

ივ. ჯავახიშვილის სახელობის სახელმწიფო უნივერსიტეტი

ნათია ჩხეიძე

გრელინის რაოდენობრივი ცვლილებები შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ით
დაავადებულ ექსპერიმენტულ ცხოველებსა და ადამიანებში

დ ი ს ე რ ტ ა ც ი ა

მედიცინის დოქტორის აკადემიური ხარისხის მოსაპოვებლად

თბილისი 2022

სარჩევი

თავი I. ნაშრომის აქტუალობა, მიზანი და ამოცანები.....	3
თავი II. ლიტერატურის მიმოხილვა.....	11
2.1 შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის აქტუალობა, გავრცელება და მასთან ბრძოლის ახალი სტრატეგიები.....	12
2.2 გრელინის ფიზიოლოგია და რეგულაცია.....	30
2.3 დაბალი დონეებით რადონოთერაპიის ზეგავლენა გრელინისა და გლუკოზის სეკრეციაზე	50
თავი III. კვლევის მასალა და მეთოდები.....	53
თავი IV. გრელინის რადონობრივი ცვლილებები სტრუქტოზოტოცინით ინდუცირებული შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის მქონე ექსპერიმენტულ ცხოველებში	57.
თავი V. დაბალი დონით რადონოთერაპიის ზეგავლენა გრელინის და გლუკოზის დონეზე სტრუქტოზოტოცინით ინდუცირებული შაქრიანი დიაბეტი ტიპი2-ის მქონე ექსპერიმენტულ ცხოველებში.....	64
თავი VI. გრელინის რადონობრივი ცვლილებები ადამიანებში შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ით და სიმსუქნით.....	78
თავი VII. კვლევის შედეგები და მათი განხილვა.....	89
თავი VIII. დასკვნები და პრაქტიკული რეკომენდაციები.....	93

გამოყენებული ლიტერატურა

თავი I

ნაშრომის აქტუალობა, მიზანი და ამოცანები

შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2 (შდტ2) წარმოადგენს მეტაბოლიზმის დარღვევით მიმდინარე დაავადებების ჯგუფს, რომელისთვისაც დამახასიათებელია ქრონიკული ჰიპერგლიკემიამას ხშირად უწოდებდნენ „არაინსულინდამოკიდებულ შაქრიან დიაბეტს“ ან „მოზრდილთა შაქრიან დიაბეტს“. ის შეადგენს შაქრიანი დიაბეტის ყველა შემთხვევის 90-95%-ს. შდტ2 მოიცავს პირებს, რომელთაც აქვთ ინსულინის შეფარდებითი დეფიციტი და პერიფერიული ინსულინრეზისტენტობა(1,2)

შდტ2-ის განვითარების სხვადასხვა მიზეზი არსებობს, თუმცა სპეციფიკური ეტიოლოგიური ფაქტორები არ არის ცნობილი. ამ დროს, შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 1-ისგან განსხვავებით, ბეტა-უჯრედების სწრაფი აუტოიმუნური დესტრუქცია არ ვლინდება (2,3). აღსანიშნავია, რომ (შდტ2მქონე პაციენტების უმრავლესობას აქვს ჭარბი წონა ან სიმსუქნე. ამასთანავე, მიიჩნევა, რომ ჭარბი წონა თავად იწვევს გარკვეული ხარისხისინსულინრეზისტენტობას (1,3.). პაციენტებს, რომელთაც ტრადიციული წონის კრიტერიუმების მიხედვით არ აქვთ ჭარბი წონა ან სიმსუქნე, შესაძლოა ჰქონდეთ სხეულის ცხიმის მომატებული პროცენტულობა, ძირითადად განაწილებული მუცლის არეში (3,4).

შდტ2ხშირად მიმდინარეობს შეუმჩნევლად წლების მანძილზე ჰიპერგლიკემიის ეტაპობრივი მატების გამო, დაავადების ადრეულ სტადიაზე პაციენტმა შესაძლოა ვერ შენიშნოს შაქრიანი დიაბეტისთვის დამახასიათებელი კლასიკური სიმპტომები. შედეგად, წლების განმავლობაში ჩუმად მიმდინარე დაავადების ფონზე შეიძლება ისე განვითარდეს მიკრო- და მაკროსისხლძარღვოვანი გართულებები, რომ პაციენტს შდტ2-ის დიაგნოზის დადგენისას უკვე აღიშნებოდეს შორსწასული გართულებები, ხშირად შეუქცევადი ფორმით (3,2).

შდტ2-ის განვითარების რისკი იზრდება ასაკთან, სიმსუქნესთან, თამბაქოს მოხმარებასთან და ფიზიკური აქტივობის სიმცირესთან ერთად. ის ვითარდება ორივე სქესის პირებში, ვისაც აქვთ დიაგნოსტირებული არტერიული ჰიპერტენზია ან/და დისლიპიდემია. მისი განვითარება ხშირია ქალებში, რომელთაც ანამნეზში აქვთ გესტაციური შაქრიანი დიაბეტი (GDM), ან შდტ2 ხშირად დაკავშირებულია ძლიერ გენეტიკურ წინასწარგანწყობასთან (ოჯახურ ანამნეზში პირველი რიგის ნათესავებში დაავადების არსებობა(2,5).

ეტიოლოგიური ფაქტორების გათვალისწინებით, შდტ2-ის დროს განვითარებული ჰიპერგლიკემიის მიზეზები შესაძლოა იყოს, როგორც ინსულინის დაქვეითებული სეკრეცია, ასევე ინსულინისადმი მგრძობელობის დაქვეითების ფონზე სისხლში არსებული გლუკოზის მომატებული შემცველობა. თუმცა აღსანიშნავია, რომ შდტ2-ის პათოგენეზში, გარდა ინსულინის სეკრეციის და „ათვისების“ დარღვევისა, ჩართულია გაზრდილი ლიპოლიზი, გლუკაგონის გამდიერებული სეკრეცია და ღვიძლისმიერი გლუკოზის ჰიპერპროდუქცია, ნეიროტრანსმიტერების ფუნქციის დარღვევა, თირკმლების მიერ გლუკოზის გაზრდილი რეაბსორბცია, კუნთოვანი ქსოვილის მიერ გლუკოზის ათვისების დაქვეითება და ასევე ინკრეტინების ეფექტის დაქვეითება (Defronzo R A). იხ. სქემა N1.

სქემა N1.

შაქრიანი დიაბეტის პათოგენეზი



ზემოხსენებული პათოგენეზური მექანიზმების უმეტესობა აღმოჩენილ იქნა ბოლო ათწლეულების განმავლობაში. მაგრამ, იმის გამო, რომ ჯერ კიდევ მრავალი საკითხია გამოსაკვლევია და დასაზუსტებელი, შდტ2-ის ახალი პათოლოგიური ჯაჭვების ძიების პროცესი დღემდე ინტენსიურად გრძელდება. ამას ადასტურებს შდტ2-ისადმი მიძღვნილი ნაშრომების სიმრავლე (google scholar-ის მონაცემებით, ბოლო ათი წლის განმავლობაში, მათი რაოდენობა წელიწადში რამოდენიმე ასეულს აღწევს)

შდტ2-ის მზარდი სტატისტიკა კიდევ უფრო აქტუალურს ხდის მისი კვლევის პროცესს. 2017 წლის მონაცემებით შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2 მსოფლიო პოპულაციის მხოლოდ 8.1% აღენიშნებოდა, 2045 წლისთვის ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციის მონაცემებით ეს ციფრი მოსალოდნელია რომ გაიზრდება 9.4%-მდე. აგრეთვე აღსანიშნავია რომ 40.6 % შემთხვევების არ არის დიაგნოსტირებული და 60 წელს ზევით პირებში სიკვდილობის 30.8% შემთხვევაში მიზეზს წარმოადგენს შდტ2.

შდტ2-ის სხვადასხვა პათოგენეზური რგოლების აღმოჩენამ მედიცინას ახალი ანტიდიაბეტური კლასების გამოყოფის საშუალება მისცა, რომლებიც უკვე არსებული ანტიდიაბეტური მედიკამენტებისგან განსხვავებით, უფრო ნატიფი მოქმედების მექანიზმითა და ნაკლები ჰიპოგლიკემიური ეფექტით ხასიათდება (5,6,3). აგრეთვე

უნდა აღინიშნოს, რომ პათოგენეზურ რგოლზე ერთდროულად მოქმედი კომბინაციური ანტიჰიპერგლიკემიური ფარმაკოთერაპია გლიკემიის უფრო ეფექტური მართვის საშუალებას იძლევა, ნაკლები ჰიპოგლიკემიის რისკის ფონზე.

შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2 -ის პათოგენეზში ერთ-ერთ ახალ სამიზნეს წარმოადგენს გრელინის მოლეკულა, რომელიც 1999 წელს გამოყვეს ვირთაგვის კუჭიდან და მოახდინეს მისი რეცეპტორის იდენტიფიცირება (25,26).

სისხლში მოცირკულირე გრელინის დაახლოებით 60-70% წარმოიქმნება კუჭში, დანარჩენი რაოდენობის უდიდიდესი ნაწილი წვრილ ნაწლავებში, ხოლო მცირე ნაწილი კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის მიღმა - ჰიპოთალამუსში, ჰიპოფიზში, ფილტვებში, თირკმელზედა ჯირკვლის ქერქში, თირკმელებში, ძვლებში, სათესლე ჯირკვლებში, პანკრეასის კუნძულების უჯრედებში (27,25). ეს განსაკუთრებით საინტერესოა დიაბეტის პათოგენეზში გრელინის პოტენციური როლის თვალსაზრისით. გრელინის სეკრეცია ასევე დადასტურებულია პლაცენტაშიც (28.)

გრელინი არის ორექსიგენული პეპტიდი, ასტიმულირებს მადას და იწვევს ზრდის ჰორმონის გამოთავისუფლებას (29.). რიგ კვლევებზე დაყრდნობით, გრელინს უნდა ჰქონდეს ფიზიოლოგიური ფუნქციების ფართო სპექტრი, რაც მოიცავს საკვების მადის რეგულირებას, გავლენას ნივთირებათა ცვლის პროცესებზე, გულ-სისხლძარღვთა სისტემის ფუნქციაზე, ძვლის ფორმირებაზე, საჭმლის მონელების პროცესზე, ნეიროგენეზსა და მიოგენეზზე (ავტ.). აღნიშნული ფუნქციების უმეტესობას ასრულებს აცილირებული გრელინი. სწორედ მისი სეკრეციისა და დაშლის სიჩქარეს შორის ბალანსი განსაზღვრავს სისხლში მოცირკულირე გრელინის დონეს.

2000 წლიდან დაწყებული, რამოდენიმე მკვლევარის მიერ გამოითქვა მოსაზრება, რომ გრელინს შესაძლოა ჰქონდეს მნიშვნელოვანი გავლენა გლუკოზის ჰომეოსტაზსა და პანკრეასის β -უჯრედების ფუნქციაზე (32,33).

გრელინის შესასწავლად ჩატარებული კვლევების სიმრავლის მიუხედავად, ყურადღებას იპყრობს მიღებული მონაცემების არაერთგვაროვნება. ასე, მაგალითად,

Tong et al., 2010 - ის მიხედვით ექსპერიმენტულ ცხოველებზე ჩატარებული კვლევის მიხედვით გამოითქვა მოსაზრება, რომ გრელინი იწვევს გლუკოზა დამოკიდებული გზით ინსულინის სეკრეციის დაქვეითებას, ხოლო გრელინის ანტაგონისტების შეყვანა ვირთაგვაში აუმჯობესებენ β -უჯრედის ფუნქციას. აქედან გამომდინარე შდტ2-ის დროს განვითარებული ჰიპერინსულინემიის ერთ-ერთი მიზეზად მკვლევარების გარკვეული ჯგუფი მიიჩნევს გრელინის დონის დაქვეითებას. თუმცა ასევე ჩატარებულია ექსპერიმენტული კვლევები, რომლის მიხედვითაც გრელინი მოქმედებს გლუკოზის დონისგან დამოუკიდებლად ინსულინის სეკრეციაზე, კერძოდ თრგუნავს მის გამომუშავებას, რაც ბადებს კითხვებს შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის დროს ჰიპერინსულინემიასთან დაკავშირებით (34,35).

აქედან გამომდინარე, აქტუალურად იქნა მიჩნეული გრელინის დონის ცვლილებებს შესწავლა შაქრიანი დიაბეტის დროს მეტაბოლურ მარკერებთან შესაძლო კორელაციების დადგენის მიზნით. კვლევა პირველ რიგში მიზნად ისახავდა შექმნილიყო შდტ2-თან მაქსიმალურად მიახლოებული ექსპერიმენტული მოდელი, რომელშიც განისაზღვრებოდა გლუკოზის დონის ცვლილებასთან მიმართებაში გრელინის დონის ცვლილება. ჩვენთვის საინტერესო იყო გვენახა რამდენად იცვლებოდა გრელინის დონე შდტ2-ის დროს ჯანმრთელ პოპულაციასთან შედარებით და გლუკოზის დონის ცვლილება რა გავლენას ახდენდა გრელინის დონეზე. სწორედ ამ მიზნით შეირჩა მცირე დოზებით რადონოთერაპია, რომელიც მოიპოვება საქართველოს ტერიტორიაზე ბუნებრივ მინერალურ წყლებში.

მცირე დოზებით რადონოთერაპია დღეს აქტიურად გამოიყენება ექსპერიმენტულ ცხოველებზე წარმოებული კვლევების დროს. ის მიჩნეულია როგორც მაღალი ექვეტურობის მქონე ანტიოქსიდანტი, რომელიც ხსნის ოქსიდაციურ სტრესს შდტ2-ის დროს და დადებითად მოქმედებს როგორც გლიკემიის დონეზე ასევე შდტ-ის გართულებებზე (35,33).

ჩვენ ვიზიარებთ მოსაზრებას, რომ გრელინი, რომელიც წარმოადგენს ორექსიგენულ ჰორმონს და რომლის რეცეპტორებიც აღმოჩენილია პანკრეასის β-უჯრედზე, შესაძლოა ზემოქმედებდეს ინსულინის სეკრეციის პროცესზე და, შესაბამისად, აქტიურად მონაწილეობდეს გლუკოზის მეტაბოლიზმში. ამასთანავე, ვვარაუდობთ, რომ აღნიშნულის დადასტურებამ შესაძლებელია შექმნას ახალი მნიშვნელოვანი სამიზნე შდტ2-ის პათოგენეზური მკურნალობისათვის.

კვლევის მიზანი

კვლევის მიზანს წარმოადგენს შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის დროს გრელინის სეკრეციის თავისებურებების გამოკვლევა და მეტაბოლიზმის მარკერებთან და გლიკემიის ნორმალიზაციასთან მათი კორელაციური კავშირების დადგენა.

კვლევის ამოცანები

- შექმნილიყო შდტ 2 ის ისეთი ექსპერიმენტული მოდელი რომელიც პათოგენეზურად მაქსიმალურად მიახლოებული იქნებოდა შდტ2-თან რისთვისაც შეირჩა 30 მგ სტრეპროზოტოცინის ორჯერადი ინექცია სპეციფიურ დიეტოთერაპიასთან კომბინაციაში.

- შდტ2-ის ექსპერიმენტულ მოდელებში გამოკვლეულ იქნა მოდელში განსაზღვრულიყო გრელინის და გლუკოზის დონე სიმსუქნის და შდტ2-ის დროს და შედარებულიყო იყო საკონტროლო ჯგუფს.

- წყალტუბოს მინერალური წყლის რადონით ინჰალაციური თერაპიის ზეგავლენის შესწავლა გლიკემიის და გრელინის დონეზე.
- მიღებული შედეგების იდენტურობის/ ანალოგიურობის შემოწმება შდტ2-ით დაავადებულ ადამიანების კვლევის შედეგებთან.

სამეცნიერო სიახლე

- დადასტურდა გრელინის დონის კლება სიმსუქნის და ჭარბი წონის დროს და მისი კონცენტრაციის მატება STZ-ით ინდუცირებულ შდტ2 -ის ექსპერიმენტულ მოდელში.
 - გრელინის უარყოფითი კორელაციური კავშირი ჰიპერგლიკემიის დონესთან სტრეპტოზოტოცინის დაბალი, ორჯერადი დოზით ინდუცირებული (30 მგ/კგ- ორჯერ) შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ით ექსპერიმენტულ ცხოველებში.
 - წყალტუბოს მინერალური წყლებით რადონოთერაპიის დადებითი გავლენა გლიკემიის და გრელინის დონეზე ექსპერიმენტული ჯგუფის ყველა ქვეჯგუფში.
 - შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ით დაავადებულ პირებში კორელაციური კავშირის დადგენა გრელინის სეკრეციის ცვლილებებსა და შდტ2-ის დროს ისეთ მნიშვნელოვან მეტაბოლურ მარკერებს შორის როგორცაა: სართო ქოლესტერინის დონე, გლიკოზირებული ჰემოგლობინის მაჩვენებელი, სხეულის მასის ინდექსი და მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინის მაჩვენებელი.
 - ჩვენს მიერ გრელინის კვლევისათვის ექსპერიმენტულ მოდელში პირველად იქნა გამოყენებული მოდელის ისეთი მოდიფიკაცია რომელიც თავის თავში აერთიანებს სტრეპტოზოტოცინის ორჯერად ინექციას და სპეციფიკურ დიეტას. ასეთი მოდელის უპირატესობა გრელინის კვლევის სხვა დიაბეტურ

მოდელბთან შედარებით დაადასტურდა ანალოგიური შედეგების მიღებამ შდტ2-ით დაავადებულ ადამიანებში.

- შდტ 2-ით დაავადებულ ადამიანებში მიღებული შედეგების იდენტურობა ექსპერიმენტულ ცხოველებში მიღებული შედეგებისა, განსხვავდება სხვა ავტორთა მონაცემებისაგან, ამასთანავე, ჩვენი ექსპერიმენტული შედეგების მართებულობა დასტურდება კლინიკური კვლევებითაც, რაც სხვა ავტორთა მიერ აღნიშნული არ არის.

პრაქტიკული ღირებულება

- ჩატარებული კვლევის შედეგად დადგინდა ენდოგენური გრელინის რაოდენობრივი მაჩვენებლების კორელაცია შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის დროს არსებულ მეტაბოლურ დარღვევებთან, რაც საშუალებას იძლევა გრელინი განვიხილოთ, როგორც პერსპექტიული, არაინვაზიური მარკერი შაქრიანი დიაბეტის პროგნოზის შესაფასებლად და მნიშვნელოვან სამიზნედ შდტ2-ის მკურნალობის პროცესში.

- საქართველოს ტერიტორიაზე არსებული წყალტუბოს მინერალური წყალში არსებული რადონით ინჰალაციურმა თერაპიამ შდტ2-ით ექსპერიმენტულ ცხოველებში აჩვენა საკმაოდ ძლიერი ანტიჰიპერგლიკემიური ეფექტი და გრელინის დონის ნორმალიზება. შესაბამისად აღნიშნული ბუნებრივი რესური შესაძლოა განხილულ იქნას როგორც დამხმარე საშუალება შდტ2-ს მკურნალობის პროცესში.

დაცვაზე გამოტანილი ძირითადი დებულებები

- შდტ2 -ის დროს გრელინის რაოდენობრივი კვლევის ექსპერიმენტული მოდელის პროტოკოლი უნდა მოიცავდეს სტრუქტოზოტოცინის 30მგ/კგ-ზე ორჯერად ინექციას სპეციფიკურ დიეტასთან კომბინაციაში.
- სიმსუქნის დროს ქვეითდება გრელინის სეკრეცია, თუმცა შდტ2-ის ინდუცირების შემდეგ ახასიათებს მატების ტენდენცია, რაც უარყოფით კორელაციურ კავშირშია გლუკოზის დონესთან.
- წყალტუბოს მინერალური წყლით რადონოთერაპია ამცირებს ჰიპერგლიკემიას და იწვევს გრელინის დონის ნორმალიზებას.
- მიღებული ექსპერიმენტული შედეგების მართებულობა დასტურდება ადამიანებზე ჩატარებული კლინიკური კვლევების იდენტური შედეგებით.

პუბლიკაციები

სადისერტაციო თემის ირგვლივ გამოქვეყნებულია 3 სამეცნიერო ნაშრომი, მათ შორის 1 საერთაშორისო მიმოქცევის ჟურნალებში.

დისერტაციის მოცულობა და სტრუქტურა.

სადისერტაციო ნაშრომი შეიცავს 111 ნაბეჭდ გვერდს. შედგება თავებისაგან: შესავალი, ლიტერატურის მიმოხილვა, კვლევის მასალა და მეთოდები, საკუთარი

კვლევები, მიღებული შედეგების განხილვა, დასკვნები. დისერტაცია ილუსტრირებულია 8 დიაგრამით , 10 ცხრილით და 2 სქემით. გამოყენებული ლიტერატურის ნუსხა მოიცავს 153 წყაროს.

თავი II

ლიტერატურული მიმოხილვა

2.1 შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის აქტუალობა, გავრცელება და მკურნალობის თანამედროვე მეთოდები

შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2 (შდტ2) წარმოადგენს მეტაბოლური დარღვევების მქონე დაავადებების ჯგუფს, რომელისთვისაც დამახასიათებელია ქრ. ჰიპერგლიკემია. მას ხშირად უწოდებდნენ „არაინსულინ დამოკიდებულ შაქრიან დიაბეტს“ ან „მოზრდილების შაქრიან დიაბეტს“ და შეადგენს შაქრიანი დიაბეტის ყველა შემთხვევის 90-95%-ს. ეს ფორმა მოიცავს პირებს, რომელთაც აქვთ ინსულინის შეფარდებითი დეფიციტი და პერიფერიული ინსულინ რეზისტენტობა(1,2).

შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის განვითარების სხვადასხვა მიზეზი არსებობს, თუმცა სპეციფიკური ეტიოლოგიური ფაქტორები არ არის ცნობილი და განსხვავებით შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 1-ისგან, ბეტა-უჯრედების სწრაფი აუტოიმუნური დესტრუქცია არ ვლინდება. აღსანიშნავია, რომ შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის მქონე პაციენტების უმრავლესობას აქვს ჭარბი წონა ან სიმსუქნე. ჭარბი წონა და სიმსუქნე თავად იწვევს ინსულინრეზისტენტობას გარკვეული ხარისხით. პაციენტებს, რომელთაც არ აქვთ ჭარბი წონა ან სიმსუქნე ტრადიციული წონის კრიტერიუმების მიხედვით შესაძლოა ჰქონდეთ სხეულის ცხიმის მომატებული პროცენტულობა, ძირითადად განაწილებული მუცლის არეში(2,3).

წლების მანძილზე ჰიპერგლიკემიის ეტაპობრივი მატების გამო, შდტ2 ხშირად მიმდინარეობს შეუმჩნევლად და დაავადების ადრეულ სტადიაზე პაციენტმა შესაძლოა ვერ შენიშნოს შაქრიანი დიაბეტისთვის დამახასიათებელი კლასიკური

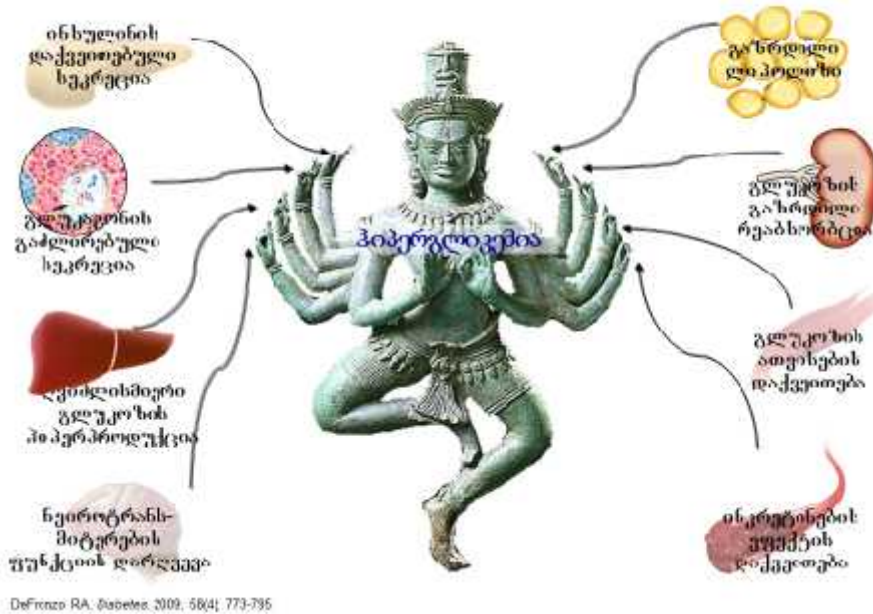
სიმპტომები. შედეგად, წლების განმავლობაში ჩუმად მიმდინარე დაავადების ფონზე შეიძლება ისე განვითარდეს მიკრო და მაკროსისხლძარღვოვანი გართულებები, რომ პაციენტს შდტ2-ის დიაგნოსტიკებისას უკვე აღეშენებოდეს მისი შორსწასული გართულებები, რომლებსაც შექცევადობა პრაქტიკულად არ ახასიათებთ (3,4).

შდტ2-ის განვითარების რისკი იზრდება ასაკთან, წონის მატებასთან, თამბაქოს მოხმარებასთან და ფიზიკური აქტივობის შემცირებასთან ერთად. იგი ვითარდება უფრო ხშირად ქალებში, რომელთაც ანამნეზში აქვთ გესტაციური შაქრიანი დიაბეტი (გშდ), ან ორივე სქესის პირებში, ვისაც აქვთ დიაგნოსტიკებული არტერიული ჰიპერტენზია ან/და დისლიპიდემია. ხშირად ის დაკავშირებულია ძლიერ გენეტიკურ წინასწარგანწყობასთან, კერძოდ ოჯახურ ანამნეზში პირველი რიგის ნათესავებში დაავადების არსებობა (3,5).

