკვლის საშუალო მოცულობა სარწმუნოდ მეტია საკონტროლო ჯგუფან შედარებთ (t=7.9, p<0.001). კორელაციურმა ანალიზმა აჩვენა, რომ 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.

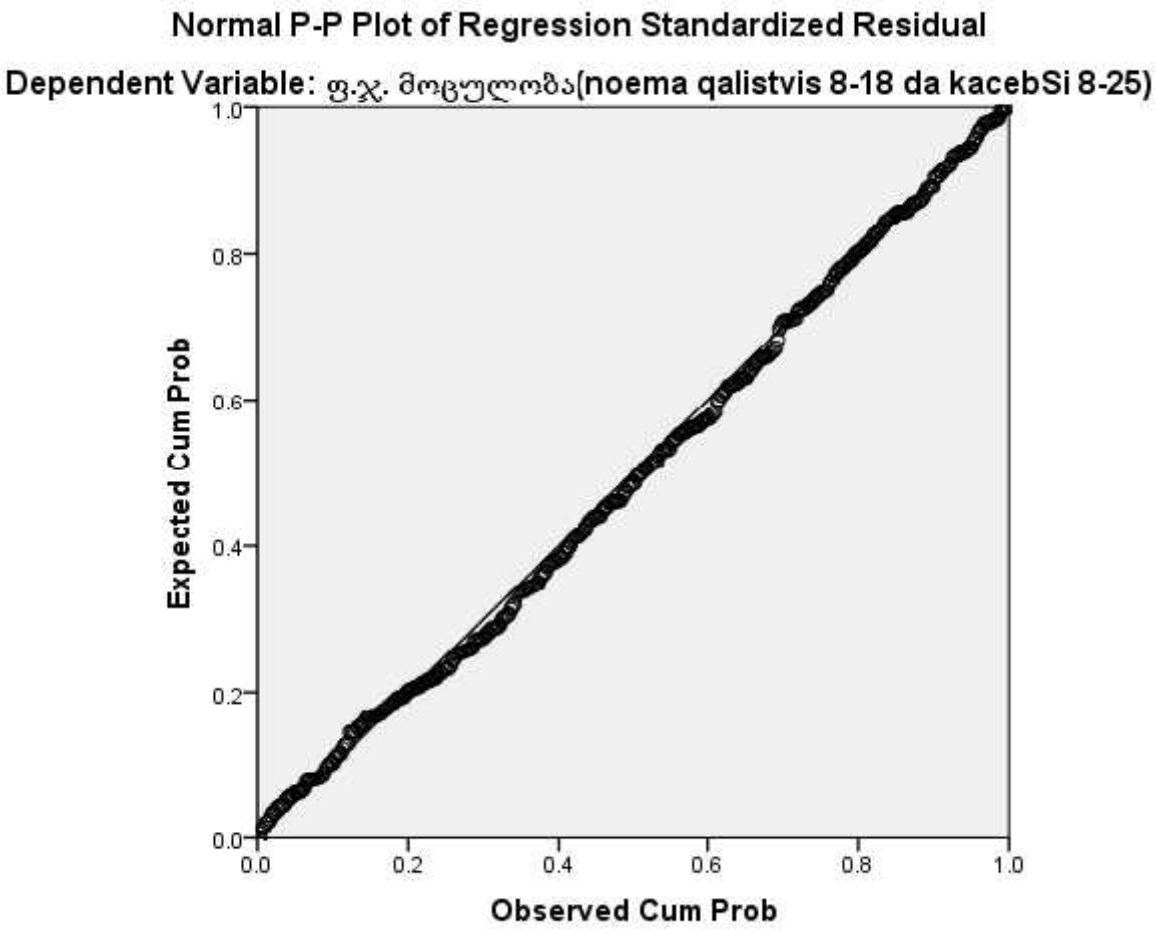
წრფივი რეგრესიული ანალიზი ფარისებრ ჯირკვლის მოცულობასა და ინსულინის დონეს შორის მოცემულია მე-5 ცხრილში

ცხრილი 5.

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	P	95.0% Confidence Interval for B	
		B	Std. Error	Beta			Lower Bound	Upper Bound
1	(Constant)	14.332	.699		20.514	0.000	12.958	15.705
	ინსულინი უზმოდ	.211	.032	.312	6.640	0.000	0.148	0.273
a. Dependent Variable: ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობა								

როგორც ცხრილიდან ჩანს, რომ ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობა დამოკიდებულია ინსულინის რაოდენობაზე ისხლის შრატში.

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



დიაგრმა 11

ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობა დამოკიდებულია ინსულინის დონეზე სისხლის შრატში. რამდენადაც ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობა კორელირებს IR-თან, ინტერესს იწვევს კლინიკური და ბიოქიმიური მახასიათებლების შეფასება ფარისებრი ჯიკვლის მოცულობის მიხედვით . ამიტომ, კვლევის შემდეგ ეტაპზე პაციენტები დავყავით ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობის მიხედვით საკვლევ ჯგუფში შედიოდნენ პირები არატოქსიკური დიფუზური ჩიყვით, ხოლო საკონტროლო ჯგუფი მოიცავდა პაციენტებს ფარისებრი ჯირკვლის ნორმალური მოცულობით.

ცხრილი 5 მახასიათებლების შეფასება ფარისებრი ჯირკვლის მოცლობის მიხედვით

ცხრილი 5

	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
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(cm^3)	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- დაბალისიმკვრივის ლიპოპროტეინები, HDL-CHOL-მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინები, TRIGL-ტრიგლიცერიდები.

