

ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი
მედიცინის ფაკულტეტი
სადოქტორო პროგრამის: "კლინიკური და ტრანსლაციური მედიცინა"

დოქტორანტი

სალომე ხუბულავა

სელენის ნაწილობრივი დეფიციტის 10%-იანი სუსპენზიის ეფექტურობა ექსპერიმენტული შაქრიანი
დიაბეტის მონო- და ინსულინთან კომბინირებული მკურნალობისას და მისი უსაფრთხოება.

მედიცინის დოქტორის აკადემიური ხარისხის მოსაპოვებლად წარმოდგენილი

დისერტაცია

სამეცნიერო ხელმძღვანელები: პროფესორი ნოდარ ხოდელი
მედიცინის დოქტორი გიორგი ფიჭაია

თბილისი

2023

აბსტრაქტი

შესავალი: შაქრიანი დიაბეტი ერთ-ერთი ყველაზე გავრცელებული დაავადებაა მსოფლიოში არაგადამდებ დაავადებათა შორის. დაავადებულთა რიცხვი, ისევე როგორც შაქრიანი დიაბეტის გართულებების გამო გარდაცვლილთა რაოდენობა, მუდმივად იზრდება. შაქრიანი დიაბეტით დაავადებულთა უმრავლესობას აღნიშნება სერიოზული გართულებები, რაც შრომისუნარიანობის დაქვეითებას იწვევს, ასევე როგორც პაციენტის, ისე სახელმწიფოს მხრიდან დიდ დანახარჯებს უკავშირდება. შაქრიანი დიაბეტის სწრაფი გავრცელება, გართულებების სიმრავლე მოითხოვს მკურნალობაში ხელმისაწვდომი და ეფექტური ტექნოლოგიების ჩართვას. ბოლო წლებში აღნიშნულ ტექნოლოგიებს შორის მნიშვნელოვან ადგილს იკავებს ნანოტექნოლოგიები. ნანონაწილაკების გამოყენებამ ბიოლოგიასა და მედიცინაში სულ უფრო გაიკვალა გზა. დიაბეტთან მიმართებაში კი აღსანიშნავია სელენის ნანონაწილაკები. სელენი ჩვენი ორგანიზმის ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი მიკროელემენტია. არსებობს სელენის შემცველი ცილები, რომელთა შორის აღსანიშნავია ძლიერი ანტიოქსიდანტი გლუტათიონპეროქსიდაზა (GPX). შაქრიანი დიაბეტის დროს ორგანიზმში იზრდება თავისუფალი რადიკალების რაოდენობა. აღსანიშნავია ოქსიდაციური სტრესის კავშირი შაქრიანი დიაბეტის გვიანი გართულებების განვითარებაში. სელენის დეფიციტი აქვეითებს ანტიოქსიდანტ გლუტათიონპეროქსიდაზას რაოდენობას და შესაბამისად ზრდის ოქსიდაციურ სტრესს. ოქსიდაციურ სტრესს ასევე ზრდის ჰიპერგლიკემია. ამავდროულად მცირდება ანტიოქსიდანტების: სუპეროქსიდ დისმუტაზას, გლუტათიონ პეროქსიდაზას და კატალაზას აქტივობა, რაც თავის მხრივ აქვეითებს ანტიოქსიდანტურ დაცვას. სელენი კერძოდ კი სელენოციტინი აუცილებელი კომპონენტია გლუტათიონპეროქსიდაზას შემადგენლობაში. პანკრეასი განსაკუთრებით მგრძობიარეა სელენის დეფიციტის მიმართ. გლუტათიონპეროქსიდაზას დეფიციტს შეიძლება ერთ-ერთი მთავარი როლი

ქონდეს შაქრიანი დიაბეტის გართულებების პათოგენეზში, ოქსიდაციური სტრესის გაზრდის გამო. გამოითქვა მოსაზრება ანტიოქსიდანტების გამოყენების თაობაზე შაქრიანი დიაბეტის შორეული გართულებების პრევენციისა და მკურნალობის მიზნით. შაქრიანი დიაბეტის მკურნალობა სელენის ნანონაწილაკებითა და ტრადიციული მკურნალობის მეთოდებით აქტუალურ საკითხად რჩება, ვინაიდან ჯერ არ ჩატარებულა ექსპერიმენტული კვლევა დიაბეტით დაავადებულ ვირთაგვებზე მეტალური სელენის ნანონაწილაკების სუსპენზიის შედარებით მაღალი დოზების გამოყენებით. აღნიშნული საშუალებას მოგვცემს ვიმოქმედოთ სელენის ნანონაწილაკების სუსპენზიის დოზების დიდი დიაპაზონში, რათა შევიმუშაოთ დიაბეტის გართულებების კომბინირებული მკურნალობის კიდევ ერთი ეფექტური, ხელმისაწვდომი და უსაფრთხო საშუალება.

მასალა და მეთოდები: შემუშავდა სელენის ნანონაწილაკების მიღების მარტივი, იაფი და ხარიახიანი მეთოდი მექანო-სონოქიმიური მეთოდით (ლაბორატორიული ნანოწისქვილი და ულტრაბგერითი ჰომოგენაიზერი). განხორცილედა სელენის ნანონაწილაკების ფიზიკო-ქიმიური თვისებების შესწავლა (მასკანერებელი და ტრანსმისიული ელექტრონული მიკროსკოპები, დინამიური შუქის გამფანტავი და ზეტა საიზერი). დადგინდა სელენის ნანონაწილაკების სუსპენზიის მაქსიმალური დოზები და თერაპიული დიაპაზონი, შესწავლილ იქნა სელენის ნანონაწილაკების 10% სუსპენზიის გავლენა ბიოქიმიურ და მორფოლოგიურ მაჩვენებლებზე, მისი ერთჯერადი და მრავალჯერადი მიღებისას in-vivo ექსპერიმენტში მღრღნელებზე. ჩატარდა სელენის ნანონაწილაკების 10% სუსპენზიის ეფექტურობის შესწავლა, მღრღნელებში გამოწვეული შაქრიანი დიაბეტის მოდელზე, მონო- და ინსულინთან ერთად კომბინირებული მკურნალობისას. ექსპერიმენტული კვლევებისათვის გამოყენებული იქნა უჯიშო თეთრი ვირთაგვები (სხეულის მასა 250-300 გრ). ერთჯერადი და მრავალჯერადი შეყვანისათვის. სელენის ნანონაწილაკების 10% სუსპენზიის უსაფრთხოების შეფასება მისი ერთჯერადი და მრავალჯერადი მიღებისას წარმართა OECD გაიდლაინის მიხედვით. სელენის ნანონაწილაკების

ერთჯერადი მიღებისას 8-12 კვირის ვირთაგვები რანდომულად დაიყო სამ ჯგუფად: სამი ვირთაგვა ერთ ჯგუფში (1 დედალი და 2 მამალი). სელენის ნანონაწილაკების 10% სუსპენზია მიეწოდებოდათ ერთჯერადად ორალურად სპეციალური საკვები ნემსის გამოყენებით. სელენის ნანონაწილაკების მრავალჯერადი მიღებისას 8-12 კვირის ალბინოსი ვირთაგვები რანდომულად დაიყო სამ ჯგუფად: 10 ვირთაგვა ერთ ჯგუფში (2 დედალი და 8 მამალი). სელენის ნანონაწილაკების 10% სუსპენზია ვირთაგვებს მიეწოდებოდათ ყოველ დღე პერორალურად 45 და 90 დღის განმავლობაში. სელენის ნანონაწილაკების 10% სუსპენზიის ეფექტურობის შესწავლისას, მდრდნელებში გამოწვეული შაქრიანი დიაბეტის მოდელზე, 8-12 კვირის ალბინოსი ვირთაგვები დაიყო 4 ჯგუფად თითოეულ ჯგუფში 10 ვირთაგვა (2 დედალი და 8 მამალი), I ჯგუფს ეძლეოდა მხოლოდ სელენის ნანონაწილაკების 10% სუსპენზია, II ჯგუფს სელენის ნანონაწილაკების 10% სუსპენზია და ინსულინის ინექცია, III ჯგუფს უკეთდებოდა მხოლოდ ინსულინის ინექცია, ხოლო IV ჯგუფი არ იღებდა არანაირ მკურნალობას.

მიღებული შედეგები: განხორციელებული კვლევების შედეგად მიღებულ იქნა რომ სელენის ნანონაწილაკების 10%-იან სუსპენზიას გააჩნია ინსულინის მსგავსი ჰიპოგლიკემიური მოქმედება, სელენის ნანონაწილაკების 10% სუსპენზიით მონოთერაპია იწვევს თირკმელების შეშუპების შემცირებას დიაბეტიან ვირთაგვებში, სელენის ნანონაწილაკების 10% სუსპენზიის როგორც მონო- ისე ინსულინთან კომბინირებული მკურნალობისას, მორფოლოგიურად აღინიშნებოდა სხვადასხვა ზომის და ფორმის ბეტა უჯრედების რეგენერაციის მრავლობითი უბნები.

Abstract

Introduction: Diabetes mellitus (D.M.) is one of the most common diseases in the world. The number of patients, as well as the number of deaths due to complications of diabetes, is constantly increasing. Majority of patients with diabetes have serious complications, which

cause a decrease in working capacity, this is also associated with large costs from both side as patient and as the country. The rapid spread of diabetes mellitus, the multiple complications require to search new, affordable and effective technologies in treatment. Among these technologies, nanotechnologies have taken an important place in recent years. The use of nanoparticles in biology and medicine has increasingly made its way. Selenium nanoparticles should be notable in relation to diabetes. Selenium is one of the important elements in our body. There are proteins containing selenium, one of them is the powerful antioxidant glutathione peroxidase (GPX). During diabetes, the number of free radicals increases. Oxidative stress plays one of the roles in development of late complications of Diabetes Mellitus. Selenium deficiency reduces the amount of antioxidant - glutathione peroxidase (GPX) and therefore increases oxidative stress. Oxidative stress is also increased by hyperglycemia. At the same time, the activity of antioxidants: Superoxide Dismutase (SOD), Glutathione peroxidase (GPx) and Catalase decreases, which reduces antioxidant protection. Selenium (Se), in particular, selenocysteine, is a necessary component of the GPx. Pancreas is very sensitive to selenium deficiency. GPx deficiency may play one of the main roles in pathogenesis of D.M. complications - due to increased oxidative stress. That is why using of antioxidants in D.M. in order to prevent later complications could be an option. The treatment of diabetes mellitus with selenium nanoparticles with traditional treatment methods remains an actual issue, since no experimental study has yet been conducted on diabetic rats using relatively high doses of metallic selenium nanoparticle suspension. This will allow us to operate in a wide range of doses of selenium nanoparticle suspension to develop another effective, affordable and safe combined treatment of Diabetes Mellitus complications.

Materials and methods: A simple, inexpensive and accurate method of getting selenium nanoparticles by mechano-sonochemical method (laboratory nanomill and ultrasonic homogenizer) was developed. The physical and chemical properties of selenium nanoparticles were studied (scanning and transmission electron microscopes, dynamic light

scattering and zeta sizer). The maximum doses and therapeutic range of the suspension of selenium nanoparticles were determined, the influence of a 10% selenium nanoparticles suspension on biochemical and morphological indicators was studied, during its single and multiple administration in an in vivo experiment on rodents. Studying effectiveness of a 10% selenium nanoparticles suspension was conducted on diabetic rats, with mono and insulin combined treatment. Albino rats (body weight 250-300 g) were used for experimental studies, during single and multiple dose administration. Assessing safety of 10% selenium nanoparticle suspension during its single and multiple intake was carried out according to OECD guidelines. During single intake of selenium nanoparticles 8-12 weeks albino rats were randomly divided into three groups: 3 rats per group (1 female and 2 males). A 10% suspension of selenium nanoparticles was administered orally as a single dose using a special feeding needle. In multiple doses of selenium nanoparticles, 8-12-week albino rats were randomly divided into three groups: 10 rats per group (2 female and 8 male). A 10% suspension of selenium nanoparticles was administered to rats orally every day for 45 and 90 days. In studying the effectiveness of a 10% suspension of selenium nanoparticles on diabetic rodents 8-12-week albino rats were divided into 4 groups 10 rat each (2 female and 8 male); group I was given only a 10% suspension of selenium nanoparticles, group II was given 10 % suspension and insulin injection, group III received only insulin injection, and group IV did not receive any treatment.

Results: As a result of the conducted studies, it was obtained that 10% selenium nanoparticle suspension has insulin like hypoglycemic action; monotherapy with a 10% selenium nanoparticle suspension leads to a reduction in renal edema in diabetic rats; morphologically, multiple regeneration sites of beta-cells of different sizes and shapes, have been observed using both mono-therapy with 10% selenium nanoparticle suspension and insulin-combined therapy in diabetic rats.

სარჩევი

აბსტრაქტი.....	II
სარჩევი	VII
ცხრილების, გრაფიკებისა და ილუსტრაციების ჩამონათვალი	VIII
აბრევიატურის ჩამონათვალი.....	XII
1. ძირითადი ნაწილი	1
1. შესავალი.....	1
1.1. პრობლემის აქტუალობა.....	1
1.2. კვლევის მიზანი და ამოცანები	5
1.3. მეცნიერული სიახლე.....	6
1.4. კვლევის პრაქტიკული ღირებულება.....	6
2. სამეცნიერო ლიტერატურის მიმოხილვა.....	7
2.1. მსოფლიოსა და საქართველოში შაქრიანი დიაბეტის გავრცელების სტატისტიკური მონაცემები	7
2.2. შაქრიანი დიაბეტის კლასიფიკაცია და განვითარება	19
2.3. კლინიკური სურათი და გართულებები, მათი სტატისტიკური და ეკონომიკური ანალიზი 31	
2.4. შაქრიანი დიაბეტისა და მისი გართულებების ეკონომიკური შედეგები/დანახარჯები, მოკლე მიმოხილვა.....	42
2.5. შაქრიანი დიაბეტის მკურნალობის სქემები საქართველოსა და მსოფლიოში	45
3. კვლევის მასალა და მეთოდები.....	52
3.1. ექსპერიმენტის მსვლელობისას გამოყენებული მასალა და მეთოდები.....	53
3.2. საკვლევი ჯგუფების დახასიათება.....	54
3.3. სელენის ნაწინაწილაკების მისაღებად გამოყენებული მეთოდები.....	58
3.4. სელენის ნაწინაწილაკების სუსპენზიის ტოქსიურობის შესწავლის მეთოდები ერთჯერადი და მრავალჯერადი პერორალური მიღებისას	59
3.5. STZ-ით გამოწვეული შაქრიანი დიაბეტის მოდელირება და შაქრიანი დიაბეტით დასნებოვნებული ვირთაგვების სელენის ნაწინაწილაკების 10% სუსპენზიით მონო და ინსულინთან კომბინირებული მკურნალობის მეთოდიკა	61
3.6. ლაბორატორიული ვირთაგვების აუტოფსიური მასალის ჰისტოლოგიური შესწავლისას გამოყენებული მეთოდები	61
3.7. სისიხლის ბიოქიმიური გამოკვლევებისას გამოყენებული მეთოდები	62

4. კვლევის შედეგები	64
4.1. სელენის ნაწილაკების დახასიათება	64
4.2. ვირთაგვების საკონტროლო ჯგუფში ღვიძლის, თირკმლისა და პანკრეასის ჰისტოლოგიური გამოკვლევისას მიღებული შედეგები	67
4.3. ლაბორატორიულ ვირთაგვებზე სელენის ნაწილაკების 10% სუსპენზიის გავლენა ბიოქიმიურ და მორფოლოგიურ მაჩვენებლებზე მისი ერთჯერადი და მრავალჯერადი მიღებისას	70
4.4. შაქრიანი დიაბეტით დასნებოვნებული ვირთაგვების სელენის ნაწილაკების 10% სუსპენზიით მონო და კომბინირებული მკურნალობის შედეგები	80
5. კვლევის შედეგების ანალიზი	96
6. დასკვნები	110
7. ბიბლიოგრაფია	111
8. გამოქვეყნებული ნაშრომების სია:	157
9. მოხსენებები ნაშრომის თემაზე	157
10. დანართები:	158

ცხრილების, გრაფიკებისა და ილუსტრაციების ჩამონათვალი

სურათი 1. გლუტათიონპეროქსიდაზას მოქმედება	3
სურათი 2. მსოფლიოში შაქრიანი დიაბეტით დაავადებული მოსახლეობის სტატისტიკა წლების მიხედვით, 20-79 ასაკობრივ ჯგუფში (მილიონი). დიაბეტის საერთაშორისო ფედერაცია, მე-10-ე გამოცემის ატლასი (2021წ)	8
სურათი 3. შაქრიანი დიაბეტი მსოფლიოს სხვადასხვა რეგიონში. დიაბეტის საერთაშორისო ფედერაცია, მე-10-ე გამოცემის ატლასი (2021წ)	9
სურათი 4. შაქრიან დიაბეტთან დაკავშირებული გლობალური დანახარჯების ზრდის ტენდენცია, 2006-2045 წლები. მილიარდი აშშ დოლარი, დიაბეტის საერთაშორისო ფედერაცია IDF 2021	43
სურათი 5. ნაწილაკების მოქმედების მექანიზმი	59
სურათი 6. სელენის მეტალური ფხვნილის მოლეკულური შემადგენლობის რენტგენოსპექტრულ ანალიზი (97%) JEOL -ის მასკანირებელი ელექტრონული მიკროსკოპი JSM-6510LV	64
სურათი 7. სელენის სუფთა ფხვნილი(ნატეხები) ზომით 50-80 მიკრომეტრი, JEOL მასკანირებელი ელექტრონული მიკროსკოპი JSM-6510LV	65
სურათი 8. სელენის ნაწილაკების ზედა პოტენციალი	66
სურათი 9. სელენის ნაწილაკების ზომის გაფანტვის მაჩვენებელი	66

სურათი 10. სელენის ნანონაწილაკების ზომა, მასკანერებელი მიკროსკოპი მასკანერებელი მიკროსკოპით JOEL JEM-100SX.....	67
სურათი 11. ვირთაგვების საკონტროლო ჯგუფი. ღვიძლი. H&E	68
სურათი 12. ვირთაგვების საკონტროლო ჯგუფი. თირკმელი. H&E	69
სურათი 13. ვირთაგვების საკონტროლო ჯგუფი. პანკრეასი. H&E (X100)	69
სურათი 14. ღვიძლი. H&E. SeNPs 5000მგ/კგ მილების შემდეგ A (X40) B (X100) ...	73
სურათი 15. ღვიძლი. H&E. SeNPs 5000მგ/კგ მილების შემდეგ პორტული ტრიადა. A: (X250) B: (X400) პორტული ვენის ტოტი და მასში არსებული სელენის გრანულები.....	73
სურათი 16. ღვიძლი. H&E. SeNPs 5000მგ/კგ მილების შემდეგ (X250) . სინუსოიდებში არსებული სელენის გრანულები (ისარი)	74
სურათი 17. სელენის ნანონაწილაკების 10% სუსპენზიის ერთჯერადი მიღება. ღვიძლი. H&E.	75
სურათი 18. თირკმელი. H&E. SeNPs 5000მგ/კგ მილების შემდეგ; A (X200) B (X300). მცირედ გაფართოებული კაფსულის ღრუ (თეთრი ისარი). სელენის ნანონაწილაკების გროვები (წითელი ისარი).....	76
სურათი 19. თირკმელი. H&E. SeNPs 5000მგ/კგ მილების შემდეგ, A, B (X300). სელენის ნანონაწილაკების გროვები (თეთრი ისარი).....	76
სურათი 20. თირკმელი. H&E. SeNPs 5000მგ/კგ მილების შემდეგ A, B (X200). A თირკმლის ქერქოვანი ნივთიერება პროქსიმალური და დისტალური კლაკნილი მილაკები. B თირკმლის ტვინოვანი ნივთიერება	76
სურათი 21. A - პანკრეასი. H&E. SeNPs 5000მგ/კგ (X300), საკვლევი სუსპენზია (თეთრი ისარი). B და C - პანკრეასი SeNPs 5000მგ/კგ (X300), საკვლევი სუსპენზია კაპილარებსა(B) და არტერიოლაში(C) თეთრი ისრებით.....	77
სურათი 22. სელენის ნანონაწილაკების 10% სუსპენზიის მრავალჯერადი მიღება. ღვიძლი. H&E	79
სურათი 23. სელენის ნანონაწილაკების 10% სუსპენზიის მრავალჯერადი მიღება. თირკმელი. H&E	80
სურათი 24. DM-ით დაავადებული ვირთაგვები. ღვიძლი. H&E.....	83
სურათი 25. DM-ით დაავადებული ვირთაგვები, პანკრეასი. H&E. A, B, C (X400).	84
სურათი 26. DM-ით დაავადებული ვირთაგვები, თირკმელი. H&E.....	84
სურათი 27. DM-ით დაავადებული ვირთაგვები, თირკმელი (X400). H&E.	85
სურათი 28. DM-ით დაავადებული ვირთაგვები, თირკმელი. A, B (X400). ფლორესცენციულ მიკროსკოპი, ცილოვანი ნივთიერების დაგროვება ინტერსტიციუმში (ისარი)	85
სურათი 29. DM-ით დაავადებული ვირთაგვების მკურნალობა მხოლოდ ინსულინის ინექციით. H&E.....	86

სურათი 30. DM-ით დაავადებული ვირთაგვების მკურნალობა მხოლოდ ინსულინის ინექციით, პანკრეასი. H&E.....	87
სურათი 31. DM-ით დაავადებული ვირთაგვების მკურნალობა მხოლოდ ინსულინის ინექციით. თირკმელი. H&E.....	88
სურათი 32. დიაბეტით დასნებოვნებულ ვირთაგვებში მხოლოდ SeNPs 10% სუსპენზიის მიღება ღვიძლი. H&E. A: (X200) ღვიძლის შეუცვლელი არქიტექტონიკა. B: (X400) კუფფერის უჯრედები (თეთრი ისარი), სინუსოიდები (წითელი ისარი)	88
სურათი 33. DM-ით დასნებოვნებულ ვირთაგვებში მხოლოდ SeNPs 10% სუსპენზიის მიღება. H&E.	89
სურათი 34. DM-ით დასნებოვნებული ვირთაგვები, SeNPs-ის 10% სუსპენზიით მონო მკურნალობა, პანკრეასი. H&E.....	90
სურათი 35. DM-ით დასნებოვნებული ვირთაგვები, SeNPs-ის 10% სუსპენზიით მონო მკურნალობა, პანკრეასი. H&E.....	90
სურათი 36. DM-ით დასნებოვნებული ვირთაგვები, SeNPs-ის 10% სუსპენზიით მონო მკურნალობა, თირკმელები. H&E. A, B (X200)	91
სურათი 37. DM-ით დასნებოვნებული ვირთაგვები, SeNPs-ის სუსპენზიით მონო მკურნალობა, თირკმელები (X200). ფლოურესცენციული მიკროსკოპით ჩანს რომ თირკმელებში შემუპება არ ვლინდება, ცილოვანი ნივთიერებები არ არის დაგროვილი ინტერსტიციუმში.....	91
სურათი 38. DM-ით დასნებოვნებული ვირთაგვები, SeNPs-ის 10% სუსპენზიით და ინსულინით კომბინირებული მკურნალობა, ღვიძლი. H&E. (X200).....	92
სურათი 39. DM-ით დასნებოვნებული ვირთაგვები, SeNPs-ის 10% სუსპენზიითა და ინსულინით კომბინირებული მკურნალობა, პანკრეასი. H&E. A, B, C, D (X400). რეგენირებული ლანგერჰანის კუნძულები (თეთრი ისარი), ჰიპერვასკულარიზაცია, სისხლძარღვები (წითელი ისარი)	93
სურათი 40. DM-ით დასნებოვნებული ვირთაგვები, SeNPs-ის 10% სუსპენზიითა და ინსულინით კომბინირებული მკურნალობა, თირკმელი. H&E.....	94
სურათი 41. DM-ით დასნებოვნებული ვირთაგვები, SeNPs-ის 10% სუსპენზიითა და ინსულინით კომბინირებული მკურნალობა, თირკმელი (X400). ფლოურესცენციული მიკროსკოპით ჩანს რომ თირკმელებში შემუპება არ ვლინდება, ცილოვანი ნივთიერებები არ არის დაგროვილი ინტერსტიციუმში. ...	95

დიაგრამა 1. მსოფლიოს პირველი ათი ქვეყანა შაქრიანი დიაბეტით დასნებოვნებული მოსახლეობის(ასაკი 20-79წ) მიხედვით. მათი ზრდის ტენდენცია. დიაბეტის საერთაშორისო ფედერაცია IDF 2021.....	10
---	----

დიაგრამა 2. შაქრიანი დიაბეტის რაოდენობის ზრდა 20-79 წლის ასაკობრივ ჯგუფში (სვეტები) და მოსალოდნელი ზრდადი პრევალენტობა 2045 წლისათვის (შავი ხაზი). (დიაბეტის საერთაშორისო ფედერაცია IDF2021).....	12
დიაგრამა 3. 65 წელს გადაცილებულ პაციენტებში შაქრიანი დიაბეტის რაოდენობის ზრდა 2019-2045წლების განმავლობაში, ზრდადი პრევალენტობა. (დიაბეტის საერთაშორისო ფედერაცია IDF)	12
დიაგრამა 4. მსოფლიოში 2021 წელს შ.დ.-ით გარდაცვლილთა რაოდენობა (ასაკი 20-79წელი), დიაბეტის საერთაშორისო ფედერაცია IDF 2021	14
დიაგრამა 5. შაქრიანი დიაბეტის ინსიდენტობის მაჩვენებელი დიაბეტის ტიპის მიხედვით საქართველოში. წყარო-დაავადებათა კონტროლისა და საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის ეროვნული ცენტრი.....	15
დიაგრამა 6. საქართველოში შაქრიანი დიაბეტით დაავადებული მოსახლეობის პროცენტულობის ზრდა წლების მიხედვით, დიაბეტის საერთაშორისო ფედერაცია IDF 2021	17
დიაგრამა 7. საქართველოში შაქრიან დიაბეტთან დაკავშირებული დანახარჯები წლების მიხედვით, დიაბეტის საერთაშორისო ფედერაცია IDF 2021	18
დიაგრამა 8. ქვეყნები რომლებიც შაქრიანი დიაბეტთან დაკავშირებული დანახარჯებით ლიდერობენ მსოფლიოში, დიაბეტის საერთაშორისო ფედერაცია IDF 2019, 2021.....	43
დიაგრამა 9. მსოფლიოს სხვადასხვა რეგიონში შაქრიანი დიაბეტისა და მისი გართულებების ჯანდაცვის წლიური დანახარჯები (მილიონი აშშ დოლარი), ასახულია მისი ზრდის ტენდენცია 2011, 2021, 2030 და 2045 წლების მიხედვით. დიაბეტის საერთაშორისო ფედერაცია IDF 2021	44
დიაგრამა 10. მსოფლიოს სხვადასხვა რეგიონისა და საქართველოში შაქრიანი დიაბეტისა და მისი გართულებების ჯანდაცვის წლიური დანახარჯები (მილიონი აშშ დოლარი), ასახულია მისი ზრდის ტენდენცია 2011, 2021, 2030 და 2045 წლების მიხედვით. დიაბეტის საერთაშორისო ფედერაცია IDF 2021	44
დიაგრამა 11. საკონტროლო და საკვლევი ვირთაგვების საშუალო წონა სელენის ნაწილაკების 10% სუსპენზიის გავლენის შესწავლისას მისი მრავალჯერადი მიღების დასაწყისში და 45 დღის შემდეგ.....	70
დიაგრამა 12. საკონტროლო და საკვლევი ვირთაგვების საშუალო წონა სელენის ნაწილაკების სუსპენზიის გავლენის შესწავლისას მისი მრავალჯერადი მიღების დასაწყისში და 90 დღის შემდეგ.....	71
დიაგრამა 13. გლუკოზის(mg/dL) საშუალო ბიოქიმიური მაჩვენებლები შაქრიანი დიაბეტით დასნებოვნებული ვირთაგვების სელენით მონო და კომბინირებული მკურნალობის შემდგომ	82
დიაგრამა 14. ლანგერჰანის კუნძულების ფართობის შეფარდებითი პროცენტის გადანაწილება საკვლევი ჯგუფების მიხედვით (LI Langerhans Islands).....	96

ცხრილი 1. შაქრიანი დიაბეტით დაავადებული შრომისუნარიანი ადამიანების რაოდენობის 2021 და 2045 წლების განმავლობაში, ზრდადი პრევალენტობა (დიაბეტის საერთაშორისო ფედერაცია IDF 2019, 2021)	11
ცხრილი 2. საქართველოში შაქრიანი დიაბეტის ინსიდენტობა ზრდასრულებში. წყარო: დაავადებათა კონტროლისა და საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის ეროვნული ცენტრი	16
ცხრილი 3. საქართველოში შაქრიანი დიაბეტის ინსიდენტობა 0-15 წლის მოსახლეობაში. წყარო: დაავადებათა კონტროლისა და საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის ეროვნული ცენტრი	16
ცხრილი 4. სისხლის ბიოქიმიური პარამეტრები SeNPs ერთჯერადი მიღებისას.	71
ცხრილი 5. სისხლის ბიოქიმიური პარამეტრები SeNPs 10% სუსპენზიის მრავალჯერადი მიღებისას.....	78
ცხრილი 6. ბიოქიმიური მაჩვენებლები შაქრიანი დიაბეტით დასნებოვნებული ვირთაგვების სელენით მონო და კომბინირებული მკურნალობის შემდგომ.	81
ცხრილი 7. გლუკოზის საშუალო ბიოქიმიური მაჩვენებლები შაქრიანი დიაბეტით დასნებოვნებული ვირთაგვების სელენით მონო და კომბინირებული მკურნალობის შემდგომ.	81
ცხრილი 8. ლანგერჰანსის კუნძულების ფართობების შეფარდებითი წილი და პროცენტი.....	96
სქემა 1. OECD გაიდლაინი - პროდუქტის ტოქსიურობის შესწავლა.....	60

აბრევიატურის ჩამონათვალი

შ.დ. - შაქრიანი დიაბეტი

DM- შაქრიანი დიაბეტი

T1DM - შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 1

T2DM- შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2

SeNPs- სელენის ნანონაწილაკები

10% SeNPsS - სელენის ნანონაწილაკების 10% სუსპენზია

ROS- რეაქტიული ჟანგბადის სახეობები

SOD- სუპეროქსიდდისმუტაზა

GPx - გლუტათიონპეროქსიდაზა

GSH - გლუტათიონი

BUN - შარდოვანა

CREA -კრეატინინი

AST- ასპარტატამინოტრანსფერაზა
ALT - ალანინამინოტრანსფერაზა
GGT - გამაგლუტამილტრანსფერაზა
TG - ტრიგლიცერიდები
CHOLT - საერთო ქოლესტერინი
HDL - მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინები
LDL - დაბალისი სიმკვრივის ლიპოპროტეინები
ALB - ალბუმინი
GLUC - გლუკოზა
STZ- სტრეპტოზოტოცინი
დთდ- დიაბეტით გამოწვეული თვალის დაავადებები (DED)
დრ-დიაბეტური რეტინოპათია
დმშ-დიაბეტური მაკულარული შეშუპება
თქდ- თირკმლის ქორნიკული დაავადება
ჯანმო- ჯანმრთელობის მსოფლიო ორგანიზაცია

1. ძირითადი ნაწილი

1. შესავალი

1.1. პრობლემის აქტუალობა

შაქრიანი დიაბეტი არაგადამდებ დაავადებათა შორის ერთ-ერთი ყველაზე გავრცელებული დაავადებაა. ჯანმრთელობის მსოფლიო ორგანიზაციის მიხედვით განვითარებულ ქვეყნებში მას სიკვდილიანობის მიზეზებს შორის მეხუთე-მეექვსე ადგილი უჭირავს, განვითარებად ქვეყნებში კი მეცხრე-მეათე [1], ეჭვგარეშეა, რომ შაქრიანი დიაბეტი 21-ე საუკუნეში ჯანმრთელობის დაცვის ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი პრობლემაა.

შაქრიანი დიაბეტით დაავადებულთა უმრავლესობას აღენიშნება სერიოზული გართულებები, რაც შრომისუნარიანობის დაქვეითებას იწვევს. დიაბეტით გამოწვეული ნაადრევი სიკვდილიანობა ოჯახების შემოსავლის დაკარგვის ერთ-ერთი მიზეზია. ყოველივე ეს მოითხოვს ამ დაავადების მიმართ სასწრაფო და გადამწყვეტი ზომების გატარებას [2][3]. დიაბეტის და მისი გართულებების მკურნალობაში აუცილებელია ხელმისაწვდომი და ეფექტური ტექნოლოგიების ჩართვა. ბოლო წლებში აღნიშნულ ტექნოლოგიებს შორის მნიშვნელოვან ადგილს იკავებს ნანოტექნოლოგიები. ნანონაწილაკების გამოყენებამ ბიოლოგიასა და მედიცინაში სულ უფრო გაიკვალა გზა. დიაბეტთან მიმართებაში კი აღსანიშნავია სელენის ნანონაწილაკები.

სელენი ჩვენი ორგანიზმის ერთ ერთი მნიშვნელოვანი მიკროელემენტია. არსებობს სელენის ორგანული (სელენმეთიონინი, სელენოცისტინი) და არაორგანული (სელენიტი, სელენატი) ნაერთები. აღსანიშნავია სელენის შემცველი ცილები, რომელთა შორის აღსანიშნავია გლუტათიონპეროქსიდაზა, თირეოიდრედუქტაზა, სელენფოსფატსინთეტაზა [4]–[7].

უახლესი გამოკვლევები მოწმობს სელენის დადებით გავლენას სხვადასხვა ორგანოთა სისიტემაზე. სელენის ნანონაწილაკებს აქვთ ძლიერი ანტიოქსიდანტური, ანტიმიკრობული, ანტიკანცეროგენული თვისებები, ხასიათდებიან ქსოვილებში კარგი ბიოშელწევადობით, ნაკლებ ტოქსიურიბით, შესაძლებელია მათი პერორალური მიღება [8]–[19].

სელენის დეფიციტი იწვევს არითმიებს, გულის უკმარისობს, კარდიომეგალიას, კარდიომიოპათიას, თრომბოემბოლიებს, მიოკარდიუმის ინფარქტს [20]–[23]. სელენის დეფიციტის დროს მცირდება ორგანიზმის დამცველობითი უნარი თავისუფალი რადიკალების მიმართ [23][24]

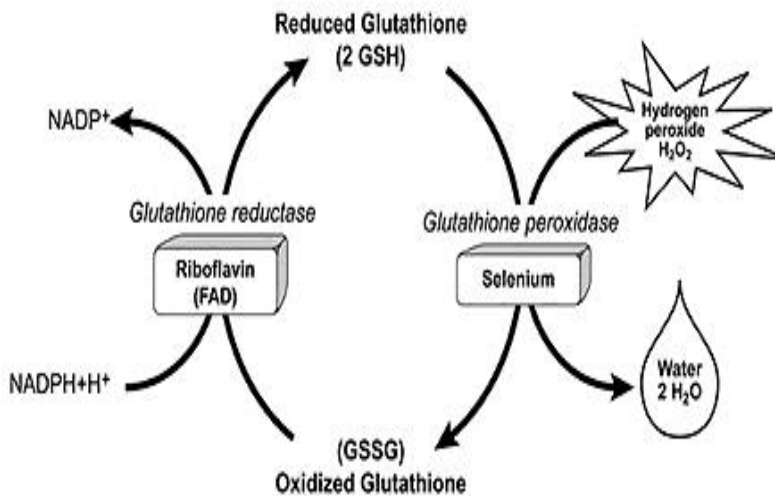
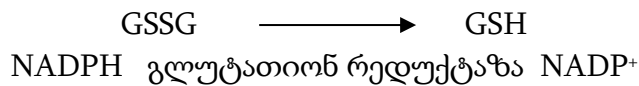
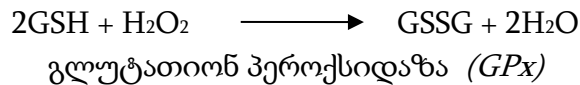
შაქრიანი დიაბეტი დაავადებაა რომელსაც ახასიათებს მრავალი გვიანი გართულება: გულსისხლძარღვთა დაავადება, ნეფროპათია, ნეიროპათია, რეტინოპათია და სხვა [3], [25]–[29].

სხვადასხვა დაავადებების, სტრესის, არასწორი ცხოვრების რეჟიმის, გარემოს დაბინძურების, ორგანიზმში მძიმე მეტალების შეღწევის დროს ორგანიზმში იზრდება თავისუფალი რადიკალების რაოდენობა [6], [30]–[35]. აღნიშნულნი აზიანებენ უჯრედებს და შესაბამისად წარმოადგენენ მრავალი დაავადებების, მათი გართულებებისა და ნაადრევი სიბერის მიზეზი [32][33][36]. ანტიოქსიდანტები მაგალითად: გლუტათიონპეროქსიდაზა, სუპეროქსიდდისმუტაზა, ის ნივთიერებებია რომლებიც თრგუნავენ ზეჟანგური ჟანგვის პროცესებს და იცავენ უჯრედულ სუბსტრატებს თავისუფალი რადიკალების “დამანგველი” მოქმედებისგან [37]–[40].

ორგანიზმში გლუტათიონპეროქსიდაზას რვა ტიპია, რვავეს ფუნქცია ანტიოქსიდანტური აქტივობაა, ახასიათებთ ქსოვილოვანი სპეციფიურობა. GPX1(გლუტათიონპეროქსიდაზა 1) უჯრედების ციტოპლაზმაში არის ლოკალიზებული. განსაკუთრებული აქტივობით გამოირჩევიან ღვიძლსა და ერითროციტებში. GPX2 ძირითადად საჭმლის მომნელებს სისტემის უჯრედებში გვხვდება, რაც მიუთითებს საკვებიდან მიღებული ოქსიდანტების წინააღმდეგ დამცველობით ფუნქციას. GPX4 ძირითადად სათესლებშია ლოკალიზებული[41]–[44].

ზეჟანგური ჟანგვა, თავისუფალი რადიკალების რაოდენობის მატება მნიშვნელოვან როლს თამაშობს შაქრიანი დიაბეტის პათოგენეზში. აღსანიშნავია ოქსიდაციური სტრესის კავშირი შაქრიანი დიაბეტის გვიანი გართულებების განვითარებაში [45]–[56]. სელენის დეფიციტი აქვეითებს ანტიოქსიდანტ გლუტათიონპეროქსიდაზას რაოდენობას და შესაბამისად ზრდის ოქსიდაციურ სტრესს [47], [48], [57]–[60]. ოქსიდაციურ სტრესს ასევე

ზრდის ჰიპერგლიკემია - სუპეროქსიდ რადიკალის(O₂⁻) და სხვა რეაქტიული ჟანგბადის სახეობების(ROS) მატების გამო. ამავდროულად მცირდება ანტიოქსიდანტების: სუპეროქსიდ დისმუტაზას, გლუტათიონ პეროქსიდაზას და კატალაზას აქტივობა, რაც თავის მხრივ აქვეითებს ანტიოქსიდანტურ დაცვას. სელენი კერძოდ კი სელენოციტინი აუცილებელი კომპონენტია ანტიოქსიდანტური ფერმენტის კერძოდ კი გლუტათიონპეროქსიდაზას შემადგენლობაში. გლუტათიონი ერთ ერთი ძლიერი ანტიოქსიდანტია. გლუტათიონპეროქსიდაზას ბიოლოგიური როლია დაიცვას ორგანიზმი ოქსიდაციური სტრესისაგან. თავისუფალ რადიკალთან ურთიერთქმედების შემდეგ გლუტათიონი გადადის ოქსიდირებულ ფორმაში (სურ.1) [4]–[7], [61].



სურათი 1. გლუტათიონპეროქსიდაზას მოქმედება.

წყარო: Glutathione and the Cofactors. <https://www.purelabvitamins.com/blog/Glutathione-and-the-Cofactors.php>

მრავალი გამოკვლევები არის ჩატარებული ექსპერიმენტულ მედიცინაში დიაბეტით დაავადებულ ვირთაგვებზე, სადაც გამოვლინდა სელენის დადებით ეფექტი. მას გააჩნია ჰიპოგლიკემიური, ანტიდიაბეტური [62]–[68] ჰიპოლიპიდემიური (ქოლესტერინი, ტრიგლიცერიდები) [62], [65], [66], [69], [70] ანტიოქსიდანტური ეფექტი [65], [66], [69]

დიაბეტის მკურნალობისას გაცილებით დიდი ეფექტურობით გამოირჩევა სელენის კომბინაცია ინსულინთან და ჰიპოგლიკემირ პერორალურ მედიაკმეტებთან [71]–[73], სელენმა ასევე გამოავლინა ინსულინის მსგავსი მოქმედება [63][74], აქვს ღვიძლის, პანკრეასის ბეტა უჯრედების დამცველობითი უნარი [64], [67], [74]–[78]. სელენით მკურნალობა ამცირებს კრეატინინის, შარდოვანას და ალბუმინურიის დონეს, ამცირებს დიაბეტით გამოწვეულ ნეფროპათიის შედეგებს [66][79], აქვს დადებითი ეფექტი დიაბეტური ჭრილობის შეხორცების დროს. სელენით გამდიდრებულ დიეტას აქვს არა მარტო ანტიოქსიდაციური შედეგი, არამედ იცავს თირკმლის ტუბულოინტესტინუმს [80][79], ეფექტურია თირკმლის უკმარისობისა და მისი ტერმინალური სტადიის დროს[81]–[83].

პანკრეასი განსაკუთრებით მგრძნობიარეა სელენის დეფიციტის მიმართ. დადგენილია რომ სელენის დეფიციტი გავლენას ახდენს პანკრეასის სტრუქტურასა და ფუნქციაზე [84]. სელენოდეფიციტის დროს აუტოფსიის შედეგად ნანახია პანკრეასის დისტროფიის შემთხვევები [85][86]. სელენის დეფიციტი კი თავის მხრივ ამცირებს ინსულინისა და გლუკაგონის რაოდენობას [87][88].

ჩატარებულია კვლევები სადაც ნაჩვენებია რომ შაქრიანი დიაბეტით დაავადებულ ადამიანებში სელენის და გლუტათიონპეროქსიდაზას რაოდენობა ნაკლებია ჯანმრთელ პირებთან შედარებით. ასევე დადგენილია რომ შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის ერთ-ერთი გართულებით - ნეფროპათიით დაავადებულ პაციენტებში სელენის და გლუტათიონპეროქსიდაზას რაოდენობა მცირდება დიაბეტის პროგრესირებასთან ერთად, რაც ერთ-ერთ წამყვანი ფაქტორია შაქრიანი დიაბეტის ქრონიკული გართულებების ჩამოყალიბებაში[47], [48], [57], [89].

გლუტათიონპეროქსიდაზას დეფიციტს შეიძლება ერთ-ერთი მთავარი როლი ქონდეს შაქრიანი დიაბეტის გართულებების პათოგენეზში ოქსიდაციური სტრესის გაზრდის გამო. თავისუფალი რადიკალების რაოდენობის გაზრდისა და ანტიოქსიდანტური დაცვის დაქვეითების გამო შ.დ.-ით დაავადებული ადამიანი საჭიროებს ანტიოქსიდანტების შედარებით დიდი რაოდენობით მიღებას ვიდრე ჯანმრთელი პირი[90]–[93].

მას შემდგომ რაც დადასტურდა თავისუფალი რადიკალების როლი დიაბეტის პათოგენეზში, გამოითქვა მოსაზრება ანტიოქსიდანტების გამოყენების თაობაზე შაქრიანი დიაბეტის შორეული გართულებების პრევენციის და მკურნალობის მიზნით.

აღსანიშნავია რომ პანკრეასის ბეტა უჯრედები წარმოდგენენ ერთ-ერთ ყველაზე ნაკლებად უზრუნველყოფილ უჯრედებს საკუთარი ანტიოქსიდანტური აქტივობის თვალსაზრისით. H_2O_2 -ის აქტივობა აქვეითებს კატალაზას, გლუტათიონპეროქსიდაზას აქტივობას. GPX1-ის რაოდენობა ბეტა უჯრედებში სხვა ქსოვილებთან შედარებით მცირეა, მაგალითად ჰეპატოციტებთან შედარებით მხოლოდ 1%-ს აღწევს. ამიტომაც ბეტა უჯრედები ძალიან მგრძობიარენი არიან ჰიპერგლიკემიისა და ანთების მედიატორების (ციტოკინების) ზემოქმედების მიმართ[94]–[99].

შაქრიანი დიაბეტის მკურნალობა აქტუალურ საკითხად რჩება, ამავე ვინაიდან ჯერ არ ჩატარებულა ექსპერიმენტული კვლევა დიაბეტით დაავადებულ ვირთავებზე მეტალური სელენის ნანონაწილაკების სუსპენზიის შედარებით მაღალი დოზების გამოყენებით. წინამდებარე კვლევის განხორციელება საშუალებას მოგვცემს შევიშუშაოთ დიაბეტის გართულებების კომბინირებული მკურნალობის კიდევ ერთი ეფექტური, ხელმისაწვდომი და უსაფრთხო საშუალება.

1.2. კვლევის მიზანი და ამოცანები

კვლევის მიზანია ჩვენს მიერ დამზადებული სელენის ნანონაწილაკების 10% სუსპენზიის (10% SeNPsS) ეფექტურობის შესწავლა მღრღნელებში გამოწვეული შაქრიანი დიაბეტის მოდელზე, მონო და ინსულინთან ერთად კომბინირებული მკურნალობისას და უსაფრთხოების შეფასება.

ამ მიზნის მისაღწევად დავისახეთ შემდეგი ამოცანები:

- სელენის ნანონაწილაკების 10% სუსპენზიის დამზადება, და მასში სელენის ნანონაწილაკების ფიზიკო ქიმიური თვისებების შესწავლა

- სელენის ნანონაწილაკების 10% სუსპენზიის გავლენა ბიოქიმიურ და მორფოლოგიურ მაჩვენებლებზე მისი ერთჯერადი და მრავალჯერადი მიღებისას in vivo ექსპერიმენტში მდრღნელებზე
- სელენის ნანონაწილაკების 10% სუსპენზიის ეფექტურობის შესწავლა, მდრღნელებში გამოწვეული შაქრიანი დიაბეტის მოდელზე, მონო და ინსულინთან ერთად კომბინირებული მკურნალობისას
- სელენის ნანონაწილაკების 10% სუსპენზიის ტოქსიურობის შესწავლა

1.3. მეცნიერული სიახლე

- შემუშავებულია სელენის ნანონაწილაკების სუსპენზიის მიღების მარტივი, იაფი და ხარისხიანი მეთოდი
- დადგენილია სუსპენზიის მაქსიმალური დოზები და თერაპიული დიაპაზონი
- განხორციელდა დიაბეტით დასნებოვნებულ ვირთაგვებში სელენის ნანონაწილაკების სუსპენზიისა და ინსულინის კომბინირებული და მონო მკურნალობის შედარება მორფოლოგიური მასალის და სისხლის ბიოქიმიური ანალიზების გამოყენებით
- დადგენილია სელენის ნანონაწილაკების 10% სუსპენზიის ტოქსიურობა მისი ერთჯერადი და მრავალჯერადი მიღებისას

1.4. კვლევის პრაქტიკული ღირებულება

სელენის ნანონაწილაკები ძლიერი ანტიოქსიდაციური თვისებების გამო, შეამცირებს შაქრიანი დიაბეტის შორეული გართულებების პროგრესირებას, რაც ხელს შეუწყობს დიაბეტის მართვას, გააუმჯობესებს სიცოცხლის ხარისხს, შრომისუნარიანობას, შეამცირებს სიკვდილიანობის რიცხვსა და შაქრიანი დიაბეტის მკურნალობის დანახარჯებს.

პროექტის დასრულების შემდეგ დაწყებული საქმიანობის გაგრძელების პერსპექტივად გვესახება სელენის ნანონაწილაკების სუსპენზიის სრული წინაკლინიკური და კლინიკური კვლევების განხორციელება შესაბამისი სამკურნალწამლო საშუალების შექმნისათვის.

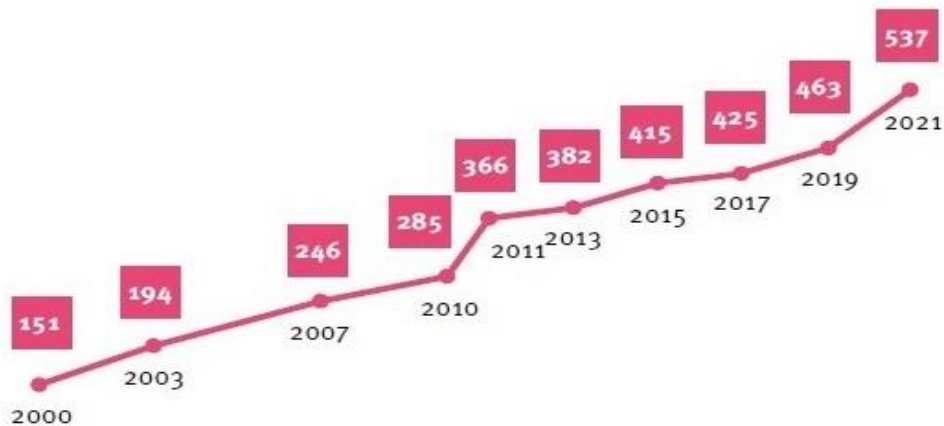
2. სამეცნიერო ლიტერატურის მიმოხილვა

2.1. მსოფლიოსა და საქართველოში შაქრიანი დიაბეტის გავრცელების სტატისტიკური მონაცემები

შაქრიანი დიაბეტის გავრცელების ეპიდემიოლოგიური თავისებურებები მსოფლიოში

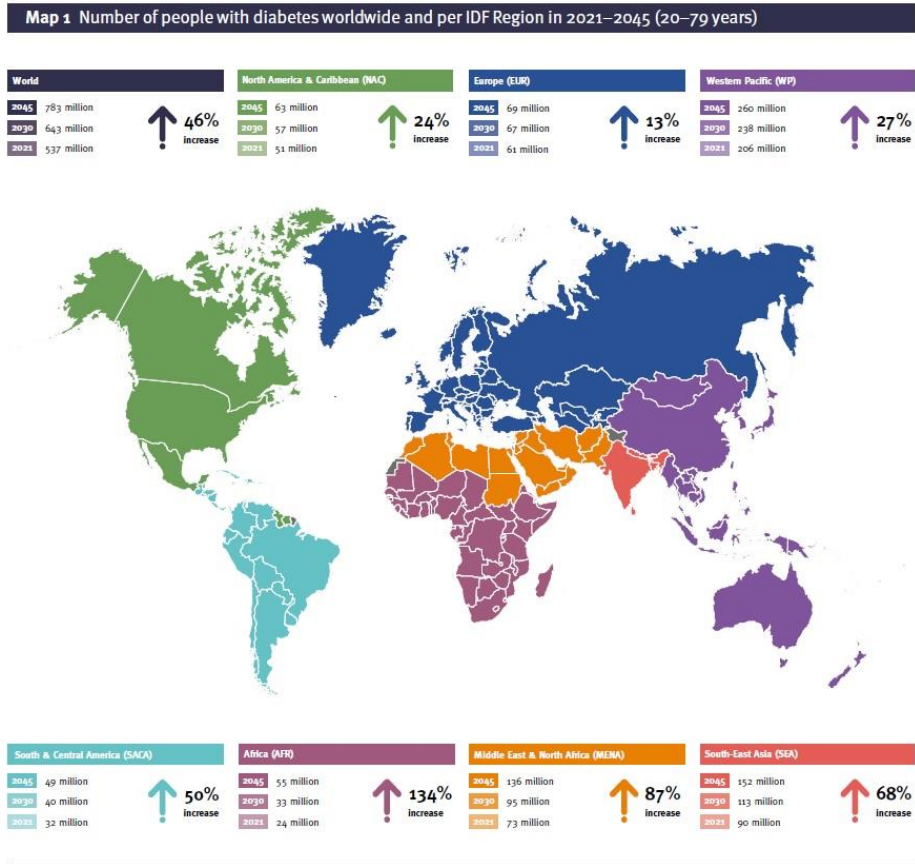
შაქრიანი დიაბეტი არაგადადებ დაავადებათა შორის ერთ-ერთი ყველაზე გავრცელებული დაავადებაა. მრავალ განვითარებად და ინდუსტრიულ ქვეყანაში შაქრიანმა დიაბეტმა საკმაოდ გავრცელებული სახე მიიღო და მას სიკვდილიანობის მიზეზებს შორის მეოთხე-მეხუთე ადგილი უჭირავს. პოპულაციური კვლევების თანახმად, შაქრიანი დიაბეტის ახალ შემთხვევათა უმრავლესობა არ ვლინდება ადრეულ სტადიაზე. შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის შემთხვევების დიდი წილი არადიაგნოსტირებულია. შაქრიანი დიაბეტით დაავადებულ პირებში გართულებები ინვალიდობის, სიკვდილიანობისა და ცხოვრების ხარისხის გაუარესების წამყვან მიზეზს წარმოადგენს. გართულებები მოიცავს სხვადასხვა ორგანოთა სისტემას და გარკვეულ შემთხვევებში სხვადასხვა კლინიკური გამოვლინებები ახასიათებს, აღნიშნული დამოკიდებულია დაავადების კონტროლის ხარისხზე, ხანგრძლივობაზე, პაციენტის ასაკზე და ა.შ.

2021 წლის დიაბეტის საერთაშორისო ფედერაციის (დსფ) მე-10-ე გამოცემის ატლასის მონაცემებით მდგომარეობა მეტად საგანგაშოა: შაქრიან დიაბეტს მუდმივად მზარდი ტენდენცია ახასიათებს (სურ.2) [2]



სურათი 2. მსოფლიოში შაქრიანი დიაბეტით დაავადებული მოსახლეობის სტატისტიკა წლების მიხედვით, 20-79 ასაკობრივ ჯგუფში (მილიონი). დიაბეტის საერთაშორისო ფედერაცია, მე-10-ე გამოცემის ატლასი (2021წ).

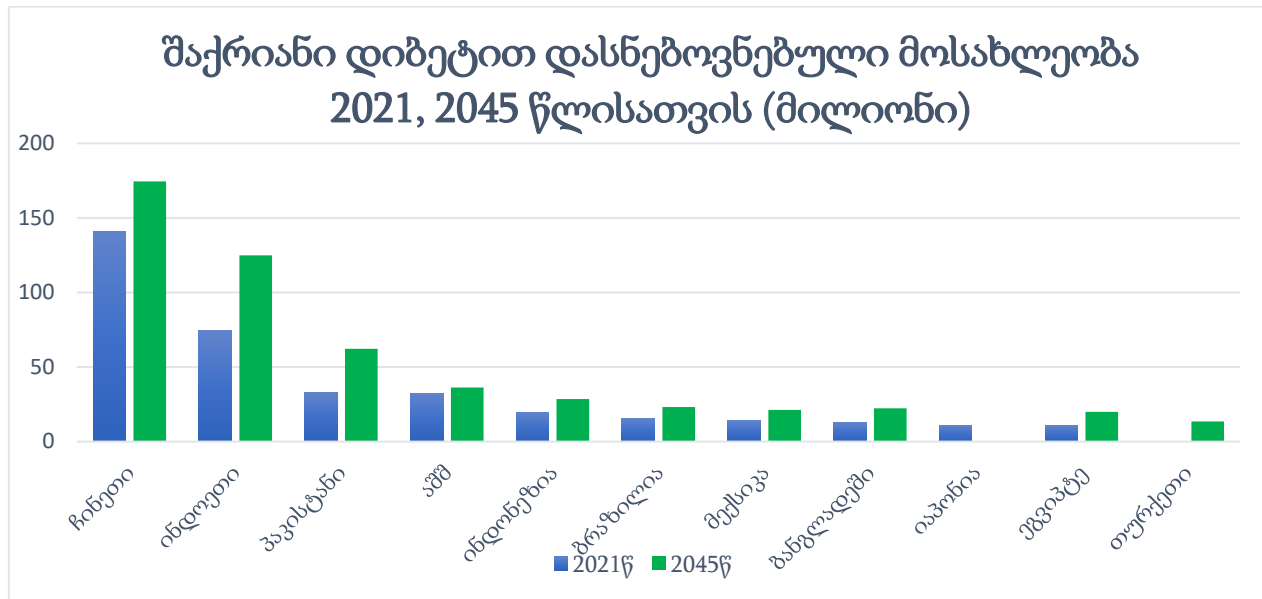
მსოფლიოში 537 მილიონი მილიონი ადამიანი არის დაავადებული შაქრიანი დიაბეტით (ასაკი 20-79), აქედან გამომდინარე ზრდასრული მოსახლეობის 10.5%-ს მსოფლიო მასშტაბით დადგენილი აქვს შაქრიანი დიაბეტი. დაავადებულთა უმეტესობა ძირითადად დაბალი და საშუალო შემოსავლის მქონე ქვეყნებში ცხოვრობს. ამ ტენდენციის გათვალისწინებით ექსპერტები ვარაუდობენ, რომ 2030 წლისთვის შაქრიანი დიაბეტით დაავადებულთა რაოდენობა სავარაუდოდ 643 მილიონი, 2045 წლისთვის კი 783 მილიონი იქნება, რაც მსოფლიო მასშტაბით 50%-მდე ზრდას ნიშნავს. განსაკუთრებული სიმწვავეთ ზრდის ტემპი მსოფლიოს განვითარებად(ეკონომიკურად არასტაბილურ) ქვეყნებში აღინიშნება. მაგალითად აფრიკის კონტინენტზე 2045წლისთვის 134% ზრდა არის მოსალოდნელი. მიუხედავად იმისა რომ ევროპის რეგიონში უმეტესად განვითარებული, საშუალო და მაღალი შემოსავლის მქონე ქვეყნებია, აქაც აღინიშნება 13% ზრდის ტენდენცია. ქვემოთ მოყვანილ სურათზე კარად ჩანს მსოფლიოს სხვადასხვა რეგიონში არსებული ვითარება და სამომავლო ზრდის ტემპები [2] (სურ. 3)



სურათი 3. შაქრიანი დიაბეტი მსოფლიოს სხვადასხვა რეგიონში. დიაბეტის საერთაშორისო ფედერაცია, მე-10-ე გამოცემის ატლასი (2021წ).

20 წლის წინ მოზრდილ ასაკში დიაბეტით დაავადებული პირების რაოდენობა მსოფლიოს მთელი მოსახლეობის 4,7%-ს შეადგენდა, 2016 წელს აღნიშნულმა მაჩვენებელმა 8,5%-ს მიაღწია, დაავადების გავრცელება 2016 წლისათვის გაორმაგდა. 2016 წელს მსოფლიოში ყოველ 10 წამში 2 პაციენტით იმატებდა შაქრიანი დიაბეტით დაავადებულთა რაოდენობა, რაც შეესაბამება 7 მილიონს წელიწადში. შაქრიანი დიაბეტით დაავადებულთა თითქმის ნახევარი 40-59 წლის ასაკის პირებია, მათგან 70% განვითარებადი ქვეყნებიდანაა. ექსპერტთა ვარაუდით, 2025 წლისათვის განვითარებად ქვეყნებში დიაბეტით დაავადებულთა უდიდესი წილი ძირითადად შრომისუნარიანი(ასაკი 20-64) მოსახლეობა იქნება [3].

დიაბეტის საერთაშორისო ფედერაციის 2021 წლის მონაცემებით გამოვლინდა ის 10 ქვეყანა სადაც შაქრიანი დიაბეტით დაავადებული მოსახლეობის რიცხვი ყველაზე მაღალია, ასევე ნაჩვენებია სავარაუდო ზრდის მაჩვენებელი 2045 წლისათვის (დიაგრამა 1)



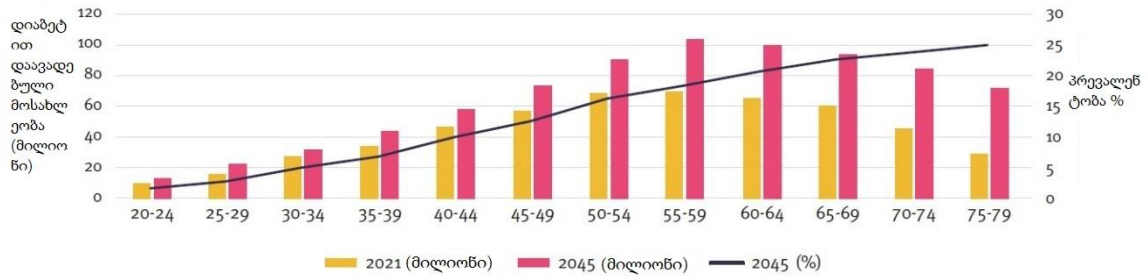
დიაგრამა 1. მსოფლიოს პირველი ათი ქვეყანა შაქრიანი დიაბეტით დასნებოვნებული მოსახლეობის(ასაკი 20-79წ) მიხედვით. მათი ზრდის ტენდენცია. დიაბეტის საერთაშორისო ფედერაცია IDF 2021

2019 წელს მსოფლიო მასშტაბით 351.7 მილიონი შრომისუნარიანი მოსახლეობა(ასაკი 20-64წ) შაქრიანი დიაბეტის დადასტურებული ან დაუდასტურებელი დიაგნოზით ცხოვრობდა. 2021 წელს კი ამ ციფრმა 537 მილიონამდე მიაღწია, ექსპერტების ვარაუდით აღნიშნული ციფრი 2030 წლისთვის 642.7 ხოლო 2045 წლისთვის კი 783.2 მილიონს მიაღწევს. განსაკუთრებით დიდი მატება დაფიქსირდება საშუალო და დაბალი შემოსავლის მქონე ქვეყნებში. ქვემოთ მოყვანილ ცხრილში ნათლად ჩანს შ.დ. დაავადებული შრომისუნარიანი ადამიანების რაოდენობის ზრდა და პრევალენტობის პროცენტი მსოფლიოში და კონკრეტულად დაბალ, მაღალ და საშუალო შემოსავლის მქონე ქვეყნებში(ცხრილი 1) [2][3].

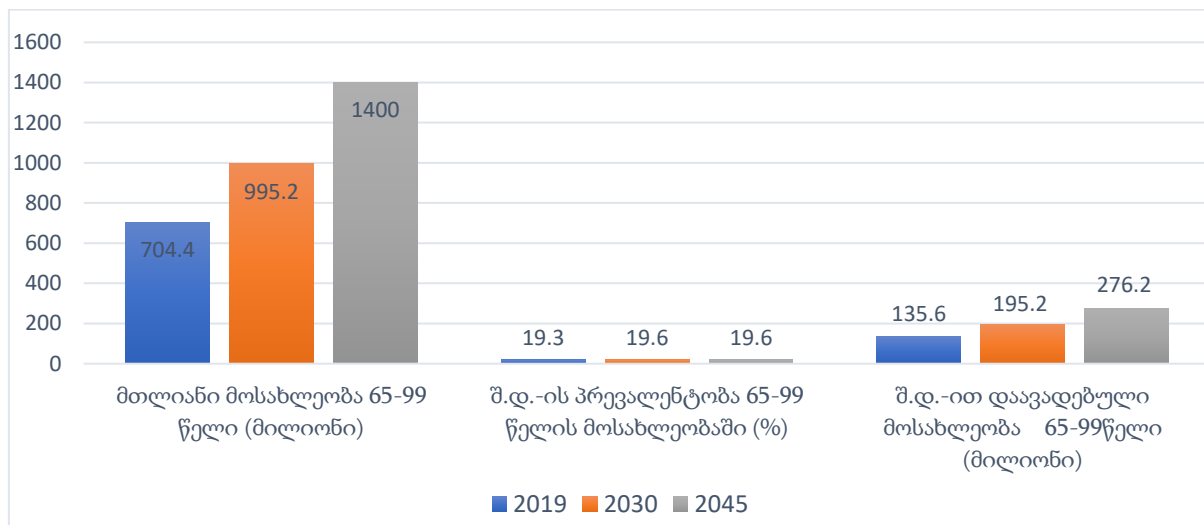
შაქრიანი დიაბეტით დაავადებული მოსახლეობა (20-79 ასაკობრივი დიაპაზონი) მსოფლიო ბანკის შემოსავლის მიხედვით გადანაწილებულ ქვეყნებში 2021 და 2045 წლებში				
	2021		2045	
მსოფლიო ბანკი შემოსავლის კლასიფიკაცია	შ.დ.-ის პრევალენტობა (%)	შ.დ.-ით დასნებოვნებული მოსახლეობა (მილიონი)	შ.დ.-ის პრევალენტობა (%)	შ.დ.-ით დასნებოვნებული მოსახლეობა (მილიონი)
მსოფლიო	10.5%	536.6	12.2	783.2
მაღალი შემოსავლის მქონე ქვეყნები	11.1	103.9	12.4	117.7
საშუალო შემოსავლის მქონე ქვეყნები	10.8	414	13.1	623.3
დაბალი შემოსავლის მქონე ქვეყნები	18.8	5.5	6.1	42.2
სიკვდილიანობა		6.7		

ცხრილი 1. შაქრიანი დიაბეტით დაავადებული შრომისუნარიანი ადამიანების რაოდენობის 2021 და 2045 წლების განმავლობაში, ზრდადი პრევალენტობა (დიაბეტის საერთაშორისო ფედერაცია IDF 2019, 2021)

დიაბეტის პრევალენტობა მსოფლიო მასშტაბით მოსახლეობის ასაკის მატებასთან ერთად იზრდება და მაქსიმუმს 65 წლის შემდეგ აღწევს. დიაბეტის საერთაშორისო ფედერაციის მიხედვით 2020წელს გამოქვეყნებულ ანგარიშში - თუ 2019 წელს 135 მილიონი ადამიანი 65-99 ასაკის დიაპაზონში დაავადებული იყო შაქრიანი დიაბეტით, რაც მთლიან დაავადებულთა 19.3% შეადგენდა. 2021 წელს 75-79ასაკიში დიაბეტის პრევალენტობამ 24% შეადგინა, ხოლო 2045წელს კი სავარაუდოდ 24.7% იქნება. დიაბეტით დაავადებულთა რიცხვის ზრდა მხცოვან ასაკში, თავის მხრივ ზრდის ჯანდაცვის სისტემის დანახარჯებს და რჩება ერთ-ერთ მთავარ გამოწვევად ქვეყნების ეკონომიკისათვის. ქვემოთ მოცემულ ცხრილში ნათლად ჩანს შაქრიანი დიაბეტის მზარდი გავრცელება 65წლის > პაციენტებში, მზარდი პრევალენტობის პროცენტით(დიაგრამა 2,3) [2] [3].



დიაგრამა 2. შაქრიანი დიაბეტის რაოდენობის ზრდა 20-79 წლის ასაკობრივ ჯგუფში (სვეტები) და მოსალოდნელი ზრდადი პრევალენტობა 2045 წლისათვის (შავი ხაზი). (დიაბეტის საერთაშორისო ფედერაცია IDF2021)



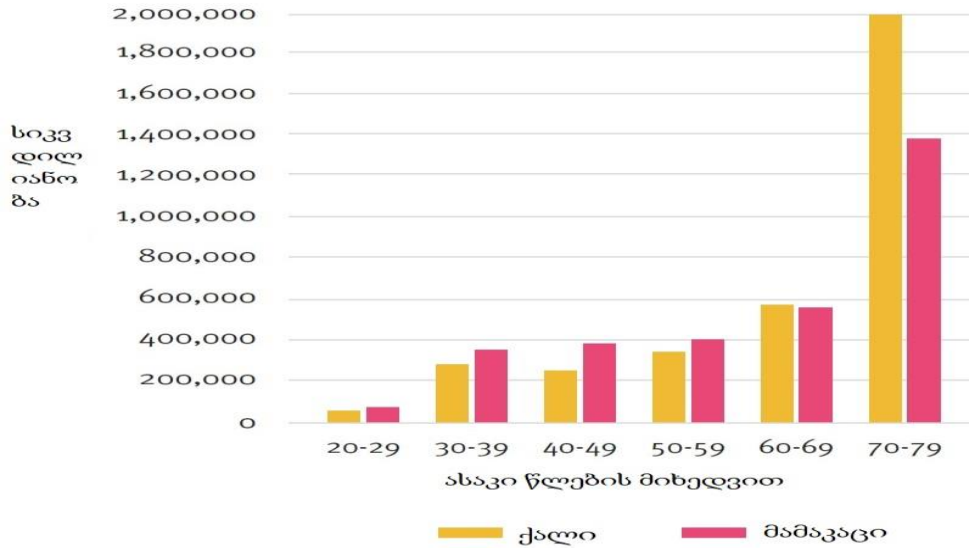
დიაგრამა 3. 65 წელს გადაცილებულ პაციენტებში შაქრიანი დიაბეტის რაოდენობის ზრდა 2019-2045წლების განმავლობაში, ზრდადი პრევალენტობა. (დიაბეტის საერთაშორისო ფედერაცია IDF)

ზრდადია შაქრიანი დიაბეტის შემთხვევები, განსაკუთრებით—ბავშვთა და მოზარდთა ასაკში. შ.დ. ტიპის მიხედვით განსხვავებული სტატისტიკაა მსოფლიოში. მაგალითად ევროპის ქვეყნებში ბავშვთა და მოზარდთა ასაკში დადგენილი შაქრიანი დიაბეტის თითქმის ყველა შემთხვევა ტიპი 1-ია, მაშინ როდესაც იაპონიაში შ.დ.-ის მეორე ტიპი უფრო ხშირია[3].

დიაბეტის საერთაშორისო ფედერაციის 2021 წლის ატლასის მიხედვით მსოფლიოში 0-14 წლამდე ასაკის მოსახლეობაში შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 1-ის პრევალენტობა 651700, ხოლო ინსიდენტობა 108300-ია, ხოლო 0-19 წლამდე პრევალენტობაკი - 1,211,900, ხოლო

ინსიდენტობა 149500-ია [2]. პრევალენტობისა და ინსიდენტობის განსაკუთრებული ზრდა აღინიშნება ევროპის, აფრიკისა და ახლო აღმოსავლეთის რეგიონში, ინდოეთში, აშშ-ში, ბრაზილიაში, ჩინეთში, დიდი ბრიტანეთსა და რუსეთის ფედერაციაში [2] [3].

ჯანმრთელობის მსოფლიო ორგანიზაციის მონაცემებით შაქრიანი დიაბეტისა და მისი გართულებებისაგან ყოველწლიურად მილიონობით ადამიანი იღუპება. 2019 წელს 4.2 მლნ ადამიანი გარდაიცვალა, ყველაზე დიდი სიკვდილიანობის მაჩვენებელი დაბალი შემოსავლის ქვეყნებში დაფიქსირდა. გარდაცვლილ ადამიანთა დაახლოებით 89% ცხოვრობდა აფრიკის და ახლო აღმოსავლეთის ქვეყნებში. მსოფლიოში ყოველ 10 წამში ერთი ადამიანის გარდაცვალების მიზეზს დიაბეტთან დაკავშირებული გართულება წარმოადგენს. მსოფლიოში ყოველწლიურად საერთო გარდაცვლილ ადამიანთა 11.3%-ის გარდაცვალების მიზეზი შაქრიანი დიაბეტთან არის დაკავშირებული, ხოლო აქედან თითქმის ნახევარი(46.2%) 20-79 წლის ასაკის მოსახლეობაა[26][3]. მსოფლიო მოსახლეობის 20-79 ასაკობრივ ჯგუფში შაქრიანი დიაბეტით გამოწვეული სიკვდილიანობა საერთო სიკვდილიანობის დაახლოებით 10.7%-ს შეადგენს, რაც აღემატება სხვადასხვა დაავადებით გარდაცვლილთა რაოდენობას მაგალითად: 1.1 მლნ აივ-შიდსით, 1.8 მლნ ტუბერკულოზით და 0.4 მლნ მალარიით [3]. 2021 წელს შაქრიანი დიაბეტისა და ისი გართულებების გამო 6.7 მილიონი ადამიანი გარდაიცვალა [2]. ქვემოთ მოცემულ ცხრილში მოცემულია 2021 წელს შაქრიანი დიაბეტის მიზეზით გარდაცვლილი მოსახლეობის რაოდენობა (ასაკი 20-79წელი) (დიაგრამა 4)



დიაგრამა 4. მსოფლიოში 2021 წელს შ.დ.-ით გარდაცვლილთა რაოდენობა (ასაკი 20-79წელი), დიაბეტის საერთაშორისო ფედერაცია IDF 2021

დიაბეტის საერთაშორისო ფედერაციის მიერ 2020 წელს გამოქვეყნებული ანგარიშის მიხედვით შაქრიანი დიაბეტით დაავადებულ მოსახლეობაში გარდაცვალების სიხშირე მომატებულია. შაქრიანი დიაბეტის შედეგად განვითარებული გულ-სისხლძარღვთა სისტემის დაავადებები და ინსულტი 2-3-ჯერ, სიბრმავე 10-ჯერ, ნეფროპათია 12-15-ჯერ, ქვემო კიდურების განგრენა 20-ჯერ არის მომატებული. ბევრ ქვეყანაში დიაბეტი სიბრმავის, თირკმლის უკმარისობის, გულ-სისხლძარღვთა დაავადების, ქვემო კიდურების ამპუტაციის ძირითადი მიზეზია [3]

აღსანიშნავია ის ფაქტიც რომ 2016 წელს მსოფლიო მოზრდილი მოსახლეობის საერთო პოპულაციიდან ორიდან ერთ ადამიანში შაქრიანი დიაბეტი არადიაგნოსტირებული იყო. უამრავი ადამიანი შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ით ხანგრძლივი პერიოდის განმავლობაში ცხოვრობს ისე, რომ არ იცის ამ მდგომარეობის შესახებ. დიაგნოზის დადგენის მომენტში დიაბეტის გართულებები უკვე შეიძლება არსებობდეს. არაჯანსაღი კვება დაბალი ფიზიკური აქტივობა, ბევრ ქვეყანაში ბავშვთა და მოზარდთა ასაკში დიაბეტი ტიპი 2-ის განვითარებას მიზეზი ხდება, რაც შემდგომში შეიძლება საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის მნიშვნელოვანი პრობლემა გახდეს; არადიაგნოსტირებული შაქრიანი დიაბეტის 80% ძირითადად დაბალი და საშუალო შემოსავლის ქვეყნებში ცხოვრობს, რომლის ნათელი

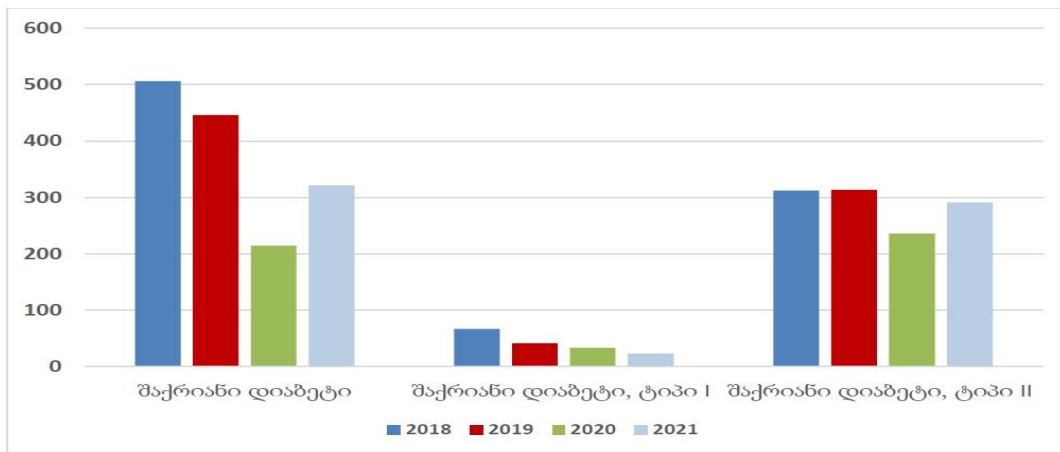
მაგალითს წარმოადგენს სუბ-საჰარის რეგიონი აფრიკაში, სადაც არადიაგნოსტირებული შაქრიანი დიაბეტის პროცენტი 66,7%-ს აღწევს[100].

შაქრიანი დიაბეტის გავრცელების ეპიდემიოლოგიური თავისებურებები საქართველოში

საქართველოში შაქრიანი დიაბეტი სხვა არაგადამდებ დაავადებებთან ერთად ჯანდაცვის მნიშვნელოვან პრობლემას წარმოადგენს. დაავადების გავრცელება ქვეყანაში საკმაოდ მაღალია. [101]

დაავადებათა კონტროლისა და საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის ეროვნული ცენტრის 2021 წლის სტატისტიკური ცნობარის მიხედვით უკანასკნელ წლებში საქართველოში აღინიშნებოდა ზოგადად დიაბეტის კლების ტენდენცია, თუმცა 2021 წელს დაფიქსირდა შაქრიანი დიაბეტის ტიპი II ახალი შემთხვევების მატება ინციდენტობის მაჩვენებელი 100000 მოსახლეზე გაუტოლდა 291.1 (2020 წელს - 236.0) (დიაგრამა 5) [102].

შაქრიანი დიაბეტის ინციდენტობის მაჩვენებელი დიაბეტის ტიპის მიხედვით, საქართველო



დიაგრამა 5. შაქრიანი დიაბეტის ინციდენტობის მაჩვენებელი დიაბეტის ტიპის მიხედვით საქართველოში. წყარო-დაავადებათა კონტროლისა და საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის ეროვნული ცენტრი

2021 წელს შაქრიანი დიაბეტის ტიპი I ახალი შემთხვევების 16.4% რეგისტრირებული იყო 15 წლამდე ბავშვებში (2020 წელს - 7.9%). შაქრიანი დიაბეტის ტიპი II 8 ახალი შემთხვევაა რეგისტრირებული ბავშვებში (2020 წელს - 19)[102].