ეტიოლოგიური ფაქტორების გათვალისწინებით, შდტ2-ის დროს განვითარებული ჰიპერგლიკემიის მიზეზები შესაძლოა იყოს: როგორც ინსულინის დაქვეითებული სეკრეცია, ასევე ინსულინის ათვისების დაქვეითების ფონზე გლუკოზის გაზრდილი პროდუქცია. თუმცა აღსანიშნავია, რომ შდტ2-ის პათოგენეზი გარდა ინსულინის სეკრეციისა და ათვისების დარღვევისა, მოიცავს გაზრდილ ლიპოლიზს, გლუკაგონის გაძლიერებულ სეკრეციას, ღვიძლისმიერი გლუკოზის ჰიპერპროდუქციას, ნეიროტრანსმიტერების ფუნქციის დარღვევას, თირკმელების მიერ გლუკოზის გაზრდილ რეაბსორბციას, კუნთოვანი ქსოვილის მიერ გლუკოზის ათვისების დაქვეითებას და ასევე ინკრეტინების ეფექტის დაქვეითებას (სქემა N1)(2,3,6).

სქემა N1.(Defronzo R A)

შაქრიანი დიაბეტის პათოგენეზი



უმეტესობა ზემოთხსენებული პათოგენეზური მექანიზმებისა აღმოჩენილ იქნა ბოლო ათწლეულების განმავლობაში და დღემდე უწყვეტად გრძელდება შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის ახალი პათოლოგიური ჯაჭვების ძიების პროცესი, რადგან ის ბოლომდე შესწავლილი არ არის(4,6).

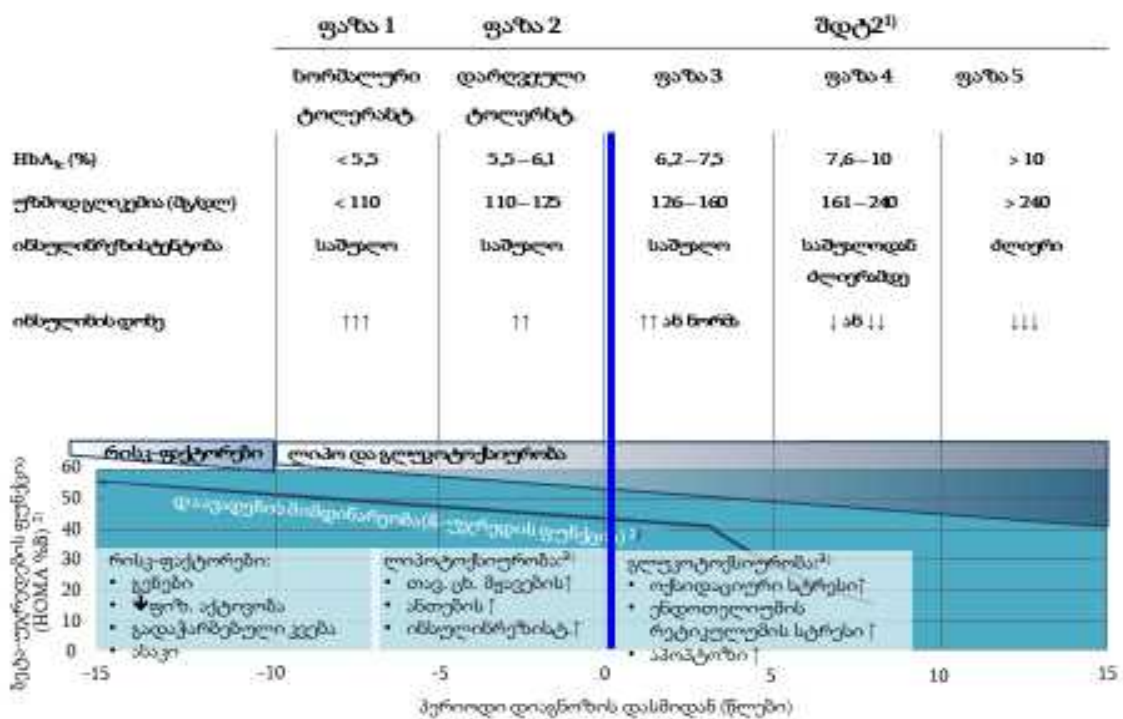
შდტ2-ის სხვადასხვა პათოგენეზური რგოლების აღმოჩენამ მედიცინას ახალი ანტიდიაბეტური კლასების შექმნის საშუალება მისცა, რომლებიც უკვე არსებული ანტიდიაბეტური მედიკამენტებისგან განსხვავებით უფრო ნატიფი მოქმედების მექანიზმითა და ნაკლები ჰიპოგლიკემიური ეფექტით ხასიათდებიან. აგრეთვე უნდა აღინიშნოს, რომ პათოგენეზურ რგოლზე ერთდროულად მოქმედი კომბინაციური ანტიჰიპერგლიკემიური ფარმაცოთერაპია გლიკემიის უფრო ეფექტური მართვის საშუალებას იძლევა, ნაკლები ჰიპოგლიკემიის რისკის ფონზე(5,7).

შდტ2-ის მზარდი სტატისტიკა ასევე აქტუალურს ხდის მის წინააღმდეგ ახალი გზების ძიებას. 2017 წლის მონაცემებით შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2 მსოფლიო პოპულაციის მხოლოდ 8.1% აღენიშნებოდა, ხოლო 2045 წლისთვის ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციის მონაცემებით ეს ციფრი მოსალოდნელია რომ გაიზარდება

9.4%-მდე. აქვე აღსანიშნავია, რომ 40.6 % შემთხვევების არ არის დიაგნოსტირებული და 60 წელს ზევით პირებში 30.8% შემთხვევაში სიკვდილობის მიზეზს წარმოადგენს შდტ2. ზემოთხსენებულიდან გამომდინარე, ძალიან მნიშვნელოვანია შდტ2-ის ადრეული დიაგნოსტიკა და რისკჯგუფის განსაზღვრა, რადგან ჩუმად მიმდინარეობის შემთხვევაში დაავადების დიაგნოსტიკის მომენტში, შესაძლოა აღინიშნოს მისი უკვე შეუქცევადი გართულებები. შაქრიანი დიაბეტის ჩამოყალიბების ეტაპები ნათლად არის წარმოდგენილი სქემა (7,8,9,10) N2.-ზე

სქემა N2.

შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის ბუნებრივი მიმდინარეობა



შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის დიაგნოსტიკის კრიტერიუმები

შდტ2-ის დიაგნოზის დასმა ხდება, როგორც სისხლში უზმოდ გლიკემიის განსაზღვრით, ისე 75 გრ გლუკოზით დატვირთვით და დატვირთვიდან 2

საათში გლუკოზის ციფრების და/ან HbA1c-ს დონის განსაზრვით. სამივე მაჩვენებელს ერთნაირი მნიშვნელობა აქვს დიაგნოსტიკისთვის (10,11). (ცხრილი N1).

ცხრილი N1. შაქრიანი დიაბეტის და პრედიაბეტის დიაგნოზის დასმის კრიტერიუმები

მარკერი	პრედიაბეტის დიაგნოზი	შაქრიანი დიაბეტის დიაგნოზი	შენიშვნა
უზმოდ გლუკოზა	100 – 125 მგ/დლ (5.6 – 6.9 მმოლ/ლ)	≥ 126 მგ/დლ (≥ 7.0 მმოლ/ლ)	უზმოდ არის მდგომარეობა, როდესაც კალორიული საკვების ან სასმელის მიღება არ ხდება მინიმუმ 8 საათის მანძილზე
75 გ გლუკოზით დატვირთვიდან 2 სთ-ში პოსტპრანდიალური გლიკემია	140 – 199 მგ/დლ (7.8 – 11.0 მმოლ/ლ)	≥ 200 მგ/დლ (≥ 11.1 მმოლ/ლ)	ტესტი ტარდება WHO-ს მიერ მოწოდებული სტანდარტების მიხედვით, 75 გ გლუკოზის წყალხსნარის გამოყენებით
HbA1c	5.7 – 6.4 % (39 – 47 მმოლ/ლ)	≥ 6.5 % (48 მმოლ/მოლ)	ტესტი უნდა ჩატარდეს ლაბორატორიაში NGSP სერტიფიცირებული მეთოდის გამოყენებით
შემთხვევითი გლუკოზა		≥ 200 მგ/დლ (≥ 11.1 მმოლ/ლ)	ჰიპერგლიკემიის კლასიკური სიმპტომების მქონე პირებში
იმ შემთხვევაში თუ არ ფიქსირდება ცალსახა ჰიპერგლიკემია და მონაცემები საეჭვოა, შედეგები უნდა დადასტურდეს განმეორებითი ტესტებით			

75 გრ. გლუკოზით დატვირთვის ტესტი, როგორც პირველადი ტესტი რეკომენდებულია თუ აღნიშნება:

- უზმოდ გლიკემიის ციფრები 100-125 მგ/დლ-ის ფარგლებში (5.6-6.9 მმოლ/ლ)
- ანამნეზში გულ-სისხლძარღვთა დაავადება (გულის კორონარული დაავადება, პერიფერიული სისხლძარღვოვანი დაავადება) ან გსდ-ის განვითარების მაღალი რისკის ჯგუფი
- მეტაბოლური სინდრომის დიაგნოზი

როდესაც სადიაგნოსტიკოდ ვიყენებთ HbA1c-ს, აუცილებლად მხედველობაში მისაღებია, რომ აღნიშნული მაჩვენებელი ასახავს სისხლში გლიკემიის საშუალო დონეს და გლუკოზის გარდა არსებობს მრავალი ფაქტორი, რომლებმაც შესაძლოა იმოქმედოს ჰემოგლობინის გლიკოზირების ფაქტორზე, მაგალითად ასაკი, ეთნიკურობა, ანემია/ჰემოგლობინოპათიები(8,10,12,13).

ნამგლისებრუჯრედული ანემიის, ორსულობის მეორე და მესამე ტრიმესტრის, ჰემოდიალიზით მკურნალობის, ახლო წარსულში სისხლის კარგვის ან გადასხმის და ერთთროპოეტინით მკურნალობის დროს, შაქრიანი დაიბეტის დიაგნოზის დასმისთვის უმჯობესია პლაზმაში გლუკოზის კონცენტრაციით ხელმძღვანელობა (8,10).

შაქრიანი დაიბეტის მაღალი რისკის ჯგუფების განსაზღვრა (ცხრილი N2)

ცხრილი N2.

1. ჭარბი წონის ან სიმსუქნის მქონე (სმი ≥ 25 კგ/მ²) ზრდასრულები, ვისაც აქვს მინიმუმ 1 ქვემოთ ჩამოთვლილი რისკის ფაქტორი:

- HbA1c ≥ 5.7 % (39 მმოლ/მოლ), გლუკოზისადმი დარღვეული ტოლერანტობა ან უზმოდ გლიკემიის დარღვევა
- პირველი რიგის ნათესავები შაქრიანი დიაბეტით
- მაღალი რისკის მქონე ეთნიკური წარმომავლობა (მაგ: აფრო-ამერიკელი, ლათინო ან მშობლიური ან აზიელ ამერიკელი, წყნარი ოკეანის კუნძულების მკვიდრი)
- ქალები, ვისაც დაესვათ გესტაციური დიაბეტის დიაგნოზი
- პაციენტები გულ-სისხლძარღვთა დაავადების დიაგნოზით
- ჰიპერტენზიის მქონე პირები ($\geq 140/90$ მმ.ვწყ.სვ ან არსებულ ანტიჰიპერტენზიულ მკურნალობაზე)
- HDL-ქოლესტერინის დონე < 35 მგ/დლ (0.90 მმოლ/ლ) და/ან ტრიგლიცერიდების დონე > 250 მგ/დლ (2.82 მმოლ/ლ)
- ქალები პოლიკისტოზური საკვერცხის სინდრომით
- ფიზიკურად არააქტიური პირები
- პირები სხვა კლინიკური მდგომარეობებით, რომლებიც ასოცირდება ინსულინის მიმართ რეზისტენტობასთან (მაგ: მორბილული სიმსუქნე, აკანტოზის ნიგრიკანსი)

2. ყველა პაციენტისთვის სკრინინგი უნდა დაიწყოს 40 წლიდან ან უფრო ადრე, თუ სმი ≥ 30 კგ/მ²

- 2.** თუ სკრინინგის შედეგები ნორმაშია, განმეორებითი ტესტირება უნდა ჩატარდეს მინიმუმ
- 3.** 3 წლის ინტერვალით; უფრო ხშირი კონტროლი საჭიროა პირებში საწყის შედეგებსა

4. (მაგ: პრედაბეტის დროს, სკირინიგი ტარდება ყოველწლიურად) და რისკის სტატუსზე დაყრდნობით

The 2022 Standards of Medical Care in Diabetes

შდტ2-ით პაციენტის სრულფასოვანი გამოკვლევა და გართულებების დიაგნოსტიკა/შეფასება

პაციენტის მდგომარეობის შეფასება (ცხრილი N.3) მნიშვნელოვანია მკურნალობის შემდგომი ტაქტიკის არჩევისთვის, ამიტომ აუცილებელია პირველად ვიზიტზე ყოველი პაციენტის:

- დიაბეტის დიაგნოზის დადასტურება და შესაბამისი კლასისთვის მიკუთვნება
- დიაბეტის გართულებებისა და არსებული თანმხლები დაავადებების შეფასება
- დიაბეტის დიაგნოზის მქონე პაციენტის აქამდე არსებული მკურნალობის შესახებ ინფორმაციის მოპოვება
- თითოეული პაციენტისთვის ინდივიდუალური მიდგომის არჩევა

მკურნალობის ინდივიდუალური მიდგომის არჩევისას გასათვალისწინებელია პაციენტის ასაკი, კოგნიტიური შესაძლებლობები, სკოლის/სამუშაო გრაფიკი/პირობები, კვების თავისებურებები, ფიზიკური აქტივობა, სოციალური სტატუსი, ფინანსური მდგომარეობა, კულტურული ფაქტორები, განათლების დონე, დიაბეტის ხანგრძლივობა, დიაბეტის გართულებები, სხვა თანმხლები დაავადებები, მკურნალობის გარკვეული ტიპის უპირატესობა და ცხოვრების ხანგრძლივობა (14,15,16).

ცხრილი N3. *The 2022 Standards of Medical Care in Diabetes*

დიაბეტის მქონე პაციენტის სრულფასოვანი გამოკვლევის გეგმა

სამედიცინო ანამნეზი:

- დიაბეტის დიაგნოსტიკისას ასაკი და გამოვლენილი მახასიათებლები (მაგ: დიაბეტური კეტოაციდოზი, ასიმპტომური ლაბ. მაჩვენებელი)

- კვების თავისებურებები, წონის ანამნეზი, ძილის თავისებურებები, ფიზიკური აქტივობის ჩვევები

- ძირითადი თანმხლები დაავადებების ან სტომატოლოგიური პრობლემების არსებობა

- სკრინინგი დეპრესიასა და აგზნებადობაზე

- ფსიქოსოციალური პრობლემების და დიაბეტის მართვის სხვა წინააღმდეგობის (მაგ: ფინანსური პრობლემები) სკრინინგი

- თამბაქოს, ალკოჰოლის ან ნარკოტიკული საშუალებების ანამნეზი

- აქამდე არსებული მკურნალობის გადახედვა

- წამის დამყოლიანობის შეფასება

- გლუკოზის თვითმონიტორინგის შეფასება

- დიაბეტური კეტოაციდოზის არსებობა, სიხშირე, სიმწვავე და მიზეზები

- ჰიპოგლიკემიის ეპიზოდები, ამოცნობა, სიხშირე და მიზეზები

- ანამნეზში ჰიპერტენზია და დისლიპიდემია

- მიკროსისხლძარღვოვანი გართულებები: რეტინოპათია, ნეფროპათია, ნეიროპათია (მათ შორის აუტონომირია, როგორცაა სექსუალური დისფუნქცია და გასტროპარეზი)

- მაკროსისხლძარღვოვანი გართულებები (გულის კორონარული დაავადება, ცერებროვასკულური დაავადება, პერიფერიული არტერიული დაავადება)

- შვილოსნობის ასაკის ქალებისთვის უნდა შეფასდეს კონტრაცეფციის მეთოდები და ორსულობის დაგეგმვის გზები

ფიზიკალური გამოკვლევა:

- სიმაღლე, წონა, სმი; ბავშვებსა და მოზარდებში - ზრდისა და პუბერტული განვითარების თავისებურებები

- არტერიული წნევა, მათ შორის ჩვენების დროს ორთოსტატიული გამოკვლევა

- ფუნდოსკოპიური გამოკვლევა

- ფარისებრი ჯირკვლის პალპაცია

- კანის გამოკვლევა (მაგ: აკანტოზის ნიგრიკანსი, ინსულინის ინექციები

ან ინფუზიის საიტების დათვალერება)

- ფეხის გამოკვლევა

- ინსპექცია

- ტერფის დორსალური პალპაცია და ტიბიალური პულსაცია

- აქილევსისა და მუხლის რეფლექსების არსებობა/არ არსებობა

- პროპრიოცეპტული, ვიბრაციული და მონოფილამენტზე

მგრძნობელობის შეფასება

ლაბორატორიული გამოკვლევა:

- HbA1c (თუ არ არის 3 თვის მონაცემი)

- თუ არ არის ჩატარებული ბოლო ერთი წლის მანძილზე, საჭიროა:

- უზმოდ ლიპიდური პანელი (საერთო ქოლესტერინი, მაღალი და დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეიდები, ტრიგლიცერდიები)

- ღვიძლის ფუნქციური სინჯები

- შარდში ალბუმინ/კრეატინინის თანაფარდობა

- შრატის კრეატინინი და გლუმერულური ფილტრაციის სიჩქარე

- შდტ1-ის დროს თირეოტროპული ჰორმონი

შდტ2 ხშირად მიმდინარეობს თანმხლებ დაავადებებთან ან მდგომარეობებთან ერთად. აუცილებელია პაციენტებისთვის აღნიშნულ დაავადებებსა და მდგომარეობებზე ინფორმაციის მიწოდება.

ცხრილი N4.

ხშირი თანმხლები დაავადებები/მდგომარეობებია:	
აუტოიმუნური დაავადებები	უპირატესად შაქრიანი დიაბეტის ტიპი 1-ის მქონე პაციენტებს გაზრდილი აქვთ სხვა აუტოიმუნური დაავადებების განვითარების რისკი, როგორცაა აუტოიმუნური თირეოიდიტი, პირველადი თირკმელზედა ჯირკვლის უკმარისობა, ცელიაკია, აუტოიმუნური გასტრიტი, აუტოიმუნური ჰეპატიტი, დერმატომიოზიტი და მიასთენია.
სიმსივნე	დიაბეტი ასოცირდება ღვიძლის, პანკრეასის, ენდომეტრიუმის, სწორი ნაწლავის, ძუძუს და შარდის ბუშტის სიმსივნეების გაზრდილ რისკთან.
კოგნიტიური დარღვევები/დემენცია	- დიაბეტის არმქონე პირებთან შედარებით 73%-ით გაზრდილია ყველა სახის დემენციის და 56%-ით ალცჰაიმერის დაავადების რისკი;

	<p>- კოგნიტიური დარღვევების მქონე პირებსაც გაზრდილი აქვთ დიაბეტის რისკი</p> <p>- მიზეზებში განიხილება: ჰიპერგლიკემია, ჰიპოგლიკემია, კვების სტატუსი, სტატინების მოხმარება</p>
ღვიძლის ცხიმოვანი დაავადება	
მოტეხილობა	ასოცირდება როგორც შაქრიან დიაბეტ ტიპ 1, ისე ტიპ 2-თან
სმენის დარღვევები	სავარაუდო მიზეზებია ნეიროპათია და სისხლძარღვოვანი დაავადებები
ადამიანის იმუნოდეფიციტის ვირუსი	დიაბეტის რისკი იზრდება აივ-ის მკურნალობაზე
მამაკაცებში ტესტოსტერონის დაბალი დონე	ძირითადად სიმსუქნის გამო
ძილის ობსტრუქციული აპნოე	შდტ2-ის დროს გაზრდილია 23%-მდე, ხოლო ძილის ნებისმიერი სხვა სუნთქვითი დარღვევები 58%-მდე
პაროდონტიტი	უფრო მწვავე მიმდინარეობის და ხშირია შაქრიანი დიაბეტის მქონე პირებში
ფსიქოსოციალური/ემოციური დარღვევები	როგორცაა დეპრესია, კვების აშლილობები, მენტალური ავადობები

შდტ2-ის პრევენცია

შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის პრევენცია მოიცავს შემდეგ ეტაპებს:

1. ცხოვრების წესის შეცვლა:

- კვება
 - ფიზიკური აქტივობა
 - თამბაქოს მოხმარების შეწყვეტა
2. ფარმაკოთერაპია
 3. გულ-სისხლძარღვთა სისტემის დაავადების განვითარების რისკის

პრევენცია.

4. ფსიქოსოციალური საკითხების მართვა

პაციენტებში შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის განვითარების მაღალი რისკით (პაციენტები პრედიამბეტით) რეკომენდებულია ყოველწლიური მონიტორინგი გლიკემიის მაჩვენებლების (ან/ შაქრიანი დიაბეტის ჩამოყალიბების). პაციენტები გლუკოზისადმი ტოლერანტობის დარღვევით ან დარღვეული უზმოდ გლიკემიის მაჩვენებლით , ასევე გლიკოზირებული ჰემოგლობინის მაჩვენებელი 5,7-6.4 % - ით იმყოფებიან შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის განვითარების მარალი რისკის ქვეშ და საჭიროებენ ყოველწლიურ მონიტორინგს (16,17,18,19).

პაციენტებში პრედიამბეტით, იმისათვის რომ მოხდეს შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის პრევენცია, რეკომენდებულია ცხოვრების წესის შეცვლა, რომელიც მიმართული იქნება სხეულის საწყისი მასის 7%-ით შეცვლისკენ და მოიცავს ფიზიკურ აქტივობას, (ძირითადად სწრაფი სიარული) დატვირთვით 150 წუთი / კვირაში(19,20) .

შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის ფარმაკოთერაპია (ცხრილიN5)

განისაზღვროს პაციენტის ინდივიდუალური სამიზნე HbA1c-ს დონე - რაც უპირატესად არის 7% (\pm 0.5-1%); თუ ვერ ხერხდება სამიზნე HbA1c-ს მიღწევა, მაშინ მკურნალობა გააგრძელეთ ალგორითმის მიხედვით

პირველი რიგი: მეთფორმინი არის უპირატესი პირველი რიგის არჩევის პრეპარატი. თუ არსებობს მისი დანიშვნის უკუჩვენება ან აუტანლობა, აირჩიეთ სხვა მკურნალობა

მეთფორმინი	სულფანილმარდოვანა	DPP- 4 ინჰიბიტორი	SGLT- 2 ინჰიბიტორი	GLP- 1 რეცეპტორის აგონისტი	ინსულინი
------------	-------------------	-------------------------	--------------------------	-------------------------------------	----------

თუ ვერ მოხდა სამიზნე გლიკემიის მიღება 3 თვეში:

- შეამოწმეთ და გადახედეთ არსებულ მკურნალობას
- მოხსენით ის პრეპარატი, რომელიც ნაკლებად სავარაუდოა, რომ აუმჯობესებს გლიკემიას
- შეაფასეთ რამდენად იგებს და იცავს პაციენტი მკურნალობის პრინციპებს
- აირჩიეთ მკურნალობის შემდგომი, ინდივიდუალური ტაქტიკა
- გამორიცხეთ სხვა თანმხლები მდგომარეობები/მკურნალობა, რამაც შესაძლოა იმოქმედოს გლიკემიაზე

მეორე რიგი: თუ მეთფორმინი არ იყო გამოყენებული, როგორც პირველი რიგის მკურნალობა, წინააღმდეგევენების არ არსებობს შემთხვევაში ეცადეთ მისი გამოყენება. მეთფორმინთან კომბინაციაში ყველაზე ფართოდ გამოყენებადი მეორე რიგის აგენტი არის სულფანილმარდოვანა. თუ სულფანილმარდოვანა უკუნაჩვენებია ან არის მის მიმართ აუტანლობა, შეგიძლიათ გამოიყენოთ სხვა აგენტი.

სულფანილმარდოვანა	DPP- 4 ინჰიბიტორი	SGLT- 2 ინჰიბიტორი	GLP- 1 რეცეპტორის აგონისტი	ინსულინი
-------------------	-------------------------	--------------------------	-------------------------------------	----------

თუ ვერ მოხდა სამიზნე გლიკემიის მიღება 3 თვეში:

- შეამოწმეთ და გადახედეთ არსებულ მკურნალობას
- მოხსენით ის პრეპარატი, რომელიც ნაკლებად სავარაუდოა, რომ აუმჯობესებს გლიკემიას
- შეაფასეთ რამდენად იგებს და იცავს პაციენტი მკურნალობის პრინციპებს
- აირჩიეთ მკურნალობის შემდგომი, ინდივიდუალური ტაქტიკა
- გამორიცხეთ სხვა თანმხლები მდგომარეობები/მკურნალობა, რამაც შესაძლოა იმოქმედოს გლიკემიაზე

მესამე რიგი: სამი პერორალური აგენტის კომბინაცია ან ინექციური ანტიდიაბეტური პრეპარატების (GLP-1 რა ან ინსულინი) დამატება

სულფანილმ რდოვანა	DPP- 4 ინჰიბიტორი	SGLT- 2 ინჰიბიტორი	GLP- 1 რეცეპტორის აგონისტი	ინსულინი
<p>თუ ვერ მოხდა სამიზნე გლიკემიის მიღება 3 თვეში:</p> <ul style="list-style-type: none"> • შეამოწმეთ და გადახედეთ არსებულ მკურნალობას • მოხსენით ის პრეპარატი, რომელიც ნაკლებად სავარაუდოა, რომ აუმჯობესებს გლიკემიას • შეაფასეთ რამდენად იგებს და იცავს პაციენტი მკურნალობის პრინციპებს • აირჩიეთ მკურნალობის შემდგომი, ინდივიდუალური ტაქტიკა • გამორიცხეთ სხვა თანმხლები მდგომარეობები/მკურნალობა, რამაც შესაძლოა იმოქმედოს გლიკემიაზე 				

შემდეგ

თუ არის სამმაგი პერორალური პრეპარატის კომბინაცია		თუ არის GLP-1 რა			თუ ბაზალურ ინსულინზე
ჩაანაცვლეთ ერთი ან მეტი GLP- 1 რა-ით ან ინსულინით	ან	შეცვალეთ ბაზალური ინსულინით	დაამატეთ ბაზალური ინსულინი	ან	დაამატეთ ბოლუსური ინსულინი

The 2022 Standards of Medical Care in Diabetes

ჰიპოგლიკემიის რისკის მართვა

ჰიპოგლიკემია ერთ-ერთი ყველაზე მნიშვნელოვანი ფაქტორია შდტ2-ის მკურნალობაში(17,20,21).