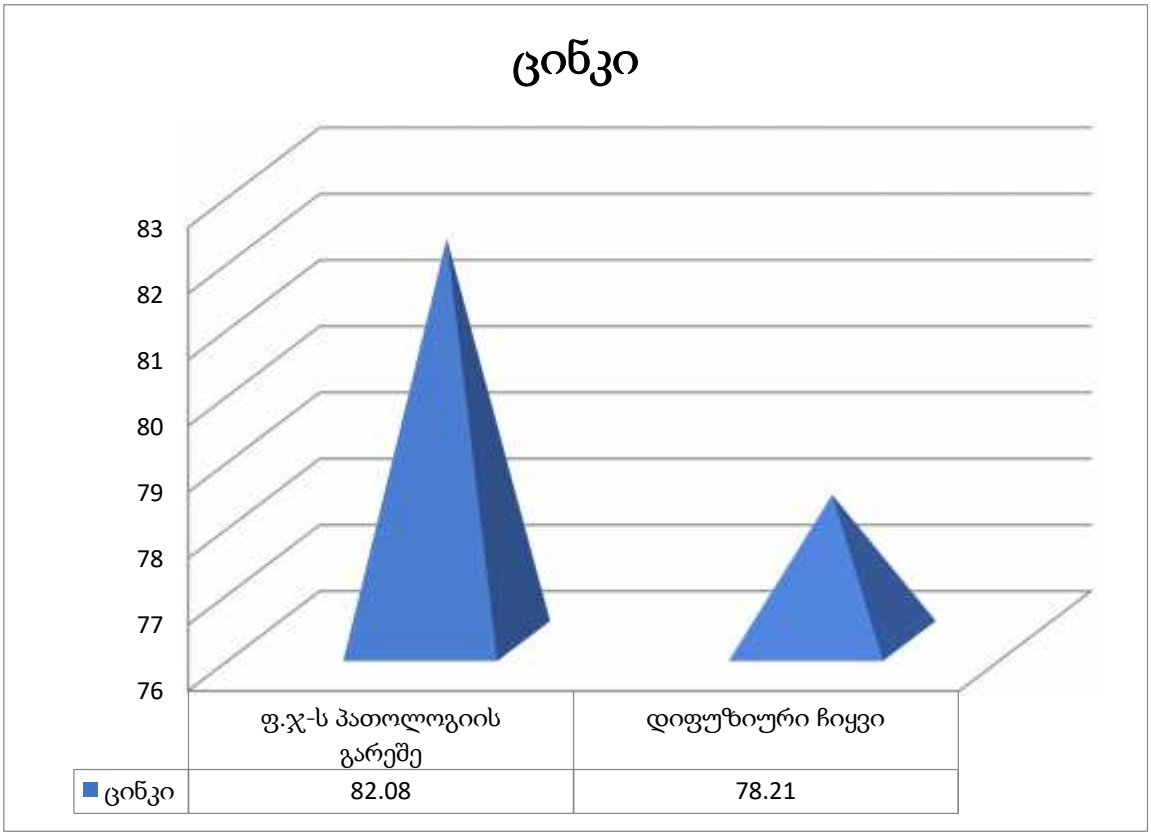
დიფუზიური არატოქსიკური ჩიყვის დროს, სარწმუნოდ არის მომატებული ინსულინის დონე უზმოდ. ასევე სარწმუნოდ მომატებულია TST-ის დონე ნორმის რეფერენსული მაჩვენებლების ზედა ზღვრამდე, FT4-ის მაჩვენებელი სარწმუნოდაა შემცირებული ნორმის რეფერენსული მაჩვენებლების ქვედა ზღვრამდე. ასევე საკონტროლო

ჯგუფში საკვლევ ჯგუფთან შედარებით სარწმუნოდაა მომატებული ALT-ს დონე სისხლის შრატში, ხოლო AST-ის დონე მომატებულია არასარწმუნოდ. თუმცა მათი თანაფარდობა საკვლევ ჯგუფში საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით სარწმუნოდ მაღალია. დიფუზიური არატოქსიკური ჩიყვის დროს საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით სარწმუნოდ მომატებული CHOL-ის დონე სისხლის შრატში ნორმის რეფერენსული მაჩვენებლების ზედა ზღვრამდე. ასევე, საკვლევ ჯგუფში საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით სარწმუნოდ მომატებულია TRIGL- ის დონე და სარწმუნოს დაქვეითებულია HDL-ის დონე სისხლის შრატში.

საკვლევ ჯგუფში საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით სარწმუნოდ უფრო ხშირად აღინიშნება დისლიპიდემია, შესაბამისად 122(53.04%) და 59(32.24), <0.0001, ცინკის დეფიციტი, 127(55.22) და 76(41.53), p=0.0056

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

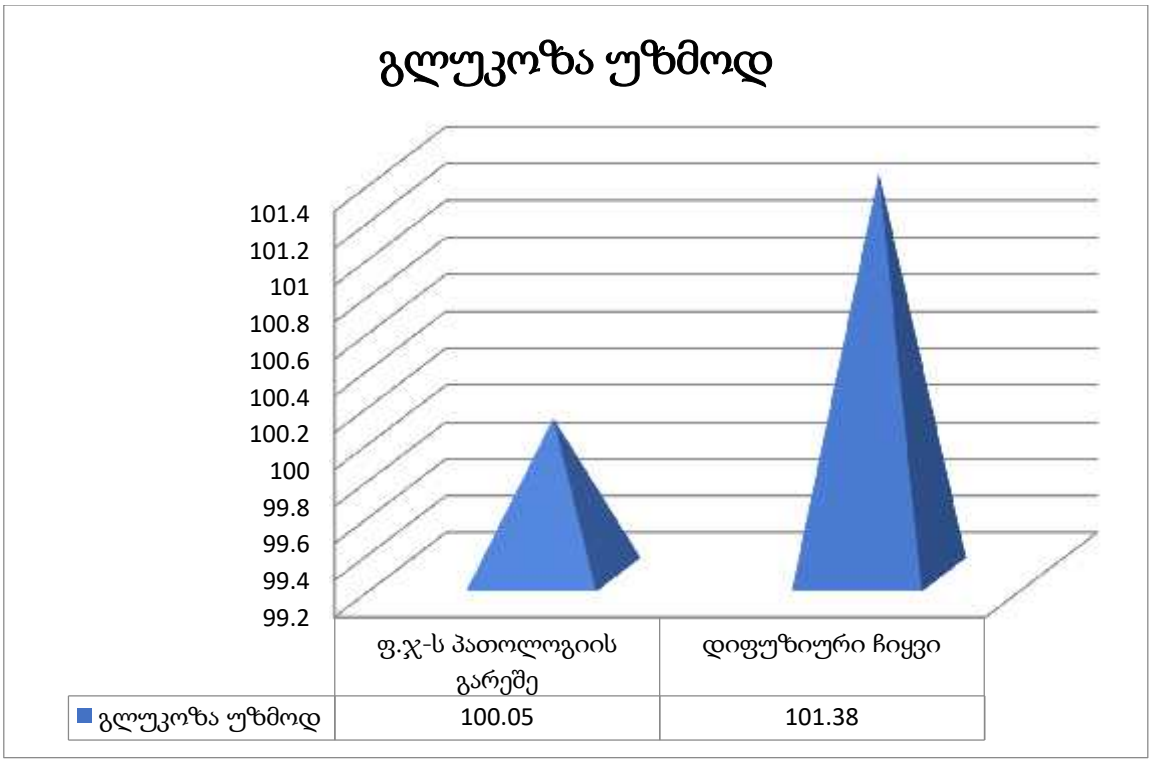
დიაგრამა 12



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

ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობის კორელაცია თუთიის დონესთა სისხლის შრატში ნაჩვენებია მე-13დიაგრამაზე