არაგადამდებ დაავადებათა რისკ-ფაქტორების კვლევის (STEPS-2016) მონაცემებით, უზმოზე გლუკოზის მომატებული მაჩვენებელი (6.1-7.0 მმოლ/ლ) 18-69 წლის მოსახლეობის 2%-ს აღმოაჩნდა, ხოლო უზმოზე გლუკოზის მაღალი მაჩვენებელი (>7 მმოლ/ლ) – მოსახლეობის 4.5%-ს [102].

დაავადებათა კონტროლისა და საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის ეროვნული ცენტრის 2020 წლის სტატისტიკური ცნობარის მიხედვით საქართველოში შაქრიანი დიაბეტის ინსიდენტობა 100 000 ზრდასრულ და 0-15 წლამდე მოსახლეზე 2019 და 2020 წლებში შემდეგია (ცხრილი 2,3) [103]

შაქრიანი დიაბეტი, საქართველო

ახალი შემთხვევები	2019		2020	
	რაოდენობა	ინციდენტობა 100000 მოსახლეზე	რაოდენობა	ინციდენტობა 100000 მოსახლეზე
შაქრიანი დიაბეტი სულ	16598	446.2	10213	214.3
შაქრიანი დიაბეტი, ტიპი I	1552	41.7	1238	33.3
შაქრიანი დიაბეტი, ტიპი II	11662	313.5	8786	236.0
წლის ბოლოს მეთვალყურეობაზე მყოფი კონტინგენტი	რაოდენობა	პრევალენტობა 100000 მოსახლეზე	რაოდენობა	პრევალენტობა 100000 მოსახლეზე
შაქრიანი დიაბეტი სულ	78700	2115.5	94269	2532.3
შაქრიანი დიაბეტი, ტიპი I	13222	355.4	13771	369.9
შაქრიანი დიაბეტი, ტიპი II	65478	1760.1	71449	1919.3

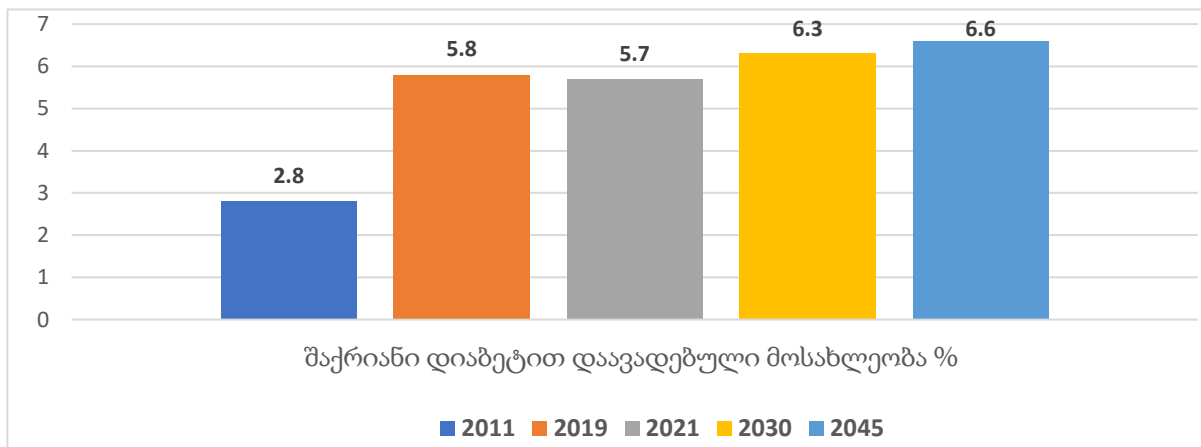
ცხრილი 2. საქართველოში შაქრიანი დიაბეტის ინსიდენტობა ზრდასრულებში. წყარო: დაავადებათა კონტროლისა და საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის ეროვნული ცენტრი

შაქრიანი დიაბეტი 0-15 წლამდე ასაკის ბავშვებში, საქართველო

ახალი შემთხვევები	2019		2020	
	რაოდენობა	ინციდენტობა 100000 ბავშვზე	რაოდენობა	ინციდენტობა 100000 ბავშვზე
შაქრიანი დიაბეტი სულ	123	16.3	117	15.4
შაქრიანი დიაბეტი, ტიპი I	73	9.6	98	12.9
შაქრიანი დიაბეტი, ტიპი II	11	1.5	19	2.5
წლის ბოლოს მეთვალყურეობაზე მყოფი ავადმყოფები	რაოდენობა	პრევალენტობა 100000 ბავშვზე	რაოდენობა	პრევალენტობა 100000 ბავშვზე
შაქრიანი დიაბეტი სულ	358	47.3	369	48.4
შაქრიანი დიაბეტი, ტიპი I	232	30.7	227	29.8
შაქრიანი დიაბეტი, ტიპი II	49	6.5	32	4.2

ცხრილი 3. საქართველოში შაქრიანი დიაბეტის ინსიდენტობა 0-15 წლის მოსახლეობაში. წყარო: დაავადებათა კონტროლისა და საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის ეროვნული ცენტრი

2021 წლის დიაბეტის საერთაშორისო ფედერაციის მე-10-ე გამოცემის ატლასის მონაცემებით საქართველოში შაქრიანი დიაბეტის მზარდი სტატისტიკა გვაძლევს საშუალებას რომ ვიწინასწარმეტყველოთ მზარდი ტენდენციები. 2019 წელს 20-79 წლის საქართველოს მოსახლეობის 5.8% იყო დაავადებული შაქრიანი დიაბეტით, მართალია 2021 წლის მონაცემებით რაოდენობა პრაქტიკულად იგივე დარჩა - 5.7%, მაგრამ სავარაუდოა რომ 2030 წელს ეს ციფრი 6.3% ხოლო 2045წელს კი 6.6% იქნება. დიაბეტის პრევალენტობა 2021 წელს - 190 600, ხოლო 2030 წელს სავარაუდოდ 192 100 იქნება (დიაგრამა 6) [2][3].

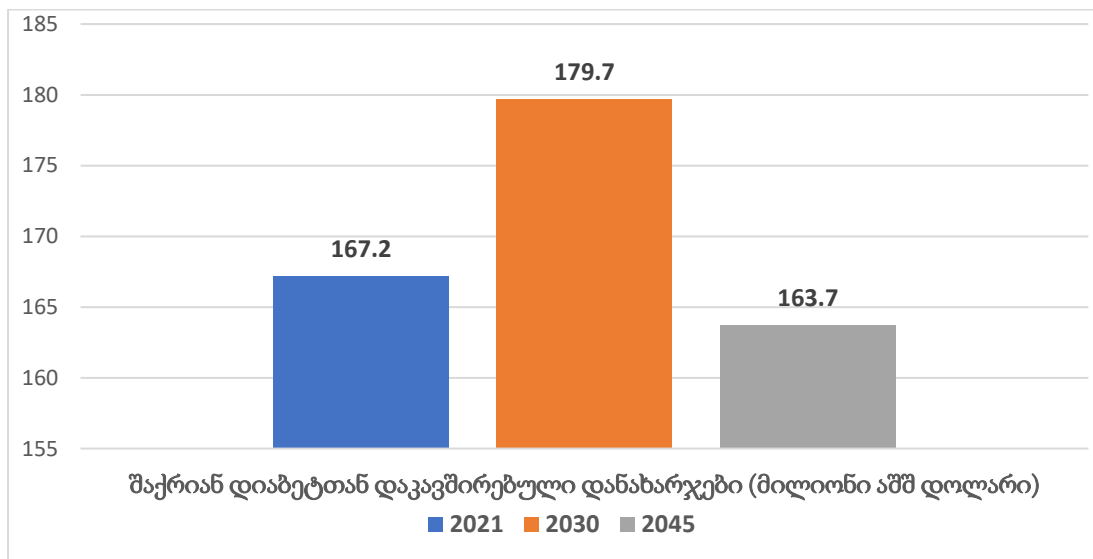


ამავე

დიაგრამა 6. საქართველოში შაქრიანი დიაბეტით დაავადებული მოსახლეობის პროცენტულობის ზრდა წლების მიხედვით, დიაბეტის საერთაშორისო ფედერაცია IDF 2021

ატლასის მონაცემებით სავარაუდოა რომ საქართველოში 2021 წელს არადიაგნოსტირებული შაქრიანი დიაბეტით 75400 მოსახლეა დაავადებული, რაც შაქრიანი დიაბეტით დაავადებული მოსახლეობის 39.6%-ია. 2019წელს შაქრიანი დიაბეტით 2 883 ადამიანი გარდაიცვალა, 60 წლამდე მოსახლეობაში შაქრიან დიაბეტთან დაკავშირებული სიკვდილიანობა მთლიანი სიკვდილიანობის 29%-ია. 2021 წელს კი 4271 ადამიანი დაიღუპა დიაბეტთან დაკავშირებული გართულებებით. გასათვალისწინებელია ის ფაქტიც რომ 2021 წელს ზრდასრული 20-79წ ასაკის მოსახლეობა 3 155 200 იყო, სავარაუდოა რომ 2030 წლისთვის ეს ციფრი 2 720 100-მდე შემცირდება, ხოლო 2045 წლისთვის კი 2 550 000 მილიონი იქნება. ზრდასრული შრომისუნარიანი მოსახლეობის ნაადრევი სიკვდილიანობა ან ინვალიდიზაცია უარყოფით გავლენას ახდენს ქვეყნის ეკონომიკაზე და ზრდის

ჯანმრთელობის დანახარჯებს. მაგალითად 2010 წელს შაქრიანი დიაბეტის და მასთან დაკავშირებული ჯანმრთელობის მდგომარეობის გაუარესების გამო საერთო დანახარჯებმა 42.3 მილიონი დოლარი შეადგინა, 2021 წელს საერთო დანახარჯი 167.2 მილიონ დოლარამდე გაიზარდა, სავარაუდოა რომ 2030 წელს ეს ციფრი 179.7 მილიონი, ხოლო 2045წელს შეიძლება 163.7 მილიონი გახდეს (დიაგრამა 7) [2][3].



დიაგრამა 7. საქართველოში შაქრიან დიაბეტთან დაკავშირებული დანახარჯები წლების მიხედვით, დიაბეტის საერთაშორისო ფედერაცია IDF 2021

ამგვარად, საქართველოში, ისე როგორც მსოფლიოში, შაქრიანი დიაბეტი და მისი გართულებები მნიშვნელოვან სოციალურ-ეკონომიკურ პრობლემას წარმოადგენს სწრაფი ურბანიზაცია, არაჯანსაღი კვება და დაბალი ფიზიკური აქტივობა სიმსუქნითა და შაქრიანი დიაბეტით დაავადებულთა რაოდენობის მნიშვნელოვან მატებას განაპირობებს. თანამედროვე კვლევები და ანალიზი ნათლად ცხადყოფს სამთავრობო ორგანიზაციების, სამოქალაქო საზოგადოების, სამედიცინო პერსონალის, სასწავლო დაწესებულებების, დიაბეტით დაავადებულ პაციენტთა ორგანიზაციების, კვების მწარმოებლებისა და ფარმაცევტული კომპანიების პასუხისმგებლობასა და აქტიურ ჩართულობას.

2.2. შაქრიანი დიაბეტის კლასიფიკაცია და განვითარება

1999 წელს ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციამ შაქრიანი დიაბეტი განმარტა როგორც მულტიეტოლოგიური მეტაბოლური დაავადება, რომელიც ხასიათდება ქრონიკული ჰიპერგლიკემიით და ნახშირწყლოვანი, ცილოვანი და ცხიმოვანი ცვლის დარღვევით რაც გამოწვეულია ინსულინის სეკრეციის და/ან მოქმედების დარღვევით. შაქრიანი დიაბეტით გამოწვეული შორეული გართულებები მოიცავს სხვადასხვა ორგანოებისა და ორგანოთა სისტემების დისფუნქციასა და უკმარისობას. შაქრიანი დიაბეტის მეტაბოლური დარღვევები ძირითადად გამოწვეულია ინსულინის მოქმედების-სენსიტიურობის თუ სეკრეციის დეფიციტით [3], [104], [105].

დიაბეტის კლასიფიკაცია მოიცავს ეტიოლოგიურ ტიპებს და ჰიპერგლიკემიის სხვადასხვა ეტაპებს. გამოყოფილია ოთხი ძირითადი კატეგორია: ტიპი 1 და ტიპი 2 შაქრიანი დიაბეტი, სხვა სპეციფიკური ტიპები და გესტაციური დიაბეტი [26], [106]–[108]

1. *შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 1* მეტაბოლური დაავადებაა და ხასიათდება ინსულინის აბსოლუტური დეფიციტით განპირობებული ჰიპერგლიკემიით. მდგომარეობა ვითარდება პანკრეასის ბეტა უჯრედების დესტრუქციის გამო, უმეტესწილად იმუნურად მიმდინარე მექანიზმებით. ზოგიერთ პაციენტთან შესაძლებელია არ იყოს

პანკრეასის ბეტა უჯრედების ავტოიმუნური დესტრუქციის მტკიცებულება; ეს წარმოადგენს იდიოპათიურ ტიპი 1 შაქრიან დიაბეტს [109].

2. *ტიპი 2 დიაბეტის* შემთხვევაში თავის იჩენს მეტაბოლური სინდრომი, მაღალი არტერიული წნევა, ჭარბი წონა, დისლიპიდემია, რაც უმეტესად მჯდომარე ცხოვრების წესით, არაჯანსაღი კვებით არის გამოწვეული. მდგომარეობა, შესაძლოა, იყოს დიაპაზონში ინსულინ-რეზისტენტობიდან ინსულინის სეკრეციის დეფიციტამდე (ინსულინ-რეზისტენტობით ან მის გარეშე);
3. *სხვა სპეციფიკური ტიპის დიაბეტის* შემთხვევებში: შაქრიანი დიაბეტი შეიძლება იყოს “მეორადი” მაგ: ეგზოკრინული პანკრეასის დაავადებით, პანკრეატიტის, სხვადასხვა ტრამვების, ინფექციის შემდგომ განვითარებული შაქრიანი დიაბეტი, B-უჯრედების ფუნქციის გენეტიკური დეფექტით, ინსულინის აქტივობის გენეტიკური დეფექტით, რასაც მონეგენური შაქრიანი დიაბეტი ეწოდება, ასევე ენდოკრინოპათიებით, წამლისმიერი (თიაზიდური დიურეტიკები, სტეროიდები, ფენიტონი, ნიკოტინის მჟავა, თიროიდული ჰორმონები, α -ინტერფერონი) ან ქიმიური აგენტით, ინფექციებით, იმუნო-მედიაციის იშვიათი ფორმებით გამოწვეული; გენეტიკურ სინდრომებთან ასოცირებული დიაბეტი (მაგ. დაუნის სინდრომი, პრადერ ვილის სინდრომი, ფრიდრეიხის ატაქსია, კლაინფელტერის სინდრომი, ვოლფრამის სინდრომი) [110]–[113];
4. *გესტაციური შაქრიანი დიაბეტი* - ეს არის ორსულობის დროს განვითარებული გლუკოზისადმი ტოლერანტობის დაქვეითება. გესტაციური შაქრიანი დიაბეტი გულისხმობს გლუკოზის ნებისმიერ დარღვევას, რომელიც ორსულობისას ჩნდება და ქრება მშობიარობის შემდგომ. გესტაციური შაქრიანი დიაბეტით ქალების 70%- ს დროთა განმავლობაში უვითარდებათ დიაბეტი [26], [105], [106].

ჯანმრთელობის მსოფლიო ორგანიზაციისა (WHO) და ამერიკის დიაბეტის ასოციაციის (ADA) თანამედროვე კრიტერიუმებით [106][114] შემუშავებულია რეკომენდაციები გლუკომეტაბოლური დარღვევის დეფინიციისათვის. კრიტერიუმები დამყარებულია სისხლში გლუკოზის შემცველობაზე უზმოზე და დატვირთვიდან ორი საათის შემდეგ.

გლუკო-მეტაბოლური დარღვევის დეფინიციისათვის გამოხატული ჰიპერგლიკემიის გარეშე შემთხვევებში, უნდა ჩატარდეს 75 გ გლუკოზით სტანდარტული გლუკოზისადმი ტოლერანტობის პერორალური ტესტი (გტპტ) [106] [114]

შაქრიანი დიაბეტის დროს ადგილი აქვს ინსულინის აბსოლუტურ ან შედარებით უკმარისობას. აბსოლუტური უკმარისობის დროს კუჭუკანა ჯირკვალი სრულებით არ გამოიმუშავებს ან თითქმის არ გამოიმუშავებს ინსულინს (შედარებითი უკმარისობის დროს გამომუშავებული ინსულინი საკმარისი არ არის ორგანიზმის საჭიროებებისათვის).

შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 1

შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 1-ის ინციდენტობას მნიშვნელოვანი ვარიაციები ახასიათებს გეოგრაფიულად. ის უფრო ხშირია ევროპელებში და ნაკლებად ხშირი აზიელებში. ამგვარად, ფინეთში ბავშვებს 40-ჯერ მეტი ალბათობა აქვთ ტიპის 1 დიაბეტის განვითარებისა, ვიდრე იაპონელ ბავშვებს და თითქმის 100-ჯერ მეტი ალბათობა დაავადების შესაძენად, ვიდრე ჩინეთის რეგიონის ბავშვებს [115]. მთელს მსოფლიოში დიაბეტი ტიპი 1-ის ინციდენტობა იზრდება 3%-ით ყოველწლიურად, თუმცა ამის მიზეზი უცნობია [116]–[119]. დიაბეტის საერთაშორისო ფედერაციის 2020 წლის ანგარიშის თანახმად, უფრო სწრაფი ზრდა არათეთრკანიან რასასა და ეთნიკურ ჯგუფებში აღინიშნებოდა [120]. დიაბეტი ტიპი 1 ნებისმიერ ასაკში შეიძლება გამოვლინდეს, ყველაზე მაღალი სიხშირით კი 10-14 წლის ბავშვებში ვლინდება [109], [121].

ბავშვთა ასაკში შაქრიანი დიაბეტის შემთხვევების ყოველწლიური ზრდა დაახლოებით 3-4% მდე მერყეობს [26], [122]. თანაბარი სიხშირით ვლინდება ქალებსა და მამაკაცებში [121]. მიუხედავად იმისა რომ შ.დ. ტიპი 1 უმეტესად ბავშვთა ასაკში იწყება 84% დადასტურებული დიაგნოზის მქონე პაციენტები ზრდასრული მოსახლეობაა [123][124]. შ.დ. ტიპი 1 დაახლოებით 13 წლით ამცირებს სიცოცხლის ხანგრძლივობას (მაღალი შემოსავლის მქონე ქვეყნებში) [125]. პროგნოზი განსაკუთრებით სავალალოა ქვეყნებში სადაც ინსულინის ხელმისაწვდომობა

შეზღუდულია. შ.დ. ტიპი 1 და ტიპი 2-ის გარჩევა გარკვეულ შემთხვევებში შესაძლოა რთული იყოს, რაც თავის მხრივ მოქმედებს დაავადების ინსიდენტობასა და პრევალენტობაზე [26], [126]. ბოლო წლებში ჩატარებული კვლევებით გამოიკვეთა გაზრდილი რისკ ფაქტორები ევროპეიდულ რასებში, აღნიშნული კვლევა ჩაატარა გაერთიანებული სამეფოს ბიობანკმა(Biobank), კვლევის თანახმად შაქრიანი დიაბეტი ტიპი-1 42% შემთხვევებში გამოვლინდა დაახლოებით 30წლის ასაკში, 4% შემთხვევაში კი დიაგნოსტირებულ იქნა 31-60წ ასაკის დიაპაზონში. გამოკვლეულთა კლინიკური მახასიათებლები გახლდათ: დაბალი სხეულის მასის ინდექსი, ინსულინის გამოყენება დიაგნოზის დასმიდან 12 თვის განმავლობაში და დიაბეტური კეტოაციდოზის გაზრდილი რისკი [26][127].

ბეტა უჯრედების დაზიანების სიჩქარე გარკვეულ ინდივიდებში სხვადასხვაა [128]. შ.დ.-ის სწრაფი პროგრესირება უმეტესად გვხვდება ბავშვთა და შესაძლოა ზრდასრულთა ასაკში. ზოგიერთ პაციენტში, განსაკუთრებით ბავშვებსა და მოზარდების პირველი მანიფესტაცია შესაძლოა სწორედ დიაბეტური კეტოაციდოზი გახდეს [129]. გარკვეულ პაციენტებში დიაბეტი შეიძლება გამოიხატოს საშუალო ჰიპერგლიკემიით და უეცრად გადავიდეს მწვავე ჰიპერგლიკემის ფორმაში ან კეტოაციდოზში ინფექციის ან რაიმე სტრესის ზეგავლენით. პაციენტების ნაწილში ნარჩუნდება ბეტა უჯრედების გარკვეული აქტივობა რაც საკმარისია რომ თავიდან აცილებულ იქნეს დიაბეტური კეტოაციდოზი წლების განმავლობაში. შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 1-ის კლასიკური კლინიკური გამოვლინების დროს ინსულინის სეკრეცია ძალიან მცირეა რაც ასევე თანდართულია სისხლსა და შარდში ც-პეპტიდის ძალიან მცირე რაოდენობასთან [130].

შ.დ. ტიპი 1-ით დაავადებული პაციენტების 90%-ს აქვს აუტოანტისხეულები ჩამოთვლილი ანტიგენებიდან სულ მცირე 3 მიმართ: გლუტამინ მჟავა დეკარბოქსილაზა (GAD); ინსულინი და თიროზინ- ფოსფატაზას მსგავსი მოლეკულა, კუნძულის ავტოანტიგენი-2 (IA-2) [131]. ინდივიდთა 25%-ზე მეტს, რომელსაც აღნიშნული სიმპტომები ან კუნძულის ციტოპლაზმური აუტოანტისხეულები არ აქვს, აქვს ანტისხეულები პანკრეასის ბეტა-უჯრედების თუთიის სპეციფიკური

ტრანსპორტერის, ZnT8-ის მიმართ [109], [132], [133]. ამასთან ერთად, მოზრდილთა 10 %-ს, რომელსაც აქვს შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2, შესაძლოა ჰქონდეს მოცირკულირე ანტისხეულები კუნძულის უჯრედების მიმართ ან ანტისხეულები გლუტამინ მჟავა დეკარბოქსილაზას მიმართ, რაც მიუთითებს ბეტა უჯრედების აუტოიმუნურ დესტრუქციაზე [109], [134].

ადამიანის ზოგიერთი ლეიკოციტური ანტიგენის (HLA)-DR/DQ გენის პოლიმორფიზმი, განსაკუთრებით HLA-DR და HLA-DQ ალელები, ზრდის მგრძნობელობას ან ამ დაავადებისგან დაცვის უნარს [135][136]. მგრძნობიარე პირებში გარემო ფაქტორებმა შესაძლოა განაპირობოს პანკრეასის ბეტა უჯრედების აუტოიმუნური დესტრუქცია. თუმცა დაავადების გავრცელების გეოგრაფიული ცვალებადობა და დიაბეტი ტიპი 1-ის სიხშირის ზრდა მსოფლიო მასშტაბით მიუთითებს დაავადების პათოგენეზში გარემო ფაქტორების ძირითად როლზე, ხოლო სპეციფიკური ფაქტორები უცნობი რჩება. ვირუსებიდან ყველაზე ძლიერი კავშირი გამოვლინდა ადამიანის ენტეროვირუსებთან [137]–[139]. რაც შეეხება კვებით ფაქტორებს, ჩვილებისთვის D ვიტამინის მიცემა შესაძლოა დამცავი ფაქტორი იყოს[140][141], საჭიროა დამატებითი კვლევები იმისათვის, რათა დადგინდეს ზრდის თუ არა ძროხის რძის, ადრეულ ეტაპზე მარცვლოვნების ან დედის მიერ D ვიტამინის მიღება ტიპი 1 დიაბეტის რისკს [142]–[144]. ცელიაკიას დაავადება ხასიათდება ტიპი 1 დიაბეტის მსგავსი HLA-DQ2 გენოტიპით და უფრო ხშირია ტიპი 1 დიაბეტი მქონე პაციენტებში [145][146]. ტიპი 1 დიაბეტის ინსიდენტობა შესაძლოა უფრო მაღალი იყოს ცელიაკიის მქონე პაციენტებში, თუმცა გამომწვევთან კავშირი დადგენილი არ არის [109], [147].

ევროპეიდულ პოპულაციაში გენეტიკური დარღვევები უმეტესად ასოცირებულია HLA DQ8 და DQ2. პათოგენეზი ჯერ ჯერობით უცნობია [148], თუმცა შესაძლოა რომ ეს დაკავშირებული იყოს მონოგენურ დიაბეტთან. შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 1-ის ფორმების გავრცელება დაკავშირებული იყოს გეოგრაფიულ მდებარეობასთან და რასასთან. მაგალითად ფულმინანტური ტიპის შაქრიანი დიაბეტი უმეტესად გავრცელებულია აღმოსავლეთ აზიის ქვეყნებში[149][150], იაპონიაში გვხვდება

დაახლოებით შემთხვევათა 20%-ში[151], კორეაში -7%-ში[152]. ხშირია ჩინეთში[153] მაგრამ შედარებით იშვიათია ევროპის რეგიონში. ძირითადი კლინიკური მახასიათებლები ფულმინანტური ტიპის დიაბეტისა არის: ჰიპერგლიკემიის გამოვლენამდე ძალიან მცირე ხანგრძლივობა(ერთ კვირაზე ნაკლები), ც-პეპტიდის არასებობა და კეტოაციდოზი დიაგნოზის დასმისას, უმეტესად არ ვლინდება ბეტა უჯრედების აუტოანტისხეულები, პანკრეასის ფერმენტების გაზრდილი დონე, გრიპის მაგვარი ან გასტროინტესტინალური სიმპრომების არსებობა დაავადების გამოვლენამდე. პანკრეასში აღინიშნება უჯრედული ინფილტრაცია და ბეტა უჯრედების სწრაფი დესტრუქცია. აუტოანტისხეულების განსაზღვრას დიდი მნიშვნელობა აქვს ეტიოლოგიის და პათოგენეზის გარკვევაში. თუმცა მეორე მხრივ აუტოანტისხეულების არსებობას ან არარსებობას მცირე მნიშვნელობა აქვს შ.დ.-ის კლინიკური განვითარებაში. ანტისხეულების განსაზღვრა მნიშვნელოვანია სწორი დიაგნოზის დასმისას როცა განსასხვავებელია ტიპი 1 და ტიპი 2, თუმცა მკურნალობის სქემაში ინსულინის ჩართვის გადაწყვეტილებაზე ამ მარკერების არსებობამ არ უნდა იმოქმედოს[26].

ბეტა უჯრედების დესტრუქცია თვეების ან წლების განმავლობაში სუბკლინიკურად, ინსულიტის სახით მიმდინარეობს (ბეტა უჯრედების ანთება). როდესაც ბეტა უჯრედების 80-90% დაიშლება, ვითარდება ჰიპერგლიკემია. დიაბეტი ტიპი 1-ის პათოფიზიოლოგიაში ინსულინის მიმართ რეზისტენტობა დიდ როლს არ ასრულებს. თუმცა, სიმსუქნის ფართოდ გავრცელებასთან ერთად, ზოგიერთი პაციენტი დიაბეტი ტიპი 1-ით, ინსულინის დეფიციტთან ერთად შესაძლოა ინსულინის მიმართ რეზისტენტულიც იყოს. ინსულინის დეფიციტის მქონე პაციენტებს არ აქვთ უნარი გამოიყენონ გლუკოზა პერიფერიულ კუნთებში. ეს ასტიმულირებს ანტაგონისტური ჰორმონების სეკრეციას, როგორცაა გლუკაგონი [154][155], ადრენალინი (ეპინეფრინი), კორტიზოლი და ზრდის ჰორმონი. ეს ანტაგონისტური ჰორმონები, განსაკუთრებით გლუკაგონი, ხელს უწყობს გლუკონეოგენეზს, გლიკოგენოლიზს და კეტოგენეზს ღვიძლში. შედეგად, პაციენტებს აქვთ ჰიპერგლიკემია და მეტაბოლური აციდოზი. ხანგრძლივი ჰიპერგლიკემია იწვევს სისხლძარღვოვან გართულებებს

სხვადასხვა ფაქტორის კომბინაციის გამო, მათ შორის ქსოვილებსა და შრატში ცილების გლიკოზირებას, სორბიტოლის წარმოქმნას და თავისუფალი რადიკალებით დაზიანებას. მიკროვასკულური გართულებები მოიცავს რეტინოპათიას, ნეიროპათიას და ნეფროპათიას. მაკროვასკულური გართულებები მოიცავს გულსისხლძარღვთა, ცერებროვასკულურ და პერიფერიული სისხლძარღვების დაავადებებს. ჰიპერგლიკემია იწვევს ჟანგვით სტრესს და ანთებას. ჟანგვითმა სტრესმა შესაძლოა გამოიწვიოს ენდოთელური დისფუნქცია აოზტის ოქსიდის ნეიტრალიზაციის გზით. დისფუნქციური ენდოთელიუმი ხელს უწყობს დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების LDL-ის შესვლას სისხლძარღვების კედელში, რაც იწვევს ნელი ანთებითი პროცესის ინდუქციას და ათერომების წარმოქმნას [109], [156].

ერთ-ერთი ძირითადი თეორია, რომელიც ხსნის ტიპი 1 დიაბეტის განვითარების მიზეზებს, ვირუსული ინფექციისა და მემკვიდრეობითი წინასწარგანწყობის მნიშვნელობაზეა აგებული. დიაბეტ-სპეციფიკური ICA (კუნძულის უჯრედის ანტისხეული), IAA (ინსულინ-აუტოანტისხეული), IA-2 (ინსულინომასთან ასოცირებული) და GAD (გლუტამინის მჟავას დეკარბოქსილაზის) ანტისხეულების არსებობა ვლინდება ორგანიზმში ინსულინ-დამოკიდებული დიაბეტის კლინიკურ გამოვლინებამდე წლობით ადრე [106] დიაბეტ-სპეციფიკური ანტისხეულების არსებობისას ინდივიდს უვითარდება ინსულინდამოკიდებული დიაბეტის მწვავე შეტევა ან მისი ნელა პროგრესირებადი ფორმა. ტიპი 1 დიაბეტის განვითარებაში გამოიყოფა ხუთი სტადია: გენეტიკური წინასწარგანწყობა, გარემოსმიერი ინიცირება, აქტიური აუტოიმუნურობა, უჯრედების პროგრესირებული დესტრუქცია და ტიპი 1 დიაბეტის სიმპტომების გამოვლენა [157]. ორგანიზმში ვირუსის მოხვედრისას ორგანიზმის იმუნური სისტემა იწყებს ანტისხეულების გამომუშავებას ვირუსის წინააღმდეგ, მაგრამ იმუნიტეტის ზოგიერთი მემკვიდრეობითი თავისებურების არსებობისას, ვირუსების განადგურების შემდეგ არ ხდება ორგანიზმის დამცველობითი ძალების «გამორთვა» და გრძელდება ანტისხეულების გამომუშავება, ხდება შეტევა საკუთარი ორგანიზმის უჯრედებზე. შაქრიანი დიაბეტის შემთხვევაში ეს არის პანკრეასის ბეტა-უჯრედები, რომლებიც დალუპვის გამო ვეღარ

გამოიმუშავებენ საკმარისი რაოდენობის ინსულინს. მათი დალუპვა ხდება თანდათანობით. გარკვეული ხნის განმავლობაში ცოცხალი უჯრედები ჯერ კიდევ ახერხებენ ორგანიზმის მოთხოვნილების დაკმაყოფილებას ინსულინზე, მაგრამ შემდეგ უჯრედების კატასტროფული შემცირების გამო ხდება შაქრიანი დიაბეტის სიმპტომების თანდათანობით გამოვლენა. ინსულინის 100%-იანი ნაკლებობა - ეს არის სწორედ ტიპი 1 შაქრიანი დიაბეტი [158][159]. ტიპი 2 დიაბეტი გამოწვეულია ინსულინის არასაკმარისი სეკრეციის კომბინაციით ინსულინისადმი დაქვეითებულ მგრძნობელობასთან [160]. ტიპი 2 დიაბეტის ადრეული სტადიისათვის დამახასიათებელია ორგანიზმის უჯრედებთან ინსულინის ურთიერთქმედების დარღვევა - ინსულინრეზისტენტობა, რაც იწვევს პოსტ-პრანდიულ (კვების შემდგომ) ჰიპერგლიკემიას. ამას თან სდევს გაუარესებული პირველი ფაზის ინსულინის პასუხი სისხლში გლუკოზის მომატებულ კონცენტრაციაზე [106][161].

შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2

შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2 შემთხვევათა დაახლოებით 90-95%-ში გვხვდება. განსაკუთრებით დაბალ და საშუალო შემოსავლის მქონე ქვეყნებში. შაქრიანი დიაბეტი დიდი ხანია გლობალურ პრობლემად იქცა რას დაკავშირებულია კულტურულ, ეკონომიკურ და სოციალურ ცვლილებებთან, ასაკოვანი მოსახლეობის რაოდენობის ზრდასთან, გაზრდილ ურბანიზაციასთან, ასევე მნიშვნელოვანია აღინიშნოს საკვების რაციონი - მაღალკალორიული, მარტივი ნახშირწყლებით, მაღალი გლიკემიური ინდექსის მქონე საკვები, სიმსუქნე, ფიზიკური აქტივობის სიმცირე, არაჯანსაღი ცხოვრების სტილი, ორსულთა ჰიპერგლიკემია რაც რათქმაუნდა ნაყოფზეც მოქმედებს. შაქრიანი დიაბეტი უმეტესად მოზრდილთა ასაკში გვხვდება მაგრამ ბოლო პერიოდში ბავშვთა და მოზარდთა ასაკში მისი რაოდენობა გახშირდა [26], [162]. ბეტა უჯრედების დისფუნქცია შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის განვითარების მიზეზი ხდება. შ.დ. ტიპი 2-ის პაციენტებს აღენიშნებათ ინსულინის დეფიციტი მაგრამ დაავადების დასაწყის სტადიაში ინსულინის რაოდენობა სისხლში მომატებულია რასაც თან ერთვის ინსულინისადმი რეზისტენტობის მატება [163]. შ.დ. ტიპი 2 პაციენტების

უმეტესობა ქარბწონიანია/მსუქანია რაც თავის მხრივ ზრდის ინსულინისადმი რეზისტენტობას [164][165]. პაციენტების ის ნაწილი რომელთაც სხეულის მასის ინდექსით(სმი, BMI) სიმსუქნე არ ახასიათებს, გამოხატული აქვთ ქარბი ცხიმის დაგროვება მეტწილად აბდომინალურ მიდამოში, რაც მიუთითებს ვისცერალურ ცხიმის დაგროვებაზე-როგორც რისკ ფაქტორზე ჯანმრთელ პოპულაციასთან შედარებით [166]. აღსანიშნავია ისიც რომ გარკვეულ პოპულაციაში მაგალითად აზიელებში ბეტა უჯრედების დისფუნქცია/დაზიანება უფრო ხშირია ვიდრე ევროპულ რასაში [167]. ბეტა უჯრედების დაზიანება ასევე შედარებით ხშირია მცირე წონიან მოსახლეობაში დაბალ და საშუალო შემოსავლის მქონე ქვეყნებიდან (მაგალითად ინდოეთი) [168], აღსანიშნავია ისიც რომ მსგავსი ტენდენცია იკვეთება იმ ინდოელ პოპულაციაში, რომლებიც მაღალი შემოსავლის მქონე ქვეყნებში ცხოვრობენ [169][170].

შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ით დაავადებულ პაციენტთა უმრავლესობა ინსულინით მკურნალობას არ საჭიროებს, მაგრამ შესაძლოა ჩართული იყოს მკურნალობის სქემაში სისხლში გლუკოზის კონცენტრაციის დასარეგულირებლად და გართულებების თავიდან ასაცილებლად. შ.დ. ტიპი 2 ხშირად წლების განმავლობაში “ჩუმად” დიაგნოზის დასმის გარეშე მიმდინარეობს, სისხლში გლუკოზა მომატებულია, მაგრამ ჰიპერგლიკემია მწვავე ხასიათს არ ატრებს, ყოველივე ეს კი თავიდან მწვავე გართულებებს ან პაციენტისთვის შესამჩნევ სიმპტომებს არ იწვევს [171][172]. სწორედ მსგავსი არადიაგნოსტირებული პაციენტები არიან მაკროვასკულური და მიკროვასკულური გართულებების განვითარების მაღალი რისკის ქვეშ [173]. გართულებები განსაკუთრებით მწვავეა შ.დ. ტიპი 2-ის ადრეული დასაწყისის დროს, ისინი ასოცირდებიან უფრო აგრესიული ფენოტიპის მქონე დაავადებად რომლისთვისაც დამახასიათებელია უფრო მაღალი სიკვდილიანობის მაჩვენებელი, მეტი გართულებები, მეტად გაზრდილი კარდიოვასკულარული დაავადებების რისკი ვიდრე შაქრიანი დიაბეტი ტიპ 1-ის დროს [174][175]. აქვე აღსანიშნავია რომ ზოგიერთ შემთხვევებში ადრეულ ასაკში (იუვენილური დიაბეტი) დადგენილი შ.დ. ტიპი 2 რთულად ემორჩილება ორალურ ჰიპოგლიკემიურ საშუალებებს [26], [176].

ბევრი ფაქტორი მოქმედებს შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის განვითარებაზე: ასაკი, სიმსუქნე, არაჯანსაღი ცხოვრების წესი, გესტაციური დიაბეტი. შ.დ. ტიპი 2-ის სიხშირე ვარირებს სხვადასხვა რასასა და ეთნიკურ ჯგუფებში, განსაკუთრებით ახალგაზრდა და საშუალო ასაკის პირებში. არის გარკვეული პოპულაციები სადაც შ.დ ტიპი 2-ის მაღალი სიხშირით გამოირჩევა, მაგალითად ადგილობრივი ჩრ. ამერიკელები, წყნარი ოკეანის კუნძულების, ასევე აღმოსავლეთ და სამხრეთ აზიისა მაცხოვრებლები [177][178]. ასევე ხასიათდება ოჯახური, გენეტიკური და ეპიგენეტიკური წინასწარგანწყობით [164], [177], თუმცა T2DM გენეტიკური განწყობა საკმაოდ რთული და ჯერ ჯერობით გაურკვეველია, კვლევები აჩვენებს რომ შ.დ. ტიპი 2-ის ხშირი გენეტიკური ვარიანტი სხვადასხვა ეთნიკურ პოპულაციებშიც გვხვდება [179].

კეტოაციდოზი იშვიათია მეორე ტიპის დიაბეტის დროს, ის უმეტესად ასოცირებულია სხვადასხვაგვარ სტრესთან, თანმხლებ დაავადებებთან მაგალითად როგორცაა ბაქტერიული და ვირუსული ინფექცია და ა.შ. [180][181]. ჰიპეროსმოლარული კომა ხშირად გვხვდება ასაკოვან ადამიანებში [182]. ჯერ ჯერობით T2DM სპეციფიური გამომწვევი არაა ცნობილი და ძირითადად შეუღლებულია მრავლობით მექანიზმთან.

პანკრეასის დაავადებები როგორც დიაბეტის გამომწვევი

პანკრეასის ნებისმიერი პათოლოგია/დაზიანება შეიძლება გახდეს დიაბეტის გამომწვევის მიზეზი. მაგალითად: პანკრეატიტი, ტრავმა, ინფექცია, პანკრეასის სიმსივნე, პანკრეატექტომია [26], [183]–[185]. პანკრეასის ადენოკარცინომას დიაბეტის გამომწვევის მცირე პროცენტი ახასიათებს. ცისტურ ფიბროზის შემთხვევაში ირთვება პანკრეასის როგორც ეგზოკრინული ისე ენდოკრინული-ბეტა უჯრედების ფუნქცია, თუმცა მათ შორის კავშირი ჯერ ბოლომდე არ არის ცნობილი [186]. ფიბროკალკულოზური პანკრეატექტომიაც შეიძლება გახდეს დიაბეტის გამომწვევი მიზეზი, რაც შეიძლება აიხსნას პანკრეასის ფიბროზითა და კალციფიკაციებით მთავარ სადინარში. პანკრეასის დაავადების შედეგად გამომწვეული დიაბეტის ინსიდენტობა 2.59 ია 100 000 მოსახლეზე წელიწადში, რომელიც უფრო ხშირია ვიდრე პირველი ტიპის დიაბეტი(ინსიდენტობა 1.64 100 000 მოსახლეზე წელიწადში). პანკრეასის სხვადასხვა დაავადების შედეგად გამომწვეული დიაბეტის 87.8% კლასიფიცირდება

როგორ მეორე ტიპის დიაბეტი, მხოლოდ 2.7% შემთხვევაში როგორც ეგზოკრინული პანკრეასის დაზიანებით გამოწვეული დიაბეტი [26].

დიაგნოზის დადასტურებიდან 5 წლის განმავლობაში ინსულინით მკურნალობა შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ით დაავადებლი პაციენტების 4.1% სჭირდება, მწვავე პანკრეატიტით გამოწვეული დიაბეტის შემთხვევაში დაავადებულთა 20.9%-ს ხოლო პაციენტთა 45.8%-ს ქრონიკული პანკრეატიტით გამოწვეული დიაბეტის შემდგომ [187].

ენდოკრინული დარღვევებით გამოწვეული დიაბეტი

ზოგიერთ ჰორმონს(ზრდის ჰორმონი, კორტიზოლი, გლუკაგონი, ეპინეფრინი) ინსულინის მსგავსი მოქმედება ახასიათებს. დაავადებებს რომლებიც ხასიათდებიან ამ ჰორმონების ჭარბი გამოყოფით ასოცირდებიან დიაბეტთან(აკრომეგალი, კუშინგის სინდრომი, გლუკაგონომა, ფეოქრომოციტომა) [188]. სომატოსტატინომა იწვევს დიაბეტს ინსულინის სეკრეციის დათრგუნვის გზით [189].

მედიკამენტებითა თუ სხვადასხვა ქიმიური აგენტებით გამოწვეული დიაბეტი

სხვადასხვა მედიკამენტებს შეუძლიათ გავლენა მოახდინონ ინსულინის გამოყოფაზე(გლუკოკორტიკოიდები, თიროქსინი, თიაზიდები, ალფა-ადრენერგული აგონისტები, ბეტა ადრენერგული აგონისტები, ნიკოტინის მჟავა, პირინურონი, ალფა-ინტერფერონი და სხვა). ამ მედიკამენტებს შეუძლია გამოიწვიონ ინსულინო რეზისტენტობა ან ბეტა უჯრედების დისფუნქცია [26][190][191]. შხამს/ტოქსინს როგორცა პირინურონი შეუძლია გამოიწვიოს ბეტა უჯრედების პერმანენტული დისფუნქცია [192].

ინფექციასთან დაკავშირებული დიაბეტი გარკვეული ვირუსები ასოცირდება შაქრიანი დიაბეტის განვითარებასთან, თუმცა ზუსტი ეტიოლოგიური როლი ჯერ ჯერობით უცნობია. შაქრიანი დიაბეტი შეიძლება განვითარდეს პაციენტებში თანდაყოლილი წითურა ინფექციით [193]. შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 1 შეიძლება განვითარდეს კოქსაკი B ვირუსის, ციტომეგალოვირუსის, ადენოვირუსის და ყბაყურა ვირუსის შემდგომ [194]–[196].

იმუნურ სისტემასთან დაკავშირებული შაქრიანი დიაბეტის იშვიათი ფორმები

პაციენტების გარკვეულ ნაწილში მწვავე ჰიპერგლიკემია შეიძლება განვითარდეს სპონტანურად რაც გამოწვეული შეიძლება იყოს ინსულინის მიმართ გამომუშავებული აუტოანტისხეულებით [26][197]. ზოგიერთ პაციენტებს უვითარდებათ აუტოიმუნური პათოლოგიით გამოწვეული ცენტრალური ნერვული სისტემის დაზიანება, რაც ვლინდება აქსიალური კუნთების სპაზმითა და ძლიერი ტკივილით [198][199]. პაციენტებს აქვთ GAD65 აუტოანტისხეულების მაღალი ტიტრი და დაახლოებით ნახევარს დიაბეტი უვითარდება. პაციენტებს რომლებიც იღებენ ალფა ინტერფერონს ზოგიერთ შემთხვევაში უვითარდებათ ბეტა უჯრედების საწინააღმდეგო აუტოანტისხეულები, ზოგიერთ შემთხვევაში ყოველივე ინსულინის აბსოლუტურ უკმარისობასაც იწვევს [200]. ინსულინის რეცეპტორის აუტოანტისხეულებმა შეიძლება გამოიწვიონ დიაბეტი, ისინი უკავშირდებიან ინსულინის რეცეპტორს იჭერენ მის ადგილს და შესაბამისად მცირდება ინსულინის დაკავშირება სამიზნე ქსოვილებთან [201]. ინსულინის რეცეპტორის აუტოანტისხეულები ნანახი იქნა სისტემური წითელი მგლურით და სხვა აუტოიმუნური პათოლოგიებით დაავადებულ პაციენტებში [202].

სხვადასხვა გენეტიკურ სინდრომებთან ასოცირებული შაქრიანი დიაბეტი

მრავალი გენეტიკური პათოლოგია ზრდის დიაბეტის განვითარების რისკს. ეს პათოლოგიები ასოცირდება ადრეულ ასაკში განვითარებულ სიმსუქნესთან, ასეთია მაგალითად პრადერ-ვილის, ალსტორმის სინდრომი ან ბარდეტ-ბეილდის სინდრომი. დაუნის, კლაინფელტერის და ტერნერის სინდრომის გამოწვევი ქრომოსომული ანომალიებიც შესაძლოა გახდეს დიაბეტის გამომწვევი. აღსანიშნავია ნევროლოგიური დარღვევებით მიმდინარე გენეტიკური პათოლოგიები როგორცაა ჰანტინგტონის ქორეა, მიოკლონური დისტროფია, ფრედრიხის ატაქსია და ა.შ [26] [203].

2.3.კლინიკური სურათი და გართულებები, მათი სტატისტიკური და ეკონომიკური ანალიზი

ტიპი 1 შაქრიანი დიაბეტის გამოვლენა ხდება მწვავედ, რამდენიმე დღის განმავლობაში (წონის სწრაფი დაქვეითება, პოლიურია, გაძლიერებული წყურვილი, დაღლილობა და ლეთარგია, კეტოაციდოზი) ან ქვემწვავედ რამდენიმე კვირიდან რამდენიმე თვეში (გაძლიერებული წყურვილი, პოლიურია, ნიქტურია, შარდის შეუკავებლობა, დაღლილობა და ლეთარგია, წონის დაქვეითება, კანის რეკურენტული ინფექციები, გენიტალური სოკოვანი ინფექციები, დაქვეითებული მხედველობა).

ტიპი 2 შაქრიანი დიაბეტი მოგვიანებით განვითარებული დიაბეტია. მიუხედავად ამისა, ის შეიძლება იყოს ბავშვებსა და მოზარდებში, რომელთაც აქვთ ჭარბი წონა ან სიმსუქნე, ტიპი 2 დიაბეტის და მაღალი რისკის ჯგუფის ოჯახური ისტორია. დიაბეტის ორ ძირითად ტიპს უმეტესად შემდეგი მახასიათებლები განასხვავებს [106]:

მახასიათებელი	ტიპი 1	ტიპი 2
ასაკი	ახალგაზრდა (უმეტესად)	შუა ასაკი (უმეტესად)
დასაწყისი	სწრაფი	თანდათანობითი
მიდრეკილება კეტოზისაკენ	კი	არა
მიზეზი	ინსულინის დეფიციტი	ინსულინრეზისტენტული
სხეულის მასა	წონაში დაკლება	ჭარბი წონა
გენეტიკური	არა	კი (ოჯახური ანამნეზი)

არსებობს აუტოიმუნური დიაბეტის გვიან განვითარებული ფორმა, რომელიც საჭიროებს ინსულინთერაპიას დიაგნოზის დადგენიდან შედარებით მცირე პერიოდის (ხშირად მომდევნო 2 წლის განმავლობაში) შემდეგ. ამ ფორმას ეწოდება გვიან განვითარებული აუტოიმუნური დიაბეტი მოზრდილებში. ეს პაციენტები არიან შედარებით ახალგაზრდა ასაკის (30-40წ), გამხდრები, სხვა აუტოიმუნური დაავადებების (მაგ. ჰიპო ან ჰიპერთირეოიდიზმი) პერსონალური ან ოჯახური

ისტორიით [204][205]. დიაგნოზის დადასტურება საჭიროა გლუტამინის მჟავას დეკარბოქსილაზის ანტისხეულების ტესტით [206]

რამდენიმე ფართო პროსპექტული დაკვირვებით (Ishemic Disease Risk Factor Study; ARIC study) მეტაბოლური სინდრომის დროს, სხვა პოპულაციასთან შედარებით შაქრიანი დიაბეტის განვითარების რისკი 5-ჯერ არის გაზრდილი [207]–[210] ამდენად, მეტაბოლური სინდრომის დროული ამოცნობა ტიპი 2 შაქრიანი დიაბეტის პრევენციისათვის არის აქტუალური.

შაქრიანი დიაბეტის გართულებები შეიძლება დავეყოს ორ დიდი ჯგუფად მწვავე და ქრონიკული გართულებები.

მწვევე გართულებები:

დიაბეტური კეტოაციდოზი: თუ გარკვეული მიზეზების გამო პირველი ტიპის შაქრიანი დიაბეტის დიაგნოზის დასმა გახანგრძლივდა პაციენტების უმეტესობას დიაბეტური კეტოაციდოზი(დკა) უვითარდება [26], [127], [180], [181] დკა რთული მეტაბოლური დარღვევაა რომელიც სამედიცინო პერსონალისგან დიდი ყურადღებასა და ჩართულობას მოითხოვს. სათანადო მოვლის პირობებში გამოსავალი უმეტესად დამაკმაყოფილებელია, მაგრამ არსებობს ლეტალური შემთხვევებიც(10-15%), განსაკუთრებით თავის ტვინის შეშუპების განვითარებისას. ბოლოდროინდელი კვლევების საფუძველზე გამოიკვეთა რომ დიაბეტურმა კეტოაციდოზმა შესაძლოა გამოიწვიოს არასასურველი ნეიროკოგნიტური შედეგები [211][212]. დკა-ის მკურნალობა ეკონომიკისათვის საკმაოდ დიდი ტვირთია, მაგალითად დიდ ბრიტანეთში ერთი პაციენტის მხოლოდ დიაბეტური კეტოაციდოზის მართვა სახელმწიფოს დაახლოებით 1400ფუნტი(1800\$) უჯდება [3][213].

შაქრიანი დიაბეტის ტიპი 2-ის დროს კეტოაციდოზი იშვიათადაა გამოხატული, უმეტესად შეუღლებულია თანმხლებ სტრესთან ან ინფექციასთან [26], [180], [181].

პირველი ტიპის დიაბეტი შედარებით იშვიათად გვხვდება განვითარებად ქვეყნებში, შესაბამისად ცოდნისა და გამოკვლევის დონე შედარებით შეზღუდულია, ამიტომაც

ხშირად პირველი ტიპის დიაბეტის ნაცვლად ხშირად შეცდომით მალარიის, პნევმონიის, გასტროენტერიტის, ტიფის, ადამიანის იმუნოდეფიციტური ვირუსის ან მალნუტრიციის დიაგნოზი ისმვა [214][215]. ამის შედეგად ხშირია კეტაციდოზური კომა და სიკვდილიანობის მაღალი მაჩვენებელი. დიაბეტური კეტოაციდოზი ბავშვთა ასაკში ტიპის 1 დიაბეტით სიკვდილიანობის ყველაზე ხშირი მიზეზია [3], [216].

ჰიპეროსმოლარული არაკეტოაციდური კომა: ტიპი 2 დიაბეტის დროს ინსულინის დეფიციტი არ არის აბსოლუტური. სისხლში გლუკოზის ციფრები საკმაოდ მაღალია შესაბამისად სისხლის ოსმოლარობა მომატებულია კეტოაციდოზის გარეშე [107], [180]. ჰიპეროსმოლარული კომის კლინიკური ნიშნებია: მძიმე დეჰიდრატაცია, საერთო სისუტე, ქვედა კიდურების კრუნჩხვები, მხედველობის დარღვევები, დარღვეული ცნობიერება, კომა და შოკი. უნდა შემოწმდეს, ასევე, დამამძიმებელი ფაქტორები, მაგ. საშარდე ტრაქტის ინფექცია, პნევმონია, მიოკარდიუმის ინფარქტი ან ინსულტი [107][211].

აღსანიშნავია რომ ჰიპეროსმოლარული კომის დროს პაციენტების 20% ჯერ კიდევ არ აქვთ დიაგნოსტირებული შაქრიანი დიაბეტი. ასაკოვანი პაციენტებში ჰიპეროსმოლარული კომის რისკი განსაკუთრებით იზრდება. სიკვდილიანობა 5-20%-ია, დაახლოებით 10-ჯერ უფრო მაღალი ვიდრე კეტოაციდოზური კომის დროს [3], [182].

ჰიპოგლიკემია: ჰიპოგლიკემიური მდგომარეობები განსაკუთრებით ხშირია პირველი ტიპის დიაბეტის დროს, თუმცა ასევე გვხვდება მეორე ტიპის დროს განსაკუთრებით სულფანილშარდოვანას პრეპარატებით მკურნალობისას [217][218]. ჰიპოგლიკემიისას პაციენტს აღენიშნება კანკალი, სისუტე, ოფლიანობა, თავისტკივილი, დაბინდული მხედველობა და შიმშილი [219]. სწრაფი მოქმედების ნახშირწყლები როგორცაა ტკბილი სასმელები, გლუკოზის ტაბლეტები ან ტკბილეულის მიღებაა რეკომენდებული [3][220].

ინფექციები: არაკონტროლირებადი შაქრიანი დიაბეტის მქონე პაციენტებში საკმაოდ ხშირია ბაქტერიული(განსაკუთრებით ანაერობული), მიკობაქტერიული და სოკოვანი ინფექციის განვითარების რისკი [221]. იზრდება საშარდე სისტემის ინფექციათა რისკი,

განსაკუთრებით კი შარდის ბუშტის ინსტრუმენტალური გამოკვლევების დროს. ქრონიკული პროცესი შესაძლებელია გადაიზარდოს საკმაოდ მწვავე ნეიროპათიასა და/ან იშემიური ტერფის მდგომარეობაში [108][222][223]. ტუბერკულოზი, კანის სოკოვანი ინფექცია, ნელა შეხორცებადი ჭრილობები კიდევ უფრო ზრდის სხვადასხვა გართულებების რისკს [222], [224].

შაქრიანი დიაბეტის ქრონიკული გართულებები:

კარდიოვასკულური გართულებები

შაქრიანი დიაბეტის დროს განსაკუთრებით იზრდება კარდიოვასკულური გართულებების რიცხვი, რაც თავის მხრივ ზრდის ლეტალურ შედეგს [225]. კვლევებმა აჩვენა რომ კარდიოვასკულური გართულებების რისკი 1.6-2.6 შორის მერყეობს, რისკი უფრო იზრდება ადრეულ ასაკში დიაგნოსტირებული შაქრიანი დიაბეტის დროს, სქესის მიხედვით კი მცირე პროცენტში უფრო ხშირია ქალბატონებში [226][227]. უზმოდ არსებული გლუკოზის, გლიკირებული ჰემოგლობინისა(HbA1c) თუ პოსტპრანდიული გლუკოზის სტანდარტული გადახრის ცვლილება ასოცირებულია კარდიოვასკულური დაავადებების 6-20%-იან ზრდასთან.

დადგენილია რომ შაქრიანი დიაბეტით დაავადებულ პაციენტებში(საშუალო და მაღალი შემოსავლის მქონე ქვეყნებში) კორონარული არტერიების დაავადება იზრდება 12-32%-ით, ხოლო ზოგადად კარდიოვასკულური დაავადებები 32%-ით [228]. ჰიპერგლიკემია ასოცირებულია სიკვდილიანობის 15%-ით გაზრდასთან და საშარდე სისტემის გართულებებთან [229][230].

ყველაზე კლასიკური კარდიოვასკულური გართულებები კორონარული არტერიების, ცერებროვასკულური და პერიფერიული არტერიების დაზიანება, აღსანიშნავია გულის უკმარისობა. ყოველივე ეს მანიფესტირდება როგორც მწვავე კორონარული სინდრომი, მიოკარდიუმის ინფარქტი, ჰემორაგიული ინსულტი ან უეცარი სიკვდილი. პერიფერიული არტერიების დაზიანებები ხშირად ხდება ქვედა კიდურების ამპუტაციის მიზეზი. სწორედ კარდიოვასკულურ დაავადებებზე მოდის სიკვდილიანობის 50% [3].

შაქრიანი დიაბეტი ზრდის კარდიოვასკულური დაავადებების რისკს სხვადასხვა მექანიზმებით: ინულინისადმი რეზისტენტობის მატება, ანთებითი ცვლილებები, ენდოთელური დიფუნქცია, ჰიპერგლიკემიის ტოქსიური მოქმედება მიკროსისხლძარღვებზე [231]. ჰიპერგლიკემია ასევე ასოცირებულია რიგ მეტაბოლურ დარღვევებთან როგორცაა არტერიული ჰიპერტენზია, დილიპიდემია, სიმსუქნე. კარდიოვასკულური დაავადებების რისკი იზრდება თუ ყოველივეს ემატება თამბაქოს მოხმარება და მჯდომარე ცხოვრების წესი [3].

ათეროსკლეროზი

ათეროსკლეროზი ერთ-ერთი ყველაზე ხშირი მაკროვასკულარული გართულებაა, ეს უკანასკნელი შაქრიანი დიაბეტით გამოწვეული სიკვდილიანობის 75% -ს შეადგენს, ეს მაჩვენებელი სამჯერ მეტია თუ შდ-ით არა დაავადებულ პაციენტებთან შედარებით [108], [232]–[235]. აღმოსავლეთ ხმელთაშუაზღვისპირეთის ქვეყნებში ჩატარებულ კვლევებით აღინიშნება რომ კორონარული არტერიების დაზიანებასთან დაკავშირებული სხვადასხვა კლინიკური გამოვლინებები 4ჯერ უფრო მაღალია შაქრიანი დიაბეტით დაავადებულ პაციენტებში [236]–[240]. კორონალური და ცერებრალური გართულებები ასევე 2-3 ჯერ უფრო ხშირად გვხვდება დიაბეტთან პაციენტებში, აღსანიშნავია რომ ასევე იზრდება მიოკარდიუმის ინფარქტის შემდგომი სიკვდილიანობის მაჩვენებელი [241][242].

ათეროსკლეროზული გართულებების ზრდა შაქრიანი დიაბეტით დაავადებულ ნებისმიერ პოპულაციაში გვხვდება. განვითარებად ქვეყნებში ცხოვრების წესის შეცვლა, ურბანიზაცია და ინდუსტრიალიზაცია ხშირად ათეროსკლეროზის ზრდასთან ასოცირდება [243]–[245].

მართალია ათეროსკლეროზით დაავადებული პაციენტების უმეტესი რიცხვი მეორე ტიპის შაქრიან დიაბეტზე მოდის მაგრამ ასევე აღსანიშნავია რომ ათეროსკლეროზის განვითარების რისკი ასევე მაღალია I ტიპის შ.დ-ის დროს და შეიძლება ახალგაზრდა ასაკში გამოვლინდეს[246]–[249].

სიმსუქნე, განსაკუთრებით კი ვისცერალური ცხიმი წარმოადგენს ათეროსკლეროზისა და შაქრიანი დიაბეტის განვითარების რისკ ფაქტორს. ინსულინორეზისტენტობა, დისლიპიდემია, არტერიული ჰიპერტენზია ან ამ გართულებების კომბინაცია თავის მხრივ ზრდის ათეროსკლეროზისა და შ.დ-ის განვითარების რისკს [250]–[252].

ფაქტორები რომელიც ზოგადად ათეროსკლეროზისადმი წინსწარგანწყობას ქმნიან (არდიაბეტიან პაციენტებში) რისკ ფაქტორებია დიაბეტით დაავადებულ პირებში. თამბაქო, არტერიული ჰიპერტენზია, ჰიპერქოლესტერინემია ზრდის ათეროსკლეროზის განვითარების რისკს. აღსანიშნავია რომ ნეფროპათია-ალბუმინურია >30მგ/24სთ ზრდის ათეროსკლეროზის განვითარების რისკს [253]–[256].

შაქრიანი დიაბეტით გამოწვეული თვალის დაავადებები

დიაბეტით გამოწვეული თვალის დაავადებები (დთდ) ძირითადად აერთიანებს დიაბეტურ რეტინოპათიას(დრ), დიაბეტურ მაკულარულ შეშუპებას(დმშ), კატარაქტასა და გლაუკომას, ასევე ამ ჩამონათვალში შესაძლებელია შევიტანოთ მხედველობის გაორება და ფოკუსის დარღვევა. მრავალ ქვეყანაში დიაბეტური რეტინოპათია სიბრძნავის ერთ ერთი მთავარი გამომწვევი მიზეზია, მიუხედავად იმისა რომ შესაძლებელია მისი პრევენცია და მკურნალობა [3], [235], [257]–[266]. ტიპი 1 შაქრიანი დიაბეტით დაავადებულ პირების უმრავლესობას დაახლოებით 20 წელიწადში უვითარდება დიაბეტური რეტინოპათია. დაავადებულთა 75%-ს შესაძლოა განუვითარდეს რეტინოპათიის ბევრად უფრო მწვავე სტადიები პროლიფერაციული რეტინოპათია. 2 ტიპის შაქრიანი დიაბეტით დაავადებულ პირების თითქმის 60% უვითარდება დრ, ხოლო 10% კი პროლიფერაციული რეტინოპათია, მათგან დაახლოებით 2% ის სიბრძნავის მიზეზი რეტინოპათია ხდება. ეპიდემიოლოგიური კვლევები ასევე გვამცნობენ რომ შაქრიანი დიაბეტით დაავადებულ პირებში უფრო მაღალია გლაუკომისა და კატარაქტის განვითარება ვიდრე შდ არადაავადებულ პირებში [105], [108], [267]–[269].

1980-2005 წლებში, 35 ქვეყანაში ჩატარებული გამოკვლევის თანახმად შაქრიანი დიაბეტით დაავადებულ პაციენტებში დიაბეტური რეტინოპათიის პრევალენტობა 35% შეადგენს, ხოლო მხედველობის საფრთხის შემცველი(სიბრმავის გამომწვევი დრ) კი 12% შედგენდა [270]. დიაბეტური რეტინოპათიის პრევალენტობა იზრდება შაქრიანი დიაბეტის ხანგრძლივობის ზრდასთან ერთად როგორც ტიპი 1 ისე ტიპი 2 შაქრიანი დიაბეტის დროს. რეტინოპათიის პრევალენტობის ზრდა პირდაპირ კავშირშია გლიკემიური კონტროლის დარღვევასთან და არტერიულ ჰიპერტენზიასთან. დიაბეტური რეტინოპათია განსაკუთრებით ხშირი იყო პირველი ტიპით დაავადებულ პაციენტებში. ტიპი II დიაბეტით დაავადებულ პაციენტებში აღინიშნა პოპულაციური განსხვავება: აზიელებში(20.8%) კავკასიელებში(44.7%) და აფრო ამერიკელებში (55.7%) [3].

უფრო ახალი გამოკვლევების მიხედვით 2015 წლის მონაცემებით აშშ-ში დიაბეტური რეტინოპათიის(დრ) და სიბრმავის გამომწვევი დიაბეტური რეტინოპათიის(სგდრ) პრევალენტობა მერყეობდა შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 1-ით დაავადებულ პაციენტებში დრ:36.5%-93.6% და სგდრ: 6.7-34.9% ხოლო შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ით დაავადებულებში კი დრ: 28.5%-40.3% და სგდრ4.4%-8.2%. აზიურ ქვეყნებში დიაბეტური რეტინოპათიის პრევალენტობის შედარებით დაბალი მაჩვენებელია 12.1-23%, ხოლო სგდრ კი 4.3-4.6%. გამოკალისია სინგაპური სადაც მაჩვენებელი ევროპული ქვეყნების მაჩვენებელს უტოლდება [271].

უელსში ჩატარებული ტიპი 1 შაქრიანი დიაბეტით დაავადებულ პაციენტებში დიაბეტური რეტინოპათიის პრევალენტობა 56%, სგდრ-11,2%; ხოლო ტიპი 2 შაქრიანი დიაბეტით დაავადებულ პაციენტებში დიაბეტური რეტინოპათიის პრევალენტობა 30.3%, სგდრ-2.9%; [272] [273].

2019 წელს ჩატარებული კვლევით დიაბეტური რეტინოპათიის ინციდენტობა 2000 წლიდან გაიზარდა 2,2%-დან 12.7%-მდე, ხოლო სიბრმავის გამომწვევი დიაბეტური რეტინოპათიის წლიური პროგრესირება კი 3.4%-დან 12.3%-მდე [274].

დიაბეტური რეტინოპათიით გამოწვეული ეკონომიკური დანახარჯები საკმაოდ მაღალია, აღნიშნული პათოლოგია საკმაოდ მწვავედ მოქმედებს პაციენტის ცხოვრების

ხარისხსა და ეკონომიკურ სტატუსზე. სხვადასხვა წამყვან ქვეყნებში ჩატარებული გამოკვლევებით (ავსტრალია, კანადა, ჰონ-კონგი, იაპონია, სინგაპური, ესპანეთი, შვედეთი, აშშ, ბრიტანეთი) ყველა ყვეყანაში აღინიშნება ძლიერ გაზრდილი ეკონომიკური დანახარჯები რაც გამოწვეულია დიაბეტური რეტინოპათიის გართულებებით [3][273][275][276].

დიაბეტური ნეფროპათია

თირკმლის ქრონიკული უკმარისობა(თქუ) შ.დ.-ით დაავადებულ პანიენტებში შესაძლოა ასოცირებული იყოს არტერიულ ჰიპერტენზიასთან, შარდის ბუშტის პოლინიროპათიულ დაავადებასთან, საშარდე გზების ინფექციის გაზრდის სიხშირესთან ან მაკროვასკულურ ანგიოპათიასთან. ბრიტანეთში შდ დაავადებული მოსახლეობის 25%-ს [277], ხოლო აშშ-ში 36%-ს აქვს თქდ. დაავადებულთა 19%-ში თქდ მესამე ხარისხისა ან უფრო მძიმე [278] [279].

დიაბეტური ნეფროპათია აღმოსავლეთ ხმელთაშუა ზღვის ქვეყნებში თირკმლის უკმარისობის განვითარების ყველა ხშირი მიზეზია [280]–[283]. ასევე დიაბეტთან პაციენტების ადრეულ ასაკში გარდაცვალების ერთ ერთი უხშირესი მიზეზია. შაქრიანი დიაბეტით დაავადებული პაციენტებს 17 ჯერ უფრო ხშირად ემართებათ თირკმლის ქრონიკული დაავადებები ვიდრე შ.დ. არადაავადებულ პირებს.

მსოფლიოში 80% თირკმლის უკმარისობის საბოლოო სტადია სწორედ შაქრიანი დიაბეტის და/ან არტერიული ჰიპერტენზიის შედეგია. თირკმლის უკმარისობის განვითარება შაქრიანი დიაბეტით დაავადებულთა შორის ვარირებს 10-67%[279]. თირკმლის უკმარისობის საბოლოო სტადიის განითარება შაქრიანი დიაბეტით დაავადებულ პირებში 10-ჯერ უფრო მაღალია ვიდრე არადაავადებულთა შორის.

შაქრიანი დიაბეტი, არტერიული ჰიპერტენზია და თირკმლის ქრონიკული უკმარისობა მჭიდროს ურთიერთდაკავშირებული პათოლოგიები. შ.დ. ტიპი 2-ის დრო ჰიპერტენზია ხშირად წინ უსწრებს თირკმლის ქრონიკულ უკმარისობას და ხელს უწყობს ნეფრიპათიის განვითარებას, მაშინ როდესაც შდ ტიპი 1-ის დროს არტერიული ჰიპერტენზია უმეტესად თირკმლის ქრონიკული უკმარისობის შედეგია [284][285].

ჰიპერგლიკემია იწვევს გაძლიერებულ ფილტრაციასა და თირკმლის მორფოლოგიურ ცვლილებებს რაც თავის მხრივ ზრდის ალბუმინის ექსკრეციას(ალბუმინურიას, პოდოციტებისა და ფილტრაციული ზედაპირის დაზიანებას [279][286].

პროტეინურია დიაბეტური ნეფროპათიის დამახასიათებელი ნიშანია, რომლის აღმოჩენა დიაბეტთან პაციენტებში ხშირად ხდება რუტინული შემოწმების დროს. პროტეინურიის დაწყების დრო და მისი შემცველობის მატება, ვარიაბელურია. თუ კლინიკური პროტეინურია გაჩნდა (პოზიტიური ტესტი, >500 მგ/ლ პროტეინი უხეშად ექვივალენტურია 300 მგ/ლ ალბუმინისა), სავარაუდოა, თირკმლის პროგრესული დაზიანება. თირკმლის ფუნქციის გაუარესებას აჩქარებს ჰიპერტენზია, გლიკემიის კონტროლის ეფექტი უკვე დაზიანებულ თირკმელზე ნათელი არ არის. მიუხედავად ამისა, პაციენტებში თირკმლის დაზიანების გარეშე ან მიკროალბუმინურიით, გლიკემიის იდეალური კონტროლი შეაფერხებს პროცესის დაწყებას ან მის პროგრესს [106][287].

თირკმლის ქრონიკული უკმარისობის პრევენციის საუკეთესო მეთოდი შდ პრევენცია, ან უკვე დიაბეტით დაავადებულ პირებში თუ ადრეული სტადიაზე გამოვლენაა. ალბუმინურიისა ან გლომერლური ფილტრაციის სიჩქარის გამოკვლევა ყველაზე ხელსაყრელი და ხარჯთეფექტური საშუალებაა [288]. ალბუმინურიის სკრინინგი რეკომენდირებულია შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის დადგენიდან ყოველწლიურად, ხოლო ტიპი 1-ის შემთხვევაში დიაგნოზის დადგენიდან 5 წლის შემდეგ ყოველწლიურად [289].

შაქრიანი დიაბეტი და თირკმლის ქრონიკული უკმარისობა ორივე ასოცირებულია კარდიოვასკულარულ დაავადებებთან, შესაბამისად არტერიული წნევის და სისხლში გლუკოზის რაოდენობის კონტროლით შესაძლებელია თირკმლის ქრონიკული უკმარისობის რისკის შემცირება [290].

შაქრიან დიაბეტთან ასოცირებული თირკმლის ქრონიკული უკმარისობა დაღავშირებულია ჯანდაცვის სისტემისა და პაციენტის საკმაოდ დიდ დანახარჯებთან. მაგ: აშშ-ში შაქრიანი დიაბეტით დაავადებულ მოსახლეობაში 1999-2002 ჯანდაცვის სისტემის საშუალო წლიური დანახარჯი 49%-ით მეტი იყო

ნეფროპათიის მქონე პაციენტებში ვიდრე თირკმლის დაავადების არ მქონე პაციენტებში. შაქრიანი დიაბეტით დაავადებულ დიალიზზე მყოფ პაციენტებში ჯანდაცვის დანახარჯები 2.8 ჯერ იზრდება ვიდრე პაციენტებში რომლებიც დიალიზს არ საჭიროებენ [291].

ყველაზე ეფექტური საშუალება ცხოვრების ხარისხის გაუმჯობესებისა და ეკონომიკური დანახარჯების შემცირებისა არის შდ ტიპი 2-ის პრევენცია, ან დიაგნოსტიკურულთა შორის. დიდი ბრიტანეთში ჩატარებული კვლევებით ადრეულ სტადიაზე დაწყებული თერაპია დანახარჯების მკვეთრ შემცირებას იწვევს ვიდრე გვიან სტადიაზე დაწყებული იგივე თერაპია [292][293].

ნეიროპათია და/ან ვასკულარული დაზიანებით გამოწვეული დიაბეტური ტერფი პერიფერიული ნეიროპათია დიაბეტური ნეიროპათიის ყველაზე ხშირი ფორმაა. უმეტესწილად მოქმედებს კიდურების დისტალურ ნაწილებში განსაკუთრებით კი ტერფების მიდამოში. აზიანებს სიმეტრიულ სენსორულ ფუნქციას, იწვევს ანომალიურ შეგრძნებებსა და პროგრესირებად დაბუჟებას და მგრძობელობის დაკარგვას. ეს მდგომარეობა ხშირად იწვევს ზედაპირული ტრამვების შედეგად წყლულების განვითარებასა და ტიაბეტური ტერფის ჩამოყალიბებას. დიაბეტური ტერფის გართულებები საკმაოდ მძიმეა. ტერფის მიდამოში ზიანდება ღრმად მდებარე ქსოვილები რაც შეუღლებული ნევროლოგიურ დარღვევებთან და პერიფერიულ ვასკულარულ(სისხლძარღვოვან) გართულებებთან [294]–[297] დიაბეტთან დაკავშირებული პრეფერიული ნეიროპათიის პრევალენტობა ვარირებს 16-87% შორის, მტკივნეული შდ- ასოცირებული დიაბეტური ნეიროპათია პაციენტთა 26% შემთხვევაში გვხვდება [3][298].

ქვედა კიდურების ამპუტაცია დიაბეტით დაავადებულ პაციენტებში 20-ჯერ უფრო ხშირია [299], დადგენილია რომ ყოველ 30 წამში ჩატარებული ქვედა კიდურის (ან ქვედა კიდურის ნაწილის) ამპუტაცია შაქრიანი დიაბეტის გართულების შედეგია [300]. ქვედა კიდურების წყლულები როგორც შდ-ის გართულება უმეტესად დაბალი და საშუალო შემოსავლის მქონე ქვეყნებშია გავრცელებული [301]. ყველა კიდურების წყლულოვანი დაავადების ყოველწლიური ინსიდენტობა დაახლოებით 2%-ია,

შაქრიანი დიაბეტით დაავადებული მოსახლეობის 1% შემთხვევაში დიაბეტის გართულებებიდან ერთ ერთი ქვედა კიდურების(ან ნაწილის) ამპუტაციაა [302][303]. დიაბეტური ტერფის გლობალური პრევალენტობა ვარიირებს 3-13%, საშუალოდ 6.4%. პრევალენტობა უმეტესად მაღალია მამაკაცებში, აღსანიშნავია რომ დიაბეტური ტერფის შემთხვევები უფრო მეტია შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ით დაავადებულ პაციენტებში [304].

პაციენტებს პერიფერიული ვასკულარული დაზიანებით დიაბეტური ტერფის ამპუტაციის, მიოკარდიუმის ინფარქტის, ინსულტის უფრო მაღალი რისკი აქვთ, შესაბამისად იზრდება სიკვლილიანობის რიცხვიც [305][306]. პერიფერიული ვასკულარული დაზიანების მქონე პაციენტების დაახლოებით 50% აისმპტომურია, ხოლო 33% კი ატიპიური სიმპტომები ახასიათებს. ბოლო კვლევებით დადგინდა რომ მსოფლიოში დიაბეტით გამოწვეული პერიფერიული სისხლძარღვოვანი დაზიანებით დაახლოებით 200 მილიონი პაციენტია [307][308]. ტერფის ბრაქიალური ინდექსის გამოთვლის შედეგად აღინიშნა პერიფერიული ვასკულარული დაავადების პრევალენტობა 40 წელს გადაცილებული შაქრიანი დიაბეტით დაავადებულ მოსახლეობაში 20% შეადგენს. ეს რიცხვი კი იზრდება 50 წელს გადაცილებულ დიაბეტიან პაციენტებში და 29% შეადგენს [3].

სისხლში გლუკოზის ინტენსიური კონტროლი HbA1C სამიზნე ნიშნული <7% , 35%-ით ამცირებს ამპუტაციის რისკს [309].

ექიმთა დაახლოებით მესამედს შეუძლია "ამოიცნოს" შაქრიან დიაბეტთან დაკავშირებული ნეიროპათია, რაც თავის მხრივ ართულებს გამოჯანმრთელების პროცესს[310]–[313].

დიაბეტური ტერფის, წყლულების მქონე შაქრიანი დიაბეტით დაავადებული პაციენტების სამედიცინო ხარჯები 5 ჯერ უფრო მაღალია ვიდრე იმ დიაბეტიანი პაციენტებისა რომლებსაც არ აღენიშნებათ ეს უკანასკნელი გართულება [314].

2.4. შაქრიანი დიაბეტისა და მისი გართულებების ეკონომიკური შედეგები/დანახარჯები, მოკლე მიმოხილვა

შაქრიანი დიაბეტით დაავადებული შრომისუნარიანი მოსახლეობის ნაადრევი სიკვდილიანობა ან ინვალიდიზაცია ნეგატიურად მოქმედებს ქვეყნის ეკონომიკურ განვითარებაზე, აღნიშნულს შაქრიანი დიაბეტის არაპირდაპირ ხარჯებს უწოდებენ. მაგალითად აშშ-ში შაქრიანი დიაბეტით გამოწვეული ნაადრევი სიკვდილიანობასთან დაკავშირებული ხარჯი ყოველწლიურად 19.9 მილიარდი დილარია, 90 მილიარდი დოლარი კი შ.დ.-თან დაკავშირებული არაპირდაპირი ხარჯებია [3].