ცხრილი N6. ჰიპოგლიკემიის კლასიფიკაცია

დონე

გლიკემიის მაჩვენებლი

აღწერილობა

I -გამაფრთხილებელი	≤ 70მგ/დლ (3.9მმოლ/ლ)	არ საჭიროებს მკურნობას, უმჯობესდება ადვილად შეწოვადი ნახშირწყლების მიღებით.
II - მნიშვნელოვანი	<54მგ/დლ(<3.0მმოლ/ლ)	კლინიკურად მნიშვნელოვანი
III - მძიმე	არსპ.ზღურბლს ქვემოთ	დაკავშირებულია ღრმა კოგნიტურ დაზიანებასთან , საჭიროებს გადაუდებელ რეანიმაციას.

- ჰიპოგლიკემიის მაღალი რისკის მქონე პირები მუდმივად უნდა იყვნენ გამოკითხულნი სიმპტომიანი და უსიმპტომო ჰიპოგლიკემიის ეპიზოდების თაობაზე.
- თუ გლუკოზის დონე ≤ 70 მგ/დლ(3,9 მმოლ/ლ) რეკომენდებულია 15-20 გრ გლუკოზის ან ნებისმიერი გლუკოზის შემცველი ნახშირწყლების მიღება. გლუკოზის მიღება გრძელდება თუ 15 წუთის შემდეგ გაზომვისას გლუკოზის დონე ისევ დაბალია.
- აუხსნელი ჰიპოგლიკემიის ან ერთი ან ორი მძიმე ჰიპოგლიკემიის ეპიზოდის შემთხვევაში, რეკომენდებულია გადაიხედოს მკურნალობის რეჟიმი.
- ინსულინოთერაპიაზე მყოფ პაციენტებში აუხსნელი ჰიპოგლიკემიის ან კლინიკურად მნიშვნელოვანი ჰიპოგლიკემიის ეპიზოდის შემთხვევაში, რეკომენდებულია გლიკემიის სამიზნე მაჩვენებლის გაზრდა რამოდენიმე კვირის განმავლობაში, მომავალში ჰიპოგლიკემიის ეპიზოდების თავიდან აცილების მიზნით.
- რეკომენდებულია კოგნიტური ფუნქციების განგრძობითი კონტროლი მზარდი ჰიპოგლიკემიის დროს, როდესაც შეინიშნება ცნობიერების დაბინდვა (17,18,19,20).

მეტაბოლური ქირურგია შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის მკურნალობაში

სხვადასხვა გატრო-ინტესტინალური ქირურგიული ჩარევები უზრუნველყოფს შაქრიანი დიაბეტი ტიპი2-ით დაავადებულ პაციენტებში მგომარეობის მნიშვნელოვან გაუმჯობესებას. აღნიშნული ტიპის მკურნალობა დღეისათვის ცნობილია მეტაბოლური ქირურგიის სახელწოდებით(20,23).

- მეტაბოლური ქირურგია რეკომენდებულია პაციენტებში შდტ2-ით რომელთა სმი \geq 40კგ/მ2, აგრეთვე პაციენტებში რომელთა სმი მერყეობს 35- 39.9 კგ/მ2, აღნიშნებათ რთულად კონტროლირებადი ჰიპერგლიკემია მიუხედავად ცხოვრების წესის ცვლილებისა და ოპტიმალური მედიკამენტოზური მკურნალობისა.

- მეტაბოლური ქირურგია რეკომენდებულია პაციენტებში შდტ2-ით პაციენტებში რომელთა სმი მერყეობს 39- 34.9 კგ/მ2, აღნიშნებათ რთულად კონტროლირებადი ჰიპერგლიკემია მიუხედავად ცხოვრების წესის ცვლილებისა და ოპტიმალური მედიკამენტოზური (მათ შორის საინექციო) მკურნალობისა.

- მეტაბოლური ქირურგია განხორციელებულ უნდა იქნას გამოცდილი და მულტიდისციპლინურ სპეციალისტთა ჯგუფის მიერ.

- მეტაბოლური ქირურგიის შემდგომ , პოსტოპერაციულად პაციენტების მონიტორინგი უწყვეტ რეჟიმში უნდა გაგრძელდეს. რუტინულად უნდა იქნას გაკონტროლებული მიკრონუტრიენტების შემცველობა და მათი კვებითი სტატუსი, ნაცონალური ან საერთაშორისო გზამკვლევების მიხედვით.

- პაციენტები, რომელთაც ჩაუტარდებათ მეტაბოლური ქირურგია, საჭიროებენ ფსიქოთერაპიას, როგორც პრე ასევე პოსტოპერაციულად .

- მეტაბოლური ქირურგია უკუნაჩვენებია პაციენტებში ალკოჰოლიზმით, ნარკომანიით, ღრმა დეპრესიით, სუიციდის მცდელობებით და სხვა მენტალური დაღვევების არანამკურნალები მდგომარეობების დროს (23).

მეტაბოლური ქირურგიის გვერდით მოვლენებს მიეკუთვნება: დემპინგ სინდრომი (გულისრევა, კოლიკა, დიარეა), ვიტამინების და მინერალების დეფიციტი, ანემია, ოსტეოპოროზი, იშვიათად მძიმე ჰიპოგლიკემია, დეპრესია და სხვა ფსიქიატრიული დაავადებები (19,20,23).

2.2 გრელინის ფიზიოლოგია და რეგულაცია

გრელინი ორექსიგენული პეპტიდია, რომელიც ძირითადად სეკრეტირდება კუჭში. ის ასტიმულირებს მადას და ზრდის ჰორმონის გამოთავისუფლებას. რიგ კვლევებზე დაყრდნობით, გრელინს უნდა ჰქონდეს ფიზიოლოგიური ფუნქციების ფართო სპექტრი. ის სავარაუდოდ მონაწილეობს საკვების მიღების რეგულირებაში და მეტაბოლურ პროცესებში, გავლენას ახდენს გულ-სისხლძარღვთა სისტემის ფუნქციონირებაზე, ძვლის ფორმირებაზე, საჭმლის მომნელებელ სისტემის მუშაობაზე, ნეიროგენეზსა და მიოგენეზზე. აღნიშნული ფუნქციების უმეტესობას ასრულებს აცილირებული გრელინი. სწორედ მისი სეკრეციის, დეგრადაციისა და კლირენსის სიჩქარეს შორის ბალანსი განსაზღვრავს სისხლში მოცირკულირე გრელინის დონეს (25).

გრელინი შედგება 28 ამინომჟავისაგან და მისი სახელწოდება წარმოშობილია ფუძისგან - 'ghre', რაც ინდო-ევროპულ ენებში ნიშნავს „ზრდას“ (მიიუთითებს რა გრელინის მიერ ზრდის ჰორმონის გამოთავისუფლების სტიმულირების უნარზე). 1976 წელს ბაუერსმა და მისმა თანაშემწეებმა აღმოაჩინეს ოპიოიდური წარმოშობის მქონე პეპტიდები, რომლებიც არ ავლენდნენ არანაირ ოპიოიდურ აქტივობას და ამვდროულად ჰქონდათ ზრდის ჰორმონის(GH) გამოთავისუფლების სუსტი უნარი. ამის გამო მათ მოიხსენიებდნენ, როგორც GH secretagogues (GHSs). GHSs მოქმედებდა ჰიპოფიზსა და ჰიპოთალამუსზე და გამოიმუშავებდა ზრდის ჰორმონს, არა GH-რილიზინგ ჰორმონის რეცეპტორის(GHRH-R), არამედ the GHS-R - რეცეპტორის საშუალებით. სინთეზური GHSs და the GHS-R მიუთითებდა იმაზე, რომ უნდა არსებულებოდა რაღაც უცნობი ენდოგენური ლიგანდი GHS-R-სთვის. თუმცა ვირთხის კუჭიდან - გრელინის გამოყოფა და იდენტიფიცირება, როგორც ენდოგენური ლიგანდის GHS-R.1-ის მიმართ, მხოლოდ 1999 წელს მოხდა (25).

გრელინის სინთეზი და ექსპრესია

სისხლში მოცირკულირე გრელინის დაახლოებით 60-70% სეკრეტირდება კუჭში, დანარჩენი - წვრილ ნაწლავებში და დარჩენილი მცირე წილი გვხვდება ნაწლავების მიღმა რამდენიმე ქსოვილში, მათ შორის ჰიპოთალამუსში, ჰიპოფიზში, ფილტვებში, თირკმელზედა ჯირკვლის ქერქში, თირკმელებში, ძვლებში, სათესლე ჯირკვლებში, პლაცენტასა და პანკრეასის კუნძულების უჯრედებში(26,27).

ადამიანის პრეპროგრელინის გენი მდებარეობს 3p25-26 ქრომოსომაზე. მისი mRNA ტრანსლირდება 117-ამინომჟავის მქონე პრეპროგრელინის პრეკურსორად, რომელიც შემდგომ იშლება გრელინად და სხვა ფრაგმენტებად (27).

პრეპროგრელინის სავარაუდო პროტეოლიზური ფრაგმენტია ასევე ობესტატინი. ის 23-ამინომჟავის მქონე პეპტიდია, რომელსაც გააჩნია გრელინისგან განსხვავებული ფუნქციები. ვირთაგვებში, რომლებსაც მკურნალობდნენ ობესტატინით აღინიშნებოდა საკვების მიღების შემცირება, ნაწლავების შეკუმშვის ინჰიბირება და წონაში მატების დათრგუნვა(28,29).

პლაზმაში გრელინის დონე

სისხლში გრელინის დონის განსაზღვრაზე მნიშვნელოვან გავლენას ახდენს სისხლის ალების და შემდგომ მისი შენახვის პირობები. რეკომენდებულია სისხლის ნიმუშების აღება მოხდეს EDTA-აპროტინინით (ან სხვა პროტეაზას ინჰიბიტორებით) გრილ პირობებში და შემდეგ გაგრძელდეს ნიმუშის აციდირება და განზავება (26,27,28).

გრელინის დონე მნიშვნელოვნად განსხვავებულია დღე-ღამის განმავლობაში და საგრძნობლად იმატებს ძილის დროს. მისი დონე განსხვავებულია სხვადასხვა ასაკში და იზრდება ასაკის მატებასთან ერთად ისე, რომ არ აქვს არანაირი კავშირი ადამიანის სქესთან. თუმცა უნდა აღვნიშნოთ ზოგიერთი კვლევის მონაცემები,

რომელიც შეისწავლიდა განსხვავებას კუჭში გრელინის უჯრედების რაოდენობასა და შრატში გრელინის კონცენტრაციას შორის ქალებსა და მამაკაცებში. კვლევამ აჩვენა, რომ გრელინის სეკრეცია შესაძლოა იყოს სასქესო ჰორმონების ან სხვა უცნობი ფაქტორების კონტროლის ქვეშ (30,31).

უახლესი მეთოდები საშუალებას იძლევა აღმოვაჩინოთ მოცირკულირე გრელინის სხვადასხვა ფორმები. ეს ორი ძირითადი ფორმა გახლავთ აცილირებული (AG) და არააცილირებული გრელინი (UAG). AG-ს აქვს უნიკალური თვისება - მოახდინოს ცხიმოვანი მჟავების პოსტტრანსლაციური ეთერიფიკაცია სერინის ნაშთზე, მე-3 პოზიციაზე. ეს აცილირება არის აუცილებელი გრელინის გააქტიურებისთვის და მასზე პასუხისმგებელია მემბრანასთან შეკავშირებული ენზიმი, გრელინ-O-აცილტრანსფერაზა (GOAT) (32,33,34,35).

თუმცა მოცირკულირე გრელინის უმეტესობა არის არააცილირებული. არააცილირებული გრელინი (UAG) პირველად განხილული იყო, როგორც გრელინის არააქტიური ფორმა, მაგრამ ბოლო მტკიცებულებები მიუთითებს იმას, რომ UAG-ს შეუძლია გრელინის სისტემის მეტაბოლური აქტივობის მოდულირება დამოუკიდებლად ან შესაძლოა ჰქონდეს აცილირებული გრელინის საპირისპირო მოქმედება (36).

გრელინის რეცეპტორები

გრელინის რეცეპტორის (GHSR) მატრიცული რნმ (mRNA) წარმოდგენილია, როგორც შერწყმული ვარიანტი, რომელიც აკოდირებს ორ რეცეპტორს, გრელინის რეცეპტორ 1-ს - GHS-R1a-ს და არაფუნქციურ - GHS-R1b-ს. GHS-R1a-სგან განსხვავებით, GHS-R1b არ აქტიურდება გრელინით ან სინთეზური GHS-ით, სწორედ ამიტომ მიიჩნევა, რომ ის არ უნდა იყოს ფუნქციური რეცეპტორი. სავარაუდო მიზეზად კი თვლიან GHS-R1b-ის არასწორ ტრანსპორტირებას და აკუმულირებას ბირთვში. რაც შეეხება GHS-R1a-ს, ის არის 366 ამინომჟავისგან შემდგარი შვიდ

ტრანსმემბრანულ G-ცილასთან შეკავშირებული რეცეპტორი, ლიგანდისგან დამოუკიდებელი სასიგნალო აქტივობის ძლიერი უნარით (34,38).

GHS-R1b mRNA ისევე ფართოდ არის წარმოდგენილი სხვადასხვა ქსოვილში, როგორც თვითონ გრელინი. რაც შეეხება GHS-R1a-ს, მისი გენი წარმოდგენილია ჰიპოთალამუს-ჰიპოფიზურ ხაზში, ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში (ცნს-ში) და პერიფერიულ ქსოვილებში (კუჭში, ნაწლავებში, პანკრეასში, ფარისებრი ჯირკვალში, სასქესო ჯირკვლებში, თირკმელზედა ჯირკვლებში, თირკმელებში, გულსა და სისხლძარღვებში, კუჭში, ელენთაში)(38,39).

გრელინის ფიზიოლოგიური ფუნქციები

გრელინს აქვს ფუნქციების ფართო სპექტრი: მას შეუძლია ზრდის ჰორმონის(GH)-გამოთავისუფლება პირდაპირი ზემოქმედებით ჰიპოფიზის სომატოტროფულ უჯრედებზე. გრელინის მაღალ დონეს კი შესაძლოა ჰქონდეს პროლაქტინის, კორტიკოტროპინის და კორტიზოლის სეკრეციის სტიმულირების უნარიც(40).

გრელინს გააჩნია ორექსიგენური (მადის მასტიმულირებელი ეფექტი). ის არის ერთადერთი ცნობილი ორექსიგენური ნაწლავური პეპტიდი. გრელინის დონის ზრდამ კვების წინ და შემცირებამ ჭამის შემდეგ წარმოშვა მოსაზრება იმის შესახებ, რომ ის არის "შიმშილის" ჰორმონი, თავის ეფექტებს კი ახორციელებს GHS-R1a-ს მეშვეობით. ამ უკანასკნელზე მეტყველებს ორექსიგენური ეფექტის ნაკლებობა GHS-R-ის არმქონე თაგვებში(37,40).

გრელინს მაინჰიბირებელი მოქმედება აქვს პროოპიომელანოკორტინის (POMC) ნეირონებზე, POMC mRNA-ზე ზემოქმედების გარეშე. ამ უკანასკნელზე დაყრდნობით, გრელინის ორექსიგენური ეფექტის შუამავლად მიიჩნევა AgRP/NPY ნეირონების სპეციფიკური მოდულაცია ჰიპოთალამუსის რკალისებრ ბირთვში(ARC-ში)(42).

მოიაზრება, რომ ეს ეფექტი ხორციელდება ყოველგვარი ცვლილებების გარეშე სხვა კვებასთან ასოცირებული ისეთი ნეიროპეპტიდების mRNA-ის დონეზე, როგორებიცაა მელანოციტ-მასტიმულირებელი ჰორმონი(MCH) და პრეპრო-ორექსინი (OX). უახლესი მონაცემები გვთავაზობს მოსაზრებას, რომ გრელინის ეს ორექსიგენური ეფექტი განპირობებულია ჰიპოთალამუსის ადენოზინმონოფოსფატი (AMP) - პროტეინ კინაზას (AMPK) აქტივობით(40,41).

გრელინის სიგნალი კუჭიდან თავის ტვინს გადაეცემა ვაგუსის ნერვის მეშვეობით. თუმცა ვაგუსის ნერვის მთლიანობა რამდენად გადამწყვეტია გრელინის სრულფასოვანი ეფექტისთვის - ამ საკითხზე აზრი არ არის უნივერსალური. რადგან გასტრექტომიამ ვაგატომიის თანხლებით ადამიანებში ხელი არ შეუშალა ორექსიგენური ეფექტს გრელინისას ამ უკანსაკნელით მკურნალობის პერიოდში(43,44).

გრელინი და გლუკოზის ჰომეოსტაზი

2000 წლიდან დაწყებული, მრავალმა კვლევამ აჩვენა, რომ გრელინს გააჩნია მნიშვნელოვანი როლი გლუკოზის ჰომეოსტაზსა და პანკრეასის β -უჯრედების ფუნქციის რეგულირებაში. გამოავლინა ნეგატიური უკუკავშირი პლაზმურ გრელინსა და ინსულინის დონეს შორის(45).

პლაზმურ გრელინსა და ინსულინის დონეზე გავლენას ახდენს სისხლში გლუკოზის დონე. მაღალი გლუკოზა თრგუნავს გრელინის სეკრეციას და ასტიმულირებს ინსულინისას. ასევე გრელინი აინჰიბირებს ინსულინის გავლენას – გლიკოგენის სინთეზსა და გლუკონეოგენეზზე ინ ვიტრო. გრელინს ასევე შეუძლია დააინჰიბიროს ინსულინ-მგრძნობიარე ცილა ადიპონექტინის სეკრეცია ადიპოციტებიდან და დაასტიმულიროსზრდის ჰორმონის (GH) სეკრეცია, კორტიზოლის, ეპინეფრინისა და შესაძლოა გლუკაგონისაც. მეტი კვლევებია საჭირო გრელინის ფიზიოლოგიური როლის ზუსტად შესასწავლად გლუკოზის ჰომეოსტაზში (44,45,46,47).

დიდი ძალისხმევაა მიმართული გრელინის სისტემის პოტენციური გავლენის შესასწავლად საკვების მიღებაზე, სხეულის წონაზე, სიმსუქნესა თუ ენერჯის დანახარჯებზე. თუმცა ენდოგენური გრელინის მოქმედება ზოგიერთ პროცესზე რჩება ორაზროვანი, მისი გლუკომარეგულირებელი მოქმედებები უკვე შეაფასეს, როგორც კარგი, ექსტრემალური მეტაბოლური შემთხვევების დროს. შიმშილისას გრელინის გავლენა სისხლში გლუკოზის მომატებაზე არის სასარგებლო სიცოცხლისათვის სახიფათო მდგომარეობისგან თავის დასაცავად (46,47).

მაგრამ იგივე ეფექტები, ერთი შეხედვით, საზიანოა სიმსუქნისა და დიაბეტის შემთხვევებში ისევ და ისევ ჰიპერგლიკემიის გამო. როგორც უკვე აღინიშნა სისხლში გლუკოზის დონის ცვლილება გავლენას ახდენს გრელინის დონეზე, კერძოდ გლუკოზის მატება სისხლში თრგუნავს რა გრელინის სეკრეციას. ქვემოთ განხილულია ფაქტორები, რომლებიც სავარაუდოდ უნდა წარმოადგენდეს შუამავლებს გრელინის გლუკომარეგულირებელ მოქმედებებში, განსაკუთრებით ისეთი უკიდურესი მეტაბოლური მეტაბოლური მდგომარეობების დროს, როგორებიცაა შიმშილი და დიაბეტი(48,49).

კვლევებით დადასტურდა, რომ ზრდასრული ადამიანის სისხლში მოცირკულირე გრელინი მიღებულია კუჭიდან, თუმცა ნაყოფში გრელინი ჭარბობს პანკრეასის კუნძულებში. გრელინის წარმომქმნელი უჯრედები შეადგენენ დაახლოებით 1%-ს ზრდასრული ადამიანის ენდოკრინული კუნძულების უჯრედის ყველა ტიპს შორის. გრელინის აცილირებული ფორმა მუშაობს GHSR-თან დაკავშირებით და მისი გააქტიურებით. GHSR ძირითადად წარმოდგენილია ნეირონულ პოპულაციებში, როგორებიცაა ნეიროპეპტიდი Y ნეირონები და რამდენიმე პერიფერიულ ქსოვილში, როგორებიცაა კუჭ-ნაწლავის ტრაქტი და პანკრეასის კუნძულები. სხვა მნიშვნელოვანი ელემენტები გრელინის სისტემისა, გრელინისა და GHSR-ის გარდა მოიცავს გრელინო-აცილტრანსფერაზას (GOAT); აგრეთვე ცნობილს, როგორც მემბრანასთან დაკავშირებული O-აცილტრანსფერაზა 4

(MBOAT4), რომელიც აკატალიზებს გრელინის აცილირებას და ანტიმიკრობულ პეპტიდ 2-ს (LEAP2), რომელიც ახლახან აღწერეს, როგორც ენდოგენური ანტაგონისტი GHSR-ის. აღსანიშნავია, რომ მოცირკულირე გრელინის უმეტესი ნაწილი წარმოდგენილია არაცილირებული ფორმით, რომელიც შეიძლება მიღებულ იქნას მოცირკულირე აცილირებული გრელინის სწრაფი დეაცილირებით ბუტირილქოლინესთერაზა და აცილ-პროტეინ-თიოესტერაზა 1-ის მიერ. არააცილირებულ გრელინს აქვს სუსტი აფინურობა GHSR-ის მიმართ და გაურკვეველია მისი მოქმედებები, რომლებიც ზოგიერთ ჭრილში საპირისპიროც კი არის აცილირებული გრელინის მოქმედებებისა (49,50,51,52).

კვლევები გრელინის გლუკომარეგულირებელი მოქმედებების შესასწავლად მუდმივად გრძელდება, მოწოდებულია შედეგები გრელინისა და სისხლის გლუკოზის კავშირის შესახებ, გრელინის სავარაუდო გავლენის შესახებ სისხლში გლუკოზის დონის რეგულაციაში შიმშილისა და შაქრიანი დიაბეტის დროს. ასევე აღნიშნულ კვლევებზე დაყდნობით არსებობს მოსაზრება გრელინის პოტენციური უნარის შესახებ იმოქმედოს სისხლში უკონტროლო გლუკოზის დონის პირობებში (54).

ადრეული კვლევების მტკიცებით, ჯანმრთელ მღრღნელებში გრელინის შეყვანა იწვევს სისხლში გლუკოზის მკვეთრად მომატებას (55).

მათზე დაყდნობით, ვამბობთ, რომ მოცირკულირე გრელინის დონის გაზრდა იწვევს სისხლში გლუკოზის დონის გაზრდას და აუარესებს გლუკოზისადმი ტოლერანტობას, და საპირისპიროდ, GHSR ან GOAT ანტაგონისტები აქვეითებს უზმოდ გლუკოზის დონეს სისხლში და აუმჯობესებს გლუკოზისადმი ტოლერანტობას. მიუხედავად იმისა, რომ პლაზმის გრელინის დონე არის შემცირებული კვებით გამოწვეული სიმსუქნის მქონე თაგვებში, ეს მცირე რაოდენობაც საკმარისია გლუკოზისადმი ტოლერანტობის გასაუარესებლად. ასევე

საინტერესოა, რომ გრელინის 2სთ-იანი ინფუზია ზრდის სისხლში გლუკოზის დონეს როგორც გამხდარ, ასევე ჭარბ წონიან ადამიანებში. (55,56,59).

გრელინის გლუკომარეგულირებელი მოქმედებები გამოკვლეულია კალორიების შეზღუდვისას და ბარიატრიული ქირურგიის შემთხვევებშიც. მაგალითად, თავგებს, რომელთაც დაქვეითებული აქვთ გრელინის სეკრეცია, აღნიშნებათ სისხლში გლუკოზის უფრო დაბალი დონე 12 საათიანი ღამის შიმშილის შემდეგაც კი. უნდა აღინიშნოს რომ ეს ზრდის სიცოცხლისათვის საშიში ჰიპოგლიკემიის რისკს კალორიების შეზღუდვის პირობებში(60,61).

გრელინის ეფექტი სისხლის გლუკოზის დონეზე როგორც არაეტელ აღნიშნა მოიცავს ინსულინისადმი მგრძნობელობის შემცირებას, ასევე როგორც პირდაპირ ისე არაპირდაპირ ზემოქმედებას პანკრეასის კუნძულების ძირითადი ენდოკრინული უჯრედების ტიპებზე (მაგალითად, პანკრეასის ბეტა უჯრედებიდან ინსულინის სეკრეციის დათრგუნვას). სხვა ფაქტორები მოიცავს პანკრეასის α -უჯრედებიდან გლუკოგანის სეკრეციის მოდულაციას და პანკრეასის d -უჯრედებიდან სომატოსტატინის სეკრეციის, ნაწლავის L -უჯრედებიდან გლუკაგონის მსგავსი პეპტიდ-1 (GLP-1) სეკრეციის და ჰიპოფიზში სომატოტროფებიდან GH-ის სეკრეციის სტიმულაციას. ასევე არანაკლებ მნიშვნელოვანია საკვების მიღების სტიმულაცია. საინტერესოა გლუკოკორტიკოიდების როლი, რომელთა დონეს ასევე გრელინი ზრდის, გრელინთან ასოცირებულ სისხლის გლუკოზის რეგულირებაში, თუმცა აღნიშნული ჯერჯერობით სრულად არ არის გამოკვლეული. მომავალში საჭიროა კვლევები გრელინის ფუნქციების უკეთ შესასწავლად. მანამდე კი, ჩვენ ქვემოთ განვიხილავთ იმ ძირითად, ჩვენთვის ცნობილ, ფაქტორებს, რომლებიც ჩართულია გრელინის გლუკომარეგულირებელ მოქმედებებში(65).