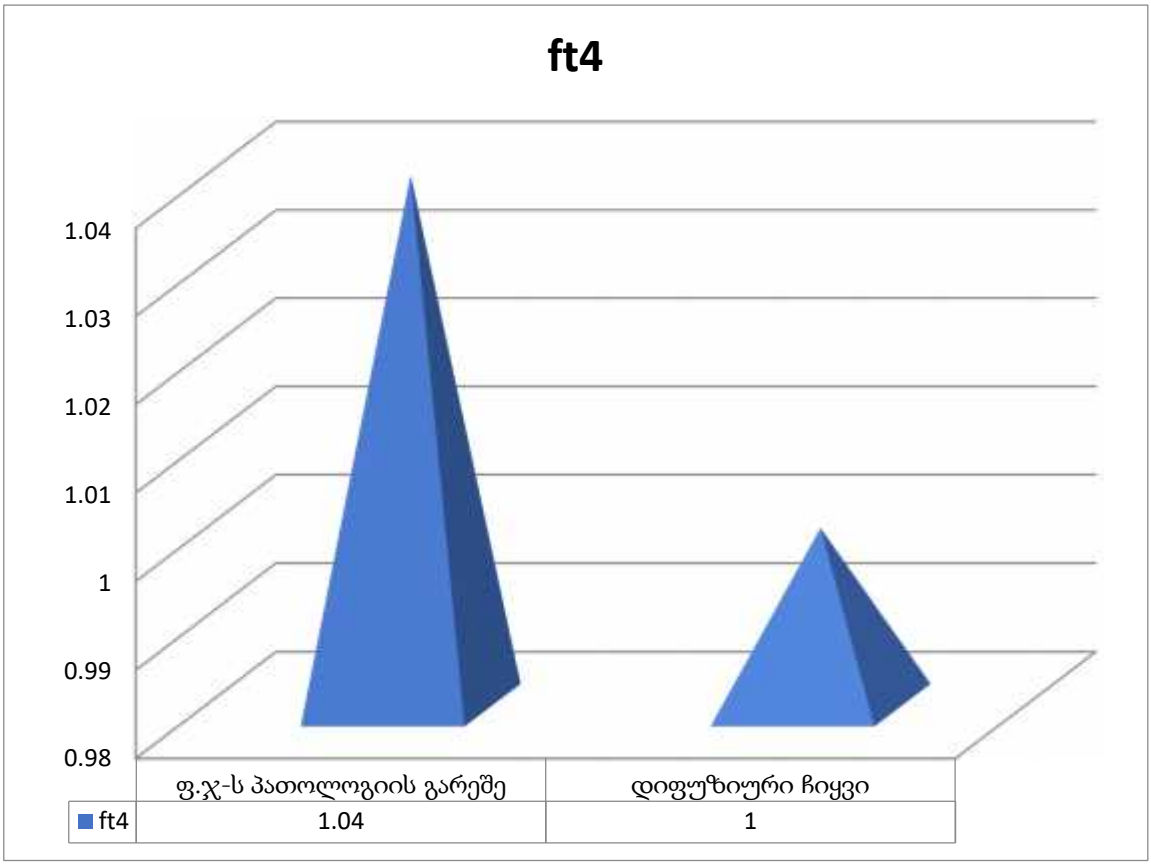
დიაგრმა 13



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

ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობის კორელაცია თავისუფალი თიროქსინის დონესთან დონესთა სისხლის შრატში ნაჩვენებია მე-14 დიაგრამაზე