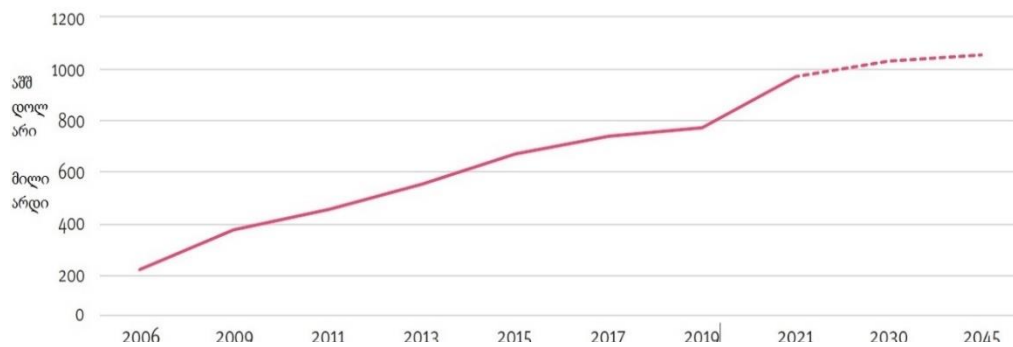
შაქრიანი დიაბეტის დადგენისა და გართულებების დანახარჯები ძალიან მაღალია, საიდანაც უპირატესი პირდაპირი ხარჯი პაციენტების ჰოსპიტალიზაციის ხარჯებზე მოდის, ხოლო არაპირდაპირი ხარჯები კი ინვალიდიზაციასა და ადრეულ ასაკში სიკვდილიანობას მოიცავს. გასათვალისწინებელია ასევე არამატერიალური დანაკლისი როგორცაა ცხოვრების ხარისხის დაქვეითება, ტკივილი, დისკომფორტი რაც მოკლედ შეიძლება აღწეროთ როგორც "დიაბეტთან ერთად ცხოვრება".

შაქრიან დიაბეტთან დაკავშირებული პირდაპირი თუ არა პირდაპირი ხარჯები გამოთვლილია მრავალ ქვეყანაში მაგალითად მთლიან ევროპულ კვლევაში [315], აშშ-ში [316]–[319] გერმანიაში [320][321], დიდ ბრიტანეთში [322], იტალიაში [323] და ა.შ.

შაქრიანი დიაბეტის პირდაპირი ხარჯებში ძირითადად მისი გართულებების მკურნალობა შედის რაც 53%-ს მოიცავს გერმანია [321], აშშ [318]). ძირითადი წილი კი შემდეგ გართულებებზე მოდის: კარდიოვასკულური გართულებები, დიაბეტური ტერფი(ამპუტაციებით), შაქრიან დიაბეტთან დაკავშირებული თვალის დაავადებები, შაქრიან დიაბეტთან დაკავშირებული თირკმლის უკმარისობა. ჯანდაცვის საშუალო წლიური დანახარჯები ოთხი ან მეტი გართულებების მქონე პაციენტებში 20-ჯერ უფრო მაღალია ვიდრე დიაბეტით დაავადებული პაციენტებისათვის, მაგრამ გართულებების გარეშე [323].

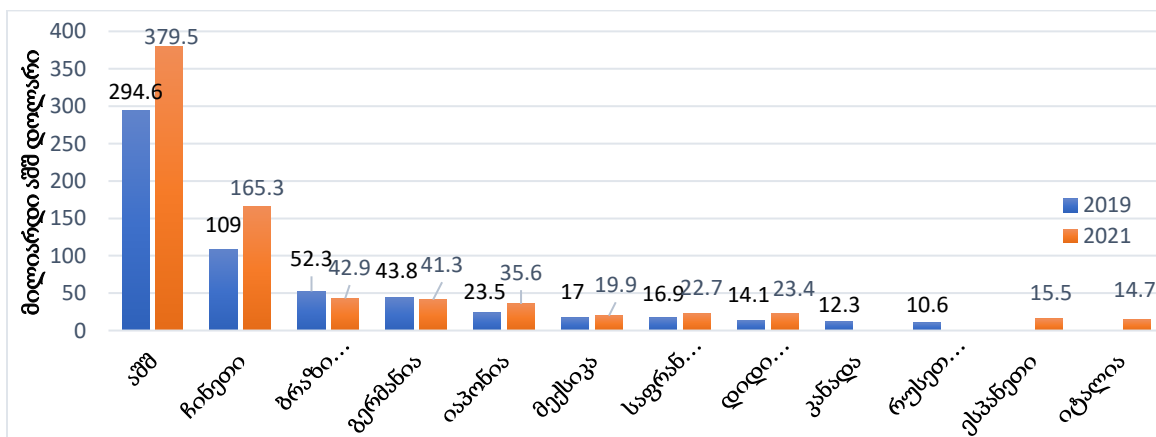
დიაბეტის და მისი გართულებების ნაადრევი გამოვლენა მნიშვნელოვნად ამცირებს დანახარჯებს, ყველაზე უფრო ხარჯდამზოგავი დიაბეტის გვიანი ქრონიკული გართულებების პრევენცია ან ადრეული დიაგნოსტიკაა [324][325].

მსოფლიო მასშტაბით შაქრიანი დიაბეტთან დაკავშირებულ ხარჯებს მზარდი სტატისტიკა აქვს მაგალითად: 2007წ- 232 მილიარდი დოლარი, 2017წ- 727მილიარდი, 2019 წ- 760 მილიარდი დოლარი, 2021 – 966 მილიარდი დოლარი. სავარაუდოა რომ ხარჯები 2030 წლისთვის 1.03 ტრილიონი, ხოლო 2045წლისთვის კი 1.05 ტრილიონ დოლარს მიაღწევს [2][3] ყოველივე ჩანს ქვემოთ მოყვანილ ფოტოში (სურათი 4)



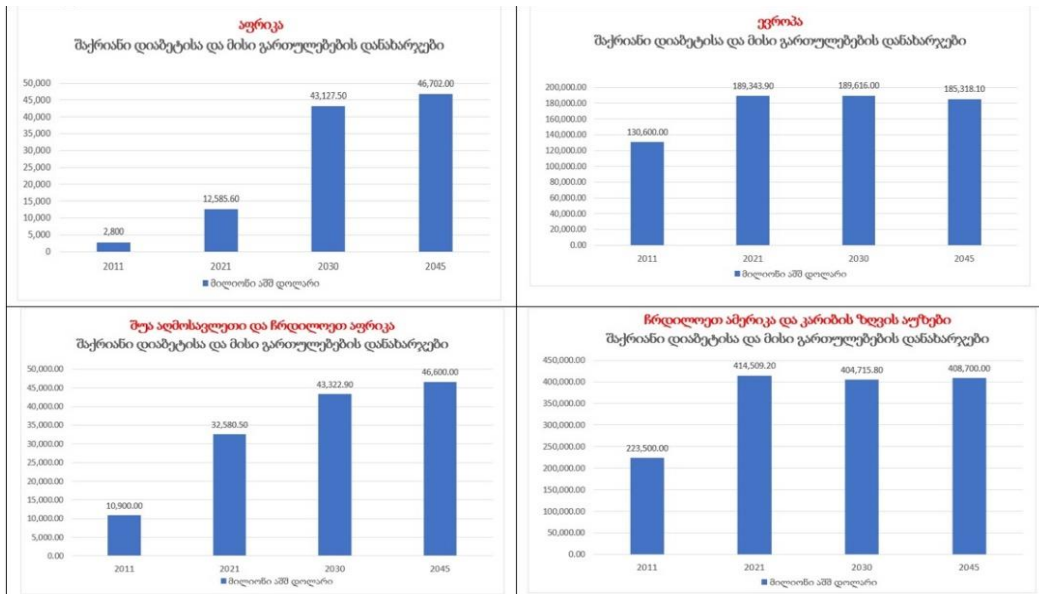
სურათი 4. შაქრიან დიაბეტთან დაკავშირებული გლობალური დანახარჯების ზრდის ტენდენცია, 2006-2045 წლები. მილიარდი აშშ დოლარი, დიაბეტის საერთაშორისო ფედერაცია IDF 2021

შაქრიანი დიაბეტის დანახარჯების მხრივ 10 ლიდერი ქვეყანა 2019 და 2021 წლებში (დიაგრამა 8)

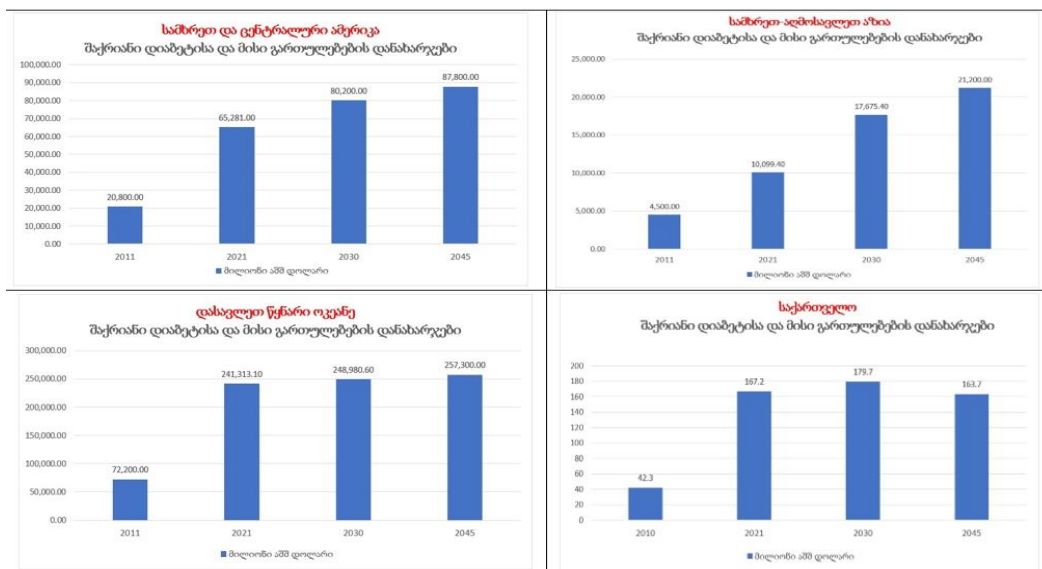


დიაგრამა 8. ქვეყნები რომლებიც შაქრიანი დიაბეტთან დაკავშირებული დანახარჯებით ლიდერობენ მსოფლიოში, დიაბეტის საერთაშორისო ფედერაცია IDF 2019, 2021

ქვემოთ მოცემულ გრაფიკებში ასახული მსოფლიოს სხვადასხვა რეგიონისა და საქართველოს შაქრიანი დიაბეტისა და მისი გართულებების ჯანდაცვის წლიური დანახარჯები (მილიონი აშშ დოლარი), ასახულია მისი ზრდის ტენდენცია წლების მიხედვით (დიაგრამა 9, 10) [2].



დიაგრამა 9. მსოფლიოს სხვადასხვა რეგიონში შაქრიანი დიაბეტისა და მისი გართულებების ჯანდაცვის წლიური დანახარჯები (მილიონი აშშ დოლარი), ასახულია მისი ზრდის ტენდენცია 2011, 2021, 2030 და 2045 წლების მიხედვით. დიაბეტის საერთაშორისო ფერაცია IDF 2021



დიაგრამა 10. მსოფლიოს სხვადასხვა რეგიონისა და საქართველოში შაქრიანი დიაბეტისა და მისი გართულებების ჯანდაცვის წლიური დანახარჯები (მილიონი აშშ დოლარი), ასახულია მისი ზრდის ტენდენცია 2011, 2021, 2030 და 2045 წლების მიხედვით. დიაბეტის საერთაშორისო ფერაცია IDF 2021

2.5. შაქრიანი დიაბეტის მკურნალობის სქემები საქართველოსა და მსოფლიოში

საქართველოში მიღებულია ზოგად საექიმო პრაქტიკაში შაქრიანი დიაბეტის მართვის კლინიკური პრაქტიკის ეროვნული რეკომენდაცია (გაიდლაინი) [106]. აღნიშნულ გაიდლაინში მითითებული შაქრიანი დიაბეტის მკურნალობის სქემის ალგორითმი:

დიაბეტთან დაკავშირებული მრავალრიცხოვანი რისკ-ფაქტორები (ჰიპერგლიკემია, ჰიპერტენზია, დისლიპიდემია, გაზრდილი თრომბოგენეზი) მოითხოვს მრავალმხრივ ინტერვენციასა და მედიკამენტურ მკურნალობას.

- ტიპი 1 დიაბეტის მკურნალობის ძირითადი კომპონენტებია: ინსულინი, ვარჯიში და განსაზღვრული დიეტა
- ტიპი 2 დიაბეტის მკურნალობის მიზანია სისხლის გლუკოზის ნორმალური დონის მიღწევა (ნორმოგლიკემია). მიუხედავად ამისა, განსაკუთრებით ხანდაზმულებში, ბიოქიმიურად იდეალური ციფრების მიღწევა შესაძლოა ვერ მოხერხდეს, ამ დროს ვითვალისწინებთ პაციენტის საერთო მდგომარეობას. ზოგიერთ შემთხვევაში ხანდაზმულებში ზედმეტად გლუკოზის ციფრების ზედმეტად მკაცრი მართვა შეიძლება გახდეს ჰიპოგლიკემიის მიზეზი [326] (II B)

პაციენტის სისხლში გლიკემიის გრძელვადიანი კონტროლი გლიკირებული ჰემოგლობინის (HbA1c) დონის მიხედვით ხორციელდება.

გაერთიანებული სამეფოს დიაბეტის პროსპექტულმა კვლევამ (UKPDS) აჩვენა დიაბეტთან დაკავშირებული გართულებების ინციდენტობის და პროგრესირების შემცირება პაციენტებში HbA1c დონის ნორმალიზაციასთან ერთად. გლიკემიის კონტროლის რეკომენდებული მიზანი HbA1c < 7% [327] (IIIC)

გლიკოზირებული ჰემოგლობინის სამიზნე დონის მიღწევა მნიშვნელოვანია, მაგრამ მისი ნებისმიერი დონით შემცირებაც აუმჯობესებს გამოსავალს. ტიპი 2 დიაბეტთან დაკავშირებული მრავალრიცხოვანი რისკ-ფაქტორები (ჰიპერგლიკემია, ჰიპერტენზია, დისლიპიდემია, გაზრდილი თრომბოგენეზი) მოითხოვს მრავალმხრივ ინტერვენციასა და მედიკამენტურ მკურნალობას. ჰიპერგლიკემიის მართვის ალგორითმი ტიპი 2 დიაბეტის შემთხვევაში ამერიკის დიაბეტის ასოციაციისა და

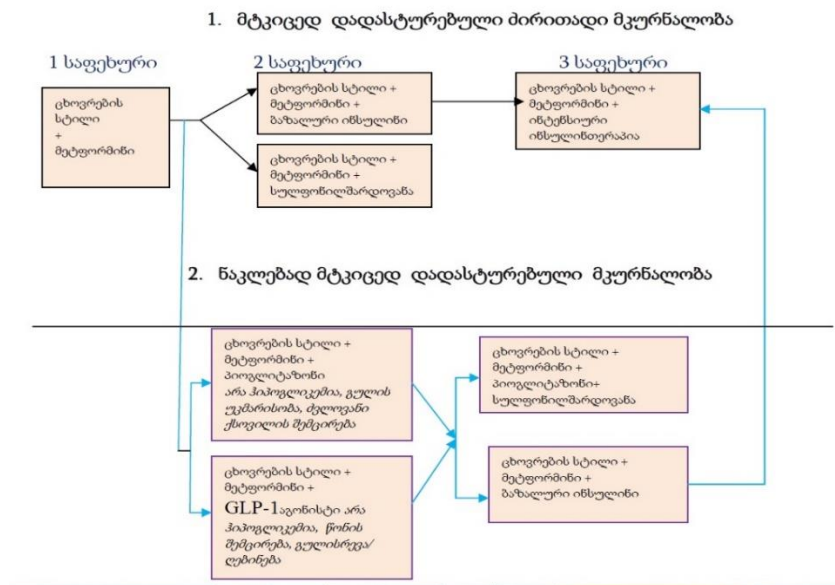
დიაბეტის შესწავლის ევროპის ასოციაციის კონსენსუსის მტკიცებულების მიერ შემუშავებულია ტიპი 2 დიაბეტის პირობებში ჰიპერგლიკემიის მართვის ალგორითმი. ალგორითმი მოიცავს მტკიცედ დადასტურებულ ძირითად მკურნალობას და ნაკლებად მტკიცედ დადასტურებულ მკურნალობას. (I A)

მტკიცედ დადასტურებული ძირითადი მკურნალობა ტიპი 2 დიაბეტით უმეტესი პაციენტებისათვის მკურნალობის უპირატეს გზადაა მიჩნეული.

I საფეხური - ცხოვრების სტილის მოწესრიგება და მეტფორმინით მკურნალობა მიზნად ისახავს პაციენტის სხეულის მასის ნორმალიზაციას კვებისა და ფიზიკური აქტივობის რეჟიმის კორექციის დახმარებით. ცხოვრების სტილის მოწესრიგება მისაღებია ახლად გამოვლენილი ტიპი 2 დიაბეტის შემთხვევაში. აღნიშნული ინტერვენციები ხელს უწყობს გლუკოზის და ლიპიდების დონის, სისხლის წნევისა ნორმალიზებას და მათი შენარჩუნება საჭიროა მედიკამენტური მკურნალობის პროცესშიც. უმეტეს შემთხვევებში ამ ინტერვენციების მეტაბოლური ეფექტი, წონის დაკლების გაძნელების, დაავადების პროგრესირების ან ფაქტორთა კომბინაციის მოქმედებით, ნაკლებად მიიღწევა. ამდენად, მიზანშეწონილია, ცხოვრების სტილის კორექციასთან ერთად მეტფორმინით მკურნალობის დაწყება. შედარებით დაბალი ფასისა და გლიკემიაზე ზემოქმედების უნარის გამო, მიზანშეწონილია მეტფორმინით მკურნალობის დაწყება, როდესაც არ არის მედიკამენტის მიმართ უკუჩვენება.

II საფეხური - მკურნალობის დაწყებიდან 2-3 თვის პერიოდში მყარი ჰიპერგლიკემიის შემთხვევაში ან იმ შემთხვევაში, თუ არ იქნა მიღწეული HbA1c -ის <8.0% ზღვარი (დონე), მკურნალობაში უნდა ჩაერთოს მეორე მედიკამენტი, კერძოდ, საჭიროების მიხედვით - ინსულინი ან სულფონილმარდოვანა. ახლად გამოვლენილი ტიპი 2 დიაბეტი ექვემდებარება ორალური მედიკამენტებით მკურნალობას. HbA1c დონის მიხედვით გარკვეულწილად შეირჩევა გლიკემიის შესამცირებელი შემდგომი ეფექტიანი საშუალება, კერძოდ, როდესაც პაციენტს აღენიშნება HbA1c >8.5% ან გამოხატული აქვს ჰიპერგლიკემიის მეორადი სიმპტომები, შესაძლოა დაენიშნოს ინსულინი, ბაზალური ინსულინის (საშუალო ხანგრძლივობის ან პროლონგირებული მოქმედების) სახით.

III საფეხური - თუ ცხოვრების სტილის მოწესრიგება, მეტფორმინი და ბაზალური ინსულინი ვერ აუმჯობესებს გლიკემიის ხარისხს, პაციენტი საჭიროებს ინტენსიურ ინსულინოთერაპიის დაწყებას ან გაძლიერებას. ჩვეულებრივ, საჭირო ხდება ინსულინის დამატებითი ინექციები, შესაძლოა, სწრაფი მოქმედების ინსულინის გამოყენებით. ინსულინის ინექციების დაწყების შემდეგ აღარ უნდა გაგრძელდეს ინსულინის სეკრეციის გამაძლიერებელი ორალური მედიკამენტებით მკურნალობა. კონსენსუსის ნაკლებად მტკიცედ დადასტურებული მკურნალობის ალგორითმი შეესაბამება შემთხვევებს, როდესაც განსაკუთრებულად საჭიროა ჰიპოგლიკემიის თავიდან აცილება (მაგ. პაციენტებისათვის, ვისი სამუშაოც სპეციფიკურ რისკს შეიცავს) . შესაძლოა, განისაზღვროს ექსენატიდის ან პიოგლიტაზონის დამატება. როზიგლიტაზონი რეკომენდებული არ არის. წონაში დაკლების საჭიროებისას, თუ კი HbA1c უახლოვდება <8.0% -ს, შესაძლოა დაემატოს ექსენატიდი, ხოლო HbA1c-ის კორექტირებისათვის შესაძლოა დაემატოს სულფონილმარდოვანა. ამ კომბინაციის ალტერნატივა ცხოვრების სტილის ინტერვენციები, მეტფორმინი და ბაზალური ინსულინია[328][106].



მედიკამენტური მკურნალობა - ორალური ჰიპოგლიკემიური საშუალებები

მედიკამენტური მკურნალობა არ ცვლის ჯანსაღ კვებას და ფიზიკურ აქტივობას, მაგრამ თუ 6 კვირისა და მეტი ხნის განმავლობაში მკურნალობა ცხოვრების ტიპი 2

დიაბეტით დაავადებულებში წარუმატებელია, უნდა გამოყენებულ იქნას ორალური ჰიპოგლიკემიური საშუალებები. თუ პაციენტი დიაგნოზის დასმისას გამოხატული სიმპტომებითაა ან სისხლის გლუკოზის დონე ძალიან მაღალია (>20 მმოლ/ლ) მედიკამენტური მკურნალობა უნდა დაიწყოს ადრეულ ეტაპზე.

მედიკამენტები ტიპი 2 დიაბეტის დროს ხუთი ძირითადი მიმართულებით მოქმედებს:

- პანკრეასის მიერ ინსულინის გამომუშავების გაზრდა
- ღვიძლიდან გამონთავისუფლებული გლუკოზის შემცირება
- უჯრედთა მგრძობელობის გაძლიერება ინსულინის მიმართ
- ნაწლავებიდან ნახშირწყლების შეწოვის შემცირება
- კუჭის დაცლის შენელება ნახშირწყლების მონელებისა და წვრილ ნაწლავში მისი შეწოვის შესაკავებლად.

მკურნალობისათვის მედიკამენტთა კომბინაციის ფორმა განისაზღვრება პაციენტის ინდივიდუალური მდგომარეობით.

მრავალი წელია ამერიკასა და კანადაში გამოიყენება ბიგუანიდების კლასი. მისი წარმომადგენელი - მეტფორმინი არჩევის პირველი რიგის პრეპარატია დიაბეტით დაავადებულებში. ის ამცირებს ღვიძლის მიერ გლუკოზის პროდუქციას და ინსულინრეზისტენტობას. მეტფორმინმა გამოავლინა დიაბეტთან დაკავშირებული ავადობის და სიკვდილობის რისკის შემცირება ჭარბი წონის პაციენტებში. მეტფორმინი არ ზრდის ინსულინის კონცენტრაციას და ამდენად, არ იწვევს ჰიპოგლიკემიას. მისი გამოყენება შეიძლება სხვა ორალურ სასუალებებთან და ინსულინთან კომბინაციაშიც. თირკმლის დაზიანება მეტფორმინის აბსოლუტური უკუჩვენებაა. მეტფორმინი სიფრთხილით უნდა იქნეს გამოყენებული გულის ან ღვიძლის დაავადებების დროს და ალკოჰოლის ჭარბ მომხმარებლებში. კვლევებით გამოვლინდა, რომ მეტფორმინი ამცირებს გართულებებს: გულის და თირკმლის დაავადებებს, სიბრმავეს [329]–[331]

სულფონილმარდოვანას პრეპარატები ააქტიურებენ ინსულინის სეკრეციას და შეიძლება გამოყენებულ იქნას დიაბეტიან პაციენტებში ცხოვრების ჯანსაღი წესით და

მეტფორმინით მკურნალობის შემდეგ. ისინი სწრაფად სწევენ დაბლა სისხლის შაქრის დონეს და ახასიათებთ ჰიპოგლიკემიის განვითარების რისკი [332][333]. ნახშირწყლების შეწოვისას ნაწლავებიდან, წინ უძღვის მათი დაშლა შესაბამისი ფერმენტების ზემოქმედებით. ერთ-ერთი ასეთი ფერმენტის - ალფა გლუკოზიდაზას ინჰიბიციას უზრუნველყოფს პრეპარატების კლასი [334], რომლის წარმომადგენელია აკარბოზა [335]. გამოიყენება, როდესაც სისხლში გლუკოზის დონე ჭამის შემდეგ, მიუხედავად დიეტური მოდიფიკაციისა, რჩება მაღალი. აკარბოზა უნდა იქნეს მიღებული საკვების მიღების დაწყებისთანავე თანდათანობით, რათა თავიდან იქნას აცილებული აბდომინალური დისკომფორტი. აკარბოზას მოქმედება არ არის ისეთივე ეფექტიანი, როგორც სხვა ჰიპოგლიკემიური საშუალებებისა. მისი მოქმედება ძირითადად დამატებითაა სხვა პრეპარატებთან კომბინაციაში, კლინიკური კვლევებით უკეთესი შედეგები იქნა მიღებული მისი სულფონილშარდოვანასთან კომბინაციაში გამოყენებისას [336][337]. კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის მხრივ მნიშვნელოვანი გვერდითი მოვლენების გამო, აკარბოზა ინიშნება დაბალი დოზებით.

რეპაგლიდინი (და ნატეგლინდინი) მეგლიტიდინის კლასის წარმომადგენელია და იწვევს პანკრეასში ინსულინის სეკრეციის სწრაფ, გარდამავალ მომატებას [338][339]. სულფონილშარდოვანას პრეპარატებიდან განსხვავებით, რომლებიც ხანგრძლივად რჩება ორგანიზმში, რეპაგლიდინი ხანმოკლე მოქმედებისაა, მოქმედების პიკით ერთი საათის განმავლობაში. ამდენად, ის დღეში სამჯერ ინიშნება. სულფონილშარდოვანასთან შედარებით ნაკლები სიხშირით იძლევა ჰიპოგლიკემიას. ის შესაძლოა, გამოყენებული იყოს მონოთერაპიის მიზნით ან მეტფორმინთან ერთად პოსტპრანდიული ჰიპერგლიკემიის კონტროლისათვის. არ შეიძლება მისი კომბინაცია სულფონილშარდოვანას პრეპარატებთან. მეგლიტიდინის კლასის პრეპარატები შედარებით უსაფრთხოა თირკმლის ფუნქციის დარღვევისას.

გლიტაზონები (თიაზოლიდინედიონები) ორალური ჰიპოგლიკემიური საშუალებების სხვა კლასის წარმომადგენელია და ამცირებს ინსულინრეზისტენტობას. პიოგლიტაზონი და როზიგლიტაზონი აუმჯობესებს სამიზნე უჯრედების მგრძობელობას ინსულინზე, ზრდის კუნთოვანი და ცხიმის უჯრედების

სენსიტურობას ინსულინის მიმართ [340][341]. გლიტაზონების წინააღმდეგ ჩვენებაა ღვიძლისა და გულის პათოლოგია. ამ პრეპარატებით მკურნალობის პირველი წლის განმავლობაში, ყოველ ორ თვეში პაციენტს ენიშნება სისხლის ანალიზი ღვიძლის ფუნქციაზე. თუ რომელიმე პარამეტრი ნორმალურ მაჩვენებელთან შედარებით სამჯერადად იქნა შეცვლილი, პრეპარატი იხსნება. გლიტაზონებით მკურნალობისას სითხის შეკავება შესაძლოა კავშირში იყოს გულის მოვლენებთან (განდევნის ფრაქცია 40%-ზე ნაკლები). გლიტაზონების გვერდით მოქმედებაზე უახლესი კვლევებით ვლინდება გულის მყარი მოვლენები, კერძოდ, გულის მწვავე შეტევები. ბოლო ხანებში გაჩნდა მოსაზრება ამ პრეპარატებით მკურნალობისას, კიდურების ძვლების ხშირი მოტეხილობის შესახებ. თუმცა, დღეისათვის მიზეზ-შედეგობრივი კავშირების მტკიცებულებისათვის არ არის საკმარისი მასალა. მნიშვნელოვანი პერსპექტივები ჩნდება გლიტაზონების გამოყენების გაფართოების მხრივ მათი პოზიტიური ზემოქმედების გამო ქოლესტერინზე. ამ პრეპარატით მკურნალობის შესწავლის პროცესში გამოვლინდა HDL (კარგი ქოლესტერინის) მომატება და ტრიგლიცერიდების დაქვეითება. გლიტაზონები შეიძლება გამოყენებულ იქნას ინსულინთან ან ორალურ საშუალებებთან ერთად. სულფონილმარდოვანას პრეპარატებით მკურნალობის დროს საჭიროა სპეციალური მეთვალყურეობა, უპირატესად ხანდაზმულებში, რომ არ განვითარდეს ჰიპოგლიკემია [342].

მონოთერაპიის სახით მეტფორმინი, აკარბოზა და გლიტაზონები არ იწვევენ ჰიპოგლიკემიას. მათგან განსხვავებით, სულფონილმარდოვანას ყველა პრეპარატმა შეიძლება გამოიწვიოს ჰიპოგლიკემია. საჭიროა მკურნალობის დაბალი დოზებით დაწყება და ყოველკვირეულად ან ორ კვირაში ერთხელ დოზის გაზრდა კონტროლის მიღწევამდე.

თუ გრძელდება პაციენტის სხეულის მასის ნორმალიზაცია, ორალური ჰიპოგლიკემიური საშუალებების დოზა შეიძლება შემცირდეს და ზოგჯერ მოიხსნას კიდევ.

დიაბეტიანი პაციენტების უმეტესობა საჭიროებს დოზის მომატებას და დამატებით მედიკამენტებს, დაავადების პროგრესირებასთან ერთად. აგრეთვე, შესაძლებელია აჭირო გახდეს ინსულინის დანიშვნაც [343].

2020, 2021 და საბოლოო 2022 წელს ამერიკის დიაბეტოლოგთა ასოციაციის მიერ გამოქვეყნა შაქრიანი დიაბეტის მკურნალობის სტანდარტები სადაც დეტალურად არის განხილული შაქრიანი დიაბეტის ფარმაკოლოგიური მკურნალობის საფეხურები [344]–[346].

შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 1-ის ფარმაკოლოგიური მკურნალობის საფეხურებია:

- შაქრიანი დიაბეტი 1-ით დაავადებული პაციენტების მკურნალობა მიმდინარეობს ინსულინის მრავლობითი ინექციებით (პრანდიალური და ბაზალური) (A).
- შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 1-ით დაავადებული პაციენტების უმეტესობამ უნდა გამოიყენოს ხანმოკლე მოქმედების ინსულინის ანალოგები ჰიპოგლიკემიური რისკის შესამცირებლად (A).

შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის ფარმაკოლოგიური მკურნალობის საფეხურებია:

- მეტფორმინი წარმოადგენს საწყის ფარმაკოლოგიურ მედიკამენტს შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის მკურნალობის დასაწყებად (A).
- მეტფორმინის დაწყების შემდგომ აღნიშნული მედიკამენტი უნდა გაგრძელდეს, გამონაკლის იქნება აღნიშნული მედიკამენტის მიღების უკუჩვენებები. სხვა ფარმაკოლოგიური აგენტები ინსულინის ჩათვლით მეტფორმინს უნდა დაემატოს მკურნალობის სქემაში (A).
- მკურნალობის სქემაში ინსულინის ადრეული ჩართვა შესაძლებელია თუ სახეზეა კატაბოლიზმის მწვავე შედეგები(წონაში კლება), მწვავე ჰიპერგლიკემიისას ან როდესაც A1C დონე 10%-ზე მაღალია ან სისხლში გლიკემიის დონე 300მგ/დლ აჭარბებს (E).

ვრცლად შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 1 და ტიპი 2-ის ფარმაკოლოგიური მკურნალობის სქემები ამერიკიდ დიაბეტოლოგთა ასოციაციის 2022 წლის გაიდლაინის მიხედვით ასახულია დანართში მოცემულ ცხრილებში (ცხრილი1, 2, 3) [344]–[347].

2020-2022 წელს ამერიკის დიაბეტოლოგთა ასოციაციის მიერ გამოქვეყნებული შაქრიანი დიაბეტის მკურნალობის სტანდარტებში კარდიოვასკულური გართულებების მქონე პაციენტებში ეფექტურია ასპირინისა და ანტიოქსიდანტების დანიშვნა [344], [345], [348]. ამავე დოკუმენტში აღინიშნა რომ ბოლოდროინდელი კვლევებით ჰიპოგლიკემურ მედიკამენტებს მაგალითად SGLT2 ინჰიბიტორებს შეუძლიათ მაკროვასკულური გართულებებისა და დიაბეტური ტერფის მქონე პაციენტებში ოქსიდაციური სტრესის შემცირება [344], [349]–[351]. ამავე დოკუმენტში TZD-თიაზოლიდინდიონის ნანიშვნისას მაგალითად პიოგლიტაზონისა და ანტიოქსიდანტ - ვიტამინი E-ს კომბინაციისას შაქრიანი დიაბეტით დაავადებულ პაციენტებში არალკოჰოლური ღვიძლის გაცხიმოვნებისას აღინიშნა ღვიძლის ჰისტოლოგიური სურათის გაუმჯობესება [344], [345], [352], [353].

ამდენად შაქრიანი დიაბეტის გავრცელებას მთელი მსოფლიოს მასშტაბით მზარდი სტატისტიკა ახასიათებს, მზარდია შ.დ.-ის პირდაპირი თუ არა პირდაპირი დანახარჯები, რომელიც ქვეყნების ეკონომიკური განვითარების ერთ-ერთ შემაფერხებელ ფაქტორად გვევლინება. შაქრიანი დიაბეტის მრავალი გართულება აქვეითებს პაციენტების სიცოცხლის ხანგრძლივობასა და ხარისხს, მიუხედავად მრავალი ფარმაკოლოგიური პრეპარატებისა მზარდია შ.დ.-ისა თუ მისი გართულებებით გამოწვეული სიკვდილიანობა რაც გავძლევს საბაზს შევიმუშაოთ ამ მეტად აქტუალურია პრობლემის ახალი გადაწყვეტის გზები მათ შორის ახალი, ეფექტური სამკურნალო პრეპარატის შექმნით.

ძლიერი ანტიოქსიდანტი - სელენის ნანონაწილაკების სუსპენზია შესაძლებელია მოვისაზროთ შაქრიანი დიაბეტის კომბინირებულ მკურნალობაში, როგორც ანტიოქსიდანტური დანამატი - ოქსიდაციური სტრესის შემცირების მიზნით.

3. კვლევის მასალა და მეთოდები

3.1. ექსპერიმენტის მსვლელობისას გამოყენებული მასალა და მეთოდები

კვლევა მიმდინარეობდა თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტის ა.ნათიშვილის სახელობის მორფოლოგიის ინსტიტუტის ბაზაზე; მხოლოდ სელენის ნანონაწილაკების დახასიათება მასკანერებელი მიკროსკოპი Zeiss Ultra 55, დინამიური შუქის გამფანტავი (Thermo scientific Nicolet iS50-FT IR) და ზეტა საიზერი (Malvern Instruments). ჩატარებულ იქნა თურქეთის რექსპუბლიკის ქალაქ სტამბულში იედიტეპეს უნივერსიტეტის გენეტიკისა და ბიოინჟინერიის დეპარტამენტის ლაორატორიაში.

სელენის ნანონაწილაკების მიღებისთვის გამოყენებული იქნა სელენის ფხვნილი (სიწმინდის 97%-იანი ხარისხით, ნაწილაკების ზომა 50-80 მიკრომეტრი) (Beijing Goodwill Metal Technology Co.,Ltd., ჩინეთი)

ნიმუშების სტრუქტურულ-მორფოლოგიური და ელემენტური შედგენილობის კვლევა შესრულდა მასკანირებელ ელექტრონულ მიკროსკოპზე JSM-6510LV (JEOL, იაპონია) რომელიც აღჭურვილი იყო ენერგოდისპერსიული მიკრორენტგენო სპექტრალური ანალიზატორით X-Max N -ით. (OXFORD INSTRUMENTS, ინგლისი)-ის ზედაპირის ელექტრონული გამოსახულებების მიღება წარმოებდა როგორც მეორად (SEI), ასევე არეკვლილ (BES) ელექტრონებში, 20 კვ ამაჩქარებელი ძაბვის გამოყენებით. ზოგიერთ შემთხვევებში, ზედაპირული მუხტის შემცირების მიზნით, ნიმუშების დაფარვა ხდებოდა Pt-ის ფენით (დაახლოებით 10 ნმ), ვაკუუმური დაფარვის მოწყობილობით JEC-3000FC (JEOL, იაპონია) .

ნიმუშების დახასიათებისთვის გამოიყენებოდა ტრანსმისიული მიკროსკოპი JOEL JEM-100SX, მასკანერებელი მიკროსკოპი Zeiss Ultra 55, დინამიური შუქის გამფანტავის (Dynamic Light Scattering , Thermo Scientific Nicolet iS50-FT IR), ზეტა საიზერი (Malvern Instruments Zeta Sizer Nano ZS).

სელენის ნანონაწილაკების მიღებისთვის გამოყენებული იქნა ლაბორატორიული ნანოწისქვილი (DECO-PBM-V-0.4L, ჩინეთი) და მაღალი სიხშირის ულტრაბგერითი ჰომოგენაიზერი Ultrasonic Processor FS-1800N(ჩინეთი)

სისხლის ბიოქიმიური კვლევები ჩატარდა ნახევრად ავტომატური ფოტომეტრის HumaLyzer Primus REF 18200 (Human Diagnostics, Germany) და თერმოსტატ/ინკუბატორის HUMACUBE (Human Diagnostics, Germany) გამოყენებით.

საკვლევი ცხოველების ორგანოების მორფოლოგიური გამოკვლევისათვის ქსოვილების დასაჭრელად გამოყენებული იქნა მიკროტომით- Leica RM2235 (Leica Biosystems, აშშ), ხოლო მათი დათვალიერება განხორციელდა სინათლის მიკროსკოპით - Leica DM2500(Leica Biosystems, აშშ)

ვირთაგვებში მოხდა პირველი ტიპის დიაბეტის გამოწვევა Zanosar-ის ფირმის სტრეპროზოტოცინით. მედიკამენტი შეძენილ იქნა Adooq BioScience LLC კომპანიაში, აშშ) <https://www.adooq.com/streptozotocin-zanosar.html>

სისხლში გლუკოზის კონტროლი მიმდინარეობდა გლუკომეტრით (One Touch Select, შვეიცარია)

სელენის ნანონაწილაკების 10% სუსპენზიით ინსულინთან კომბინირებული მკურნალობისას გამოყენებულ იქნა გახანგრძლივებული მოქმედების ინსულინი Novo-Nordisk. შეყვანა ხორციელდებოდა ინსულინის შპრიცის მეშვეობით კანქვეშ. საერთაშორისო დასახელებით: Insulin Isophane, ხოლო სავაჭრო დასახელებით- ინსულატარდი (Novo-Nordisk დანია), რომელიც ინახებოდა სამაცივრო პირობებში (5-8°C).

3.2.საკვლევი ჯგუფების დახასიათება

ექსპერიმენტები ჩატარდა თსუ ა.ნათიშვილის სახელობის მორფოლოგიის ინსტიტუტში. ყველა ექსპერიმენტი მიმდინარეობდა მოქმედი საერთაშორისო სტანდარტების დაცვით (Directive 2010-63-EU on the Protection of Animals Used for Scientific Purposes, 2010; Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, 8th ed., 2011)[354].

სელენის ნანონაწილაკების უსაფრთხოების შეფასება მისი ერთჯერადი და მრავალჯერადი მიიღებისას წარიმართა OECD გაიდლაინის მიხედვით: ერთჯერადი შეყვანისათვის - OECD GUIDELINE FOR TESTING OF CHEMICALS 423 [355], ხოლო

მრავალჯერადი შეყვანისათვის OECD GUIDELINE FOR TESTING OF CHEMICALS 408 [356].

ექსპერიმენტული კვლევებისათვის გამოყენებული იქნა უჯიშო თეთრი ვირთაგვები (სხეულის მასა 250-300 გრ). ცხოველები იმყოფებოდნენ ვივარიუმის სტანდარტულ პირობებში (ტემპერატურა $22\pm 2^{\circ}\text{C}$, ტენიანობა $50\%\pm 5\%$, 12/12 სთ ნათელი/ბნელი ციკლი, წყალთან და საკვებთან თავისუფალი წვდომა) უქანგავი ფოლადის ბადით დაფარულ პოლიპროპილენის გალიებში თითოში 5 ვირთაგვის მოთავსებით.

ექსპერიმენტის მსვლელობისას ჩატარდა: საკვლევი ცხოველის ზოგადი მდგომარეობისა და სიკვდილიანობის შეფასება, ბიოქიმიური ანალიზები, ორგანოთა ბიოფსიური მასალის შესწავლა მიკრო- და მაკრომორფოლოგიური, ჰისტოლოგიური მეთოდებით.

ა) საკვლევი ჯგუფები - სელენის ნანონაწილაკების ტოქსიურობის შესწავლა მისი ერთჯერადი მიღებისას

8-12 კვირის ვირთაგვები რანდომულად დაიყო სამ ჯგუფად: სამი ვირთაგვა ერთ ჯგუფში (1 დედალი და 2 მამალი). დედალი ვირთაგვები იყვნენ არა მაკე და არანამშობიარები. სელენის ნანონაწილაკების 10% სუსპენზია მიეწოდებოდათ ერთჯერადად ორალურად სპეციალური საკვები ნემსის გამოყენებით. საკონტროლო სუსპენზიის მიღებამდე ლაბორატორიულ ცხოველებს ეზღუდებოდათ საკვების მიღება 24 საათის განმავლობაში, მაგრამ თავისუფლად შეეძლოთ წყლის მიღება.

ჯგუფი I - საკონტროლო ჯგუფი - ისინი იღებდნენ ერთჯერადად 0.9% ფიზიოლოგიურ ხსნარს

ჯგუფი II - ვირთაგვები იღებდნენ SeNP სელენის ნანონაწილაკების 10% სუსპენზიის ერთჯერად დოზას 1000მგ/კგ

ჯგუფი III - ვირთაგვები იღებდნენ SeNP სელენის ნანონაწილაკების 10% სუსპენზიის ერთჯერად დოზას 5000მგ/კგ

საკონტროლო სუსპენზიის მიღების შემდეგ ვირთაგვების კონტროლი მიმდინარეობდა ყოველ 30 წუთში პირველი 4 საათის განმავლობაში, შემდეგ ყოველ 6

საათში პირველი 24 საათის განმავლობაში, მომდევნო დღეების განმავლობაში დღეში ორჯერ. ვირთაგვებზე დაკვირვება გაგრძელდა 7 დღის განმავლობაში რაც რეკომენდებული არის OECD გაიდლაინის მიხედვით (OECD guideline for testing of chemicals). ერთი კვირის შემდეგ ვირთაგვებს შეეზღუდათ საკვები 24 საათის განმავლობაში (წყლის თავისუფალი მიღებით), მათი ევთანაზია განხორციელდა CO₂-ით სიჩქარე 5ლ/წუთში/ ინდივიდუალურ კამერაში. ევთანაზია განხორციელდა შესაბამისი გაიდლაინის მიხედვით <https://www.avma.org/resources-tools/avma-policies/avma-guidelines-euthanasia-animals> [357]

ბ) საკვლევი ჯგუფები - სელენის ნანონაწილაკების ტოქსიურობის შესწავლა მისი მრავალჯერადი მიღებისას

8-12 კვირის ალბინოსი ვირთაგვები რანდომულად დაიყო სამ ჯგუფად: 10 ვირთაგვა ერთ ჯგუფში (2 დედალი და 8 მამალი). დედალი ვირთაგვები იყვნენ არა მაკე და არანამშობიარები. სელენის ნანონაწილაკების 10% სუსპენზიის გაიხსნა წყალში და ვირთაგვებს მიეწოდებოდათ ყოველ დღე პერორალურად. საკონტროლო სითხის მიღების დრო ასევე განისაზღვრა OECD გაიდლაინის მიხედვით (OECD guideline for testing of chemicals) [355][356]. ვირთაგვებზე დაკვირვება მიმდინარეობდა ყოველ დღიურად 3 თვის განმავლობაში.

ჯგუფი I - საკონტროლო ჯგუფი - იღებდა 0.9% ფიზიოლოგიურ ხსნარს

ჯგუფი II- 10 ვირთაგვა ყოველ დღე იღებდა სელენის ნანონაწილაკების 10% სუსპენზიას 500მგ/კგ 45 დღის განმავლობაში.

ჯგუფი III- 10 ვირთაგვა ყოველ დღე იღებდა სელენის ნანონაწილაკების 10% სუსპენზიას 500მგ/კგ 90 დღის განმავლობაში

46-ე დღეს და 91-ე დღეს (შესაბამისად ჯგუფი II და ჯგუფი III) ვირთაგვებს შეეზღუდათ საკვები 24 საათის განმავლობაში (წყლის თავისუფალი მიღებით), და განხორციელდა მათი ევთანაზია CO₂-ით სიჩქარე 5ლ/წუთში/ ინდივიდუალურ კამერაში.

ჯგუფი III – 91-ე დღეს ვირთაგვებს შეეზღუდათ საკვები 24 საათის განმავლობაში (წყლის თავისუფალი მიღებით), მათი ევთანაზია განხორციელდა CO₂ სიჩქარე 5ლ/წუთში/ ინდივიდუალურ კამერაში.

გ) საკვლევი ჯგუფები - სელენის ნანონაწილაკების სუსპენზიის მონო და კომბინირებული მკურნალობისას შაქრიანი დიაბეტით დასნებოვნებულ ვირთაგვებში

8-12 კვირის ალბინოსი ვირთაგვები დაიყო 4 ჯგუფად თითოეულ ჯგუფში 10 ვირთაგვა (2 დედალი და 8 მამალი). დედალი ვირთაგვები იყვნენ არა მაკე და არანამშობიარები.

ვირთაგვებში მოხდა პირველი ტიპის დიაბეტის გამოწვევა სტრეპტოზოტოცინით (STZ). ვირთაგვებში შაქრიანი დიაბეტის გამოწვევა მიმდინარეობდა დადგენილი გაიდლაინის მიხედვით და ჩვენი მოდიფიკაციით (STZ 30მგ/კგ) (Furman, B.L. 2015. Streptozotocin-induced diabetic models in mice and rats) [358]

შაქრიანი დიაბეტის დადგენის შემდგომ ვირთაგვები არ იღებდნენ არანაირ მედიკამენტს ან საკვლევ სუსპენზიას პირველი ,10 დღის განმავლობაში, სელენის ნანონაწილაკების 10% სუსპენზიისა თუ ინსულინის მიღება დაიწყო მხოლოდ 10 დღის შემდეგ და გრძელდებოდა ორი კვირის განმავლობაში.

ინსულინის ინექცია კეთდებოდა ყოველ დღე ვირთაგვების წონის და გლუკოზის მაჩვენებლების გათვალისწინებით.

ვირთაგვებს მთელი ექსპერიმენტის მიმდინარეობისას თავისუფალი წვდომა ქონდათ როგორც საკვებთან ისე წყალთან.

I ჯგუფი **DM+Se** - შაქრიანი დიაბეტით დასნებოვნებული 10 ვირთაგვა რომელიც იღებდა მხოლოდ სელენის ნანონაწილაკების 10% სუსპენზიას

II ჯგუფი **DM+Se+Ins** - შაქრიანი დიაბეტით დასნებოვნებული ვირთაგვები რომლებიც იღებდნენ სელენის ნანონაწილაკების 10% სუსპენზიასა და ინსულინის ინექციას

III ჯგუფი **DM+Ins** - შაქრიანი დიაბეტით დასნებოვნებული ვირთაგვები რომლებსაც უკეთდებოდათ მხოლოდ ინსულინის ინექცია

IV ჯგუფი **DM** - შაქრიანი დიაბეტით დასნებოვნებული ვირთაგვები რომლებიც არ იღებდნენ არანაირ მკურნალობას

ექსპერიმენტის მიმდინარეობისას დასაწყისში (პირველი 10 დღე) სისხლში გლუკოზის კონტროლი მიმდინარეობდა ყოველ მეორე დღეს, ათი დღის შემდეგ უკვე შესაბამისი მკურნალობის დაწყებისას სისხლის გლუკოზის დონის გაგება მიმდინარეობდა ყოველდღე, მიღებული შედეგების მიხედვით ვადგენდით ინსულინის საინექციო დოზას.

ცდების დასრულების შემდგომ ვირთაგვებს შეეზღუდათ საკვები 24 საათის განმავლობაში (წყლის თავისუფალი მიღებით), მათი ევთანაზია განხორციელდა CO₂ სიჩქარე 5ლ/წუთში/ ინდივიდუალურ კამერაში.

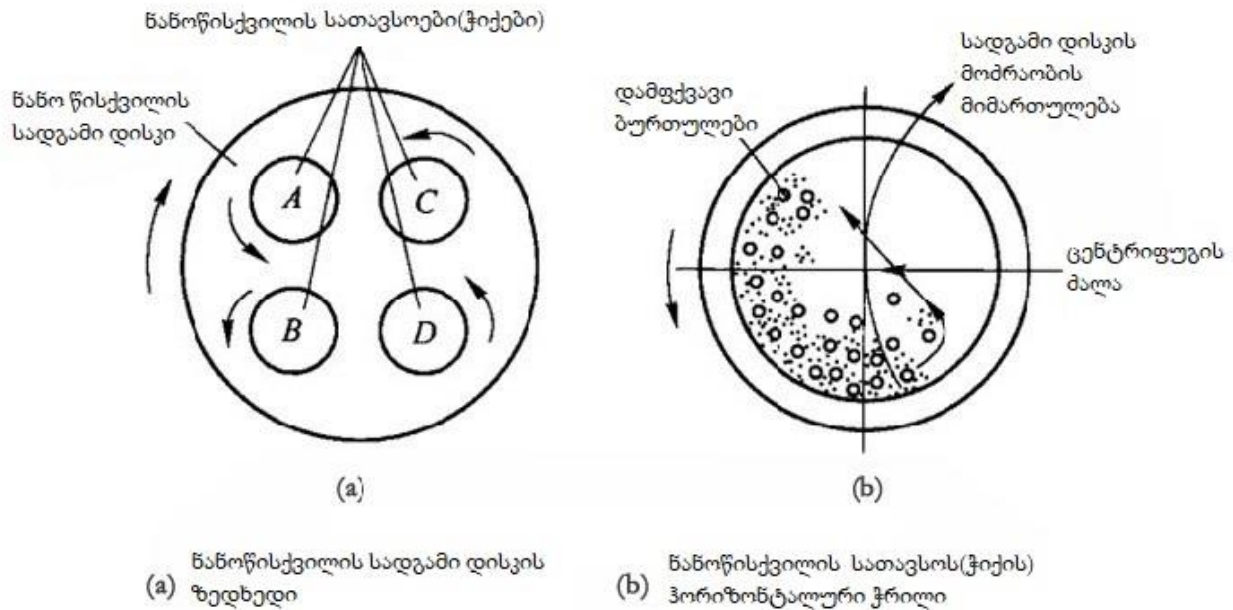
ექსპერიმენტის დასრულებისას სისხლის აღება განხორციელდა კარდიალური პუნქციის გზით. სისხლი დაცენტრიფუგირდა 3000 ბრუნ/წთ 15 წთ განმავლობაში. მიღებული პლაზმა ინახებოდა მაცივარში -20°C-ზე. შემდგომში პლაზმა გამოყენებული იქნა სისხლის ბიოქიმიური პარამეტრების: (შარდოვანა(BUN), კრეატინინი (CREA), ასპარტატამინოტრანსფერაზა (AST), ალანინამინოტრანსფერაზა (ALT), გამაგლუტამილტრანსფერაზა (GGT), ტრიგლიცერიდები (TG), ქოლესტეროლი (CHOLF), მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინები (HDL), დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინები (LDL), ალბუმინი (ALB), გლუკოზა (GLUC)) დასადგენად.

3.3.სელენის ნაწილაკების მისაღებად გამოყენებული მეთოდები

ექსპერიმენტის მიმდინარეობისას გამოყენებული იქნა სელენის ფხვნილი 50-80 მიკრომეტრი ზომის (50000-80000ნმ) სელენის მეტალური ფხვნილის სველი წესით დაფქვის მეთოდი:

სელენის ფხვნილი მოთავსდა ლაბორატორიულ ნაწილაკებში (DECO-PBM-V-0.4L, ჩინეთი). ოთხივე ჯამში მოთავსდა სელენის სუფთა ფხვნილი 40 გრამის ოდენობით, თითოეულ მათგანს დაემატა 40 მლ სტერილური(საინექციო) წყალი. დაწყებული იქნა სველი ფქვა, ნაწილაკილი ჩართული იქნა ორმაგ ბრუნვის რეჟიმზე: როდესაც ბრუნავს

ცენტრალური/მთავარი დისკო მასზე დამაგრებული ოთხი ჯამით(ჭიქა), ასევე თავის მხრივ თითოეული ჯამი ბრუნავს დისკოს მიმართულების საპირისპიროდ, ყოველ 20წუთში დისკო ჩერდება და იცვლის მიმართულებას, შესაბამისად ბრუნვის მიმართულებას იცვლის თითოეული ჯამი. ბრუნვის სიხშირე 800-900 ბრუნვა წუთში (სურ. 5)



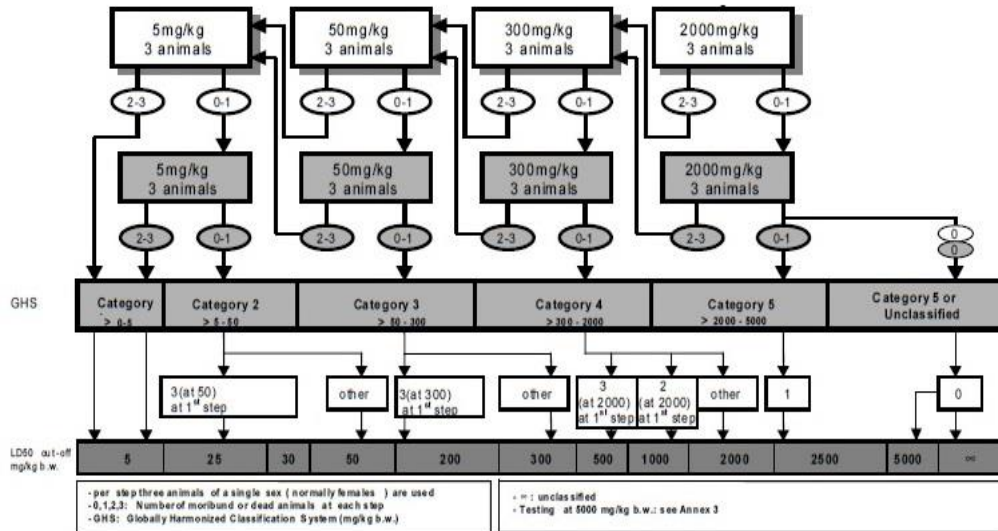
სურათი 5. ნანოწისქვილის მოქმედების მექანიზმი

სელენის ნანონაწილაკების მისაღებად ასევე გამოყენებული იქნა მაღალი სიხშირის ულტრაბგერითი ტალღები. 40მლ საკვლევ სუსპენზიას დაემატა 360 მლ საინექციო ხსნარი და მიღებულ იქნა სელენის 10% ხსნარი. მიღებული სითხე გატარებული იქნა ულტრაბგერით ჰომოგენაიზერში Ultrasonic Processor FS-1800N სადაც წარმოიქმნება მაღალი სიხშირის ულტრაბგერითი ტალღები 1800W.

სტატისტიკური ანალიზი განხორცილდა სტიუდენტის t-ტესტით SPSS-ით v.23, P <0.05 ჩათვლილი იქნა როგორც სარწმუნო.

3.4.სელენის ნანონაწილაკების სუსპენზიის ტოქსიურობის შესწავლის მეთოდები ერთჯერადი და მრავალჯერადი პერორალური მიღებისას

სელენის ნანონაწილაკების ტოქსიურობის შესწავლა ერთჯერადი და მრავალჯერადი შეყვანისათვის წარმართა OECD გაილაინის მიხედვით [356][355]. იხილეთ ქვემოთ მოყვანილი სქემა 1



სქემა 1. OECD გაილაინი - პროდუქტის ტოქსიურობის შესწავლა

გამოკვლევა დაწყებულ იქნა სელენის ნანონაწილაკების სუსპენზიის 1000მგ/კგ დოზით, ვინაიდან აღნიშნული დოზის მიღების შემდგომ არც ერთი ვირთაგვის ლეტალობა არ დაფიქსირებულა, ერთჯერადი ორალური დოზა გაიზარდა 5000მგ/კგ-მდე, რომლის შემდეგაც ლეტალობა კვლავ არ აღინიშნა, შესაბამისად საკვლევი სუსპენზიის LD₅₀ ვერ კლასიფიცირდა.

სელენის ნანონაწილაკების უსაფრთხოების დადგენისას მრავალჯერადი პერორალური მიღებისას გამოვიყენეთ 5000 მგ/კგ-ის მეთადი დოზა 500 მგ/კგ. 20 ლაბორატორიულ ვირთაგვაზე დაკვირვება მიმდინარეობდა 90დღე, ექსპერიმენტის შუაში ვირთაგვების ნახევარი გამოყვანილი იქნა ცდიდან. განხორციელდა მათი სისხლის ბიოქიმიური გამოკვლევა და ორგანოების მორფოლოგიური შესწავლა.

3.5. STZ-ით გამოწვეული შაქრიანი დიაბეტის მოდელირება და შაქრიანი დიაბეტით დასნებოვნებული ვირთაგვების სელენის ნანონაწილაკების 10% სუსპენზიით მონო და ინსულინთან კომბინირებული მკურნალობის მეთოდოლოგია

შაქრიანი დიაბეტის გამოსაწვევად ჩატარდა STZ-ის ინექცია 30 მგ/კგ დოზით. მომზადდა ციტრატის ბუფერი (PH 4.5) რომელიც ინახებოდა სამაცივრო პირობებში (5-8°C). თავად STZ ინახებოდა სამაცივრო პირობებში (-20-25°C). STZ-ის აწონვის შემდეგ ხდებოდა მისი დაყოფა სპეციალურად ალუმინის ფოლგით დახურულ 1.5მლ-იან ტუბებში. თითო ტუბი განკუთვნილი იყო თითოეული ვირთაგვასათვის. სტრეპტოზოტოცინის ფხვნილი განზავდა ციტრატის ბუფერში (2.0მლ/კგ). STZ-ის ხსნარის მომზადება ხდებოდა მისი ყოველი ინექციის წინ.

ინექცია ხორციელდებოდა ინტრაპერიტონეალურად, შესაბამისად არ ჩატარებულა ვირთაგვების ანესთეზია. სტრეპტოზოტოცინის ინექციის დღეს ვირთაგვებს ეძლეოდათ საქაროზის 10% ხსნარი წყლის მაგივრად, ინექციის მეორე დღიდან აღნიშნული ხსნარი იცვლებოდა ჩვეულებრივი წყლით. შაქრიანი დიაბეტის დადგენა ხორციელდებოდა სისხლში გლუკოზის დონის კონტროლით (დიაბეტი ჩამოყალიბებულად ითვლებოდა >300მგ/დლ კონცენტრაციის მიღწევისას. დასნებოვნებული ვირთაგვების კონტროლი განხორციელდა 10 დღის განმავლობაში, რის შემდეგაც საკვლევ ჯგუფებში დაიწყო სელენის ნანონაწილაკების 10% სუსპენზიით მონო- და ინსულინთან კომბინირებული მკურნალობა. გამოყენებულ იქნა გახანგრძლივებული მოქმედების ინსულინი Novo-Nordisk: შეყვანა ხორციელდებოდა ინსულინის შპრიცის მეშვეობით კანქვეშ.

3.6. ლაბორატორიული ვირთაგვების აუტოფსიური მასალის ჰისტოლოგიური შესწავლისას გამოყენებული მეთოდები

ბიოლოგიური ექსპერიმენტების მსვლელობისას, როგორც სელენის ნანონაწილაკების 10% სუსპენზიის უსაფრთხოების შესწავლის დროს ასევე შაქრიანი დიაბეტით

დასნეზონებულ ვირთაგვებში სელენის ნანონაწილაკების 10% სუსპენზიის გამოყენებისას ჩატარდა ვირთაგვების ორგანოების(თირკმელები, ღვიძლი, პანკრეასი) ჰისტოლოგიური გამოკვლევა, ასევე ჩატარდა სისხლის ბიოქიმიური კვლევები.

ვირთაგვების გაკვეთის შემდეგ ამოიკვეთა შესაბამისი ორგანოები, მოხდა მათი გარეცხვა 0.9% ფიზიოლოგიურ ხსნარში. თითოეული ორგანოს ფიქსაცია განხორციელდა 4% ფორმალდეჰიდის ხსნარში. ფიქსაციის შემდგომ განხორციელდა საკვლევი ქსოვილების გაუწყლოება-დეჰიდრატაცია საკვლევი მასალის აღმავალი კონცენტრაციის სპირტებში თანმიმდევრული მოთავსებით(70% დან 100%-მდე). დეჰიდრატაციის შემდგომ ქსოვილისთვის მყარი კონსისტენციის მისაღებად დაიწყო ჩაყალიბების პროცესი გამდნარ პარაფინში 58-60°C. პარაფინის ბლოკში მოთავსებული ქსოვილის დაჭრა განხორციელდა ფოლადის დანის მქონე მიკროტომით, ანათლების სისქე 3-5მკმ. ანათლების შეღებვა განხორციელდა ჰემატოქსილინითა და ეოზინით.

3.7.სისხლის ბიოქიმიური გამოკვლევებისას გამოყენებული მეთოდები

სისხლის ბიოქიმიური კვლევები კერძოდ: ALT, AST, GGT, CREA, BUN, CHOLF, TG, HDL, ALB, GLUC განსაზღვრა ჩატარდა ნახევრად ავტომატური ფოტომეტრის HumaLyzer Primus REF 18200 (Human Diagnostics, Germany) და HUMACUBE (220V) თერმოსტატ/ინკუბატორის (Human Diagnostics, Germany) გამოყენებით.

ბიოქიმიური ანალიზები ჩატარდა შესაბამისი კიტების (Human Diagnostics, Germany) გამოყენებით:

ალბუმინის Albumin Liquicolor კოლორიმეტრიული ტესტი

<https://www.human.de/products/clinical-chemistry/reagents/proteins/#c2481>

საერთო ქოლესტერინის Cholesterol Liquicolor ფერმენტულ - კოლორიმეტრიული ტესტი ქოლესტერინის განსაზღვრისთვის ლიპიდების გამწმენდი ფაქტორით.

<https://www.human.de/products/clinical-chemistry/reagents/substrates-metabolites/#c2377>

გლუკოზის Glucose Liquicolor ფერმენტულ - კოლორიმეტრიული მეთოდი, დეპროტეინიზაციის გარეშე

<https://www.human.de/products/clinical-chemistry/reagents/substrates-metabolites/#c2462>

მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინი HDL Cholesterol დამლექი და სტანდარტი ჰუმან ქოლესტერინის ტესტი

<https://www.human.de/products/clinical-chemistry/reagents/substrates-metabolites/#c2379>

ტრიგლიცერიდები Triglycerides GPO ტრიგლიცერიდების განმსაზღვრელი ფერმენტული კოლორიმეტრიული მეთოდი ცხიმის გამწმენდი ფაქტორით

<https://www.human.de/products/clinical-chemistry/reagents/substrates-metabolites/#c2387>

კრეატინინი Creatinine Liquicolor ფერმენტულ - კოლორიმეტრიული ტესტი კინეტიკური გაზომვისთვის, დეპროტეინიზაციის გარეშე

<https://www.human.de/products/clinical-chemistry/reagents/substrates-metabolites/#c2378>

შარდოვანა Urea Liquicolor შარდოვანას განმსაზღვრელი ფერმენტული კოლორიმეტრიული ტესტი

<https://www.human.de/products/clinical-chemistry/reagents/substrates-metabolites/#c2388>

ალანინ ამინოტრანსფერაზა GPT(ALAT) ალანინამინოტრანსფერაზას განსაზღვრა კინეტიკური მეთოდით

<https://www.human.de/products/clinical-chemistry/reagents/enzymes/#c2474>

ასპარტატ ამინოტრანსფერაზა GOT(ASAT) ასპარტატამინოტრანსფერაზას განსაზღვრა კინეტიკური მეთოდით

<https://www.human.de/products/clinical-chemistry/reagents/enzymes/#c2473>

გამა - გლუტამილტრანსფერაზას GGT Liquicolor, კოლორიმეტრიული L-y გლუტამილტრანსფერაზას კინეტიკური განსაზღვრა

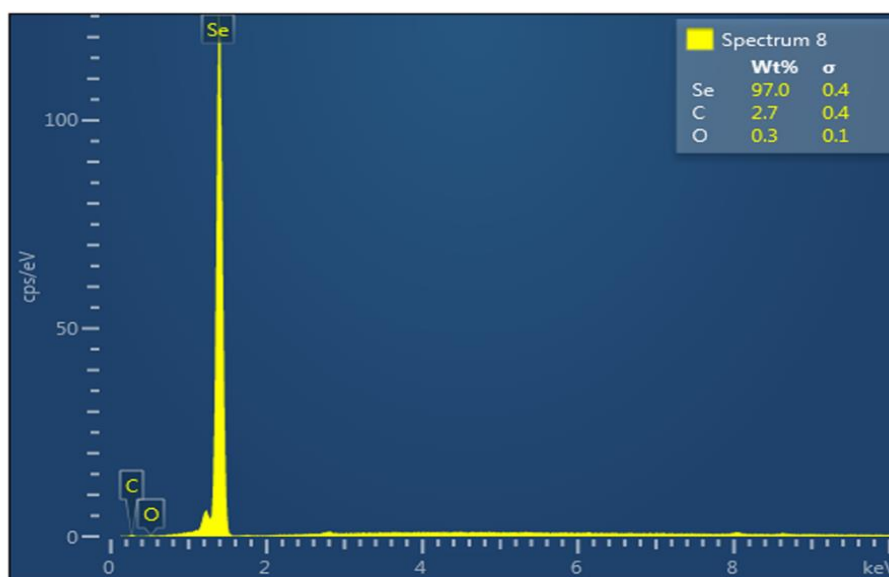
<https://www.human.de/products/clinical-chemistry/reagents/enzymes/#c2472>

ზემოთ აღნიშნული მეთოდების დეტალური განმარტება გთხოვთ იხილოთ დანართებში

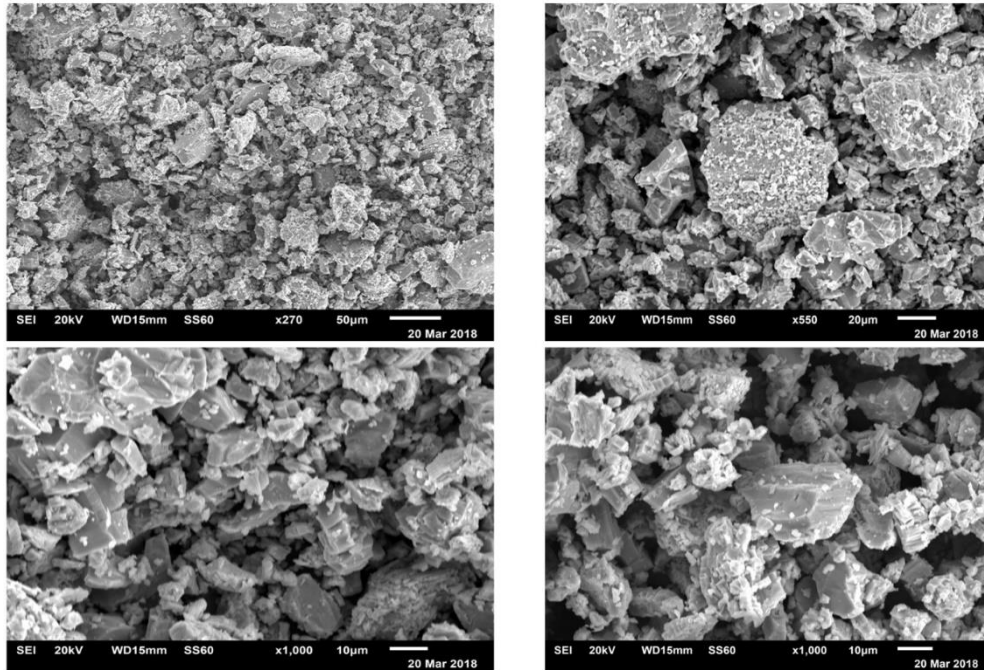
4. კვლევის შედეგები

4.1. სელენის ნაწილაკების დახასიათება

საწყისი სელენის მეტალური ფხვნილი შემოწმებული იქნა JEOL -ის მასკანირებელი ელექტრონული მიკროსკოპით JSM-6510LV. დადასტურდა ნაწილაკების ზომა (50000-80000 ნმ) და ფხვნილში სელენის 97%-იანი შემცველობა (სურ.6, 7).



სურათი 6. სელენის მეტალური ფხვნილის მოლეკულური შემადგენლობის რენტგენოსპექტრულ ანალიზი (97%) JEOL -ის მასკანირებელი ელექტრონული მიკროსკოპი JSM-6510LV

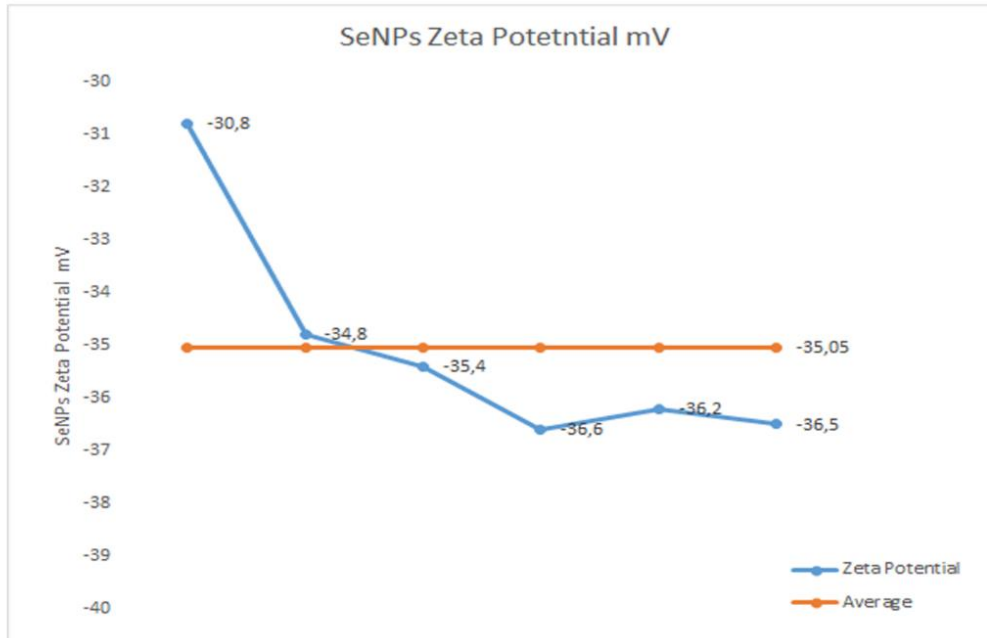


სურათი 7. სელენის სუფთა ფხვნილი(ნატეხები) ზომით 50-80 მიკრომეტრი, JEOL მასკანერებელი ელექტრონული მიკროსკოპი JSM-6510LV

აღნიშნული მეტალური სელენის სველი წესით დაფქვა განხორციელდა ნანოწისქვილში ორმხრივი ბრუნვის მეთოდით, ბრუნვის სიჩქარე 800-900 ბრ/წთ. 3 საათიანი დაფქვის შემდეგ სელენის ნანონაწილაკების ზომა შემცირდა 20 მკმ-დე. (დანართი სურათი 1)

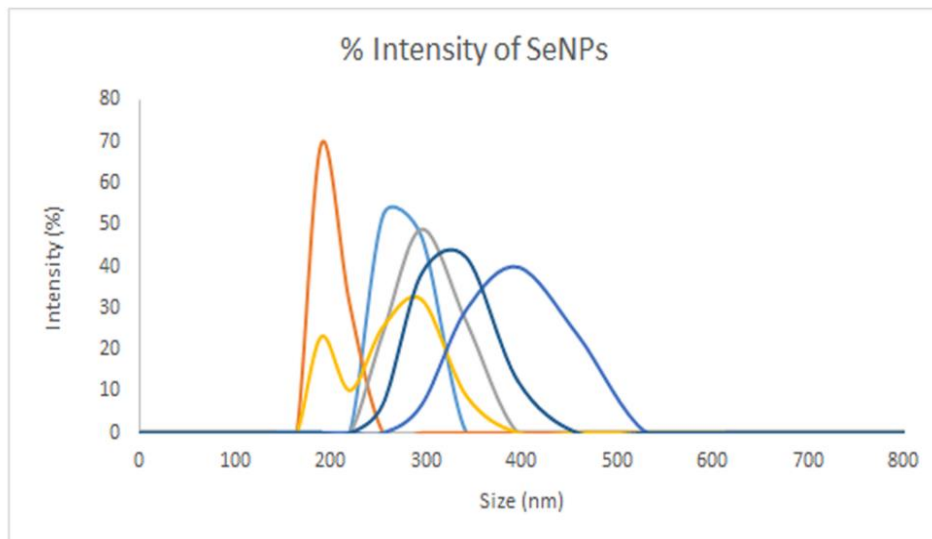
5 საათიანი სველი წესით დაფქვის შემდგომ ბრუნვის შემდეგ აღნიშნული სუსპენზია გამოკვლეული იქნა JEOL -ის JSM-6510LV და Zeiss Ultra 55 მასკანერებელი მიკროსკოპებით. დადგინდა რომ ზომა შემცირდა 5-10 მიკრომეტრამდე (დანართი სურათი 2)

ნანოწისქვილით დაფქვის შემდეგ გამოვიყენეთ მაღალი სიხშირის ულტრაბგერითი ტალღები. 40 მლ სუსპენზიას დაემატა 360 მლ საინექციო წყალი მივიღეთ სელენის 10% სუსპენზია, რომელიც დამუშავებული იქნა მაღალი სიხშირის ულტრაბგერითი გამოსხივებით 400-500W 20 წუთის განმავლობაში. მიღებული სუსპენზიის ზეტა პოტენციალი შეადგენს -35,05 მილივოლტს (სურ. 8).