ინსულინის სეკრეციის და/ან ინსულინისადმი მგრძნობელობის შემცირება ქმნის ძირითად კავშირს, რომლის მეშვეობითაც გრელინი ზრდის სისხლში გლუკოზის დონეს. გრელინის შემსწავლელი კვლევების უმეტესობა აჩვენებს, რომ

გრელინი ამცირებს ინსულინის სეკრეციას, თუმცა არსებობს გარკვეული კვლევები, რომლებიც ალტერნატიულად ვარაუდობს, რომ გრელინს არ აქვს გავლენა ინსულინის სეკრეციაზე, ან მეტიც, რომ გრელინი ზრდის ინსულინის სეკრეციას. გრელინის ეგზოგენური ინფუზია თრგუნავს კვების შემდგომ ინსულინის სეკრეციას ანუ გლუკოზით-სტიმულირებულ ინსულინის სეკრეციას ადამიანში. თუმცა, ენდოგენური გრელინის მოქმედება ინსულინის სეკრეციაზე ადამიანებში არ არის შესწავლილი(63,64,65).

მექანიზმები, რომლითაც გრელინი თრგუნავს ინსულინს, სავარაუდოდ არის პირდაპირი ზემოქმედება პანკრეასის კუნძულებზე. უნდა აღინიშნოს, რომ გრელინი თრგუნავს ინსულინის სეკრეციას მღრღნელის პანკრეასის კუნძულებიდან, ხოლო ფარმაკოლოგიური ბლოკადა GHSR მოქმედებების პირიქით, აძლიერებს ინსულინის გამოთავისუფლებას(67,68).

კვლევები გრელინ-დეფიციტურ თაგვებში აჩვენებს, რომ გრელინი ასევე მოქმედებს ინსულინისადმი მგრძობელობაზე. მაგალითად, ნაკვები გრელინ-KO (ghrelin knockout (KO)) თაგვები და სიმსუქნის მქონე GHSR-KO თაგვები საჭიროებენ გლუკოზის ინფუზიის უფრო მაღალი სიჩქარეს ჰიპერინსულინემიურ-ეუგლიკემიური მდგომარეობის დროს. რაც მიუთითებს შემდეგს: გრელინის ან GHSR-ის დეფიციტი აუმჯობესებს ინსულინისადმი მგრძობელობას. სიმსუქნის მქონე ghrelin-KO და GHSR-KO თაგვები ასევე ხასიათდებიან გლუკონეოგენეზის უფრო დაბალი სიჩქარით და გლუკოზის დაშლის მაღალი სიჩქარით. მაგალითად, გლუკოზით დატვირთული სიმსუქნის მქონე გრელინ-KO თაგვები ავლენენ გლუკოზის უფრო მაღალი ათვისების უნარს ზოგიერთ პერიფერიულ ორგანოში, მათ შორის ჩონჩხის კუნთებში, ყავისფერ ცხიმოვან ქსოვილსა და თეთრ ცხიმოვან ქსოვილში(69,70).

საერთო ჯამში, კვლევების შედეგები მღრღნელების მოდელებსა და ადამიანებში მიუთითებს ერთს: გრელინის დონის მატება აუარესებს

გლუკოზისადმი ტოლერანტობას, ნაწილობრივ ინსულინისადმი მგრძობელობის შემცირებით და შესაბამისად გლუკოზის დაშლის შემცირებით, ასევე ღვიძლის მიერ გლუკოზის პროდუქციის მატებით (67,71).

გრელინის ეფექტი გლუკაგონის სეკრეციაზე შერეულად არის აღწერილი ლიტერატურაში. თუმცა GHSRs იპოვეს იზოლირებულ a-უჯრედებში, ეს აღმოჩენა არ არის უნივერსალური. პლაზმური გრელინის მომატება თავგებში ან გრელინის შეყვანა ან ტრანსგენური მომატებული ექსპრესიით გრელინომების მიერ იწვევს გლუკაგონის და გლუკოზის დონის მატებას სისხლში. ხოლო GHSR-null თავგებს აღნიშნებათ დაბალი უზმოდ პლაზმური გლუკაგონის და სისხლში გლუკოზის შემცირებული დონე (71,72,73).

თავგებიდან გამოცალკევებული კუნძულების ალფა უჯრედებში გრელინ-ინდუცირებული გლუკაგონის სეკრეციის კვლევების და დაკვირვებების შედეგების გაერთიანებით მჟღავნდება, რომ გრელინს შეუძლია დაასტიმულიროს გლუკაგონის სეკრეცია პანკრეასის ალფა-უჯრედებიდან და შესაბამისად გაზარდოს გლიკემიის დონე. თუმცა, როგორც ჩანს, გრელინის მოქმედება გლუკაგონის მატების გზით გაზარდოს სისხლის გლუკოზის დონე, შემოიფარგლება ღამის შიმშილის პერიოდით და არ ვლინდება სიმამღრისას. მეტი კვლევებია საჭირო გლუკაგონის, როგორც შუამავლის, მოქმედების დასადგენად გრელინის გლუკომარეგულირებელი მოქმედებების აღნიშნულ პირობებში (74,75).

GH წარმოადგენს არსებით მედიატორს გრელინის გლუკომარეგულირებელ მოქმედებებში ქრონიკულად კალორიების შეზღუდვის ფონზე. GH-ის მომატება დაფიქსირდა ორივე, GOAT-KO და გრელინი-KO თავგებში, ერთკვირიანი პროტოკოლის განმავლობაში; GH-ის ინფუზია იცავდა ჰიპოგლიკემიისგან და გაზრდილი სიკვდილიანობისგან აცლირებული გრელინის გამოტოვებული პასუხი გამო (76).

ეს ხაზს უსვამს გრელინის კრიტიკულ გლუკომარეგულირებელ როლს შიმშილის პერიოდში და მიუთითებს GH-ზე, როგორც მედიატორზე ამ ფუნქციის

შესასრულებლად. გრელინის სისხლში გლუკოზის შემანარჩუნებელი მოქმედება კალორიების მკაცრი შეზღუდვისას დამოკიდებულია ცხიმის საწყის მასასა და თავის ასაკზე. გრელინის აღნიშნული ფუნქცია ჩანს, რომ კრიტიკულია ახალგაზრდა თაგვებში. მაგალითად, როცა 3 კვირის ასაკის ველური ტიპის თაგვებს მკურნალობდნენ ბეტაბლოკერებით(ათენოლოლი), რომლებიც ამცირებს პლაზმის გრელინს, ისინი გახდნენ მგრძნობიარენი გრელინის დეფიციტთან ასოცირებული ჰიპოგლიკემიის მიმართ თუნდაც მოკლე, მხოლოდ ღამის შიმშილის შემდეგ. ენდოგენური გრელინის სისხლში გლუკოზის ამალღების ნიშნები აღინიშნა ნეონატალურ პერიოდში პრადერ-ვილის სინდრომის მქონე თაგვებში(Snord116del mice), რომლებსაც აქვთ მიდრეკილება ჰიპოგლიკემიისკენ ახალგაზრდა ასაკში. ამავე Snord116del თაგვებში გრელინ-KO ფონზე კიდევ უფრო მკვეთრი იყო სისხლში გლუკოზის დაქვეითება. საბოლოოდ ეს შედეგები მტკიცედ მიუთითებს გრელინის გლუკოზის შემანარჩუნებელ უნარზე შიმშილისას და ასევე იმ პირებში, რომლებიც მგრძნობიარენი არიან ჰიპოგლიკემიის მიმართ(78,79).

გრელინს, გარდა სისხლში გლუკოზის მომატებისა საკვების მიღების სტიმულაციის გზით, შეუძლია თავის ტვინზე ზემოქმედებით დაარეგულიროს სისხლში გლუკოზის ჰომეოსტაზი. და პირიქით, დელეცია GHSRs ყველა ნეირონიდან ან შერჩევით arcuate AgRP ნეირონებიდან იწვევს უზმოდ სისხლში გლუკოზის დონის შემცირებას(80,81) .

ასევე, თაგვებში ქრონიკული ინტრაცერებროვენტრიკულური ინფუზია გრელინის იწვევს ღვიძლში გლუკონეოგენეზს. ეს შედეგები მიუთითებს იმას, რომ გრელინის მოქმედებას თავის ტვინზე შეუძლია აკონტროლოს ღვიძლისმიერი გლუკოზის პროდუქცია და არა მხოლოდ გაზარდოს მან და შესაბამისად საკვების მიღება(82,83).

რამდენიმე კვლევის მონაცემები გვთავაზობს მოსაზრებას, რომ პლაზმის გრელინი მოქმედებს ნაწლავის L- უჯრედებზე და იწვევს GLP-1-ის სეკრეციის გაძლიერებას (80,83,87). ეს უკანასკნელი აუმჯობესებს გლუკოზისადმი

ტოლერანტობას თავგებში, განსხვავებით გაუარესებისა, რაც ჩვეულებრივ ვლინდება ხოლმე გრელინის მიღებისას ადამიანებში. კვებით განპირობებულმა GLP-1-ის მატებამ შესაძლოა შეამსუბუქოს გრელინის შემდგომი მოქმედება დათრგუნოს პანკრეასის ბეტა უჯრედებიდან ინსულინის სეკრეცია. მთლიანობაში გრელინის სისტემის ეფექტი გლუკოზის ცვლაზე განისაზღვრება კომპლექსურად, რაც მოიცავს გრელინს და GLP-1, რომელსაც აქვს საპირისპირო მოქმედება ინსულინის სეკრეციაზე, საკვების მიღებასა და კუჭის დაცლაზე (88,89).

არააცილირებული გრელინი ასევე მოქმედებს სისხლში გლუკოზის ჰომეოსტაზზე, თუმცა რამდენიმე კვლევამ აჩვენა, რომ არააცილირებული გრელინის ინფუზია არ ცვლის უზმოდ ან ჭამის შემდეგ სისხლის გლუკოზას და ინსულინს. სხვა კვლევებზე დაფუძნებით კი ვლინდება მომატებული კვების შემდგომი ინსულინი, დაქვეითებული ჭამის შემდგომი გლუკოზის დონე და ინსულინისადმი მგრძობელობის გაუმჯობესება. სხვადასხვა კვლევების მონაცემების მიხედვით არააცილირებულ გრელინს შესაძლოა არ ჰქონდეს დამოუკიდებელი გლუკომარეგულირებელი მოქმედება, ან შესაძლოა ეწინააღმდეგებოდეს აცილირებული გრელინის მოქმედებას და აბალანსებდეს გლუკომარეგულირებელ მოქმედებებს აცილირებული გრელინის. ასევე არსებობს კლინიკური კვლევები, რომლებიც აჩვენებს, რომ არააცილირებული გრელინი არ ეწინააღმდეგება გლუკომარეგულირებელ მოქმედებას აცილირებული გრელინისას, თუნდაც აცილირებულ გრელინთან შეფარდებით ოთხჯერ უფრო მაღალი კონცენტრაციით შეყვანისას. მღრღნელებში არააცილირებული გრელინი ზრდის გლუკოზა-ინდუცირებულ ინსულინის სეკრეციას და აუმჯობესებს ინსულინის მგრძობელობას (87,90).

პლაზმის გრელინის დონე იცვლება კვების სტატუსის მიხედვით: კალორიების შეზღუდვა ზრდის პლაზმის გრელინის დონეს, ხოლო საკვების მიღება იწვევს სწრაფ დაცემას პლაზმური გრელინის დონის(88,89,91).

გლუკოზა იწვევს სწრაფ ჩახშობას პლაზმური გრელინის ადამიანებსა და მღრღნელებში შეყვანისას როგორც პარენტერალური ისე ორალური გზით(91).

გლუკოზის ან ამინომჟავების პირდაპირ შეყვანა კუჭში, თორმეტგოჯა ნაწლავში ასევე თრგუნავს პლაზმის გრელინის დონეს ვირთაგვებში. ეს მეტყველებს, რომ გლუკოზა კუჭის სანათურში პირდაპირ არ თრგუნავს გრელინის გამოყოფას. სანაცვლოდ, რამდენიმე კვლევა გვთავაზობს რომ გლუკოზა გავლენას ახდენს გრელინის გამოყოფაზე მხოლოდ სისხლის მიმოქცევის ცირკულაციაში მოხვედრის შემდეგ(93,94).

გლუკოზის მიერ განპირობებული გრელინის სეკრეციის დათრგუნვა ასევე სავარაუდოდ ხდება ჰორმონების, ინსულინისა და გლუკაგონის მოცირკულირე დონის ცვლილების მიხედვითაც. როგორც კლინიკური, ასევე ექსპერიმენტული მტკიცებულებები ამბობს, რომ ინსულინს შეუძლია გლუკოზისგან დამოუკიდებლად იმოქმედოს პლაზმის გრელინის დონეზე და/ან გრელინის სეკრეციაზე. ჩატარებული კვლევის მიხედვით ინსულინის ინფუზია იწვევდა პლაზმის გრელინის დონის ვარდნას ეუგლიკემიური მდგომარეობის დროსაც კი. რაც შეეხება გლუკაგონს, მისი გავლენა პლაზმური გრელინის რეგულირებაზე არის სხვადასხვაგვარად მოწოდებული სხვადასხვა ლიტერატურაში. ადამიანებზე ჩატარებულმა კვლევებმა დააფიქსირა რომ გლუკაგონი ან იზრდება, ან მცირდება, ან არ გააჩნია ეფექტი პლაზმის გრელინის მიმართ(95).

რამდენიმე კვლევა გამოთქვამს ვარაუდს, რომ გრელინს შეუძლია გავლენა იქონიოს სისხლში გლუკოზის დონეზე შაქრიანი დიაბეტის დროს. პლაზმური გრელინის დონე არის დაბალი სიმსუქნის მქონე პირებში და პირებში შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ით, რომელთაგან ბევრ მათგანს ასევე შეიძლება აღენიშნებოდეს სიმსუქნე. გრელინს, როგორც ჩანს, აქვს დიაბეტოგენური თვისებები სიმსუქნის მქონე პირებში, სხეულის წონაზე მისი მოქმედებისგან დამოუკიდებლად. ამიტომ, არსებობს ვარაუდი , რომ გრელინის სისტემის მოქმედებების ბლოკადა შესაძლოა გამოყენებულ

იქნეს, როგორც მიდგომა გლუკოზის ტოლერანტობის გასაუმჯობესებლად სიმსუქნის და ასევე შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის მქონე პაციენტებში (96,97,98).

მიუხედავად იმისა, რომ პლაზმური გრელინის მუდმივი ცვლილებები შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 1-ის მქონე პირებში არ არის აღნიშნული, არსებობს ვარაუდი, რომ მოციკულირე გრელინის მაღალი დონე ხელს უწყობს ჰიპერგლიკემიას ინდივიდებში შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 1-ით. თუმცა სრული შეფასებისთვის საჭიროა მეტი კვლევა და შესწავლა გრელინის გავლენის სისხლში გლუკოზის რეგულირებაზე ამ პაციენტებში (99,100).

გრელინის დიაბეტოგენური მოქმედებამ კვებით გამოწვეული სიმსუქნის დროს გამოიწვია დიდი ინტერესი გრელინის ანტაგონისტების და მათთან დაკავშირებული ნაერთების მიმართ, რომლებმაც შესაძლოა შეამცირონ გრელინით ინდუცირებული ინსულინორეზისტენტობა და გლუკოზისადმი ტოლერანტობის დარღვევა. თეორიული სარგებელი GHSR ან GOAT-ის ანტაგონისტების გამოყენების დიაბეტის საწინააღმდეგო მედიკამენტების ნაცვლად იქნებოდა ახალი პოტენციური უნარი გლუკოზის ჰომეოსტაზის გასაუმჯობესებლად (100,101).

ბოლო აღმოჩენამ LEAP2-ის, როგორც ენდოგენური GHSR-ის ანტაგონისტი შემოიტანა ახალი იმედი. სტაბილური არააცილირებული გრელინის პეპტიდის ანალოგმა (AZP-531) არაერთი წარმატება აჩვენა სისხლში გლუკოზის კონტროლის მხრივ სიმსუქნის და შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის მქონე პირებში (100).

მიუხედავად იმისა, რომ გრელინი არ არის მთავარი მოთამაშე გლუკოზის ჰომეოსტაზის იდეალური მეტაბოლური მდგომარეობის დროს, გრელინი გარდაიქმნება ავანგარდად და აკონტროლებს სისხლში გლუკოზას ისეთ ექსტრემალურ პირობებში, როგორცაა მაგალითად შიმშილი. ალტერნატიულად, გრელინის მოქმედებები შეიძლება იყოს დიაბეტოგენური კვებით გამოწვეული სიმსუქნის და შაქრიანი დიაბეტის ზოგიერთი მონოგენური ფორმის დროს. ვფიქრობთ, რომ გრელინის სისტემაზე დაყრდნობა, მასზე მუშაობა მაინც რჩება

შესაძლებელ, მომავალში განხორციელებად მექანიზმად სისხლში გლუკოზის კონტროლის მიღწევის მიზნით შაქრიანი დიაბეტის მქონე ადამიანებში(101,102,103).

გრელინი და ლიპიდების მეტაბოლიზმი

გრელინი მნიშვნელოვან როლს ასრულებს თეთრ ცხიმოვან ქსოვილში (WAT) ლიპიდების დაგროვებაში. გრელინი აძლიერებს ადიპოგენეზს, ზრდის ცხიმის შემნახველი ფერმენტის აქტივობას, ზრდის ტრიგლიცერიდების შემცველობას და ამცირებს ლიპოლიზს. გარკვეულ მტკიცებულებებზე დაყრდნობით, პერიფერიული გრელინი ზრდის WAT-ის მასას მუცლის მიდამოში ლიპიდების გადატანის შეზღუდვით და არა თვითონ ლიპოლიზის დათრგუნვით. აღმოჩნდა ისიც, რომ გრელინით ინდუცირებული ლიპიდური დაგროვება არ არის სპეციფიკური მხოლოდ WAT-ისთვის. ეგზოგენურმა გრელინმა საგრძნობლად გაზარდა ლიპიდური წვეთების რაოდენობა ვირთხებისა და თავგების ღვიძლშიც. გრელინის ეს უკანასკნელი ეფექტი კი განპირობებულია პირდაპირი აქტივაციით თავისი რეცეპტორის ჰეპატოციტებზე. ამის გამო გრელინის რეცეპტორების ანტაგონიზმი ან მისი გენის დელეცია მნიშვნელოვნად ამცირებს სიმსუქნესთან ასოცირებულ ღვიძლის სტეატოზს ლიპოგენეზის დათრგუნვის გზით(104,105).

თავგებში თუმცა გრელინი არ არის აუცილებელი საკვების მისაღებად, ის აუცილებელია ჰიპოგლიკემიისგან სიკვდილის თავიდან ასაცილებლად, კალორიების მკაცრი შეზღუდვის პირობებში. საინტერესოა კვლევების შედეგები, რომლებიც ჩატარდა ტოტალური გასტრექტომიის შემდგომ პერიოდში. და ცხადყო, რომ გასტრექტომიის შემდეგ თავდაპირველად გრელინის წარმოქმნის შემცირებამ, კომპენსატორულად განაპირობა მისი პროდუქცია ნაწლავებისა და პანკრეასის მიერ(103,106).

გრელინის სეკრეციის რეგულაცია

სისხლში მოცირკულირე გრელინის დონეს განსაზღვრავს მისი სეკრეციის, დეგრადაციისა და კლირენსის სიჩქარის მაჩვენებლებს შორის ბალანსი. მისი სეკრეცია იცვლება სხვადასხვა პირობებში: შიმშლისას, პათოლოგიური მდგომარეობისას და ბარიატრიული ქირურგიის შემდეგ. ფიზიოლოგიურ პირობებში გრელინის დონე იზრდება უზმოდ და მცირდება კვების შემდეგ. გრელინის პლაზმური დონე მცირდება მაღალკალორიული კვების ქრონიკული მიღებით და სიმსუქნის მქონე ადამიანებში. ინსულინი, გლუკაგონი, ოქსიტოცინი, სომატოსტატინი, დოფამინი, გლუკოზა და გრძელჟაჭვიანი ცხიმოვანი მჟავები - ყველა ჩამოთვლილმა გამოვლინა მარეგულირებელი როლი გრელინის სეკრეციაში პირდაპირი ზემოქმედებით გრელინის უჯრედებზე(106,105).

სისტემური გრელინის დაბალი დონე დაფიქსირდა სიმსუქნის, არანამკურნალევი ჰიპერთირეოზის, მამაკაცებში ჰიპოგონადიზმის, საკვერცხეების პოლიკისტოზური სინდრომის, *Helicobacter pylori*-ით გამოწვეული გასტრიტის მქონე პაციენტებში. საპირისპიროდ ამისა - პლაზმაში გრელინის დონე მაღალია ნერვული ანორექსიით დაავადებულ პაციენტებში(109).

საინტერესოა, რომ გლუკოზის ან ამინომჟავების იზოკალორიულმა ნაწლავურმა ინფუზიებმა უფრო სწრაფად დათრგუნა გრელინის დონე, ვიდრე ლიპიდურმა ინფუზიებმა. ეს უკანასკნელი თეორიულად შესაძლოა შემდეგნაირად აიხსნას: გლუკოზა და ამინომჟავები, რომლებიც სწრაფად შეიწოვება ნაწლავებიდან, თრგუნავს გრელინს სწრაფადვე. ამის საპირისპიროდ, ლიპიდები, რომლებიც საჭიროებენ ნაწლავებში მონელებას შეწოვამდე, იწვევს გრელინის დონის უფრო სუსტ დათრგუნვას(108,115).

ის ძირითადი მექანიზმები, რომლებიც შუამავლის როლს ასრულებენ საკვების მიერ გრელინის სისტემურ სუპრესიაში კარგად არ არის ცნობილი. ეს შეიძლება გამოწვეული იყოს საკვები ნივთიერებების პირდაპირი შეგრძნებით გრელინის წარმომქმნელი უჯრედების მიერ და საკვების მიღების საპასუხოდ

გამოთავისუფლებული ინსულინის, გლუკაგონის მსგავსი პეპტიდი 1 (GLP-1)-ის, პეპტიდი YY (PYY)-ის და ქოლაცისტოკინინი (CCK)-ის მიერ(110,111).

გარკვეული კვლევები მიუთითებს იმას, რომ ინსულინს შეუძლია დათრგუნოს გრელინის სეკრეცია და სისხლის შრატში მთლიანი გრელინის დონე(108).

ამას შეუძლია ახსნას გრელინის დაბალი დონის არსებობა შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის მქონე პაციენტებში. არსებობს უამრავი მონაცემი, რომელიც მიუთითებს, რომ გრელინის და გრელინის რეცეპტორების აბლაცია აუმჯობესებს ინსულინისადმი მგრძობელობას. და გრელინის ინფუზია ადამიანებში ამცირებს გლუკოზისადმი ტოლერანტობას ჰიპერინსულინემიისა და ეუგლიკემიური მდგომარეობის პირობებში(113,114).

გლუკაგონი გავლენას ახდენს გრელინზე, როგორც დასტურდება შემდეგნაირად: 1) გლუკაგონის რეცეპტორი წარმოდგენილია კუჭის ლორწოვანი გარსის ენდოკრინულ უჯრედებში; 2) გლუკაგონის კონცენტრაცია იზრდება უზმოდ; 3) ვირთავაში გლუკაგონის შეყვანის შემდეგ იზრდება გრელინის პლაზმური კონცენტრაცია; 4) ვირთავის კუჭიდან გამოთავისუფლებული გრელინი არის გაზრდილი გლუკაგონის პერფუზიით; 5) გლუკაგონმა შესაძლოა პირდაპირ გაააქტიუროს გრელინის გენის ტრანსკრიფცია. უახლესმა კვლევებმა აჩვენა, რომ გრელინი პირდაპირი გზით რეგულირდება გლუკაგონის მიერ(115,118).

მიუხედავად იმისა, რომ ზოგიერთმა კვლევამ ვერ აღმოაჩინა კორელაცია გრელინსა და ლეპტინის დონეს შორის სიმსუქნის მქონე ბავშვებსა და მოზარდებში, სხვა კვლევები გვთავაზობენ ლეპტინსა და გრელინს შორის ურთიერთქმედების მაგალითებს. ნაჩვენებია, რომ ლეპტინი თრგუნავს, როგორც კუჭში გრელინის სეკრეციას, ასევე გრელინის მიერ კვების სტიმულირებას. ლეპტინსა და გრელინს შორის ეს ჯვარედინი კავშირი ცნობილია "გრელინ-ლეპტინის ტანგოს" სახელწოდებით(110,111,117).

ზრდის ჰორმონი (GH) ავლენს უარყოფით უკუკავშირს გრელინის სეკრეციაზე, ამიტომ GH-ით თერაპია GH დეფიციტის მქონე პაციენტებში მნიშვნელოვნად ამცირებს შრატში აცილირებული გრელინის კონცენტრაციას. რადგანაც ინსულინის მსგავსი ზრდის ფაქტორი-1 (IGF-1) თრგუნავს GH-ის სეკრეციას, მას ასევე შეუძლია გამოიწვიოს გრელინის სეკრეცია პირდაპირი ან ირიბი გზით. სომატოსტატინი კი სავარაუდოდ თრგუნავს გრელინის სინთეზს პირდაპირი გზით. ასევე უარყოფითად მოქმედებს გრელინის სეკრეციაზე კორტიზოლი და ცხიმოვანი მჟავები(116,117,118).