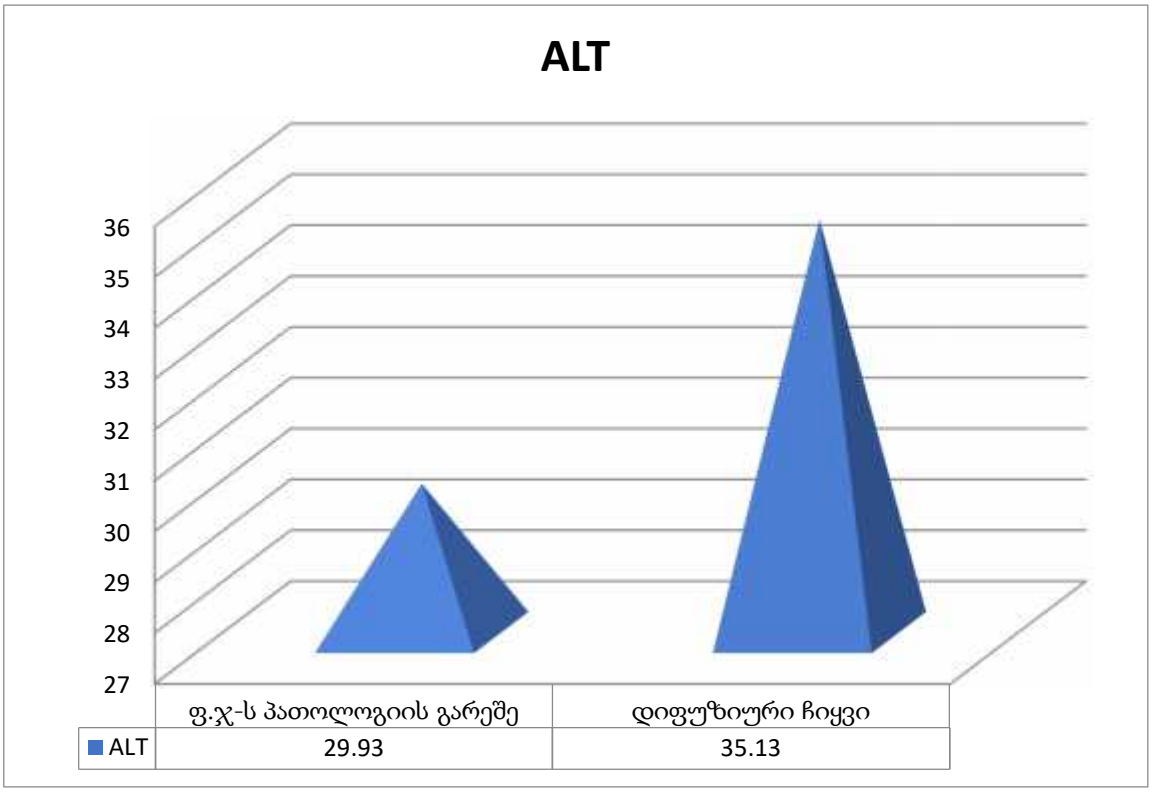
დიაგრმა 14



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

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

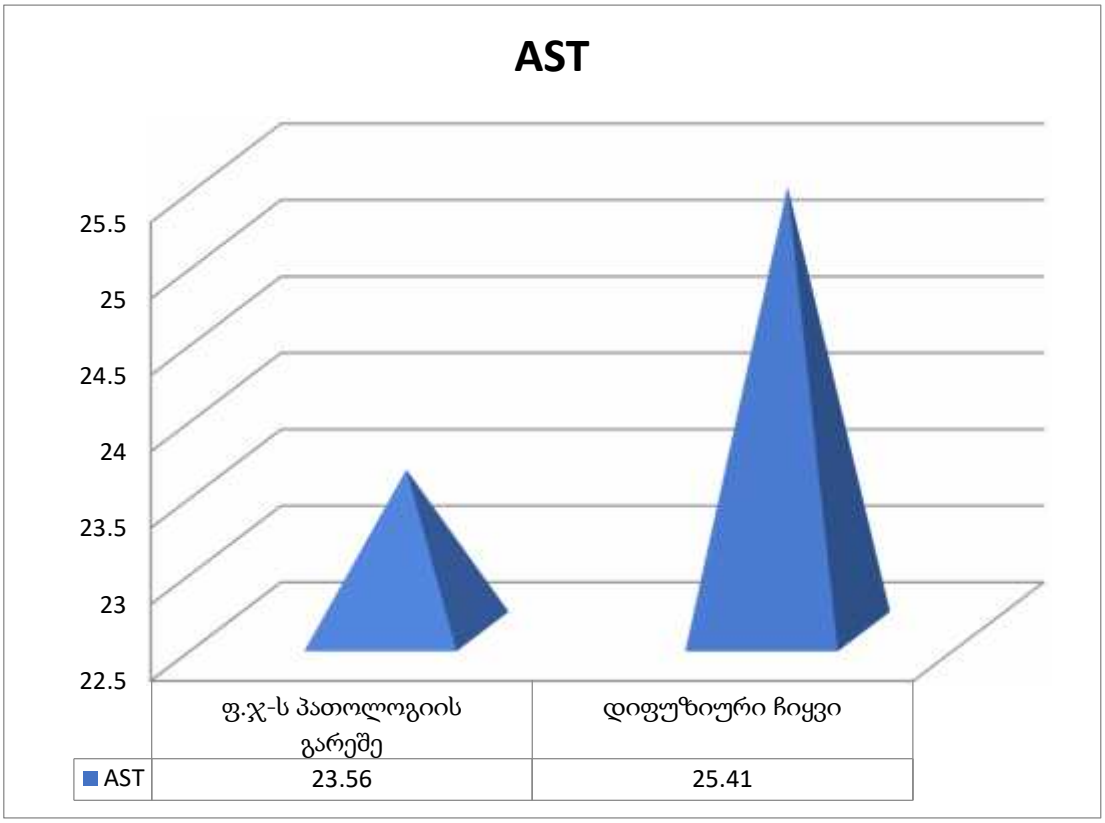
დიაგრამა 15



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

ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობის კორელაცია ასპარტამინოტრასფერაზა დონესთან დონესთან სისხლის შრატში ნაჩვენებია მე-17 დიაგრამაზე