სურათი 8. სელენის ნანონაწილაკების ზეტა პოტენციალი

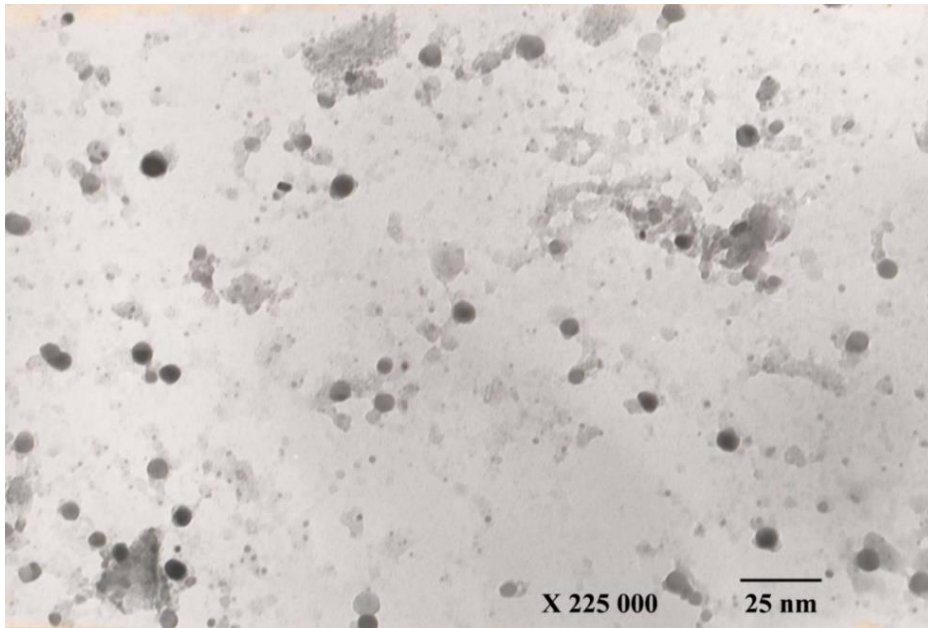
დინამიური შუქის გამფანტავის (Thermo Scientific Nicolet iS50-FT IR) ხელსაწყოზე განისაზღვრა ინანონაწილაკების გაფანტვის მაჩვენებელი (სურ.9)



სურათი 9. სელენის ნანონაწილაკების ზომის გაფანტვის მაჩვენებელი

აღნიშნულ ხსნარზე გაგრძელდა მაღალი სიხშირის ულტრაბგერითი დასხივება 500-1000W 30წუთის განმავლობაში, რის შემდეგაც ნანონაწილაკების ზომა შემცირდა 200-300 ნანომეტრამდე (Zeiss Ultra 55 მასკანერებელი მიკროსკოპი, დანართი სურათი 3)

საბოლოოდ ულტრაბგერითი დასხივება გაგრძელდა 500-1000W-ით 20წუთის(ჯამში 70წუთის) განმავლობაში, მიღებული სუსპენზიის გამოკვლევა ჩატარდა მასკანერებელი მიკროსკოპით JOEL JEM-100SX და დადგინდა რომ სელენის ნანონაწილაკების ზომა 100ნმ-მდეა (სურ.10)



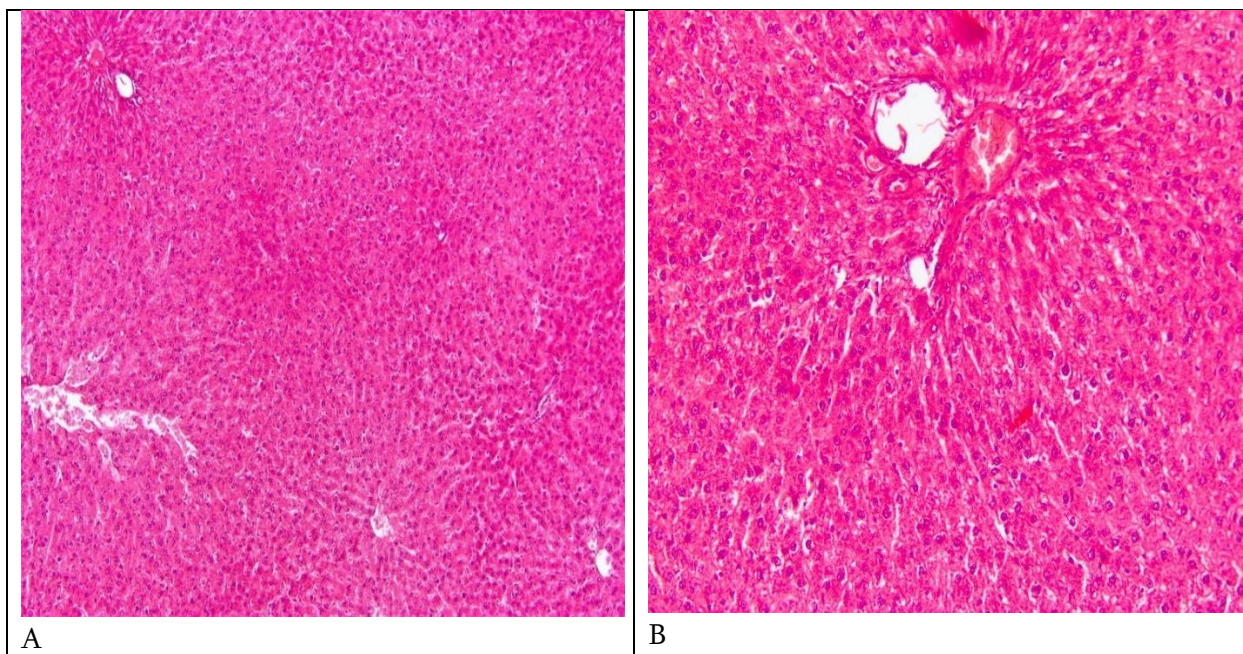
სურათი 10. სელენის ნანონაწილაკების ზომა, მასკანერებელი მიკროსკოპი მასკანერებელი მიკროსკოპით JOEL JEM-100SX

4.2.ვირთაგვების საკონტროლო ჯგუფში ღვიძლის, თირკმლისა და პანკრეასის

ჰისტოლოგიური გამოკვლევისას მიღებული შედეგები

ღვიძლი

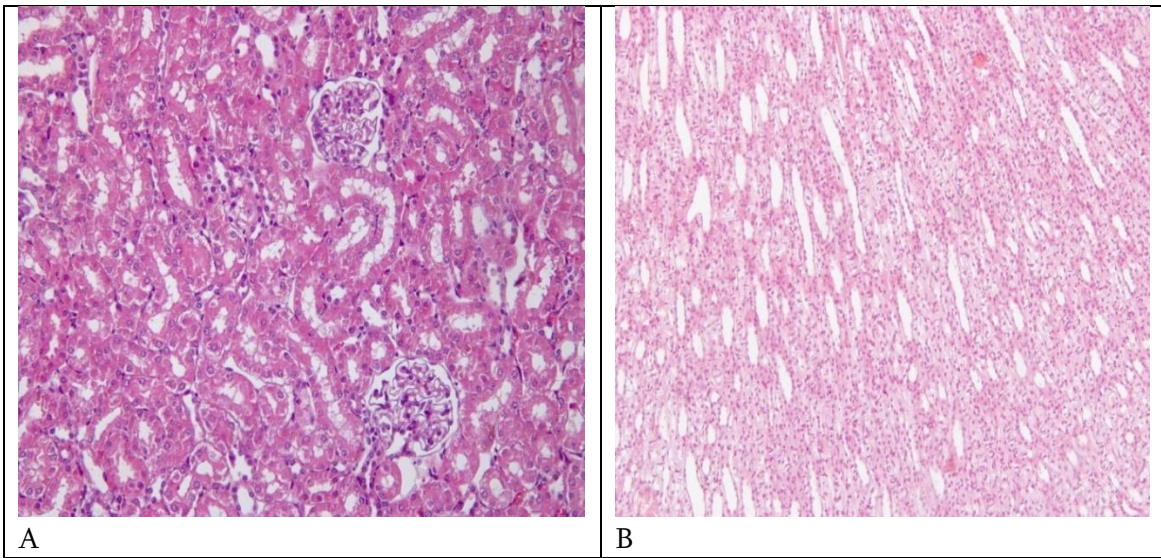
განიჩვეა ღვიძლის კლასიკური ექვსკუთხა (ჰექსაგონური) ფორმის წილაკები, რომელთა ირგვლივ ჩანს პორტული ტრიადები(სურ.11 B), კარის ვენის, ღვიძლის არტერიის ტოტები და ნაღვლის სადინარი, კარგადაა გამოხატული სინუსოიდური კაპილარები, რომლებიც ცენტრში - ღვიძლის ცენტრალურ ვენაში იკრიბება (სურ 11. A). მრავალკუთხა ფორმის ჰეპატოციტებში განიჩვეა ერთი ან ორი ეუქრომატული ბირთვი



სურათი 11. ვირთავების საკონტროლო ჯგუფი. ღვიძლი. H&E
 A ღვიძლის წილაკები (X40); B პორტული ტრიადა (X100)

თირკმელი

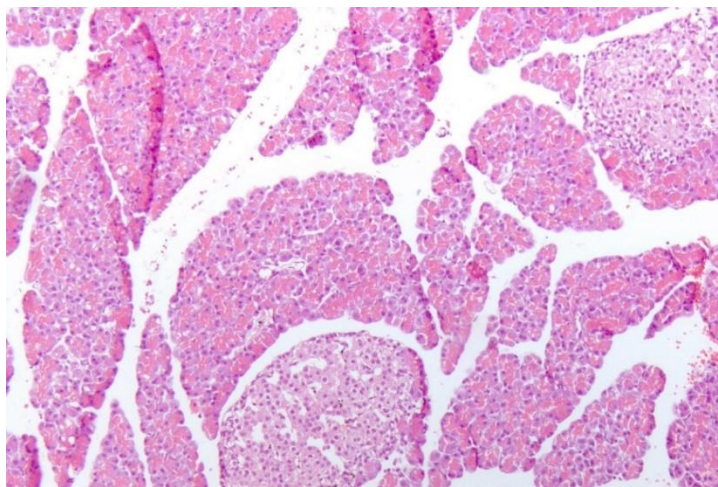
კარგადაა გამოხატული სტრუქტურულ ფუნქციური ერთეული - ნეფრონი. ბოუმანის კაფსულა, კაფსულის ფურცლებს შორის არსებული კაფსულის ღრუ. კარგად განირჩევა აციდოფილური ციტოპლაზმის მქონე ერთშრიანი კუბური ეპითელიუმისგან შემდგარი პროქსიმალური კლაკნილი მილაკები. დისტალური კლაკნილი მილაკების ამომფენი უჯრედები უფრო მცირე ზომისაა, მათი სანათური პროქსიმალური კლაკნილი მილაკების სანათურთან შედარებით უფრო განიერია (სურ. 12A). თირკმლის ტვინოვან ნივთიერებაში ჰენლეს მარყუჟის წვრილი დასწვრივი ტოტი ერთშრიანი ეპითელიუმით არის ამოფენილი და შედარებით ღარიბად იღებება. შემკრები მილაკების ამომფენი ეპითელიუმი კუბური ფორმისა და ასევე სუსტად იღებება. (სურ.12 B)



სურათი 12. ვირთაგვების საკონტროლო ჯგუფი. თირკმელი. H&E
 A (X100) თირკმლის ქერქოვანი ნივთიერება, ბოუმანის კაფსულები.
 B (X40) თირკმლის ტვინოვანი ნივთიერება, შემკრები მილაკები

პანკრეასი

პანკრეასის ეგზოკრინული ნაწილი დაყოფილია პატარა წილაკებად, რომელიც წარმოადგენს ალველურ(აცინურ) ჯირკვლებს. ეს უჯრედები პოლარობით ხასიათდება, სადაც ბირთვი და ენდოპლაზმური ბადე ბაზალურ ნაწილშია მოთავსებული, რაც ბაზოფილიას განაპირობებს, უჯრედების აპიკალურ ნაწილში კი სეკრეციული გრანულები მდებარეობენ. პანკრეასის ენდოკრინულ ნაწილში განირჩევა ლანგერჰანსის კუნძულები, რომლებიც ეგზოკრინულ ნაწილში ნათელი უჯრედების გროვების სახით არის წარმოდგენილი (სურ. 13)



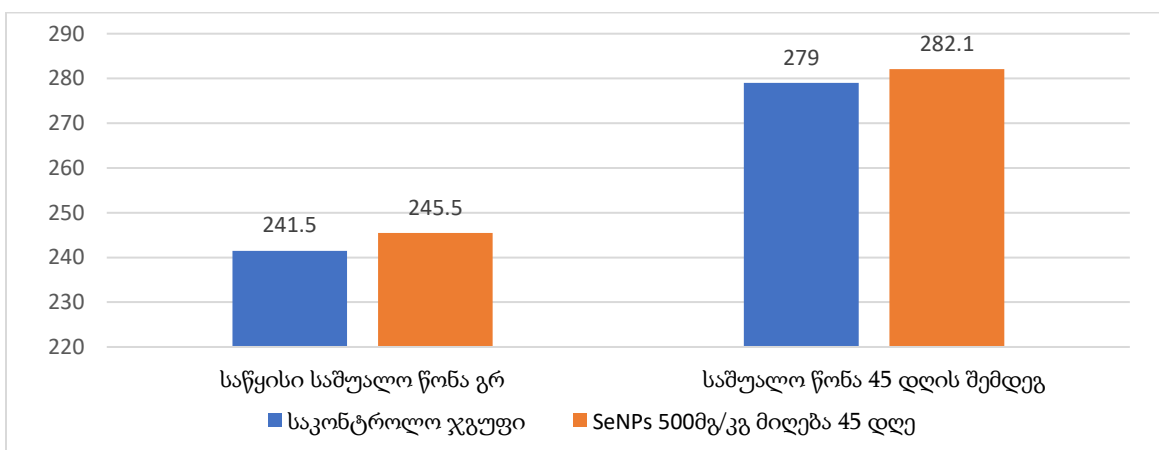
სურათი 13. ვირთაგვების საკონტროლო ჯგუფი. პანკრეასი. H&E (X100)

4.3. ლაბორატორიულ ვირთაგვებზე სელენის ნანონაწილაკების 10% სუსპენზიის გავლენა ბიოქიმიურ და მორფოლოგიურ მაჩვენებლებზე მისი ერთჯერადი და მრავალჯერადი მიღებისას

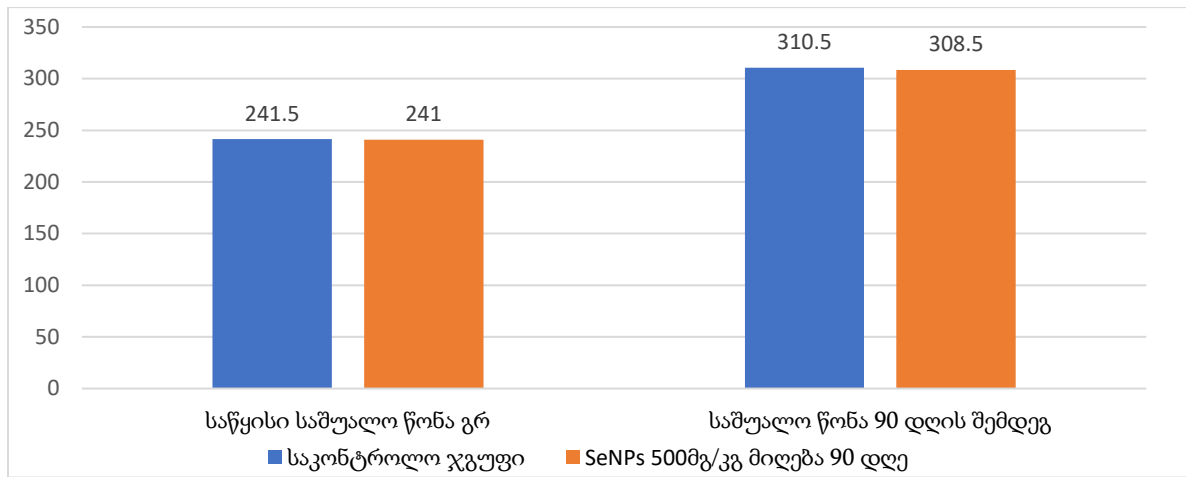
საკვლევი ცხოველების წონა

სელენის ნანონაწილაკების 10% სუსპენზიის გავლენის შესწავლისას მისი ერთჯერადი მიღების დროს, ვირთაგვებზე დაკვირვება გაგრძელდა 7 დღის განმავლობაში. დაკვირვებისას არც ერთი ლეტალური შემთხვევა არ დაფიქსირებულა, არ შეცვლილა ცხოველების წონა.

სელენის ნანონაწილაკების 10% სუსპენზიის გავლენის შესწავლისას მისი მრავალჯერადი მიღების დროს, ვირთაგვებზე დაკვირვება გაგრძელდა 90 დღის განმავლობაში რაც რეკომენდებული არის OECD გაიდლაინის მიხედვით (OECD guideline for testing of chemicals) [356] დაკვირვებისას არც ერთი ვირთაგვის ლეტალობა არ დაფიქსირებულა. ქვემოთ ასახულია საკონტროლო და საკვლევი ვირთაგვების საშუალო წონა სელენის ნანონაწილაკების 10% სუსპენზიის გავლენის შესწავლისას, მრავალჯერადი პერორალური მიღებისას დაწყებისას, 45 და 90 დღის შემდეგ (დიაგრამა 11, 12)



დიაგრამა 11. საკონტროლო და საკვლევი ვირთაგვების საშუალო წონა სელენის ნანონაწილაკების 10% სუსპენზიის გავლენის შესწავლისას მისი მრავალჯერადი მიღების დასაწყისში და 45 დღის შემდეგ



დიაგრამა 12. საკონტროლო და საკვლევი ვირთაგვების საშუალო წონა სელენის ნანონაწილაკების სუსპენზიის გავლენის შესწავლისას მისი მრავალჯერადი მიღების დასაწყისში და 90 დღის შემდეგ

სელენის ნანონაწილაკების ტოქსიურობის შესწავლისას როგორც ერთჯერადი ისე მრავალჯერადი მიღებისას არ დაფიქსირებულა ვირთაგვების ლეტალობა. არც ერთ ვირთაგვას არ ქონია კანის, ბეწვის, თვალების ან ლორწოვანი გარსის ცვლილებები, არ დაფიქსირებულა რესპირატორული, კარდიოვასკულარული აუტონომიური და ცენტრალური ნერვული სისტემის, სომატომოტორული და ქცევითი ცვლილებები.

4.3.1. სელენის ნანონაწილაკების 10% სუსპენზიის გავლენა ბიოქიმიურ და მორფოლოგიურ მაჩვენებლებზე მისი ერთჯერადი მიღებისას

SeNPs 10% სუსპენზიის გავლენის შესწავლისას მისი ერთჯერადი მიღების დროს საკვლევ ჯგუფებს ეძლეოდათ SeNPs სუსპენზია ერთჯერადად 1000მგ/კგ და 5000მგ/კგ. იხილეთ მიღებული სისხლის ბიოქიმიური ანალიზების შედეგები (ცხრილი 4).

	AST U/L	ALT U/L	GGT U/L	CRE A umo I/L	BUN mmol /L	CHOLF mmol/L	TG mm ol/L	HDL mmol/ L	AL B g/L	GLUC mg/dL
საკონტროლო ჯგუფი	223.5±42	85±13	4.2±0.6	31±4	4.6±1.7	1.5±0.1	2.5±0.6	0.8±0.2	42±5	103±8
SeNPs 1000მგ/კგ	257±68*	72±1	3±0.7	39±12	5.5±1.2	1.76±0.2	2.1±1	1.2±0.5*	43±5	104±2
SeNPs 5000მგ/კგ	318±69*	101±29	3.7±1.4	38±12	6.8±1.6	1.39±0.1	3.6±0.1*	0.9±0.2	39±4	110±12

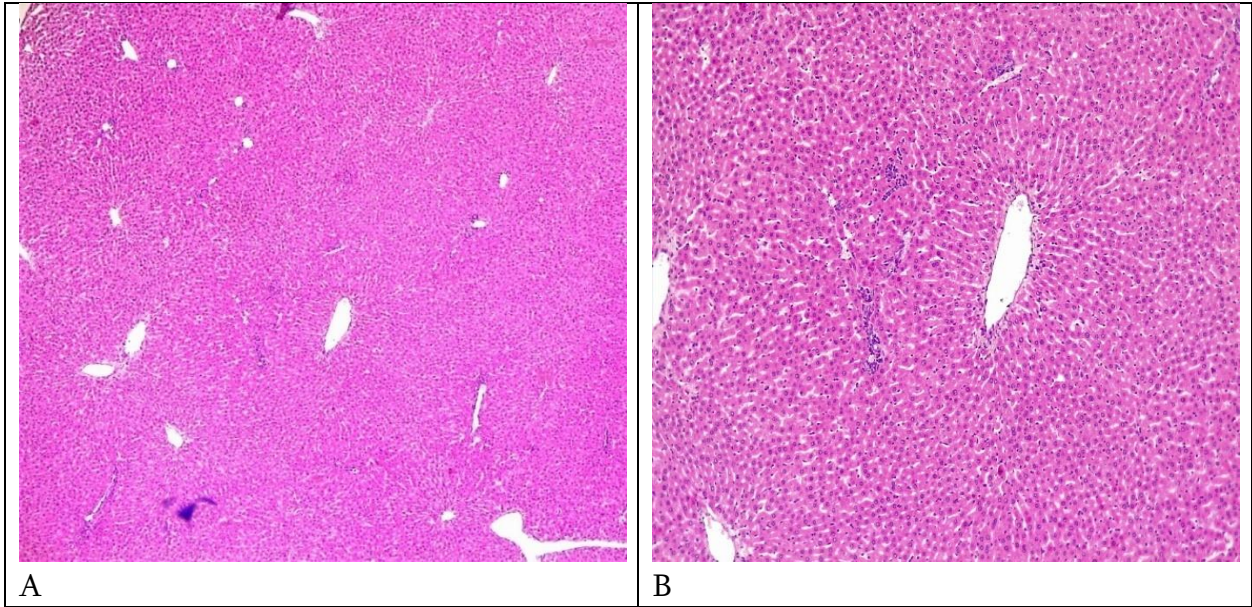
ცხრილი 4. სისხლის ბიოქიმიური პარამეტრები SeNPs ერთჯერადი მიღებისას. შენიშვნა: საშუალო მაჩვენებელი±SD (n=3); *P<0.05 VS საკონტროლო ჯგუფი

ექსპერიმენტის დასრულებისას ვირთაგვების დეკაპიტაციის შემდეგ ჰისტოლოგიური კვლევისათვის აღებულ იქნა სხვადასხვა ორგანოები (ღვიძლი, თირკმელი, პანკრეასი). ჰისტოლოგიურ ანათლებში სელენის ნანონაწილაკები ვლინდება შავი ფერის მცირე ზომის სფერული ნაწილაკების გროვების სახით. ასეთი გროვები ძირითადად გვხვდება სისხლძარღვებსა და პერივასკულურ შემაერთებელ ქსოვილში. პარენქიმატოზულ ორგანოებში (ღვიძლი, თირკმელი, პანკრეასი) სელენის ნანონაწილაკები ასევე ნანახი იქნა ორგანოს პარენქიმაში, თუმცა ისინი მდებარეობს მხოლოდ სისხლძარღვებში, მათ შორის ღვიძლის სინუსოიდებში, თირკმლის გორგლების ფენესტრირებულ კაპილარებსა და პანკრეასის ლანგერჰანსის კუნძულების კაპილარებში. ექსტრა სისხლძარღვოვანი გავრცელება ნანახი არ იქნა. რაც საშუალებას იძლევა დავასკვნათ რომ ის ვერ გადის კაპილარულ ბარიერს, მათ შორის სინუსოიდალური და ფენესტრირებული ტიპის კაპილარების.

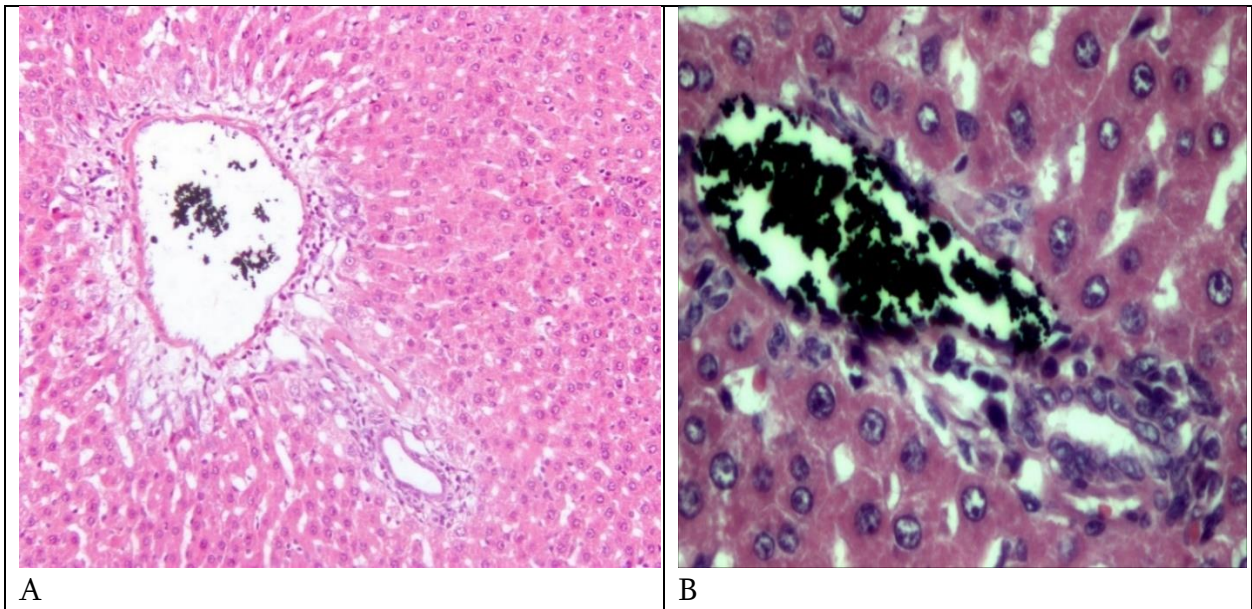
ღვიძლი

სელენის ნანონაწილაკების 10% სუსპენზიის 1000მგ/კგ და 5000მგ/კგ მიღების შემდეგ ღვიძლის წილაკების სტრუქტურა შენარჩუნებულია, ჰისტოლოგიურ პრეპარატებზე ნანახია პოლიგონური ფორმის ეოზინოფულური ციტოპლაზმის მქონე ჰეპატოციტები, რომლებიც შეიცავენ ეუქრომატულ ბირთვს, ჰეპატოციტების გარკვეული ნაწილი ორბირთვიანია, ბირთვებში კარგად გამოხატულია ერთი ან ორი ბირთვაკი.

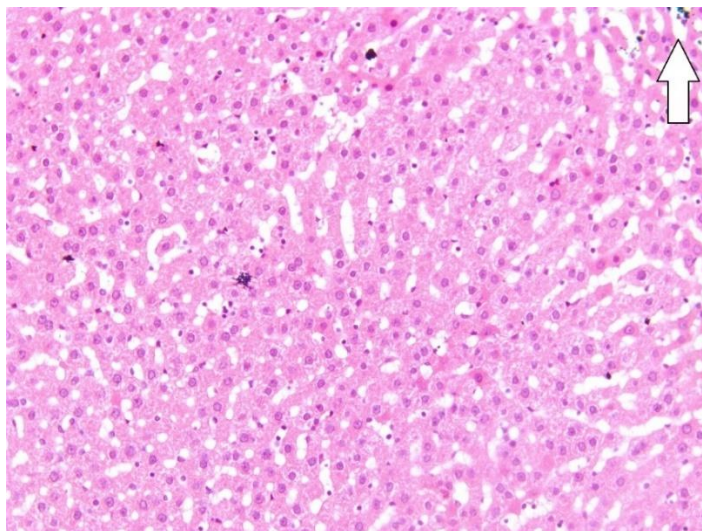
ღვიძლის წილაკების ჰექსაგონალური აგებულება შენარჩუნებულია, ცენტრში იკვეთება ცენტრალური ვენა ხოლო ჰექსაგონის წვეროებზე განლაგებულია პორტული ტრიადაები(ნაღვლის სადინარი, ღვიძლის არტერიის ტოტი და პორტული ვენის ტოტი)(სურ.14). ზოგიერთ პორტულ ტრიადაში პორტული ვენის ტოტსა(წილაკთაშორისი ვენა) და ღვიძლის სინუსოიდებში ჩანს სელენის ნანონაწილაკები რუხი/შავი გროვების სახით (სურ. 15 და 16).



სურათი 14. ღვიძლი. H&E. SeNPs 5000მგ/კგ მიღების შემდეგ A (X40) B (X100)

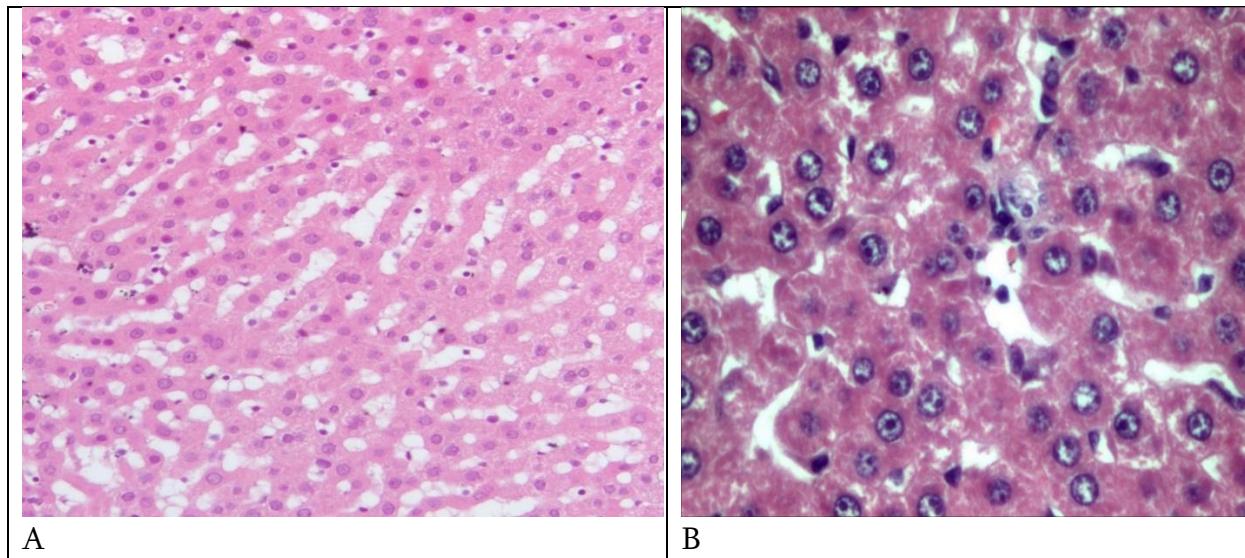


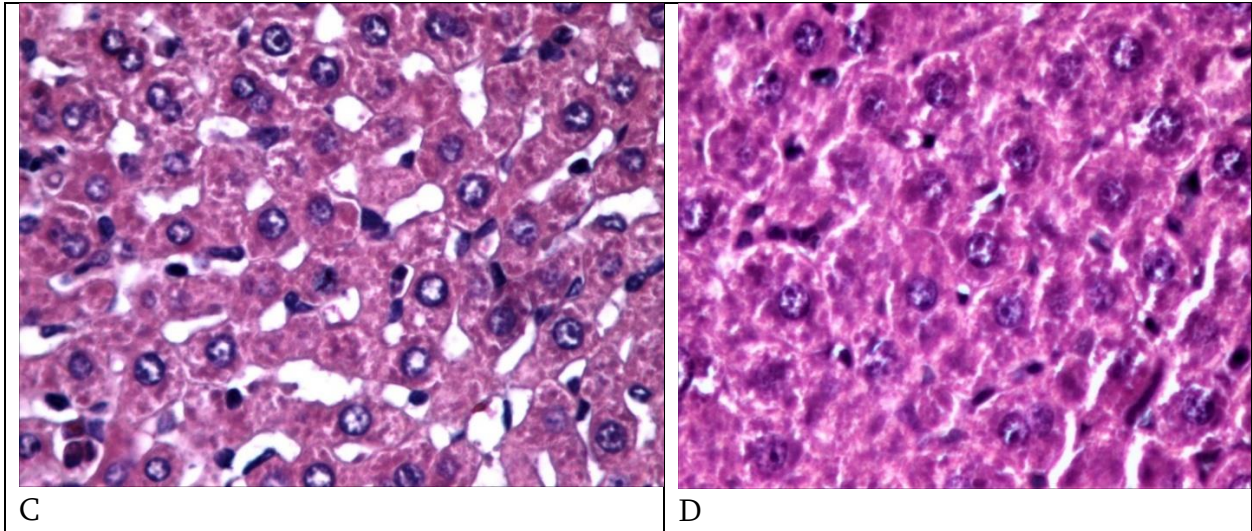
სურათი 15. ღვიძლი. H&E. SeNPs 5000მგ/კგ მიღების შემდეგ პორტული ტრიადა. A: (X250) B: (X400) პორტული ვენის ტოტი და მასში არსებული სელენის გრანულები



სურათი 16. ღვიძლი. H&E. SeNPs 5000მგ/კგ მიღების შემდეგ (X250). სინუსოიდებში არსებული სელენის გრანულები (ისარი)

სელენის ნანონაწილაკების 10% სუსპენზიის ერთჯერადი მიღებისას ზოგიერთ უბანში ღვიძლის სინუსოიდები მცირედ გაგანიერებულია(სურ 17). 10% SeNPsS გავლენის შეფასებისას მისი ერთჯერადი მიღებისას არ არის გამოხატული შემაერთებელი ქსოვილის ჩალაგება(ფიბროზი) ან ჰეპატოციტების მწვავე ნეკროზი.

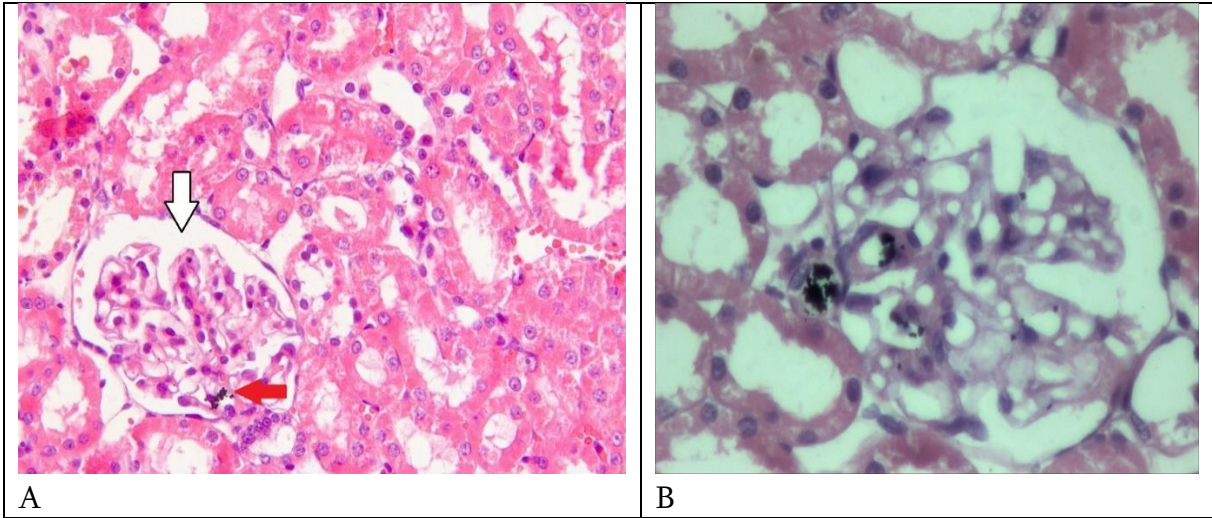




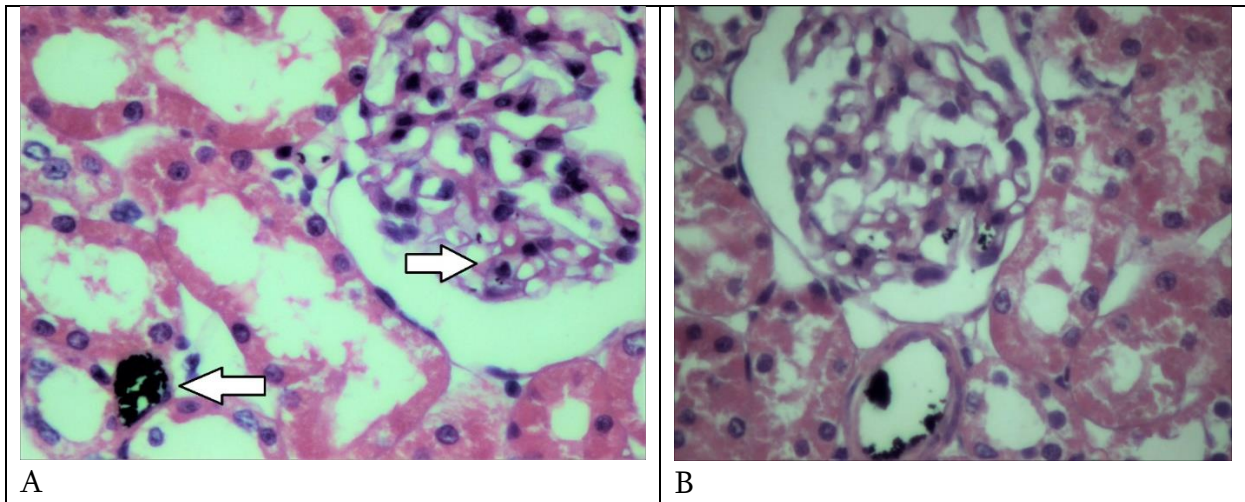
სურათი 17. სელენის ნანონაწილაკების 10% სუსპენზიის ერთჯერადი მიღება. ღვიძლი. H&E.
 A: SeNPs 5000მგ/კგ მიღების შემდეგ (X250) მცირედ გაგანიერებული სინუსოიდები.
 B და C: ღვიძლი SeNPs 5000მგ/კგ მიღების შემდეგ (X400) მცირედ გაგანიერებული სინუსოიდები.
 D: SeNPs 1000მგ/კგ მიღების შემდეგ გაგანიერებული სინუსოიდები

თირკმელი

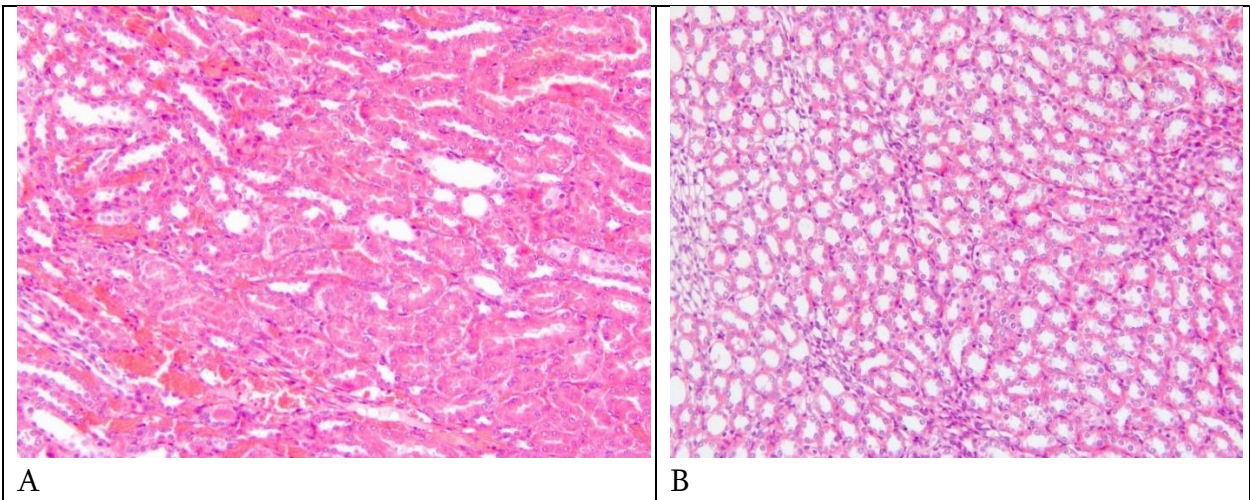
თირკმელის ჰისტოლოგიური გამოკვლევისას კარგად ჩანს მისი სტრუქტურულ ფუნქციური ერთეული - ნეფრონი რომელშიც განირჩევა თირკმლის გლომერულები და მილაკოვანი სისტემა. განირჩევა მომტანი და გამომტანი არტერიოლები, კაპილარული გორგალი და ორშრიანი - ბოუმანის კაფსულა. ჩანს მცირედ გაგანიერებული კაფსულის დრუ (სურ. 18) რომელიც ბოუმანის კაფსულის ფურცლებს(ვისცერული და პარისეულ) შორისაა მოქცეული. მომტან არტერიოლებსა და თვითონ ბოუმანის კაფსულის სისხლძარღვებში (სურ. 18 და 19) ჩანს სელენის ნანონაწილაკები შავი ფერის გროვების სახით. აღსანიშნავია რომ სელენის ნანონაწილაკების გრანულები არ ჩანს არც პროქსიმალურ და არც დისტალურ კლაკნილ და არც შემკრებ მილაკებში (სურ 19 და 20).



სურათი 18. თირკმელი. H&E. SeNPs 5000მგ/კგ მიღების შემდეგ; A (X200) B (X300). მცირედ გაფართოებული კაფსულის ღრუ (თეთრი ისარი). სელენის ნანონაწილაკების გროვები (წითელი ისარი)



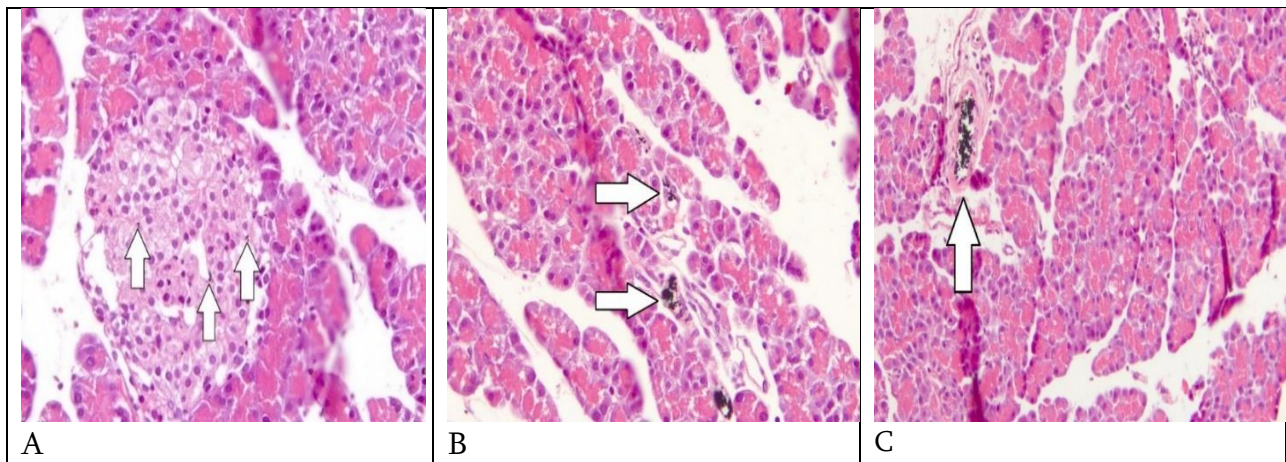
სურათი 19. თირკმელი. H&E. SeNPs 5000მგ/კგ მიღების შემდეგ, A, B (X300). სელენის ნანონაწილაკების გროვები (თეთრი ისარი)



სურათი 20. თირკმელი. H&E. SeNPs 5000მგ/კგ მიღების შემდეგ A, B (X200). A თირკმლის ქერქოვანი ნივთიერება პროქსიმალური და დისტალური კლავნილი მილაკები. B თირკმლის ტვინოვანი ნივთიერება

პანკრეასი

სელენის ნანონაწილაკების 10% სუსპენზიის ტოქსიურობის დადგენისას ერთჯერადი მიღების შემდგომ ჰისტოლოგიური გამოკვლევისას ჩანს პანკრეასის ეგზოკრინული ალვეოლურ აცინური ჯირკვალი. უჯრედები ხასიათდებიან მკვეთრი პოლარობით- ბირთვი განლაგებული ბაზალურ ნაწილში, აპიკალურ ნაწილში კი სეკრეციული გრანულები მდებარეობს. კარგად ჩანს პანკრეასის ენდოკრინული ნაწილი - ლანგერჰანსის კუნძულები, რომლებიც ეგზოკრინულ ნაწილებს შორის ჯგუფების სახით არის განლაგებული. კუნძულები ნათელი პოლიგონური ან მრგვალი უჯრედებისგან შედგება. ლანგერჰანსის კუნძულებში ისევე როგორც არტერიოლებსა და კაპილარებში ჩანს საკვლევი სუსპენზია შავი გროვების სახით (სურ: 21)



სურათი 21. A - პანკრეასი. H&E. SeNPs 5000მგ/კგ (X300), საკვლევი სუსპენზია (თეთრი ისარი). B და C - პანკრეასი SeNPs 5000მგ/კგ (X300), საკვლევი სუსპენზია კაპილარებსა(B) და არტერიოლაში(C) თეთრი ისრებით

4.3.2. სელენის ნანონაწილაკების 10% სუსპენზიის გავლენა ბიოქიმიურ და მორფოლოგიურ მაჩვენებლებზე მისი მრავალჯერადი მიღებისას

SeNPs 10% სუსპენზიის გავლენის შეფასებისას მისი მრავალჯერადი მიღებისას საკვლევ ჯგუფებს ეძლეოდათ SeNPs 10% სუსპენზია პერორალურად ყოველდღიურად 500მგ/კგ ოდენობით 45 და 90 დღის განმავლობაში. იხილეთ მიღებული სისხლის ბიოქიმიური ანალიზების შედეგები (ცხრილი 5).

	AST U/L	ALT) U/L	GGT U/L	CREA umol/L	BUN mmol /L	CHO LF mmol/ L	TG mmol/ L	HDL mmol/ L	ALB g/L	GLU C mg/d L
საკონტროლო ჯგუფი	223.5± 42	85±1 3	4.2±0 .6	31±4	4.6±1 .7	1.5±0. 1	2.5±0. 6	0.8±0. 2	42±5	103± 8
SeNPs 500მგ/კგ დღე 45	214±29	66±6 *	3±0.3 *	30±6	7.0±1 .8	1.5±0. 3	2.3±0. 4	1.2±0. 2*	45±3	104± 10
SeNPs 500მგ/კგ დღე 90	220±28	86±1 1	2±0.9 *	35.5±5	3.7±1 .6	1.4±0. 04	5.4±0. 2*	1.03±0 .2	47±2 *	97±1 2

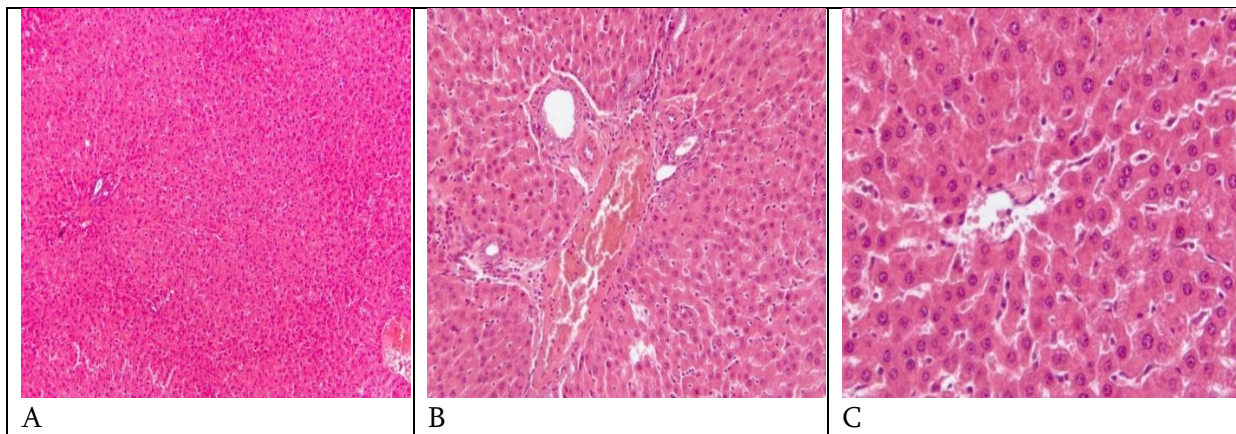
ცხრილი 5. სისხლის ბიოქიმიური პარამეტრები SeNPs 10% სუსპენზიის მრავალჯერადი მიღებისას. შენიშვნა: საშუალო მაჩვენებელი±SD (n=10); *P<0.05 VS საკონტროლო ჯგუფი

ღვიძლი

ღვიძლის წილაკოვანი სტრუქტურა შენარჩუნებულია, კარგადაა გამოხატული ეოზინოფილური ჰეპატოციტები ეუქრომატული ბირთვებით, ჩანს ასევე ორბირთვიანია ჰეპატოციტები, ისახება ერთი ან ორი ბირთვაკი.

ღვიძლის წილაკების ჰექსაგონური აგებულება შენარჩუნებულია, ცენტრში ჩანს ცენტრალური ვენა, წვეროებზე განლაგებულია პორტული ტრიადა(ნაღვლის სადინარი, ღვიძლის არტერიის ტოტი და პორტული ვენის ტოტი)(სურ. 22).

პორტულ ტრიადაში პორტული ვენის ტოტსა(წილაკთაშორისი ვენა) და ღვიძლის სინუსოიდებში/სინუსოიდალურ კაპილარებში სელენის ნანონაწილაკების საკვლევი სუსპენზია არ ჩანს (სურ. 22). ასევე აღსანიშნავია რომ არ იკვეთება სინუსოიდების გაგანიერება რაც აღინიშნებოდა SeNPs ერთჯერადი მიღებისას



სურათი 22. სელენის ნანონაწილაკების 10% სუსპენზიის მრავალჯერადი მიღება. ღვიძლი. H&E

A: ღვიძლი SeNPs 10% სუსპენზიის 500მგ/კგ 90 დღიანი მრავალჯერადი მიღების შემდეგ (X100) ღვიძლის კლასიკური წილაკები

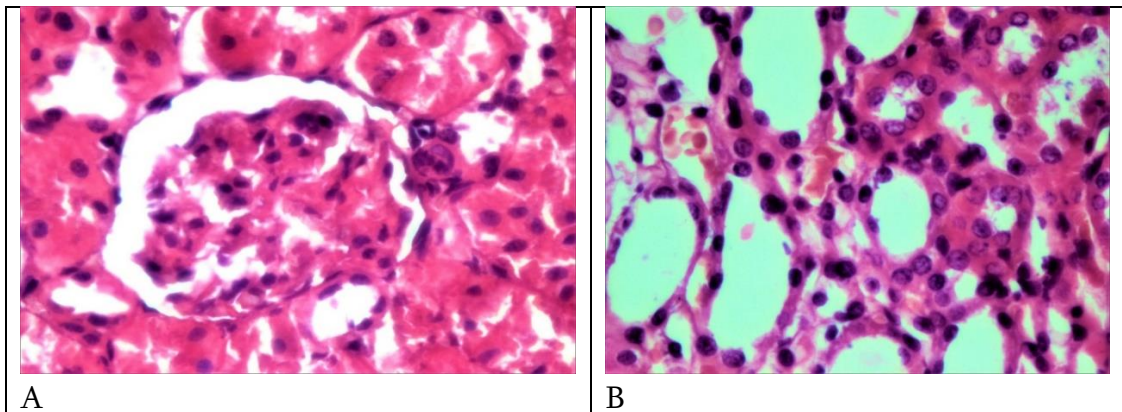
B: ღვიძლი SeNPs 10% სუსპენზიის 500მგ/კგ 90 დღიანი მრავალჯერადი მიღების შემდეგ (X300) პორტული ტრიადა, კარგად ჩანს ღვიძლის სინუსოიდები

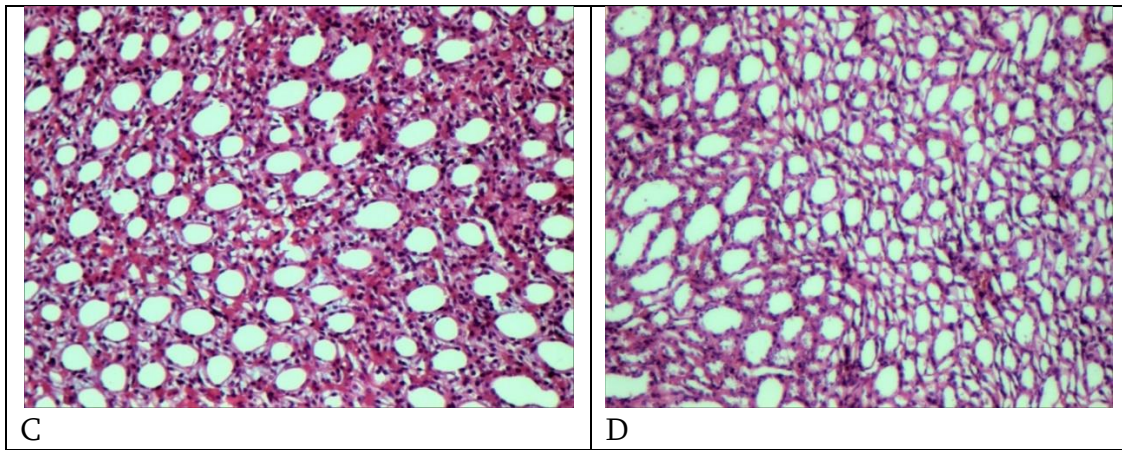
C: ღვიძლი SeNPs 10% სუსპენზიის 500მგ/კგ 90 დღიანი მრავალჯერადი მიღების შემდეგ (X400) ცენტრალური ვენა, კარგად ჩანს ღვიძლის სინუსოიდები

სელენის ნანონაწილაკების 10% სუსპენზიის გავლენის შესწავლისას, მისი მრავალჯერადი მიღების შემდგომ (SeNPs 500მგ/კგ 90 დღე) ღვიძლის ჰისტოლოგიური შესწავლისას არ აღინიშნება მისი ფიბროზი ან ვაკუოლიზაცია, არ ისახება ცხიმოვანი დისტროფია.

თირკმელი

თირკმელის მორფოლოგიური კვლევისას ნეფრონში განირჩევა თირკმლის სხეულაკი და მილაკოვანი სისტემა. თირკმლის სხეულაკში განირჩევა მომტანი და გამომტანი არტერიოლები, ჩანს ბოუმანის კაფულა, მცირედ გაგნიერებული კაფსულის ღრუ (სურ 11) მომტან არტერიოლებსა და თვითონ ბოუმანის კაფსულის სისხლძარღვებში საკვლევი სუსპენზია შავი ფერის გროვების სახით არ განირჩევა SeNPs 10% სუსპენზიის ტოქსიურობის შესწავლისას მისი ერთჯერადი მიღებისგან განსხვავებით. სელენის ნანონაწილაკების გრანულები არ ჩანს არც პროქსიმალურ და დისტალურ კლაკნილ და შემკრებ მილაკებში (სურ. 23)





სურათი 23. სელენის ნანონაწილაკების 10% სუსპენზიის მრავალჯერადი მიღება. თირკმელი. H&E

A: თირკმელი SeNPs 10% სუსპენზია 500მგ/კგ 90 დღიანი მრავალჯერადი მიღების შემდეგ (X400) თირკმლის ქერქოვანი ნივთიერება - ბოლმანის კაფსულა

B: თირკმელი SeNPs 10% სუსპენზია 500მგ/კგ 90 დღიანი მრავალჯერადი მიღების შემდეგ (X400) თირკმლის ქერქოვანი ნივთიერება პროქსიმალური და დისტალური კლაკნილი მილაკები

C: თირკმელი SeNPs 10% სუსპენზია 500მგ/კგ 90 დღიანი მრავალჯერადი მიღების შემდეგ (X200) თირკმლის ტვინოვანი ნივთიერება შემკრები მილაკები

D: (X200) თირკმელი SeNPs 10% სუსპენზია 500მგ/კგ 45 დღიანი მრავალჯერადი მიღების შემდეგ თირკმლის ტვინოვანი ნივთიერება შემკრები მილაკები

პანკრეასი

სელენის ნანონაწილაკების 10% სუსპენზიის ტოქსიურობის დადგენისას მისი მრავალჯერადი მიღების შემდგომ პანკრეასის ჰისტოლოგიური გამოკვლევისას არც ეგზოკრინულ და არც ენდოკრინულ ნაწილში ცვლილებები არ დაფიქსირებულა.

4.4. შაქრიანი დიაბეტით დასნებოვნებული ვირთაგვების სელენის ნანონაწილაკების 10% სუსპენზიით მონო და კომბინირებული მკურნალობის შედეგები

4.4.1. შაქრიანი დიაბეტით დასნებოვნებული ვირთაგვების სელენის ნანონაწილაკების 10% სუსპენზიითა და ინსულინით მონო და კომბინირებული მკურნალობისას მიღებული ბიოქიმიური კვლევის შედეგები

შაქრიანი დიაბეტით დასნებოვნებულ ვირთაგვებში სელენის ნაწილობრივი დონის 10% სუსპენზიით მონო და კომბინირებული მკურნალობისას ჩატარდა შემდეგი ბიოქიმიური კვლევები (ცხრილი 6, 7; დიაგრამა 13)

	AST U/L	ALT U/L	CREA umol/L	BUN mmol/L	CHOLF mmol/L	TG mmol/L	ALB g/L	HDLF mmol/L
საკონტროლო ჯგუფი	223.5±42	85±12	31±4	4.6±1.7	1.5±0.1	2.5±0.6	42±4	0.9±1
DM + Se	192±17	82±18	30,2±13	5,3±5,2	2,1±0,3	9,3±1*	36±2*	1.4±0.6
DM+Se+Ins	207±24	86±14	29±11	4.5±3.2	2,1±0,8	8,9±0,8*	44±3	1.5±1
DM+Ins	194±27	87±16	31±13	4,3±1,7	1,4±0,3	9,2±1.8*	40±4	0.8±0.2
DM	371±37*	142±33*	64,3±5*	9.6±0.8*	3,4±0.9*	19,3±7*	28±4*	0.6±0.1*

ცხრილი 6. ბიოქიმიური მაჩვენებლები შაქრიანი დიაბეტით დასნებოვნებული ვირთაგვების სელენით მონო და კომბინირებული მკურნალობის შემდგომ.

საშუალო მაჩვენებელი±SD (n=5); *P<0.05 VS საკონტროლო ჯგუფი.

DM+Se შაქრიანი დიაბეტით დასნებოვნებული ვირთაგვები იმყოფებიან მხოლოდ სელენის ნაწილობრივით მკურნალობაზე.

DM+Se+Ins შაქრიანი დიაბეტით დასნებოვნებული ვირთაგვები იმყოფებიან სელენის ნაწილობრივისა და ინსულინის ინექციის კომბინირებულ მკურნალობაზე.

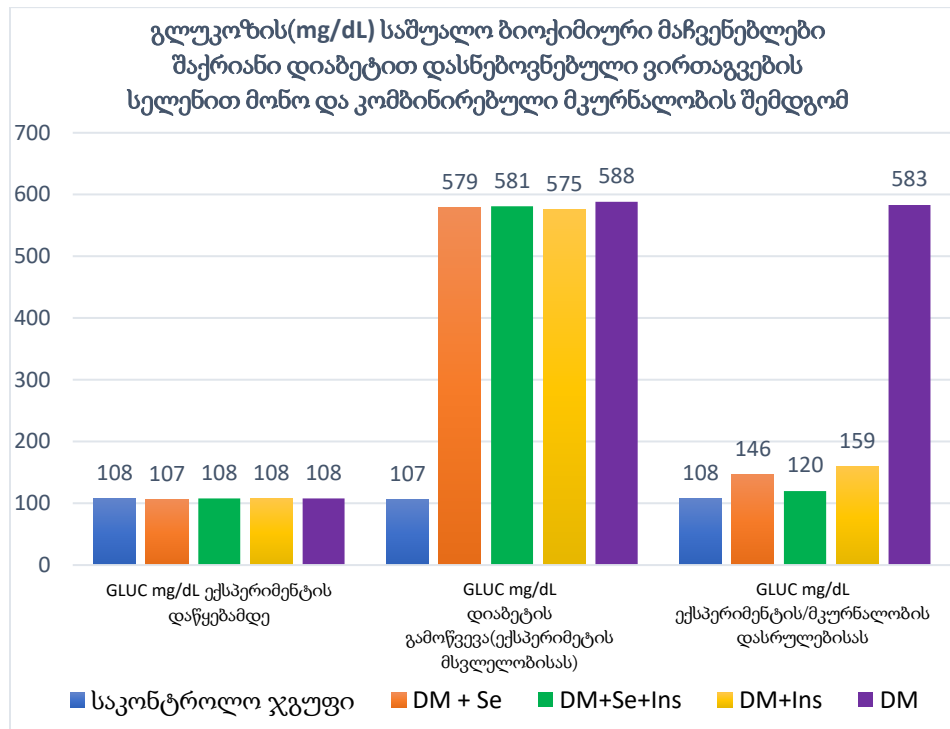
DM+Ins დიაბეტით დასნებოვნებული ვირთაგვები იმყოფებიან მხოლოდ ინსულინის ინექციურ მკურნალობაზე.

DM დიაბეტით დასნებოვნებული ვირთაგვები არ იმყოფებიან არანაირ მკურნალობაზე

	GLUC mg/dL ექსპერიმენტის დაწყებამდე	GLUC mg/dL დიაბეტის გამოწვევა(ექსპერიმენტის მსვლელობისას)	GLUC mg/dL ექსპერიმენტის/მკურნალობის დასრულებისას
საკონტროლო ჯგუფი	108±5	107±6	108±7
DM + Se	107±5	579±27*	146±11*
DM+Se+Ins	108±6	581±25*	120±10
DM+Ins	108±7	575±33*	159±6*
DM	108±4	588±25*	583±25*

ცხრილი 7. გლუკოზის საშუალო ბიოქიმიური მაჩვენებლები შაქრიანი დიაბეტით დასნებოვნებული ვირთაგვების სელენით მონო და კომბინირებული მკურნალობის შემდგომ.

საშუალო მაჩვენებელი±SD (n=5); *P<0.05 VS საკონტროლო ჯგუფი



დიაგრამა 13. გლუკოზის(mg/dL) საშუალო ბიოქიმიური მაჩვენებლები შაქრიანი დიაბეტით დასნებოვნებული ვირთაგვების სელენით მონო და კომბინირებული მკურნალობის შემდგომ

DM+Se შაქრიანი დიაბეტით დასნებოვნებული ვირთაგვები იმყოფებიან მხოლოდ სელენის ნანონაწილაკების 10% სუსპენზიით მკურნალობაზე

DM+Se+Ins შაქრიანი დიაბეტით დასნებოვნებული ვირთაგვები იმყოფებიან სელენის ნანონაწილაკების 10% სუსპენზიითა და ინსულინის ინექციის კომბინირებულ მკურნალობაზე

DM+Ins დიაბეტით დასნებოვნებული ვირთაგვები იმყოფებიან მხოლოდ ინსულინის ინექციურ მკურნალობაზე

DM დიაბეტით დასნებოვნებული ვირთაგვები არ იმყოფებიან არანაირ მკურნალობაზე

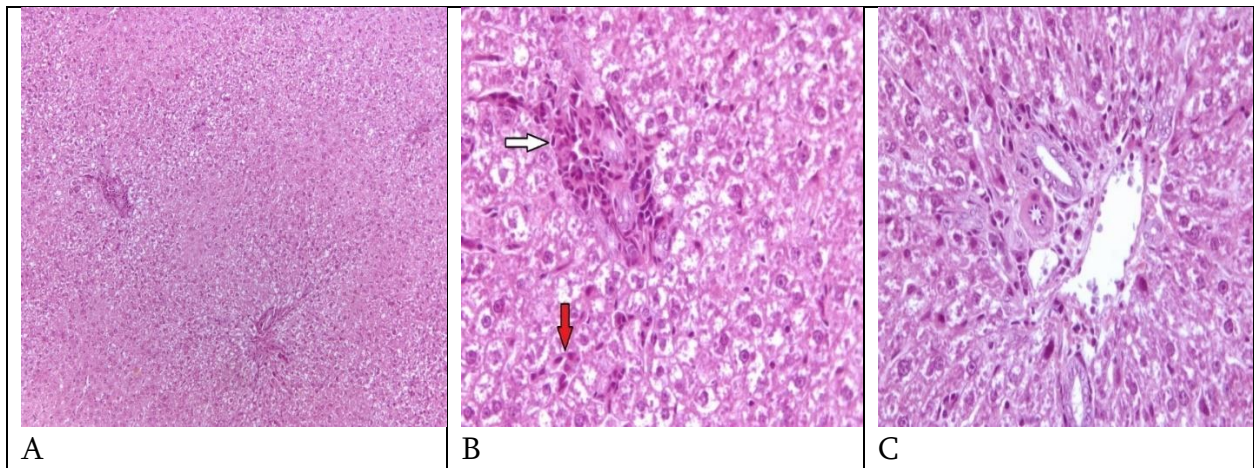
4.4.2. შაქრიანი დიაბეტით დასნებოვნებული ვირთაგვების სელენის ნანონაწილაკების 10% სუსპენზიითა და ინსულინით მონო და კომბინირებული მკურნალობისას მიღებული მორფოლოგიური შედეგები

შაქრიანი დიაბეტით დასნებოვნებულ ვირთაგვებში სელენის ნანონაწილაკების 10% სუსპენზიით მონო და კომბინირებული მკურნალობისას მიღებული ღვიძლის, თირკმლისა და პანკრეასის მორფოლოგიური კვლევა.

ჯგუფი DM: დიაბეტით დასნებოვნებული ვირთაგვები

ღვიძლი

ღვიძლის არქიტექტონიკა დარღვეულია. ჰექსაგონური სტრუქტურა კარგად არ იკვეთება, არ არის ნათელი დემარკაცია ჰექსაგონებს შორის. ჰეპატოციტების ციტოპლაზმა გრანულარული აღინიშნება მკვეთრად გამოხატული ვაკუოლიზაცია და ანთებითი(ლიმფოციტური) ინფილტრაცია. მომატებულია კუფფერის უჯრედების რაოდენობა. ინფილტრაცია გვხვდება როგორც ტრიადის (სურ. 24 C) ასევე ცენტრალური ვენის გარშემო. (სურ.24)



სურათი 24. DM-ით დაავადებული ვირთაგვები. ღვიძლი. H&E.

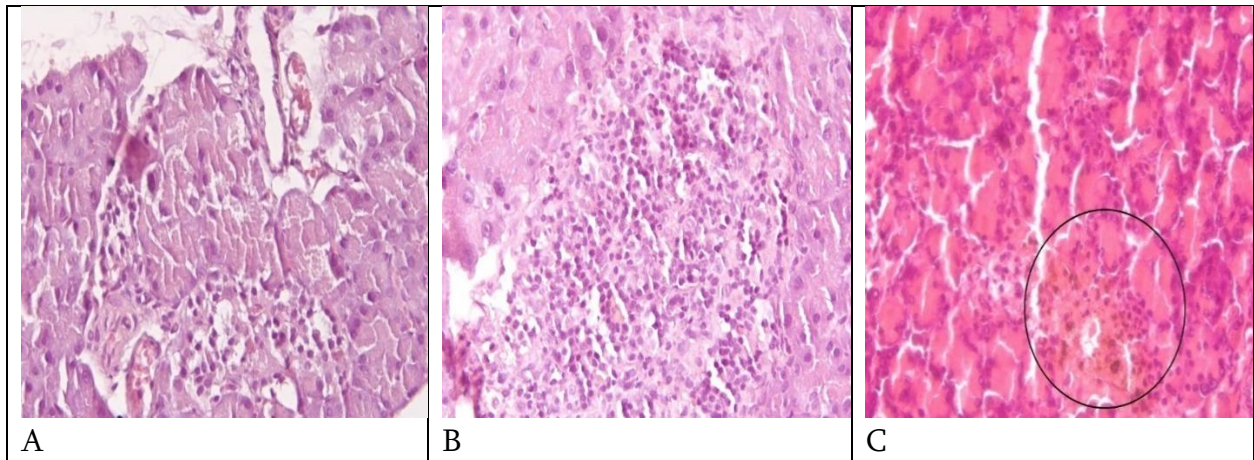
A (X100) ჰეპატოციტები წვრილმარცვლოვანი, დარღვეული ღვიძლის არქიტექტონიკა.

B(X400) თეთრი ისრით მითითებულია ნაღვლის სადინრების მიდამოში მკვეთრად გამოხატული ანთებითი ინფილტრაცია, წითელი ისრით მითითებული კუფფერის უჯრედები, მკვეთრად გამოხატულია ვაკუოლიზაცია.

C(X400) ანთებითი ინფილტრაცია აღინიშნება პორტული ტრიადის მიდამოშიც, მკვეთრად გამოხატულია ვაკუოლიზაცია

პანკრეასი

ეგზოკრინულ პანკრეასში ცვლილებები არ იქნა ნანახი. ენდოკრინულ კუნძულებში პანკრეასში ჩანს ნარჩენი ლანგერჰანსის კუნძულები რომლებიც განიცდიან ნეკროზს(სურ.25 A, B), რომელთა გარშემოც შეინიშნება სიდეროფაგებით ინფილტრაცია (სურ.25 C)



სურათი 25. DM-ით დაავადებული ვირთავგები, პანკრეასი. H&E. A, B, C (X400).

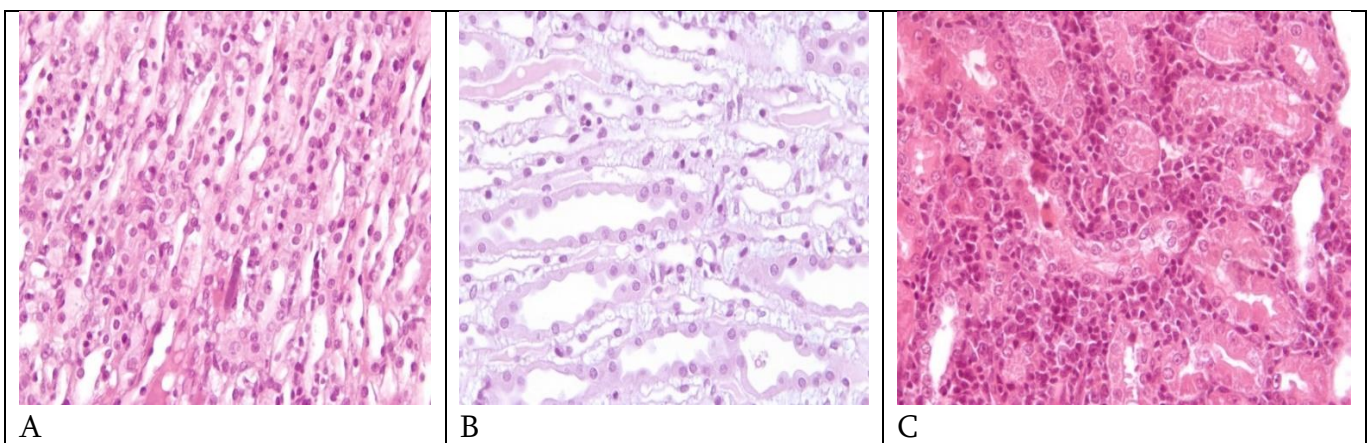
A: ლანგერჰანსის კუნძულები დანეკროზებულია, აღინიშნება ანთებითი ინფილტრაცია.

B: ლანგერჰანსის კუნძული, აღინიშნება მკვეთრი ანთებითი ინფილტრაცია.

C: დანეკროზებული ლანგერჰანსის კუნძული, წრეში აღინიშნება სიდეროფაგები

თირკმელი

აღინიშნება მკვეთრად გამოხატული ანთებითი ინფილტრაცია, ინტერსტიციუმის შეშუპება. თირკმლის გორგლები შეჭმუხნულია შეშუპებული ინტერსტიციუმის კომპრესიის გამო, გორგლოვან კაპილარებში ჩანს “სლაჯირებული” ერითროციტები. სადინრებში მასიურად ჩანს ჰემოსიდერინი, კაპილარები დილატირებულია (სურ. 26, 27). თირკმლის ინტერსტიციუმში ჩანს ცილოვანი კომპონენტები (სურ. 28)

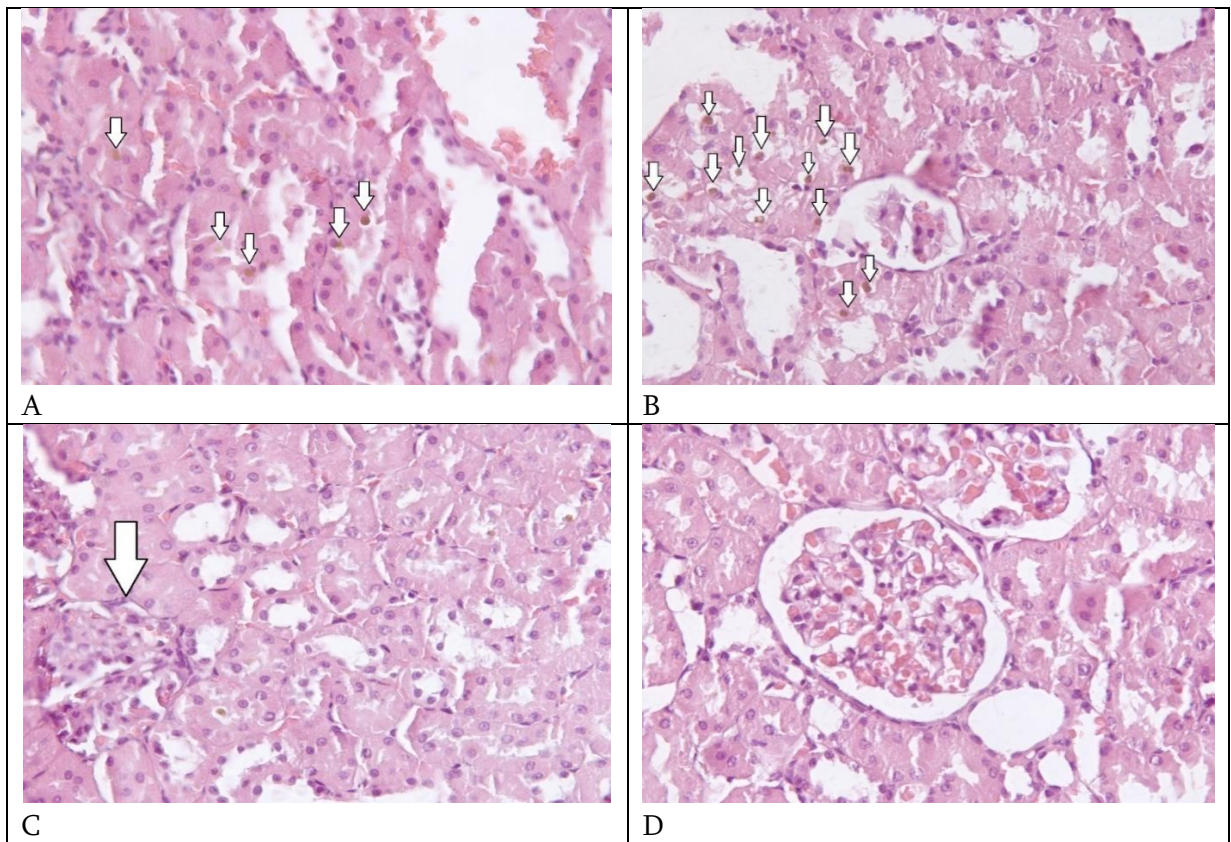


სურათი 26. DM-ით დაავადებული ვირთავგები, თირკმელი. H&E.

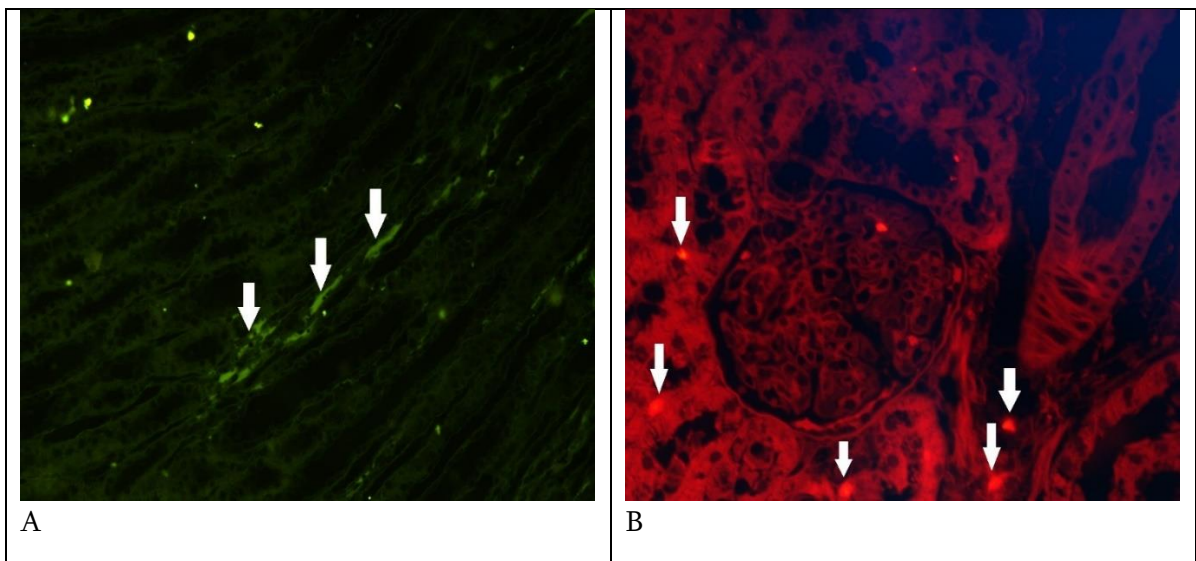
A: შემკრები მილაკები მკვეთრად შეშუპებულია (X200).

B: მკვეთრად გამოხატული ინტერსტიციუმის შეშუპება (X400).