რაც შეეხება ესტროგენს, ჯერ კიდევ მიმდინარეობს კამათი მისი ზემოქმედების შესახებ გრელინის დონეზე. ჩატარდა კვლევები, რომლებმაც აჩვენა, რომ ესტროგენი დადებითად არეგულირებს გრელინის დონეს (120,121).თუმცა, ესტროგენით ჩანაცვლებითი თერაპია ქალებში პოსტმენოპაუზურ პერიოდში ან ზრდის შრატში ტოტალური და აცილირებული გრელინის სეკრეცია მხოლოდ უმნიშვნელოდ ან ამცირებს შრატში ტოტალური გრელინის დონეს (122,123,124).

ავტონომიური ნერვული სისტემა მნიშვნელოვან როლს ასრულებს გრელინის რეგულაციაში. ვაგუსის ნერვის აგზნებას შეუძლია გრელინის სეკრეციის სტიმულირება. ვირთხებსა და ადამიანებში გრელინის დონე იზრდება მუსკარინული აგონისტების მიღების შემდეგ და მცირდება მუსკარინული ანტაგონისტების შეყვანის შემდეგ. ეს სტიმულატორული ეფექტი, ალბათ, განპირობებულია პირდაპირი ზემოქმედებით გრელინის მწარმოებელ უჯრედებზე, რომლებსაც მართავს ნაწლავური ნერვული სისტემა(125,126,127).

გრელინის რეგულაციაში ასევე მონაწილეობას იღებს სიმპათიკური ნერვული სისტემა. პლაზმაში აცილირებული გრელინის კონცენტრაცია ინდუცირდება α -ადრენერგული ანტაგონისტის და β -ადრენერგული აგონისტის მიერ. ადრენერგული აგენტები მოქმედებენ პირდაპირ $\beta 1$ რეცეპტორებზე გრელინის მასეკრეტირებელი უჯრედების. ვაგოტომია, როგორც ცნობილია, მწვავედ აფერხებს კუჭში გრელინის

სეკრეციას, მაგრამ ააქტივებს მის სეკრეციას გრძელვადიან პერიოდში, რაც სავარაუდოდ განპირობებული უნდა იყოს ქოლინერგულ და ადრენერგულ ტონებს შორის ბალანსით, რომლებიც აკონტროლებენ ნაწლავის ნერვულ სისტემას(128,129).

გრელინი და მისი ანტაგონისტები

გასულ ათწლეულში სცადეს გრელინის კლინიკური გამოყენება მისი ანაბოლური ფუნქციიდან გამომდინარე, სხვადასხვა პათოლოგიების შემთხვევებში, მათ შორის კახექსიის, სარკოპენიის მქონე პაციენტებში, მიოპენიის და სისუსტის მდგომარეობების დროს. გრელინის სარგებელს სწავლობენ გულის შეგუბებითი უკმარისობისა და ფილტვების ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადების მქონე პაციენტებში. ქირურგიის სფეროში გრელინი სრულყოფილად აუმჯობესებს პაციენტების ზოგად მდგომარეობას და ცხოვრების ხარისხს. რამდენიმე სინთეზური გრელინის მიმეტიკის კვლევა მიმდინარეობს. ამჟამად დამუშავების პროცესშია სამი ნაერთი. მაკიმორელინს სწავლობენ GH დეფიციტის დიაგნოზის შემთხვევებში. მეორე ნაერთი - ანამორელინი ჩართულია კლინიკურ კვლევებში კახექსიური სიმსივნის მკურნალობაში. მესამე ნაერთი, რელამორელინი (ასევე ცნობილი, როგორც RM-131) ამჟამად იმყოფება კლინიკური კვლევის II ფაზაში სამომავლოდ სამკურნალოდ დიაბეტური გასტროპარეზისა და კუჭ-ნაწლავის (GI) სხვა დაავადებების დროს(130,131).

გრელინის ორექსიგენური და ლიპოგენური ეფექტი პოტენციურად იძლევა გამოყენების შესაძლებლობას გრელინის ანტაგონისტების ან რევერსული აგონისტების სიმსუქნის სამკურნალოდ. თუმცა, კვლევები ამ სფეროში აჩვენებს ურთიერთსაწინააღმდეგო შედეგებს: ზოგიერთ კვლევებში გრელინის ანტაგონისტი ამცირებს სხეულის წონას და საკვების მიღების მოთხოვნილებას, მაშინ როცა სხვა კვლევებში ზრდის(132,133,134).

დასკვნის სახით შეგვიძლია ვთქვათ, რომ გრელინი ასრულებს უამრავ ფიზიოლოგიურ როლს და რეგულირდება რამდენიმე ფაქტორის მიერ. მისი

მარეგულირებელი მექანიზმების შესწავლა მისი სეკრეციის, აცილირებისა და დეგრადაციის ცვლილებებით უზრუნველყოფს უკეთეს თერაპიულ სარგებელს გრელინის, გრელინის მიმეტიკების, ინვერსიული აგონისტებისა და გრელინის ანტაგონისტების (135,136,137).

2.2.3 დაბალი დოზებით რადონოთერაპიის ზეგავლენა გრელინისა და გლუკოზის სეკრეციაზე

საქართველოში ფართოდაა ცნობილი წყალტუბოს მინერალური წყალი, რომელიც დიდი დებეტისაა და ითვლება ქლორიდ-ჰიდროკარბონატულ-სულფატურ-მაგნიუმ-კალციუმ-ნატრიუმ შემცველ წყლად. იგი ხასიათდება სტაბილურობით და დროის მიხედვით არ განიცდის ცვლილებას. წყალტუბოს წყლის რადიოაქტიურობა დაახლოებით 37 ბკ/მ³-ია, რაც დასაშვებ ზღვარზე მნიშვნელოვნად დაბალია. წყლის გაზურ ბუშტუკებში რადონის შემცველობა შედარებით მეტია, თუმცა, ესეც არ სცილდება ადამიანისთვის დასაშვებ ზღვრულ ნორმებს. წყალტუბოს წყალში ასევე აღმოჩენილია ისეთი მიკროელემენტები, როგორცაა იოდი, ბრომი, მაგნიუმი, ლითიუმი, თუთია, სტრონციუმი და სპილენძი. წყალტუბოს წყალი საკმაოდ ეფექტურად გამოიყენება ტკივილგამაყუჩებელი თერაპიის მიზნით, პერიფერიული სისტემის მწვავე და ქრონიკული ანთებითი პროცესების სამკურნალოდ, თავის ტვინის, კუჭქვეშა ჯირკვლის უჯრედების აღდგენითი პროცესების, ბაქტერიული თუ ვირუსული დაავადებების შემდგომი მდგომარეობების, დეპრესიისა და ქცევითი დარღვევების შემთხვევებში. დღემდე

სრულყოფილად არ არის შესწავლილი წყალტუბოს მინერალური წყლის ეფექტურობა შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის დროს(138) .

თუმცა რადონის შემცველი წყალტუბოს მინერალური წყალი გამოიყენება ინჰალაციის სახით, რომელიც ხელს უწყობს უჯრედების სწრაფ აღდგენას პანკრეასში, ასევე ააქტიურებს ჰორმონულ ცვლას და წარმართავს ჰორმეზისის პროცესს(139).

შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის სამკურნალო კურსი ვირთაგვებზე უკვე ჩატარებული კვლევების მიხედვით, მოიცავს ყოველდღიურ 10 წუთიან ინჰალაციებს, 8-12 დღის განმავლობაში. მკურნალობის მაქსიმალური ეფექტი შეიმჩნევა ინჰალაციების დასრულებიდან ერთი თვის შემდეგ, ხოლო მკურნალობის შედეგად მიღწეული რემისია ნარჩუნდება ერთი წლის მანძილზე. მკურნალობის აღნიშნული მეთოდიკა სრულიად უსაფრთხოა. 10 წუთიანი ინჰალაციის განმავლობაში ექსპერიმენტული ცხოველი ჩაისუნთქავს 37-ბკ/მ³, ხოლო ადამიანი ჩაისუნთქავს მაქსიმუმ 41-ბკ/მ³-ის პროპორციულ რადონის რაოდენობას (ადამიანისთვის ზღვრული ნორმაა 100 ბკ/მ³), ხოლო ინჰალაციიდან 3 საათის შემდეგ ორგანიზმში რადონის არანაირი კვალი არ რჩება(140).

წყალტუბოს წყლის ინჰალაციები უკუნაჩვენებია მწვევლებისთვის, ონკოლოგიური პაციენტებისთვის, ბავშვებისთვის (18 წლამდე) და ხანში შესული (60 წელზე მეტი ასაკის) პირებისთვის(138).

უკანასკნელ წლებში გაჩნდა პუბლიკაციები, რომლებიც უარყოფს რადონოთერაპიით გამოწვეულ დასხივების მცირე დოზების კანცეროგენურ მოქმედებას და პირიქით, მიიჩნევა რომ ამ დოზას ახასიათებს ე.წ. „ჰორმეზისი“, ამიტომ ჩვენი ინტერესის სფეროს ასევე წარმოადგენს რადონის ჰორმეზისის მოქმედების მექანიზმის დადგენა (140). რადონს აქვთ ძირითადად α -გამოსხივება, რის გამოც მკურნალობა რადონის წყლებით ეწოდება ალფა თერაპია. წყალტუბოს

მინერალური წყლების რადიაქტიურობა ვარირებს 1ნკი/ლ, დაახლოებით 37 ბკ/მ³ (138,139). ეს ძალიან მცირე, ხოლო გაზურ ბუშტუკებში რადონის შემცველობა მეტია, ამიტომ ინჰალაციის დროს ეფექტურობა მატულობს.

წყალტუბოს მინერალური წყალი ითვლება ქლორიდ-ჰიდროკარბონატულ-სულფატურ-მაგნიუმ-კალციუმ-ნატრიუმ წყლად. იგი ხასიათდება სტაბილურობით და დროის მიხედვით ცვლილებას არ განიცდის. წყალში ნაპოვნია აგრეთვე მიკროელემენტები: იოდი, ბრომი, მაგნიუმი, ლითიუმი, თუთია, სტრონციუმი, სპილენძი, რომელთა რიცხვი მცირეა, მაგრამ ინჰალაციისას მისი მნიშვნელობა კიდევ უფრო მატულობს, აქედან გამოდინარე წყალტუბოს წყლის უნიკალურობა და რადონის მოქმედების მექანიზმის დადგენა ძალზედ აქტუალურია და მოითხოვს მნიშვნელოვან შესწავლას(140).

თავი III. კვლევის მასალა და მეთოდები

კვლევა წარიმართა ორ ეტაპად. პირველ ეტაპი მოიცავდა ექსპერიმენტულ კვლევას ვირთაგვებზე, ხოლო მეორე ეტაპი მოიცავდა კლინიკურ კვლევას ადამიანებზე.

ექსპერიმენტი ჩატარდა ვისტარის მამრ ვირთაგვებზე, რომლებიც მოთავსებული იყვნენ სტანდარტული პოლიპროპილენის გალიებში (სამი ვირთაგვა/გალიაში) 12-საათიანი /12-საათიანი სინათლის/სიბნელის ციკლის ქვეშ და გარემოს ტემპერატურაზე 22-25°C. შდტ2 ინდუცირებული იყო Zhang et al-ის 2008 და Liu et al. 2013 მეთოდის მიხედვით. აღნიშნული მეთოდი შერჩეულ იქნა რადგან იძლევა შდტ2 ის პათოგენეზთან ყველაზე მიახლოებულ მოდელს და შდტ2-ის დროს გრელინის შესასწავლად ჩატარებულ კლინიკურ კვლევებში აღნიშნული მოდელი ჩვენამდე არ იყო გამოყენებული.

ცხოველები ორ ჯგუფად დაიყო: საკონტროლო (N=11) და ექსპერიმენტული ჯგუფი (N=33). საკონტროლო ჯგუფში იყვნენ ცხოველები ნორმალური წონით.

საკონტროლო ჯგუფის და ექსპერიმენტული ჯგუფის ვირთაგვები ნორმალური წონით იკვებებოდნენ სტანდარტული საკვებით, რომლის საერთო კალორიული ღირებულება შეადგენდა 20 კჯ/კგ (5% ცხიმი, 52% ნახშირწყლები, 20% ცილა), ხოლო გარკვეულ რაოდენობას ექსპერიმენტულ ჯგუფის ვირთაგვებისა მიეცათ მაღალციმიანი კვების რეჟიმი (HFD) ჯამური კვალური ღირებულებით 40 კჯ/კგ (20% ცხიმი, 45% ნახშირწყლები, 22% ცილა). ორივე ჯგუფს გაუგრძელდა აღნიშნული კვების რეჟიმი 8 კვირის განმავლობაში. მეოთხე კვირის დასაწყისში, ცხოველები ექსპერიმენტული ჯგუფიდან დაყოფილ იქნა ს სამ ქვეჯგუფად წონის მიხედვით, ნორმალური წონის ჯგუფი (I ჯგუფი), ჭარბწონიან ჯგუფი (II ჯგუფი) და სიმსუქნის ჯგუფი (III ჯგუფი). ექსპერიმენტის დასაწყისში ყველა ვირთაგვაში (საკონტროლო და ექსპერიმენტული ჯგუფი) გრელინის დონე შემოწმდა Rat Desacyl Ghrelin (dGHRL) ELISA ნაკრების გამოყენებით, რომელიც დაფუძნებულია სენდვიჩის ფერმენტთან დაკავშირებულ იმუნო-სორბენტულ ანალიზის ტექნოლოგიაზე.

ოთხი კვირის განმავლობაში, ექსპერიმენტულ ჯგუფის ვირთაგვებს ჩაუტარდათ ინტრეპერიტონეალური ინექცია (IP) სტრეპტოზოტოცინით (STZ). STZ-ის მრავალჯერადი დაბალი დოზა (30 მგ/კგ IP ყოველკვირეული ინტერვალით 2 კვირის განმავლობაში) შეყვანილ იქნა თითოეულ ვირთაგვასთან ინტრეპერიტონეალურად, რამაც გამოიწვია ჭეშმარიტი ჰიპერგლიკემია მაღალ ცხიმოვანი კვებაზე მყოფ ვირთაგვებში ძალიან სწრაფად. მაღალციმიანობის მქონე კვება STZ-ის მრავალჯერად დაბალი დოზებით (30 მგ/კგ, ორჯერ ინექცია 1 კვირიანი ინტერვალით) ინექციასთან ერთად მიჩნეულ იქნა მაქსიმალურად მიახლოებულად ფიზიოლოგიურ პროცესებთან და საკმარისად შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის მოდელის შესაქმნელად (141).

ექსპერიმენტული ჯგუფის ნორმალური წონის ქვეჯგუფში სტანდარტული კვების რეჟიმი გაგრძელდა STZ-ის მრავალჯერადი დაბალი დოზებით ინექციის შემდეგაც (30 მგ/კგ, ორჯერ ინექცია 1 კვირიანი ინტერვალით). სისხლში გლუკოზის

დონის განსაზღვრა განხორციელდა გლუკომეტრის საშუალებით (Optium Xceed (Abbott, CSHA)). STZ-ის პირველი ინექციიდან ოთხი კვირის შემდეგ, ყველა ვირთაგვას სისხლში განისაზღვრა უზმოდ გლუკოზის დონე. ვირთაგვები რომელთა უზმოდ გლუკოზის მაჩვენებლით >14 მმოლ/ლ, მიჩნეულ იქნა შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის მქონედ. ნორმალური წონის მქონე ექსპერიმენტული ჯგუფის ვირთაგვებში, რომლებსაც უზმოდ გლუკოზის დონე აღინიშნა >14 მმოლ/ლ-ზე, გაუგრძელდათ სტანდარტული კვება, კვებითი ღირებულებით 20 კჯ/კგ (5% ცხიმი, 52% ნახშირწყლები. 20% ცილა).

ყველა ვირთაგვა თბილისის ივანე ბერიტაშვილის ექსპერიმენტული ბიომედიცინის ცენტრიდან წაყვანილ იქნა წყალტუბოს სამკურნალო და სარეაბილიტაციო ბალნეოლოგიურ ცენტრში (ბალნეორესორტი წყალტუბო) .

ექსპერიმენტულ ჯგუფის ვირთაგვები მოთავსდნენ წყალტუბოს მინერალური წყლის საუნაში, სადაც ჩაუტარდათ რადონის შემცველი წყალტუბოს მინერალური წყლით ინჰალაცია. წყლის ტემპერატურა იყო 36°C , ტენიანობა 90%, რადონის კონცენტრაცია 37 Bq/m³.

ცხოველთა საკონტროლო ჯგუფი მოთავსდა იმავე პირობებში, მაგრამ წყალში რადონის კონცენტრაციის გარეშე. არცერთ ცხოველს ექსპერიმენტული ჯგუფიდან ($n=33$) ან საკონტროლო ჯგუფიდან ($n=11$) არ ჰქონია ფიზიკური შეხება მინერალურ წყალთან, ისინი მხოლოდ წყლის ორთქლის ინჰალაციას ექვემდებარებოდნენ. ინჰალაცია ხდებოდა ცხვირით, 7-10 წუთის განმავლობაში, დღეში ერთხელ, მაღალი ტენიანობის პირობებში (დაახლოებით 90%). ექსპერიმენტულ ჯგუფის ყველა ქვეჯგუფში გლიკემიის მაღალი ციფრების გამო, ინჰალაციის დღეების რაოდენობა გაიზარდა 10 დღემდე. ინჰალაციის პროცედურის შემდეგ ვირთაგვები მოთავსებულ იქნა ვივარიუმში და გაუგრძელდათ კვების რეჟიმი უცვლელად და მიეწოდებოდათ წყალი სტანდარტულად. ექსპერიმენტული ჯგუფის და საკონტროლო ჯგუფის ვირთაგვები წყალტუბოდან ჩამოყვანილ იქნა თბილისში, ივანე ბერიტაშვილის

სახელობის ექსპერიმენტულ ბიომედიცინის ცენტრში, სადაც ვირთაგვების სისხლის ანალიზი ჩატარდა არა მხოლოდ ინჰალაციიდან 10 დღის შემდეგ, არამედ სამი და ექვსი თვის შემდეგაც. გლუკოზის დონე შემოწმებული იყო ელექტროქიმიური მეთოდით, პორტატული გლიკომეტრის გამოყენებით (Optium Xceed (Abbott, CSHA)).

გრელინის დონე შემოწმებული იყო Rat Desacyl Ghrelin (dGHRL) ELISA ნაკრების გამოყენებით, რომელიც დაფუძნებულია სენდვიჩის ფერმენტთან დაკავშირებულ იმუნო-სორბენტული ანალიზის ტექნოლოგიაზე.

რაც შეეხება კვლევის მეორე ეტაპს, როგორც უკვე აღინიშნა ის ჩატარდა ადამიანებზე. კვლევაში ჩართულ იქნა 30 პირი საკვლევი ჯგუფიდან შდტ2-ით ენდოკრინოლოგიის ეროვნული ინსტიტუტის ბაზიდან და 10 ჯანმრთელი მოხალისე საკონტროლო ჯგუფიდან. შესწავლილი იქნა შემდეგი ჯგუფები: 10 ჯანმრთელი საკონტროლო ჯგუფიდან (5 მამაკაცი და 5 ქალი; სხეულის მასის საშუალო ინდექსი (BMI)- $22,7 \pm 0,4$ კგ/მ²); 10 პაციენტი შდტ2-ით და ნორმალური წონით ან/და ჭარბი წონით (3 კაცი და 7 ქალი; BMI $24,9 \pm 1,9$ კგ/მ²); 10 პაციენტი შდტ2-ით და I ხარისხის სიმსუქნით (5 მამაკაცი და 5 ქალი; BMI- $32,9 \pm$ კგ/მ²); და 10 პაციენტი შდტ2-ით და II ხარისხის სიმსუქნით (4 მამაკაცი და 6 ქალი; BMI- $36,9 \pm 1,8$ კგ/მ²). დიაბეტიან პაციენტებს შორის ყველა იმყოფებოდა დიეტოთერაპიის რეჟიმზე, რეგულარულად ვარჯიშობდა (3 ჯერ კვირაში 1 სთ-ის განმავლობაში) და მედიკამენტოზური მკურნალობის კურსი უტარდებოდათ ორალური ანტიჰიპერგლიკემიური საშუალებებით. ყველა სუბიექტი იყო კლინიკურად სტაბილური შეფასების დროს და არ ჰქონდათ დიაგნოსტირებული კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის რომელიმე დაავადება ან ფუნქციური დარღვა, არ აღენიშნებოდათ კახექსიური მდგომარეობა გამოწვეული ავთისებიანი სიმსივნით, ასევე არ აღენიშნებოდათ ფარისებრი ჯირკვლის დაავადება, ღვიძლის დაავადება ან რაიმე ტიპის ინფექციური დაავადება. კვლევიდან გამორიცხვის კრიტერიუმს

წარმოადგენდა თირკმლის დისფუნქცია ($eGFR < 90\text{მლ/წთ}/1.73\text{მ}^2$) და გულ-სისხლძარღვთა სისტემის მწვავე დაავადებება.

პროტოკოლები

სისხლი შეგროვდა დილით, 08:00 საათზე ღამის მშვიერი ინტერვალის შემდეგ. პლაზმაში HbA1c დონე და ლიპიდური ცვლა გაზომილი გაზომილ იქნა BioSystems ABL 80 FLEX, BIO-RAD, HUMAN ანალიზატორის გამოყენებით.

გრელინის დონე შემოწმდა ადამიანის გრელინის ELISA ნაკრების გამოყენებით, რომელიც დაფუძნებულია სენდვიჩის ფერმენტთან დაკავშირებულ იმუნო-სორბენტული ანალიზის ტექნოლოგიაზე და რაოდენობრივად განსაზღვრავს ადამიანის გრელინს შრატში და პლაზმაში.

სტატისტიკური ანალიზები

მონაცემთა ჯგუფები შეადარეს ANOVA ტესტის გამოყენებით. 0.05-ზე ნაკლები P მნიშვნელობა ჩათვლილი იყო სტატისტიკურად მნიშვნელოვანად.

თავი IV. გრელინის რაოდენობრივი ცვლილებები სტრუქტოზოტოცინით ინდუცირებული შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის მქონე ექსპერიმენტულ ცხოველებში

გრელინი არის 28 ამინომჟავის შემცველი პეპტიდი, რომელიც ძირითადად გამოიყოფა კუჭში და ასტიმულირებს მადას და ზრდის ჰორმონის (GH) გამოყოფას. სახელწოდება გრელინი ეფუძნება "ghre" სიტყვის ფესვს პროტო-ინდოევროპულ ენებში, რაც ნიშნავს "იზრდება" GH-ის გამოყოფის სტიმულირების უნარზე მითითებით. 1976 წელს ბაუერსმა და თანამშრომლებმა აღმოაჩინეს ოპიოიდური პეპტიდური წარმოებულები, რომლებიც არ ავლენდნენ რაიმე ოპიოიდურ აქტივობას, მაგრამ ჰქონდათ სუსტი GH-გათავისუფლების აქტივობა და მოიხსენიებდნენ როგორც GH-ს სეკრეტოგოგები (GHS). GHS-ები მოქმედებენ ჰიპოფიზსა და

ჰიპოთალამუსზე GH-ის გამოყოფისთვის, არა GH-გათავისუფლების ჰორმონის რეცეპტორის (GHRH-R) მეშვეობით, არამედ რეცეპტორის, GHS-R-ის მეშვეობით. სინთეზური GHS და GHS-R მიუთითებდნენ, რომ უცნობი ენდოგენური ლიგანდი GHS-R-სთვის უნდა არსებობდეს. 1999 წლის დეკემბერში კოჯიმა და სხვ. პირველებმა განაცალკევეს და გამყვეს გრელინი ვირთაგვის კუჭიდან, როგორც GHS-R-ის ენდოგენური ლიგანდი (30).

მისი სტრუქტურიდან გამომდინარე, ის არის პეპტიდების მოტილინის ოჯახის წარმომადგენელი. პერიფერიულად ან ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში შეყვანისას გრელინი ასტიმულირებს ზრდის ჰორმონის სეკრეციას, ზრდის საკვების მიღებას და იწვევს წონის მატებას (125). კუჭის მიერ გამომუშავებული გრელინის დონე იზრდება შიმშილის პერიოდში ან იმ პირობებში, რომლებიც დაკავშირებულია ენერჯის უარყოფით ბალანსთან, როგორცაა შიმშილი ან ანორექსია. ამის საპირისპიროდ, გრელინის დონე დაბალია ჭამის შემდეგ ან ჰიპერგლიკემიის დროს (26,28). არსებობს მზარდი მტკიცებულება, რომ გრელინი თამაშობს ცენტრალურ როლს საკვების მიღებისა და ენერჯის ჰომეოსტაზის ნეიროჰორმონალურ რეგულირებაში(30).

გრელინი აფერხებს ინსულინის გამოყოფას ვირთაგვებში და ადამიანებში. ახლახან დადასტურდა, რომ ჯანმრთელ ადამიანებში გრელინი თრგუნავს ინსულინის სეკრეციას და ზრდის სისხლში გლუკოზას ინტრავენური გლუკოზის ტოლერანტობის ტესტი დროს (GTT). საპირისპიროდ, თავებში ჩატარებულმა GTT აჩვენა, რომ ინსულინის პასუხები საგრძნობლად გაძლიერდა და იყო პლაზმური გლუკოზის შემცირება GHS-R ანტაგონისტის ერთდროული ინექციის შემდეგ (40,55).

სისხლის პლაზმაში გრელინის დონე მცირდება ჭამის შემდეგ. გრელინის დონის კვებით გამოწვეული დაქვეითება დარღვეულია სუბიექტებში შდტ 2-ით , რაც ვარაუდობს, რომ მოცირკულირე გრელინის დაქვეითებულმა დათრგუნვამ საკვების მიღების დროს შეიძლება ნაწილობრივ გამოიწვიოს გლუკოზის ცვლის დარღვევა, ასევე წონის მუდმივი მატება (67) .