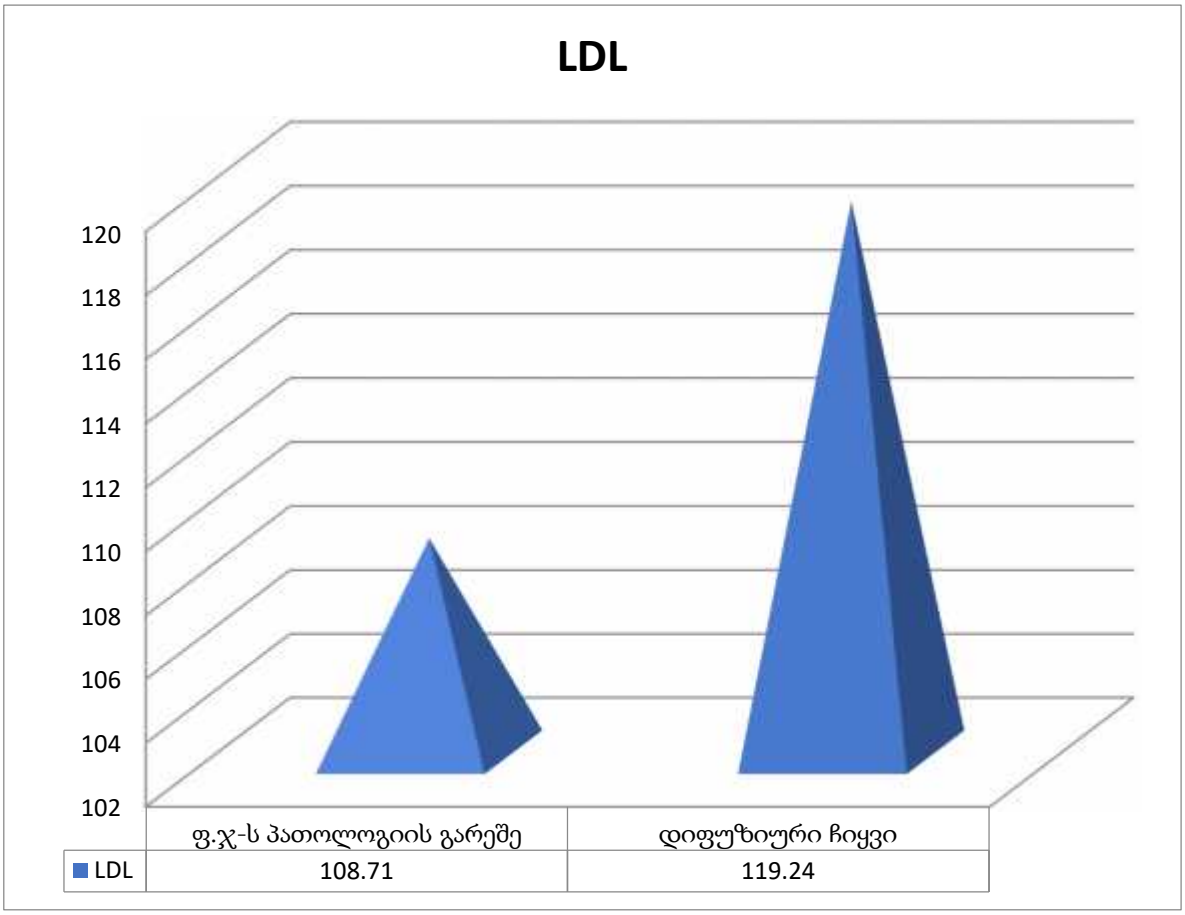
დიაგრამა 16



საკონტროლო ჯგუფში საკვლევ ჯგუფთან შედარებით AST-ის დონე მომატებულია არასარწმუნოდ.

ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობის კორელაცია დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების დონესთან სისხლის შრატში ნაჩვენებია მე-18 დიაგრამაზე

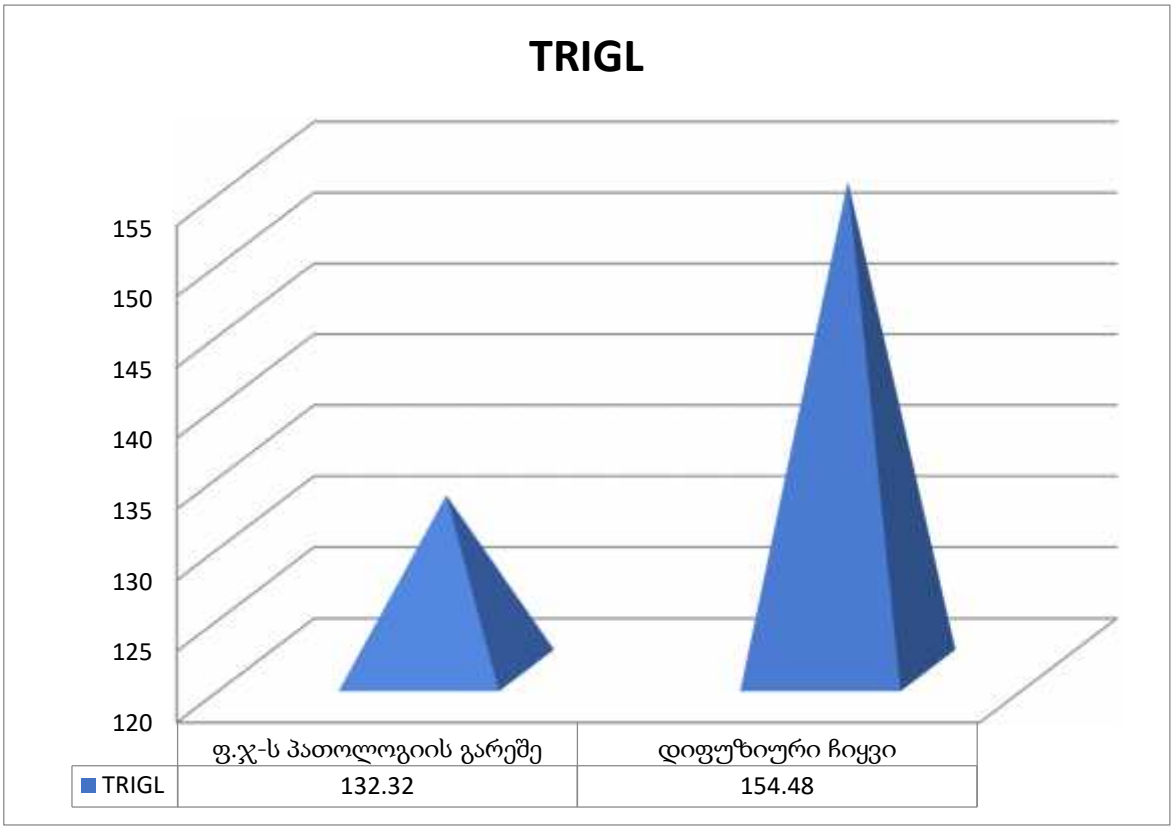
დიაგრამა 17



დიფუზიური არატოქსიკური ჩიყვის დროს 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-18დიაგრამაზე