C: თირკმლის ქერქოვანი ნივთიერება. მკვეთრად გამოხატული ანთებითი ინფილტრაცია (X200)



სურათი 27. DM-ით დაავადებული ვირთაგვები, თირკმელი (X400). H&E.
 A და B: თირკმლის სადინრები დიდი რაოდენობით ჰემოსიდერინი (ისარი).
 C: მკვეთრად შეჭმუხნილი თირკმლის გორგალი(ისარი), მკვეთრად დილატირებული კაპილარები.
 D: კაპილარები გაფართოებული, გლომერულები შეჭმუხნილი, ჩანს ერითროციტების სტაზი

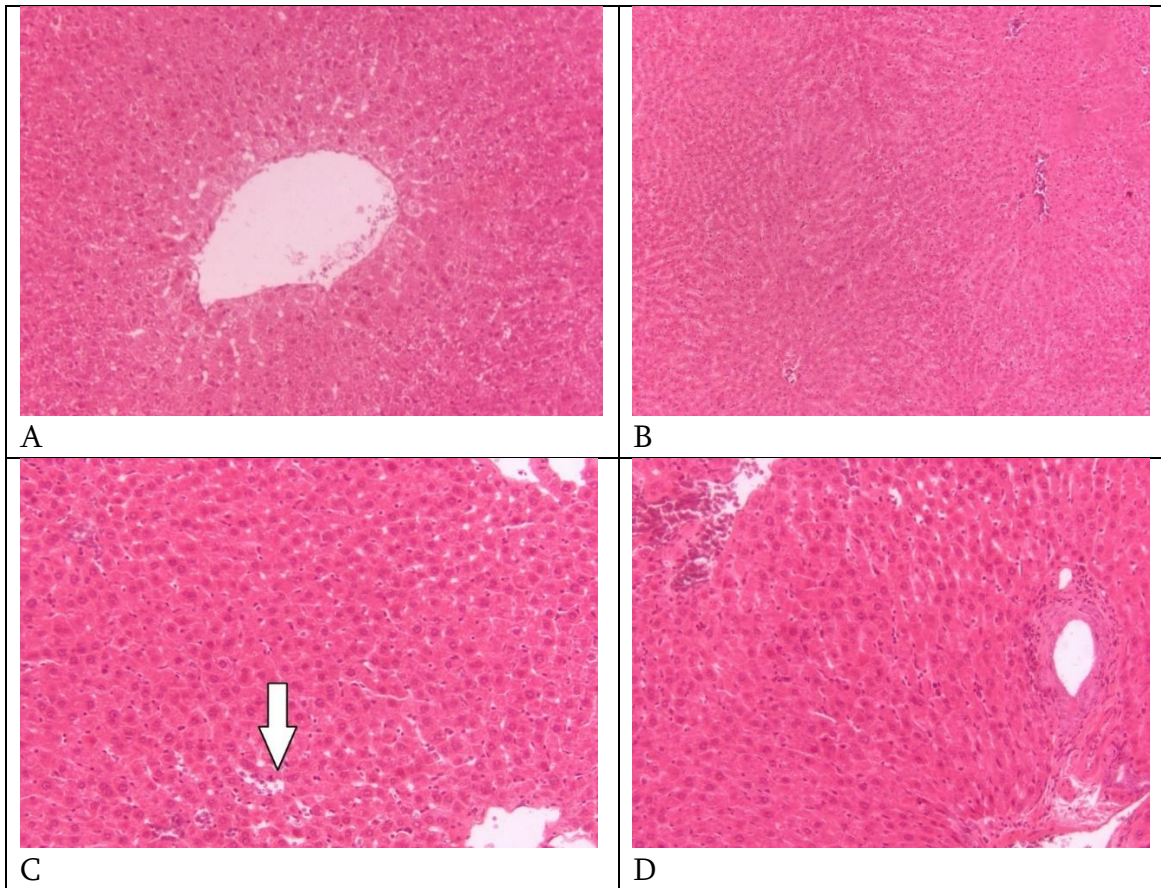


სურათი 28. DM-ით დაავადებული ვირთაგვები, თირკმელი. A, B (X400). ფლორესცენციულ მიკროსკოპი, ცილოვანი ნივთიერების დაგროვება ინტერსტიციუმში (ისარი)

გგუფი DM+Ins: დიაბეტით დასნებოვნებულ ვირთაგვებში მხოლოდ ინსულინის ინექციით მკურნალობა

ღვიძლი

ღვიძლის არქიტექტონიკა მცირედ დარღვეული რაც გამოიხატება სინუსოიდების გაფართოებასა და უჯრედებს შორის სივრცის გაჩენით, არ გვხვდება ვაკუოლიზაცია, და არც ცხიმოვანი დისტროფიისა და ფიბროზის ველები (სურ. 29)

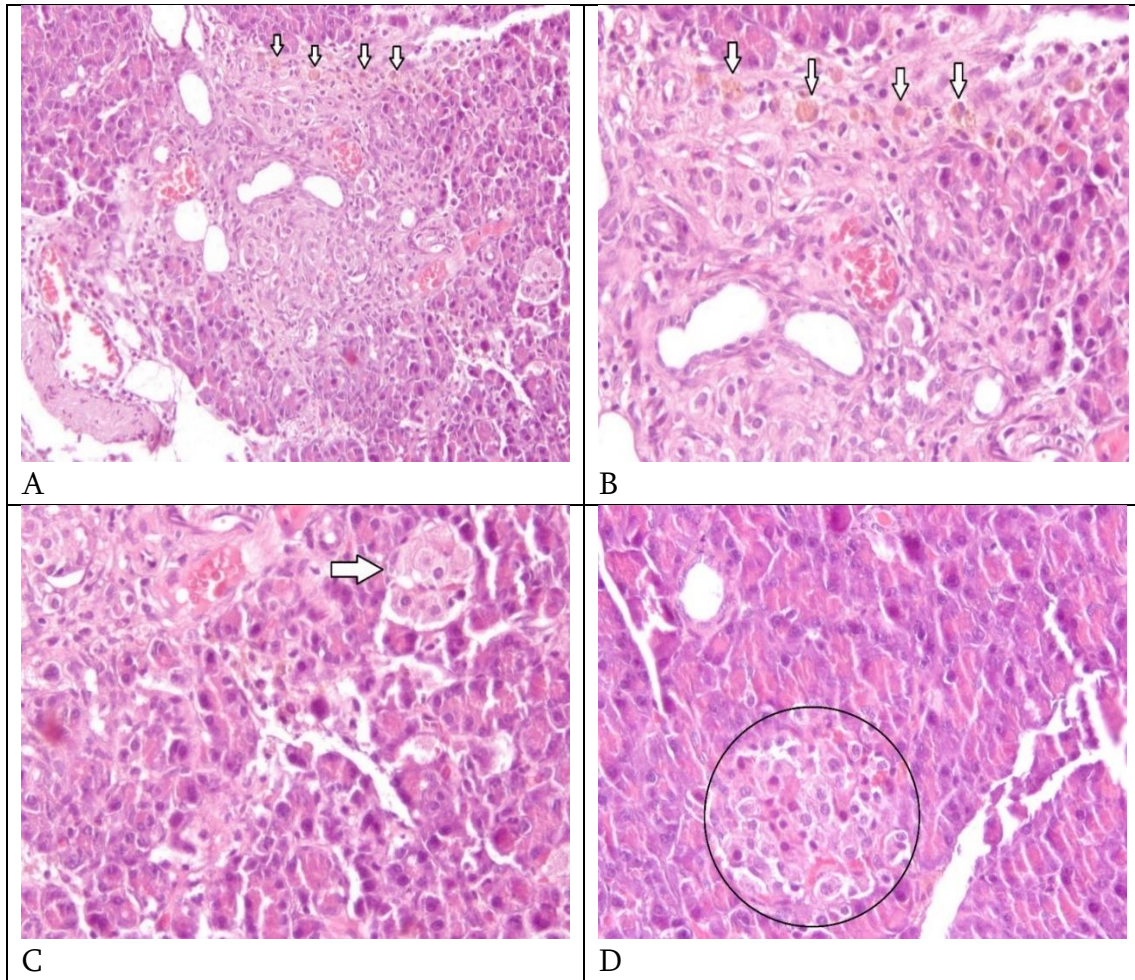


სურათი 29. DM-ით დაავადებული ვირთაგვების მკურნალობა მხოლოდ ინსულინის ინექციით. H&E A(X200) B(X100) ჩანს გადიდებული სინუსოიდები, უჯრედშორისი სივრცეები მცირედ მომატებული. C და D (X200) გადიდებული სინუსოიდები(ისარი) (X200)

პანკრეასი

პანკრეასის ლანგერჰანსის კუნძულებში შეინიშნება ანთებითი ინფილტრაცია, დიდი რაოდენობით ჰემოსიდეროფაგები. კუნძულების ზომა მცირეა, რეგენერაციული პროცესები დაწყებულია, ბეტა უჯრედები გააქტივებულია მათ ბირთვები აღინიშნება

ჰეტეროქრომატინი. ლანგერჰანსის კუნძულებში აღინიშნება კაპილარების რაოდენობის ზრდა(ჰიპერვასკულარიზაცია) (სურ. 30)



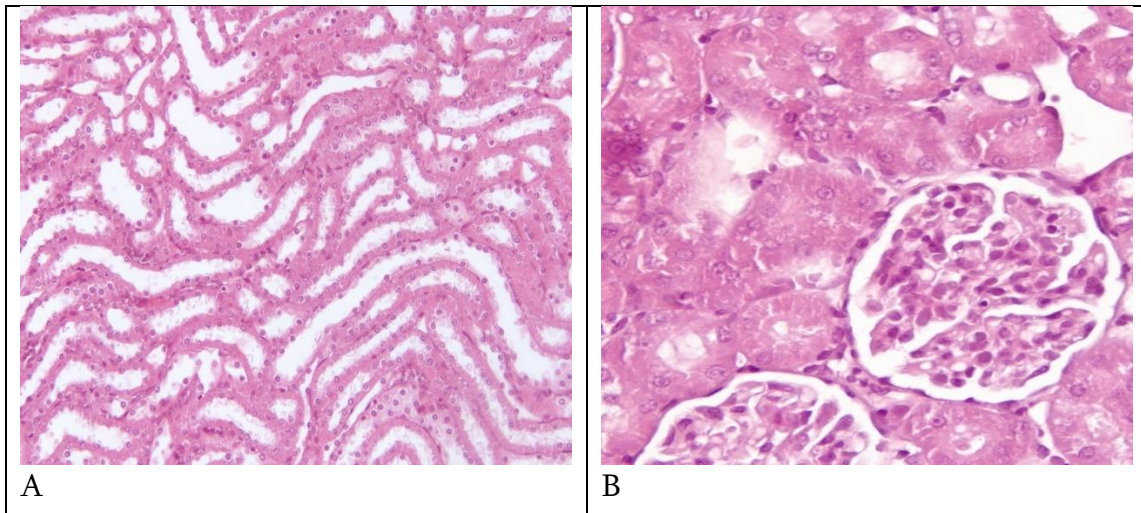
სურათი 30. DM-ით დაავადებული ვირთაგვების მკურნალობა მხოლოდ ინსულინის ინექციით, პანკრეასი. H&E.

A(X200) B(X400) ლანგერჰანსის კუნძულების რეგენერაცია დაწყებულია, მაგრამ ჩანს ანთებითი ინფილტრაცია, თეთრი ისრებით მითითებულია ჰემოსიდროფაგები.

C და D(X400) ლანგერჰანსის კუნძულების რეგენერაცია დაწყებულია, მაგრამ ჩანს ანთებითი ინფილტრაცია, თეთრი ისრით მითითებული მცირე ზომის ლანგერჰანსის კუნძული (თეთრი ისარი). ლანგერჰანსის კუნძული, კუნძულში ბა ზოფილური ბირთვები(შავი წრე).

თირკმელი

თირკმლის მილაკებში აღინიშნება შეშუპება, სანათურები ღიაა. ამომფენი ეპითელიუმიც მცირედ შეშუპებულია, თირკმლის გორგლები ნორმაშია, კაპილარული სტაზი არ აღინიშნება (სურ.31)



სურათი 31. DM-ით დაავადებული ვირთაგვების მკურნალობა მხოლოდ ინსულინის ინექციით. თირკმელი. H&E.

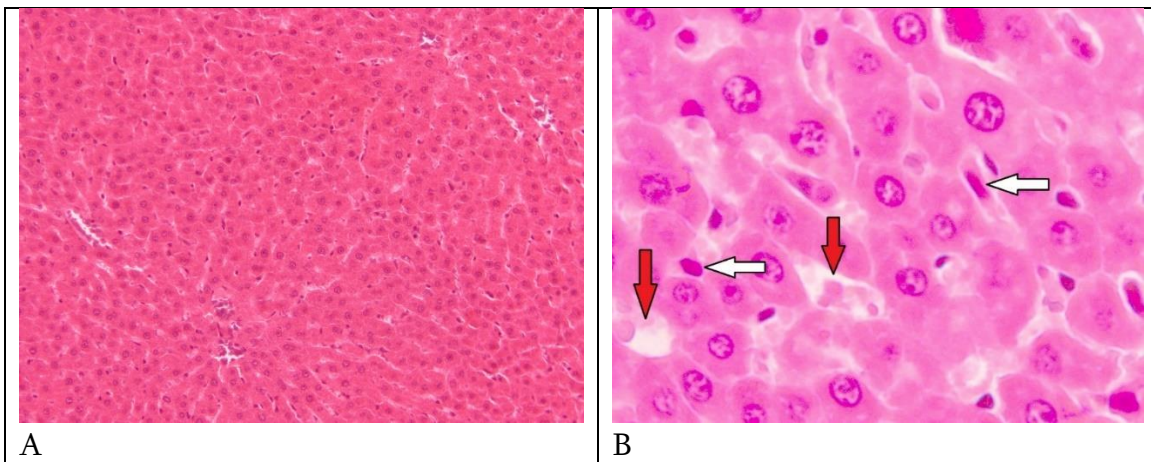
A: (X200). შემკრები მილაკების ამომფენი ეპითელიუმში მცირედ შეშუპებული.

B:(X400) თირკმლის ქერქოვანი ნივთიერება გამოხატულია ნორმალური ბოუმანის კაფსულა, პროქსიმალური კლაკნილი მილაკის ამომფენი ეპითელიუმში მცირედ შეშუპებულია

ჯგუფი DM+Se: დიაბეტით დასნებოვნებულ ვირთაგვებში მხოლოდ სელენის ნაწილობრივად 10% სუსპენზიით მკურნალობა

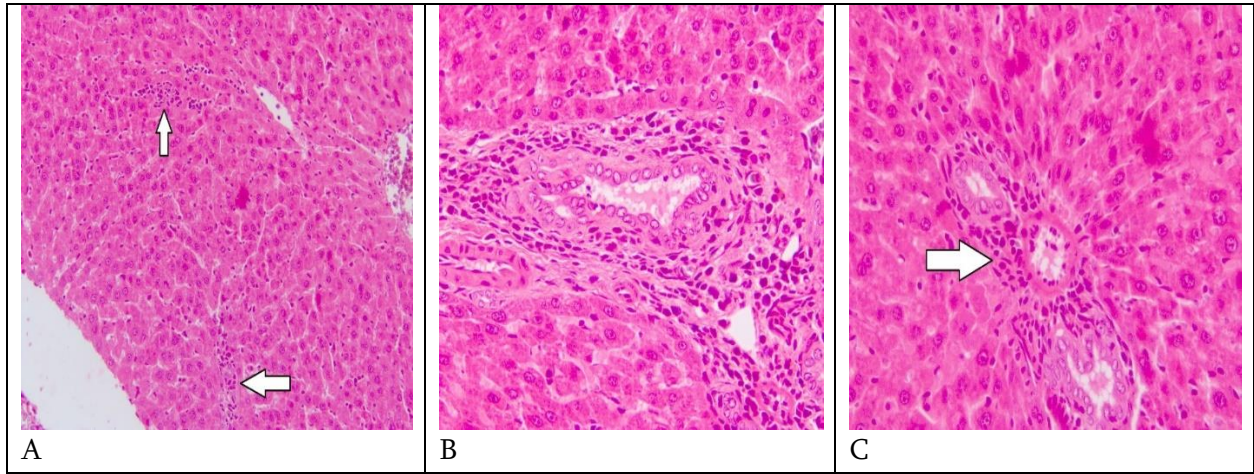
ღვიძლი

ღვიძლის არქიტექტონიკა შეუცვლელია, ჰეპატოციტების ვაკუოლიზაცია, ცხიმოვანი დისტროფია ან ფიბროზი არ ისახება. (სურ. 32 A), ღვიძლში მომატებულია კუფფერის უჯრედების რაოდენობა, სინუსოიდები ოდნავ გაგანიერებულია (სურ. 32 B)



სურათი 32. დიაბეტით დასნებოვნებულ ვირთაგვებში მხოლოდ SeNPs 10% სუსპენზიის მიღება ღვიძლი. H&E. A: (X200) ღვიძლის შეუცვლელი არქიტექტონიკა. B: (X400) კუფფერის უჯრედები (თეთრი ისარი), სინუსოიდები (წითელი ისარი)

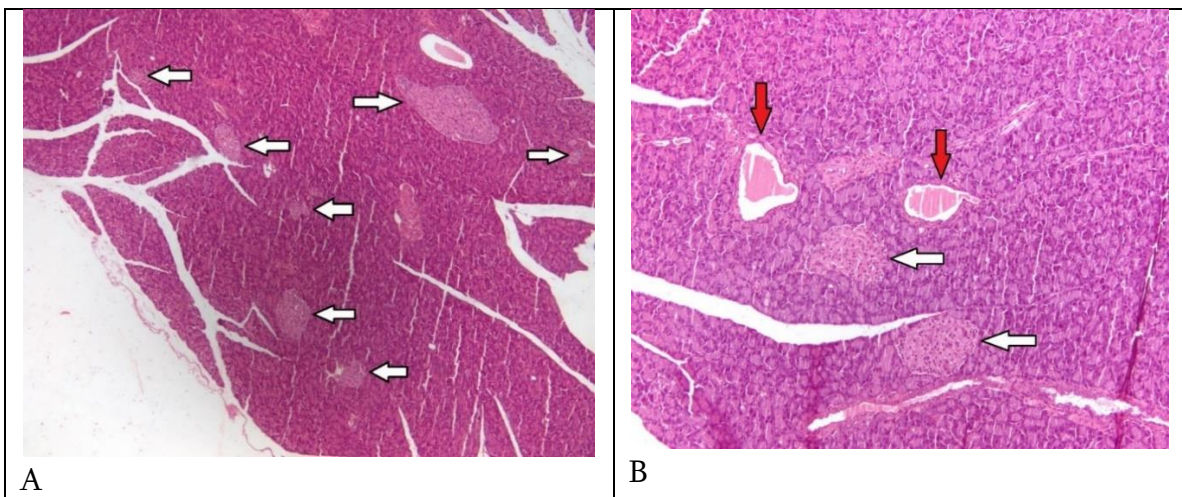
სინუსოიდების, ნაღვლის დუქტულებისა და ტრიადის გარშემო ნანახია ლიმფოციტური ინფილტრაცია (სურ. 33 A), რომელიც ასევე აღინიშნება ნაღვლის დუქტულებისა(სურ. 33 B) და ტრიადის მიდამოში(სურ. 33 C)

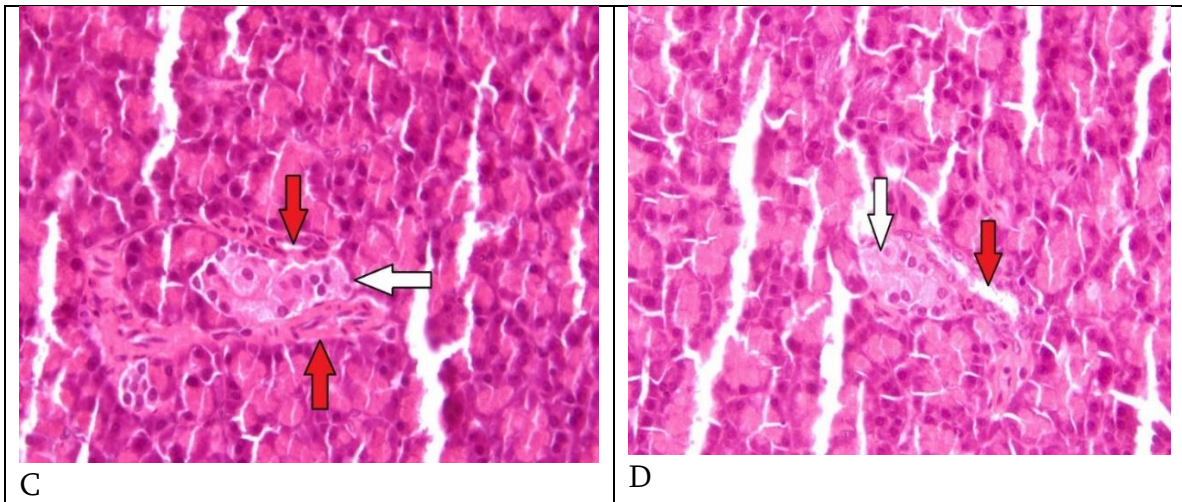


სურათი 33. DM-ით დასნებოვნებულ ვირთაგვებში მხოლოდ SeNPs 10% სუსპენზიის მიღება. H&E.
 A: (X200) ისრებით მითითებული პერისინუსოიდურ დისსეს სივრცეებში ლიმფოციტური ინფილტრაცია.
 B: (X300) ლიმფოციტებით ინფილტრაცია ნაღვლის დუქტულების მიდამოში პერიდუქტულურად.
 C: (X400) ისრით მითითებულია ლიმფოციტები პორტული ტრიადის მიმდებარედ პერიპორტულად

პანკრეასი

სელენის ნანონაწილაკების 10% სუსპენზიით მონო თერაპიის შემდგომ შაქრიანი დიაბეტით დასნებოვნებულ ვირთაგვებში აღინიშნება დიდი რაოდენობით რეგენერაციული, სხვადასხვა ზომისა და ფორმის ლანგერჰანსის კუნძულები(სურ.34, 35)



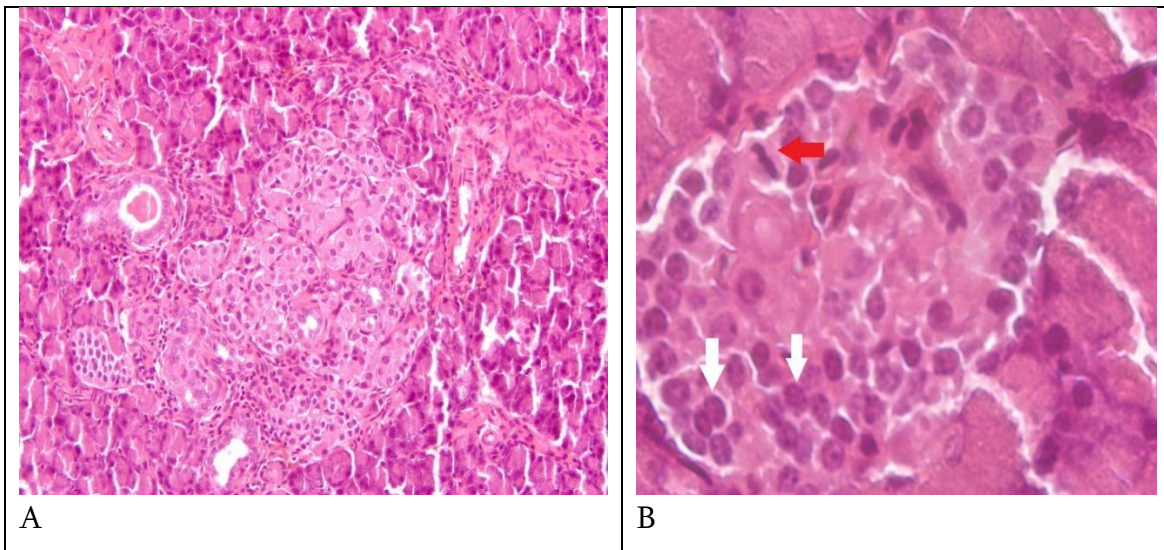


სურათი 34. DM-ით დასნეობენებული ვირთაგვები, SeNPs-ის 10% სუსპენზიით მონო მკურნალობა, პანკრეასი. H&E.

A: (X100) სხვადასხვა ზომისა და ფორმის ლანგერჰანსის კუნძულები (თეთრი ისარი)

B:(X200) ორ სისხლძარღვთან ახლად რეგენირებული ლანგერჰანსის კუნძულები. გაგანიერებული კაპილარები(წითელი), რეგენირებული ლანგერჰანსის კუნძულები (თეთრი ისარი)

C და D: (X400). სისხლძარღვებთან ახლად რეგენირებული ლანგერჰანსის კუნძულები ჰიპერვასკულარიზაცია (წითელი ისარი), რეგენირებული ლანგერჰანსის კუნძულები (თეთრი ისარი)



სურათი 35. DM-ით დასნეობენებული ვირთაგვები, SeNPs-ის 10% სუსპენზიით მონო მკურნალობა, პანკრეასი. H&E.

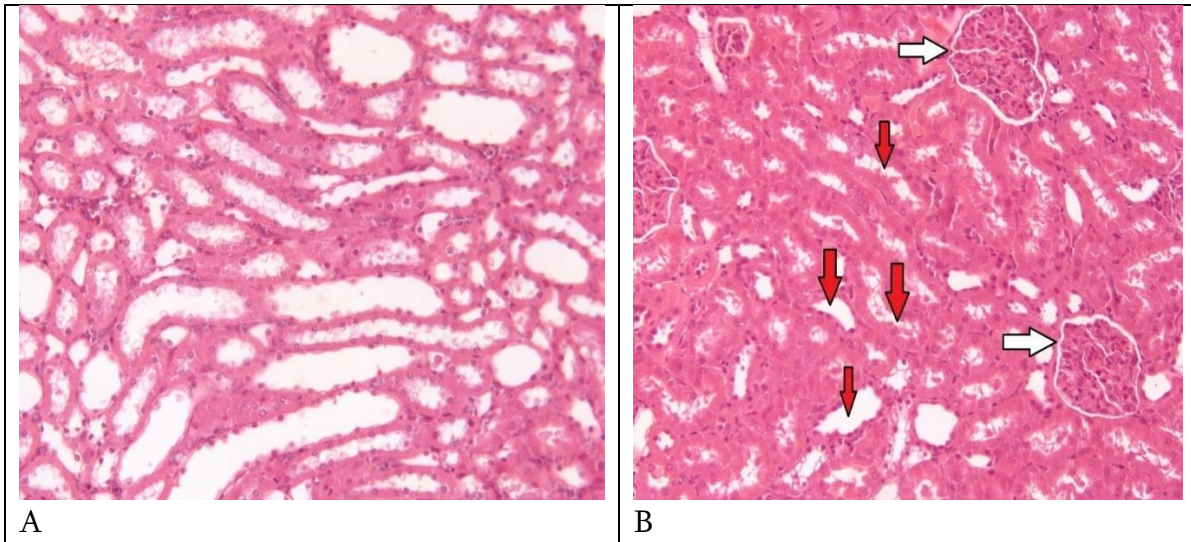
A: (X400) რეგენირებული ლანგერჰანსის კუნძული

B: (X400) ლანგერჰანსის კუნძულის უჯრედების ბაზოფილური ბირთვები (თეთრი ისრები), სავარაუდოდ მიტოზური მეტაფაზა (წითელი ისარი)

თირკმელი

ანთებითი ინფილტრაცია ან ნეკროზი მილაკების და ინტერსტიციუმის შეშუპება არ არის გამოხატული, თირკმლის გორგლები-ბოუმანის კაფსულა ნორმაშია, მილაკების

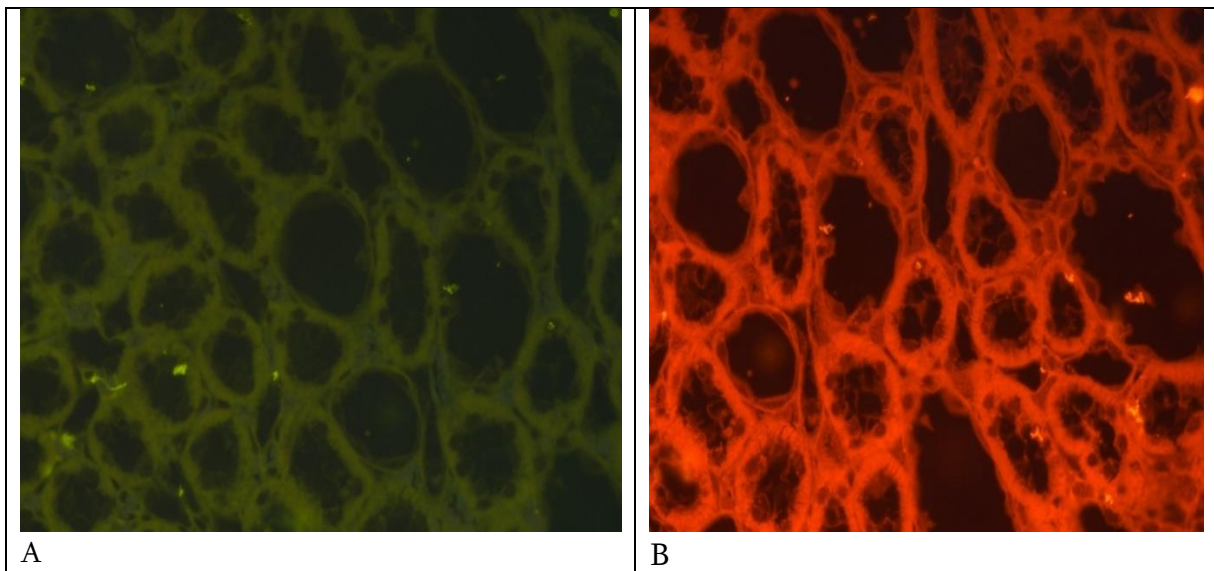
სანათურები არ არის გაფართოებული (სურ.36) და ცილოვანი ნივთიერებები ინტერსტიციუმში არ ვლინდება (სურ.36, 37)



სურათი 36. DM-ით დასნებოვნებული ვირთაგვები, SeNPs-ის 10% სუსპენზიით მონო მკურნალობა, თირკმელები. H&E. A, B (X200)

A: თირკმლის ქერქოვანი ნივთიერება, პროქსიმალური და დისტალური კლაკნილი მილაკები. ანთებითი ინფილტრაცია, შეშუპება არ არის გამოხატული

B: თირკმლის გორგლები (თეთრი ისარი) პროქსიმალური და დისტალური კლაკნილი მილაკები (წითელი ისარი)

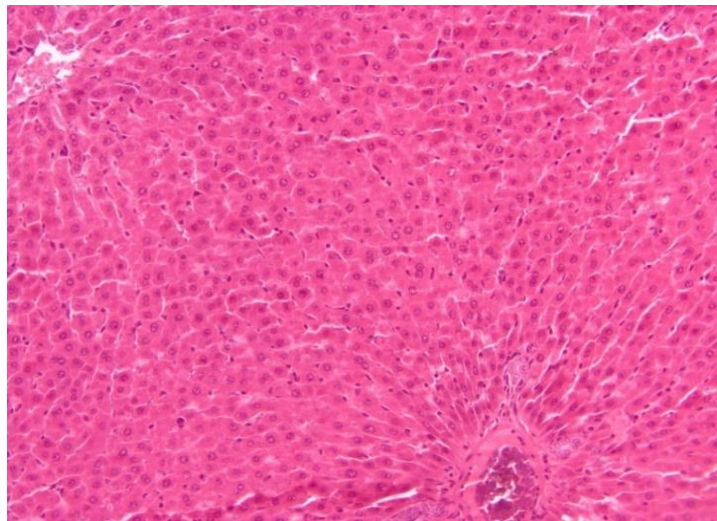


სურათი 37. DM-ით დასნებოვნებული ვირთაგვები, SeNPs-ის სუსპენზიით მონო მკურნალობა, თირკმელები (X200). ფლოურესცენციული მიკროსკოპით ჩანს რომ თირკმელებში შეშუპება არ ვლინდება, ცილოვანი ნივთიერებები არ არის დაგროვილი ინტერსტიციუმში.

გგუფი DM+Se+Ins: დიაბეტით დასნებოვნებულ ვირთაგვებში ინსულინითა და სელენის ნანონაწილაკების 10% სუსპენზიით კომბინირებული მკურნალობა

ღვიძლი:

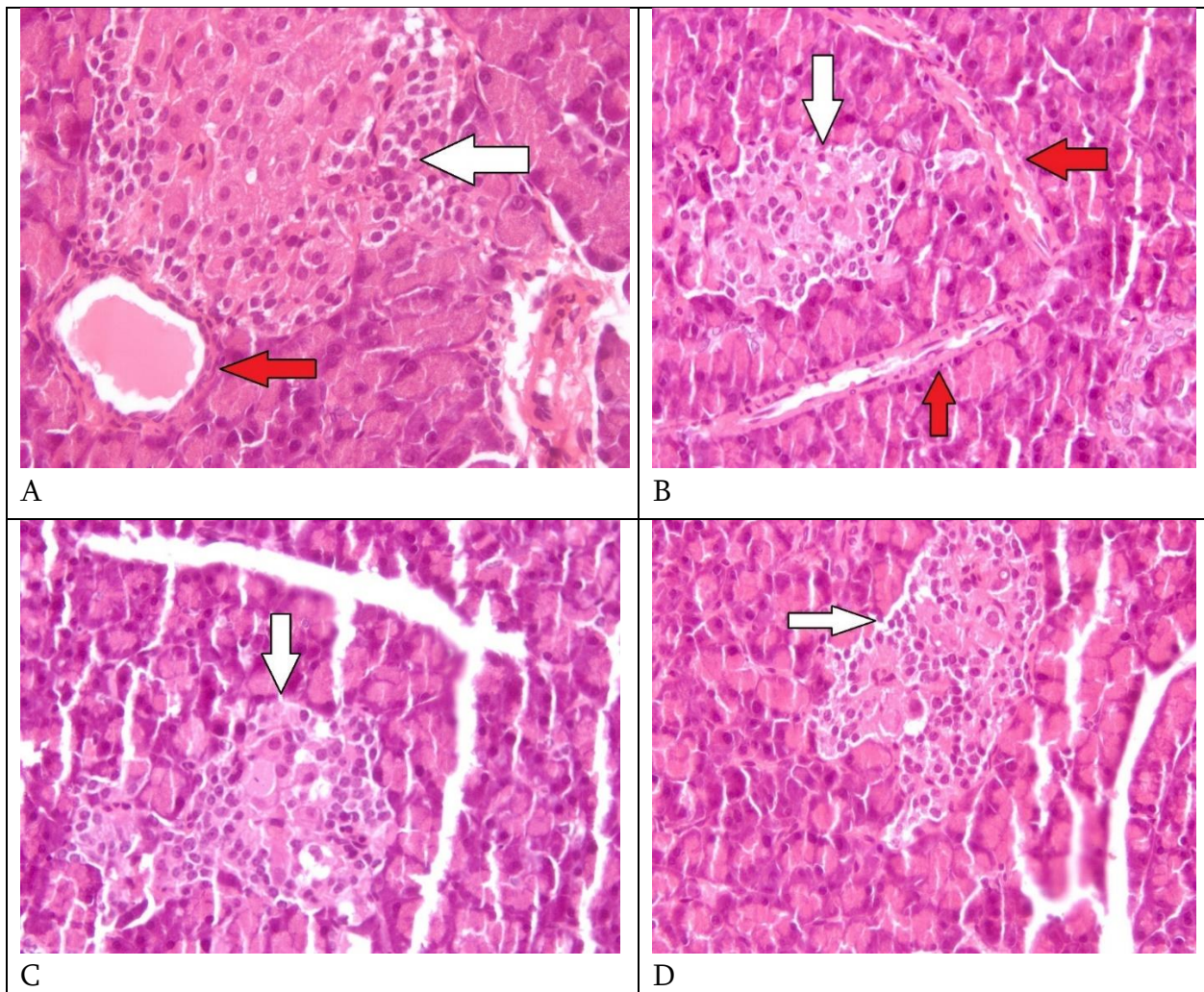
ღვიძლის არქიტექტონიკა დარღვეული არ არის, სინუსოიდები მცირედ გაგანიერებული, არ ისახება ვაკუალიზაცია, ლიმფოციტებით ინფილტრაცია, არ არის ცხიმოვანი დისტროფია ან ფიბროზი (სურ. 38)



სურათი 38. DM-ით დასნებოვნებული ვირთაგვები, SeNPs-ის 10% სუსპენზიით და ინსულინით კომბინირებული მკურნალობა, ღვიძლი. H&E. (X200)

პანკრეასი

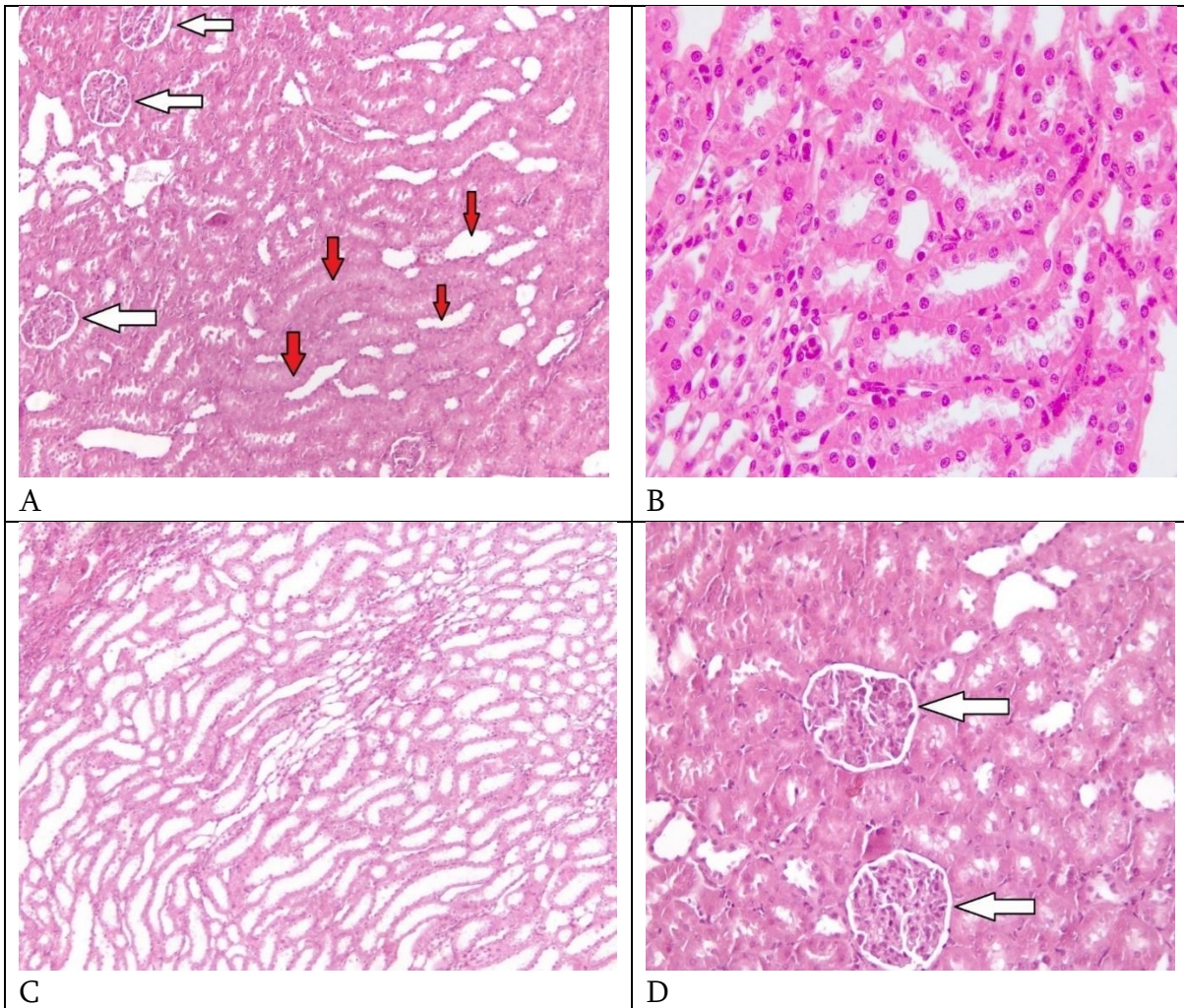
აღწერა ეგზოკრინული ნორმა. ენდოკრინულ ნაწილში სისხლძარღვთა მარყუებში(ჰიპერვასკულარიზაცია) აღინიშნება მრავლობითი სხვადასხვა ფორმის და ზომის რეგენერირებული ლანგერჰანსის კუნძულები (სურ.39).



სურათი 39. DM-ით დასნეობენებული ვირთაგვები, SeNPs-ის 10% სუსპენზიითა და ინსულინით კომბინირებული მკურნალობა, პანკრეასი. H&E. A, B, C, D (X400). რეგენირებული ლანგერჰანის კუნძულები (თეთრი ისარი), ჰიპერვასკულარიზაცია, სისხლძარღვები (წითელი ისარი)

თირკმელები

თირკმელებში ანთებითი ინფილტრაცია, ნეკროზი არ არის გამოხატული, მილაკების და ბოუმანის კაფსულის სტრუქტურა შენარჩუნებულია (სურ.40) ფლოურესცენციული მიკროსკოპით ჩანს რომ თირკმელებში შეშუპება არ ვლინდება, ცილოვანი ნივთიერებები არ არის დაგრივილი ინტერსტიციუმში (სურ.41)



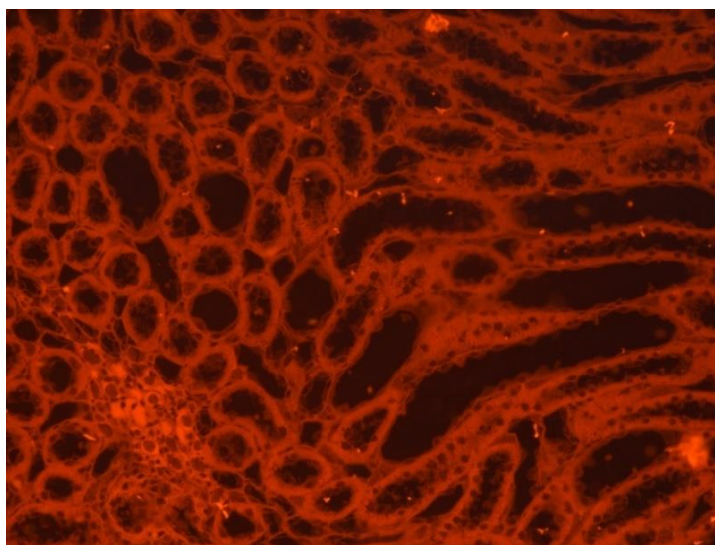
სურათი 40. DM-ით დასნებოვნებული ვირთაგვები, SeNPs-ის 10% სუსპენზიითა და ინსულინით კომბინირებული მკურნალობა, თირკმელი. H&E.

A: (X200). თირკმლის ქერქოვანი ნივთიერება, პროქსიმალური და დისტალური კლავნილი მილაკები (წითელი ისარი), თირკმლის გორგალი (თეთრი ისარი), დისტალური კლავნილი მილაკები მცირედ დილატირებული

B: (X400) ნორმალური პროქსიმალური კლავნილი მილაკები

C: (X200) თირკმლის ნორმალური შეშვრები მილაკები, არ არის გამოხატული შეშუპება ან ანთებითი ინფილტრაცია.

D: (X400) ნორმალური ბოუმანის კაფსულები (თეთრი ისარი)



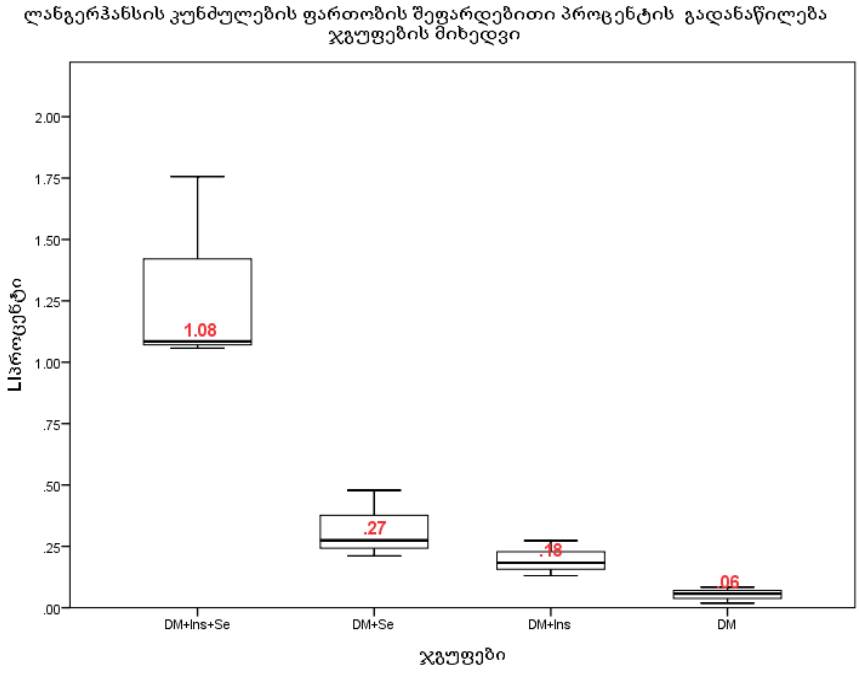
სურათი 41. DM-ით დასნეზოვნებული ვირთაგვები, SeNPs-ის 10% სუსპენზიითა და ინსულინით კომბინირებული მკურნალობა, თირკმელი (X400). ფლოუორესცენციული მიკროსკოპით ჩანს რომ თირკმელებში შემუპება არ ვლინდება, ცილოვანი ნივთიერებები არ არის დაგრივილი ინტერსტიციუმში.

ლანგერჰანსის კუნძულების რეგენერაციის დასადასტურებლად საკვლევ ჯგუფებში მოხდა ლანგერჰანსის კუნძულების ფართობების შეფარდებითი პროცენტის გამოთვლა. ყოველი ჯგუფიდან რანდომულად შეირჩა პანკრეასის სამ-სამი ჰისტოლოგიური პრეპარატი. გამოვითვალეთ თითოეულ პრეპარატზე არსებული პანკრეასის ქსოვილის საერთო ფართობი და ამავე პრეპარატებში ლანგერჰანსის კუნძულების ფართობები. შესაბამისად გამოვითვალეთ ლანგერჰანსის კუნძულების ფართობების შეფარდება პრეპარატზე არსებული პანკრეასის ქსოვილის საერთო ფართობთან (ცხრილი 8; დიაგრამა 14).

ჯგუფები	ლანგერჰანსის კუნძულების შეფარდება პანკრეასის მთლიან ფართობთან (%)
DM+Ins+Se	1.3 ±0.4%* ^{1 2}
DM+Se	0.3±0.1%* ^{1 3}
DM+Ins	0.2±0.07%* ^{2 3}
DM	0.05±0.03% *

Standard deviation \pm SD (n=3);
 * $P < 0.05$ VS DM Group
¹ $P < 0.05$ DM+Ins+Se VS DM+Se
² $P < 0.05$ DM+Ins+Se VS DM+Ins
³ $P > 0.05$ DM+Se VS DM+Ins

ცხრილი 8. ლანგერჰანსის კუნძულების ფართობების შეფარდებითი წილი და პროცენტი



დიაგრამა 14. ლანგერჰანსის კუნძულების ფართობის შეფარდებითი პროცენტის გადანაწილება საკვლევი ჯგუფების მიხედვით (LI Langerhans Islands)

5. კვლევის შედეგების ანალიზი

დადგენილია რომ შაქრიანი დიაბეტის დროს მცირდება ანტიოქსიდანტების რაოდენობა და შესაბამისად იზრდება უჯრედების ოქსიდაციური სტრესი და ზეჟანგური ჟანგვა, რაც თავის მხრივ ამძიმებს დიაბეტის მიმდინარეობას და იწვევს სახვადასხვა გართულებებს [47], [48], [57], [58], [359]–[362].

სელენის ნაწილობრივი დეფიციტის 10% სუსპენზიის უსაფრთხოების დადგენის მიზნით მისი ერთჯერადი პერორალური გამოყენებისას აღინიშნა ღვიძლის ფერმენტის AST-ს მატება, როგორც 1000მგ/კგ ისე 5000მგ/კგ მიღებისას(ცხრილი 4). ჩვენი შედეგები შეესაბამება სხვადასხვა მკვლევარების მიერ მიღებულ მონაცემებს ლაბორატორიულ

ცხოველებში ღვიძლის ფერმენტების მატების შესახებ სელენის ნაონაწილაკების მიცემისას [363][364]. ჩვენს ექსპერიმენტში ერთჯერადად მიცემულმა მაქსიმალურმა დოზებმა (1000მგ/კგ და 5000მგ/კგ) არ გამოიწვია არც ერთი ვირთავგას ლეტალობა. სელენის ნაონაწილაკების 10% სუსპენზიის მრავალჯერადად მიღებისას (დოზის 10ჯერ შემცირებით-500მგ/კგ) AST-ს მომატებული მაჩვენებელი ნორმალიზდა (ცხრილი 5).

ცნობილია რომ ღვიძლის უჯრედების - ჰეპატოციტების ფერმენტები ამინოტრანსფერაზები - ALT და AST მონაწილობენ გლუკონეოგენეზში - AST მდებარეობს უჯრედების ციტოზოლსა და მიტოქონდრიაში, ღვიძლის გარდა გვხვდება გულისა და ჩონჩხის კუნთებში, თირკმელებში, თავის ტვინში, ფილტვებში, ლეიკოციტებსა და სისხლის წითელ უჯრედებში. აქედან გამომდინარე აღნიშნული ფერმენტის მატება მხოლოდ ჰეპატოციტების დაზიანებისათვის არ არის სპეციფიური [365][366]. ტრანსამინაზები ALT და AST წარმოადგენენ ერთგვარ მარკერებს რომელთა რაოდენობის ზრდა შეიძლება ასოცირებული იყოს ჰეპატოციტების დაზიანებასთან [74], [367]–[369]. ALT (ჰეპატოციტების ციტოზოლური ფერმენტი) მცირე რაოდენობით გვხვდება ჩონჩხის კუნთებსა და თირკმელში. ღვიძლში ALT უმეტესად ციტოპლაზმაშია, AST კი ციტოპლაზმასა (20%) და მიტოქონდრიის (80%) მატრიქსში. AST უმეტესად ღვიძლის აცინუსის მესამე ზონაში გვხვდება, შესაბამისად ჰიპოქსიის, იშემიისა ან ტოქსიური დაზიანებისას ხდება მისი რაოდენობის მატება [366][370]. სელენის ნაონაწილაკების 10% სუსპენზიის დიდი დოზით (5000მგ/კგ) მიღებამ გამოიწვია სინუსოიდების გაგანიერება, რომელიც განსაკუთრებით, OECD გაიდლაინით მითითებული [355] მაქსიმალური დოზის - 5000მგ/კგ სელენის ნაონაწილაკების 10% სუსპენზიის მიღების შემდეგ შეიმჩნევა. პორტულ ვენულებში სელენის ნაონაწილაკების კონგლომერატის წარმოქმნამ შესაძლოა გამოიწვია ჰიპოქსია და ტრანსამინაზა -AST-ს ციფრების მატება, სხვა ტრანსამინაზების (ALT და GGT) ციფრების მატების გარეშე. GGT ფერმენტი ჰეპატოციტებსა და სანაღვლე გზების ეპითელურ უჯრედებშია, მისი მომატება უმეტესად ნაღვლის შეგუბებისა და ჰეპატოციტების დაზიანებისას აღინიშნება [371][366]. სელენის ნაონაწილაკების 10%

სუსპენზიის არც ერთჯერადი და არც მრავალჯერადი მიღებისას არც ALT-სა და არც GGT ტრანსამინაზების მატება არ დაფიქსირებულა (ცხრილი 4, 5), ამასთანავე აღსანიშნავია რომ სელენის ნაონაწილაკების 10% სუსპენზიის მრავალჯერადი მიღებისას- სელენის რაოდენობის 100ჯერ შემცირების შემდგომ AST-ს რაოდენობა ნორმალიზებულია როგორც 45 ისე 90 დღის შემდეგ(ცხრილი 5). ტრანსამინაზების ნორმალიზებას თანხვედბა ღვიძლის ჰისტომორფოლოგიური სურათის გაუმჯობესება, არ იკვეთება სინუსოიდების გაგანიერება, სელენის ნაონაწილაკები მხედველობის ველში აღარ ჩნდებიან კონგლომერატების სახით. ღვიძლის არქიტექტონიკა შენარჩუნებულია და მიუხედავად 90 დღიანი მიღებისა ვაკუოლიზაცია, ცხიმოვანი დისტროფია ან ფიბროზი არ შეიმჩნევა(სურ. 22). შესაბამისად შეგვიძლია ვივარაუდოთ რომ სელენის ნაონაწილაკების 10% სუსპენზიას არ ახასიათებს ჰეპატოტოქსიურობა და ის არ იწვევს ნაღვლის შეგუბებას, ფიბროზსა თუ ვაკუოლიზაციას.

სელენის ნაონაწილაკების 10% სუსპენზიის ერთჯერადი 5000მგ/კგ და მრავალჯერადი 500მგ/კგ (90დღე) მიღებისას აღნიშნულია ტრიგლიცერიდების მატება(ცხრილი 4, 5). სელენისა და ლიპოპროტეინების დონე დამოკიდებულია მიღებული სელენის დოზაზე რასაც სხვადასხვა კვლევები მოწმობს: სელენის, როგორც ლიპიდური სპექტრის მარეგულირებლის ეფექტი დასტურდება სახვადასხვა კვლევებით სადაც სელენი/სელენის ნაონაწილაკების მიღების შემდგომ Tg-ს, საერთო ქოლესტერინისა და LDL ქოლესტერინის მომატებული დონე კლებულობს, ხოლო HDL ქოლესტერინის დონე კი იზრდება [372]–[379]

სხვადასხვა რანდომიზებული კვლევებით დადგენილია კავშირი სელენსა და ლიპიდური სპექტრის ცვლილებებს შორის. მაგალითად საფრანგეთის პოპულაციაში სელენის გახანგრძლივებული მიღების შემდეგ აღინიშნა ტრიგლიცერიდებისა და საერთო ქოლესტერინის რაოდენობის გაზრდა[380]. ჩინეთის პოპულაციაში პირებში რომელთაც აღენიშნებოდათ სელენის სიმცირე, სელენის დანამატის მიღების შემდგომ აღინიშნა საერთო ქოლესტერინისა და LDL-ის მცირე მატება [381]. Olivetti Heart Study ამ კვლევის შედეგად ბაზალური სელენის დონე პირდაპირპროპორციულ კავშირშია

საერთო ქოლესტერინისა და LDL-ის დონესთან. თუმცა შემდგომ სელენის რაოდენობის ცვლილებას/მატებას ლიპიდურ სპექტრზე გავლენა არ მოუხდენია [382]. ჩინეთში 7.5 წლიანი კვლევის შედეგად დადგინდა რომ სელენის მიღების შედეგად შემცირდა საერთო ქოლესტერინისა და LDL-ის რაოდენობა და გაიზარდა HDL-ის დონე [373]. ჩატარებულმა ჯვარედინულმა კვლევამ ჯანმრთელობისა და კვების მესამე ეროვნული გამოკვლევიდან (Cross-sectional study from the Third National Health and Nutrition Examination Survey), აჩვენა უკუპროპორციული კავშირი სელენის რაოდენობასა და კარდიოვასკულარული მოვლენებით გამოწვეულ სიკვდილიანობას შორის [383].

ჩვენს მიერ ხელმისაწვდომ ლიტერატურაში მოძიებული კვლევის შედეგების შესაბამისად, შეგვიძლია ვივარუდოთ, რომ სელენსა და ლიპიდური სპექტრის ცვლილებას შორის U-ფორმის დამოკიდებულებაა - ანუ, როგორც დაბალი ასევე მაღალი რაოდენობით სელენის მიღებისას შესაძლოა სხვადასხვა ტიპის დისლიპიდემია დაფიქსირდეს [374], [384]–[387], რაც ასევე დადასტურდა ჩვენი კვლევიტაც: ნანონაწილაკების 10% სუსპენზიის მაღალი დოზის ერთჯერადი მიცემის შემდგომ (5000მგ/კგ) და 90 დღის განმავლობაში (500მგ/კგ) მიღებისას აღინიშნა ტრიგლიცერიდების რაოდენობის სარწმუნო მატება ($P<0.05$) (ცხრილი 4 და 5)

ამასთან, ზემოთ აღწერილი ფენომენის დაზუსტებული მექანიზმი ჯერჯერობით უცნობია. მკვლევართა ერთი ნაწილი სელენოპროტეინებსა და ლიპოპროტეინებს ერთმანეთთან აკავშირებს - სელენი სელენოპროტეინების შემადგენელი კომპონენტია რომელიც დამოკიდებულია სატრანსპორტო RNA-ის არსებობაზე-tRNA_{[Ser]Sec} [388]. სელენოპროტეინების სინთეზის შემცირება მიზანმიმართული tRNA_{[Ser]Sec} - მაკოდირებელი გენის (Trsp) მოშორებით იწვევდა პლაზმის ქოლესტერინის კონცენტრაციისა და აპოლიპროტეინ E-ს მატებას. ამავე დროს აქტიურდებოდა იმ გენების ექსპრესია, რომლებიც ჩართულნი იყვნენ ქოლესტერინის ბიოსინთეზში, და მიმდინარეობდა იმ გენების ექსპრესიის შემცირება რომლებიც პასუხისმგებლები იყვნენ ქოლესტერინის მეტაბოლიზმსა და ტრანსპორტში, შედეგად მოიმატა

აპოლიპროტეინ E(ApoE) და ქოლესტერინის რაოდენობამ. Trsp “მოშორებული” ტრანსგენური თაგვებისა შედარებისას სხვა საკონტროლო ჯგუფთან აშკარა იყოს სელენოპროტეინებისა და შესაბამისად აპოლიპროტეინ E და ქოლესტერინის ნორმალური რაოდენობა, აქედან შეიძლება გაკეთდეს დასკვნა რომ სელენოპროტეინებს შეუძლიათ აპოლიპროტეინ E-სა და ქოლესტერინის კონცენტრაციის დაქვეითება [389].

სელენისა და ლიპიდების ურთიერთკავშირის შემთხვევაში აღსანიშნავია რომ სელენოპროტეინებისა და ქოლესტერინის სინთეზის გზები ერთმანეთთან დაკავშირებულია მევალონატეს გზით იზოპრენოიდის ბიოსინთეზში [390]. სიჩქარის შემზღუდავი ფერმენტი მევალონატეს ციკლში - 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzymeA რედუქტაზას აინჰიბირებს სტატინები, რომლებიც გამოიყენება სისხლში ქოლესტერინის რაოდენობის შემცირების მიზნით. ამ ჯაჭვში isopentenyl pyrophosphate(IPP) დაკავშირებულია სელენოციტეინის სატრანსპორტო რნმ-თან selenocysteine-tRNA[Ser]Sec [391][392]. სელენის როგორც დანამატის მიღება ზრდის 15-deoxy-12, 14-prostaglandin J2-ის რაოდენობას სისხლში, აღნიშნული პროსტაგლანდინი წარმოდგენს პეროქსისომების პროლიფერატორ-აქტივატორ-ლიგანდს, რომელიც ააქტივებს პეროქსისომების პროლიფერატორ აქტივატორ რეცეპტორს, აქტივაციის შედეგად მცირდება სტეროლ რეგულატორული ელემენტ-დამაკავშირებელი ცილა-2-ის რაოდენობა რაც თავის მხრივ ამცირებს ქოლესტეროლის სინთეზს [393]. სელენის მცირე რაოდენობა შესაძლებელია აღმოჩენილ იქნეს ადამიანის ლიპოპროტეინებში [394]. უფრო ადრეულ კვლევებში ნაჩვენებია, სელენის იზოტოპის ინტრავენურად შეყვანისას, მისი უმეტესად ძალიან დაბალი და დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინებთან დაკავშირების შესაძლებლობა [395]. სელენოპროტეინ P “მიიტაცება” თავის ტვინისა და სათესლეების მიერ აპოლიპროტეინ E რეცეპტორ-2-ით[396], მეგალინი, მეორე აპოლიპროტეინის რეცეპტორი უზრუნველყოფს მის მიიტაცებას თირკმელებში [397]. თაგვები, რომლებსაც დაზიანებული აქვთ სელენოპროტეინების სინთეზი, ვერ ახდენენ ღვიძლის აპოლიპროტეინ E-სა და პლაზმის ქოლესტერინის სინთეზს. ასევე დაზიანებულია იმ გენების ექსპრესია

რომლების ქოლესტერინის ბიოსინთეზისა და მეტაბოლიზმში არიან ჩართულნი. სელენოპროტეინის დეფიციტი იწვევს აპოლიპროტეინ E რაოდენობის ზრდას [389].

სხვადასხვა კვლევებში ურთიერთგამომრიცხავი შედეგებია მიღებული ტრიგლიცერიდების რაოდენობის მატებასა და კლებასთან. თუმცა ყველა მკვლევარი თანხმდება, რომ ეს ცვლილებები კავშირშია სელენის ზემოქმედებასთან.

მეცნიერთა დიდი ნაწილი თვლის, რომ სელენის ალიმენტარული გზით მიღება მოქმედებს სხვადასხვა ფერმენტების ფუნქციონალურ ექსპრესიაზე, მაგალითად: როგორცაა PEPCK (ფოსფოენოლპირუვატკარბოქსიკინაზა), SREBP1-სერტოლ მარეგულირებელი ელემენტ შემზოჭველი ცილა 1, FASN-თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების სინთეზა, ACC-აცეტილკოენზიმ-ა კარბოქსილაზა. ეს ფერმენტები ჩართულნი არიან თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავებისა და გლუკოზის მეტაბოლიზმში. SREBP1 მონაწილეობს ლიპოგენეზში, აღნიშნული ფერმენტის გააქტივება ხორცილდება ინსულინის მიერ და შესაბამისად აქტიურდება თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების დამარაგება ტრიგლიცერიდების სახით[398][399][400]. FASN-თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების სინთეზა ასევე მონაწილეობს ლიპოგენეზში, რომელიც გარდაქმნის აცეტილ კოენზიმ A-სა და მანოლინ კოენზიმ A-ს გრძელ ჯაჭვიან თავისუფალ ცხიმოვან მჟავად - პალმიტატად [401][402]. PEPCK-გლუკონეოგენეზში მონაწილეობს და ოქსალაოცეტატიდან ფოსფოენოლპირუვატის გარდაქმას აკონტროლებს [403][404]. ACC-აცეტილკოენზიმ-ა კარბოქსილაზა მონაწილეობს თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების სინთეზში და აკატალიზებს მალონილ კოენზიმ ა-ს წარმოქმნას [405][406].

აღსანიშნავია რომ შაქრიანი დიაბეტის და შესაბამისად ჰიპერგლიკემიის დროს PEPCK აქტივობა იზრდება [407][408], გენეტიკურად მოდიფიცირებულ თაგვებში, რომელთაც "გამორთული" ქონდათ (Gpx1-knockout) გლუტათიონპეროქსიდაზას(GPX) გენის ექსპრესია $Gpx^{1-/-}$, აღნიშნა PEPCK აქტივობის ზრდა [409]. შესაბამისად სელენის მიღებას სავარაუდოდ PEPCK-ის აქტივობის შემამცირებელი ეფექტი აქვს და მონაწილეობს ლიპიდური სპექტრის მოწესრიგებაში [68][409].

სხვადასხვა ავტორების მიერ ჩატარებულ კვლევებში სელენის დიდი დოზებით მიღების შედეგად აღინიშნა ტრიგლიცერიდების მატება, რაც დაემთხვა SREBP1 და FASN ფერმენტების მაკოდირებელი გენების ექსპრესიის ზრდას. PEPCK-ისა და ACC-ს აქტივობის ზრდით და შესაბამისად გლუკონეოგენეზის გაძლიერებით შეიძლება აიხსნას თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების მატება [410], მაგრამ ასევე აღსანიშნავია რომ სხვადასხვა კვლევებში სელენის პერორალური მიღება იწვევდა ამ ფერმენტების რაოდენობის კლებას და შესაბამისად ლიპიდური პროფილის გაუმჯობესებას[411]–[413]. აღსანიშნავია სელენის გამააქტივირებელი მოქმედება PPAR γ -პეროქსიზომ პროლიფერატორი - გამააქტივებელი რეცეპტორ-გამაზე [412], [414], [415]. აღნიშნული ცილა მონაწილეობს ლიპიდების/თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების მეტაბოლიზმში, PPARs -პეროქსიზომ პროლიფერატორი - გამააქტივებელი რეცეპტორი არის ტრანსკრიფციული ფაქტორი რომელიც არეგულირებს თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების ტრანსპორტსა და ოქსიდაციაში მონაწილე გენების ექსპრესიას. სელენის ნანონაწილაკების 10% სუსპენზიის მიღების შედეგად მისი ანტიოქსიდანტური თვისებების გამო მოიმატა HDL-ის დონემ (ცხრილი 4, 5), რაც ასევე ემთხვევა ლიტერატურულ მონაცემებს [374], [376], [416]–[418] და შეიძლება აიხსნას სელენის მოქმედებით. PPAR (პეროქსიზომ პროლიფერატორ) - alpha აგონისტების მატება ეფექტურად ზრდის HDL-ქოლესტერინს და ამცირებს ტრიგლიცერიდებს, შესაბამისად უმჯობესდება ლიპიდური სპექტრი და მცირდება კარდიოვასკულური დაავადებების რისკს [412], [414], [415], [419]. შესაბამისად შესაძლებელია აიხსნას სელენის ხანგრძლივი მიღებისას HDL-ქოლესტერინის მატება და სელენის ნანონაწილაკების ჰიპოლიპიდემიური ეფექტი.

ემთხვევა რა ჩვენს მიერ მიღებული შედეგები ლიტერატურულ მონაცემებს, შეგვიძლია ვივარაუდოთ, რომ სელენის ნანონაწილაკებს აქვთ ლიპიდური სპექტრის მოწესრიგების უნარი, მაგრამ აუცილებელია ვაკონტროლოთ მიღებული დოზა, ვინაიდან მაღალი დოზით მიღებისას შესაძლებელია დისლიპიდემიის განვითარება. ლიტერატურაში დასტურდება სელენით მკურნალობის შედეგად ალბუმინის დონის ზრდა და შესაბამისად უჯრედების ანტიოქსიდანტური დაცვის მატება [420]–[422].

აღსანიშნავია ისიც რომ არა დიაბეტიან ლაბორატორიულ ცხოველებში სელენის მიღების შედეგად შეიმჩნევა ალბუმინის რაოდენობის გაზრდა [410][423]. აღნიშნული თანხვდება ჩვენს მიერ მიღებულ შედეგს 90 დღის განმავლობაში 500მგ/კგ სელენის ნაწილობრივად 10% სუსპენზიის მიღებისას სისხლის შრატში ალბუმინის დონის მატებას.

სელენის ნაწილობრივად 10% სუსპენზიის უსაფრთხოების შესწავლისას მის ერთჯერად(1000 და 5000მგ/კგ) და მრავალჯერად(45-90დღის განმავლობაში 500მგ/კგ) მიღებას ინტაქტურ ცხოველებზე გავლენა არ მოუხდენია გლუკოზის დონეზე (ცხრილი 4, 5), რაც ემთხვევა სხვადასხვა ავტორების კვლევებს [416][424][425], თუმცა გამოავლინა მკვეთრი ჰიპოგლიკემიური ეფექტი შაქრიანი დიაბეტით დაავადებულ ვირთაგვებში(ცხრილი 7, დიაგრამა 13).

ლიტერატურის მონაცემებით დასტურდება შაქრიანი დიაბეტის დროს ქოლესტერინისა და ტრიგლიცერიდების რაოდენობის მატება და HDL-ქოლესტერინის რაოდენობის შემცირება[426]–[432]. ჩვენ მიერ ჩატარებულ კვლევაში დიაბეტით დაავადებულ ვირთაგვებში სელენის ნაწილობრივად 10% სუსპენზიით მონო და ინსულინთან კომბინირებული მკურნალობისას შემცირდა ტრიგლიცერიდების რაოდენობა, თუმცა ის ვერ უბრუნდება ნორმალურ მაჩვენებლებს, ხოლო საერთო ქოლესტერინის და HDL-ის კონცენტრაცია -ნორმალიზდა(ცხრილი 6, $P>0.05$). შაქრიანი დიაბეტის დროს სელენის/სელენის ნაწილობრივად დადებითი ზეგავლენა ლიპიდურ სპექტრზე ასევე დასტურდება სხვადასხვა ავტორების მიერ [62], [65], [66], [69], [74], [426], [433].

შაქრიანი დიაბეტით დასნებოვნებული ვირთაგვებში ვლინდება კლასიკური სურათი - ტრანსამინაზების მატება (ცხრილი 6) [427]–[429], [434]–[441]. დადგენილია რომ ხანგრძლივი ჰიპერგლიკემია ზრდის ოქსიდაციურ სტრესს, თავისუფალი რადიკალების რაოდენობას და შესაბამისად აზიანებს ჰეპატოციტებს (სურათი 24) [436], [442]–[445]. დიაბეტით დაავადებული ვირთაგვების სელენის ნაწილობრივად 10% სუსპენზიით მონო-მკურნალობისას ტრანსამინაზების რაოდენობა ნორმალიზდება(ცხრილი 6), აღნიშნულს თან სდევს ღვიძლის დარღვეული

ჰისტოლოგიური სურათის (ჰეპატოციტების ჰისტოლოგიური კვლევით ნანახია მკვეთრად გამოხატული ვაკუოლიზაცია, ანთებითი ინფილტრაცია, ღვიძლის წილაკების დარღვეული არქიტექტონიკა) გაუმჯობესება - ჰეპატოციტებში არ აღინიშნება ვაკუოლიზაცია, ცხიმოვანი დისტროფია, ან ფიბროზი. სელენის ნაონაწიალკებისა და ინსულინის კომბინირებული მკურნალობისას, ჰეპატოციტებში ვერ ვნახეთ ლიმფოციტური ინფილტრაცია, ორივე შემთხვევაში, მკურნალობის შემდეგ, ღვიძლის წილაკების არქიტექტონიკა აღდგა (სურათი 32, 38).

მრავალი ავტორი თანხმდება რომ სელენის ნაონაწიალკებს სხვადასხვა ტოქსიური ნაერთების ზემოქმედების შემდგომი ჰეპატოპროტექტორული ეფექტი გააჩნია, რაც გამოიხატება სისხლში, მომატებული ტრანსამინაზური ფერმენტების - ALT, AST, GGT, დონეების დაქვეითებაში. აღნიშნული აიხსნება სელენის ანტიოქსიდანტური თვისებებით - თავისუფალი რადიკალების რაოდენობისა და უჯრედების დაზიანების შემცირებით [74], [446]–[448] დადგენილია კავშირი ჰეპატოტოქსიურობასა და გაზრდილ ოქსიდაციურ სტრესს შორის [447][449][450][451], ხოლო სელენი, გლუტათიონის-GSH-ის გაზრდისა და ლიპიდების პეროქსიდაციის შემცირების გზით, ამცირებს ჰეპატოციტების დაზიანებას და შესაბამისად ამცირებს გაზრდილ ტრანსამინაზურ ფერმენტს [451]–[453].

ჩვენი კვლევების შედეგად შაქრიანი დიაბეტით დასნებოვნებულ ვირთაგვებში აღინიშნა კრეატინინის მატება(ცხრილი 6). კრეატინი ცილაა, რომელიც გვხვდება ღვიძლში, ჩონჩხის და გულის კუნთში, ბადურაში, თავის ტვინში. კრეატინინი კრეატინი/ფოსფორილკრეატინი/კრეატინინის მეტაბოლზმში ჩართულ ელემენტს წარმოადგენს. აღნიშნული სისტემა ჩონჩხის განივზოლიან კუნთებში მყისიერი ენერჯის(ATP) მიღების გზაა. ცნობილია, რომ კრეატინის დაშლა მიმდინარეობს უმეტესად ჩონჩხის კუნთებში და წარმოიქმნება პროდუქტი კრეატინინი რომლის ექსკრეცია ხორციელდება თირკმელების მიერ შარდოვანასთან ერთად [454]–[456].

შაქრიანი დიაბეტის დროს კლასიკურად ვხვდებით კრეატინინის რაოდენობის ზრდას. რაც გამოწვეულია ოქსიდაციური სტრესის შედეგად განვითარებული

ანთებითი ინფილტრაციითა და უჯრედების დაზიანებით [426], [439], [441], [448], [457]–[460]

ჩვენს მიერ დიაბეტიან ვირთაგვებში ჩატარებულ კვლევაში კრეატინინის მატებას ემთხვევა თირკმელებში მკვეთრად გამოხატული ანთებითი ინფილტრაცია - ბოუმანის კაფსულების ინსტესტრიციუმისა და შემკრები მილაკების მკვეთრი შეშუპება, გლომერულების მკვეთრი შეჭმუხვნა შეშუპებული ინტერსტიციუმის კომპრესიის გამო, თირკმლის გორგლოვან კაპილარებში ჩანს სლაჯირებული ერთროციტები, სადინრებში მასიურად ჩანს ჰემოსიდერინი, კაპილარები დილატირებულია, გამოხატულია გლომერულოპათია (სურათი 26, 27, 28).

ცნობილია, რომ კრეატინინი გამოიყოფა თირკმელების მიერ შარდოვანასთან ერთად. შარდოვანას ციკლი ერთ-ერთი გზაა რომლის მეშვეობითაც ორგანიზმიდან ხორციელდება აზოტის ექსკრეცია. შარდოვანას ციკლის მეშვეობით ხორციელდება ამიაკის, ალფა-ნიტროგენის, ასპარტატისა და ბიკარბონატის გარდაქმნა შარდოვანად. ამიაკი საკმაოდ ტოქსიური ნაერთია, შარდოვანა კი შედარებით ინერტულია, წყალში ხსნადია და ადვილად გამოიყოფა შარდით [456], [461]–[464] შაქრიანი დიაბეტით დასნებოვნებული ვირთაგვების თირკმელების ჰისტოლოგიური გამოკვლევის შედეგად ზემოთ განხილული დაზიანებები ხსნის სისხლში შარდოვანას რაოდენობის მატებას, რაც თირკმლის უჯრედების დაზიანებითა და ფუნქციის დარღვევით არის გამოწვეული. მსგავსი ცვლილები წარმოდგენს შაქრიანი დიაბეტის კლასიკურ გამოვლინებას [465]–[467]. სელენის ნანონაწილაკების 10% სუსპენზიის მონო და ინსულინთან კომბინირებული მკურნალობის შემდეგ აღინიშნება შარდოვანას და კრეატინინის რაოდენობის ნორმალიზება (ცხრილი 6, $P > 0.05$). ჰისტოლოგიური გამოკვლევით არ არის გამოხატული შეშუპება თირკმლის ინტერსტიციუმში, გორგლები და ბოუმანის კაფსულა ნორმაშია, მილაკების სანათური არ არის გაფართოებული, არ არის გამოხატული ანთებითი ინფილტრაცია (სურათი 40, 41). მიღებული შედეგები ემთხვევა ლიტერატურულ მონაცემებს, სადაც სელენს/სელენის ნანონაწილაკებს აქვთ შარდოვანასა და კრეატინინის ნორმალიზაცია/შემცირების ეფექტი და შესაბამისად დიაბეტური ნეფროპათიის საწინააღმდეგო მოქმედება,

აღნიშნული აიხსნება სელენის ნაწილობრივად მიერ ოქსიდაციური სტრესისა და შესაბამისად ანთებითი ინფილტრაციის შემცირებით [66], [79], [80], [426], [448], [457], [468].

ჩვენს მიერ ჩატარებულ კვლევაში შაქრიანი დიაბეტით დაავადებულ ვირთაგვებში აღინიშნა ალბუმინის რაოდენობის შემცირება (ცხრილი 6). ალბუმინი სისხლის შრატის ყველაზე მრავალრიცხოვან ცილას წარმოადგენს, განსაზღვრავს მის ონკოზურ წნევას, ალბუმინის წარმოქმნა მიმდინარეობს ჰეპატოციტებში, ამიტომაც მისი რაოდენობის ცვლილება (კლება) შეიძლება ერთგვარად შეფასდეს როგორც ჰეპატოციტების დაზიანების ინდიკატორი [469]. აღსანიშნავია რომ ალბუმინს გააჩნია ანტიოქსიდანტური თვისებები, ის მონაწილეობს თავისუფალი რადიკალების გაუვნებელყოფაში, რომელთა დონე სხვადასხვა ქრონიკული დაავადებების დროს იზრდება [420], [470]–[473] შესაბამისად შეიძლება ვივარაუდოთ, რომ ალბუმინის დაბალი დონე გარდა ჰეპატოციტების დაზიანებისა მეტყველებს თავისუფალი რადიკალების გაუვნებელყოფის გაუარესებულ უნარზე [470], [474]–[476] აღსანიშნავია რომ შაქრიანი დიაბეტის დროს ჰეპატოციტების დაზიანებისას სისხლის შრატში ალბუმინის დონე იკლებს, რაც დიაბეტის დამახასიათებელ ბიოქიმიურ ცვლილებას წარმოადგენს [426], [438], [457], [465], [477]–[479]. ალბუმინის რაოდენობის შემცირების მიზეზად შეიძლება ვივარაუდოთ არა მხოლოდ ჰეპატოციტების დაზიანება და შესაბამისად მისი წარმოქმნის შემცირება, ასევე მისი გაძლიერებული გადმოსვლა ტუბულოინტესტიციუმში. ფლორესცენციული მიკროსკოპით თირკმელების გამოკვლევისას, ნათლად შეიმჩნევა ცილოვანი ბუნების ნაწილაკების გადმოსვლა თირკმლის ინსტრესტიციუმში (სურათი 28), რაც შეესაბამება თირკმელების ფილტრაციული ფუნქციის დარღვევას. თირკმლის დაავადებები და მათ შორის დიაბეტური ნეფროპათია ხასიათდება პროტეინურიითა და ანთებითი მედიატორების ზრდით [480]–[483], შესაბამისად ზიანდება თირკმლის მილაკების ბაზალური მემბრანა და მიმდინარეობს ცილის გადასვლა პერიტუბულურ სივრცეში, რაც თავის მხრივ კიდევ უფრო ამწვავებს ტუბულოინტესტიციალურ დაზიანებას [484]–[487] კანონზომიერია ჩვენს მიერ მიღებული შედეგი, რომელიც გამოიხატა შაქრიანი

დიაბეტით დასნებოვნებული ვირთაგვების სისხლის შრატში ალბუმინის კონცენტრაციის კლებით. სელენის ნანონაწილაკების 10% სუსპენზიით მონო და ინსულინთან კომბინირებული მკურნალობის შემდგომ მოხდა ალბუმინის კონცენტრაციის გაზრდა მონოთერაპიისას და სრული ნორმალიზება ინსულინთან კომბინირებული მკურნალობისას (ცხრილი 6). აღნიშნული დადასტურდა იმუნოფლორესცენტული მიკროსკოპიით რაც გამოიხატა თირკმლის შეშუპების შემცირებითა და ცილოვანი ბუნების კომპონენტების არარსებობით თირკმლის ინტერსტიციუმში (სურათი 40, 41).

ჰიპერგლიკემია, რომელიც სტრუპტოზოტოცინით (SZT) გამოწვეული შაქრიანი დიაბეტისას ვითარდება, პანკრეასის ბეტა უჯრედების ნეკროზის შედეგია, [443], [488]–[493]. აღნიშნული ასევე დადასტურდა ჩვენი კვლევებით, სადაც პანკრეასის ქსოვილის მორფოლოგიური შესწავლით გამოვლინდა ლანგერჰანსის კუნძულების ნეკროზი, მკვეთრად გამოხატული ანთებითი ინფილტრაცია და დიდი რაოდენობით სიდეროფაგები (სურათი 25).