უმეტესობა პუბლიკაციების მიხედვით, რომლებიც ეხება გრელინისა და ინსულინრეზისტენტობას და/ან დიაბეტურ მდგომარეობას შორის კავშირს, შესაძლოა არსებობდეს კორელაცია გრელინსა და ინსულინრეზისტენტობას და/ან შაქრიან დიაბეტს შორის. არსებობს მზარდი მტკიცებულება, რომელიც მიუთითებს გრელინის დამთრგუნველ როლზე პანკრეასის კუნძულებიდან ინსულინის სეკრეციაზე. ცოტა ხნის წინ Tong et al. -ის მიხედვით (2010) გამოითქვა ვარაუდი, რომ მოციკულირე გრელინი თრგუნავს გლუკოზა-მასტიმულირებულ ინსულინის სეკრეციას და არღვევს გლუკოზისადმი ტოლერანტობას ჯანმრთელ სუბიექტებში. მათმა აღმოჩენებმა გაზარდა ვარაუდი, რომ ენდოგენურ გრელინს აქვს როლი ინსულინის ფიზიოლოგიურ სეკრეციაში და რომ გრელინის ანტაგონისტებს შეუძლიათ გააუმჯობესონ ბეტა უჯრედების ფუნქცია (58,67).

ყველა ზემოთხსენებულიდან გამომდინარე ჩატარებული კლინიკური კვლევის მიზანი იყო გრელინის კონცენტრაციის იდენტიფიცირება ექსპერიმენტულ ცხოველებში T2DM და წონის სხვადასხვა ხარისხით, საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით

ცხოველთა მოვლა და ტიპი 2 დიაბეტის მქონე ვირთხების მოდელის ინდუქცია

ექსპერიმენტი ჩატარდა ვისტარის მამრ ვირთხებზე, რომლებიც მოთავსებული იყვნენ სტანდარტული პოლიპროპილენის გალიებში (სამი ვირთხაგვა/გალიაში) 12-საათიანი /12-საათიანი სინათლის/სიბნელის ციკლის ქვეშ და გარემოს ტემპერატურაზე 22-25°C. შდტ2 ინდუცირებული იყო Zhang et al-ის 2008 და Liu et al. 2013 მეთოდის მიხედვით. აღნიშნული მეთოდი შერჩეულ იქნა რადგან იძლევა შდტ2 ის პათოგენეზთან ყველაზე მიახლოებულ მოდელს და შდტ2-ის დროს გრელინის შესასწავლად ჩატარებულ კლინიკურ კვლევებში აღნიშნული მოდელი ჩვენამდე არ იყო გამოყენებული.

ცხოველები ორ ჯგუფად დაიყო: საკონტროლო (N=11) და ექსპერიმენტული ჯგუფი (N=33). საკონტროლო ჯგუფში იყვნენ ცხოველები ნორმალური წონით.

საკონტროლო ჯგუფის და ექსპერიმენტული ჯგუფის ვირთაგვები ნორმალური წონით იკვებებოდნენ სტანდარტული საკვებით, რომლის საერთო კალორიული ღირებულება შეადგენდა 20 კჯ/კგ (5% ცხიმი, 52% ნახშირწყლები, 20% ცილა), ხოლო გარკვეულ რაოდენობას ექსპერიმენტულ ჯგუფის ვირთაგვების მიეცათ მაღალციმიანი კვების რეჟიმი (HFD) ჯამური კვალური ღირებულებით 40 კჯ/კგ (20% ცხიმი, 45% ნახშირწყლები, 22% ცილა). ორივე ჯგუფს გაუგრძელდა აღნიშნული კვების რეჟიმი 8 კვირის განმავლობაში. მეოთხე კვირის დასაწყისში, ცხოველები ექსპერიმენტული ჯგუფიდან დაყოფილ იქნა სამ ქვეჯგუფად წონის მიხედვით, ნორმალური წონის ჯგუფი (I ჯგუფი), ჭარბწონიან ჯგუფი (II ჯგუფი) და სიმსუქნის ჯგუფი (III ჯგუფი). ექსპერიმენტის დასაწყისში ყველა ვირთაგვაში (საკონტროლო და ექსპერიმენტული ჯგუფი) გრელინის დონე შემოწმდა Rat Desacyl Ghrelin (dGhrel) ELISA ნაკრების გამოყენებით, რომელიც დაფუძნებულია სენდვიჩის ფერმენტთან დაკავშირებულ იმუნო-სორბენტულ ანალიზის ტექნოლოგიაზე.

ოთხი კვირის განმავლობაში, ექსპერიმენტულ ჯგუფის ვირთაგვებს ჩაუტარდათ ინტრეპერიტონეალური ინექცია (IP) სტრეპტოზოტოცინით (STZ). STZ-ის მრავალჯერადი დაბალი დოზა (30 მგ/კგ IP ყოველკვირეული ინტერვალით 2 კვირის განმავლობაში) შეყვანილ იქნა თითოეულ ვირთაგვასთან ინტრეპერიტონეალურად, რამაც გამოიწვია ჭეშმარიტი ჰიპერგლიკემია მაღალ ცხიმიან კვებაზე მყოფ ვირთაგვებში ძალიან სწრაფად. მაღალციმიანობის მქონე კვება STZ-ის მრავალჯერად დაბალი დოზებით (30 მგ/კგ, ორჯერ ინექცია 1 კვირიანი ინტერვალით) ინექციასთან ერთად მიჩნეულ იქნა მაქსიმალურად მიახლოებულად ფიზიოლოგიურ პროცესებთან და საკმარისად შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის მოდელის შესაქმნელად (141).

ექსპერიმენტული ჯგუფის ნორმალური წონის ქვეჯგუფში სტანდარტული კვების რეჟიმი გაგრძელდა STZ-ის მრავალჯერადი დაბალი დოზებით ინექციის შემდეგაც (30 მგ/კგ, ორჯერ ინექცია 1 კვირიანი ინტერვალით). სისხლში გლუკოზის დონის განსაზღვრა განხორციელდა გლუკომეტრის საშუალებით (Optium Xceed (Abbott, CSHA)). STZ-ის პირველი ინექციიდან ოთხი კვირის შემდეგ, ყველა ვირთაგვას სისხლში განისაზღვრა უზმოდ გლუკოზის დონე. ვირთაგვები რომელთა უზმოდ გლუკოზის მაჩვენებლით >14 მმოლ/ლ, მიჩნეულ იქნა შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის მქონედ. ნორმალური წონის მქონე ექსპერიმენტული ჯგუფის ვირთაგვებში, რომლებსაც უზმოდ გლუკოზის დონე აღინიშნა >14 მმოლ/ლ-ზე, გაუგრძელდათ სტანდარტული კვება, კვებითი ღირებულებით 20 კკ/კგ (5% ცხიმი, 52% ნახშირწყლები. 20% ცილა).

აღნიშნული კვლევის დროს გრელინის დონე განსაზღვრულ იქნა ექსპერიმენტის დასაწყისში და სტრეპტოზოტოცინის ინექციების შემდეგ. გლუკოზის დონე გაზომილი იქნა მხოლოდ სტრეპტოზოტოცინის ინექციის შემდეგ.

გრელინის დონე უფრო მაღალი იყო ნორმალური წონის ვირთაგვებში, სიმსუქნის და ჭარბი წონის ვირთაგვებთან შედარებით (ცხრილი N6).

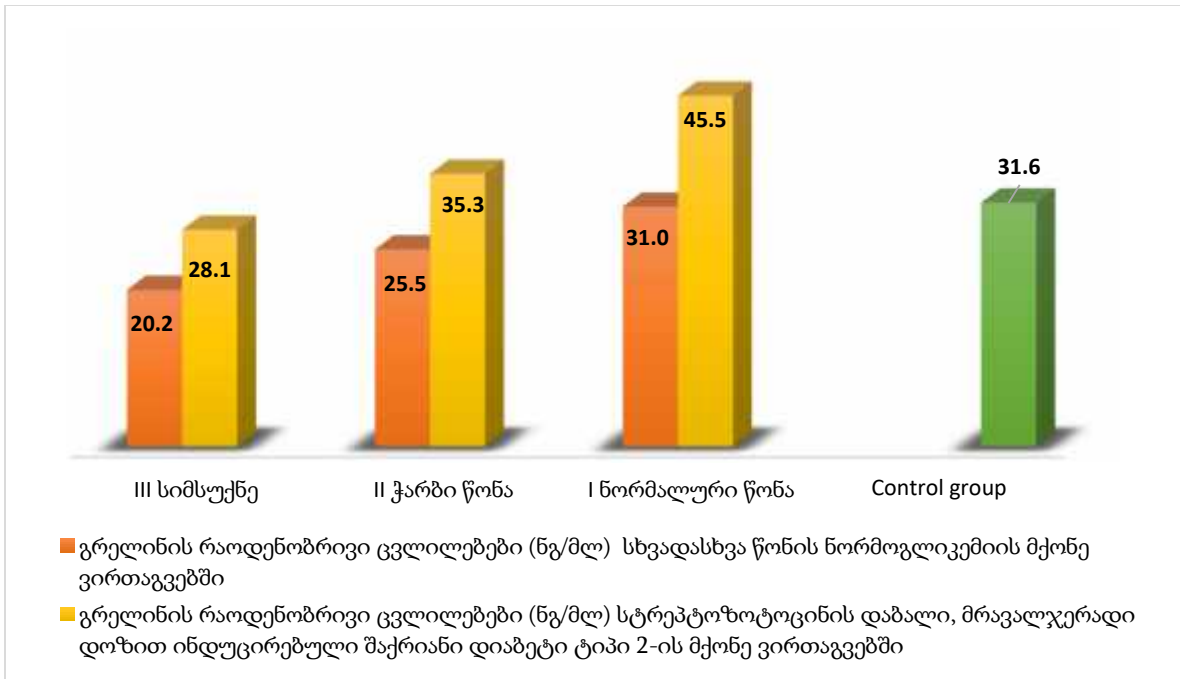
ცხრილი N7.

გრელინის რაოდენობრივი ცვლილებები (ნგ/მლ) სხვადასხვა წონის ნორმოგლიკემიის მქონე ვირთაგვებში - კონტროლი	
სიმსუქნე	20.25±1.5936
ჭარბი წონა	25.51±0.8905
ნორმალური წონა	31.05±0.9933
საკონტროლო	31.58±0.8471

<p>გრელინის რაოდენობრივი ცვლილებები (ნგ/მლ) სტრუქტოზოტოცინის დაბალი, მრავალჯერადი დოზით ინდუცირებული შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის მქონე ვირთაგვებში</p>	
სიმსუქნე	28.05±1.026
ჭარბი წონა	35.33±1.3123
ნორმალური წონა	45.5±1.4636
საკონტროლო	31.58±0.8471

ექსპერიმენტულ ჯგუფში, სტრუქტოზოტოცინის მრავალჯერადი, დაბალი დოზებით ინექციის (30 მგ/კგ- ორჯერ) შემდეგ გრელინის დონე პროპორციულად გაიზარდა სამივე ჯგუფში. (ცხრილი N6, დიაგრამა N1)

დიაგრამა N1.



ექსპერიმენტულ ჯგუფში, სტრუპტოზოტოცინის მრავალჯერადი დაბალი დოზებით ინექციის შემდეგ (30 მგ/კგ- ორჯერ) ცხოველთა სამივე ქვეჯგუფში შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ით (ცხრილი N7) გლუკოზის დონე უფრო მაღალი იყო მსუქან ვირთაგვებში ჭარბწონიანი და ნორმალური წონის ვირთაგვებთან შედარებით.

ცხრილი N8. გლუკოზის დონე ვირთაგვებში სტრუპტოზოტოცინის მრავალჯერადი დაბალი დოზებით ინექციის შემდეგ (30 მგ/კგ- ორჯერ)

	ექსპერიმენტული ჯგუფი-სტრუპტოზოტოცინის	საკონტროლო ჯგუფი
--	--	------------------

	მრავალჯერადი, დაბალი დოზებით (30 მგ/კგ-ორჯერ) ინდუცირებული შაქრიანი დიაბეტი ტიპი2	
სიმსუქნე	18.84±0.36**	4.93±0.36
ჭარბი წონა	17.84±0.3**	4.93±0.36
ნორმალური წონა	15.65±0.43**	4.93±0.36

ექსპერიმენტის დასაწყისში ვირთაგვებში T2DM-ის გარეშე, გრელინის დონე უფრო მაღალი იყო ნორმალური წონის მქონე ვირთაგვებში, ვიდრე სიმსუქნით და ჭარბი წონით, თუმცა სტრეპტოზოტოცინის ინექციის შემდეგ (30 მგ/კგ- ორჯერ), გრელინის დონე გაიზარდა პროპორციულად სამივე ჯგუფში.

როგორც ბოლო კვლევებიდან ცნობილია, ფიზიოლოგიურ პირობებში გრელინი აფერხებს ინსულინის სეკრეციას. შდტ 2-ის დროს ყველა ჯგუფში პროპორციულად იმატებს გრელინის დონე. შესაბამისად, შაქრიანი დიაბეტის დროს გრელინის დონის მატება კიდევ უფრო ამცირებს ენდოგენური ინსულინის სეკრეციას, რაც იწვევს გლუკოზის დონის მატებას და აუარესებს დაავადების გამოსავალს. აღნიშნული კვლევის შედეგი ადასტურებს გრელინის დამთრგუნველ ეფექტს ინსულინის სეკრეციაზე შდტ 2-ის დროს .

თავი V. დაბალი დოზით რადონოთერაპიის ზეგავლენა გრელინის და გლუკოზის დონეზე სტრეპტოზოტოცინით ინდუცირებული შაქრიანი დიაბეტი ტიპი2-ის მქონე ექსპერიმენტულ ცხოველებში

შდტ2-ის სწრაფად მზარდმა სტატისტიკურმა მონაცემებმა ასევე მისი გართულებების რისკის ზრდამ შესძინა აქტუალობა უწყვეტად გაგრძელდეს დაავადების ახალი რისკ ფაქტორების ძიება, რომელიც ბოლომდე შესწავლილი არ არის. ამ კუთხით ენერგეტიკული ბალანსის მარეგულირებელი ჰორმონები განსაკუთრებულ ინტერესს იწვევს, როგორც მეტაბოლური სინდრომისა და შდტ2-ის პოტენციური რისკ-ფაქტორები. გრელინი მიეკუთვნება ორექსიგნულ პოლიპეპტიდს, რომელიც გამომუშავდება კუჭში და იწვევს ზრდის ჰორმონის მასეკრეტირებელი რეცეპტორი გააქტიურებას. ასევე ვარაუდობენ რომ, მას შეუძლია ზეგავლენა მოახდინოს გლუკოზისა და ინსულინის მეტაბოლიზმი, არტერიული წნევის დონეზე, ადიპოგენეზსა და სხვადასხვა ანთებითი პროცესებზე. თუმცა ყველა ზემოთქმულის საფუძველს იძლევა, მხოლოდ ექსპერიმენტულ ცხოველებზე ჩატარებული კვლევები(57).

გრელინი , როგორც უკვე არინიშნა ძირითადად გამოიყოფა კუჭში და ასტიმულირებს მადას და ზრდის ჰორმონის (GH) გამოყოფას (30).

მისი სტრუქტურიდან გამომდინარე, ის არის პეპტიდების მოტილინის ოჯახის წარმომადგენელი. პერიფერიულად ან ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში შეყვანისას გრელინი ასტიმულირებს ზრდის ჰორმონის სეკრეციას, ზრდის საკვების მიღებას და იწვევს წონის მატებას (110,112). კუჭის მიერ გამომუშავებული გრელინის დონე იზრდება შიმშილის პერიოდში ან იმ პირობებში, რომლებიც დაკავშირებულია ენერჯის უარყოფით ბალანსთან, როგორცაა შიმშილი ან ანორექსია. ამის საპირისპიროდ, გრელინის დონე დაბალია ჭამის შემდეგ ან ჰიპერგლიკემიის დროს (105,110). არსებობს მზარდი მტკიცებულება, რომ გრელინი თამაშობს ცენტრალურ როლს საკვების მიღებისა და ენერჯის ჰომეოსტაზის ნეიროჰორმონალურ რეგულირებაში.

გრელინი აფერხებს ინსულინის გამოყოფას ვირთაგვებში და ადამიანებში. ახლახან დადასტურდა, რომ ჯანმრთელ ადამიანებში გრელინი თრგუნავს

ინსულინის სეკრეციას და ზრდის სისხლში გლუკოზას ინტრავენური გლუკოზის ტოლერანტობის ტესტი დროს (GTT). საპირისპიროდ, თავგებში ჩატარებულმა GTT აჩვენა, რომ ინსულინის პასუხები საგრძნობლად გაძლიერდა და იყო პლაზმური გლუკოზის შემცირება GHS-R ანტაგონისტის ერთდროული ინექციის შემდეგ (110,105).

სისხლის პლაზმაში გრელინის დონე მცირდება ჭამის შემდეგ. გრელინის დონის კვებით გამოწვეული დაქვეითება დარღვეულია შდტ 2-ით დაავადებულ სუბიექტებში, რაც ვარაუდობს, რომ მოცირკულირე გრელინის დაქვეითებულმა დათრგუნვამ საკვების მიღების დროს შეიძლება ნაწილობრივ გამოიწვიოს გლუკოზის ცვლის დარღვევა (110).

კვლევის მიზანი იყო არა მხოლოდ გრელინსა და გლუკოზის დონეს შორის კორელაციის განსაზღვრა სტრუქტოროტოცინით ინდუცირებული შდტ2-ით ვირთავებში, არამედ არამედიკამენტოზური გლუკოზის დონეზე მოქმედი ფაქტორის პოვნა. კვლევის მიზანს ასევე წარმოადგენდა გლუკოზის დონის ცვლილებაზე გრელინის რაოდენობრივი ცვლილებების განსაზღვრა.

ბოლო წლებში მსოფლიოში გაჩნდა ინტერესი ბუნებრივი სუბსტრატების (ტრადიციული მედიცინის) და მათი თანამედროვე სამეცნიერო-პრაქტიკული კონტექსტის შესწავლისადმი. ასეთი მეთოდები ხასიათდება ნაკლები გვერდითი მოვლენებით და შესაბამისად, ქრონიკული მოხმარება ნაკლებად საზიანოა ადამიანისთვის. ამ კატეგორიას მიეკუთვნება საქართველოში წყალტუბოს მინერალური წყლები.

საქართველოში ფართოდაა ცნობილი წყალტუბოს მინერალური წყალი, რომელიც დიდი დებეტისაა და ითვლება ქლორიდ-ჰიდროკარბონატულ-სულფატურ-მაგნიუმ-კალციუმ-ნატრიუმ შემცველ წყლად. იგი ხასიათდება სტაბილურობით და დროის მიხედვით არ განიცდის ცვლილებას. წყალტუბოს წყლის რადიოაქტიურობა დაახლოებით 37 ბკ/მ³-ია, რაც დასაშვებ ზღვარზე

მნიშვნელოვნად დაბალია. წყლის გაზურ ბუმტუკებში რადონის შემცველობა შედარებით მეტია, თუმცა, ესეც არ სცილდება ადამიანისთვის დასაშვებ ზღვრულ ნორმებს. წყალტუბოს წყალში ასევე აღმოჩენილია ისეთი მიკროელემენტები, როგორცაა იოდი, ბრომი, მაგნიუმი, ლითიუმი, თუთია, სტრონციუმი და სპილენძი. წყალტუბოს წყალი საკმაოდ ეფექტურად გამოიყენება ტკივილგამაყუჩებელი თერაპიის მიზნით, პერიფერიული სისტემის მწვავე და ქრონიკული ანთებითი პროცესების სამკურნალოდ, თავის ტვინის, კუჭქვეშა ჯირკვლის უჯრედების აღდგენითი პროცესების, ბაქტერიული თუ ვირუსული დაავადებების შემდგომი მდგომარეობების, დეპრესიისა და ქცევითი დარღვევების შემთხვევებში. დღემდე სრულყოფილად არ არის შესწავლილი წყალტუბოს მინერალური წყლის ეფექტურობა შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის დროს(138) .

თუმცა რადონის შემცველი წყალტუბოს მინერალური წყალი გამოიყენება ინჰალაციის სახით, რომელიც ხელს უწყობს უჯრედების სწრაფ აღდგენას პანკრეასში, ასევე ააქტიურებს ჰორმონულ ცვლას და წარმართავს ჰორმეზისის პროცესს(139).

შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის სამკურნალო კურსი ვირთაგვებზე უკვე ჩატარებული კვლევების მიხედვით, მოიცავს ყოველდღიურ 10 წუთიან ინჰალაციებს, 8-12 დღის განმავლობაში. მკურნალობის მაქსიმალური ეფექტი შეიმჩნევა ინჰალაციების დასრულებიდან ერთი თვის შემდეგ, ხოლო მკურნალობის შედეგად მიღწეული რემისია ნარჩუნდება ერთი წლის მანძილზე. მკურნალობის აღნიშნული მეთოდის სრულიად უსაფრთხოა. 10 წუთიანი ინჰალაციის განმავლობაში ექსპერიმენტული ცხოველი ჩაისუნთქავს 37-ბკ/მ^3 , ხოლო ადამიანი ჩაისუნთქავს მაქსიმუმ 41-ბკ/მ^3 -ის პროპორციულ რადონის რაოდენობას (ადამიანისთვის ზღვრული ნორმაა 100 ბკ/მ^3), ხოლო ინჰალაციიდან 3 საათის შემდეგ ორგანიზმში რადონის არანაირი კვალი არ რჩება(140).

წყალტუბოს წყლის ინჰალაციები უკუნაჩვენებია მწველებისთვის, ონკოლოგიური პაციენტებისთვის, ბავშვებისთვის (18 წლამდე) და ხანში შესული (60 წელზე მეტი ასაკის) პირებისთვის(138).

უკანასკნელ წლებში გაჩნდა პუბლიკაციები, რომლებიც უარყოფს რადონოთერაპიით გამოწვეულ დასხივების მცირე დოზების კანცეროგენურ მოქმედებას და პირიქით, მიიჩნევა რომ ამ დოზას ახასიათებს ე.წ. „ჰორმეზისი“, ამიტომ ჩვენი ინტერესის სფეროს ასევე წარმოადგენს რადონის ჰორმეზისის მოქმედების მექანიზმის დადგენა (140). რადონს აქვთ ძირითადად α -გამოსხივება, რის გამოც მკურნალობა რადონის წყლებით ეწოდება ალფა თერაპია. წყალტუბოს მინერალური წყლების რადიაქტიურობა ვარირებს 1ნკი/ლ, დაახლოებით 37 ბკ/მ³ (138,139). ეს ძალიან მცირე, ხოლო გაზურ ბუმტუკებში რადონის შემცველობა მეტია, ამიტომ ინჰალაციის დროს ეფექტურობა მატულობს,.

წყალტუბოს მინერალური წყალი ითვლება ქლორიდ-ჰიდროკარბონატულ-სულფატურ-მაგნიუმ-კალციუმ-ნატრიუმ წყლად. იგი ხასიათდება სტაბილურობით და დროის მიხედვით ცვლილებას არ განიცდის. წყალში ნაპოვნია აგრეთვე მიკროელემენტები: იოდი, ბრომი, მაგნიუმი, ლითიუმი, თუთია, სტრონციუმი, სპილენძი, რომელთა რიცხვი მცირეა, მაგრამ ინჰალაციისას მისი მნიშვნელობა კიდევ უფრო მატულობს, აქედან გამოდინარე წყალტუბოს წყლის უნიკალურობა და რადონის მოქმედების მექანიზმის დადგენა ძალზედ აქტუალურია და მოითხოვს მნიშვნელოვან შესწავლას(140).

როგორც უკვე აღინიშნა კვლევის მიზანი იყო არა მხოლოდ გრელინსა და გლუკოზის დონეს შორის კორელაციის განსაზღვრა სტრეპროზოტოცინით ინდუცირებული შდტ2-ით ვირთაგვებში, არამედ სწორედ წყალტუბოს მინერალურ წყალში არსებული რადონის ინჰალაციის გავლენის იდენტიფიცირება გრელინისა და გლუკოზის დონეებზე ექსპერიმენტულ ცხოველებში შდტ2-ით. კვლევის მიზანს

ასევე წარმოადგენდა გლუკოზის დონის ცვლილებაზე გრელინის რაოდენობრივი ცვლილებების თავისებურებების განსაზღვრა.

ცხოველთა მოვლა და ტიპი 2 დიაბეტის მქონე ვირთხების მოდელის ინდუქცია

ექსპერიმენტი ჩატარდა ვისტარის მამრ ვირთხებზე, რომლებიც მოთავსებული იყვნენ სტანდარტული პოლიპროპილენის გალიებში (სამი ვირთხვა/გალიაში) 12-საათიანი /12-საათიანი სინათლის/სიბნელის ციკლის ქვეშ და გარემოს ტემპერატურაზე 22-25°C. შდტ2 ინდუცირებული იყო Zhang et al-ის 2008 და Liu et al. 2013 მეთოდის მიხედვით. აღნიშნული მეთოდი შერჩეულ იქნა რადგან იძლევა შდტ2 ის პათოგენეზთან ყველაზე მიახლოებულ მოდელს და შდტ2-ის დროს გრელინის შესასწავლად ჩატარებულ კლინიკურ კვლევებში აღნიშნული მოდელი ჩვენამდე არ იყო გამოყენებული.

ცხოველები ორ ჯგუფად დაიყო: საკონტროლო (N=11) და ექსპერიმენტული ჯგუფი (N=33). საკონტროლო ჯგუფში იყვნენ ცხოველები ნორმალური წონით.