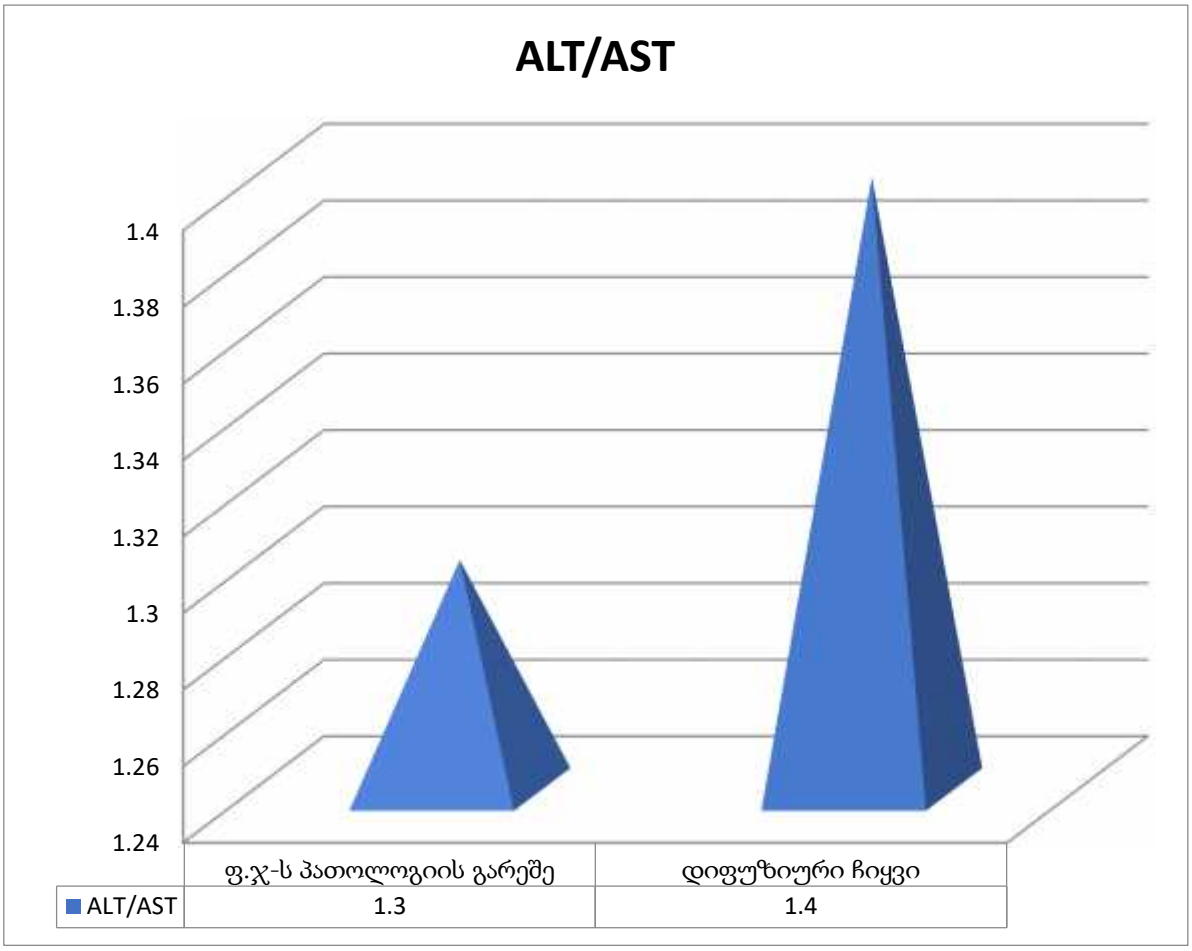
დიაგრამა 18



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

ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობის კორელაცია ALT/AT თანაფარდობასთან სისხლის შრატში ნაჩვენებია მე-20 დიაგრამაზე

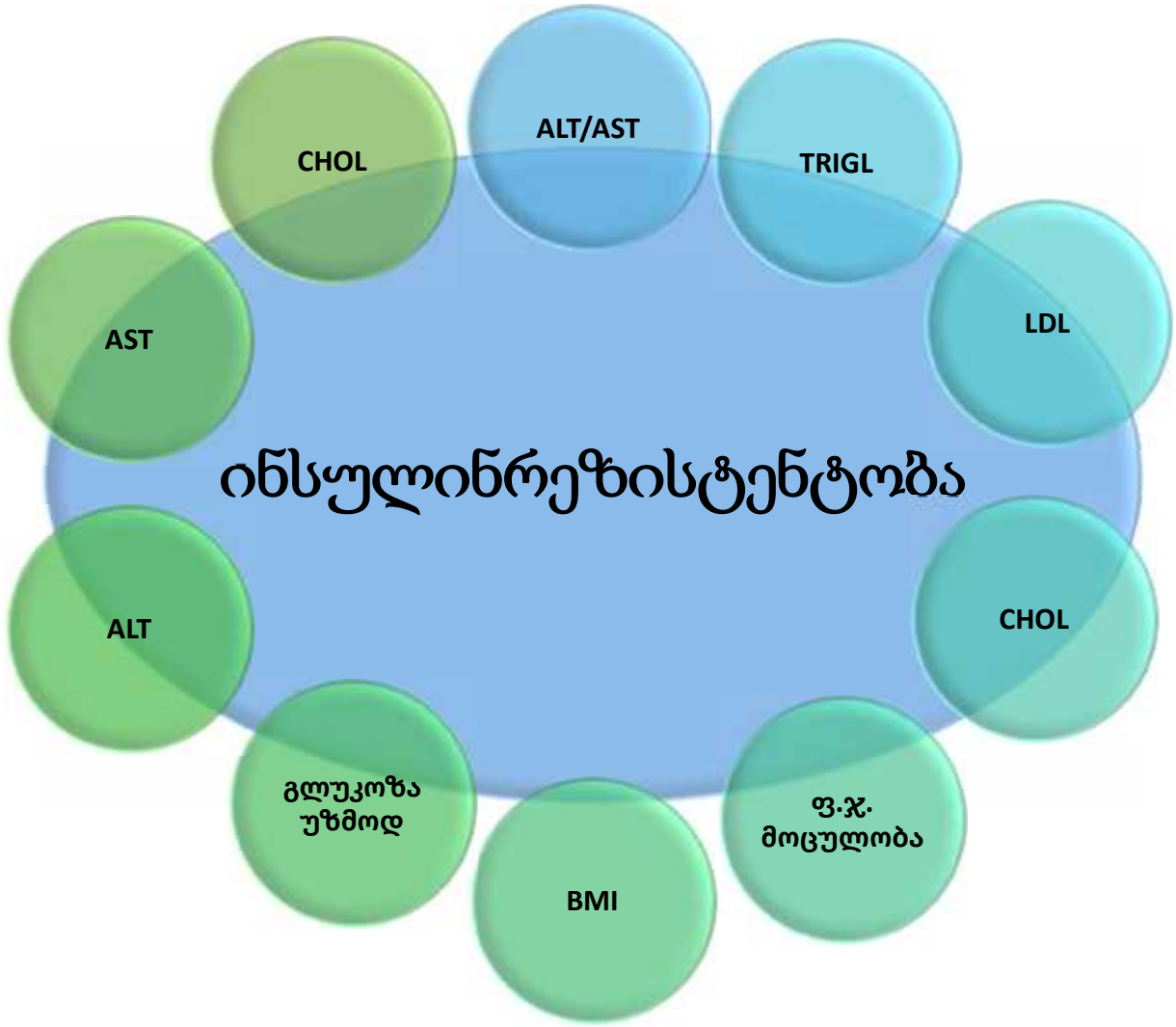
დიაგრამა 20



საკვლევ ჯგუფში საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით სარწმუნოდ მომატებულია ALT/AT თანაფარდობა სისხლის შრატში

IR-ის სარწმუნო დადებითი კორელაციები ბიოქიმიურ მახასიათებლებთან ნაჩვენებია 20-ე დიაგრამაზე