ჩვენს ექპერიმენტში სელენის ნანონაწილაკების 10%-იანი სუსპენზიით მონო და ინსულინთან კომბინირებული მკურნალობისას დიაბეტით დაავადებულ ვირთაგვებში აღინიშნება გლუკოზის დონის მკვეთრი დაქვეითება (ცხრილი 7, დიაგრამა 13). ცალკე უნდა აღვნიშნოთ, რომ სელენის ნანონაწილაკებით მონო-თერაპიისას (DM+Se – 146 ± 11) და მხოლოდ ინსულინით მკურნალობისას (DM+Ins– 159 ± 6) გლუკოზის მაჩვენებლები, სტატისტიკურად ერთმანეთისაგან არ განსხვავდება (ცხრილი 6, $P > 0.05$). მსგავსი ჰიპოგლიკემიური შედეგები აღწერილია სხვადასხვა ავტორების მიერ, რაც ადასტურებს სელენის ინსულინის მსგავს მოქმედებას [494]–[497]. აღნიშნული მოქმედება დასტურდება პანკრეასის ჰისტოლოგიური გამოკვლევით. სელენის ნანონაწილაკების 10% სუსპენზიით მონო მკურნალობის შემდგომ პანკრეასში შეინიშნება სხვადასხვა ზომისა და ფორმის რეგენერაციული ლანგერჰანსის უბნები (სურათი 34, 35). აღნიშვნის ღირსია ის ფაქტიც, რომ მხოლოდ ინსულინით მკურნალობისას ბეტა უჯრედების რეგენერაცია დაწყებულია, მაგრამ სელენის ნანონაწილაკების 10% სუსპენზიით მკურნალობის მსგავსი მრავლობითი

რეგენერაციული უბნები არ შეინიშნება (სურათი 30). სელენის ნანონაწილაკების 10% სუსპენზიისა და ინსულინით კომბინირებული მკურნალობისას მიღებულმა მრავლობითი სხვადასხვა ფორმისა და ზომის რეგენერირებული ლანგერჰანსის კუნძულებმა (სურათი 39) კორელირებს გლუკოზის ციფრების ნორმალიზაციასთან (ცხრილი 6, $P>0.05$).

საკვლევ ჯგუფებში ლანგერჰანსის კუნძულების ფართობების შეფარდებითი პროცენტის დათვლის შედეგად (ცხრილი 8 და დიაგრამა 14) მიღებული მონაცემების სტატისტიკური დამუშავების შედეგად, ინსულინითა და სელენის ნანონაწილაკების 10% სუსპენზიით კომბინირებული მკურნალობის ჯგუფის (DM+Ins+Se) ლანგერჰანსის კუნძულების ფართობების შეფარდებითი წილი განსხვავდება ინსულინით მონოთერაპიის ჯგუფისაგან (DM+Ins) ($p<0.05$), კომბინირებული მკურნალობის მქონე ჯგუფში 6.6-ჯერ მეტია ლანგერჰანსის კუნძულების საერთო ფართობი მხოლოდ ინსულინით ნამკურნალებ ჯგუფთან შედარებით (ცხრილი 8).

სტატისტიკურად შევადარეთ ინსულინითა და სელენის ნანონაწილაკების 10% სუსპენზიით კომბინირებული მკურნალობის მქონე ჯგუფის (DM+Ins+Se) ლანგერჰანსის ფართობის შეფარდებითი წილი სელენის ნანონაწილაკების 10% სუსპენზიის მონო თერაპიის ჯგუფის (DM+Se) ფართობის შეფარდებით წილს, ჯგუფები სტატისტიკურად განსხვავებულია ($p<0.05$) კომბინირებული მკურნალობის მქონე ჯგუფში 4-ჯერ მეტია ლანგერჰანსის კუნძულების საერთო ფართობი მხოლოდ სელენის ნანონაწილაკების 10% სუსპენზიით ნამკურნალებ ჯგუფთან შედარებით (ცხრილი 8).

სტატისტიკურად შევადარეთ სელენის ნანონაწილაკების 10% სუსპენზიით მონო თერაპიის მქონე ჯგუფის (DM+Se) ლანგერჰანსის კუნძულების ფართობის შეფარდებითი წილი ინსულინის მონო თერაპიის ჯგუფის (DM+Ins) ფართობის შეფარდებით წილს, ჯგუფები სტატისტიკურად არ განსხვავდება ($p>0.05$), მაგრამ აღსანიშნავია, რომ სელენის ნანონაწილაკების 10% სუსპენზიის მონოთერაპიის დროს ლანგერჰანსის კუნძულების ფართობის შეფარდებითი წილი 2-ჯერ მეტია ინსულინით მონოთერაპიის ჯგუფთან შედარებით (ცხრილი 8).

კომბინირებული მკურნალობისა (DM+Ins+Se) და მონოთერაპიის ჯგუფები (DM+Se) (DM+Ins) დიაბეტით დაავადებულ არანამკურნალებს ჯგუფების (DM) შედარებისას: (ცხრილი 8)

კომბინირებული მკურნალობის (DM+Ins+Se) დროს ლანგერჰანსის კუნძულების შეფარდებითი ფართობი 24-ჯერ აღემატება დიაბეტით დაავადებულ არანამკურნალებს ჯგუფს (DM), სელენის ნანონაწილაკების 10% სუსპენზიით მონო თერაპიისას (DM+Se) 6-ჯერ აღემატება, ხოლო ინსულინით მონოთერაპიისას (DM+Ins) 3.6-ჯერ აღემატება დიაბეტით დაავადებულ არანამკურნალებს ჯგუფს (DM).

ლიტერატურული მონაცემებით მღრღნელების პანკრეასი, ნორმაში, ლანგერჰანსის კუნძულების პროცენტული რაოდენობა 1-3%-მდე მერყეობს [498]–[503]. ჩვენი მონაცემებით, კომბინირებული მკურნალობის შემდეგ, ლანგერჰანსის კუნძულების ფართობის პროცენტული რაოდენობა $1.3 \pm 0.4\%$ შეადგენს.

ჩენს მიერ მიღებული შედეგი - ლანგერჰანსის კუნძულების რეგენერაცია და შესაბამისი გლუკოზის კონცენტრაციის კლება, შეიძლება აიხსნას სელენის ნანონაწილაკების ანტიოქსიდანტური ეფექტით - ანტიოქსიდანტური ფერმენტების (SOD, CAT, GPx, and GR) მატებითა და შესაბამისად პანკრეასული მალონდიალდეჰიდის (MDA), აზოტის ოქსიდის (NO), სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორი- α (TNF- α) და პროდტაგლანდინ F2 α (PGF2 α) შემცირებით [494], [504]–[506].

ეს მონაცემები ემთხვევა სხვა ავტორების მონაცემებს, სადაც შაქრიანი დიაბეტის დროს თავისუფალი რადიკალების რაოდენობის მატება და შესაბამისად გაზრდილი ოქსიდაციური სტრესი ნეგატიურად მოქმედებს პანკრეასის ბეტა უჯრედების რეგენერაციასა და პროლიფერაციაზე [95], [507]–[509] სწორედ ამ უარყოფით ეფექტებს ეწინააღმდეგება ანტიოქსიდანტები და კერძოდ სელენი [68], [95], [494], [496], [505], [510].

ამდენად შეგვიძლიათ დავასკვნათ რომ:

6. დასკვნები

1. სელენის ნანონაწილაკების 10% სუსპენზია როგორც ერთჯერადი ისე მრავალჯერადი მიღებისას არ იწვევს სამიზნე ორგანოებსა და სისტემებში ტოქსიურ ეფექტს;
2. სელენის ნანონაწილაკების 10%-ინ სუსპენზიას გააჩნია ინსულინის მსგავსი ჰიპოგლიკემიური მოქმედება;
3. შაქრიანი დიაბეტით დასნებოვნებულ ვირთაგვებში ინსულინით მონოთერაპიისაგან განსხვავებით, სელენის ნანონაწილაკების 10% სუსპენზიით მონოთერაპია იწვევს თირკმელების შეშუპების შემცირებას.
4. სელენის ნანონაწილაკების 10% სუსპენზიითა და ინსულინით კომბინირებული მკურნალობისას თირკმელების შეშუპება არ ვითარდება;
5. შაქრიანი დიაბეტით დასნებოვნებულ ვირთაგვებში სელენის ნანონაწილაკების 10% სუსპენზიის როგორც მონო (DM+Se) - $0.3 \pm 0.1\%$, ისე ინსულინთან კომბინირებული მკურნალობისას (DM+Ins+Se) - $1.3 \pm 0.4\%$, მორფოლოგიურად აღინიშნებოდა სხვადასხვა ზომის და ფორმის ბეტა უჯრედების რეგენერაციის მრავლობითი უბნები

7. ბიბლიოგრაფია

- [1] WHO, “Leading causes of death and disability. The top 10 causes of death,” *WHO reports*, no. December, pp. 1–9, 2020, [Online]. Available: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death#:~:text=In high-income countries%2C deaths,or 205 000 deaths\) respectively](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death#:~:text=In high-income countries%2C deaths,or 205 000 deaths) respectively.).
- [2] International Diabetes Federation, “IDF Diabetes Atlas 2021,” 2021. [Online]. Available: <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/>.
- [3] IDF, “International Diabetes Federation DIABETES ATLAS Ninth edition 2019,” 2019. [Online]. Available: https://diabetesatlas.org/upload/resources/material/20200302_133351_IDFATLAS9e-final-web.pdf.
- [4] M. P. Rayman, “The importance of selenium to human health,” *Lancet*, vol. 356, no. 9225, pp. 233–241, Jul. 2000, doi: 10.1016/S0140-6736(00)02490-9.
- [5] M. P. Rayman, “Selenium and human health,” *Lancet*, vol. 379, no. 9822, pp. 1256–1268, 2012, doi: 10.1016/S0140-6736(11)61452-9.
- [6] R. Kvanchakhadze, *Selenium in our world.pdf*. 2018.
- [7] T. C. Stadtman, “Selenium Biochemistry,” *Annu. Rev. Biochem.*, vol. 59, no. 1, pp. 111–127, Jun. 1990, doi: 10.1146/annurev.bi.59.070190.000551.
- [8] S. A. P. Katrin Loeschner, Niels Hadrup, Marianne Hansen, H. R. L. Bente Gammelgaard, Laura Hyrup Møller, Alicja Mortensen, and E. H. Larsen, “Absorption, distribution, metabolism and excretion of selenium following oral administration of elemental selenium nanoparticles or selenite in rats.” *Metallomics*, 6(2), p. 330, 2014, doi: 10.1039/c3mt00309d.
- [9] A. Wadhvani & Utkarsha U. Shedbalkar & Richa Singh & Balu A. Chopade, “Biogenic selenium nanoparticles current status and future prospects,” *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, no. 100(6), pp. 2555–2566, 2016, doi: 10.1007/s00253-016-7300-7.
- [10] Z. Huang, B. J. Guo, R. N. S. Wong, and Y. Jiang, “Characterization and antioxidant activity of selenium-containing phycocyanin isolated from *Spirulina platensis*,” *Food Chem.*, vol. 100, no. 3, pp. 1137–1143, 2007, doi: 10.1016/j.foodchem.2005.11.023.
- [11] M. H. Yazdi, M. Mahdavi, B. Varastehmoradi, M. A. Faramarzi, and A. R. Shahverdi, “The immunostimulatory effect of biogenic selenium nanoparticles on the 4T1 breast cancer model: An in vivo study,” *Biol. Trace Elem. Res.*, vol. 149, no. 1, pp. 22–28, 2012, doi: 10.1007/s12011-012-9402-0.

- [12] I. Wang, Yanbo Yan, Xuxia L Fu, “Effect of selenium nanoparticles with different sizes in primary cultured intestinal epithelial cells of crucian carp, *Carassius auratus gibelio*,” *Int. J. Nanomedicine*, no. 2013:8, pp. 4007–4013, 2013, doi: 10.2147/IJN.S43691.
- [13] K. Anu, S. Devanesan, R. Prasanth, M. S. AlSalhi, S. Ajithkumar, and G. Singaravelu, “Biogenesis of selenium nanoparticles and their anti-leukemia activity,” *J. King Saud Univ. - Sci.*, vol. 32, no. 4, pp. 2520–2526, 2020, doi: 10.1016/j.jksus.2020.04.018.
- [14] W. Liu *et al.*, “Selenium nanoparticles as a carrier of 5-fluorouracil to achieve anticancer synergism,” *ACS Nano*, vol. 6, no. 8, pp. 6578–6591, 2012, doi: 10.1021/nn202452c.
- [15] L. D. Geoffrion *et al.*, “Naked Selenium Nanoparticles for Antibacterial and Anticancer Treatments,” *ACS Omega*, 2020, doi: 10.1021/acsomega.9b03172.
- [16] S. Wadhvani *et al.*, “Green synthesis of selenium nanoparticles using *Acinetobacter* sp. SW30: optimization, characterization and its anticancer activity in breast cancer cells,” *Int. J. Nanomedicine*, vol. Volume 12, pp. 6841–6855, Sep. 2017, doi: 10.2147/IJN.S139212.
- [17] H. Forootanfar *et al.*, “Antioxidant and cytotoxic effect of biologically synthesized selenium nanoparticles in comparison to selenium dioxide,” *J. Trace Elem. Med. Biol.*, vol. 28, no. 1, pp. 75–79, 2014, doi: 10.1016/j.jtemb.2013.07.005.
- [18] Q. Shen, B. Zhang, R. Xu, Y. Wang, X. Ding, and P. Li, “Antioxidant activity in vitro of the selenium-contained protein from the Se-enriched *Bifidobacterium animalis* 01,” *Anaerobe*, vol. 16, no. 4, pp. 380–386, 2010, doi: 10.1016/j.anaerobe.2010.06.006.
- [19] V. Jayaprakash and J. R. Marshall, “Selenium and other antioxidants for chemoprevention of gastrointestinal cancers,” *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.*, vol. 25, no. 4–5, pp. 507–518, 2011, doi: 10.1016/j.bpg.2011.09.006.
- [20] P. Aro, A., Alfthan, G., & Varo, “Effects of Supplementation of Fertilizers on Human Selenium Status in Finland,” *Analyst*, vol. 120, no. 3, pp. 841–843, 1995, doi: 10.1039/an9952000841.
- [21] B. Oropeza-Moe, Wisløff, “SELENIUM DEFICIENCY ASSOCIATED PORCINE AND HUMAN CARDIOMYOPATHIES,” *J. Trace Elem. Med. Biol.*, vol. 31, pp. 148–156., 2014, doi: 10.1016/j.jtemb.2014.09.011.
- [22] M. Kieliszek, B. Lipinski, and S. Błażej, “Application of Sodium Selenite in the Prevention and Treatment of Cancers,” *Cells*, vol. 6, no. 4, p. 39, 2017, doi: 10.3390/cells6040039.
- [23] K. Burke, M. P., & Opeskin, “Fulminant Heart Failure due to Selenium Deficiency

- Cardiomyopathy (Keshan Disease),” *Med. Sci. Law*, no. 42(1), pp. 10–13., 2002, doi: 10.1177/002580240204200103.
- [24] U. Tinggi, “Selenium: Its role as antioxidant in human health,” *Environ. Health Prev. Med.*, vol. 13, no. 2, pp. 102–108, 2008, doi: 10.1007/s12199-007-0019-4.
- [25] The American Diabetes Association (ADA), “Diabetes Care in the Hospital: Standards of Medical Care in Diabetes—2020,” *Diabetes Care*, vol. 43, no. Supplement 1, pp. S193–S202, Jan. 2020, doi: 10.2337/dc20-S015.
- [26] WHO, *Classification of diabetes mellitus*. 2019.
- [27] A. Chawla, R. Chawla, and S. Jaggi, “Microvascular and macrovascular complications in diabetes mellitus: Distinct or continuum?,” *Indian J. Endocrinol. Metab.*, vol. 20, no. 4, pp. 546–553, 2016, doi: 10.4103/2230-8210.183480.
- [28] D. M. Nathan, “Long-Term Complications of Diabetes Mellitus,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 328, no. 23, pp. 1676–1685, Jun. 1993, doi: 10.1056/NEJM199306103282306.
- [29] Y. Zheng, S. H. Ley, and F. B. Hu, “Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications,” *Nat. Rev. Endocrinol.*, vol. 14, no. 2, pp. 88–98, 2018, doi: 10.1038/nrendo.2017.151.
- [30] P. Nijhawan, S. Arora, and T. Behl, “Intricate role of oxidative stress in the progression of obesity,” *Obes. Med.*, vol. 15, no. July, p. 100125, 2019, doi: 10.1016/j.obmed.2019.100125.
- [31] S. Biswas, R. Das, and E. R. Banerjee, “Role of free radicals in human inflammatory diseases,” *AIMS Biophys.*, vol. 4, no. 4, pp. 596–614, 2017, doi: 10.3934/biophy.2017.4.596.
- [32] B. L. Tan, M. E. Norhaizan, W. P. P. Liew, and H. S. Rahman, “Antioxidant and oxidative stress: A mutual interplay in age-related diseases,” *Front. Pharmacol.*, vol. 9, no. OCT, pp. 1–28, 2018, doi: 10.3389/fphar.2018.01162.
- [33] I. Liguori *et al.*, “Oxidative stress, aging, and diseases,” *Clin. Interv. Aging*, vol. Volume 13, pp. 757–772, Apr. 2018, doi: 10.2147/CIA.S158513.
- [34] B. A. Maher, A. González-Maciel, R. Reynoso-Robles, R. Torres-Jardón, and L. Calderón-Garcidueñas, “Iron-rich air pollution nanoparticles: An unrecognised environmental risk factor for myocardial mitochondrial dysfunction and cardiac oxidative stress,” *Environ. Res.*, vol. 188, p. 109816, Sep. 2020, doi: 10.1016/j.envres.2020.109816.
- [35] G. Pizzino *et al.*, “Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health,” *Oxid. Med. Cell. Longev.*, vol. 2017, 2017, doi: 10.1155/2017/8416763.

- [36] N. T. Moldogazieva, I. M. Mokhosoev, T. I. Mel'nikova, Y. B. Porozov, and A. A. Terentiev, "Oxidative Stress and Advanced Lipoxidation and Glycation End Products (ALEs and AGEs) in Aging and Age-Related Diseases," *Oxid. Med. Cell. Longev.*, vol. 2019, pp. 1–14, Aug. 2019, doi: 10.1155/2019/3085756.
- [37] J. Dworzański *et al.*, "Glutathione peroxidase (GPx) and superoxide dismutase (SOD) activity in patients with diabetes mellitus type 2 infected with Epstein-Barr virus," *PLoS One*, vol. 15, no. 3, pp. 1–10, 2020, doi: 10.1371/journal.pone.0230374.
- [38] M. Strycharz-Dudziak *et al.*, "Total Antioxidant Status (TAS), Superoxide Dismutase (SOD), and Glutathione Peroxidase (GPx) in Oropharyngeal Cancer Associated with EBV Infection," *Oxid. Med. Cell. Longev.*, vol. 2019, 2019, doi: 10.1155/2019/5832410.
- [39] A. M. T. Gusti, S. Y. Qusti, E. M. Alshammari, E. A. Toraih, and M. S. Fawzy, "Antioxidants-related superoxide dismutase (Sod), catalase (cat), glutathione peroxidase (gpx), glutathione-s-transferase (gst), and nitric oxide synthase (nos) gene variants analysis in an obese population: A preliminary case-control study," *Antioxidants*, vol. 10, no. 4, 2021, doi: 10.3390/antiox10040595.
- [40] O. M. Ighodaro and O. A. Akinloye, "First line defence antioxidants-superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPX): Their fundamental role in the entire antioxidant defence grid," *Alexandria J. Med.*, vol. 54, no. 4, pp. 287–293, 2018, doi: 10.1016/j.ajme.2017.09.001.
- [41] E. Lubos, J. Loscalzo, and D. E. Handy, "Glutathione peroxidase-1 in health and disease: From molecular mechanisms to therapeutic opportunities," *Antioxidants Redox Signal.*, vol. 15, no. 7, pp. 1957–1997, 2011, doi: 10.1089/ars.2010.3586.
- [42] F. Ursini and M. Maiorino, "Glutathione Peroxidases," in *Encyclopedia of Biological Chemistry*, 2nd ed., Elsevier, 2013, pp. 399–404.
- [43] L. Flohé, "Selenium in mammalian spermiogenesis," *Biol. Chem.*, vol. 388, no. 10, pp. 987–995, 2007, doi: 10.1515/BC.2007.112.
- [44] A. Roveri, L. Flohé, M. Maiorino, and F. Ursini, "Phospholipid-hydroperoxide glutathione peroxidase in sperm," *Methods Enzymol.*, vol. 347, no. 1999, pp. 208–212, 2002, doi: 10.1016/S0076-6879(02)47020-6.
- [45] O. Sedighi, A. Makhloogh, M. Shokrzadeh, and S. Hoorshad, "Association between plasma selenium and glutathione peroxidase levels and severity of diabetic nephropathy in patients with type two diabetes mellitus," *Nephrourol. Mon.*, vol. 6, no. 5, pp. 10–13, 2014, doi: 10.5812/numonthly.21355.
- [46] F. Pricci *et al.*, "Oxidative stress in diabetes-induced endothelial dysfunction involvement of nitric oxide and protein kinase C," *Free Radic. Biol. Med.*, vol. 35, no. 6, pp. 683–694, 2003, doi: 10.1016/S0891-5849(03)00401-5.

- [47] M. B. Tabar, "Determination of serum selenium in patients with type II diabetes mellitus," *Middle East J. Sci. Res.*, vol. 12, no. 4, pp. 433–435, 2012, doi: 10.5829/idosi.mejsr.2012.12.4.2058.
- [48] G. Vassort and B. Turan, "Protective role of antioxidants in diabetes-induced cardiac dysfunction," *Cardiovasc. Toxicol.*, vol. 10, no. 2, pp. 73–86, 2010, doi: 10.1007/s12012-010-9064-0.
- [49] P. Martín-Gallán, A. Carrascosa, M. Gussinyé, and C. Domínguez, "Oxidative stress in childhood type 1 diabetes: Results from a study covering the first 20 years of evolution," *Free Radic. Res.*, vol. 41, no. 8, pp. 919–928, 2007, doi: 10.1080/10715760701435228.
- [50] P. K. Singal, A. Belló-Klein, F. Farahmand, and V. Sandhawalia, "Oxidative Stress and Functional Deficit in Diabetic Cardiomyopathy," in *Advances in Experimental Medicine and Biology*, vol. 498, 2001, pp. 213–220.
- [51] U. Joshi *et al.*, "Evaluation of serum selenium level in patients with uncomplicated diabetes mellitus, Raipur, India," *J. Clin. Diagnostic Res.*, vol. 5, no. 1, pp. 70–73, 2011.
- [52] F. Mercuri, L. Quagliaro, and A. Ceriello, "Oxidative stress evaluation in diabetes," *Diabetes Technol. Ther.*, vol. 2, no. 4, pp. 589–600, 2000, doi: 10.1089/15209150050502014.
- [53] D. Darmaun, S. D. Smith, S. Sweeten, B. K. Sager, S. Welch, and N. Mauras, "Evidence for accelerated rates of glutathione utilization and glutathione depletion in adolescents with poorly controlled type 1 diabetes," *Diabetes*, vol. 54, no. 1, pp. 190–196, 2005, doi: 10.2337/diabetes.54.1.190.
- [54] S. R. J. Maxwell *et al.*, "Antioxidant status in patients with uncomplicated insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetes mellitus," *Eur. J. Clin. Invest.*, vol. 27, no. 6, pp. 484–490, 1997, doi: 10.1046/j.1365-2362.1997.1390687.x.
- [55] K. H. Cheeseman and T. F. Slater, "Introduction to free radicals," *Lab. Tech. Biochem. Mol. Biol.*, vol. 22, no. 100, pp. 1–18, 1991, doi: 10.1016/S0075-7535(08)70041-X.
- [56] B. Halliwell, "Free radicals, antioxidants, and human disease: curiosity, cause, or consequence?," *Lancet*, vol. 344, no. 8924, pp. 721–724, Sep. 1994, doi: 10.1016/S0140-6736(94)92211-X.
- [57] C. Kornhauser, J. R. Garcia-Ramirez, K. Wrobel, E.-L. Pérez-Luque, M.-E. Garay-Sevilla, and K. Wrobel, "Serum selenium and glutathione peroxidase concentrations in type 2 diabetes mellitus patients," *Prim. Care Diabetes*, vol. 2, no. 2, pp. 81–85, Jun. 2008, doi: 10.1016/j.pcd.2008.02.003.
- [58] H. Steinbrenner, E. Bilgic, L. Alili, H. Sies, and P. Brenneisen, "Selenoprotein P

- protects endothelial cells from oxidative damage by stimulation of glutathione peroxidase expression and activity,” *Free Radic. Res.*, vol. 40, no. 9, pp. 936–943, 2006, doi: 10.1080/10715760600806248.
- [59] P. Brenneisen, H. Steinbrenner, and H. Sies, “Selenium, oxidative stress, and health aspects,” *Mol. Aspects Med.*, vol. 26, no. 4-5 SPEC. ISS., pp. 256–267, 2005, doi: 10.1016/j.mam.2005.07.004.
- [60] B. A. Zachara *et al.*, “The effect of selenium supplementation in the prevention of DNA damage in white blood cells of hemodialyzed patients: A pilot study,” *Biol. Trace Elem. Res.*, vol. 142, no. 3, pp. 274–283, 2011, doi: 10.1007/s12011-010-8776-0.
- [61] R. J. Shamberger, *Biochemistry of Selenium*, vol. 98, no. 5_Part_1. Boston, MA: Springer US, 1983.
- [62] Z. Ozturk, T. Gurpinar, K. Vural, S. Boyacioglu, M. Korkmaz, and A. Var, “Effects of selenium on endothelial dysfunction and metabolic profile in low dose streptozotocin induced diabetic rats fed a high fat diet,” *Biotech. Histochem.*, vol. 90, no. 7, pp. 506–515, 2015, doi: 10.3109/10520295.2015.1042050.
- [63] S. S. Pillai, J. K. Sugathan, and M. Indira, “Selenium Downregulates RAGE and NFκB Expression in Diabetic Rats,” *Biol. Trace Elem. Res.*, vol. 149, no. 1, pp. 71–77, Oct. 2012, doi: 10.1007/s12011-012-9401-1.
- [64] M. M. M. H F Aly, “Comparative effects of zinc, selenium and vitamin E or their combination on carbohydrate metabolizing enzymes and oxidative stress in streptozotocin induced-diabetic rats,” *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, pp. 66–68, 2012, [Online]. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22338550/>.
- [65] T. Ghaffari, M. Nouri, E. Irannejad, and M. R. Rashidi, “Effect of vitamin E and selenium supplement on paraoxonase-1 activity, oxidized low density lipoprotein and antioxidant defense in diabetic rats,” *BioImpacts*, vol. 1, no. 2, pp. 121–128, 2011, doi: 10.5681/bi.2011.016.
- [66] S. Roy, S. K. Dontamalla, A. K. Mondru, S. Sannigrahi, and P. R. Veerareddy, “Downregulation of apoptosis and modulation of TGF-β1 by sodium selenate prevents streptozotocin-induced diabetic rat renal impairment,” *Biol. Trace Elem. Res.*, vol. 139, no. 1, pp. 55–71, 2011, doi: 10.1007/s12011-010-8635-z.
- [67] C. Zou, Q. Qiu, H. Chen, L. Dou, and J. Liang, “Hepatoprotective effects of selenium during diabetes in rats,” *Hum. Exp. Toxicol.*, vol. 35, no. 2, pp. 114–123, Feb. 2016, doi: 10.1177/0960327115579207.
- [68] H. F. Aly and M. M. Mantawy, “Comparative effects of zinc, selenium and vitamin E or their combination on carbohydrate metabolizing enzymes and oxidative stress in streptozotocin induced-diabetic rats,” *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, vol. 16, no. 1,

- pp. 66–78, 2012.
- [69] T. Ghaffari, M. Nouri, A. A. Saei, and M.-R. Rashidi, “Aldehyde and Xanthine Oxidase Activities in Tissues of Streptozotocin-Induced Diabetic Rats: Effects of Vitamin E and Selenium Supplementation,” *Biol. Trace Elem. Res.*, vol. 147, no. 1–3, pp. 217–225, Jun. 2012, doi: 10.1007/s12011-011-9291-7.
- [70] R. Z. Hamza, S. M. EL-Megharbel, T. Altalhi, A. A. Gobouri, and A. A. Alrogi, “Hypolipidemic and hepatoprotective synergistic effects of selenium nanoparticles and vitamin. E against acrylamide-induced hepatic alterations in male albino mice,” *Appl. Organomet. Chem.*, vol. 34, no. 3, pp. 1–13, Mar. 2020, doi: 10.1002/aoc.5458.
- [71] T. Xu, Y. Liu, J. Meng, J. Zeng, X. Xu, and M. Mi, “[The combined effects of insulin and selenium in improving insulin signal transduction in skeletal muscles of diabetic rats],” *Xi bao yu fen zi mian yi xue za zhi = Chinese journal of cellular and molecular immunology*, vol. 29, no. 12. pp. 1245–1250, 2013.
- [72] T. J. Xu, Y. Liu, and B. Yuan, “Effect of insulin in combination with selenium on IRS/PI3K-mediated GLUT4 expression in cardiac muscle of diabetic rats,” *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, vol. 15, no. 12. pp. 1452–1460, 2011.
- [73] T. J. Xu, Y. Liu, and B. X. Yuan, “Effect of insulin in combination with selenium on blood glucose and blood lipid metabolism and GLUT4 expression in skeletal muscle of diabetic rats,” *Journal of Xi’an Jiaotong University (Medical Sciences)*, vol. 32, no. 4. pp. 417–420, 2011.
- [74] S. Al-Quraishy, M. Adkhil, and A. E. A. Moneim, “Anti-hyperglycemic activity of selenium nanoparticles in streptozotocin-induced diabetic rats,” *Int. J. Nanomedicine*, vol. 10, pp. 6741–6756, 2015, doi: 10.2147/IJN.S91377.
- [75] Y. Chang *et al.*, “Protective effects of combined micronutrients on islet β -cells of streptozotocin-induced diabetic mice,” *Int. J. Vitam. Nutr. Res.*, vol. 79, no. 2, pp. 104–116, Mar. 2009, doi: 10.1024/0300-9831.79.2.104.
- [76] N. M. Shafik and M. M. El Batsh, “Protective Effects of Combined Selenium and Punica granatum Treatment on Some Inflammatory and Oxidative Stress Markers in Arsenic-Induced Hepatotoxicity in Rats,” *Biol. Trace Elem. Res.*, vol. 169, no. 1, pp. 121–128, Jan. 2016, doi: 10.1007/s12011-015-0397-1.
- [77] A. Bhattacharjee, A. Basu, P. Ghosh, J. Biswas, and S. Bhattacharya, “Protective effect of Selenium nanoparticle against Cyclophosphamide induced hepatotoxicity and genotoxicity in Swiss albino mice,” *J. Biomater. Appl.*, vol. 29, no. 2, pp. 303–317, 2014, doi: 10.1177/0885328214523323.
- [78] M. A. Dkhil, A. A. Bauomy, M. S. M. Diab, and S. Al-Quraishy, “Protective role of

- selenium nanoparticles against *Schistosoma mansoni* induced hepatic injury in mice,” *Biomed. Res.*, vol. 27, no. 1, pp. 214–219, 2016.
- [79] I. Hassan, H. Ebaid, J. Al-Tamimi, M. A. Habila, I. M. Alhazza, and A. M. Rady, “Selenium nanoparticles mitigate diabetic nephropathy and pancreatopathy in rat offspring via inhibition of oxidative stress,” *J. King Saud Univ. - Sci.*, vol. 33, no. 1, p. 101265, 2021, doi: 10.1016/j.jksus.2020.101265.
- [80] A. S. Reddi and J. S. Bollineni, “Selenium-deficient diet induces renal oxidative stress and injury via TGF- β 1 in normal and diabetic rats,” *Kidney Int.*, vol. 59, no. 4, pp. 1342–1353, 2001, doi: 10.1046/j.1523-1755.2001.0590041342.x.
- [81] B. A. Zachara, *Selenium and selenium-dependent antioxidants in chronic kidney disease*, 1st ed., vol. 68. Elsevier Inc., 2015.
- [82] I. Kiss, “Importance of selenium homeostasis in chronic and end-stage kidney diseases,” *Orv. Hetil.*, vol. 154, no. 41, pp. 1641–1647, Oct. 2013, doi: 10.1556/OH.2013.29733.
- [83] P. Iglesias, R. Selgas, S. Romero, and J. J. Díez, “Selenium and kidney disease,” *J. Nephrol.*, vol. 26, no. 2, pp. 266–272, 2013, doi: 10.5301/jn.5000213.
- [84] C. W. Lu, H. H. Chang, K. C. Yang, C. S. Kuo, L. T. Lee, and K. C. Huang, “High serum selenium levels are associated with increased risk for diabetes mellitus independent of central obesity and insulin resistance,” *BMJ Open Diabetes Res. Care*, vol. 4, no. 1, 2016, doi: 10.1136/bmjdr-2016-000253.
- [85] J. Xu *et al.*, “Pancreatic atrophy caused by dietary selenium deficiency induces hypoinsulinemic hyperglycemia via global down-regulation of selenoprotein encoding genes in broilers,” *PLoS One*, vol. 12, no. 8, pp. 1–18, 2017, doi: 10.1371/journal.pone.0182079.
- [86] J. Han, X. Guo, L. Wang, M. M. Chilufya, P. N. Lim, and C. Qu, “Selenium Deficiency and Selenium Supplements: Biological Effects on Fibrosis in Chronic Diseases, from Animal to Human Studies,” in *Handbook of Famine, Starvation, and Nutrient Deprivation*, Cham: Springer International Publishing, 2017, pp. 1–20.
- [87] S. Li *et al.*, “Selenium Deficiency-Induced Pancreatic Pathology Is Associated with Oxidative Stress and Energy Metabolism Disequilibrium,” *Biol. Trace Elem. Res.*, Apr. 2020, doi: 10.1007/s12011-020-02140-9.
- [88] R. Brigelius-Flohé and L. Flohé, “Selenium and redox signaling,” *Arch. Biochem. Biophys.*, vol. 617, pp. 48–59, Mar. 2017, doi: 10.1016/j.abb.2016.08.003.
- [89] O. Sedighi, M. Zargari, and G. Varshi, “Effect of selenium supplementation on glutathione peroxidase enzyme activity in patients with chronic kidney disease: A

- randomized clinical trial,” *Nephrourol. Mon.*, vol. 6, no. 3, pp. 2011–2014, 2014, doi: 10.5812/numonthly.17945.
- [90] S. Dal and S. Sigrist, “The Protective Effect of Antioxidants Consumption on Diabetes and Vascular Complications,” *Diseases*, vol. 4, no. 4, p. 24, 2016, doi: 10.3390/diseases4030024.
- [91] M. E. Balbi *et al.*, “Antioxidant effects of vitamins in type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized controlled trials,” *Diabetol. Metab. Syndr.*, vol. 10, no. 1, pp. 1–12, 2018, doi: 10.1186/s13098-018-0318-5.
- [92] E. A. Alfonso-Muñoz, R. Burggraaf-Sánchez de las Matas, J. Mataix Boronat, J. C. Molina Martín, and C. Desco, “Role of oral antioxidant supplementation in the current management of diabetic retinopathy,” *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 22, no. 8, 2021, doi: 10.3390/ijms22084020.
- [93] J. S. Johansen, A. K. Harris, D. J. Rychly, and A. Ergul, “Oxidative stress and the use of antioxidants in diabetes: Linking basic science to clinical practice,” *Cardiovasc. Diabetol.*, vol. 4, pp. 1–11, 2005, doi: 10.1186/1475-2840-4-5.
- [94] X. G. Lei and M. Z. Vatamaniuk, “Two tales of antioxidant enzymes on β cells and diabetes,” *Antioxidants Redox Signal.*, vol. 14, no. 3, pp. 489–503, 2011, doi: 10.1089/ars.2010.3416.
- [95] J. Wang and H. Wang, “Oxidative Stress in Pancreatic Beta Cell Regeneration,” *Oxid. Med. Cell. Longev.*, vol. 2017, pp. 1–9, 2017, doi: 10.1155/2017/1930261.
- [96] J. S. Harmon *et al.*, “ β -cell-specific overexpression of glutathione peroxidase preserves intranuclear MafA and reverses diabetes in db/db Mice,” *Endocrinology*, vol. 150, no. 11, pp. 4855–4862, 2009, doi: 10.1210/en.2009-0708.
- [97] S. Lenzen, J. Drinkgern, and M. Tiedge, “Low antioxidant enzyme gene expression in pancreatic islets compared with various other mouse tissues,” *Free Radic. Biol. Med.*, vol. 20, no. 3, pp. 463–466, 1996, doi: 10.1016/0891-5849(96)02051-5.
- [98] L. A. Sigfrid *et al.*, “Antioxidant enzyme activity and mRNA expression in the islets of Langerhans from the BB/S rat model of type 1 diabetes and an insulin-producing cell line,” *J. Mol. Med.*, vol. 82, no. 5, pp. 325–335, 2004, doi: 10.1007/s00109-004-0533-4.
- [99] J. D. Acharya and S. S. Ghaskadbi, “Islets and their antioxidant defense,” *Islets*, vol. 2, no. 4, pp. 225–235, Jul. 2010, doi: 10.4161/isl.2.4.12219.
- [100] H. and S. A. of G. Ministry of Internally Displaced Persons from the occupied Territories, Labor, “შაქრიანი დიაბეტის გავრცელების თავისებურებები , 2016,” 2016. [Online]. Available: <https://test.ncdc.ge/Handlers/GetFile.ashx?ID=6cfebbb-89bf-47a1-8e1c-c18ba8f2cce7>.

- [101] დაავადებათა კონტროლისა და საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის ეროვნული ცენტრი, “შაქრიანი დიაბეტი , 2017,” Tbilisi, 2017. [Online]. Available: <https://www.ncdc.ge/Handlers/GetFile.ashx?ID=03f46e02-ca53-4ce1-afd7-ac7cb2111a55>.
- [102] დაავადებათა კონტროლისა და საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის ეროვნული ცენტრი, “ჯანმრთელობის დაცვა სტატისტიკური ცნობარი საქართველო,” 2021. [Online]. Available: <https://test.ncdc.ge/Pages/User/News.aspx?ID=ea1784b5-d3d0-4dd9-b29f-1369f5d6bbec>.
- [103] დაავადებათა კონტროლისა და საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის ეროვნული ცენტრი, “ჯანმრთელობის დაცვა სტატისტიკური ცნობარი საქართველო,” 2020. [Online]. Available: <https://test.ncdc.ge/Pages/User/News.aspx?ID=3d9d1b31-4198-4127-90bb-41db1b80aa63>.
- [104] WHO, “Prevention of diabetes mellitus. Report of a WHO Study Group.,” 1994. [Online]. Available: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/39374/WHO_TRS_844.pdf?sequence=1&isAllowed=y.
- [105] WHO, “Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications,” Geneva, 1999. [Online]. Available: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/66040/WHO_NCD_NCS_99.2.pdf?sequence=1&isAllowed=y.
- [106] H. and S. A. of G. Ministry of Internally Displaced Persons from the occupied Territories, Labor, “შაქრიანი დიაბეტის მართვა ზოგად საექიმო პრაქტიკაში, გაიდლაინი,” Tbilisi, 2010. [Online]. Available: <https://www.moh.gov.ge/uploads/guidelines/2017/06/05/d2943129d7c498deb9e59abc29a974c8.pdf>.
- [107] H. and S. A. of G. Ministry of Internally Displaced Persons from the occupied Territories, Labor, “შაქრიანი დიაბეტის მართვა ზოგად საექიმო პრაქტიკაში კლინიკური მდგომარეობის მართვის სახელმწიფო სტანდარტი (პროტოკოლი),” Tbilisi, 2010. [Online]. Available: <https://www.moh.gov.ge/uploads/guidelines/2017/06/05/d6003adf838f6d407056aed5c45a897b.pdf>.
- [108] WHO, “Guidelines for the Prevention, Management and Care of Diabetes Mellitus,” 2006. [Online]. Available: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/119799>.
- [109] BMJ Best Practice, “Diabetes Mellitus Type 1,” London, 2019. [Online]. Available: <https://bestpractice.bmj.com/topics/ka-ge/25/pdf/25/დიაბეტი ტიპი 1.pdf>.
- [110] R. Murphy, S. Ellard, and A. T. Hattersley, “Clinical implications of a molecular

- genetic classification of monogenic β -cell diabetes,” *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.*, vol. 4, no. 4, pp. 200–213, 2008, doi: 10.1038/ncpendmet0778.
- [111] M. Vaxillaire, A. Bonnefond, and P. Froguel, “The lessons of early-onset monogenic diabetes for the understanding of diabetes pathogenesis,” *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 26, no. 2, pp. 171–187, 2012, doi: 10.1016/j.beem.2011.12.001.
- [112] M. Cnop, S. Toivonen, M. Igoillo-Esteve, and P. Salpea, “Endoplasmic reticulum stress and eIF2 α phosphorylation: The Achilles heel of pancreatic β cells,” *Mol. Metab.*, vol. 6, no. 9, pp. 1024–1039, 2017, doi: 10.1016/j.molmet.2017.06.001.
- [113] J. Flannick, S. Johansson, and P. R. Njølstad, “Common and rare forms of diabetes mellitus: Towards a continuum of diabetes subtypes,” *Nat. Rev. Endocrinol.*, vol. 12, no. 7, pp. 394–406, 2016, doi: 10.1038/nrendo.2016.50.
- [114] L. Rydén *et al.*, “Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: Executive summary. The task force on diabetes and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD),” *Eur. Heart J.*, vol. 28, no. 1, pp. 88–136, 2007, doi: 10.1093/eurheartj/ehl260.
- [115] P. Onkamo, S. Väänänen, M. Karvonen, and J. Tuomilehto, “Worldwide increase in incidence of Type I diabetes - The analysis of the data on published incidence trends,” *Diabetologia*, vol. 42, no. 12, pp. 1395–1403, 1999, doi: 10.1007/s001250051309.
- [116] C. C. Patterson, G. Dahlquist, G. Soltész, and A. Green, “Variation and trends in incidence of childhood diabetes in Europe,” *Lancet*, vol. 355, no. 9207, pp. 873–876, 2000, doi: 10.1016/S0140-6736(99)07125-1.
- [117] D. Adeloye *et al.*, “Global and regional estimates of the morbidity due to type I diabetes among children aged 0–4 years: A systematic review and analysis,” *J. Glob. Health*, vol. 8, no. 2, pp. 1–12, 2018, doi: 10.7189/jogh.08.021101.
- [118] C. C. Patterson *et al.*, “Trends in childhood type 1 diabetes incidence in Europe during 1989–2008: Evidence of non-uniformity over time in rates of increase,” *Diabetologia*, vol. 55, no. 8, pp. 2142–2147, 2012, doi: 10.1007/s00125-012-2571-8.
- [119] M. Karvonen, “Incidence and trends of childhood Type 1 diabetes worldwide 1990–1999,” *Diabet. Med.*, vol. 23, no. 8, pp. 857–866, 2006, doi: 10.1111/j.1464-5491.2006.01925.x.
- [120] E. J. Mayer-Davis *et al.*, “Incidence trends of type 1 and type 2 diabetes among youths, 2002–2012,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 376, no. 15, pp. 1419–1429, 2017, doi: 10.1056/NEJMoa1610187.
- [121] D. M. Maahs, N. A. West, J. M. Lawrence, and E. J. Mayer-Davis, “Epidemiology of

- type 1 diabetes,” *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.*, vol. 39, no. 3, pp. 481–497, 2010, doi: 10.1016/j.ecl.2010.05.011.
- [122] C. C. Patterson *et al.*, “Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989–2003 and predicted new cases 2005–20: a multicentre prospective registration study,” *Lancet*, vol. 373, no. 9680, pp. 2027–2033, 2009, doi: 10.1016/S0140-6736(09)60568-7.
- [123] Centers for Disease Control and Prevention., “National Diabetes Statistics Report , 2014 Estimates of Diabetes and Its Burden in the Epidemiologic estimation methods,” *Natl. Diabetes Stat. Rep.*, pp. 2009–2012, 2014, [Online]. Available: <http://www.cdc.gov/diabetes/pubs/statsreport14/national-diabetes-report-web.pdf>.
- [124] Centers for Disease Control and Prevention., “National Diabetes Statistics Report, 2020,” 2020. [Online]. Available: <https://www.cdc.gov/diabetes/pdfs/data/statistics/national-diabetes-statistics-report.pdf>.
- [125] S. J. Livingstone *et al.*, “Estimated Life Expectancy in a Scottish Cohort With Type 1 Diabetes , 2008–2010,” vol. 313, no. 1, pp. 37–44, 2015, doi: 10.1001/jama.2014.16425.Estimated.
- [126] D. Stenberg, “Type 1 diabetes,” *Acta Vet Scand Suppl*, vol. 85, no. 9911, pp. 21–28, 2015, doi: 10.1016/S0140-6736(13)60591-7.Type.
- [127] N. J. Thomas, S. E. Jones, M. N. Weedon, B. M. Shields, R. A. Oram, and A. T. Hattersley, “Frequency and phenotype of type 1 diabetes in the first six decades of life: a cross-sectional, genetically stratified survival analysis from UK Biobank,” *Lancet Diabetes Endocrinol.*, vol. 6, no. 2, pp. 122–129, 2018, doi: 10.1016/S2213-8587(17)30362-5.
- [128] W. A. Hagopian *et al.*, “Quantitative assay using recombinant human islet glutamic acid decarboxylase (GAD65) shows that 64K autoantibody positivity at onset predicts diabetes type,” *J. Clin. Invest.*, vol. 91, no. 1, pp. 368–374, 1993, doi: 10.1172/JCI116195.
- [129] W. Jackson, P. L. Hofman, E. M. Robinson, R. B. Elliot, C. C. Pilcher, and W. S. Cutfield, “The changing presentation of children with newly diagnosed type 1 diabetes mellitus,” *Pediatr. Diabetes*, vol. 2, no. 4, pp. 154–159, 2001, doi: 10.1034/j.1399-5448.2001.20403.x.
- [130] S. Madsbad *et al.*, “patients at time of diagnosis and the first 180 days C-peptide,” *Acta Endocrinol.*, vol. 95, no. 3, pp. 359–363, 1980, doi: 10.1530/acta.0.0950359.
- [131] A. G. Ziegler, M. Hummel, M. Schenker, and E. Bonifacio, “Autoantibody appearance and risk for development of childhood diabetes in offspring of parents with type 1

- diabetes: The 2-year analysis of the German BABYDIAB Study,” *Diabetes*, vol. 48, no. 3, pp. 460–468, 1999, doi: 10.2337/diabetes.48.3.460.
- [132] J. M. Wenzlau *et al.*, “The cation efflux transporter ZnT8 (Slc30A8) is a major autoantigen in human type 1 diabetes,” *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 104, no. 43, pp. 17040–17045, 2007, doi: 10.1073/pnas.0705894104.
- [133] G. S. Eisenbarth, “Update: Update in type 1 diabetes,” *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 92, no. 7, pp. 2403–2407, 2007, doi: 10.1210/jc.2007-0339.
- [134] L. C. Groop, L. E. O. K. Niskanen, and J. Karjalainen, “GAP Antibodies in NIPPM,” *Diabetes Care*, vol. 18, no. 12, pp. 1557–1565, 1995, doi: 10.2337/diacare.18.12.1557.
- [135] J. A. Noble and A. M. Valdes, “Genetics of the HLA region in the prediction of type 1 diabetes,” *Curr. Diab. Rep.*, vol. 11, no. 6, pp. 533–542, 2011, doi: 10.1007/s11892-011-0223-x.
- [136] J. F. Bach, “Insulin-dependent diabetes mellitus,” *Curr. Opin. Immunol.*, vol. 3, no. 6, pp. 902–905, 1991, doi: 10.1016/S0952-7915(05)80011-1.
- [137] H. Hyöty, “Viruses in type 1 diabetes,” *Pediatr. Diabetes*, vol. 17, no. 5, pp. 56–64, 2016, doi: 10.1111/pedi.12370.
- [138] D. Devendra, E. Liu, and G. S. Eisenbarth, “Clinical review Type 1 diabetes: recent developments,” *Br. Med. J.*, vol. 328, no. March, pp. 750–754, 2004, doi: 10.1136/bmj.328.7442.750.
- [139] D. Hober and P. Sauter, “Pathogenesis of type 1 diabetes mellitus: Interplay between enterovirus and host,” *Nat. Rev. Endocrinol.*, vol. 6, no. 5, pp. 279–289, 2010, doi: 10.1038/nrendo.2010.27.
- [140] E. Hyppönen, E. Läärä, A. Reunanen, M. R. Jarvelin, and S. M. Virtanen, “Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: A birth-cohort study,” *Lancet*, vol. 358, no. 9292, pp. 1500–1503, 2001, doi: 10.1016/S0140-6736(01)06580-1.
- [141] H. Wolden-Kirk, L. Overbergh, H. T. Christesen, K. Brusgaard, and C. Mathieu, “Vitamin D and diabetes: Its importance for beta cell and immune function,” *Mol. Cell. Endocrinol.*, vol. 347, no. 1–2, pp. 106–120, 2011, doi: 10.1016/j.mce.2011.08.016.
- [142] M. Hyytinen *et al.*, “Avoidance of Cow’s Milk–Based Formula for At-Risk Infants Does Not Reduce Development of Celiac Disease: A Randomized Controlled Trial,” *Gastroenterology*, vol. 153, no. 4, pp. 961–970.e3, 2017, doi: 10.1053/j.gastro.2017.06.049.
- [143] U. Uusitalo *et al.*, “Early infant diet and islet autoimmunity in the TEDDY study,” *Diabetes Care*, vol. 41, no. 3, pp. 522–530, 2018, doi: 10.2337/dc17-1983.

- [144] K. Silvis *et al.*, “Maternal dietary supplement use and development of islet autoimmunity in the offspring: TEDDY study,” *Pediatr. Diabetes*, vol. 176, no. 5, p. pedi.12794, Dec. 2018, doi: 10.1111/pedi.12794.
- [145] W. Hagopian *et al.*, “Co-occurrence of type 1 diabetes and celiac disease autoimmunity,” *Pediatrics*, vol. 140, no. 5, pp. 1–10, 2017, doi: 10.1542/peds.2017-1305.
- [146] K. Kakleas *et al.*, “The prevalence and risk factors for coeliac disease among children and adolescents with type 1 diabetes mellitus,” *Diabetes Res. Clin. Pract.*, vol. 90, no. 2, pp. 202–208, 2010, doi: 10.1016/j.diabres.2010.08.005.
- [147] J. F. Ludvigsson, J. Ludvigsson, A. Ekbom, and S. M. Montgomery, “Celiac disease and risk of subsequent type 1 diabetes: A general population cohort study of children and adolescents,” *Diabetes Care*, vol. 29, no. 11, pp. 2483–2488, 2006, doi: 10.2337/dc06-0794.
- [148] R. Gianani *et al.*, “Dimorphic histopathology of long-standing childhood-onset diabetes,” *Diabetologia*, vol. 53, no. 4, pp. 690–698, 2010, doi: 10.1007/s00125-009-1642-y.
- [149] T. Hanafusa and A. Imagawa, “Fulminant type 1 diabetes: A novel clinical entity requiring special attention by all medical practitioners,” *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.*, vol. 3, no. 1, pp. 36–45, 2007, doi: 10.1038/ncpendmet0351.
- [150] A. Imagawa, T. Hanafusa, J. I. Miyagawa, and Y. Matsuzawa, “A novel subtype of type 1 diabetes mellitus characterized by a rapid onset and an absence of diabetes-related antibodies,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 342, no. 5, pp. 301–307, 2000, doi: 10.1056/NEJM200002033420501.
- [151] A. Imagawa *et al.*, “Report of the Committee of the Japan Diabetes Society on the Research of Fulminant and Acute-onset Type 1 Diabetes Mellitus: New diagnostic criteria of fulminant type 1 diabetes mellitus (2012),” *J. Diabetes Investig.*, vol. 3, no. 6, pp. 536–539, 2012, doi: 10.1111/jdi.12024.
- [152] Y. M. Cho *et al.*, “Fulminant type 1 diabetes in Korea: High prevalence among patients with adult-onset type 1 diabetes,” *Diabetologia*, vol. 50, no. 11, pp. 2276–2279, 2007, doi: 10.1007/s00125-007-0812-z.
- [153] S. Luo *et al.*, “Fulminant type 1 diabetes: A collaborative clinical cases investigation in China,” *Acta Diabetol.*, vol. 50, no. 1, pp. 53–59, 2013, doi: 10.1007/s00592-011-0362-1.
- [154] A. F. Godoy-Matos, “The role of glucagon on type 2 diabetes at a glance The main players in the control of glucagon secretion,” *Diabetol. Metab. Syndr.*, vol. 6, p. 91, 2014, doi: 10.1016/j.apm.2010.11.018.

- [155] R. H. Unger and L. Orci, "Glucagon in Diabetes Mellitus," in *Handbook of Experimental Pharmacology, Glucagon II*, vol. 66, no. 2, New York, Tokyo, 1983, pp. 431–450.
- [156] R. Garg, A. Chaudhuri, F. Munschauer, and P. Dandona, "Hyperglycemia, insulin, and acute ischemic stroke: A mechanistic justification for a trial of insulin infusion therapy," *Stroke*, vol. 37, no. 1, pp. 267–273, 2006, doi: 10.1161/01.STR.0000195175.29487.30.
- [157] S. Srikanta, O. P. Ganda, G. S. Eisenbarth, and J. S. Soeldner, "Islet-Cell Antibodies and Beta-Cell Function in Monozygotic Triplets and Twins Initially Discordant for Type I Diabetes Mellitus," *N. Engl. J. Med.*, vol. 308, no. 6, pp. 322–325, Feb. 1983, doi: 10.1056/NEJM198302103080607.
- [158] U. of B. Peninsula Medical School, "Study Of Human Pancreases Links Virus To Cause Of Type 1 Diabetes," *Diabetologia*, pp. 7–9, 2009.
- [159] C. M. Filippi and M. G. Von Herrath, "Viral trigger for type 1 diabetes: Pros and cons," *Diabetes*, vol. 57, no. 11, pp. 2863–2871, 2008, doi: 10.2337/db07-1023.
- [160] F. Cosentino *et al.*, "2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD," *Eur. Heart J.*, vol. 41, no. 2, pp. 255–323, 2020, doi: 10.1093/eurheartj/ehz486.
- [161] D. G. Bruce, D. J. Chisholm, L. H. Storlien, and E. W. Kraegen, "Physiological importance of deficiency in early prandial insulin secretion in non-insulin-dependent diabetes," *Diabetes*, vol. 37, no. 6, pp. 736–744, 1988, doi: 10.2337/diab.37.6.736.
- [162] WHO, "Global Report on Diabetes," Geneva, 2016.
- [163] S. E. Kahn, M. E. Cooper, and S. Del Prato, "Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future," *Lancet*, vol. 383, no. 9922, pp. 1068–1083, Mar. 2014, doi: 10.1016/S0140-6736(13)62154-6.
- [164] M. Stumvoll, B. J. Goldstein, and T. W. van Haeften, "Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy," *Lancet*, vol. 365, no. 9467, pp. 1333–1346, Apr. 2005, doi: 10.1016/S0140-6736(05)61032-X.
- [165] C. Bogardus, S. Lillioja, D. M. Mott, C. Hollenbeck, and G. Reaven, "Relationship between degree of obesity and in vivo insulin action in man," *Am. J. Physiol. - Endocrinol. Metab.*, vol. 11, no. 3, pp. 286–291, 1985, doi: 10.1152/ajpendo.1985.248.3.e286.
- [166] J. M. Mooy *et al.*, "Prevalence and determinants of glucose intolerance in a Dutch Caucasian population: The Hoorn study," *Diabetes Care*, vol. 18, no. 9, pp. 1270–1273, 1995, doi: 10.2337/diacare.18.9.1270.

- [167] R. C. W. Ma and J. C. N. Chan, "Type 2 diabetes in East Asians: Similarities and differences with populations in Europe and the United States," *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, vol. 1281, no. 1, pp. 64–91, 2013, doi: 10.1111/nyas.12098.
- [168] K. M. Venkat Narayan, "Type 2 diabetes: Why we are winning the battle but losing the war? 2015 Kelly west award lecture," *Diabetes Care*, vol. 39, no. 5, pp. 653–663, 2016, doi: 10.2337/dc16-0205.
- [169] A. M. Kanaya *et al.*, "Understanding the high prevalence of diabetes in u.s. southasianscomparedwithfour racial/ethnic groups: The masala and mesa studies," *Diabetes Care*, vol. 37, no. 6, pp. 1621–1628, 2014, doi: 10.2337/dc13-2656.
- [170] U. P. Gujral, K. M. V. Narayan, S. E. Kahn, and A. M. Kanaya, "The relative associations of β -cell function and insulin sensitivity with glycemic status and incident glycemic progression in migrant Asian Indians in the United States: The MASALA study," *J. Diabetes Complications*, vol. 28, no. 1, pp. 45–50, Jan. 2014, doi: 10.1016/j.jdiacomp.2013.10.002.
- [171] P. King, I. Peacock, and R. Donnelly, "The UK Prospective Diabetes Study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes," *Br. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 48, no. 5, pp. 643–648, Dec. 2001, doi: 10.1046/j.1365-2125.1999.00092.x.
- [172] U. K. P. Diabetes and S. Group, "U.K. Prospective diabetes study 16: Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: A progressive disease," *Diabetes*, vol. 44, no. 11, pp. 1249–1258, 1995, doi: 10.2337/diabetes.44.11.1249.
- [173] K. H. Yoon *et al.*, "Epidemic obesity and type 2 diabetes in Asia," *Lancet*, vol. 368, no. 9548, pp. 1681–1688, 2006, doi: 10.1016/S0140-6736(06)69703-1.
- [174] M. I. Constantino *et al.*, "Long-term complications and mortality in young-onset diabetes: Type 2 diabetes is more hazardous and lethal than type 1 diabetes," *Diabetes Care*, vol. 36, no. 12, pp. 3863–3869, 2013, doi: 10.2337/dc12-2455.
- [175] R. F. Hamman *et al.*, "The SEARCH for diabetes in youth study: Rationale, findings, and future directions," *Diabetes Care*, vol. 37, no. 12, pp. 3336–3344, 2014, doi: 10.2337/dc14-0574.
- [176] and B. S. P. Jonathan Posner, James A. Russell, "A Clinical Trial to Maintain Glycemic Control in Youth with Type 2 Diabetes," *N. Engl. J. Med.*, vol. 366, no. 24, pp. 2247–2256, Jun. 2012, doi: 10.1056/NEJMoa1109333.
- [177] P. Zimmet, K. G. M. M. Alberti, and J. Shaw, "Global and societal implications of the diabetes epidemic," *Nature*, vol. 414, no. 6865, pp. 782–787, Dec. 2001, doi: 10.1038/414782a.
- [178] K. S. Polonsky, J. Sturis, and G. I. Bell, "Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus —

- A Genetically Programmed Failure of the Beta Cell to Compensate for Insulin Resistance,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 334, no. 12, pp. 777–783, Mar. 1996, doi: 10.1056/NEJM199603213341207.
- [179] C. Fuchsberger *et al.*, “The genetic architecture of type 2 diabetes,” *Nature*, vol. 536, no. 7614, pp. 41–47, Aug. 2016, doi: 10.1038/nature18642.
- [180] C. A. Newton and P. Raskin, “Diabetic Ketoacidosis in Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus,” *Arch. Intern. Med.*, vol. 164, no. 17, p. 1925, Sep. 2004, doi: 10.1001/archinte.164.17.1925.
- [181] G. E. Umpierrez, M. M. Casals, S. P. Gebhart, P. S. Mixon, W. S. Clark, and L. S. Phillips, “Diabetic ketoacidosis in obese African-Americans,” *Diabetes*, vol. 44, no. 7, pp. 790–795, 1995, doi: 10.2337/diabetes.44.7.790.
- [182] F. J. Pasquel and G. E. Umpierrez, “Hyperosmolar hyperglycemic state: A historic review of the clinical presentation, diagnosis, and treatment,” *Diabetes Care*, vol. 37, no. 11, pp. 3124–3131, 2014, doi: 10.2337/dc14-0984.
- [183] N. Ewald, C. Kaufmann, A. Raspe, H. U. Kloer, R. G. Bretzel, and P. D. Hardt, “Prevalence of diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (type 3c),” *Diabetes. Metab. Res. Rev.*, vol. 28, no. 4, pp. 338–342, May 2012, doi: 10.1002/dmrr.2260.
- [184] P. A. Hart *et al.*, “Type 3c (pancreatogenic) diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis and pancreatic cancer,” *Lancet Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 1, no. 3, pp. 226–237, Nov. 2016, doi: 10.1016/S2468-1253(16)30106-6.
- [185] J. Permert *et al.*, “Islet Amyloid Polypeptide in Patients with Pancreatic Cancer and Diabetes,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 330, no. 5, pp. 313–318, Feb. 1994, doi: 10.1056/NEJM199402033300503.
- [186] A. T. H. Lee Dobson, Christopher D Sheldon, “Understanding cystic-fibrosis-related diabetes: best thought of as insulin deficiency?,” *J. R. Soc. Med.*, vol. 97, no. 44, pp. 26–35, 2004, [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1308796/>.
- [187] C. Woodmansey *et al.*, “Incidence, Demographics, and Clinical Characteristics of Diabetes of the Exocrine Pancreas (Type 3c): A Retrospective Cohort Study,” *Diabetes Care*, vol. 40, no. 11, pp. 1486–1493, Nov. 2017, doi: 10.2337/dc17-0542.
- [188] B. J. G. (Editor) Richard I. G. Holt (Editor), Clive Cockram (Editor), Allan Flyvbjerg (Editor), “Textbook of Diabetes, 4th Edition,” p. 1132, 2010, [Online]. Available: <https://www.wiley.com/en-us/Textbook+of+Diabetes%2C+4th+Edition-p-9781444348064>.
- [189] G. J. Krejcs *et al.*, “Somatostatinoma syndrome. Biochemical, morphologic and clinical

- features," *N. Engl. J. Med.*, vol. 301, no. 6, pp. 285–292, Aug. 1979, doi: 10.1056/NEJM197908093010601.
- [190] M. K. Pandit, "Drug-Induced Disorders of Glucose Tolerance," *Ann. Intern. Med.*, vol. 118, no. 7, p. 529, Apr. 1993, doi: 10.7326/0003-4819-118-7-199304010-00008.
- [191] S. O'Byrne and J. Feely, "Effects of Drugs on Glucose Tolerance in Non-Insulin-Dependent Diabetics (Part II)1," *Drugs*, vol. 40, no. 2, pp. 203–219, Aug. 1990, doi: 10.2165/00003495-199040020-00003.
- [192] M. D. Esposti, A. Ngo, and M. a Myers, "Inhibition of Mitochondrial Complex I May Account for IDDM Induced by Intoxication With the Rodenticide Vacor," *Diabetes*, vol. 45, no. 11, pp. 1531–1534, Nov. 1996, doi: 10.2337/diab.45.11.1531.
- [193] J. Forrest, M. Menser, and J. A. Burgess, "HIGH FREQUENCY OF DIABETES MELLITUS IN YOUNG ADULTS WITH CONGENITAL RUBELLA," *Lancet*, vol. 298, no. 7720, pp. 332–334, Aug. 1971, doi: 10.1016/S0140-6736(71)90057-2.
- [194] M. King, D. Bidwell, A. Shaikh, A. Voller, and J. E. Banatvala, "COXSACKIE-B-VIRUS-SPECIFIC IgM RESPONSES IN CHILDREN WITH INSULIN-DEPENDENT (JUVENILE-ONSET; TYPE I) DIABETES MELLITUS," *Lancet*, vol. 321, no. 8339, pp. 1397–1399, Jun. 1983, doi: 10.1016/S0140-6736(83)92353-X.
- [195] H. K. A. J Karjalainen, M Knip, H Hyöty, P Leinikki, J Ilonen, M L Käär, "Relationship between serum insulin autoantibodies, islet cell antibodies and Coxsackie-B4 and mumps virus-specific antibodies at the clinical manifestation of Type 1 (insulin-dependent) diabetes," *Diabetologia*, vol. 31, no. 3, pp. 146–152, Mar. 1988, doi: 10.1007/BF00276847.
- [196] C. Pak, R. McArthur, H.-M. Eun, and J.-W. Yoon, "ASSOCIATION OF CYTOMEGALOVIRUS INFECTION WITH AUTOIMMUNE TYPE 1 DIABETES," *Lancet*, vol. 332, no. 8601, pp. 1–4, Jul. 1988, doi: 10.1016/S0140-6736(88)92941-8.
- [197] Y. HIRATA and H. ISHIZU, "Elevated Insulin-binding Capacity of Serum Proteins in a Case with Spontaneous Hypoglycemia and Mild Diabetes Not Treated with Insulin," *Tohoku J. Exp. Med.*, vol. 107, no. 3, pp. 277–286, 1972, doi: 10.1620/tjem.107.277.
- [198] M. Solimena, F. Folli, R. Aparisi, G. Pozza, and P. De Camilli, "Autoantibodies to GABA-ergic Neurons and Pancreatic Beta Cells in Stiff-Man Syndrome," *N. Engl. J. Med.*, vol. 322, no. 22, pp. 1555–1560, May 1990, doi: 10.1056/NEJM199005313222202.
- [199] L. M. Levy, M. C. Dalakas, and M. K. Floeter, "The Stiff-Person Syndrome: An Autoimmune Disorder Affecting Neurotransmission of γ -Aminobutyric Acid," *Ann. Intern. Med.*, vol. 131, no. 7, p. 522, Oct. 1999, doi: 10.7326/0003-4819-131-7-199910050-00008.

- [200] P. Fabris *et al.*, “Insulin-dependent diabetes mellitus during alpha-interferon therapy for chronic viral hepatitis,” *J. Hepatol.*, vol. 28, no. 3, pp. 514–517, Mar. 1998, doi: 10.1016/S0168-8278(98)80328-0.
- [201] C. R. Kahn, K. Baird, J. S. Flier, and D. B. Jarrett, “Effects of Autoantibodies to the Insulin Receptor on Isolated Adipocytes,” *J. Clin. Invest.*, vol. 60, no. 5, pp. 1094–1106, Nov. 1977, doi: 10.1172/JCI108861.
- [202] E. D. Rosenstein, S. Advani, R. E. Reitz, and N. Kramer, “The Prevalence of Insulin Receptor Antibodies in Patients with Systemic Lupus Erythematosus and Related Conditions,” *JCR J. Clin. Rheumatol.*, vol. 7, no. 6, pp. 371–373, Dec. 2001, doi: 10.1097/00124743-200112000-00004.
- [203] S. Robinson and A. Kessler, “Diabetes secondary to genetic disorders,” *Baillieres. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 6, no. 4, pp. 867–898, Oct. 1992, doi: 10.1016/S0950-351X(05)80171-5.
- [204] D. Leslie, P. Lipsky, and A. L. Notkins, “Autoantibodies as predictors of disease,” *J. Clin. Invest.*, vol. 108, no. 10, pp. 1417–1422, Nov. 2001, doi: 10.1172/JCI14452.
- [205] R. Tozzoli, “The diagnostic role of autoantibodies in the prediction of organ-specific autoimmune diseases,” *Clin. Chem. Lab. Med.*, vol. 46, no. 5, pp. 577–587, 2008, doi: 10.1515/CCLM.2008.138.
- [206] M. F. Piepoli *et al.*, “2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice,” *Eur. Heart J.*, vol. 37, no. 29, pp. 2315–2381, Aug. 2016, doi: 10.1093/eurheartj/ehw106.
- [207] J. A. Shin *et al.*, “Metabolic syndrome as a predictor of type 2 diabetes, and its clinical interpretations and usefulness,” *J. Diabetes Investig.*, vol. 4, no. 4, pp. 334–343, 2013, doi: 10.1111/jdi.12075.
- [208] S. M. Haffner, “The metabolic syndrome: Inflammation, diabetes mellitus, and cardiovascular disease,” *Am. J. Cardiol.*, vol. 97, no. 2 SUPPL. 1, pp. 3–11, 2006, doi: 10.1016/j.amjcard.2005.11.010.
- [209] J. B. Meigs *et al.*, “Body mass index, metabolic syndrome, and risk of type 2 diabetes or cardiovascular disease,” *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 91, no. 8, pp. 2906–2912, 2006, doi: 10.1210/jc.2006-0594.
- [210] J. Ärnlöv, J. Sundström, E. Ingelsson, and L. Lind, “Impact of BMI and the metabolic syndrome on the risk of diabetes in middle-aged men,” *Diabetes Care*, vol. 34, no. 1, pp. 61–65, 2011, doi: 10.2337/dc10-0955.
- [211] J. I. Wolfsdorf *et al.*, “ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state,” *Pediatr. Diabetes*, vol. 19, no.

- April, pp. 155–177, 2018, doi: 10.1111/pedi.12701.
- [212] F. J. Cameron *et al.*, “Neurological consequences of diabetic ketoacidosis at initial presentation of type 1 diabetes in a prospective cohort study of children,” *Diabetes Care*, vol. 37, no. 6, pp. 1554–1562, 2014, doi: 10.2337/dc13-1904.
- [213] K. K. Dhatariya, K. Parsekar, C. Skedgel, V. Datta, P. Hill, and R. Fordham, “The cost of treating diabetic ketoacidosis in an adolescent population in the UK: a national survey of hospital resource use,” *Diabet. Med.*, vol. 36, no. 8, pp. 982–987, 2019, doi: 10.1111/dme.13893.
- [214] J. Makani, W. Matuja, E. Liyombo, R. W. Snow, K. Marsh, and D. A. Warrell, “Admission diagnosis of cerebral malaria in adults in an endemic area of Tanzania: Implications and clinical description,” *QJM - Mon. J. Assoc. Physicians*, vol. 96, no. 5, pp. 355–362, 2003, doi: 10.1093/qjmed/hcg059.
- [215] H. T. Rwiza, A. B. M. Swai, and D. G. McLarty, “Failure to Diagnose Diabetic Ketoacidosis in Tanzania,” *Diabet. Med.*, vol. 3, no. 2, pp. 181–184, Mar. 1986, doi: 10.1111/j.1464-5491.1986.tb00738.x.
- [216] Z. Ali, B. Levine, M. Ripple, and D. R. Fowler, “Diabetic ketoacidosis: A silent death,” *Am. J. Forensic Med. Pathol.*, vol. 33, no. 3, pp. 189–193, Sep. 2012, doi: 10.1097/PAF.0b013e31825192e7.
- [217] D. M. Nathan *et al.*, “The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-Term Complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 329, no. 14, 1993, doi: 10.1056/NEJM199309303291401.
- [218] M. Alsahli and J. E. Gerich, “Hypoglycemia in diabetes mellitus,” *Princ. Diabetes Mellit.*, pp. 297–312, 2010, doi: 10.1007/978-0-387-09841-8-19.
- [219] K. G. M. M. Alberti and P. Z. Zimmet, “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.*, vol. 15, no. 7, pp. 539–553, 1998, doi: 10.1002/(SICI)1096-9136(199807)15:7<539::AID-DIA668>3.0.CO;2-S.
- [220] E. R. Seaquist *et al.*, “Hypoglycemia and diabetes: A report of a workgroup of the american diabetes association and the endocrine society,” *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 98, no. 5, pp. 1845–1859, 2013, doi: 10.1210/jc.2012-4127.
- [221] P. F. ANNA PORADZKA, MARIUSZ JASIK, WALDEMAR KARNAFEL, “CLINICAL ASPECTS OF FUNGAL INFECTIONS IN DIABETES,” *Acta Pol. Pharm. Drug Res.*, vol. 70, no. 4, pp. 587–596, 2013, [Online]. Available: https://ptfarm.pl/pub/File/Acta_Poloniae/2013/4/587.pdf.

- [222] A. Y. Peleg, J. S. McCarthy, and T. M. E. Davis, “Common infections in diabetes: pathogenesis, management and relationship to glycaemic control,” *Diabetes Metab. Res. Rev.*, vol. 23, no. 1, pp. 3–13, 2007, doi: <https://doi.org/10.1002/dmrr.682>.
- [223] S. P. Suzanne Geerlings, Vivian Fonseca, David Castro-Diaz, James List, “Genital and urinary tract infections in diabetes: Impact of pharmacologically-induced glucosuria,” *Diabetes Res. Clin. Pract.*, vol. 103, no. 3, pp. 373–381, 2014, doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2013.12.052>.
- [224] M. Helene M. Calvet, MD, and Thomas T. Yoshikawa, “INFECTIONS IN DIABETES,” *Infect. COMPROMISED HOST*, vol. 15, no. 2, pp. 407–421, 2001, doi: [https://doi.org/10.1016/S0891-5520\(05\)70153-7](https://doi.org/10.1016/S0891-5520(05)70153-7).
- [225] H. C. Gerstein, “Diabetes: Dysglycaemia as a cause of cardiovascular outcomes,” *Nat. Rev. Endocrinol.*, vol. 11, pp. 508–510, 2015, doi: [10.1038/nrendo.2015.118](https://doi.org/10.1038/nrendo.2015.118).
- [226] T. Emerging and R. Factors, “Diabetes mellitus , fasting blood glucose concentration , and risk of vascular disease : a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies,” *Lancet*, vol. 375, no. 9733, pp. 2215–2222, 2010, doi: [10.1016/S0140-6736\(10\)60484-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60484-9).
- [227] Sreenivasa Rao Kondapally Seshasai, Stephen Kaptoge , Alexander Thompson , Emanuele Di Angelantonio , Pei Gao , Nadeem Sarwar, Peter H Whincup , Kenneth J Mukamal , Richard F Gillum , Ingar Holme , Inger Njølstad , Astrid Fletcher , Peter Nilsson , Sarah, “Diabetes Mellitus, Fasting Glucose, and Risk of Cause-Specific Death,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 364, no. 9, pp. 829–841, 2014, doi: [10.1056/NEJMoa1008862](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1008862).Diabetes.
- [228] U. H. P. Thomas R. Einarson, Annabel Acs, Craig Ludwig, “Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes : a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007 – 2017,” *Cardiovasc. Diabetol.*, vol. 17, no. 83, pp. 1–19, 2018, doi: [10.1186/s12933-018-0728-6](https://doi.org/10.1186/s12933-018-0728-6).
- [229] J. Alegre-díaz, R. Ramirez, M. Hill, and D. Phil, “Europe PMC Funders Group Diabetes and Cause-Specific Mortality in Mexico City,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 375, no. 20, pp. 1961–1971, 2017, doi: [10.1056/NEJMoa1605368](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1605368).
- [230] T. Global, M. Risk, and C. Diseases, “Cardiovascular disease , chronic kidney disease , and diabetes mortality burden of cardiometabolic risk factors from 1980 to 2010 : a comparative risk assessment,” *LANCET Diabetes Endocrinol.*, vol. 2, no. 8, pp. 634–647, 2014, doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70102-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70102-0).
- [231] F. Paneni, J. A. Beckman, M. A. Creager, and F. Cosentino, “Clinical update Diabetes and vascular disease : pathophysiology , clinical consequences , and medical therapy : part I,” *Eur. Heart J.*, vol. 34, no. 31, pp. 2436–2446, 2013, doi: [10.1093/eurheartj/eh149](https://doi.org/10.1093/eurheartj/eh149).