საკონტროლო ჯგუფის და ექსპერიმენტული ჯგუფის ვირთხები ნორმალური წონით იკვებებოდნენ სტანდარტული საკვებით, რომლის საერთო კალორიული ღირებულება შეადგენდა 20 კკ/კგ (5% ცხიმი, 52% ნახშირწყლები, 20% ცილა), ხოლო გარკვეულ რაოდენობას ექსპერიმენტულ ჯგუფის ვირთხებისა მიეცათ მაღალცხიმიანი კვების რეჟიმი (HFD) ჯამური კვალური ღირებულებით 40 კკ/კგ (20% ცხიმი, 45% ნახშირწყლები, 22% ცილა). ორივე ჯგუფს გაუგრძელდა აღნიშნული კვების რეჟიმი 8 კვირის განმავლობაში. მეოთხე კვირის დასაწყისში, ცხოველები ექსპერიმენტული ჯგუფიდან დაყოფილ იქნა ს სამ ქვეჯგუფად წონის მიხედვით, ნორმალური წონის ჯგუფი (I ჯგუფი), ჭარბწონიან ჯგუფი (II ჯგუფი) და სიმსუქნის ჯგუფი (III ჯგუფი). ექსპერიმენტის დასაწყისში ყველა ვირთხვაში (საკონტროლო და ექსპერიმენტული ჯგუფი) გრელინის დონე შემოწმდა Rat Desacyl

Ghrelin (dGHRL) ELISA ნაკრების გამოყენებით, რომელიც დაფუძნებულია სენდვიჩის ფერმენტთან დაკავშირებულ იმუნო-სორბენტულ ანალიზის ტექნოლოგიაზე.

ოთხი კვირის განმავლობაში, ექსპერიმენტულ ჯგუფის ვირთაგვებს ჩაუტარდათ ინტრეპერიტონეალური ინექცია (IP) სტრეპტოზოტოცინით (STZ). STZ-ის მრავალჯერადი დაბალი დოზა (30 მგ/კგ IP ყოველკვირეული ინტერვალით 2 კვირის განმავლობაში) შეყვანილ იქნა თითოეულ ვირთაგვასთან ინტრეპერიტონეალურად, რამაც გამოიწვია ქრონიკული ჰიპერგლიკემია მაღალ ცხიმოვან კვებაზე მყოფ ვირთაგვებში ძალიან სწრაფად. მაღალცხიმოვანობის მქონე კვება STZ-ის მრავალჯერად დაბალი დოზებით (30 მგ/კგ, ორჯერ ინექცია 1 კვირიანი ინტერვალით) ინექციასთან ერთად მიჩნეულ იქნა მაქსიმალურად მიახლოებულად ფიზიოლოგიურ პროცესებთან და საკმარისად შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის მოდელის შესაქმნელად (141).

ექსპერიმენტული ჯგუფის ნორმალური წონის ქვეჯგუფში სტანდარტული კვების რეჟიმი გაგრძელდა STZ-ის მრავალჯერადი დაბალი დოზებით ინექციის შემდეგაც (30 მგ/კგ, ორჯერ ინექცია 1 კვირიანი ინტერვალით). სისხლში გლუკოზის დონის განსაზღვრა განხორციელდა გლუკომეტრის საშუალებით (Optium Xceed (Abbott, CSHA)). STZ-ის პირველი ინექციიდან ოთხი კვირის შემდეგ, ყველა ვირთაგვას სისხლში განისაზღვრა უზმოდ გლუკოზის დონე. ვირთაგვები რომელთა უზმოდ გლუკოზის მაჩვენებლით >14 მმოლ/ლ, მიჩნეულ იქნა შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის მქონედ. ნორმალური წონის მქონე ექსპერიმენტული ჯგუფის ვირთაგვებში, რომლებსაც უზმოდ გლუკოზის დონე აღინიშნა >14 მმოლ/ლ-ზე, გაუგრძელდათ სტანდარტული კვება, კვებითი ღირებულებით 20 კკ/კგ (5% ცხიმი, 52% ნახშირწყლები, 20% ცილა).

ყველა ვირთაგვა თბილისის ივანე ბერიტაშვილის ექსპერიმენტული ბიომედიცინის ცენტრიდან წაყვანილ იქნა წყალტუბოს სამკურნალო და სარეაბილიტაციო ბალნეოლოგიურ ცენტრში (ბალნეორესორტი წყალტუბო).

ექსპერიმენტულ ჯგუფის ვირთაგვები მოთავსდნენ წყალტუბოს მინერალური წყლის საუნაში, სადაც ჩაუტარდათ რადონის შემცველი წყალტუბოს მინერალური წყლით ინჰალაცია. წყლის ტემპერატურა იყო 36 °C, ტენიანობა 90%, რადონის კონცენტრაცია 37 Bq/m³.

ცხოველთა საკონტროლო ჯგუფი მოთავსდა იმავე პირობებში, მაგრამ წყალში რადონის კონცენტრაციის გარეშე. არცერთ ცხოველს ექსპერიმენტული ჯგუფიდან (n=33) ან საკონტროლო ჯგუფიდან (n=11) არ ჰქონია ფიზიკური შეხება მინერალურ წყალთან, ისინი მხოლოდ წყლის ორთქლის ინჰალაციას ექვემდებარებოდნენ. ინჰალაცია ხდებოდა ცხვირით, 7-10 წუთის განმავლობაში, დღეში ერთხელ, მაღალი ტენიანობის პირობებში (დაახლოებით 90%). ექსპერიმენტულ ჯგუფის ყველა ქვეჯგუფში გლიკემიის მაღალი ციფრების გამო, ინჰალაციის დღეების რაოდენობა გაიზარდა 10 დღემდე. ინჰალაციის პროცედურის შემდეგ ვირთაგვები მოთავსებულ იქნა ვივარიუმში და გაგუგრძელდათ კვების რეჟიმი უცვლელად და მიეწოდებოდათ წყალი სტანდარტულად. ექსპერიმენტული ჯგუფის და საკონტროლო ჯგუფის ვირთაგვები წყალტუბოდან ჩამოყვანილ იქნა თბილისში, ივანე ბერიტაშვილის სახელობის ექსპერიმენტულ ბიომედიცინის ცენტრში, სადაც ვირთაგვების სისხლის ანალიზი ჩატარდა არა მხოლოდ ინჰალაციიდან 10 დღის შემდეგ, არამედ სამი და ექვსი თვის შემდეგაც. გლუკოზის დონე შემოწმებული იყო ელექტროქიმიური მეთოდით, პორტატული გლიკომეტრის გამოყენებით (Optium Xceed (Abbott, CSHA)).

გრელინის დონე შემოწმებული იყო Rat Desacyl Ghrelin (dGHRL) ELISA ნაკრების გამოყენებით, რომელიც დაფუძნებულია სენდვიჩის ფერმენტთან დაკავშირებულ იმუნო-სორბენტული ანალიზის ტექნოლოგიაზე.

გრელინის დონე უფრო მაღალი იყო ნორმალური წონის ვირთაგვებში სიმსუქნითა და ჭარბი წონის მქონე ვირთაგვებთან შედარებით (დიაგრამა N2, ცხრილი N8). ექსპერიმენტულ ჯგუფში, სტრუპტოზოტოცინის ინექციის

მრავალჯერადი დაბალი დოზების (30 მგ/კგ- ორჯერ) შემდეგ გრელინის დონე პროპორციულად გაიზარდა სამივე ჯგუფში. (დიაგრამა N2 , ცხრილი N8)

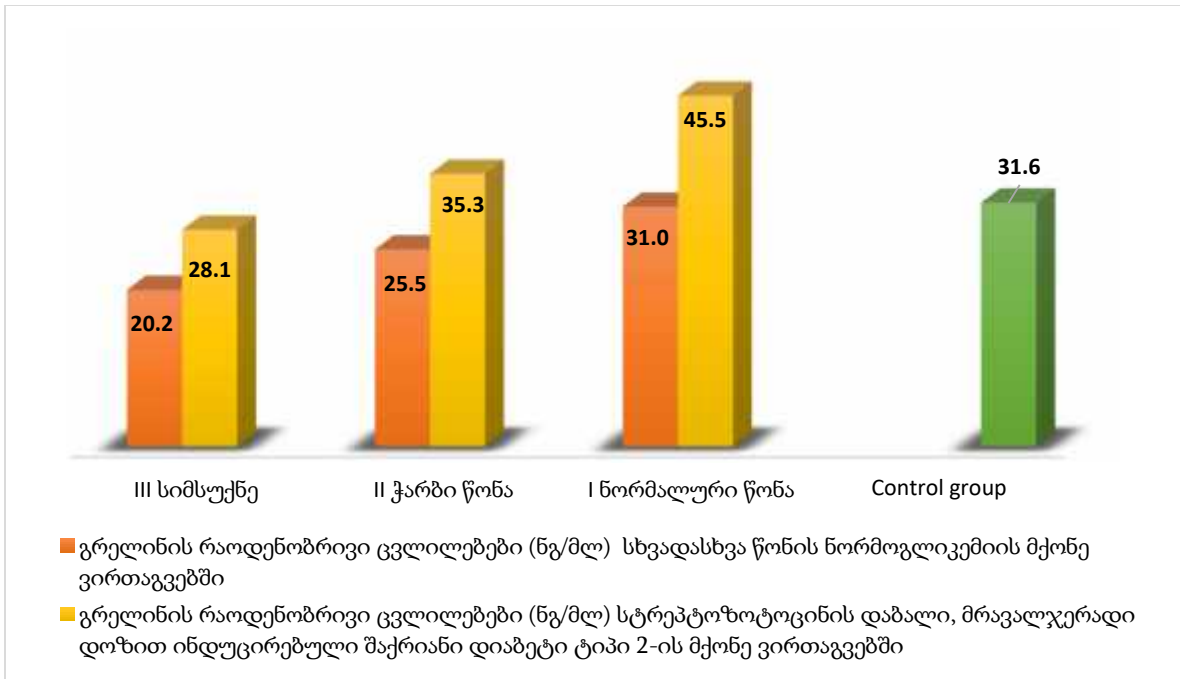
ცხრილი N9.

გრელინის რაოდენობრივი ცვლილებები (ნგ/მლ) სხვადასხვა წონის ნორმოგლიკემიის მქონე ვირთაგვებში		
III ჯგუფი (სიმსუქნე)	II ჯგუფი (ჭარბი წონა)	I ჯგუფი (ნორმალური წონა)
20.25±1.59	25.51±0.89	31.05±0.99
P<0,001	P<0,001	P<0,001

გრელინის რაოდენობრივი ცვლილებები (ნგ/მლ) სტრეპტოზოტოცინის დაბალი, მრავალჯერადი დოზით ინდუცირებული შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის მქონე ვირთაგვებში		
III ჯგუფი (სიმსუქნე)	II ჯგუფი (ჭარბი წონა)	I ჯგუფი (ნორმალური წონა)
28.05±1.03	35.33±1.31	45.5±1.46
P<0,001	P<0,001	P<0,001

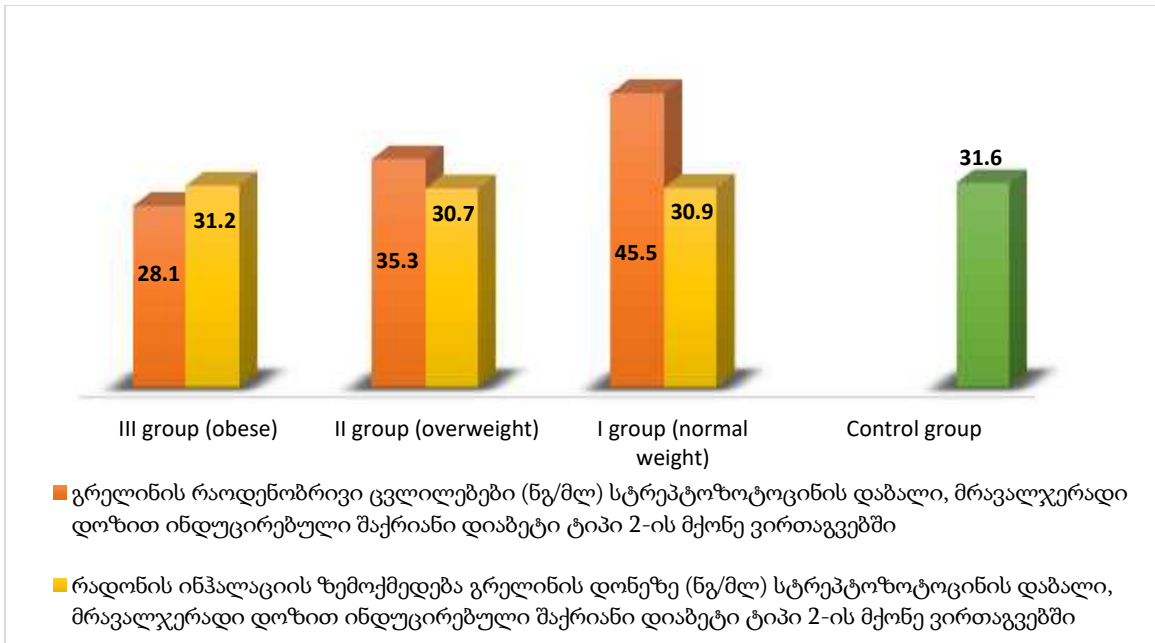
რადონის ინჰალაციის ზემოქმედება გრელინის დონეზე (ნგ/მლ) სტრეპტოზოტოცინის დაბალი, მრავალჯერადი დოზით ინდუცირებული შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის მქონე ვირთაგვებში		
III ჯგუფი (სიმსუქნე)	II ჯგუფი (ჭარბი წონა)	I ჯგუფი (ნორმალური წონა)
31.24±1.14	30.69±0.87	30.88±0.75

დიაგრამა N2.



გასაკვირია, რომ წყალტუბოს მინერალური წყლით რადონის ინჰალაციური თერაპიის შემდეგ, გრელინის დონის ნორმალიზება დაფიქსირდა ყველა ქვეჯგუფში და სხეულის განსხვავებული წონის მიუხედავად, დონეები იყო დაახლოებით იგივე და ძალიან ახლოს საკონტროლო ჯგუფის მაჩვენებლებთან (დიაგრამა N3).

დიაგრამა N3.



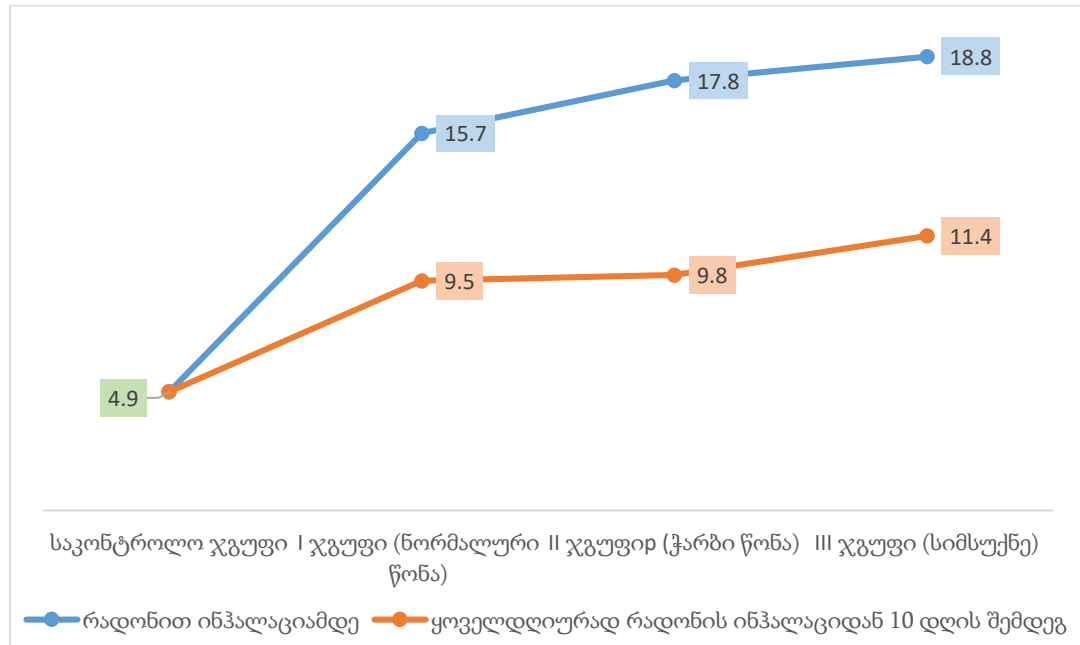
ექსპერიმენტულ ჯგუფში, სტრუპტოზოტოცინის მრავალჯერადი, დაბალი დოზებით ინექციის შემდეგ (30 მგ/კგ- ორჯერ) გლუკოზის დონე უფრო მაღალი იყო მსუქან ვირთაგვებში ჭარბწონიან და ნორმალური წონის მქონე ვირთაგვებთან შედარებით. გლუკოზის დონე გაკონტროლდა რადონით ინჰალაციის მე-5-ე და მე-10-ე დღეს (ცხრილი N9). ექსპერიმენტულ ჯგუფის ყველა ქვეჯგუფში გლუკოზის დონე შემცირდა რადონის ინჰალაციიდან 5 დღის შემდეგ და რადონის ინჰალაციიდან 10 დღის შემდეგ. (დიაგრამა N3).

ცხრილი N10.

	რადონის ინჰალაციამდე	რადონით ინჰალაცია V დღე	რადონით ინჰალაცია X დღე	საკონტროლო ჯგუფი
ჯგუფი III (სიმსუქნე)	18.84±0.36**	16.32±0.65**	11.4±0.73**	4.93±0.36
ჯგუფი II (ჭარბი წონა)	17.84±0.3**	15.72±0.9**	9.76±0.83**	4.93±0.36
ჯგუფი I (ნორმალური წონა)	15.65±0.43**	14.34±0.61**	9.53±0.62**	4.93±0.36

** P<0,001

დიაგრამა N4.



ექსპერიმენტული ჯგუფის ვირთაგვებთან სისხლში გლუკოზის დონე გაკონტროლდა არა მხოლოდ 5 და 10 დღიანი ინჰალაციის შემდეგ არამედ ინჰალაციიდან 3 თვის შემდეგაც, რამაც აჩვენა გლუკოზის სტაბილურად დაქვეითებული დონე.

წყალტუბოს მინერალური წყლის რადონით ინჰალაციის თერაპიის შემდეგ, გრელინის დონის ნორმალიზება დაფიქსირდა ექსპერიმენტულ ქვეჯგუფის ყველა ქვეჯგუფში მიუხედავად განსხვავებული წონისა და თითქმის უტოლდებოდა საკონტროლო ჯგუფის ვირთაგვების მაჩვენებლებს. ექსპერიმენტულ ჯგუფში გრელინის დონის ნორმალიზებას თან ახლდა გლიკემიის ნორმალიზება (სურათი N3).

შდტ2 წარმოადგენს მულტიფაქტორულ მეტაბოლური დაავადებას, რომელიც გამოწვეულია როგორც გენეტიკური, ასევე არაგენეტიკური გარემო ფაქტორებით. დღესდღეობით ცნობილია, რომ დაავადების პათოგენეზი მოიცავს არა მხოლოდ პანკრეასის ბეტა უჯრედების მიერ ინსულინის სეკრეციის შემცირებას, არამედ მთელ რიგ მეტაბოლურ დარღვევებს. შდტ2-ის მქონე პირებში ძალზედ მნიშვნელოვანია სიმსუქნით გამოწვეული ლიპოტოქსიურობის აღმოფხვრა, რაც უპირველეს ყოვლისა მიიღწევა წონის კლებით, მოგვიანებით კი ეს მნიშვნელოვნად აუმჯობესებს დიაბეტის შედეგს და ხელს უწყობს შდტ2-თან დაკავშირებული სხვადასხვა გართულებების თავიდან აცილებას.

მისი ორექსიგენური, ადიპოგენური და დიაბეტური მოქმედების გამო, გრელინი გახდა მიმზიდველი სამიზნე სიმსუქნისა და შდტ2-ის სამკურნალოდ.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა შდტ2-ის მქონე ექსპერიმენტულ ცხოველებში გრელინის რაოდენობრივი ცვლილების დადგენა საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით და წყალტუბოს მინერალური წყლის გამოყენებით რადონის ბალნეოთერაპიის ეფექტის შესწავლა გრელინისა და გლუკოზის მეტაბოლიზმზე. ექსპერიმენტის დასაწყისში, სუბიექტებში შდტ2-ის გარეშე გრელინის დონე უფრო

მაღალი იყო ნორმალური წონის შემთვევაში სიმსუქნესა და ჭარბ წონასთან შედარებით. სტრუქტოზოტოცინის მრავალჯერადი, დაბალი დოზებით ინექციის (30 მგ/კგ- ორჯერ) შემდეგ გრელინის დონე პროპორციულად გაიზარდა ყველა ქვეჯგუფში. ბოლო პერიოდში ჩატარებული რიგი კვლევებიდან ცნობილია, რომ გრელინი აფერხებს ინსულინის სეკრეციას და იმ სიტუაციაში, როდესაც შდტ2-ის დროს ისედაც დაქვეითებულია ორგანიზმის მგრძობელობა ინსულინისადმი ანუ ადგილი აქვს ინსულინრეზისტენტობას, გრელინის დონე იზრდება საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით თუმცა უკუპროპორციულია წონასთან მიმართებაში. შდტ2-ის დროს ექსპერიმენტულ ცხოველებში გრელინის გაზრდილი დონე სავარაუდოდ ამცირებს ენდოგენური ინსულინის ეფექტურობას, რაც კვლევით დადასტურდა, ექსპერიმენტულ ჯგუფსი გრელინის დონის მატებას თან ახლავდა გლუკოზის დონის მომატება. წყალტუბოს მინერალური წყლით რადონით ინჰალაციის შემდეგ, სისხლში გლუკოზის დონის ნორმალიზაციას თან ახლდა გრელინის დონის ნორმალიზება რომელიც გაუთანაბრდა საკონტროლო ჯგუფის მაჩვენებელს და არსანიშნავია, რომ გლუკოზის დაქვეითებული დონე შენარჩუნდა რადონით ინჰალაციური თერაპიის დასრულებიდან 3 თვის განმავლობაში.

ამრიგად, კვლევის მიხედვით შდტ2-ის და სიმსუქნის დროს, ირღვევა გრელინის ნორმალური სეკრეცია, რაც სავარაუდოდ თავის მხრივ თრგუნავს ენდოგენურ ინსულინის ეფექტურობას, უარყოფითად მოქმედებს გლუკოზის მეტაბოლიზმზე და ხელს უწყობს ჰიპერგლიკემიის განვითარებას. რადონოთერაპიის შემდეგ ექსპერიმენტულ ცხოველებში შდტ2-ით გრელინის დონის გათანაბრება ყველა ქვეჯგუფში საკონტროლო ჯგუფის გრელინის დონის მაჩვენებლებთან, რასაც თან ახლდა ჰიპერგლიკემიის შესამჩნევი დაქვეითება გვაფიქრებინებს, არა მხოლოდ გრელინის მნიშვნელოვან როლზე შდტ2-ის პათოგენეზში, არამედ აქტუალურს ხდის განხილულ იქნას წყალტუბოს მინერალური წყალი როგორც პოტენციური დამხმარე სამკურნალო საშუალება შდტ2-ისა და სიმსუქნის დროს.

აღნიშნული კვლევის შედეგები გვაძლევს სტიმულს, გავაგრძელოთ მომავალი კვლევები, რათა შევისწავლოთ უფრო სპეციფიკური ნეიროქიმიური მექანიზმები, რომლებიც მონაწილეობენ რადონის ჰორმონის პროცესებში და დადებითად მოქმედებს შდტ2-ის დროს გლუკოზისა და გრელინის დონეზე და შესაბამისად შდტ2-ის გამოსავალზე.

თავი VI. გრელინის რადენობრივი ცვლილებები ადამიანებში შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ით და სიმსუქნით

გრელინი არის 28 ამინომჟავისაგან შემდგარი პეპტიდი, რომელიც ძირითადად გამოიყოფა კუჭში და ასტიმულირებს მადას და ზრდის ჰორმონის (GH) გამოყოფას. გრელინის GH-გათავისუფლების ეფექტი ხდება გრელინის პირდაპირი ზემოქმედებით ჰიპოფიზის სომატოტროფულ უჯრედებზე, სინერგიული ეფექტით ზრდის ჰორმონის რილიზინგ ჰორმონთან (GHRH) და ვაგალური აფერენტების სტიმულირებით (131,132). მაღალი დოზებით გრელინმა შეიძლება ასევე გაააქტიუროს პროლაქტინის, კორტიკოტროპინის და კორტიზოლის სეკრეცია ადამიანებში (122,123,124).

გრელინი არის ერთადერთი ცნობილი ორექსიგენური პეპტიდი, რომლის უზმოდ მატება და ჭამის შემდეგ მისი კონცენტრაციის დაქვეითებამ განაპირობა მოსაზრება, რომ გრელინი წარმოადგენს "შიმშილის" ჰორმონს, რომელიც პასუხისმგებელია კვების დაწყებაზე. გრელინი მონაწილეობს საკვების მიღების მოკლევადიან რეგულირებაში და სხეულის წონის გრძელვადიან რეგულირებაში ცხიმების უტილიზაციის შემცირებით (113). გრელინის მოქმედება კვებაზე გაშუალებულია ზრდის ჰორმონის რეცეპტორ 1a-ს მიერ (GHS-R1a), რაც დასტურდება მისი ორექსიგენური ეფექტის ნაკლებობით GHS-R დაბლოკილ თავგებში. GHS-R1a

ძალიან გამოხატულია ჰიპოთალამუსის უჯრედებში, რომლებიც არეგულირებენ კვებას და სხეულის წონის ჰომეოსტაზს (123,124).

ვირთაგვებში ვაგალური აფერენტულ ნეირონებზე გრელინის რეცეპტორების აღმოჩენა გვაფიქრებინებს, რომ გრელინის სიგნალები კუჭიდან ტვინში გადაეცემა ცდომილი ნერვის მეშვეობით (131).