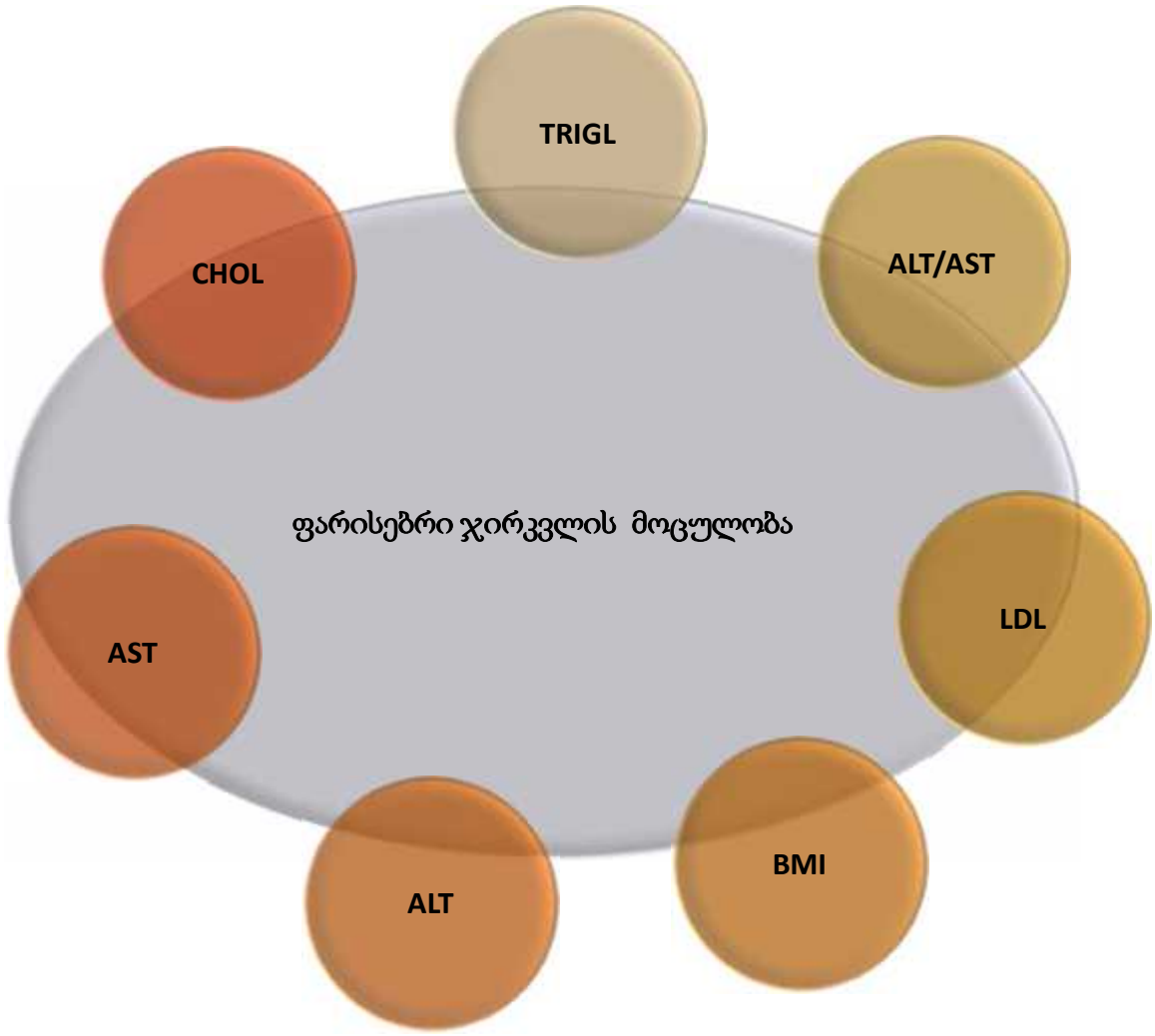
დიაგრამა 20



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

ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობის სარწმუნო დადებითი კორელაციები ბიოქიმიურ მახასიათებლებთან ნაჩვენებია 21-ე დიაგრამაზე

დიაგრამა 21



ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობას სარწმუნო დადებითი კორელაცია გამოავლინა შემდეგ მახასიათებლებთან: BMI, ინსულინი უზმოდ, CHOL, LDL, TRIGL, ALT, AST.

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

ცხრილი 7

		Level of fasting insulin	Thyroid volume
Thyroid volume	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			

ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობასთან , საკვლევ ჯგუფში, საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით სარწმუნო დადებით კორელაციას ამჟღავნებს შემდეგი მაჩვენებლები: ინსულინი უზმოდ, BMI, CHOL, LDL , TRIGL, ALT, AST, ხოლო უარყოფითს - HDL და Zn.