- [232] R. T. Hurst and R. W. Lee, "Increased incidence of coronary atherosclerosis in type 2 diabetes mellitus: mechanisms and management.," *Ann. Intern. Med.*, vol. 139, no. 10, pp. 824–834, 2003, doi: 10.7326/0003-4819-139-10-200311180-00010.
- [233] N. Katakami, "Mechanism of development of atherosclerosis and cardiovascular disease in diabetes mellitus," *J. Atheroscler. Thromb.*, vol. 25, no. 1, pp. 27–39, 2018, doi: 10.5551/jat.RV17014.
- [234] D. Aronson and E. J. Rayfield, "How hyperglycemia promotes atherosclerosis: Molecular mechanisms," *Cardiovasc. Diabetol.*, vol. 1, pp. 1–10, 2002, doi: 10.1186/1475-2840-1-1.
- [235] C. Bunce and R. Wormald, "Leading causes of certification for blindness and partial sight in England & Wales," *BMC Public Health*, vol. 6, no. 1, p. 58, Dec. 2006, doi: 10.1186/1471-2458-6-58.
- [236] World Health Organization, "Innovative care for chronic conditions : meeting report, 30-31 May 2001," 2001. [Online]. Available: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/66955>.
- [237] A. Ramachandran, C. Snehalatha, K. Satyavani, E. Latha, R. Sasikala, and V. Vijay, "Prevalence of Vascular Complications and Their Risk Factors in Type 2 Diabetes," *Journal of Association of Physicians of India*, vol. 47, no. 12, pp. 1152–1156, 1999.
- [238] M. Kosiborod *et al.*, "Vascular complications in patients with type 2 diabetes: Prevalence and associated factors in 38 countries (the DISCOVER study program)," *Cardiovasc. Diabetol.*, vol. 17, no. 1, pp. 1–13, 2018, doi: 10.1186/s12933-018-0787-8.
- [239] R. P. Agrawal, V. Ola, P. Bishnoi, S. Gothwal, P. Sirohi, and R. Agrawal, "Prevalence of micro and macrovascular complications and their risk factors in type-2 diabetes mellitus," *J. Assoc. Physicians India*, vol. 62, no. JUN, pp. 504–508, 2014.
- [240] A. S. Shera, G. Rafique, I. A. Khwaja, J. Ara, S. Baqai, and H. King, "Pakistan National Diabetes Survey: Prevalence of Glucose Intolerance and Associated Factors in Shikarpur, Sindh Province," *Diabet. Med.*, vol. 12, no. 12, pp. 1116–1121, Dec. 1995, doi: 10.1111/j.1464-5491.1995.tb00430.x.
- [241] K. K. W. Olesen *et al.*, "Diabetes mellitus is associated with increased risk of ischemic stroke in patients with and without coronary artery disease," *Stroke*, vol. 50, no. 12, pp. 3347–3354, 2019, doi: 10.1161/STROKEAHA.119.026099.
- [242] B. B. Dokken, "The pathophysiology of cardiovascular disease and diabetes: Beyond blood pressure and lipids," *Diabetes Spectr.*, vol. 21, no. 3, pp. 160–165, 2008, doi: 10.2337/diaspect.21.3.160.
- [243] K. Yahagi *et al.*, "Pathology of human coronary and carotid artery atherosclerosis and

- vascular calcification in diabetes mellitus,” *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, vol. 37, no. 2, pp. 191–204, 2017, doi: 10.1161/ATVBAHA.116.306256.
- [244] Z. Gassasse, D. Smith, S. Finer, and V. Gallo, “Association between urbanisation and type 2 diabetes: An ecological study,” *BMJ Glob. Heal.*, vol. 2, no. 4, pp. 1–8, 2017, doi: 10.1136/bmjgh-2017-000473.
- [245] S. Dagogo-Jack, *Diabetes Mellitus in Developing Countries and Underserved Communities*. Cham: Springer International Publishing, 2017.
- [246] J. Q. Purnell *et al.*, “The effect of excess weight gain with intensive diabetes mellitus treatment on cardiovascular disease risk factors and atherosclerosis in type 1 diabetes mellitus: Results from the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interven,” *Circulation*, vol. 127, no. 2, pp. 180–187, 2013, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.077487.
- [247] A. S. Peña *et al.*, “Early atherosclerosis is associated with retinal microvascular changes in adolescents with type 1 diabetes,” *Pediatr. Diabetes*, vol. 19, no. 8, pp. 1467–1470, 2018, doi: 10.1111/pedi.12764.
- [248] S. Martínez-Hervás *et al.*, “Type 1 diabetic mellitus patients with increased atherosclerosis risk display decreased CDKN2A/2B/2BAS gene expression in leukocytes,” *J. Transl. Med.*, vol. 17, no. 1, pp. 1–12, 2019, doi: 10.1186/s12967-019-1977-1.
- [249] A. D. Rao, C. L. Vaz, and K. J. Williams, “Accelerated atherosclerotic cardiovascular risk in type 1 diabetes mellitus,” *Atherosclerosis*, vol. 286, pp. 150–153, 2019, doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.04.207.
- [250] M. K. Ohman, A. P. Wright, K. J. Wickenheiser, W. Luo, and D. T. Eitzman, “Visceral adipose tissue and atherosclerosis 677,” *Curr. Vasc. Pharmacol.*, vol. 7, no. 1570-1611 (Print), pp. 169–179, 2009.
- [251] I. J. Neeland *et al.*, “Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease: a position statement,” *Lancet Diabetes Endocrinol.*, vol. 7, no. 9, pp. 715–725, 2019, doi: 10.1016/S2213-8587(19)30084-1.
- [252] T. Tanaka *et al.*, “Impact of abdominal fat distribution, visceral fat, and subcutaneous fat on coronary plaque scores assessed by 320-row computed tomography coronary angiography,” *Atherosclerosis*, vol. 287, no. April, pp. 155–161, 2019, doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.06.910.
- [253] D. Bernhard *et al.*, “Disruption of vascular endothelial homeostasis by tobacco smoke—impact on atherosclerosis,” *FASEB J.*, vol. 17, no. 15, pp. 2302–2304, 2003, doi: 10.1096/fj.03-0312fje.

- [254] J. Lee and J. P. Cooke, "The role of nicotine in the pathogenesis of atherosclerosis," *Atherosclerosis*, vol. 215, no. 2, pp. 281–283, Apr. 2011, doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.01.003.
- [255] C. C. Hsu *et al.*, "Blood pressure, atherosclerosis, and albuminuria in 10 113 participants in the Atherosclerosis Risk in Communities study," *J. Hypertens.*, vol. 27, no. 2, pp. 397–409, 2009, doi: 10.1097/HJH.0b013e32831aede6.
- [256] X. Kong *et al.*, "Association between microalbuminuria and subclinical atherosclerosis evaluated by carotid artery intima-media in elderly patients with normal renal function," *BMC Nephrol.*, vol. 13, no. 1, 2012, doi: 10.1186/1471-2369-13-37.
- [257] J. W. Y. Yau *et al.*, "Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy," *Diabetes Care*, vol. 35, no. 3, pp. 556–564, 2012, doi: 10.2337/dc11-1909.
- [258] World Health Organization, "World Health Organization. Universal eye health: a global action plan 2014–2019," 2019. [Online]. Available: https://www.who.int/blindness/AP2014_19_English.pdf?ua=1.
- [259] C. Bunce, W. Xing, and R. Wormald, "Causes of blind and partial sight certifications in England and Wales: April 2007–March 2008," *Eye*, vol. 24, no. 11, pp. 1692–1699, Nov. 2010, doi: 10.1038/eye.2010.122.
- [260] H. Buch, T. Vinding, M. la Cour, M. Appleyard, G. B. Jensen, and N. Vesti Nielsen, "Prevalence and causes of visual impairment and blindness among 9980 Scandinavian adults," *Ophthalmology*, vol. 111, no. 1, pp. 53–61, Jan. 2004, doi: 10.1016/j.ophtha.2003.05.010.
- [261] P. Jeppesen and T. Bek, "The occurrence and causes of registered blindness in diabetes patients in Århus County, Denmark," *Acta Ophthalmol. Scand.*, vol. 82, no. 5, pp. 526–530, 2004, doi: 10.1111/j.1600-0420.2004.00313.x.
- [262] L. Pezzullo, J. Streatfeild, P. Simkiss, and D. Shickle, "The economic impact of sight loss and blindness in the UK adult population," *BMC Health Serv. Res.*, vol. 18, no. 1, pp. 1–13, 2018, doi: 10.1186/s12913-018-2836-0.
- [263] F. Jiao *et al.*, "Annual direct medical costs associated with diabetes-related complications in the event year and in subsequent years in Hong Kong," *Diabet. Med.*, vol. 34, no. 9, pp. 1276–1283, 2017, doi: 10.1111/dme.13416.
- [264] D. Chapman, R. Foxcroft, L. Dale-Harris, H. Ronte, F. Bidgoli, and S. Bellary, "Insights for Care: The Healthcare Utilisation and Cost Impact of Managing Type 2 Diabetes-Associated Microvascular Complications," *Diabetes Ther.*, vol. 10, no. 2, pp. 575–585, 2019, doi: 10.1007/s13300-018-0548-4.
- [265] X. Zhang *et al.*, "Direct medical cost associated with diabetic retinopathy severity in

- type 2 diabetes in Singapore,” *PLoS One*, vol. 12, no. 7, pp. 1–11, 2017, doi: 10.1371/journal.pone.0180949.
- [266] D. Cavan *et al.*, “The Diabetic Retinopathy Barometer Study: Global perspectives on access to and experiences of diabetic retinopathy screening and treatment,” *Diabetes Res. Clin. Pract.*, vol. 129, pp. 16–24, 2017, doi: 10.1016/j.diabres.2017.03.023.
- [267] D. S. Fong *et al.*, “Retinopathy in Diabetes,” *Diabetes Care*, vol. 27, no. Supplement 1, pp. S84–S87, Jan. 2004, doi: 10.2337/diacare.27.2007.S84.
- [268] S. Colagiuri, C. M. Y. Lee, T. Y. Wong, B. Balkau, J. E. Shaw, and K. Borch-Johnsen, “Glycemic thresholds for diabetes-specific retinopathy: Implications for diagnostic criteria for diabetes,” *Diabetes Care*, vol. 34, no. 1, pp. 145–150, 2011, doi: 10.2337/dc10-1206.
- [269] E. Olafsdottir, D. K. G. Andersson, I. Dedorsson, and E. Stefánsson, “The prevalence of retinopathy in subjects with and without type 2 diabetes mellitus,” *Acta Ophthalmol.*, vol. 92, no. 2, pp. 133–137, 2014, doi: 10.1111/aos.12095.
- [270] World Health Organization, “TADDS: Tool for assessment of diabetes and diabetic retinopathy,” 2015.
- [271] R. Lee, T. Y. Wong, and C. Sabanayagam, “Epidemiology of diabetic retinopathy, diabetic macular edema and related vision loss,” *Eye Vis.*, vol. 2, no. 1, pp. 1–25, 2015, doi: 10.1186/s40662-015-0026-2.
- [272] R. L. Thomas *et al.*, “Incidence of diabetic retinopathy in people with type 2 diabetes mellitus attending the diabetic retinopathy screening service for Wales: Retrospective analysis,” *BMJ*, vol. 344, no. 7848, pp. 1–11, 2012, doi: 10.1136/bmj.e874.
- [273] R. L. Thomas, S. Halim, S. Gurudas, S. Sivaprasad, and D. R. Owens, “IDF Diabetes Atlas: A review of studies utilising retinal photography on the global prevalence of diabetes related retinopathy between 2015 and 2018,” *Diabetes Res. Clin. Pract.*, vol. 157, no. xxxx, p. 107840, 2019, doi: 10.1016/j.diabres.2019.107840.
- [274] C. Sabanayagam *et al.*, “Incidence and progression of diabetic retinopathy: a systematic review,” *Lancet Diabetes Endocrinol.*, vol. 7, no. 2, pp. 140–149, 2019, doi: 10.1016/S2213-8587(18)30128-1.
- [275] S. Jones and R. T. Edwards, “Diabetic retinopathy screening: A systematic review of the economic evidence,” *Diabet. Med.*, vol. 27, no. 3, pp. 249–256, 2010, doi: 10.1111/j.1464-5491.2009.02870.x.
- [276] R. L. Thomas *et al.*, “Cost-effectiveness of biennial screening for diabetes related retinopathy in people with type 1 and type 2 diabetes compared to annual screening,” *Eur. J. Heal. Econ.*, vol. 21, no. 7, pp. 993–1002, 2020, doi: 10.1007/s10198-020-01191-

y.

- [277] A. I. Adler *et al.*, “Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64),” *Kidney Int.*, vol. 63, no. 1, pp. 225–232, Jan. 2003, doi: 10.1046/j.1523-1755.2003.00712.x.
- [278] R. Saran *et al.*, “US Renal Data System 2019 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States,” *Am. J. Kidney Dis.*, vol. 75, no. 1, pp. A6–A7, 2020, doi: 10.1053/j.ajkd.2019.09.003.
- [279] U.S. National Institutes of Health. and E. B. Cowie CC, Casagrande SS, Menke A, Cissell MA, Eberhardt MS, Meigs JB, Gregg EW, Knowler WC, Barrett-Connor E, Becker DJ, Brancati FL, Boyko EJ, Herman WH, Howard BV, Narayan K MV, Rewers M, Fradkin JE, “Diabetes in America, 3rd Edition.pdf,” in *Diabetes in America*, 3rd Editio., 2018, pp. 17–1468.
- [280] A. A. Al-Khader, “Impact of diabetes in renal diseases in Saudi Arabia,” *Nephrol. Dial. Transplant.*, vol. 16, no. 11, pp. 2132–2135, Nov. 2001, doi: 10.1093/ndt/16.11.2132.
- [281] A. A. Alzaid, S. Sobki, and V. De Silva, “Prevalence of microalbuminuria in Saudi Arabians with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a clinic-based study,” *Diabetes Res. Clin. Pract.*, vol. 26, no. 2, pp. 115–120, Dec. 1994, doi: 10.1016/0168-8227(94)90148-1.
- [282] A. A. Al-Sayyari and F. A. Shaheen, “End stage chronic kidney disease in Saudi Arabia. A rapidly changing scene.,” *Saudi Med. J.*, vol. 32, no. 4, pp. 339–46, 2011, [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21483990>.
- [283] Y. M. K. Farag and J. S. Al Wakeel, “Diabetic Nephropathy in the Arab Gulf Countries,” *Nephron Clin. Pract.*, vol. 119, no. 4, pp. 317–323, 2011, doi: 10.1159/000328909.
- [284] J. Coresh, B. C. Astor, T. Greene, G. Eknoyan, and A. S. Levey, “Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third national health and nutrition examination survey,” *Am. J. Kidney Dis.*, vol. 41, no. 1, pp. 1–12, Jan. 2003, doi: 10.1053/ajkd.2003.50007.
- [285] J. M. Steinke, “The natural progression of kidney injury in young type 1 diabetic patients,” *Curr. Diab. Rep.*, vol. 9, no. 6, pp. 473–479, Dec. 2009, doi: 10.1007/s11892-009-0077-7.
- [286] S. Fakhruddin, W. Alanazi, and K. E. Jackson, “Diabetes-Induced Reactive Oxygen Species: Mechanism of Their Generation and Role in Renal Injury,” *J. Diabetes Res.*, vol. 2017, pp. 1–30, 2017, doi: 10.1155/2017/8379327.
- [287] UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group, “Intensive blood-glucose control with

- sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33),” *Lancet*, vol. 352, no. 9131, pp. 837–853, Sep. 1998, doi: 10.1016/S0140-6736(98)07019-6.
- [288] P. Komenda *et al.*, “Cost-effectiveness of Primary Screening for CKD: A Systematic Review,” *Am. J. Kidney Dis.*, vol. 63, no. 5, pp. 789–797, May 2014, doi: 10.1053/j.ajkd.2013.12.012.
- [289] M. V. Rocco and J. S. Berns, “KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 Update,” *Am. J. Kidney Dis.*, vol. 60, no. 5, pp. 850–886, Nov. 2012, doi: 10.1053/j.ajkd.2012.07.005.
- [290] L. A. Inker *et al.*, “KDOQI US Commentary on the 2012 KDIGO Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of CKD,” *Am. J. Kidney Dis.*, vol. 63, no. 5, pp. 713–735, May 2014, doi: 10.1053/j.ajkd.2014.01.416.
- [291] R. Li *et al.*, “Medical costs associated with type 2 diabetes complications and comorbidities,” *Am. J. Manag. Care*, vol. 19, no. 5, pp. 421–430, 2013.
- [292] A. J. Palmer, W. J. Valentine, and J. A. Ray, “Irbesartan treatment of patients with type 2 diabetes, hypertension and renal disease: a UK health economics analysis,” *Int. J. Clin. Pract.*, vol. 61, no. 10, pp. 1626–1633, Sep. 2007, doi: 10.1111/j.1742-1241.2007.01343.x.
- [293] P. Sakthong *et al.*, “Cost-effectiveness of using angiotensin-converting enzyme inhibitors to slow nephropathy in normotensive patients with diabetes type II and microalbuminuria,” *Nephrology*, vol. 6, no. 2, pp. 71–77, Apr. 2001, doi: 10.1046/j.1440-1797.2001.00036.x.
- [294] A. I. Vinik, M. L. Nevoret, C. Casellini, and H. Parson, “Diabetic Neuropathy,” *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.*, vol. 42, no. 4, pp. 747–787, 2013, doi: 10.1016/j.ecl.2013.06.001.
- [295] V. Bansal, J. Kalita, and U. K. Misra, “Diabetic neuropathy,” *Postgrad. Med. J.*, vol. 82, no. 964, pp. 95–100, 2006, doi: 10.1136/pgmj.2005.036137.
- [296] W. J. Jeffcoate and K. G. Harding, “Diabetic foot ulcers,” *Lancet*, vol. 361, no. 9368, pp. 1545–1551, May 2003, doi: 10.1016/S0140-6736(03)13169-8.
- [297] G. Said, “Diabetic neuropathy—a review,” *Nat. Clin. Pract. Neurol.*, vol. 3, no. 6, pp. 331–340, Jun. 2007, doi: 10.1038/ncpneuro0504.
- [298] M. Davies, S. Brophy, R. Williams, and A. Taylor, “The Prevalence, Severity, and Impact of Painful Diabetic Peripheral Neuropathy in Type 2 Diabetes,” *Diabetes Care*, vol. 29, no. 7, pp. 1518–1522, Jul. 2006, doi: 10.2337/dc05-2228.
- [299] P. W. Moxey *et al.*, “Lower extremity amputations - a review of global variability in

- incidence,” *Diabet. Med.*, vol. 28, no. 10, pp. 1144–1153, 2011, doi: 10.1111/j.1464-5491.2011.03279.x.
- [300] V. M. K. Amoah, R. Anokye, E. Acheampong, H. R. Dadson, M. Osei, and A. Nadutey, “The experiences of people with diabetes-related lower limb amputation at the Komfo Anokye Teaching Hospital (KATH) in Ghana,” *BMC Res. Notes*, vol. 11, no. 1, pp. 1–5, 2018, doi: 10.1186/s13104-018-3176-1.
- [301] S. C. Mishra, K. C. Chhatbar, A. Kashikar, and A. Mehndiratta, “Diabetic foot,” *BMJ*, vol. 5, no. 3, p. j5064, Nov. 2017, doi: 10.1136/bmj.j5064.
- [302] N. C. Schaper, J. Apelqvist, and K. Bakker, “The International Consensus and practical guidelines on the management and prevention of the diabetic foot,” *Curr. Diab. Rep.*, vol. 3, no. 6, pp. 475–479, Nov. 2003, doi: 10.1007/s11892-003-0010-4.
- [303] F. BobircĂ, O. Mihalache, D. Georgescu, and T. PĂtraşcu, “The new prognostic-therapeutic index for diabetic foot surgery - Extended analysis,” *Chir.*, vol. 111, no. 2, pp. 151–155, 2016.
- [304] P. Zhang, J. Lu, Y. Jing, S. Tang, D. Zhu, and Y. Bi, “Global epidemiology of diabetic foot ulceration: a systematic review and meta-analysis†,” *Ann. Med.*, vol. 49, no. 2, pp. 106–116, 2017, doi: 10.1080/07853890.2016.1231932.
- [305] Z. Ali, S. M. Ahmed, A. R. Bhutto, A. Chaudhry, and S. M. Munir, “Peripheral artery disease in type II diabetes,” *J. Coll. Physicians Surg. Pakistan*, vol. 22, no. 11, pp. 686–689, 2012, doi: 11.2012/JCPSP.686689.
- [306] J. Akram *et al.*, “Prevalence of peripheral arterial disease in type 2 diabetics in pakistan,” *J. Pak. Med. Assoc.*, vol. 61, no. 7, pp. 644–648, 2011.
- [307] The Sage Group, “CRITICAL LIMB ISCHEMIA VOLUME I, U.S. EPIDEMIOLOGY, 2016 SUPPLEMENT Table of Contents,” 2016. [Online]. Available: <http://thesagegroup.us/pages/reports/cli-us-supplement-2016.php>.
- [308] A. T. Hirsch *et al.*, “Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care,” *J. Am. Med. Assoc.*, vol. 286, no. 11, pp. 1317–1324, 2001, doi: 10.1001/jama.286.11.1317.
- [309] R. Hasan *et al.*, “A systematic review and meta-analysis of glycemic control for the prevention of diabetic foot syndrome,” *J. Vasc. Surg.*, vol. 63, no. 2, pp. 22S–28S.e2, 2016, doi: 10.1016/j.jvs.2015.10.005.
- [310] Shlomo Melmed Ronald Koenig Clifford Rosen Richard Auchus Allison Goldfine, *Williams Textbook of Endocrinology 14th edition*, 14th ed. Elsevier, 2019.
- [311] A. Alavi *et al.*, “Diabetic foot ulcers: Part I. Pathophysiology and prevention,” *J. Am. Acad. Dermatol.*, vol. 70, no. 1, pp. 1.e1–1.e18, 2014, doi: 10.1016/j.jaad.2013.06.055.

- [312] A. Alavi *et al.*, “Diabetic foot ulcers: Part II. Management,” *J. Am. Acad. Dermatol.*, vol. 70, no. 1, pp. 21.e1-21.e24, 2014, doi: 10.1016/j.jaad.2013.07.048.
- [313] A. Basit, A; Nawaz, “Preventing diabetesrelated amputations in a developing country – steps in the right direction,” *Diabetes Voice*, vol. 58, pp. 36–9, 2013, [Online]. Available: <https://www.idf.org/e-library/diabetes-voice/archive/35-april-2013.html?layout=article&aid=165>.
- [314] V. R. Driver, M. Fabbi, L. A. Lavery, and G. Gibbons, “The costs of diabetic foot: The economic case for the limb salvage team,” *J. Vasc. Surg.*, vol. 52, no. 3 SUPPL., pp. 17S-22S, 2010, doi: 10.1016/j.jvs.2010.06.003.
- [315] R. Williams, L. Van Gaal, and C. Lucioni, “Assessing the impact of complications on the costs of Type II diabetes,” *Diabetologia*, vol. 45, no. 7, pp. S13–S17, 2002, doi: 10.1007/s00125-002-0859-9.
- [316] W. Yang *et al.*, “Economic Costs of Diabetes in the U.S. in 2017,” *Diabetes Care*, vol. 41, no. 5, pp. 917–928, May 2018, doi: 10.2337/dci18-0007.
- [317] J. M. O’Connell and S. M. Manson, “Understanding the Economic Costs of Diabetes and Prediabetes and What We May Learn About Reducing the Health and Economic Burden of These Conditions,” *Diabetes Care*, vol. 42, no. 9, pp. 1609–1611, Sep. 2019, doi: 10.2337/dci19-0017.
- [318] X. Zhuo, P. Zhang, and T. J. Hoerger, “Lifetime direct medical costs of treating type 2 diabetes and diabetic complications,” *Am. J. Prev. Med.*, vol. 45, no. 3, pp. 253–261, 2013, doi: 10.1016/j.amepre.2013.04.017.
- [319] M. C. Riddle and W. H. Herman, “The Cost of Diabetes Care—An Elephant in the Room,” *Diabetes Care*, vol. 41, no. 5, pp. 929–932, May 2018, doi: 10.2337/dci18-0012.
- [320] L. von Ferber, I. Köster, and H. Hauner, “Medical Costs of Diabetic Complications Total Costs and Excess Costs by Age and Type of Treatment Results of the German CoDiM Study,” *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*, vol. 115, no. 02, pp. 97–104, Feb. 2007, doi: 10.1055/s-2007-949152.
- [321] K. Kähm, M. Laxy, U. Schneider, W. H. Rogowski, S. K. Lhachimi, and R. Holle, “Health Care Costs Associated With Incident Complications in Patients With Type 2 Diabetes in Germany,” *Diabetes Care*, vol. 41, no. 5, pp. 971–978, May 2018, doi: 10.2337/dc17-1763.
- [322] M. L. Alva, A. Gray, B. Mihaylova, J. Leal, and R. R. Holman, “The impact of diabetes-related complications on healthcare costs: new results from the UKPDS (UKPDS 84),” *Diabet. Med.*, vol. 32, no. 4, pp. 459–466, Apr. 2015, doi: 10.1111/dme.12647.
- [323] A. Marcellusi *et al.*, “Economic aspects in the management of diabetes in Italy,” *BMJ*

- Open Diabetes Res. Care*, vol. 4, no. 1, pp. 1–11, 2016, doi: 10.1136/bmjdr-2016-000197.
- [324] R. Li, P. Zhang, L. E. Barker, F. M. Chowdhury, and X. Zhang, “Cost-Effectiveness of Interventions to Prevent and Control Diabetes Mellitus: A Systematic Review,” *Diabetes Care*, vol. 33, no. 8, pp. 1872–1894, Aug. 2010, doi: 10.2337/dc10-0843.
- [325] C. Bommer *et al.*, “The global economic burden of diabetes in adults aged 20–79 years: a cost-of-illness study,” *Lancet Diabetes Endocrinol.*, vol. 5, no. 6, pp. 423–430, Jun. 2017, doi: 10.1016/S2213-8587(17)30097-9.
- [326] S. R. Colberg *et al.*, “Physical Activity/Exercise and Diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association,” *Diabetes Care*, vol. 39, no. 11, pp. 2065–2079, Nov. 2016, doi: 10.2337/dc16-1728.
- [327] J. A. Davidson, “Treatment of the patient with diabetes: importance of maintaining target HbA 1c levels,” *Curr. Med. Res. Opin.*, vol. 20, no. 12, pp. 1919–1927, Dec. 2004, doi: 10.1185/030079904X6291.
- [328] D. M. Nathan *et al.*, “Medical Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy: A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes,” *Diabetes Care*, vol. 32, no. 1, pp. 193–203, Jan. 2009, doi: 10.2337/dc08-9025.
- [329] B. Kurian, R. Joshi, and A. Helmuth, “Effectiveness and long-term safety of thiazolidinediones and metformin in renal transplant recipients,” *Endocr. Pract.*, vol. 14, no. 8, pp. 979–984, 2008, doi: 10.4158/EP.14.8.979.
- [330] W. H. Herman *et al.*, “The 10-Year Cost-Effectiveness of Lifestyle Intervention or Metformin for Diabetes Prevention,” *Diabetes Care*, vol. 35, no. 4, pp. 723–730, Apr. 2012, doi: 10.2337/dc11-1468.
- [331] G. A. Bray *et al.*, “Long-Term Safety, Tolerability, and Weight Loss Associated With Metformin in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study,” *Diabetes Care*, vol. 35, no. 4, pp. 731–737, Apr. 2012, doi: 10.2337/dc11-1299.
- [332] S. L. Mitchell *et al.*, “Pharmacogenetics of hypoglycemia associated with sulfonylurea therapy in usual clinical care,” *Pharmacogenomics J.*, vol. 20, no. 6, pp. 831–839, Dec. 2020, doi: 10.1038/s41397-020-0171-4.
- [333] D. Sola *et al.*, “State of the art paper Sulfonylureas and their use in clinical practice,” *Arch. Med. Sci.*, vol. 4, no. 4, pp. 840–848, 2015, doi: 10.5114/aoms.2015.53304.
- [334] F. A. Van de Laar, P. L. B. J. Lucassen, R. P. Akkermans, E. H. Van de Lisdonk, G. E. H. M. Rutten, and C. Van Weel, “Alpha-glucosidase inhibitors for type 2 diabetes

- mellitus,” *Cochrane Database Syst. Rev.*, vol. 2009, no. 1, 2005, doi: 10.1002/14651858.CD003639.pub2.
- [335] C. Rosak and Mertes, “Critical evaluation of the role of acarbose in the treatment of diabetes: patient considerations,” *Diabetes, Metab. Syndr. Obes. Targets Ther.*, vol. 5, p. 357, Oct. 2012, doi: 10.2147/DMSO.S28340.
- [336] K. Matsumoto, Y. Sera, Y. Abe, T. Tominaga, Y. Ueki, and S. Miyake, “Combination therapy of alpha-glucosidase inhibitor and a sulfonylurea compound prolongs the duration of good glycemic control,” *Metabolism.*, vol. 51, no. 12, pp. 1548–1552, 2002, doi: 10.1053/meta.2002.36310.
- [337] L. Van Gaal and I. De Leeuw, “Rationale and options for combination therapy in the treatment of Type 2 diabetes,” *Diabetologia*, vol. 46, no. S1, pp. M44–M50, Mar. 2003, doi: 10.1007/s00125-002-0936-0.
- [338] C. Black, P. Donnelly, L. McIntyre, P. L. Royle, J. P. Shepherd, and S. Thomas, “Meglitinide analogues for type 2 diabetes mellitus,” *Cochrane Database Syst. Rev.*, no. 2, 2007, doi: 10.1002/14651858.CD004654.pub2.
- [339] R. Guardado-Mendoza, A. Prioretta, L. M. Jiménez-Ceja, A. Sosale, and F. Folli, “The role of nateglinide and repaglinide, derivatives of meglitinide, in the treatment of type 2 diabetes mellitus,” *Arch. Med. Sci.*, vol. 9, no. 5, pp. 936–943, 2013, doi: 10.5114/aoms.2013.34991.
- [340] D. Krische, “The glitazones,” *West. J. Med.*, vol. 173, no. 1, pp. 54–57, 2000, doi: 10.1136/ewj.173.1.54.
- [341] H. C. Gerstein *et al.*, “Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: A randomised controlled trial,” *Lancet*, vol. 368, no. 9541, pp. 1096–1105, 2006, doi: 10.1016/S0140-6736(06)9420-8.
- [342] Mayer Davidson Anne Peters Harmel Ruchi Mathur, *Davidson’s Diabetes Mellitus 5th Edition.pdf*. Elsevier, 2003.
- [343] The Royal Australian College of General Practitioners and Diabetes Australia, “General practice management of type 2 diabetes,” 2016. [Online]. Available: <https://www.diabetesaustralia.com.au/wp-content/uploads/General-Practice-Management-of-Type-2-Diabetes-2016-18.pdf>.
- [344] American Diabetes Association, “Standards of Medical Care in Diabetes—2020,” *Diabetes Care*, vol. 43, no. Supplement 1, pp. S1–S2, Jan. 2020, doi: 10.2337/dc20-Sint.
- [345] American Association of Diabetes, “ADA standards of diabetes care 2021,” *Diabetes Care*, vol. 44. pp. S21–S226, 2021, [Online]. Available:

https://care.diabetesjournals.org/content/diacare/suppl/2020/12/09/44.Supplement_1.DC1/DC_44_S1_final_copyright_stamped.pdf.

- [346] American Diabetes Association, “Introduction: Standards of Medical Care in Diabetes—2022,” *Diabetes Care*, vol. 45, no. Supplement_1, pp. S1–S2, Jan. 2022, doi: 10.2337/dc22-Sint.
- [347] J. B. Buse *et al.*, “2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD),” *Diabetes Care*, vol. 43, no. 2, pp. 487–493, Feb. 2020, doi: 10.2337/dci19-0066.
- [348] J. Belch *et al.*, “The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease,” *BMJ*, vol. 337, no. oct16 2, pp. a1840–a1840, Oct. 2008, doi: 10.1136/bmj.a1840.
- [349] T. C. Woods *et al.*, “Canagliflozin Prevents Intrarenal Angiotensinogen Augmentation and Mitigates Kidney Injury and Hypertension in Mouse Model of Type 2 Diabetes Mellitus,” *Am. J. Nephrol.*, vol. 49, no. 4, pp. 331–342, 2019, doi: 10.1159/000499597.
- [350] H. J. L. Heerspink *et al.*, “Canagliflozin reduces inflammation and fibrosis biomarkers: a potential mechanism of action for beneficial effects of SGLT2 inhibitors in diabetic kidney disease,” *Diabetologia*, vol. 62, no. 7, pp. 1154–1166, Jul. 2019, doi: 10.1007/s00125-019-4859-4.
- [351] H. Yaribeygi, A. E. Butler, S. L. Atkin, N. Katsiki, and A. Sahebkar, “Sodium–glucose cotransporter 2 inhibitors and inflammation in chronic kidney disease: Possible molecular pathways,” *J. Cell. Physiol.*, vol. 234, no. 1, pp. 223–230, Jan. 2019, doi: 10.1002/jcp.26851.
- [352] R. Belfort *et al.*, “A Placebo-Controlled Trial of Pioglitazone in Subjects with Nonalcoholic Steatohepatitis,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 355, no. 22, pp. 2297–2307, Nov. 2006, doi: 10.1056/NEJMoa060326.
- [353] A. J. Sanyal *et al.*, “Pioglitazone, Vitamin E, or Placebo for Nonalcoholic Steatohepatitis,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 362, no. 18, pp. 1675–1685, May 2010, doi: 10.1056/NEJMoa0907929.
- [354] DIRECTIVE 2010/63/EU OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL, “Protection of animals used for scientific purposes,” *Official Journal of the European Union*. Official Journal of the European Union, pp. 33–79, 2010.
- [355] OECD GUIDELINE FOR TESTING OF CHEMICALS, “Acute Oral Toxicity – Acute Toxic Class Method,” 2002. doi: 10.1787/9789264071001.

- [356] OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, “Repeated Dose 90-Day Oral Toxicity Study in Rodents,” 2018. doi: <https://doi.org/10.1787/20745788>.
- [357] AVMA, *AVMA Guidelines for the Euthanasia of Animals*. 2013.
- [358] B. L. Furman, “Streptozotocin-Induced Diabetic Models in Mice and Rats,” *Curr. Protoc. Pharmacol.*, vol. 70, no. 1, pp. 5.47.1-5.47.20, Sep. 2015, doi: [10.1002/0471141755.ph0547s70](https://doi.org/10.1002/0471141755.ph0547s70).
- [359] U. Asmat, K. Abad, and K. Ismail, “Diabetes mellitus and oxidative stress—A concise review,” *Saudi Pharm. J.*, vol. 24, no. 5, pp. 547–553, Sep. 2016, doi: [10.1016/j.jsps.2015.03.013](https://doi.org/10.1016/j.jsps.2015.03.013).
- [360] O. O. Oguntibeju, “Type 2 diabetes mellitus, oxidative stress and inflammation: examining the links,” *Int. J. Physiol. Pathophysiol. Pharmacol.*, vol. 11, no. 3, pp. 45–63, Sep. 2019, doi: [10.1016/j.jsps.2015.03.013](https://doi.org/10.1016/j.jsps.2015.03.013).
- [361] X. Ma *et al.*, “The Pathogenesis of Diabetes Mellitus by Oxidative Stress and Inflammation: Its Inhibition by Berberine,” *Front. Pharmacol.*, vol. 9, no. July, Jul. 2018, doi: [10.3389/fphar.2018.00782](https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00782).
- [362] M.-L. Lazo-de-la-Vega-Monroy and C. Fernández-Mej, “Oxidative Stress in Diabetes Mellitus and the Role Of Vitamins with Antioxidant Actions,” in *Oxidative Stress and Chronic Degenerative Diseases - A Role for Antioxidants*, InTech, 2013.
- [363] Y. He, S. Chen, Z. Liu, C. Cheng, H. Li, and M. Wang, “Toxicity of selenium nanoparticles in male Sprague-Dawley rats at supranutritional and nonlethal levels,” *Life Sciences*, vol. 115, no. 1, pp. 44–51, 2014, doi: [10.1016/j.lfs.2014.08.023](https://doi.org/10.1016/j.lfs.2014.08.023).
- [364] M. Shakibaie, A. R. Shahverdi, M. A. Faramarzi, G. R. Hassanzadeh, H. R. Rahimi, and O. Sabzevari, “Acute and subacute toxicity of novel biogenic selenium nanoparticles in mice,” *Pharm. Biol.*, vol. 51, no. 1, pp. 58–63, 2013, doi: [10.3109/13880209.2012.710241](https://doi.org/10.3109/13880209.2012.710241).
- [365] V. Lala, A. Goyal, P. Bansal, and D. A. Minter, *Liver Function Tests*, vol. 16. 2021.
- [366] E. G. Giannini, R. Testa, and V. Savarino, “Liver enzyme alteration: A guide for clinicians,” *Cmaj*, vol. 172, no. 3, pp. 367–379, 2005, doi: [10.1503/cmaj.1040752](https://doi.org/10.1503/cmaj.1040752).
- [367] M. A. Dkhil, S. Al-Quraishy, M. M. S. Diab, M. S. Othman, A. M. Aref, and A. E. Abdel Moneim, “The potential protective role of *Physalis peruviana* L. fruit in cadmium-induced hepatotoxicity and nephrotoxicity,” *Food Chem. Toxicol.*, vol. 74, pp. 98–106, Dec. 2014, doi: [10.1016/j.fct.2014.09.013](https://doi.org/10.1016/j.fct.2014.09.013).
- [368] F. C. Di Naso, A. Simões Dias, M. Porawski, and N. A. P. Marroni, “Exogenous Superoxide Dismutase: Action on Liver Oxidative Stress in Animals with Streptozotocin-Induced Diabetes,” *Exp. Diabetes Res.*, vol. 2011, pp. 1–6, 2011, doi: [10.1155/2011/1040752](https://doi.org/10.1155/2011/1040752).

10.1155/2011/754132.

- [369] S. Maiti, K. M. Ali, K. Jana, K. Chatterjee, D. De, and D. Ghosh, “Ameliorating effect of mother tincture of *Syzygium jambolanum* on carbohydrate and lipid metabolic disorders in streptozotocin-induced diabetic rat: Homeopathic remedy,” *J. Nat. Sci. Biol. Med.*, vol. 4, no. 1, pp. 68–73, 2013, doi: 10.4103/0976-9668.107263.
- [370] D. S. Pratt and M. M. Kaplan, “Evaluation of Abnormal Liver-Enzyme Results in Asymptomatic Patients,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 342, no. 17, pp. 1266–1271, Apr. 2000, doi: 10.1056/NEJM200004273421707.
- [371] S. B. Rosalki, D. Tarlow, and D. Rau, “PLASMA GAMMA-GLUTAMYL TRANSPEPTIDASE ELEVATION IN PATIENTS RECEIVING ENZYME-INDUCING DRUGS,” *Lancet*, vol. 298, no. 7720, pp. 376–377, Aug. 1971, doi: 10.1016/S0140-6736(71)90093-6.
- [372] R. Knight *et al.*, “Dietary selenium disrupts hepatic triglyceride stores and transcriptional networks associated with growth and Notch signaling in juvenile rainbow trout,” *Aquat. Toxicol.*, vol. 180, pp. 103–114, 2016, doi: 10.1016/j.aquatox.2016.09.014.
- [373] C. Chen *et al.*, “The association between selenium and lipid levels: A longitudinal study in rural elderly Chinese,” *Arch. Gerontol. Geriatr.*, vol. 60, no. 1, pp. 147–152, Jan. 2015, doi: 10.1016/j.archger.2014.09.005.
- [374] M. P. Rayman, S. Stranges, B. A. Griffin, R. Pastor-Barriuso, and E. Guallar, “Effect of Supplementation With High-Selenium Yeast on Plasma Lipids,” *Ann. Intern. Med.*, vol. 154, no. 10, p. 656, May 2011, doi: 10.7326/0003-4819-154-10-201105170-00005.
- [375] J. Zhou, K. Huang, and X. G. Lei, “Selenium and diabetes—Evidence from animal studies,” *Free Radic. Biol. Med.*, vol. 65, no. 1, pp. 1548–1556, Dec. 2013, doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.07.012.
- [376] M. Laclaustra, S. Stranges, A. Navas-Acien, J. M. Ordovas, and E. Guallar, “Serum selenium and serum lipids in US adults: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2003–2004,” *Atherosclerosis*, vol. 210, no. 2, pp. 643–648, Jun. 2010, doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.01.005.
- [377] J. Bleys, A. Navas-Acien, S. Stranges, A. Menke, E. R. Miller, and E. Guallar, “Serum selenium and serum lipids in US adults,” *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 88, no. 2, pp. 416–423, Aug. 2008, doi: 10.1093/ajcn/88.2.416.
- [378] L. A. Ismail, W. H. Joumaa, and M. E. Moustafa, “Selenium decreases triglycerides and VLDL-c in diabetic rats exposed to electromagnetic radiation from mobile phone base stations,” *J. Taibah Univ. Sci.*, vol. 13, no. 1, pp. 844–849, 2019, doi: 10.1080/16583655.2019.1649881.

- [379] J. Wójcicki *et al.*, “Effect of selenium and vitamin E on the development of experimental atherosclerosis in rabbits,” *Atherosclerosis*, vol. 87, no. 1, pp. 9–16, Mar. 1991, doi: 10.1016/0021-9150(91)90227-T.
- [380] S. Hercberg *et al.*, “Alterations of the lipid profile after 7.5 years of low-dose antioxidant supplementation in the SU.VI.MAX study,” *Lipids*, vol. 40, no. 4, pp. 335–342, Apr. 2005, doi: 10.1007/s11745-006-1391-3.
- [381] L. Zhang *et al.*, “A randomized factorial study of the effects of long-term garlic and micronutrient supplementation and of 2-wk antibiotic treatment for *Helicobacter pylori* infection on serum cholesterol and lipoproteins,” *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 84, no. 4, pp. 912–919, Oct. 2006, doi: 10.1093/ajcn/84.4.912.
- [382] S. Stranges *et al.*, “Associations of selenium status with cardiometabolic risk factors: An 8-year follow-up analysis of the Olivetti Heart Study,” *Atherosclerosis*, vol. 217, no. 1, pp. 274–278, 2011, doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.03.027.
- [383] J. Bleys, “Serum Selenium Levels and All-Cause, Cancer, and Cardiovascular Mortality Among US Adults,” *Arch. Intern. Med.*, vol. 168, no. 4, p. 404, Feb. 2008, doi: 10.1001/archinternmed.2007.74.
- [384] A. J. Duffield, C. D. Thomson, K. E. Hill, and S. Williams, “An estimation of selenium requirements for New Zealanders,” *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 70, no. 5, pp. 896–903, Nov. 1999, doi: 10.1093/ajcn/70.5.896.
- [385] A. Navas-Acien, J. Bleys, and E. Guallar, “Selenium intake and cardiovascular risk: what is new?,” *Curr. Opin. Lipidol.*, vol. 19, no. 1, pp. 43–49, Feb. 2008, doi: 10.1097/MOL.0b013e3282f2b261.
- [386] A. S. Mueller, K. Mueller, N. M. Wolf, and J. Pallauf, “Selenium and diabetes: an enigma?,” *Free Radic. Res.*, vol. 43, no. 11, pp. 1029–1059, Jan. 2009, doi: 10.1080/10715760903196925.
- [387] M. P. Rayman, “Selenium intake, status, and health: a complex relationship,” *Hormones*, vol. 19, no. 1, pp. 9–14, 2020, doi: 10.1007/s42000-019-00125-5.
- [388] D. L. Hatfield and V. N. Gladyshev, “How Selenium Has Altered Our Understanding of the Genetic Code,” vol. 22, no. 11, pp. 3565–3576, 2002, doi: 10.1128/MCB.22.11.3565–3576.
- [389] A. Sengupta, B. A. Carlson, V. J. Hoffmann, V. N. Gladyshev, and D. L. Hatfield, “Loss of housekeeping selenoprotein expression in mouse liver modulates lipoprotein metabolism,” *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, vol. 365, no. 3, pp. 446–452, Jan. 2008, doi: 10.1016/j.bbrc.2007.10.189.
- [390] B. Moosmann and C. Behl, “Selenoprotein synthesis and side-effects of statins,” *Lancet*,

- vol. 363, no. 9412, pp. 892–894, Mar. 2004, doi: 10.1016/S0140-6736(04)15739-5.
- [391] J. Arnaud, T. N. Akbaraly, I. Hininger-Favier, C. Berr, and A.-M. Roussel, “Fibrates but not statins increase plasma selenium in dyslipidemic aged patients – The EVA study,” *J. Trace Elem. Med. Biol.*, vol. 23, no. 1, pp. 21–28, Jan. 2009, doi: 10.1016/j.jtemb.2008.08.001.
- [392] B. Moosmann and C. Behl, “Selenoproteins, cholesterol-lowering drugs, and the consequences: Revisiting of the mevalonate pathway,” *Trends Cardiovasc. Med.*, vol. 14, no. 7, pp. 273–281, 2004, doi: 10.1016/j.tcm.2004.08.003.
- [393] A. Klopotek, F. Hirche, and K. Eder, “PPAR γ Ligand Troglitazone Lowers Cholesterol Synthesis in HepG2 and Caco-2 Cells via a Reduced Concentration of Nuclear SREBP-2,” *Exp. Biol. Med.*, vol. 231, no. 8, pp. 1365–1372, Sep. 2006, doi: 10.1177/153537020623100810.
- [394] V. Ducros, F. Laporte, N. Belin, A. David, and A. Favier, “Selenium determination in human plasma lipoprotein fractions by mass spectrometry analysis,” *J. Inorg. Biochem.*, vol. 81, no. 1–2, pp. 105–109, Jul. 2000, doi: 10.1016/S0162-0134(00)00071-4.
- [395] R. F. Burk, “In vivo ^{75}Se binding to human plasma proteins after administration of $^{75}\text{SeO}_3^{2-}$,” *Biochim. Biophys. Acta - Gen. Subj.*, vol. 372, no. 2, pp. 255–265, Dec. 1974, doi: 10.1016/0304-4165(74)90188-3.
- [396] R. F. Burk and K. E. Hill, “Selenoprotein P—Expression, functions, and roles in mammals,” *Biochim. Biophys. Acta - Gen. Subj.*, vol. 1790, no. 11, pp. 1441–1447, Nov. 2009, doi: 10.1016/j.bbagen.2009.03.026.
- [397] G. E. Olson, V. P. Winfrey, K. E. Hill, and R. F. Burk, “Megalin Mediates Selenoprotein P Uptake by Kidney Proximal Tubule Epithelial Cells,” *J. Biol. Chem.*, vol. 283, no. 11, pp. 6854–6860, Mar. 2008, doi: 10.1074/jbc.M709945200.
- [398] R. Ruiz *et al.*, “Sterol regulatory element-binding protein-1 (SREBP-1) is required to regulate glycogen synthesis and gluconeogenic gene expression in mouse liver,” *J. Biol. Chem.*, vol. 289, no. 9, pp. 5510–5517, 2014, doi: 10.1074/jbc.M113.541110.
- [399] P. J. Espenshade, *Cholesterol Synthesis and Regulation*, 2nd ed., vol. 1. Elsevier Inc., 2013.
- [400] H. A. Drabkin and R. M. Gemmill, “Obesity, Cholesterol, and Clear-Cell Renal Cell Carcinoma (RCC),” in *Advances in Cancer Research*, 1st ed., vol. 107, no. 10, Elsevier Inc., 2010, pp. 39–56.
- [401] H. S. Sul, C. M. Smas, D. Wang, and L. Chen, “Regulation of fat synthesis and adipose differentiation,” *Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol.*, vol. 60, pp. 317–345, 1998, doi:

10.1016/s0079-6603(08)60896-x.

- [402] W. Zhao, "Fatty Acid Synthase," in *Encyclopedia of Cancer*, Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2016, pp. 1097–1099.
- [403] J. Yang, S. C. Kalhan, and R. W. Hanson, "What is the metabolic role of phosphoenolpyruvate carboxykinase?," *J. Biol. Chem.*, vol. 284, no. 40, pp. 27025–27029, 2009, doi: 10.1074/jbc.R109.040543.
- [404] R. W. Hanson and O. E. Owen, "Gluconeogenesis," *Encycl. Biol. Chem. Second Ed.*, pp. 381–386, 2013, doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-378630-2.00040-2>.
- [405] H. S. Sul and S. Smith, "Fatty acid synthesis in eukaryotes," in *Biochemistry of Lipids, Lipoproteins and Membranes*, Elsevier, 2008, pp. 155–190.
- [406] P. A. Frantom and J. S. Blanchard, "Bisubstrate analog inhibitors," *Compr. Nat. Prod. II Chem. Biol.*, vol. 8, pp. 689–717, 2010, doi: <https://doi.org/10.1016/B978-008045382-8.00679-1>.
- [407] D. Pan *et al.*, "Antidiabetic, Antihyperlipidemic and Antioxidant Activities of a Novel Proteoglycan from Ganoderma Lucidum Fruiting Bodies on db/db Mice and the Possible Mechanism," *PLoS One*, vol. 8, no. 7, p. e68332, Jul. 2013, doi: 10.1371/journal.pone.0068332.
- [408] J. Shao, L. Qiao, R. C. Janssen, M. Pagliassotti, and J. E. Friedman, "Chronic Hyperglycemia Enhances PEPCK Gene Expression and Hepatocellular Glucose Production Via Elevated Liver Activating Protein/Liver Inhibitory Protein Ratio," *Diabetes*, vol. 54, no. 4, pp. 976–984, Apr. 2005, doi: 10.2337/diabetes.54.4.976.
- [409] J.-Q. Huang, J.-C. Zhou, Y.-Y. Wu, F.-Z. Ren, and X. G. Lei, "Role of glutathione peroxidase 1 in glucose and lipid metabolism-related diseases," *Free Radic. Biol. Med.*, vol. 127, no. January, pp. 108–115, Nov. 2018, doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.05.077.
- [410] Z. Zhao, M. Barcus, J. Kim, K. L. Lum, C. Mills, and X. G. Lei, "High dietary selenium intake alters lipid metabolism and protein synthesis in liver and muscle of pigs," *J. Nutr.*, vol. 146, no. 9, pp. 1625–1633, 2016, doi: 10.3945/jn.116.229955.
- [411] A. A. Tinkov *et al.*, "Selenium and selenoproteins in adipose tissue physiology and obesity," *Biomolecules*, vol. 10, no. 4, pp. 1–31, 2020, doi: 10.3390/biom10040658.
- [412] S. A. Nido *et al.*, "Effects of Selenium-Enriched Probiotics on Lipid Metabolism, Antioxidative Status, Histopathological Lesions, and Related Gene Expression in Mice Fed a High-Fat Diet," *Biol. Trace Elem. Res.*, vol. 171, no. 2, pp. 399–409, 2016, doi: 10.1007/s12011-015-0552-8.
- [413] M. Luo *et al.*, "Effect of selenium nanoparticles against abnormal fatty acid metabolism

- induced by hexavalent chromium in chicken's liver," *Environ. Sci. Pollut. Res.*, vol. 26, no. 21, pp. 21828–21834, 2019, doi: 10.1007/s11356-019-05397-3.
- [414] M. M. Donma and O. Donma, "Promising link between selenium and peroxisome proliferator activated receptor gamma in the treatment protocols of obesity as well as depression," *Med. Hypotheses*, vol. 89, pp. 79–83, 2016, doi: 10.1016/j.mehy.2016.02.008.
- [415] E. R. Finch, D. B. Tukaramrao, L. L. Goodfield, M. D. Quickel, R. F. Paulson, and K. S. Prabhu, "Activation of PPAR γ by endogenous prostaglandin J2 mediates the antileukemic effect of selenium in murine leukemia," *Blood*, vol. 129, no. 13, pp. 1802–1810, 2017, doi: 10.1182/blood-2016-08-736405.
- [416] T. Faghihi *et al.*, "A randomized, placebo-controlled trial of selenium supplementation in patients with type 2 diabetes: Effects on glucose homeostasis, oxidative stress, and lipid profile," *Am. J. Ther.*, vol. 21, no. 6, pp. 491–495, 2014, doi: 10.1097/MJT.0b013e318269175f.
- [417] N. L. Radwan, T. A. S. Eldin, A. A. E.- Zaiat, and M. A. S. A. Mostafa, "Effect of Dietary Nano-Selenium Supplementation on Selenium Content and Oxidative Stability in Table Eggs and Productive Performance of Laying Hens," *Int. J. Poult. Sci.*, vol. 14, no. 3, pp. 161–176, Feb. 2015, doi: 10.3923/ijps.2015.161.176.
- [418] S. Ashouri, S. Keyvanshokoo, A. P. Salati, S. A. Johari, and H. Pasha-Zanoosi, "Effects of different levels of dietary selenium nanoparticles on growth performance, muscle composition, blood biochemical profiles and antioxidant status of common carp (*Cyprinus carpio*)," *Aquaculture*, vol. 446, pp. 25–29, Sep. 2015, doi: 10.1016/j.aquaculture.2015.04.021.
- [419] M. Konstandi, Y. M. Shah, T. Matsubara, and F. J. Gonzalez, "Role of PPAR α and HNF4 α in Stress-Mediated Alterations in Lipid Homeostasis," *PLoS One*, vol. 8, no. 8, 2013, doi: 10.1371/journal.pone.0070675.
- [420] T. Ahn, C. S. Bae, and C. H. Yun, "Selenium supplementation restores the decreased albumin level of peripheral blood mononuclear cells in streptozotocin-induced diabetic mice," *J. Vet. Med. Sci.*, vol. 78, no. 4, pp. 669–674, 2016, doi: 10.1292/jvms.15-0611.
- [421] M. Khalili, M. Chamani, H. Amanlou, A. Nikkhah, and A. A. Sadeghi, "Effects of different sources of selenium supplementation on antioxidant indices, biochemical parameters, thyroid hormones and Se status in transition cows," *Acta Sci. Anim. Sci.*, vol. 41, no. 1, p. 44392, Apr. 2019, doi: 10.4025/actascianimsci.v41i1.44392.
- [422] R. F. Burk, K. E. Hill, and A. K. Motley, "Plasma selenium in specific and non-specific forms," *BioFactors*, vol. 14, no. 1–4, pp. 107–114, 2001, doi: 10.1002/biof.5520140115.

- [423] S. Jaaf and M. Mezzetti, "Selenium Biofortified Alfalfa Hay Supplemented to Dairy Heifers During the Peripartum Affects the Antioxidant Function of Albumin but Has Little Impact on Metabolic and Immune Function," *Res. Sq.*, pp. 1–18, 2020, doi: 10.21203/rs.3.rs-112033/v1.
- [424] A. M. Algotar, M. S. Stratton, S. P. Stratton, C.-H. Hsu, and F. R. Ahmann, "No Effect of Selenium Supplementation on Serum Glucose Levels in Men with Prostate Cancer," *Am. J. Med.*, vol. 123, no. 8, pp. 765–768, Aug. 2010, doi: 10.1016/j.amjmed.2010.02.018.
- [425] S. Czernichow *et al.*, "Antioxidant supplementation does not affect fasting plasma glucose in the Supplementation with Antioxidant Vitamins and Minerals (SU.VI.MAX) study in France: association with dietary intake and plasma concentrations 1–3," *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 84, no. 2, pp. 395–399, Aug. 2006, doi: 10.1093/ajcn/84.1.394.
- [426] S. A. Abdulmalek and M. Balbaa, "Synergistic effect of nano-selenium and metformin on type 2 diabetic rat model: Diabetic complications alleviation through insulin sensitivity, oxidative mediators and inflammatory markers," *PLoS One*, vol. 14, no. 8, p. e0220779, Aug. 2019, doi: 10.1371/journal.pone.0220779.
- [427] M.A.Nagy, "Biochemical and histopathological analysis of Hydroclathrus clathratus aqueous extract on alloxan induced diabetic rats," *Biochemistry*, vol. 9, no. 2, pp. 070–080, 2015, [Online]. Available: <https://www.tsijournals.com/articles/biochemical-and-histopathological-analysis-of-hydroclathrus-clathratus-aqueous-extract-on-alloxan-induced-diabetic-rats.pdf>.
- [428] E. M. Becerra-Verdín, Ú. M. Morales Ávila, H. S. García-Galindo, R. Montalvo-González, A. Castañeda-Martínez, and E. Montalvo-González, "Evaluation of biochemical markers in diabetic rats fed diets supplemented with fruit purees," *CyTA - J. Food*, vol. 17, no. 1, pp. 307–315, Jan. 2019, doi: 10.1080/19476337.2019.1578267.
- [429] S. Sancheti, S. Sancheti, and S.-Y. Seo, "Antidiabetic and antiacetylcholinesterase effects of ethyl acetate fraction of *Chaenomeles sinensis* (Thouin) Koehne fruits in streptozotocin-induced diabetic rats," *Exp. Toxicol. Pathol.*, vol. 65, no. 1–2, pp. 55–60, Jan. 2013, doi: 10.1016/j.etp.2011.05.010.
- [430] D. A. T. Almeida, C. P. Braga, E. L. B. Novelli, and A. A. H. Fernandes, "Evaluation of lipid profile and oxidative stress in STZ-induced rats treated with antioxidant vitamin," *Brazilian Arch. Biol. Technol.*, vol. 55, no. 4, pp. 527–536, 2012, doi: 10.1590/S1516-89132012000400007.
- [431] B. Andallu, A. Vinay Kumar, and Nc. Varadacharyulu, "Lipid abnormalities in streptozotocin-diabetes: Amelioration by *Morus indica* L. cv Suguna leaves," *Int. J. Diabetes Dev. Ctries.*, vol. 29, no. 3, p. 123, 2009, doi: 10.4103/0973-3930.54289.

- [432] A. Husni, D. Purwanti, and Ustad, "Blood glucose level and lipid profile of streptozotocin-induced diabetes rats treated with sodium alginate from *Sargassum crassifolium*," *J. Biol. Sci.*, vol. 16, no. 3, pp. 58–64, 2016, doi: 10.3923/jbs.2016.58.64.
- [433] L. Guo, J. Xiao, H. Liu, and H. Liu, "Selenium nanoparticles alleviate hyperlipidemia and vascular injury in ApoE-deficient mice by regulating cholesterol metabolism and reducing oxidative stress," *Metallomics*, vol. 12, no. 2, pp. 204–217, 2020, doi: 10.1039/C9MT00215D.
- [434] A. A. Abolfathi, D. Mohajeri, A. Rezaie, and M. Nazari, "Protective effects of green tea extract against hepatic tissue injury in streptozotocin-induced diabetic rats," *Evidence-based Complement. Altern. Med.*, vol. 2012, 2012, doi: 10.1155/2012/740671.
- [435] V. Gopal, V. Mandal, S. Tangjang, and S. C. Mandal, "Serum Biochemical, Histopathology and SEM Analyses of the Effects of the Indian Traditional Herb *Wattakaka Volubilis* Leaf Extract on Wistar Male Rats," *J. Pharmacopuncture*, vol. 17, no. 1, pp. 13–19, 2014, doi: 10.3831/kpi.2014.17.002.
- [436] H. B. Yazdi, V. Hojati, A. Shiravi, S. Hosseinian, G. Vaezi, and M. A. R. Hadjzadeh, "Liver dysfunction and oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rats: Protective role of *Artemisia turanica*," *J. Pharmacopuncture*, vol. 22, no. 2, pp. 109–114, 2019, doi: 10.3831/KPI.2019.22.014.
- [437] M. Zafar, S. Naeem-ul-Hassan Naqvi, M. Ahmed, and Z. A. Kaimkhani, "Altered Liver Morphology and Enzymes in Streptozotocin Induced Diabetic Rats," *Int. J. Morphol.*, vol. 27, no. 3, pp. 719–725, 2009, doi: 10.4067/s0717-95022009000300015.
- [438] K. T. Park, C. H. Yun, C. S. Bae, and T. Ahn, "Decreased level of albumin in peripheral blood mononuclear cells of streptozotocin-induced diabetic rats," *J. Vet. Med. Sci.*, vol. 76, no. 8, pp. 1087–1092, 2014, doi: 10.1292/jvms.13-0631.
- [439] F. M. El-Demerdash, M. I. Yousef, and N. I. A. El-Naga, "Biochemical study on the hypoglycemic effects of onion and garlic in alloxan-induced diabetic rats," *Food Chem. Toxicol.*, vol. 43, no. 1, pp. 57–63, 2005, doi: 10.1016/j.fct.2004.08.012.
- [440] P. Palsamy and S. Subramanian, "Resveratrol, a natural phytoalexin, normalizes hyperglycemia in streptozotocin-nicotinamide induced experimental diabetic rats," *Biomed. Pharmacother.*, vol. 62, no. 9, pp. 598–605, Nov. 2008, doi: 10.1016/j.biopha.2008.06.037.
- [441] M. K. Saeed, Y. Deng, and R. Dai, "Attenuation of biochemical parameters in streptozotocin-induced diabetic rats by oral administration of extracts and fractions of *Cephalotaxus sinensis*," *J. Clin. Biochem. Nutr.*, vol. 42, no. 1, pp. 21–28, 2008, doi: 10.3164/jcbtn2008004.
- [442] S. Guo, X. Mao, Y. Yan, Y. Zhang, and L. Ming, "Changes of liver transcriptome

- profiles following oxidative stress in streptozotocin-induced diabetes in mice,” *PeerJ*, vol. 8, no. 5, p. e8983, May 2020, doi: 10.7717/peerj.8983.
- [443] Z. Xie, B. Wu, G. Shen, X. Li, and Q. Wu, “Curcumin alleviates liver oxidative stress in type 1 diabetic rats,” *Mol. Med. Rep.*, vol. 17, no. 1, pp. 103–108, Oct. 2017, doi: 10.3892/mmr.2017.7911.
- [444] S. A. Sheweita, S. Mashaly, A. A. Newairy, H. M. Abdou, and S. M. Eweda, “Changes in Oxidative Stress and Antioxidant Enzyme Activities in Streptozotocin-Induced Diabetes Mellitus in Rats: Role of Alhagi maurorum Extracts,” *Oxid. Med. Cell. Longev.*, vol. 2016, pp. 1–8, 2016, doi: 10.1155/2016/5264064.
- [445] B. A. Aldahmash, D. M. El-Nagar, and K. E. Ibrahim, “Attenuation of hepatotoxicity and oxidative stress in diabetes STZ-induced type 1 by biotin in Swiss albino mice,” *Saudi J. Biol. Sci.*, vol. 23, no. 2, pp. 311–317, 2016, doi: 10.1016/j.sjbs.2015.09.027.
- [446] K. A. Amin, K. S. Hashem, F. S. Alshehri, S. T. Awad, and M. S. Hassan, “Antioxidant and Hepatoprotective Efficiency of Selenium Nanoparticles Against Acetaminophen-Induced Hepatic Damage,” *Biol. Trace Elem. Res.*, vol. 175, no. 1, pp. 136–145, Jan. 2017, doi: 10.1007/s12011-016-0748-6.
- [447] M. Messarah *et al.*, “Hepatoprotective role and antioxidant capacity of selenium on arsenic-induced liver injury in rats,” *Exp. Toxicol. Pathol.*, vol. 64, no. 3, pp. 167–174, Mar. 2012, doi: 10.1016/j.etp.2010.08.002.
- [448] M. Rezaei-Kelishadi *et al.*, “Effects of selenium nanoparticles on kidney and liver functional disorders in streptozotocin-induced diabetic rats,” *Physiol. Pharmacol.*, vol. 21, no. 2, pp. 155–162, 2017.
- [449] M. I. Yousef, F. M. El-Demerdash, and F. M. E. Radwan, “Sodium arsenite induced biochemical perturbations in rats: Ameliorating effect of curcumin,” *Food Chem. Toxicol.*, vol. 46, no. 11, pp. 3506–3511, Nov. 2008, doi: 10.1016/j.fct.2008.08.031.
- [450] F. M. El-Demerdash, M. I. Yousef, and F. M. E. Radwan, “Ameliorating effect of curcumin on sodium arsenite-induced oxidative damage and lipid peroxidation in different rat organs,” *Food Chem. Toxicol.*, vol. 47, no. 1, pp. 249–254, Jan. 2009, doi: 10.1016/j.fct.2008.11.013.
- [451] I. Ozardali, M. Bitiren, A. Z. Karakilçik, M. Zerir, N. Aksoy, and D. Musa, “Effects of selenium on histopathological and enzymatic changes in experimental liver injury of rats,” *Exp. Toxicol. Pathol.*, vol. 56, no. 1–2, pp. 59–64, 2004, doi: 10.1016/j.etp.2004.05.001.
- [452] X. Ji *et al.*, “Free radicals and antioxidant status in rat liver after dietary exposure of environmental mercury,” *Environ. Toxicol. Pharmacol.*, vol. 22, no. 3, pp. 309–314, 2006, doi: 10.1016/j.etap.2006.05.004.

- [453] B. I. Ognjanović, S. D. Marković, S. Z. Pavlović, R. V. Žikić, A. Š. Štajn, and Z. S. Saičić, “Effect of chronic cadmium exposure on antioxidant defense system in some tissues of rats: Protective effect of selenium,” *Physiol. Res.*, vol. 57, no. 3, pp. 403–411, 2008.
- [454] T. Wallimann, M. Tokarska-Schlattner, and U. Schlattner, “The creatine kinase system and pleiotropic effects of creatine,” *Amino Acids*, vol. 40, no. 5, pp. 1271–1296, May 2011, doi: 10.1007/s00726-011-0877-3.
- [455] M. Wyss and R. Kaddurah-Daouk, “Creatine and creatinine metabolism,” *Physiol. Rev.*, vol. 80, no. 3, pp. 1107–1213, 2000, doi: 10.1152/physrev.2000.80.3.1107.
- [456] E. G. G. Yvonna S. Lincoln, *Naturalistic Inquiry*. Sage, 1985.
- [457] S. Khater, I. Ali, S. Khater, A. Ahmed, and S. abd el-megid, “Preparation and Characterization of Chitosan-Stabilized Selenium Nanoparticles for Ameliorating Experimentally Induced Diabetic Nephropathy in Rats,” *Arab J. Nucl. Sci. Appl.*, vol. 0, no. 0, pp. 1–9, Jun. 2020, doi: 10.21608/ajnsa.2020.19809.1300.
- [458] S. M. Fernandes, P. M. Cordeiro, M. Watanabe, C. D. da Fonseca, and M. de F. F. Vattimo, “The role of oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic nephropathy in rats,” *Arch. Endocrinol. Metab.*, vol. 60, no. 5, pp. 443–449, 2016, doi: 10.1590/2359-3997000000188.
- [459] S. Sharma, S. K. Kulkarni, and K. Chopra, “Curcumin, the active principle of turmeric (*Curcuma longa*), ameliorates diabetic nephropathy in rats,” *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, vol. 33, no. 10, pp. 940–945, 2006, doi: 10.1111/j.1440-1681.2006.04468.x.
- [460] N. M. Al-Rasheed *et al.*, “Simvastatin ameliorates diabetic nephropathy by attenuating oxidative stress and apoptosis in a rat model of streptozotocin-induced type 1 diabetes,” *Biomed. Pharmacother.*, vol. 105, no. April, pp. 290–298, Sep. 2018, doi: 10.1016/j.biopha.2018.05.130.
- [461] N. A. Mew, M. B. Pappa, and A. L. Gropman, *Urea Cycle Disorders*, Fifth Edit. Elsevier Inc., 2014.
- [462] F. Rossignol, N. Ah Mew, M. R. Meltzer, and A. L. Gropman, “Urea cycle disorders,” in *Rosenberg’s Molecular and Genetic Basis of Neurological and Psychiatric Disease*, Elsevier, 2020, pp. 827–848.
- [463] G. Litwack, “Metabolism of Amino Acids,” in *Human Biochemistry*, Elsevier, 2018, pp. 359–394.
- [464] A. Kumari, “Urea Synthesis,” in *Sweet Biochemistry*, Elsevier, 2018, pp. 41–44.
- [465] G. S. Kumar, A. Kulkarni, A. Khurana, J. Kaur, and K. Tikoo, “Selenium nanoparticles involve HSP-70 and SIRT1 in preventing the progression of type 1 diabetic

- nephropathy,” *Chem. Biol. Interact.*, vol. 223, pp. 125–133, 2014, doi: 10.1016/j.cbi.2014.09.017.
- [466] H. Elbe, N. Vardi, M. Esrefoglu, B. Ates, S. Yologlu, and C. Taskapan, “Amelioration of streptozotocin-induced diabetic nephropathy by melatonin, quercetin, and resveratrol in rats,” *Hum. Exp. Toxicol.*, vol. 34, no. 1, pp. 100–113, 2015, doi: 10.1177/0960327114531995.
- [467] S. N. Mestry, J. B. Dhodi, S. B. Kumbhar, and A. R. Juvekar, “Attenuation of diabetic nephropathy in streptozotocin-induced diabetic rats by *Punica granatum* Linn. leaves extract,” *J. Tradit. Complement. Med.*, vol. 7, no. 3, pp. 273–280, 2017, doi: 10.1016/j.jtcme.2016.06.008.
- [468] A. Khurana, S. Tekula, M. A. Saifi, P. Venkatesh, and C. Godugu, “Therapeutic applications of selenium nanoparticles,” *Biomed. Pharmacother.*, vol. 111, no. December 2018, pp. 802–812, Mar. 2019, doi: 10.1016/j.biopha.2018.12.146.
- [469] L. Sun *et al.*, “Impaired albumin function: a novel potential indicator for liver function damage?,” *Ann. Med.*, vol. 51, no. 7–8, pp. 333–344, 2019, doi: 10.1080/07853890.2019.1693056.
- [470] J. P. Nicholson, M. R. Wolmarans, and G. R. Park, “REVIEW ARTICLE The role of albumin in critical illness,” *Br. J. Anaesth.*, vol. 85, no. 4, pp. 599–610, 2000.
- [471] M. Taverna, A.-L. Marie, J.-P. Mira, and B. Guidet, “Specific antioxidant properties of human serum albumin,” *Ann. Intensive Care*, vol. 3, no. 1, p. 4, 2013, doi: 10.1186/2110-5820-3-4.
- [472] M. Roche, P. Rondeau, N. R. Singh, E. Tarnus, and E. Bourdon, “The antioxidant properties of serum albumin,” *FEBS Lett.*, vol. 582, no. 13, pp. 1783–1787, Jun. 2008, doi: 10.1016/j.febslet.2008.04.057.
- [473] M. E. Holt, M. E. T. Ryall, and A. K. Campbell, “Albumin inhibits human polymorphonuclear leucocyte luminol-dependent chemiluminescence: Evidence for oxygen radical scavenging,” *Br. J. Exp. Pathol.*, vol. 65, no. 2, pp. 231–241, 1984.
- [474] M. Sitar, S. Aydin, and U. ÇAkatay, “Human Serum Albumin and Its Relation with Oxidative Stress,” *Clin. Lab.*, vol. 59, no. 09+10/2013, pp. 945–952, 2013, doi: 10.7754/Clin.Lab.2012.121115.
- [475] S. Prakash, “Role of Human Serum Albumin and Oxidative Stress in Diabetes,” *J. Appl. Biotechnol. Bioeng.*, vol. 3, no. 1, pp. 281–285, May 2017, doi: 10.15406/jabb.2017.03.00057.
- [476] J. Himmelfarb and E. McMonagle, “Albumin is the major plasma protein target of oxidant stress in uremia,” *Kidney Int.*, vol. 60, no. 1, pp. 358–363, 2001, doi:

10.1046/j.1523-1755.2001.00807.x.

- [477] T. M. Osicka *et al.*, "Prevention of albuminuria by aminoguanidine or ramipril in streptozotocin-induced diabetic rats is associated with the normalization of glomerular protein kinase C," *Diabetes*, vol. 49, no. 1, pp. 87–93, 2000, doi: 10.2337/diabetes.49.1.87.
- [478] E. N. Sundaram, P. U. M. Reddy, and K. P. Singh, "Effect of alcoholic extracts of Indian medicinal plants on the altered enzymatic activities of diabetic rats," *Indian J. Pharm. Sci.*, vol. 71, no. 5, pp. 594–598, 2009, doi: 10.4103/0250-474X.58175.
- [479] T. O. Sunmonu and A. J. Afolayan, "Evaluation of Antidiabetic Activity and Associated Toxicity of Artemisia afra Aqueous Extract in Wistar Rats," *Evidence-Based Complement. Altern. Med.*, vol. 2013, pp. 1–8, 2013, doi: 10.1155/2013/929074.
- [480] J. L. Gross, M. J. de Azevedo, S. P. Silveiro, L. H. Canani, M. L. Caramori, and T. Zelmanovitz, "Diabetic Nephropathy: Diagnosis, Prevention, and Treatment," *Diabetes Care*, vol. 28, no. 1, pp. 164–176, Jan. 2005, doi: 10.2337/diacare.28.1.164.
- [481] C. D. A. Stehouwer, M. Gall, J. W. R. Twisk, E. Knudsen, J. J. Emeis, and H.-H. Parving, "Increased Urinary Albumin Excretion, Endothelial Dysfunction, and Chronic Low-Grade Inflammation in Type 2 Diabetes: Progressive, Interrelated, and Independently Associated With Risk of Death," *Diabetes*, vol. 51, no. 4, pp. 1157–1165, Apr. 2002, doi: 10.2337/diabetes.51.4.1157.
- [482] J. A. Jefferson, S. J. Shankland, and R. H. Pichler, "Proteinuria in diabetic kidney disease: A mechanistic viewpoint," *Kidney Int.*, vol. 74, no. 1, pp. 22–36, Jul. 2008, doi: 10.1038/ki.2008.128.
- [483] A. K. H. Lim and G. H. Tesch, "Inflammation in diabetic nephropathy," *Mediators Inflamm.*, vol. 2012, 2012, doi: 10.1155/2012/146154.
- [484] A. A. Eddy, "Proteinuria and interstitial injury," *Nephrol. Dial. Transplant.*, vol. 19, no. 2, pp. 277–281, Feb. 2004, doi: 10.1093/ndt/gfg533.
- [485] N. S. SHEERIN and S. H. SACKS, "Leaked protein and interstitial damage in the kidney: is complement the missing link?," *Clin. Exp. Immunol.*, vol. 130, no. 1, pp. 1–3, Oct. 2002, doi: 10.1046/j.1365-2249.2002.01979.x.
- [486] M. Zeisberg and R. Kalluri, "Physiology of the Renal Interstitium," *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 10, no. 10, pp. 1831–1840, Oct. 2015, doi: 10.2215/CJN.00640114.
- [487] E. I. Christensen and J. Gburek, "Protein reabsorption in renal proximal tubule?function and dysfunction in kidney pathophysiology," *Pediatr. Nephrol.*, vol. 19, no. 7, pp. 714–721, Jul. 2004, doi: 10.1007/s00467-004-1494-0.
- [488] A. C. Maritim, R. A. Sanders, and J. B. Watkins, "Diabetes, oxidative stress, and

- antioxidants: A review,” *J. Biochem. Mol. Toxicol.*, vol. 17, no. 1, pp. 24–38, 2003, doi: 10.1002/jbt.10058.
- [489] U. Karunakaran and K.-G. Park, “A Systematic Review of Oxidative Stress and Safety of Antioxidants in Diabetes: Focus on Islets and Their Defense,” *Diabetes Metab. J.*, vol. 37, no. 2, p. 106, 2013, doi: 10.4093/dmj.2013.37.2.106.
- [490] T. Szkudelski, “The mechanism of alloxan and streptozotocin action in B cells of the rat pancreas,” *Physiol. Res.*, vol. 50, no. 6, pp. 537–546, 2001.
- [491] M. Tiedge, S. Lortz, J. Drinkgern, and S. Lenzen, “Relation Between Antioxidant Enzyme Gene Expression and Antioxidative Defense Status of Insulin-Producing Cells,” *Diabetes*, vol. 46, no. 11, pp. 1733–1742, Nov. 1997, doi: 10.2337/diab.46.11.1733.
- [492] P. Y. Konda, R. Nagalapuram, J. K. M. Venkateswarlu, S. A. Mohammad, and A. R. Chippada, “Pathophysiology of STZ-induced pancreatic β cell injury and dysfunction: traditional role of *Boswellia ovalifoliolata* Bal. & Henry on diabetes and dyslipidemia,” *Comp. Clin. Path.*, vol. 29, no. 3, pp. 609–619, Jun. 2020, doi: 10.1007/s00580-020-03096-x.
- [493] L.-J. Yan and J. Wu, “Streptozotocin-induced type 1 diabetes in rodents as a model for studying mitochondrial mechanisms of diabetic β cell glucotoxicity,” *Diabetes, Metab. Syndr. Obes. Targets Ther.*, vol. 8, p. 181, Apr. 2015, doi: 10.2147/DMSO.S82272.
- [494] H. H. Ahmed, M. D. Abd El-Maksoud, A. E. Abdel Moneim, and H. A. Aglan, “Pre-Clinical Study for the Antidiabetic Potential of Selenium Nanoparticles,” *Biol. Trace Elem. Res.*, vol. 177, no. 2, pp. 267–280, Jun. 2017, doi: 10.1007/s12011-016-0876-z.
- [495] D. Hwang *et al.*, “Selenium acts as an insulin-like molecule for the down-regulation of diabetic symptoms via endoplasmic reticulum stress and insulin signalling proteins in diabetes-induced non-obese diabetic mice,” *J. Biosci.*, vol. 32, no. 4, pp. 723–735, Jun. 2007, doi: 10.1007/s12038-007-0072-6.
- [496] L. C. Fontenelle *et al.*, “The role of selenium in insulin resistance,” *Brazilian J. Pharm. Sci.*, vol. 54, no. 1, pp. 1–11, May 2018, doi: 10.1590/s2175-97902018000100139.
- [497] S. R. Stapleton, “Selenium: an insulin mimetic,” *Cell. Mol. Life Sci.*, vol. 57, no. 13, pp. 1874–1879, Dec. 2000, doi: 10.1007/PL00000669.
- [498] S. J. Persaud, A. C. Hauge-Evans, and P. M. Jones, *Insulin-Secreting Cell Lines. Potential for Research and Diabetes Therapy*. Elsevier Inc., 2014.
- [499] J. F. O’Dowd and C. J. Stocker, “Isolation and purification of rodent pancreatic islets of langerhans,” *Methods Mol. Biol.*, vol. 2076, pp. 179–184, 2020, doi: 10.1007/978-1-

4939-9882-1_9.

- [500] P. C. Guest, "Preparation of Islets from Rat Pancreas and Assessment of Islet Function," *Methods Mol. Biol.*, vol. 1916, pp. 223–232, 2019, doi: 10.1007/978-1-4939-8994-2_21.
- [501] D. Liggitt and S. M. Dintzis, "Pancreas," in *Comparative Anatomy and Histology*, Elsevier, 2018, pp. 241–250.
- [502] C. Hellerstrom, "The life story of the pancreatic B cell," *Diabetologia*, vol. 26, no. 6, pp. 393–400, Jun. 1984, doi: 10.1007/BF00262208.
- [503] J. Dolensšek, M. S. Rupnik, and A. Stožer, "Structural similarities and differences between the human and the mouse pancreas," *Islets*, vol. 7, no. 1, 2015, doi: 10.1080/19382014.2015.1024405.
- [504] Y. X. Wang, X. A. Zhan, D. Yong, X. W. Zhang, and R. J. Wu, "Effects of selenomethionine and sodium selenite supplementation on meat quality, selenium distribution and antioxidant status in broilers," *Czech J. Anim. Sci.*, vol. 56, no. No. 7, pp. 305–313, Jul. 2011, doi: 10.17221/1296-CJAS.
- [505] J. Zeng, J. Zhou, and K. Huang, "Effect of selenium on pancreatic proinflammatory cytokines in streptozotocin-induced diabetic mice," *J. Nutr. Biochem.*, vol. 20, no. 7, pp. 530–536, Jul. 2009, doi: 10.1016/j.jnutbio.2008.05.012.
- [506] E. T. Mohammed and G. M. Safwat, "Assessment of the ameliorative role of selenium nanoparticles on the oxidative stress of acetaminophen in some tissues of male albino rats," *Beni-Suef Univ. J. Basic Appl. Sci.*, vol. 2, no. 2, pp. 80–85, Jun. 2013, doi: 10.1016/j.bjbas.2013.01.003.
- [507] S. Lenzen, "Oxidative stress: the vulnerable β -cell," *Biochem. Soc. Trans.*, vol. 36, no. 3, pp. 343–347, Jun. 2008, doi: 10.1042/BST0360343.
- [508] P. A. Gerber and G. A. Rutter, "The Role of Oxidative Stress and Hypoxia in Pancreatic Beta-Cell Dysfunction in Diabetes Mellitus," *Antioxid. Redox Signal.*, vol. 26, no. 10, pp. 501–518, Apr. 2017, doi: 10.1089/ars.2016.6755.
- [509] G. Drews, P. Krippeit-Drews, and M. Düfer, "Oxidative stress and beta-cell dysfunction," *Pflügers Arch. - Eur. J. Physiol.*, vol. 460, no. 4, pp. 703–718, Sep. 2010, doi: 10.1007/s00424-010-0862-9.
- [510] X. Wang, T. Yang, J. Wei, G. Lei, and C. Zeng, "Association between serum selenium level and type 2 diabetes mellitus: a non-linear dose–response meta-analysis of observational studies," *Nutr. J.*, vol. 15, no. 1, p. 48, Dec. 2015, doi: 10.1186/s12937-016-0169-6.

8. გამოქვეყნებული ნაშრომების სია:

- Khubulava S., Phichkhaia G, Bitskinashvili M. Prevalence of Diabetes Mellitus, its long-term complications, Journal: Experimental and clinical medicine Vol 2. (2016)
- Khubulava S., Khodeli N, Phichkhaia G., Chichiveishvili N., Mamniashvili G. Treatment with Selenium Nanoparticles Preparation of Selenium Nanoparticles with Mechano-sonochemical Methods, Journal: Asian Journal of Pharmaceutics, Vol. 12 No.2 (2018)
- Chichiveishvili N; Khubulava S.; Korsantiya B; Kristesashvili G; Pichkhaia G. The possibility of silver nanoparticle use in medicine. Journal Drug invention Today. Vol. 10 Issue 7, (2018)
- Chichiveishvili N, Tavkheldze N, Khubulava S, Pitchkhaia G, Kristesashvili G, Kacadze D. Study of LD50 and chronic toxicity of suspension of silver nanoparticles size 50nm in laboratory rats. Journal: International Journal of Pharmaceutical Research. Vol 11, Issue 1 (2019)
- Khubulava S., Khodeli N, Phichkhaia G., Chichiveishvili N., Shavshiashvili N., Mulkijaniani K., Jangavadze M., Tsagareli Z., Dgebuadze M. Effect of High Dose of Selenium Nanoparticles on Alimentary Tract in Rodents, Journal: Journal of Nanomedicine & Nanotechnology. Volume 10, Issue 2 (2019)

9. მოხსენებები ნაშრომის თემაზე

- X პოლიპროფილური სამედიცინო კონფერენცია, კლინიკური პრაქტიკის საერთაშორისო სტანდარტები ბაკურიანი, 13-21 თებერვალი, 2016 წელი, მოხსენება: შაქრიანი დიაბეტის და მისი შორეული გართულებების გავრცელება და მათი სელენის ნანონაწილაკებით მკურნალობის ზოგიერთი თავისებურება.
- 7-11 ნოემბერი, 2018 წელი, საქართველო, ბათუმი. ივ, ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტის თსუ ალექსანდრე ნათიშვილის მორფოლოგიის ინსტიტუტი. საერთაშორისო სიმპოზიუმი სამეცნიერო კვლევების ინტერნაციონალიზაციისათვის, მოხსენება: Acute and chronic Toxicity of Selenium Nanoparticles Prepared by Mechano-Sonochemical Methods

- 30-1 ივნისი, 2023 წელი, პრელა, ჩეხეთის რესპუბლიკა, (CELASC) ცენტრალური აღმოსავლეთ ევროპის ლაბორატორიული ცხოველთა მეცნიერების კონგრესი, მოხსენება: Refinement Of Streptozotocin-Induced Diabetic Model in Rats.

10. დანართები:

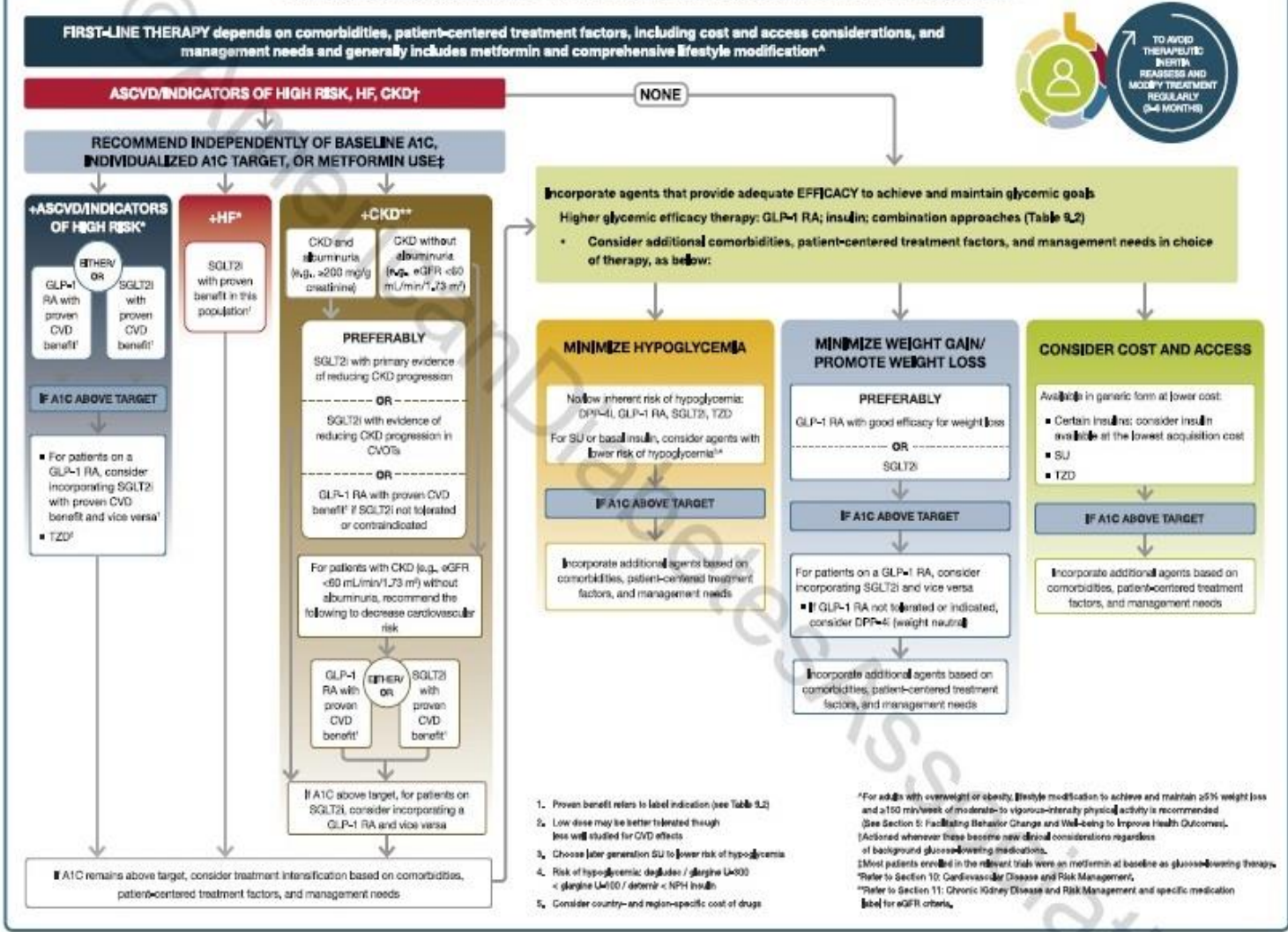
Table 9.2—Drug-specific and patient factors to consider when selecting antihyperglycemic treatment in adults with type 2 diabetes

	Efficacy (60)	Hypoglycemia	Weight change (10%)	CV effects		Cost	Oral/SQ	Renal effects		Additional considerations
				ASCVD	HF			Progression of DKD	Dosing/use considerations*	
Metformin	High	No	Neutral (potential for modest loss)	Potential benefit	Neutral	Low	Oral	Neutral	<ul style="list-style-type: none"> Contraindicated with eGFR <30 mL/min/1.73 m² Potential for B12 deficiency 	<ul style="list-style-type: none"> Gastrointestinal side effects common (diarrhea, nausea) Potential for B12 deficiency
SGLT2 inhibitors	Intermediate	No	Loss	Benefit: empagliflozin, canagliflozin†	Benefit: empagliflozin†, canagliflozin†, dapagliflozin†, ertugliflozin	High	Oral	Benefit: canagliflozin†, empagliflozin†, dapagliflozin†	<ul style="list-style-type: none"> See labels for renal dose considerations of individual agents Glucose-lowering effect is lower for SGLT2 inhibitors at lower eGFR 	<ul style="list-style-type: none"> Should be discontinued before any scheduled surgery to avoid potential risk for DKA DKA risk (all agents, rare in T2D) Risk of bone fractures (canagliflozin) Genitourinary infections Risk of volume depletion, hypotension LDL cholesterol Risk of Fournier's gangrene
GLP-1 RAs	High	No	Loss	Benefit: dulaglutide†, liraglutide†, semaglutide (SQ)†	Neutral	High	SQ; oral (semaglutide)	Benefit on renal end points in CVOTs driven by albuminuria outcomes: liraglutide, semaglutide (SQ), dulaglutide	<ul style="list-style-type: none"> See labels for renal dose considerations of individual agents No dose adjustment for dulaglutide, liraglutide, semaglutide Caution when initiating or increasing dose due to potential risk of nausea, vomiting, diarrhea, or dehydration. Monitor renal function in patients reporting severe adverse GI reactions when initiating or increasing dose of therapy. 	<ul style="list-style-type: none"> FDA Black Box: Risk of thyroid C-cell tumors in rodents; human relevance not determined (liraglutide, dulaglutide, exenatide extended release, semaglutide) GI side effects common (nausea, vomiting, diarrhea) Injection site reactions Pancreatitis has been reported in clinical trials but causality has not been established. Discontinue if pancreatitis is suspected.
DPP-4 inhibitors	Intermediate	No	Neutral	Neutral	Potential risk: saxagliptin	High	Oral	Neutral	<ul style="list-style-type: none"> Renal dose adjustment required (saxagliptin, saxagliptin, alogliptin); can be used in renal impairment No dose adjustment required for linagliptin 	<ul style="list-style-type: none"> Pancreatitis has been reported in clinical trials but causality has not been established. Discontinue if pancreatitis is suspected. Joint pain
Thiazolidinediones	High	No	Gain	Potential benefit: pioglitazone	Increased risk	Low	Oral	Neutral	<ul style="list-style-type: none"> No dose adjustment required Generally not recommended in renal impairment due to potential for fluid retention 	<ul style="list-style-type: none"> FDA Black Box: Congestive heart failure (pioglitazone, rosiglitazone) Fluid retention (edema; heart failure) Benefit in NASH† Risk of bone fractures Bladder cancer (pioglitazone) LDL cholesterol (rosiglitazone)
Sulfonylureas (2nd generation)	High	Yes	Gain	Neutral	Neutral	Low	Oral	Neutral	<ul style="list-style-type: none"> Glyburide: generally not recommended in chronic kidney disease Gliclazide and glibenclamide: initiate conservatively to avoid hypoglycemia 	<ul style="list-style-type: none"> FDA Special Warning on increased risk of cardiovascular mortality based on studies of an older sulfonylurea (tolbutamide)
Insulin	High	Yes	Gain	Neutral	Neutral	Low (SQ)	SQ; inhaled	Neutral	<ul style="list-style-type: none"> Lower insulin doses required with a decrease in eGFR; titrate per clinical response 	<ul style="list-style-type: none"> Injection site reactions Higher risk of hypoglycemia with human insulin (NPH) or premixed formulations vs. analogs
Human insulin						High	SQ			
Analog										

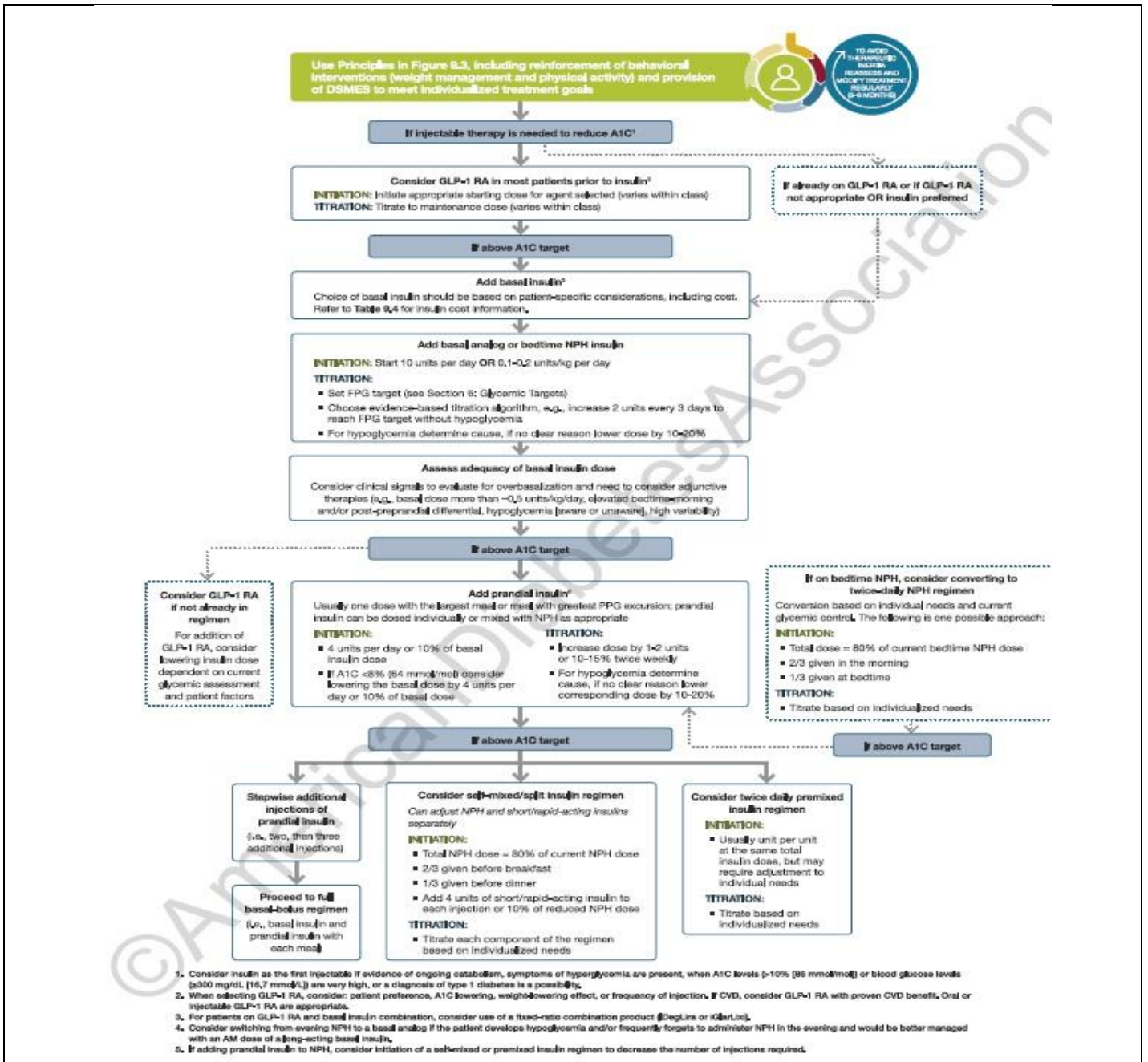
ASCVD, atherosclerotic cardiovascular disease; CV, cardiovascular; CVOT, cardiovascular outcomes trial; DPP-4, dipeptidyl peptidase 4; DKA, diabetic ketoacidosis; DKD, diabetic kidney disease; eGFR, estimated glomerular filtration rate; GI, gastrointestinal; GLP-1 RAs, glucagon-like peptide 1 receptor agonists; HF, heart failure; NASH, nonalcoholic steatohepatitis; SGLT2, sodium-glucose cotransporter 2; SQ, subcutaneous; T2D, type 2 diabetes. *For agent-specific dosing recommendations, please refer to the manufacturers' prescribing information. †FDA-approved for cardiovascular disease benefit. ‡FDA-approved for heart failure indication. §FDA-approved for chronic kidney disease indication.

ცხრილი: 1 სპეციფიკური მედიკამენტები და პაციენტის ჯანმრთელობის მდგომარეობის გასათვალისწინებელი ფაქტორები, რომლებიც 2 ტიპის დიაბეტის მქონე მოზრდილებში ჰიპერგლიკემიური თერაპიის არჩევას

PHARMACOLOGIC TREATMENT OF HYPERGLYCEMIA IN ADULTS WITH TYPE 2 DIABETES



ცხრილი 2 ჰიპოგლიკემიური მედიკამენტები შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის მკურნალობისას: ზოგადი მიდგომა. ASCVD- ათეროსკლეროზით გამოწვეული კარდიოსკულური დაავადებები, CKD-თირკმლის ქრონიკული უკმარისობა, CV-კარდიოვასკულარული, CVD-კარდიოვასკულარული დაავადებები, CVOTs-კარდიოვასკულარული კვლევის შედეგები, DPP-Di-დიპეპტილპეპტიტაზა 4-ის ჰინზობიტორები, eGFR-გორგლოვანი ფილტრაციის სიჩქარის დადგენა, GLP-1 RA გლუკაგონის მსგავსი პეპტიდის რეცეპტორის აგონისტი, HF-გულის უკმარისობა, SGLT2i-ნატრიუმ-გლუკოზის კოტრანსპორტერი 2, SU-სულფანილმარდოვანა, TZD- თიაზოლიდინდიონი



ცხრილი 3. შაქრიანი დიაბეტის მკურნალობისას ინექციური თერაპიის მართვა
 FPG-გლუკოზა უზმოდ, GLP-1 RA გლუკაგონის მსგავსი პეპტიდის რეცეპტორის აგონისტი, PPG-
 პოსტპრანდიული გლუკოზა

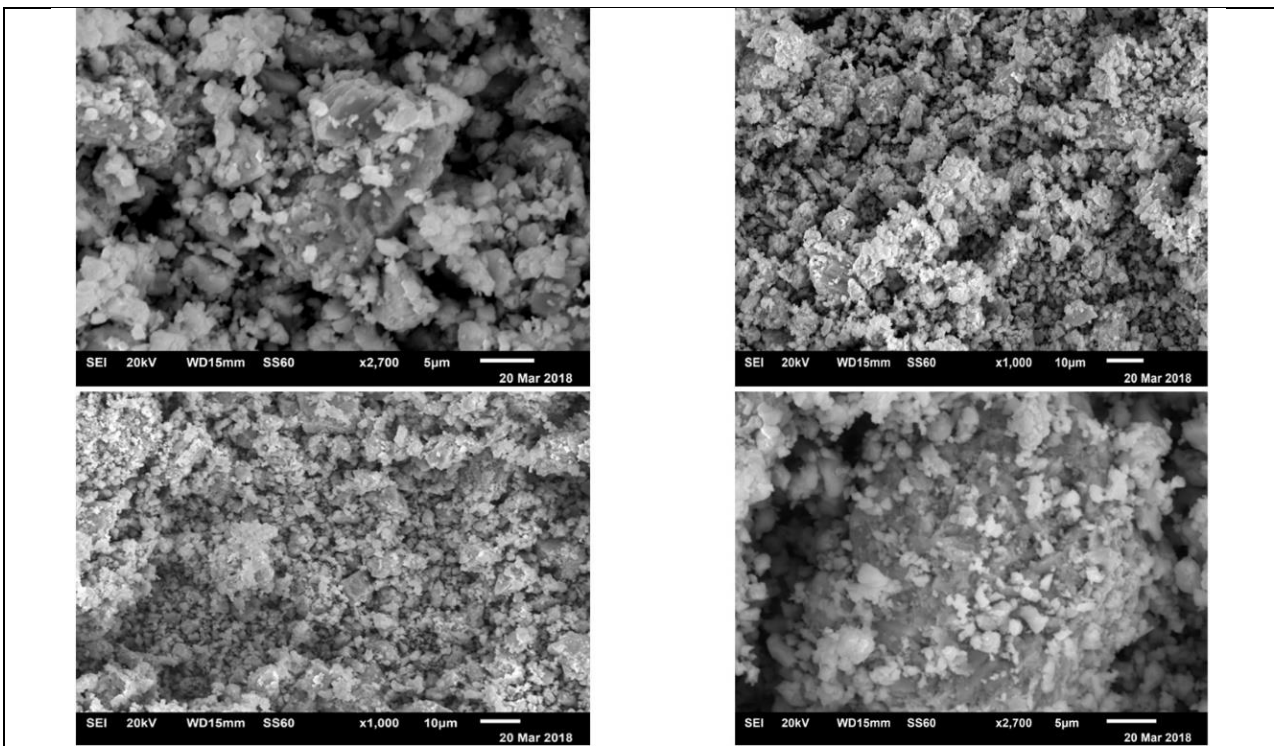
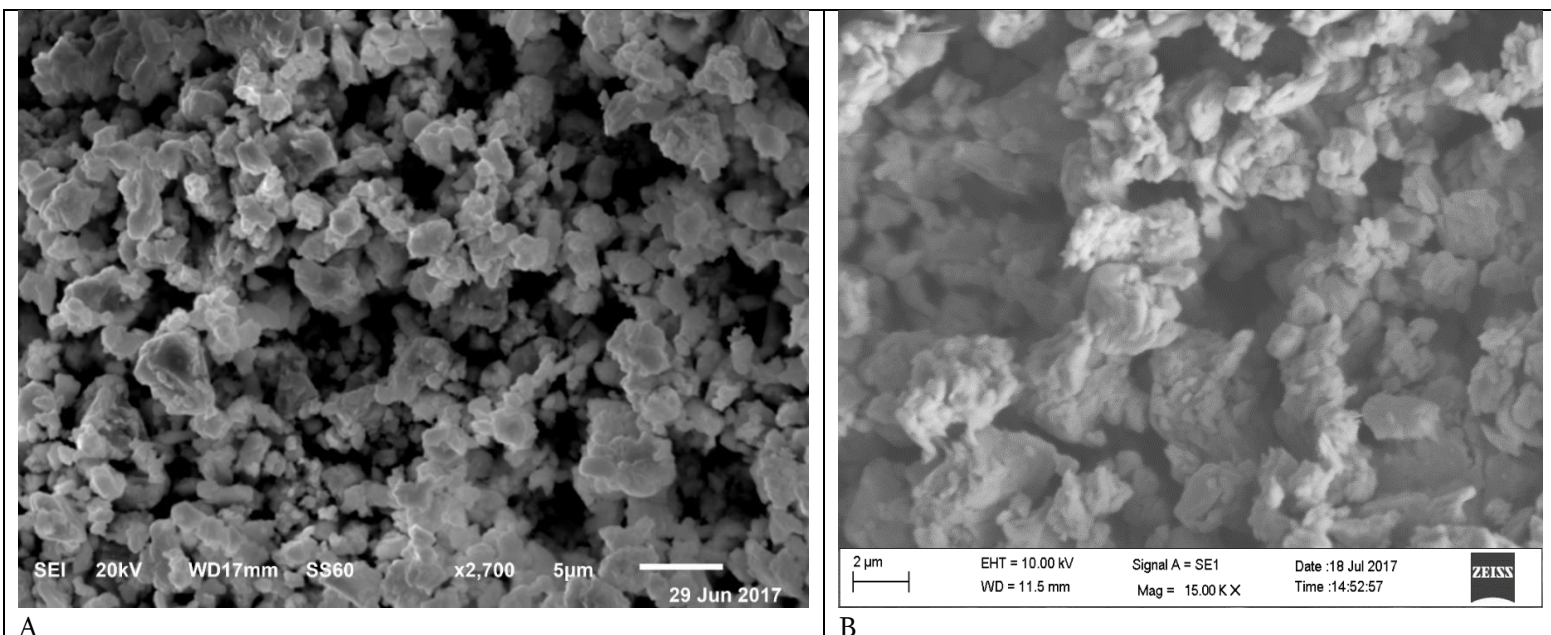
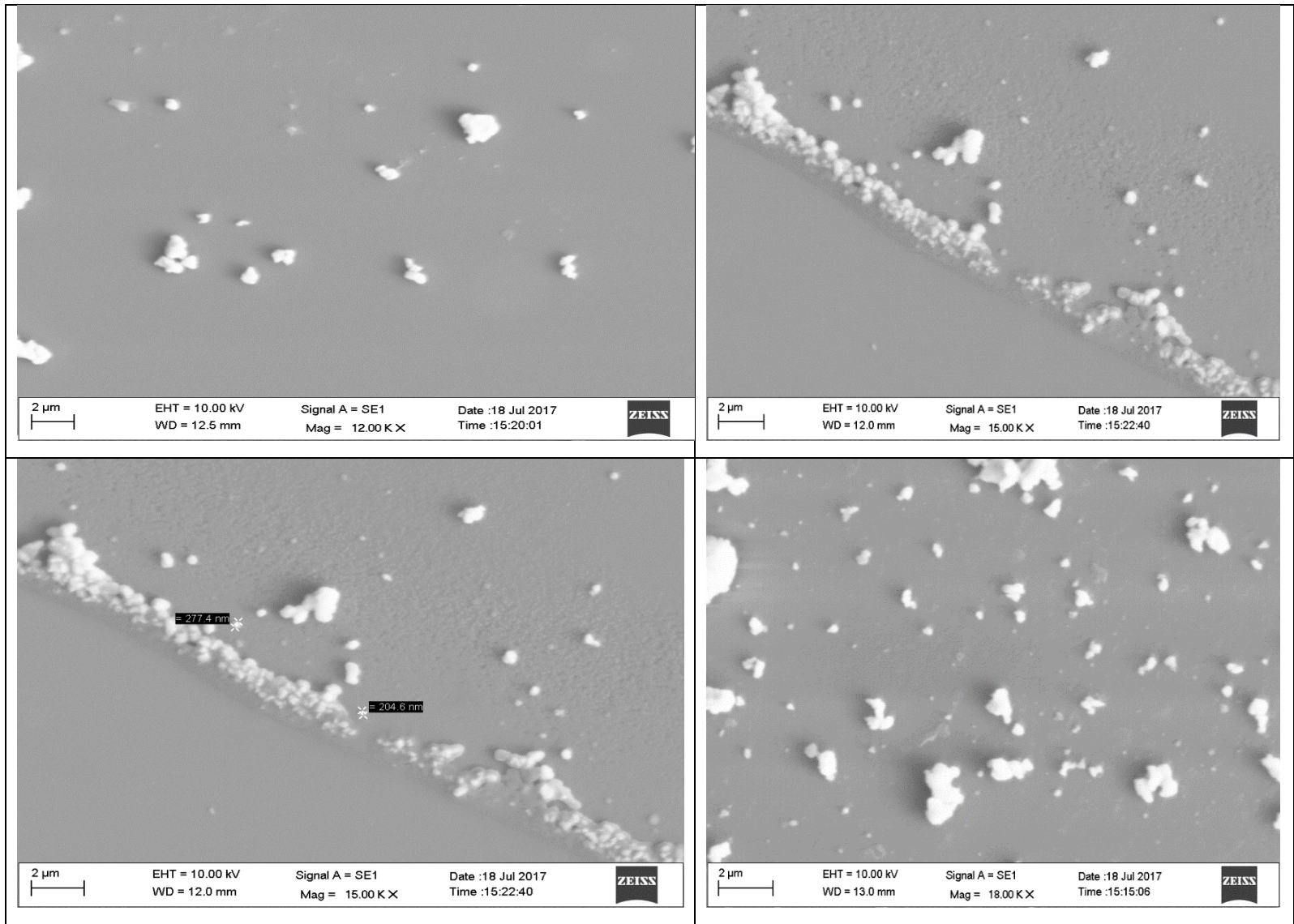


Figure:5 Selenium powder after 120 minutes gridding

სურ 1: სელენის ფხვნილი 3 საათიანი დაფქვის შემდეგ, ზომა 20 მიკრომეტრი JEOL მასკანირებელი ელექტრონული მიკროსკოპი JSM-6510LV



სურ 2: სელენის ფხვნილი 5 საათიანი დაფქვის შემდგომ ზომა 5-10 მიკრომეტრი, მასკანირებელი მიკროსკოპი JSM-6510LV (A) და Zeiss Ultra 55 (B)



სურ 3: სელენის ნანონაწილაკების დახასიათება მასკანერებელი მიკროსკოპი Zeiss Ultra 55

ჩატარებული სისხლის ბიოქიმიური ანალიზების მეთოდები

Albumin liquicolor კოლორიმეტრული ტესტი.

კატ.№ 10560 1x1000მლ ტესტების სრული ნაკრები

კატ.№ 156004 4x100მლ ტესტების სრული ნაკრები

ნაკრების შემადგენლობა:

1.RGT 4x100 მლ. ან 1x1000 მლ – ფერადი რეაგენტი

2.STD 1x 3 მლ – ალბუმინის სტანდარტი

რეაგენტის მომზადება:

ფერადი ხსნარი და სტანდარტი მზა მდგომარეობაშია.

რეაგენტის სტაბილურობა

რეაგენტები სტაბილურია ყუთზე მითითებული შენახვის ვადის განმავლობაში და

ინახება 2-25°C-ზე.

გახსნის შემდეგ ერიდეთ რეაგენტების დაბინძურებას.

ნიმუშები

შრატი, ჰეპარინიზირებული ან EDTA პლაზმა.

შრატის სტაბილურობა 1 თვემდე 2-8°C ან 1 კვირამდე 15-25°C-ზე.

ცდის პირობები

გალღის სიგრძე: Hg 546 ნმ;

ოპტიკური გზა: 1 სმ;

ტემპერატურა: 20 - 25°C.

გამომწვევი: რეაგენტ ბლანკის მიმართ.

ჩაწვევების სქემა

რეაგენტები, კიუვეტები გაათბეთ ოთახის ტემპერატურამდე და შეინარჩუნეთ სტაბილურობა მთელი ცდის განმავლობაში.

ჩაწვევება კიუვეტებში	რეაგენტი ბლანკი	სტანდარტი	სინჯი
სტანდარტი	----	10მკლ	----
სინჯი/	----	----	10მკლ
ფერადი რეაგენტი	1000მკლ	1000მკლ	1000მკლ
შეანჯღრიეთ კიუვეტები, ინკუბაცია 5წთ. 20-25°C. გაზომეთ სინჯის და სტანდარტის შთანთქმის მნიშვნელობები ΔA ბლანკის მიმართ 30 წთ-ის განმავლობაში.			

ალბუმინის კონცენტრაციის განსაზღვრა

$$C = 4 \times \frac{\Delta A_{\text{სინჯი}}}{\Delta A_{\text{სტანდარტი}}} \quad [\text{გ/დლ}]$$

$$C = 40 \times \frac{\Delta A_{\text{სინჯი}}}{\Delta A_{\text{სტანდარტი}}} \quad [\text{გ/ლ}]$$

წრფივობა

ტესტი წრფივია 6,5 გ/დლ ან 65 გ/ლ ალბუმინის კონცენტრაციამდე. მეტი კონცენტრაციების შემთხვევაში სინჯი განაზღაურეთ 1 + 1 თანაფარდობით ფიზიოლოგიურ (0.9%) ხსნარში და გაიმეორეთ ცდა. შედეგი გაამრავლეთ 2-ზე.

ნორმა პლაზმაში ან შრატში

3.8 – 5.1 გ/დლ ან 38 – 51 გ/ლ

Cholesterol liquicolor

ფერმენტულ - კოლორიმეტრული ტესტი ქოლესტერინის განსაზღვრისთვის ლიპიდების გამწმენდი ფაქტორით.

კატ.№ 10017 4x30მლ ტესტების სრული ნაკრები

კატ.№ 10019 3x250მლ ტესტების სრული ნაკრები კატ.№ 10028 4x100მლ ტესტების სრული ნაკრები
კატ.№ 10015 9x3მლ სტანდარტი.

ნაპრების შემადგენლობა:

1. RGT. 4x30მლ ფერმენტული რეაგენტი
3x250მლ

4x100მლ

2. STD. 3 მლ ქოლესტერინის სტანდარტი

რეაგენტის მომზადება

ფერმენტული რეაგენტი და სტანდარტი მზა მდგომარეობაშია.

სტაბილურობა

გასხნის შემდეგ რეაგენტები სტაბილურია ყუთზე მითითებული შენახვის ვადის განმავლობაში

2-8°C-ზე, ან 2 კვირა 15-25°C.

ერიდეთ რეაგენტების დაბინძურებას.

ნიმუშები

შრატი, ჰეპარინიზირებული ან EDTA-პლაზმა

შენიშვნა

ჩვეულებრივ, ცხიმოვანი ნიმუშები იწვევს სინჯისა და რეაგენტის ნარევის შემღვრევას რასაც მიყვარო მცდარ შედეგამდე. ამას აღივლი არ აქვს ჰუმანის წარმოების ქოლესტერინის ტესტში, რადგან იგი შეიცავს ცხიმის გამწმენდი ფაქტორს (LCF). LCF მთლიანად წმინდავს ნიმუშის ცხიმიანობით გამოწვეულ სიმღვრევას.

ცდის პირობები

ტალღის სიგრძე: 500 ნმ Hg 546 ნმ

ოპტიკური გზა: 1 სმ;

ტემპერატურა: 20°C-25°C ან 37°C.

გამომეები: ბლანკის მიმართ.

ჩაწვეების სქემა

ჩაწვეთი კიუვეტებში	რეაგენტის ბლანკი	სტანდარტი	სინჯი
სტანდარტი	---	10მკლ	---
სინჯი	---	---	10მკლ
რეაგენტი	1000 მკლ	1000 მკლ	1000მკლ

შენჯღრით, ინკუბაცია 10წთ 20°C-25°C ან 5 წთ 37°C.
გამომეთ სინჯის ($\Delta A_{\text{სინჯი}}$) და სტანდარტის ($\Delta A_{\text{სტანდ.}}$)
შთანთქმების მნიშვნელობები რეაგენტ ბლანკის მიმართ 60
წუთის განმავლობაში.

ქოლესტერინის კონცენტრაციის განსაზღვრა

ფაქტორით

ტალის სიგრძე	მგ/დლ	მმოლი/ლ
Hg 546 ნმ	840xΔA	21.7xΔA
500 ნმ	553xΔA	14,3xΔA

1. სტანდარტით

“Human-ის” მიერ რეკომენდირებული სტანდარტი კატ.№ 10015

$$C = 5.17 \times \frac{\Delta A_{\text{სინჯი}}}{\Delta A_{\text{სტანდარტი}}} \text{ [მმოლი/ლ]}$$

$$C = 200 \times \frac{\Delta A_{\text{სინჯი}}}{\Delta A_{\text{სტანდარტი}}} \text{ [მგ/დლ]}$$

წრფივობა

ტესტი წრფივია 750 მგ/დლ ან 19.3 მმოლი/ლ ქოლესტერინის კონცენტრაციამდე. მაღალი კონცენტრაციების შემთხვევაში სინჯები განაზავეთ ფიზიოლოგიურ სსნარში 1+2 თანაფარდობით. გაიმეორეთ ცდა და მიღებული რეზულტატი გაამრავლეთ 3-ზე.

ნორმა

საექვო	220 მგ/დლ	5.7 მმოლი/ლ
მომატებულზე მეტი	260 მგ/დლ	6.7 მმოლი/ლ

Creatinine liquicolor

ფოტომეტრულ კოლორიმეტრული ტესტი კინეტიკური გაზომვისთვის, დეპროტეინიზაციის გარეშე
 კატ. 10 051 200მლ სრული ნაკრები

ნაკრების შემადგენლობა:

1. PIC 1 x 100მლ პიკრინის მუჟავა
2. NaOH 1 x 100მლ ნატრიუმის ჰიდროქსიდი
3. STD 1 x 25მლ კრეატინინის სტანდარტი

რეაგენტის მომზადება

ნატრიუმის ჰიდროქსიდი(NaOH) განაზავეთ დისტ. წყალში 1+4თანაფარდობით 25°C-ზე მუშაობის პირობებში. 37°C-ზე მუშაობის პირობებში ნატრიუმის ჰიდროქსიდი(NaOH) განაზავეთ დისტ. წყალში 1+7 თანაფარდობით ხსნარი შეინახეთ პლასტიკურ ბოთლში.

პიკრინის მუჟავა (PIC) შეურიეთ განაზავებულ ნატრიუმის ჰიდროქსიდს (NaOH) 1+1 თანაფარდობით.

სტანდარტი მზა მდგომარეობაშია

სტაბილურობა

რეაგენტები გახსნის შემდეგაც სტაბილურია ყუთზე მითითებული ვადის განმავლობაში 15-25°C-ზე. სამუშაო რეაგენტი სტაბილურია 4 კვირა 15-25°C-ზე

ნიმუშები

შრატის, ჰეპარინიზირებული პლაზმა ან შარდი.

ერიდეთ ჰემოლიზს!

სტაბილურობა: 24 საათი 2-8°C-ზე.

შარდი განაზავეთ დისტილირებულ წყალში 1+ 49 თანაფარდობით.

ცდის პირობები

ტალღის სივრძე: Hg 492 მმ (490 – 510 მმ)

ოპტიკური გზა: 1 სმ;

ტემპერატურა: 25°C / 37°C

გამომეცები: ჰაერის მიმართ.

რეაგენტები და კოუვეტები გაათბეთ შესაბამის ტემპერატურაზე და ეს ტემპერატურა შეინარჩუნეთ მთელი ცდის განმავლობაში

ჩაწვეთების სქემა

ჩაწვეთით კივეტებში	ნახევრად-მიკრო	მაკრო
სტანდარტი	100მკლ	200მკლ
სინჯი	100მკლ	200მკლ
სამუშაო რეაგენტი	1000 მკლ	2000 მკლ
შეანჯღრიეთ და ჩართეთ წამზომი. 30წმ-ის შემდეგ წაიკითხეთ აბსორბციის მნიშვნელობა A ₁ . ზუსტად 2წთ-ის შემდეგ წაიკითხეთ აბსორბციის მნიშვნელობა A ₂ . A ₂ —A ₁ = ΔA _{სინჯი} ან ΔA _{სტანდარტი}		

კალკულაცია

1. შრადი / პლაზმა

გთხოვთ გამოიყენოთ, მხოლოდ ნაკრებში არსებული სტანდარტი

$$C = 2.0 \times \frac{\Delta A_{\text{სინჯი}}}{\Delta A_{\text{სტანდარტი}}} \quad [\text{მგ/დლ}] \quad \text{ან}$$

$$C = 176.8 \times \frac{\Delta A_{\text{სინჯი}}}{\Delta A_{\text{სტანდარტი}}} \quad [\text{მკმოლი/ლ}]$$

2. შარდი

$$C = 100 \times \frac{\Delta A_{\text{სინჯი}}}{\Delta A_{\text{სტანდარტი}}} \quad [\text{მგ/დლ}] \quad \text{ან}$$

კრეტინინის კონცენტრაცია 24 სთ-იან შარდში:

$$c = \text{მგ/დლ} \times \text{მლ შარდი/24სთ} \times 0.01[\text{მგ/24სთ}]$$

$$c = \text{მგ/დლ} \times 0.00884[\text{მმოლი/24სთ}]$$

კრეტინინის მგ კრეტ/დლ შარდი x მლ შარდი/24სთ

$$\text{სისუფთავე} = \frac{\text{მგ კრეტინინი/დლ შრადი} \times 1440}{\text{მგ კრეტინინი/დლ შრადი} \times 1440} \quad [\text{მლ/წთ}]$$

გადაწყვანი კოეფიციენტები [მგ/დლ]-დან

[მკმოლი/ლ]-ზე და პირიქით:

$$[\text{მგ/დლ}] \times 88.402 = [\text{მკმოლი/ლ}]$$

$$[\text{მკმოლი/ლ}] \times 0.0113 = [\text{მგ/დლ}]$$

წრფივობა

ტესტი წრფივია 13 მგ/დლ ან 1150 მკმოლი/ლ, ხოლო შარდში 500 მგ/დლ ან 44200 მკმოლი/ლ კრეტინინის კონცენტრაციამდე. კრეტინინის მაღალი კონცენტრაციების შემთხვევაში სინჯები განაზავეთ 0.9%-იან ფიზიოლოგიურ ხსნარში 1+ 5 თანაფარდობით. გაიმეორეთ ცდა და მიღებული რეზულტატი გაამრავლეთ 6-ზე.

ნორმალური სიდიდეები

შრატი	მგ/დლ	მკმოლი/ლ
მამაკაცები	0.6-1.1	53-97
ქალები	0.5-0.9	44-80
შარდი	1000-1500მგ/24სთ	
მამაკაცები	კრეტინინის სისუფთავე 98-156მლ/წთ	
ქალები	95-160მლ/წთ	

Glucose liquicolor

ფერმენტული კოლორომეტრული მეთოდი, დეპროტეინიზაციის გარეშე

კატ.№ 10121 1000მლ ფერმენტული რეაგენტი
 კატ.№ 10260 4x100მლ ფერმენტული რეაგენტი
 კატ.№ 10123 9x3მლ სტანდარტი

ნაკრების შემადგენლობა

1. RGT 4x100მლ ან 1000მლ ფერმენტული რეაგენტი
2. STD 3მლ სტანდარტი

რეაგენტის მომზადება

რეაგენტი და სტანდარტი მზა მდგომარეობაშია.

სტაბილურობა

რეაგენტები სტაბილურია გახსნის შემდეგაც ყუთზე მითითებული შენახვის ვადის განმავლობაში 2-8°C-ზე შენახვის პირობებში.

15-25°C შენახვის პირობებში ფერმენტული რეაგენტები სტაბილურია 2 კვირა გახსნიდან. ერიდეთ რეაგენტების დაბინძურებას.

ნიმუშები

შრატი, პლაზმა.

გლუკოზა სტაბილურია 24სთ. 2-8°C, თუ შრატი ან პლაზმა მომზადდება სისხლის ალებიდან 30 წთ-ში.

ცდის პირობები

გაღლის სიგრძე: 500 ნმ Hg 546 ნმ;

ოპტიკური გზა: 1 სმ;

ტემპერატურა: 20°C-25°C ან 37°C.

გამომევი: ბლანკის მიმართ.

ჩაწვეების სქემა

ჩააწვეთეთ კიუვეტებში	მაკრო მეთოდი			ნახევრად მიკრო მეთოდი		
	რეაგენ. ბლანკი	სტან..	სინჯი	რეაგენ. ბლანკი	სტან.	სინჯი
სტანდარტი	—	20		---	10	
სინჯი			20			10
რეაგენტი	2000	2000	2000	1000	1000	1000
შეანჯღრიეთ, გაუკეთეთ ინკუბაცია 10წთ 20°C-25°C ან 5წთ 37°C-ზე. გამომეთ სტანდარტის და სინჯის შთანთქმის მნიშვნელობა რეაგენტის ბლანკის მიმართ 60წთ-ში (ΔA)						

გლუკოზის კონცენტრაციის განსაზღვრა

$$C = 100 \times \frac{\Delta A_{\text{სინჯი}}}{\Delta A_{\text{სტანდარტი}}} \text{ [მგ/დლ]}$$

$$C = 5.55 \times \frac{\Delta A_{\text{სინჯი}}}{\Delta A_{\text{სტანდარტი}}} \text{ [მმოლი/ლ]}$$

წრფივობა

ტესტი წრფივია 400 მგ/დლ ან 22.2 მმოლი/ლ გლუკოზის კონცენტრაციამდე. გლუკოზის მაღალი კონცენტრაციების შემთხვევაში სინჯი განაზღვრავს დისტილირებულ წყალში. გაიმეორეთ ცლა და მიღებული რეზულტატი გაამრავლეთ 3-ზე.

GOT(ASAT) IFCC mod.

liquiUV ტესტი

ასპარტატ ამინოტრანსფერაზას განსაზღვრა კინეტიკური მეთოდით

კატ.№ 12011 10x10მლ ტესტების სრული ნაკრები

კატ.№ 12021 8x50მლ ტესტების სრული ნაკრები

კატ.№ 12031 4x250მლ ტესტების სრული ნაკრები

ნაკრების შემადგენლობა

კატ.№	12011	12021	12031
BUF(R1)	10x8მლ	8x40მლ	4x200მლ
SUB (R2)	2x10მლ	8x10მლ	4x50მლ

რეაგენტის მომზადება და სტაბილურობა

პროცედურა 1 რეაგენტით

რეაგენტები მზა მდგომარეობაშია. რეაგენტის შენახვის ვადა მითითებულია ქუთხე და ინახება

2 - 8°C-ზე. გახსნის შემდეგ ერიდეთ რეაგენტების დაბინძურებას!

პროცედურა 2 სინჯით

12 021, 12 031 : SUB ერთ ბოთლი მთლიანად გახსენით BUF ერთ ბოთლში. ნარევი კარგად აურიეთ.

12 011: ჩააწვეთეთ 2მლ SUB ერთ ბოთლ ბუფერში (BUF), ნარევი კარგად აურიეთ.სამუშაო რეაგენტები სტაბილურია 4 კვირა 2 - 8°C-ზე და 5 დღე 15 - 25°C-ზე.

ნიმუშები

შრატი, ჰეპარინიზირებული- ან EDTA პლაზმა. ერიდეთ ჰემოლიზს.

3დღის განმავლობაში შრატის აქტიურობა კლებულობს +4°C-ზე 8%-ით და 20 - 25°C-ზე 10%-ით.

ცდის პირობები

ტალღის სიგრძე: Hg 365 ნმ, 340 ნმ, ან Hg 334 ნმ; ოპტიკური გზა: 1 სმ;

ტემპერატურა: 25°C, 30°C ან 37°C.

გაზომვები: ჰაერის მიმართ.

ჩაწვეთების სქემა

რეაგენტები, კიუვეტები გაათბეთ შესაბამის ტემპერატურამდე და შეინარჩუნეთ სტაბილურობა მთელი ცდის განმავლობაში.

პროცედურა 1 რეაგენტით

ჩააწვეთეთ კიუვეტებში	25°C, 30°C	37°C.
სინჯი	200მკლ	100მკლ
BUF	1000მკლ	1000მკლ
შეანჯღრიეთ, ინკუბაცია 5 წთ შესაბამის ტემპერატურაზე		

SUB	250მკლ	250მკლ
შეანჯღრიეთ, წაიკითხეთ შთანთქმა 1 წთ-ის შემდეგ ჩართეთ წამზომი და წაიკითხეთ შთანთქმა 1, 2 და 3 წთ-ის შემდეგ.		

პროცედურა 2 სინჯით

ჩააწვეთეთ კიუვეტებში	25°C, 30°C	37°C.
სინჯი სამუშაო რეაგენტი	200მკლ 1000მკლ	100მკლ 1000მკლ
შეანჯღრიეთ, წაიკითხეთ შთანთქმის მნიშვნელობა 1 წთ-ის შემდეგ ჩართეთ წამზომი და წაიკითხეთ შთანთქმის მნიშვნელობა 1, 2 და 3 წთ-ის შემდეგ.		

ნახევრად მიკრო მეთოდი; მაკრო მეთოდისათვის გააორმაგეთ მოცულობები.

კალკულაცია

როდესაც აბსორბციული ცვალებადობა წუთში ($\Delta A/\text{min}$) არის 0.06-0.08 (Hg 365 ნმ) ან 0.12-0.16 (Hg 334 ნმ, 340 ნმ), კალკულაციისათვის გამოიყენება მხოლოდ პირველი 2 წთ-ის გაზომვები. გამოთვალეთ GOT (ASAT)-ის აქტივობა სინჯში შემდეგი ფაქტორების გამოყენებით:

პროცედურა 1 რეაგენტით

	Hg334 ნმ	334 ნმ	Hg 365 ნმ
U/125°C, 30°C = $\Delta A/\text{min}$ inx	1173 2184	1151 2143	2132 3971
U/I 37°C = $\Delta A/\text{min}$			

პროცედურა 2 სინჯით

	Hg334 ნმ	334 ნმ	Hg 365 ნმ
U/125°C, 30°C = $\Delta A/\text{min}$ U/I 37°C = $\Delta A/\text{min}$	971 1780	952 1745	1765 3235

წრფივობა

როდესაც აბსორბციული ცვალებადობა წუთში ($\Delta A/\text{min}$) გადააჭარბებს:

	25°C, 30°C	37°C
Hg 365ნმ $\Delta A/\text{min}=0.08$ ან	170U/I	320U/I
Hg 334/340ნმ, $\Delta A/\text{min}=0.16$ ან	190U/I	350U/I

განაზავეთ 0.1მლ სინჯი 0.9 მლ ფიზიოლოგიურ ხსნარში, ცლა გაიმეორეთ, პასუხი გაამრავლეთ 10-ზე. ნორმა

GPT (ALAT) IFCC mod.

liquiUV ტესტი

ალანინ ამინოტრანსფერაზას განსაზღვრა კინეტიკური მეთოდით

კატ.№ 12012 10x10მლ ტესტების სრული ნაკრები

კატ.№ 12022 8x50მლ ტესტების სრული ნაკრები

კატ.№ 12032 4x250მლ ტესტების სრული ნაკრები

ნაკრების შემადგენლობა

კატ.№	12012	12022	12032
BUF(R1)	10x8მლ	8x40მლ	4x200მლ
SUB (R2)	2x10მლ	8x10მლ	4x50მლ

რეაგენტის მომზადება და სტაბილურობა

პროცედურა 1 რეაგენტით

რეაგენტები მზა მდგომარეობაშია. რეაგენტის შენახვის ვადა მითითებულია ყუთზე და ინახება 2 - 8°C-ზე. გახსნის შემდეგ ერიდეთ რეაგენტების დაბინძურებას!

პროცედურა 2 სინჯით

12 022, 12 032 : SUB ერთ ბოთლი მთლიანად გახსენით **BUF** ერთ ბოთლში. ნარევი კარგად აურიეთ.

12 012: ჩააწვეთეთ 2მლ SUB ერთ ბოთლ ბუფერში (**BUF**), ნარევი კარგად აურიეთ.სამუშაო რეაგენტები სტაბილურია 4 კვირა 2 - 8°C-ზე და 5 დღე 15 - 25°C-ზე.

ნიმუშები

შრაგი, ჰეპარინიზირებული- ან EDTA პლაზმა. ერიდეთ ჰემოლიზს.

3დღის განმავლობაში შრაგის აქტიურობა კლებულობს +4°C-ზე 8%-ით და 20 - 25°C-ზე 10%-ით.

ცდის პირობები

ცალდის სიგრძე: **Hg 365 ნმ, 340 ნმ, ან Hg 334 ნმ;** ოპტიკური გზა: **1 სმ;**

ტემპერატურა: **25°C, 30°C ან 37°C.**

გამომცემა: **ჰაერის მიმართ.**

ჩაწვეთების სქემა

რეაგენტები, კიუვეტები გაათბეთ შესაბამის ტემპერატურამდე და შეინარჩუნეთ სტაბილურობა მთელი ცდის განმავლობაში.

პროცედურა 1 რეაგენტით

ჩააწვეთეთ კიუვეტებში	25°C, 30°C	37°C.
სინჯი	200მკლ	100მკლ
BUF	1000მკლ	1000მკლ
შეანჯღრიეთ, ინკუბაცია 5 წთ შესაბამის ტემპერატურაზე		
SUB	250მკლ	250მკლ
შეანჯღრიეთ, წაიკითხეთ შთანთქმა 1 წთ-ის შემდეგ ჩართეთ წამზომი და წაიკითხეთ შთანთქმა 1, 2 და 3 წთ-ის შემდეგ.		

პროცედურა 2 სინჯით

ჩააწვეთეთ კიუვეტებში	25°C, 30°C	37°C.
სინჯი	200მკლ	100მკლ
სამუშაო რეაგენტი	1000მკლ	1000მკლ
შეანჯღრიეთ, წაიკითხეთ შთანთქმის მნიშვნელობა 1 წთ-ის შემდეგ ჩართეთ წამზომი და წაიკითხეთ შთანთქმის მნიშვნელობა 1, 2 და 3 წთ-ის შემდეგ.		

ნახევრად მიკრო მეთოდი; მაკრო მეთოდისათვის გააორმაგეთ მოცულობები.

კალკულაცია

როდესაც აბსორბციული ცვალებადობა წუთში($\Delta A/min$) არის 0.06-0.08 (Hg 365 ნმ) ან 0.12-0.16 (Hg 334 ნმ, 340 ნმ), კალკულაციისათვის გამოიყენება მხოლოდ პირველი 2 წთ-ის გამოცემები.

გამოთვალეთ GPT(ALAT)-ის აქტივობა სინჯში შემდეგი ფაქტორების გამოყენებით:

პროცედურა 1 რეაგენტით

	Hg334 ნმ	334 ნმ	Hg 365 ნმ
--	-------------	-----------	--------------

U/125°C,30°C=ΔA/m inx	1173 2184	1151 2143	2132 3971
U/I 37°C= ΔA/minx			

პროცედურა 2 სინჯით

	Hg334 6მ	334 6მ	Hg 365 6მ
U/125°C,30°C=ΔA/mix U/I 37°C= ΔA/minx	971 1780	952 1745	1765 3235

წრფივობა

როდესაც აბსორბციული ცვალებადობა წუთში (ΔA/min) გადააჭარბებს:

	25°C,30°C	37°C
Hg 3656მ	ΔA/min=0.08 ან 170U/I	320U/I
Hg 334/3406მ,	ΔA/min=0.16 ან 190U/I	350U/I

განაზავეთ 0.1მლ სინჯი 0.9 მლ ფიზიოლოგიურ ხსნარში, ცლა გაიმეორეთ, პასუხი გაამრავლეთ 10-ზე.

γ-GT liquicolor

კოლორიმეტრული ტესტი L-γ-გლუტამილტრანსფერაზას კინეტიკური განსაზღვრისთვის

კატ.№ 12013 10x10მლ ტესტების სრული ნაკრები

კატ.№ 12023 8x50მლ ტესტების სრული ნაკრები.

კატ.№ 12033 4x250მლ ტესტების სრული ნაკრები

ნაკრების შემადგენლობა

კატ.№ 12013 12023 120

BUF. 10x8მლ 8x40მლ 4x200მლ

SUB. 2x10მლ 8x10მლ 4x50 მლ

რეაგენტის მომზადება და სტაბილურობა

პროცედურა 1 რეაგენტით

რეაგენტები მზა მდგომარეობაშია. რეაგენტები სტაბილურია გახსნის შემდეგ და ვარგისია ყუთზე მითითებული ვადის განმავლობაში თუ ინახება

2-8°C-ზე.

გახსნის შემდეგ ერიდეთ რეაგენტების დაბინძურებას.

პროცედურა 2 სინჯით

12023, 12033 : სუბსტრატის SUB. ერთ ბოთლი მთლიანად გახსენით ბუფერული ხსნარის BUF ერთ ბოთლში. ნარევი კარგად აურიეთ.

12013: ჩააწვეთეთ 2მლ სუბსტრატის ხსნარის (SUB) ბოთლიდან ბუფერული ხსნარის (BUF) ერთ ბოთლში.

ნარევი კარგად აურიეთ. სამუშაო რეაგენტები. სტაბილურია 6 კვირა 2-8°C-ზე და 5 დღე

15-25°C-ზე.

ნიმუშები

შრატ, EDTA პლაზმა. ერიდეთ ჰემოლიზს.

Gamma-GT-ს აქტიურობა არ იცვლება +4°C-ზე და 20-25°C-ზე 7 დღის განმავლობაში.

ცდის პირობები

გალის სიგრძე: Hg 405 ნმ, 400-420 ნმ;

ოპტიკური გზა: 1 სმ;

ტემპერატურა: 25°C, 30°C ან 37°C.

გამომწვები: ჰაერის მიმართ.

ჩაწვეების სქემა

რეაგენტები, კიუვეტები გაათბეთ შესაბამის ტემპერატურამდე და შეინარჩუნეთ სტაბილურობა მთელი ცდის განმავლობაში.

პროცედურა 1 რეაგენტით

ჩაწვეთება კიუვეტებში	25°C 30°C ან 37°C
სინჯი	100მკლ
BUF	1000მკლ
შეანჯღრიეთ, ინკუბაცია 1წთ 25°C 30°C ან 37°C	
SUB	250 მკლ
შეანჯღრიეთ, წაიკითხეთ შთანთქმა 1წთ-ის შემდეგ ჩართეთ წამზომი და წაიკითხეთ შთანთქმა 1, 2 და 3წთ-ის შემდეგ.	

პროცედურა 2 სინჯით

ჩაწვეთება კიუვეტებში	25°C 30°C ან 37°C
სინჯი	100 მკლ
სამუშაო რეაგენტი	1000მკლ
შეანჯღრიეთ, წაიკითხეთ შთანთქმა 1წთ-ის შემდეგ ჩართეთ წამზომი და წაიკითხეთ შთანთქმა 1, 2 და 3წთ-ის შემდეგ.	

ნახევრად მიკრო მეთოდი; მაკრო მეთოდისათვის გააორმაგეთ მოცულობები.

კალკულაცია

გამოთვალეთ γ -GT-ს აქტივობა სინჯში შემდეგი ფაქტორების გამოყენებით:

პროცედურა 1(Hg 405 ნმ)

$U/I (25^\circ C, 30^\circ C, 37^\circ C) = \Delta A/min \times 1421$

IFCC მეთოდისთვის $\Delta A/min \times 1606$

პროცედურა 2(Hg 405 ნმ)

$U/I (25^\circ C, 30^\circ C, 37^\circ C) = \Delta A/min \times 1158$

IFCC მეთოდისთვის $\Delta A/min \times 1309$

წრფივობა

თუ წუთში შთანთქმის ცვლილება ($\Delta A/min$) გადააჭარბებს 0.200-ს Hg 405 ნმ-ზე, მაშინ 0.1 მლ სინჯი განაზავეთ 0.5 მლ ფიზიოლოგიურ ხსნარში (0.9%) და გაიმეორეთ ცდა. მიღებული შედეგი გაამრავლეთ 6-ზე.

HDL Cholesterol liquicolor

ფერმენტული კოლორიმეტრული ტესტი ქოლესტერინის განსაზღვრისათვის

კატ. № 10084 80მლ ტესტების სრული ნაკრები

კატ. № 10284 200მლ ტესტების სრული ნაკრები

დანიშნულება

HDL Cholesterol liquicolor წარმოადგენს ჰომოგენულ ფერმენტულ მეთოდს HDL ქოლესტერინის რაოდენობრივი გასაზღვრისათვის. განიხილება როგორც დამცველი ლიპიდური კომპონენტი გულის კორონარული დაავადებების(CHD) განვითარების საწინააღმდეგოდ. იგი LDL ქოლესტერინთან ერთად აუცილებელია CHD-ის რისკ-ფაქტორის განსასაზღვრავად.

ნაკრების შემადგენლობა

ENZ 1 x 60 მლ ფერმენტები

SUB 1 x 20 მლ სუბსტრატი

CAL 1 x 4 ml კალიბრატორი

რეაგენტის მომზადება და სტაბილურობა: ENZ და SUB მზა მდგომარეობაშია. გახსნის შემდეგ რეაგენტის შენახვის ვადაა 2 თვე 2-8°C-ზე, ერთდროულად რეაგენტების დაბინძურებას. არ გაყინოთ. ENZ დაიცავით მზის სინათლის ზემოქმედებისგან.

კალიბრატორი შემადგენლობა გახსენით 4მლ დისცილირებულ, წყალში, დაახურეთ თავი და კარგად აურიეთ, სანამ ფხვნილი სულ არ გაიხსნება. ერიდეთ ქაფის წარმოქმნას. გამოყენებამდე გააჩერეთ 30 წუთი.

გახსნილი კალიბრატორი სტაბილურია 10 დღე 2-8°C-ზე. თუ გახსნილ კალიბრატორს გაყინავთ -20°C-ზე. იგი ასეთ მდგომარეობაში სტაბილურობას შეინარჩუნებს 30 დღე. უმჯობესია, გაყინოთ პორციებად. გაყინეთ მხოლოდ ერთხელ, გაღობისას კარგად აურიეთ.

ნიმუშები

შრაგი, პლაზმა.

რეკომენდირებულია ტესტირება სინჯის ალებისთანავე, წინააღმდეგ შემთხვევაში შრაგი შეინახეთ -20°C-ზე რამდენიმე კვირა, ერიდეთ განმეორებით გაყინვას და გაღობას.

პლაზმაში დასაშვებია ანტი კოაგულანტის შემდეგი კონცენტრაციები: EDTA-2Na < 1000მგ/ლ; ნატრიუმის ციტრატი < 5000მგ/ლ; ჰეპარინი < 50მგ/ლ; NaF < 2000მგ/ლ. წინააღმდეგობას არ აქვს ადგილი ტრიგლიცერიდებისათვის 1200მგ/დლ-მდე, ჰემოგლობინისათვის 500მგ/დლ-მდე, ბილირუბინისათვის 30მგ/დლ-მდე, ასკორბინის მჟავისათვის 50მგ/დლ-მდე, მცირედ შემღვრეული სინჯებისათვის. თუ ტრიგლიცერიდები მეტია 1200მგ/დლ-ზე, მაშინ სინჯი განაზავეთ 0.9%-იან ფიზიოლოგიურ ხსნარში 1+1 თანაფარდობით და მიღებული შედეგი გაამრავლეთ 2-ზე.

ცდის პირობები

გაღლის სიგრძე: Hg 578 ნმ, 593 ნმ, (570-610ნმ)

ოპტიკური გზა: 1 სმ;

ტემპერატურა: 37°C.

გამომევი: რეაგენტის ბლანკის მიმართ.

პროცედურა (მანუალური)

რეაგენტები, კიუვეტები გაათბეთ 37°C და შეინარჩუნეთ სტაბილურობა მთელი ცდის განმავლობაში.

კალკულაცია

სინჯის კონცენტრაცია გამოთვალეთ შემდეგნაირად:

$\Delta A_{\text{სინჯი}}$

$C_{\text{სინჯი}} = C_{\text{კალიბრატორი}} \times \frac{\Delta A_{\text{სინჯი}}}{\Delta A_{\text{კალიბრატორი}}}$ მგ/დლ

$\Delta A_{\text{კალიბრატორი}}$

კონვერსიის ფაქტორი

$C \text{ (მგ/დლ)} \times 0.02586 = C \text{ (მმოლი/ლ)}$

წრფივობა

HDL ქოლესტერინის კონცენტრაცია 150მგ/დლ-მდე წრფივია. თუ შრაგში ქოლესტერინის კონცენტრაცია მეტია ამ სიდიდემე, მაშინ სინჯი განაზავეთ 0.9%-იან ფიზიოლოგიურ ხსნარში 1+1 თანაფარდობით და გაიმეორეთ ცდა. შედეგი გაამრავლეთ 2-ზე.

LDL Cholesterol liquicolor

ფერმენტული კოლორიმეტრული ტესტი LDL ქოლესტერინის განსაზღვრისათვის

კატ. № 10094 80მლ ტესტების სრული ნაკრები

კატ. № 10294 200მლ ტესტების სრული ნაკრები

დანიშნულება

LDL Cholesterol liquicolor წარმოადგენს ჰომოგენულ ფერმენტულ მეთოდს LDL ქოლესტერინის რაოდენობრივი გასაზღვრისათვის. LDL განიხილება ლიპიდური კომპონენტი, რომელიც ხელს უწყობს გულის კორონალური დაავადებების (CHD) განვითარების იგი HDL ქოლესტერინთან ერთად აუცილებელია CHD-ის რისკ-ფაქტორის განსასაზღვრავად.

ნაკრების შემადგენლობა

ENZ 1 x 60 მლ ფერმენტები

SUB 1 x 20 მლ სუბსტრატი
CAL 1 x 4 ml kalibratori

რეაგენტის მომზადება და სტაბილურობა: ENZ და SUB მზა მდგომარეობაშია. გახსნის შემდეგ რეაგენტის შენახვის ვადაა 2 თვე 2-8°C-ზე. ერიდეთ რეაგენტების დაბინძურებას. არ გაყინოთ. ENZ

დაიცავით მზის სინათლის ზემოქმედებისგან.

კალიბრატორი შემადგენლობა გახსენით 4მლ დისტილირებულ, წყალში, დაახურეთ თავი და კარგად აურეთ, სანამ ფხვნილი სულ არ გაიხსნება. ერიდეთ ქაფის წარმოქმნას. გამოყენებამდე გააჩერეთ 30 წუთი.

გახსნილი კალიბრატორი სტაბილურია 10 დღე 2-8°C-ზე. თუ გახსნილ კალიბრატორს გაყინავეთ -20°C-ზე. აიგი ასეთ მდგომარეობაში სტაბილურობას შეინარჩუნებს 30 დღე. უძულობისა, გაყინოთ პორციებად. გაყინეთ მხოლოდ ერთხელ, გაღობისას კარგად აურეთ.

ნიმუშები

შრატი, პლაზმა.

რეკომენდირებულია ტესტირება სინჯის აღებისთანავე, წინააღმდეგ შემთხვევაში შრატი შეინახეთ -20°C-ზე რამდენიმე კვირა, ერიდეთ განმეორებით გაყინვას და გაღობას.

პლაზმაში დასაშვებია ანგი კოაგულანტის შემდეგი კონცენტრაციები: EDTA-2Na < 1000მგ/ლ; ნატრიუმის ციტრატი < 5000მგ/ლ; ჰეპარინი < 50მგ/ლ; NaF < 2000მგ/ლ. წინააღმდეგობას არ აქვს ადგილი ტრიგლიცერიდებისათვის 1200მგ/დლ-მდე, ჰემოგლობინისათვის 500მგ/დლ-მდე,

ბილირუბინისათვის 30მგ/დლ-მდე, ასკორბინის მქაფისათვის 50მგ/დლ-მდე, მცირედ შემღვრეული სინჯებისათვის. თუ ტრიგლიცერიდები მეტია 1200მგ/დლ-ზე, მაშინ სინჯი განაზავეთ 0.9%-იან ფიზიოლოგიურ ხსნარში 1+1 თანაფარდობით და მიღებული შედეგი გაამრავლეთ 2-ზე.

ცდის პირობები

გალის სიგრძე: Hg 578 ნმ, 593 ნმ, (570-610ნმ)

ოპტიკური გზა: 1 სმ;

ტემპერატურა: 37°C.

გამომწვეები: რეაგენტის ბლანკის მიმართ.

პროცედურა (მანუალური)

რეაგენტები, კუვეტები გაათბეთ 37°C და შეინარჩუნეთ სტაბილურობა მთელი ცდის განმავლობაში.

ტესტი ანალიზატორზე უნდა ჩატარდეს კინეტიკურ რეჟიმში.

კალკულაცია

სინჯის კონცენტრაცია გამოთვალეთ შემდეგნაირად:

$$\Delta A_{\text{სინჯი}}$$

$$C_{\text{სინჯი}} = C_{\text{კალიბრატორი}} \times \frac{\Delta A_{\text{სინჯი}}}{\Delta A_{\text{კალიბრატორი}}} \quad \text{მგ/დლ}$$

$$\Delta A_{\text{კალიბრატორი}}$$

კონვერსიის ფაქტორი

$$C \text{ (მგ/დლ)} \times 0.02586 = C \text{ (მმოლი/ლ)}$$

წრფივობა

LDL ქოლესტერინის კონცენტრაცია 1000მგ/დლ-მდე წრფივია მანუალური პროცედურის შემთხვევაში.

ვტომატური ანალიზატორის გამოყენების შემთხვევაში წრფივობის მღვარი დამოკიდებულია მეთოდიკაზე. თუ შრატში ქოლესტერინის კონცენტრაცია მეტია ამ სიდიდებზე, მაშინ სინჯი განაზავეთ 0.9%-იან ფიზიოლოგიურ ხსნარში 1+1 თანაფარდობით და გაიმეორეთ ცდა. შედეგი გაამრავლეთ 2-ზე.

Triglycerides GPO

ტრიგლიცერიდების განმსაზღვრელი ფერმენტული კოლორიმეტრული მეთოდი ცხიმის გამწმენდი ფაქტორით

კატ.№ 10720P 9x15მლ ტესტების სრული ნაკრები

კატ.№ 10724 4x100მლ ტესტების სრული ნაკრები

კატ.№ 10725 3x250მლ ტესტების სრული ნაკრები

კატ.№ 10163 9x3მლ სტანდარტი

ნაკრების შემადგენლობა:

1. RGT 4 x 100 მლ, ან 3 x 250 მლ მონო რეაგენტი

2. STD 3 მლ სტანდარტი

რეაგენტის მომზადება და სტაბილურობა
 მონო რეაგენტი და სტანდარტი მზა მდგომარეობაშია. რეაგენტები სტაბილურია ყუთზე
 მითითებული შენახვის ვადის განმავლობაში

2-8°C-ზე. რეაგენტები სტაბილურია 4 კვირა

20 -25°C-ზე. დაიცავით სინათლის სხივებისაგან. ერიდეთ რეაგენტების დაბინძურებას.

ნიმუშები

შრატი, ჰეპარინიზირებული ან EDTA პლაზმა.

სტაბილურობა: 3 დღე 2-8°C-ზე.

4 თვე -20°C-ზე.

შენიშვნა

ჩვეულებრივ ცხიმოვანი ნიმუშები წარმოქმნიან რეაგენტ სინჯის ნარევის სიმღვრივეს, რასაც
 მიყვავართ აწეულ მცდარ შედეგამდე. ჰუმანის გრიგლიცერიდების GPO ტესტი გამოორიცხავს
 მცდარ მომატებულ შედეგებს, რადგან მასში გათვალისწინებულია ცხიმის გამწმენდი ფაქტორი
 (LCF). LCF წმინდავს ინკუბაციის დროს წარმოქმნილ სიმღვრივეს, გამოწვეულს ცხიმოვანი
 ნიმუშებით.

ცდის პირობები

ტალის სიგრძე: 500 ნმ, Hg 546 ნმ;

ოპტიკური გზა: 1 სმ;

ტემპერატურა: 20°C-25°C ან 37°C

გამომეები: რეაგენტ ბლანკის მიმართ.

ჩაწვეუების სქემა

ჩააწვეუთ კიუვეტებში	რეაგენტის ბლანკი	სტანდარტი	სინჯი
სინჯი/სტანდარტი	---	10მკლ	10მკლ
რეაგენტი	1000 მკლ	1000 მკლ	1000მკლ

შეანჯღრიეთ, ინკუბაცია 10წთ 20°C-25°C ან 5 წთ 37°C.
 გამომეთ სინჯის ($\Delta A_{\text{სინჯი}}$) და სტანდარტის ($\Delta A_{\text{სტანდ.}}$)
 შთანთქმების მნიშვნელობები რეაგენტ ბლანკის მიმართ 60
 წუთის განმავლობაში.

ტრიგლიცერიდების კონცენტრაციის განსაზღვრა

გამოიყენეთ მხოლოდ “ჰუმანის” წარმეების ტრიგლიცერიდის სტანდარტი

$$C = 200 \times \frac{\Delta A_{\text{სინჯი}}}{\Delta A_{\text{სტანდარტი}}} \quad [\text{მგ/დლ}] \quad \text{ან}$$

$$C = 2.28 \times \frac{\Delta A_{\text{სინჯი}}}{\Delta A_{\text{სტანდარტი}}} \quad [\text{მმოლი/ლ}]$$

წრფივობა

ტესტი წრფივია 1000 მლგ/დლ ან 11.4 მმოლი/ლ ტრიგლიცერიდების კონცენტრაციამდე. სინჯები
 უფრო მაღალი კონცენტრაციებით განაზღვრეთ 1+ 4 თანაფარდობით 0.9%-იან ფიზიოლოგიურ
 ხსნარში. შედეგები გაამრავლეთ 5-ზე.

საეჭვო: >150 მგ/დლ ან 1.71 მმოლი/ლ

მომატებული: > 200 მგ/დლ ან 2.28 მმოლი/ლ

Urea liquicolor

შარდლოვანას განმსაზღვრელი ფერმენტული კოლორიმეტრული ტესტი

კატ.№ 10 505 2x100მლ ტესტების სრული ნაკრები

კატ.№ 10 506 1x1000მლ რეაგენტი 1, 3 და

სტანდარტი

კატ.№ 10 507 1x1000მლ რეაგენტი 2

კატ.№ 10 104 9x3მლ სტანდარტი

ნაკრების შემადგენლობა:

1.RGT1 100 მლ ან 1000 მლ რეაგენტი 1

2.RGT2 100 მლ ან 1000 მლ რეაგენტი 2

3 ENZ 1 მლ ან 10 მლ ფერმენტული კონცენტრატი

4.STD 3 მლ სტანდარტი

რეაგენტის მომზადება

რეაგენტი 2 და სტანდარტი მზა მდგომარეობაშია. ფერმენტული რეაგენტი 1ა-ს მოსამზადებლად – ბოთლი 3 ENZ (ფერმენტული კონცენტრატი) შეურიეთ ბოთლ 1-ს RGT1 (რეაგენტი 1).

მაგ.: 1 მლ ENZ ფერმენტული კონცენტრატი + 100მლ RGT1 რეაგენტი 1 ან

100 მლ ENZ ფერმენტული კონცენტრატი + 1000მლ RGT1 რეაგენტი 1

სტაბილურობა

რეაგენტები სტაბილურია ყუთზე მითითებული შენახვის ვადის განმავლობაში 2 - 8°C-ზე.

რეაგენტები 1, 2 და 3 გახსნის შემდეგ სტაბილურია 6 კვირა 2-8°C-ზე ან 10 დღე 15-25°C-ზე.

სტანდარტი გახსნის შემდეგაც სტაბილურია ყუთზე მითითებულ პირობებში.

ფერმენტული რეაგენტი 1ა სტაბილურია 4 კვირა 2-8°C-ზე ან 2 კვირა 15-25°C-ზე.

გახსნის შემდეგ ერიდეთ რეაგენტების დაბინძურებას.

ნიმუშები

შრატი, პლაზმა, (გარდა ამონიუმით ჰეპარინიზირებული პლაზმისა) ან შარდი.

შარდი განაზავეთ დისტილირებულ წყალში თანაფარდობით 1 +100.

შრატი და პლაზმა ინახება 3 დღე 4°C-ზე, უფრო მეტი ხნით შენახვისათვის გაყინეთ -20°C-ზე.

ცდის პირობები

ტალღის სიგრძე: 570 - 600 ნმ, Hg 578 ნმ;

ოპტიკური გზა: 1სმ;

ტემპერატურა: 20°C - 25°C ან 37°C

გაზომვები: რეაგენტ ბლანკის მიმართ.

ჩაწვეთების სქემა

ჩაწვეთეთ კიუვეტებში	რეაგენტის ბლანკი	სტანდარტი	სინჯი
სტანდარტი	-	10მკლ	-
სინჯი	-	-	10მკლ
ფერმენტული რეაგენტი 1ა	1000 მკლ	1000 მკლ	1000 მკლ
შეანჯღრიეთ, ინკუბაცია 5 წთ 20°C-25°C ან 3 წთ 37°C.			
რეაგენტი 2	1000 მკლ	1000 მკლ	1000 მკლ

შეანჯღრიეთ, ინკუბაცია 10 წთ 20°C-25°C ან 5 წთ 37°C.. გაზომეთ სინჯის (Δ სინჯი) და სტანდარტის (Δ სტანდ.) შთანთქმების მნიშვნელობები რეაგენტ ბლანკის მიმართ 60 წუთის განმავლობაში.

შარდოვანას და BUN კონცენტრაციის განსაზღვრა

შრატი/პლაზმა	შარდოვანა			
	[მგ/დლ]	[მმოლი/ლ]	[მგ/დლ]	[მმოლი/ლ]
$\Delta A_{\text{სინჯი}} \times X$ $\Delta A_{\text{სტანდარტი}}$	80	13.3	37.28	6.2
შარდი	[გ/ლ]	[მმოლი/ლ]	[გ/ლ]	[მმოლი/ლ]
$\Delta A_{\text{სინჯი}} \times X$ $\Delta A_{\text{სტანდარტი}}$	80.8	1343	37.65	626.2

გადამყვანი კოეფიციენტი შარდოვანასა და BUN-ს შორის

$$C(\text{BUN}) = 0.466 \times C(\text{შარდოვანა})$$

$$C(\text{შარდ.}) = 2.14 \times C(\text{BUN})$$

წრფივობა

შრატი/პლაზმა: 400მგ/დლ ან 66.6მმოლი/ლ (შარდოვანა)

შარდი 400 გ/ლ ან 6600 მმოლი/ლ(შარდოვანა)

მაღალი კონცენტრაციების შემთხვევაში სინჯები განაზავეთ 1+1 თანაფარდობით დისტილირებულ წყალში.

შედეგები გაამრავლეთ 2-ზე.