ინსულინრეზისტენტობასთან საკვლევ ჯგუფში,საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით, სარწმუნო დადებით კორელაციას ამჟღავნებს შემდეგი მაჩვენებლები: BMI, ჭარბი წონა, CHOL, LDL , 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.[188] 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 გაოავლინა სარწმუნო დადებითი კორელაცია ინსულინის დონის მომატებასა და ფარისებრი ჯირკვლის კვანძოვან წარმონაქნებს შორის. ინსულინი ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობის ზრდის პათოგენეზში ერთ-ერთიმნიშვნელოვანი ფაქტორია, ვინაიდან ის ასტიმულირებს 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.[189] ჩვენი მონაცემებით, IR-ის ჯგუფში, საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით, სარწმუნოდ არის მომატებული დიფუზური არატოქსიუკური ჩიყვის სიხშირე. IR-სა და ფარისებრ ჯირკვლის კვანძოვან წარმონაქნებს შორის, სრწმუნო 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 როგორიცაა სიმსუქნე და ლიპიდური ცვლის დარღვევა. 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 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.[192] 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.[193] ჩვენი კვლევის მიხედვით გამოვლინდა, რომ როგორც ჰიპერინსულინემია ასევე ფარისებრი ჯირკვლის 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.[194] ზოგი კვლევის თანახმად, კი ALT/AST თანაფარდობა შეიძლება განვიხილოთ როგორც IR-ის განსაზღვრის ერთ -ერთი საუკეთესო მარკერი.[195]ჩვენი კვლევის მიხედვით, პაციენტებს, რომელთაც აღენიშნათ ჰიპერინსულინემია, საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით, გამოუვლინდათ ტრანსამინაზების დონის სარწმუნი მომატება ნორმის რეფერენული მაჩვენებლების ზედა ზღვრამდე, ALT/AST თანაფარდობა სარწმუნოდ მაღალია ჭარბი IRის ჯგუფში, საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით. კვლევების თანახმად ორალური გლუკოზოტოლერანტობის ტესტის ჩატარების დროს ჭარბწონიან პირებში აღინიშნა გლუკოზისა და ინსულინის დონის მნიშვნელოვანი ზრდა საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით.[196] ჩვენი კვლევის მიხედვით,ჭარბწონიან პირებში უზმო ჰიპერგლიკემიასა და ჰიპერინსულინემიას შორის აღინიშნა სარწმუნო დადებითი კორელაცია.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, მოცირკულირე Zn- α_2- გლიკოპროტენი უფრო დაბალი იყო გლუკოზოტოლერანტობის დარღვევის მქონე და ახლად დიაგნოზირებული შდ ტიპი 2 პაციენტებში, საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით.[197] საყურადღებოა ბავშვებზე ჩატრებული კვლევების შედეგებიც, რომლთა მიხედვით თუთიის დაბალი შემცველობა ზრდის IR-ის რისკს, თუთიის მიღება კი ამცირებს ინსულინისა და გლუკოზის დონეს სისხლში.[198][199] ზოგი კვლევით მეტაბოლიზმის დარღვევის მქონე პოლიკიზტოზიან ქალებში აღინიშნა თუთიის დაბალი მაჩვენებელი საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით.[200] სიმსუქნით დაავადებულ პირებში ჯანმრთელ პირებთან შედარებით აღინიშნა თუთიის, მნიშვნელოვანი დაბალი კონცენტრაცია სისხლის შრატში.[201] ჩვენი კვლევის მიხედვით, პაციენტებს, რომელთაც აღენიშნათ ჰიპერინსულინემია, გამოუვლინდათ თუთიის დონის სარწმუნო დაქვეითება საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით. გარკვეულ კვლევების შედეგებით, გაცხიმოვვნების მქონე პირებს აღენიშნებათ FT4 ის დაბალი მაჩვენებელი საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით.[202] ჩვენი კვლევის მიხედვით, პაციენტებს, რომელთაც აღენიშნათ ჰიპერინსულინემია, გამოუვლინდათ FT4ის დონის დაქვეითება საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით, თუმცა ეს მონაცემები ნორმის ფარგლებშია.

IR დაკავშირებულია ცხიმოვან ქსოვილის ჭარბ დაგროვებასთან ადამიანის ორგანზმში.[203][204] 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 საკვებისადმი ლტოლვას.[205] ჩვენი კვლევის მიხედვით, პაციენტებს, რომელთაც აღენიშნათ ინსულინის სიჭარბე, საკონტროლოსთან შედარებით სარწმუნოდ მაღალი სიხშირით აღენიშნებოდათ მადის გაძლიერება. ისეთი მეტაბოლური დარღვევები როგორიცაა ჰიპერანდროგენემია და ინსულინრეზისტენტობა მჭიდრო კავშრშია აკნესთან.[206]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 როგორიცაა: ფსორიაზი, აკნე ვულგარული, ჩირქოვანი ჰიდრადენიტი, ანდროგენული ალოპეცია, აკანტოზი ნიგრიკანსი და ატოპიური დერმატიტი.[208]ჩვენი კვლევის მიხედვით, პაციენტებს, რომელთაც აღენიშნათ ინსულინის სიჭარბე, საკონტროლოსთან შედარებით სარწმუნოდ მაღალი სიხშირით აღენიშნნებოდათ 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

დაავედებების გარდა, შესაძლოა ასვე იყოს მეტაბოლიზმის დარღვევა და ინსულინრეზისტენტობა.[209][210]
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, ჰიპოთალამუსში, ჰიპოკამპში, თავის ტვინის ქერქში.[211]თავის ტვინში ინსულინის რეცეპტორების ფართო განაწილება მიუთითებს იმ ფაქტზე, რომ ინსულინის სიგნალიზაცია მასში მნიშვნელოვან როლს ასრულებს.[212] თუმცა, მეორეს მხრივ, ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში, ინსულინის სიგნალიზაციის ცვლილებებმა შეიძლება დააჩქაროს თავის ტვინის დაბერების პროცესები და შეიძლება ჩაერთოს ნეიროდეგენერაციის პროცესებში.[213]
ჩვენი კვლევის თანახმათ, პაციენტებს, რომელთაც აღენიშნათ ჰიპერინსულინემია, საკონტროლოსთან შედარებით სარწმუნოდ მაღალი სიხშირით არ გამოუვლინდათ ისეთი ნევროლოგიური სიმტომარიკა როგორიცაა გუნემა-განწყობილების დაქვეითება, თავისტკივილი, თავბრუსხვევა.

დასკვნები:

• ჰიპერინსულინემია დიფუზური ჩიყვისა და ფარისებრი ჯირკვლის ჰეტეროგენული სტრუქტურის ყველაზე გავრცელებული მიზეზია.

• ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობა აჩვენებს სარწმუნო დადებით კორელაციას მეტაბოლური სინდრომის მახასიათებლებთან.

• ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობის გაზრდა მეტაბოლური სინდრომის პრედიქტორია.

რეკომენდაციები:

• სიმსუქნით დაავდებულ 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 დაავდებულ პირებს, რომელთაც ულტრაბგერითი კვლევით დაუდგინდათ დიფუზური ეუთირეოდიული ჩიყვი უნდა განისაზღვროს ტრანსამინაზებისა და ლიპიდების დონე სისხლის შრატში

შენიშვნები:
აღნიშნულ კველვას აქვს შეზღუდვა, რადგან ჩატარებულია მხოლოდ ერთი კლინიკის ბაზაზე სქართველოს 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 (SuRFNCD-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.

თემის ირგვლივ გამოქვეყნებული სტატიების სია:

1) Lomtadze N., Giorgadze E., Janjgava S., Taboridze I., Kacharava T., Correlation between Vitamin B12 Deficiency and Autoimmune Thyroid Diseases.

Endocrine, Metabolic & Immune Disorders - Drug Targets_ 2022

2) Kacharava T., Giorgadze E., Janjgava S., Lomtadze N. Correlation between Vitamin B12 Deficiency and Autoimmune Thyroid Diseases, Literary Review. N. Javaxishvili Journal of experimental and clinical medicine.2022(6).

3) Kacharava T., Giorgadze E., Janjgava S., Lomtadze N. The role of vitamin D3 deficiency in the etiopathogenesis of autoimmune thyroid diseases. David Agmashenebeli University of Georgia Ltd. “Spektri”.2022(7).