დიდი ძალისხმევა მიმართულია ენდოგენური გრელინის სისტემის გავლენის შესწავლად სხეულის წონაზე, ადიპოგენეზზე და ენერჯის ჰომეოსტაზზე. მიუხედავად იმისა, რომ ენდოგენური გრელინის მოქმედება ზოგიერთ ამ პროცესზე ბუნდოვანია, მისი გლუკორეგულაციური მოქმედებებზე მოსაზრება წარმოიშვა, ისეთი დარღვეული მეტაბოლური პირობების დროს, როგორცაა შაქრიანი დიაბეტი. შიმშილის დროს გრელინის მაღალი კონცენტრაციის პირობებში სისხლში გლუკოზის დონის მატების ხელშეწყობა სასარგებლოა შიმშილის მსგავსი პირობების დროს, იცავს ორგანიზმს, რომ სიცოცხლისთვის საშიშ დონემდე არ მოხდეს გლუკოზის დონის დაქვეითება. თუმცა, არნიშნული პროცესი ერთი შეხედვით შესაზლოა საზიანო უნდა იყოს სიმსუქნის და შდტ2-ის დროს და ხელი შეუწყოს ჰიპერგლიკემიის პროგრესირებას.

მღრღნელებზე ჩატარებულმა ზოგიერთმა კვლევამ აჩვენა ეგზოგენურად შეყვანილი გრელინის შედეგად გლუკოზის დონის მატება (126). გრელინის დონის მატება ასევე აუარესებს გლუკოზისადმი ტოლერანტობას მღრღნელებში, ხოლო ზრდის ჰორმონის სეკრეტაგოგის რეცეპტორის (GHSR) ან გრელინ ო-აცილ ტრანსფერაზას (GOAT) ანტაგონისტების მიღება ამცირებს სისხლში უზმოზე გლუკოზის დონეს და აუმჯობესებს გლუკოზისადმი ტოლერანტობას თაგვებში(70,78,79) .

ექსპერიმენტულ ცხოველებზე ჩატარებული რიგი კვლევების მიხედვით, კალორიების შეზღუდვა ზრდის პლაზმის გრელინის დონეს, ხოლო საკვების მიღება იწვევს პლაზმის გრელინის სწრაფ ვარდნას ჯანმრთელი ვირთაგვების მოდელებში.

ინდივიდუალური დიეტური მაკრონუტრიენტების პერორალური მიღებას, მათ შორის გლუკოზა, ამინომჟავები და ცხიმოვანი მჟავები, როგორც კომბინაციაში ასევე იზოლირებულად, შეუძლია დათრგუნოს პლაზმური გრელინის დონე (110,111,112).

პარენტერალური ან პერორალური გზით შეყვანილი გლუკოზა იწვევს პლაზმის გრელინის სწრაფ და ღრმა დაქვეითებას, როგორც ადამიანებში, ასევე ვირთაგვებში (104,105,106).

ჯანმრთელ პირებში გლუკოზის შეყვანით გრელინის დონის დათრგუნვა სავარაუდოდ გამოწვეულია რამდენიმე ფაქტორით, რომლებიც შესაძლოა მოიცავდეს მოიცავს გრელინის სეკრეციის პირდაპირ დათრგუნვას გლუკოზის მიერ, ასევე შესაძლოა გაშუალებული იყოს შეყვანილი გლუკოზის მიერ ინსულინსა და გლუკაგონის დონეზე ზემოქმედებით. გრელინის ზუსტი უჯრედული მექანიზმები, რომელიც პასუხისმგებელია გრელინის სეკრეციის ცვლილებაზე, გაურკვეველია.

ექსპერიმენტული შედეგები იძლევა ვარაუდის საშუალებას იმის თაობაზე, რომ ინსულინს შეუძლია გლუკოზისგან დამოუკიდებლად იმოქმედოს და გავლენა მოახდინოს პლაზმის გრელინის და/ან გრელინის სეკრეციაზე. ასევე, ინსულინის ბოლუსურმა ინექციამ ჰიპერინსულინემიის გამოწვევის მიზნით დათრგუნა პლაზმური გრელინი ძღრღნელებში, როგორც ჰიპოგლიკემიის ასევე ნორმოგლიკემიის დროს (115,117). ინსულინს შეუძლია შეაფერხოს გრელინის სეკრეცია ვირთაგვის კუჭის ლორწოვანის უჯრედების პირველადი კულტურებიდან, როდესაც გლუკოზის კონცენტრაცია კულტურულ გარემოში არის ჰიპოგლიკემიურ ან ნორმოგლიკემიურ დიაპაზონში (118,119).

რამდენიმე კვლევის მიხედვით უზმოდ გრელინის პლაზმური გრელინის დონის მატება წარმოებს ნაწლავის L-უჯრედებში, რათა მოხდეს საკვები ნივთიერებებით გამოწვეული GLP-1 სეკრეციის გაძლიერების სტიმულირება (40).

გრელინით გამოწვეული GLP-1 სეკრეციის ზრდა აუმჯობესებს გლუკოზისადმი ტოლერანტობას თავგებში (110). აღნიშნული კვლევების მიხედვით, კვებით გამოწვეული GLP-1-ის დონის ზრდამ შესაძლოა შეამსუბუქოს გრელინის პოსტპრანდიალური მოქმედება პანკრეასის b-უჯრედებიდან ინსულინის სეკრეციის დათრგუნვაზე. უფრო ფართოდ, ეს კვლევები ვარაუდობენ, რომ გრელინის სისტემის მთლიანი ეფექტი გლუკოზის შემდგომი ცვლაზე განისაზღვრება რამდენიმე პოტენციური ფაქტორის კომპლექსური ურთიერთქმედებით, მათ შორის გრელინი და GLP-1, რომლებსაც აქვთ საპირისპირო მოქმედებები ინსულინის სეკრეციაზე, საკვების მიღებასა და კუჭის დაცლაზე (120).

დღეისათვის ასევე არსებობს ვარაუდი, რომ გრელინი მნიშვნელოვან როლს თამაშობს თეთრ ცხიმოვან ქსოვილში(WAT) ლიპიდების დაგროვების რეგულირებაში. მიუხედავად იმისა, რომ გრელინის სწრაფი ექსპრესი იწვევს GH-ს სეკრეციას, გრელინის გახანგრძლივებული ზემოქმედების ეფექტი არის ცხიმის მასის გაზრდა. ცნობილია, რომ გრელინი აძლიერებს ადიპოგენეზს, ზრდის ცხიმის შესანახი ფერმენტის აქტივობას, ზრდის ტრიგლიცერიდების შემცველობას და ამცირებს ცხიმების უტილიზაციას/ლიპოლიზს (121,122,123).

მტკიცებულებამ აჩვენა, რომ პერიფერიული გრელინის შეყვანა ზრდის თეთრი ცხიმოვანი ქსოვილის მასას სელექციური მუცლის - რეტროპერიტონეალური და ინგუინალური ლიპიდების ექსპორტის შემცირების გზით, ვიდრე თვით ლიპოლიზის შემცირებით. ამრიგად, ენერგეტიკული უკმარისობის პერიოდში გრელინმა შეიძლება თავიდან აიცილოს ლიპიდების დაკარგვა რეაქტიული ადიპოციტებიდან, რითაც დაუშვას დეპოს სპეციფიკური ენერგიის მარაგების გამოყენება. ასევე დადგინდა, რომ გრელინით გამოწვეული ლიპიდების დაგროვება არ არის სპეციფიკური თეთრი ცხიმოვანი ქსოვილისთვის, რადგან ეგზოგენური გრელინი საგრძნობლად ზრდიდა ლიპიდური წვეთების რაოდენობას ვირთავებში ღვიძლში, რაც განპირობებული იყო ჰეპატოციტებზე მისი რეცეპტორის პირდაპირი

გააქტიურებით, ხოლო გრელინის რეცეპტორების ანტაგონისტები ან გენის დელეცია მნიშვნელოვნად ამცირებს სიმსუქნესთან ასოცირებულ ღვიძლის სტეატოზს და ნოვო ლიპოგენეზის დათრგუნვით (123,124).

ვინაიდან ცხოველურ მოდელებზე ჩატარებულმა ექსპერიმენტებმა აჩვენა საინტერესო შედეგები და დაადასტურა გრელინის დონის ცვლილების ზეგავლენა მეტაბოლური პროცესების დროს, შდტ2-ით და სიმსუქნის სხვადასხვა ხარისხით დაავადებულ პაციენტებში გრელინის დონის განსაზღვრა და მისი კორელაციური კავშირების შესწავლა რამდენიმე მეტაბოლურ პარამეტრთან, მიჩნეულ იქნა კლინიკურად მნიშვნელოვანად.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა შდტ2-ის და სიმსუქნის მქონე ადამიანებში პლაზმური გრელინის კონცენტრაციის განსაზღვრა და სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი კორელაციური კავშირის გამოკვლევა პლაზმაში გრელინის დონესა და ისეთ მნიშვნელოვან მეტაბოლურ ფაქტორებს შორის როგორცაა ლიპიდური ცვლა, HbA1c და სხეულის მასის ინდექსი.

კვლევაში ჩართულ იქნა 30 პირი საკვლევი ჯგუფიდან შდტ2-ით ენდოკრინოლოგიის ეროვნული ინსტიტუტის ბაზიდან და 10 ჯანმრთელი მოხალისე საკონტროლო ჯგუფიდან. შესწავლილი იქნა შემდეგი ჯგუფები: 10 ჯანმრთელი საკონტროლო ჯგუფიდან (5 მამაკაცი და 5 ქალი; სხეულის მასის საშუალო ინდექსი (BMI)- $22,7 \pm 0,4$ კგ/მ²); 10 პაციენტი შდტ2-ით და ნორმალური წონით ან/და ჭარბი წონით (3 კაცი და 7 ქალი; BMI $24,9 \pm 1,9$ კგ/მ²); 10 პაციენტი შდტ2-ით და I ხარისხის სიმსუქნით (5 მამაკაცი და 5 ქალი; BMI- $32,9 \pm$ კგ/მ²); და 10 პაციენტი შდტ2-ით და II ხარისხის სიმსუქნით (4 მამაკაცი და 6 ქალი; BMI- $36,9 \pm 1,8$ კგ/მ²). დიაბეტიან პაციენტებს შორის ყველა იმყოფებოდა დიეტოთერაპიის რეჟიმზე, რეგულარულად ვარჯიშობდა (3 ჯერ კვირაში 1 სთ-ის განმავლობაში) და მედიკამენტოზური მკურნალობის კურსი უტარდებოდათ ორალური ანტიჰიპერგლიკემიური საშუალებებით. ყველა სუბიექტი იყო კლინიკურად

სტაბილური შეფასების დროს და არ ჰქონდათ დიაგნოსტირებული კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის რომელიმე დაავადება ან ფუნქციური დარღვა, არ აღენიშნებოდათ კახექსიური მდგომარეობა გამოწვეული ავთისებიანი სიმსივნით, ასევე არ აღენიშნებოდათ ფარისებრი ჯირკვლის დაავადება, ღვიძლის დაავადება ან რაიმე ტიპის ინფექციური დაავადება. კვლევიდან გამორიცხვის კრიტერიუმს წარმოადგენდა თირკმლის დისფუნქცია ($eGFR < 90\text{მლ/წთ}/1.73\text{მ}^2$) და გულ-სისხლძარღვთა სისტემის მწვავე დაავადებება.

პროტოკოლები

სისხლი შეგროვდა დილით , 08:00 საათზე ღამის მშვიერი ინტერვალის შემდეგ. პლაზმაში HbA1c დონე და ლიპიდური ცვლა გაზომილი გაზომილ იქნა BioSystems ABL 80 FLEX, BIO-RAD, HUMAN ანალიზატორის გამოყენებით.

გრელინის დონე შემოწმდა ადამიანის გრელინის ELISA ნაკრების გამოყენებით, რომელიც დაფუძნებულია სენდვიჩის ფერმენტთან დაკავშირებულ იმუნო-სორბენტული ანალიზის ტექნოლოგიაზე და რაოდენობრივად განსაზღვრავს ადამიანის გრელინს შრატში და პლაზმაში.

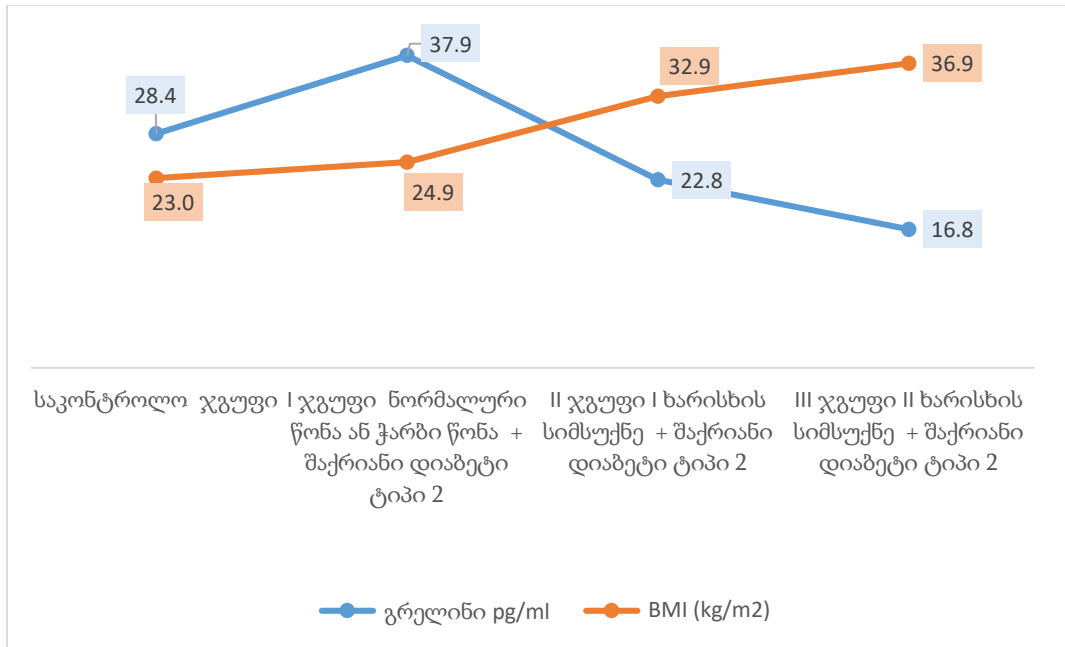
სტატისტიკური ანალიზები

მონაცემთა ჯგუფები შეადარეს ANOVA ტესტის გამოყენებით. 0.05-ზე ნაკლები P მნიშვნელობა ჩათვლილი იყო სტატისტიკურად მნიშვნელოვანად.

შედეგები

კვლევის შედეგად დაფიქსირდა სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი უარყოფითი კორელაციური კავშირი პლაზმაში გრელინის დონესა და BMI-ს შორის (დიაგრამა N5).

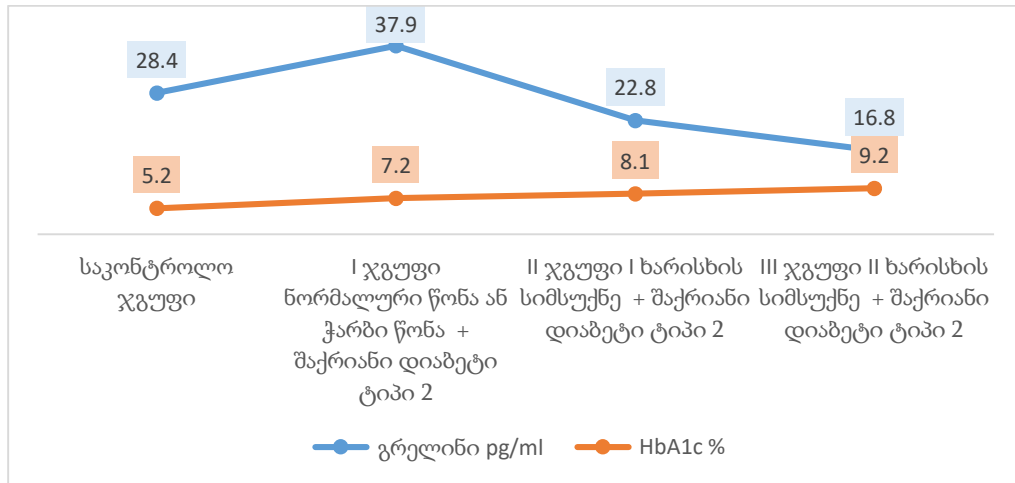
დიაგრამა N5.



საკვლევ ჯგუფში ჯგუფში გრელინის დონის შემცირებას თან ახლდა სხეულის მასის ინდექსის მატება საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით.

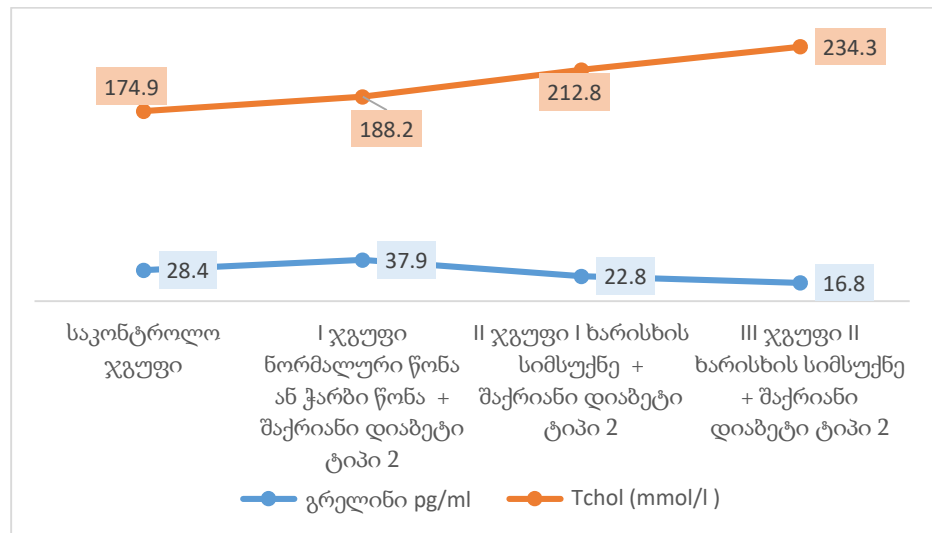
სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი უარყოფითი კორელაცია დაფიქსირდა საკვლევ ჯგუფში გრელინის დონესა და HbA1c-ს შორის. (ცხრილი 2.) HbA1c-ის დონის მატებას თან ახლდა პლაზმაში გრელინის კონცენტრაციის შემცირება. მაგრამ, გასაკვირია, რომ ნორმალური წონის ან ჭარბი წონის მქონე პაციენტებში შდტ2-ით, გრელინის დონე უფრო მაღალი იყო საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით (დიაგრამა N6).

დიაგრამა N6.



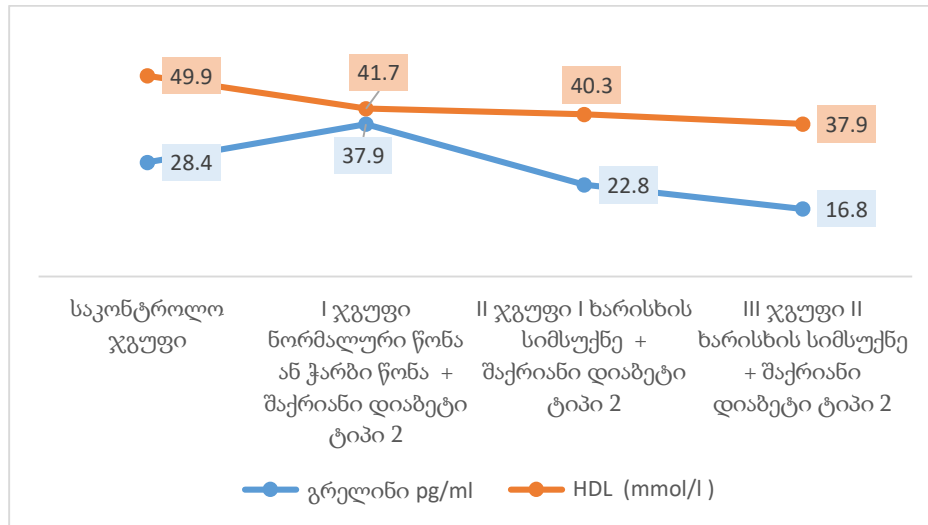
შაქრიანი დიაბეტით დაავადებულთა ყველა ქვეჯგუფში გრელინის დონის შემცირებას თან ახლდა საერთო ქოლესტერინის დონის მატება საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით (დიაგრამა N7).

დიაგრამა N7.



სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი დადებითი კორელაცია აღმოჩნდა გრელინის დონესა და HDL დონეებს შორის დიაბეტით დაავადებულთა ყველა ქვეჯგუფში საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით (დიაგრამა N8).

დიაგრამა N8.



კვლევამ აჩვენა, რომ პლაზმაში გრელინის კონცენტრაცია დაბალი იყო T2DM და სიმსუქნის მქონე პაციენტებში ნორმალური წონის საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით. კვლევის შედეგად დადასტურდა, რომ უზმოდ პლაზმური გრელინის დონის ცვლილება ექსპერიმენტული ჯგუფის პირებში კორელაციაშია HbA1c-ის პროცენტულ და უზმოზე საერთო ქოლესტერინის მაჩვენებლების ცვლილებასთან. ასევე დადგინდა, რომ უზმოზე პლაზმური გრელინის კონცენტრაცია საკვლევი ჯგუფის პირებში სტატისტიკურად სარწმუნო კორელაციაშია სხეულის მასის ინდექსთან. რადგან უკვე არსებული ექსპერიმენტული კვლევების მონაცემებზე დაყრდნობით არსებობს ვარაუდი, რომ ინსულინი შესაძლოა გლუკოზის დონისგან დამოუკიდებლად მოქმედებს პლაზმაში გრელინის სეკრეციაზე და რადგან შდტ2-ის და სიმსუქნის დროს შეინიშნება ჰიპერინსულინემია, სწორედ ეს არის სავარაუდო მიზეზი უზმოდ გრელინის დონის შემცირების საკვლევ ჯგუფში. თუმცა ჯერ კიდევ აქტუალურია და საჭიროებს დამატებით რიგ კვლევებს ზუსტი მექანიზმის დასადგენად, რომელითაც ინსულინის მოქმედებს გრელინის დონეზე და ასევე შესასწავლია არის თუ არა გრელინის

მასინთეზირებელ უჯრედებზე ინსულინის რეცეპტორი, რომლის მეშვეობითაც ინსულინს აქვს უნარი ზეგავლენა მოახდინოს გრელინის სეკრეციაზე.

შდტ2-ის დროს ინკრეტინების დონე, გლუკაგონის მსგავსი პეპტიდი-1 (GLP-1) და გლუკოზადამოკიდებული ინსულინოტროპული პოლიპეპტიდი (GIP) ხშირად დაქვეითებულია. შდტ2-ის დროს გრელინის შემცირებული კონცენტრაცია საკვლევ ჯგუფში შეიძლება დაკავშირებული იყოს GLP-1-ის დაქვეითებულ დონესთან, რადგან რამდენიმე ექსპერიმენტული კვლევით კვლევის მიხედვით მღრღნელებში პლაზმაში უზმოდ გრელინის ზრდა ასტიმულირებს GLP-1 სეკრეციას.

ვირთაგვებზე ჩატარებული ექსპერიმენტული კვლევების თანახმად, გრელინი შესაძლოა ასევე მონაწილეობდეს თეთრ ცხიმოვან ქსოვილში ადიპოგენეზსა და ლიპოლიზში. გრელინის უარყოფითი კორელაციის აღმოჩენა საერთო ქოლესტერინის დონესთან და გრელინის დადებითი კორელაცია HDL-თან იძლევა სტიმულს მომავალი კვლევების გასაგრძელებლად გრელინისა და ლიპიდების მეტაბოლიზმს შორის უფრო სპეციფიკური ბიოქიმიური მექანიზმების დასადგენად.

აღნიშნულ კვლევის დროს სისხლში ზრდის ჰორმონის (GH) დონე არ იყო გამოკვლეული, მაგრამ ბაზალური გრელინის კონცენტრაცია სავარაუდოდ კორელაციაშია ზრდის ჰორმონის დონესთან.

ზემოთხსენებული კლინიკური კვლევის შედეგად დადგინდა შდტ2-ით და სიმსუქნით დაავადებულ პაციენტებში კორელაციური კავშირი გრელინისა და გლუკოზის დონეს შორის კერძოდ გრელინის დონე იკლებდა ჰიპერგლიკემიის მატებასთან ერთად.

გრელინი სავარაუდოდ მონაწილეობს ბევრ ფიზიოლოგიურ პროცესში და რეგულირდება რამდენიმე ფაქტორით. გრელინის რეგულირების მექანიზმების გაგება მომავალში უზრუნველყოფს გრელინის, გრელინის მიმეტიკების, ინვერსიული აგონისტებისა და გრელინის ანტაგონისტების უკეთეს თერაპიულ

სარგებელს. ერთად აღებული, ეს შედეგები მიუთითებს, რომ შესაძლოა არსებობდეს სისტემა გრელინის წარმომქმნელ უჯრედებში, რომელიც მნიშვნელოვან გავლენას ახდენს მეტაბოლურ ცვლილებებზე შდტ2-ის და სიმსუქნის დროს.

თავი VIII. კვლევის შედეგები და მათი განხილვა

ზემოთხსენებული კვლევა პირველ რიგში მიზნად ისახავდა შექმნილიყო შდტ2-თან მაქსიმალურად მიახლოებული ექსპერიმენტული მოდელი, რომელშიც განისაზღვრებოდა გლუკოზის დონის ცვლილებასთან მიმართებაში გრელინის დონის ცვლილება. ჩვენთვის საინტერესო იყო გვენახა რამდენად იცვლებოდა გრელინის დონე შდტ2-ის დროს ჯანმრთელ პოპულაციასთან შედარებით და გლუკოზის დონის ცვლილება რა გავლენას ახდენდა გრელინის დონეზე. სწორედ ამ მიზნით შეირჩა მცირე დოზებით რადონოთერაპია, რომელიც მოიპოვება საქართველოს ტერიტორიაზე, კერძოდ წყალტუბოში, ბუნებრივ მინერალურ წყლებში.

ჩატარებული ექსპერიმენტული და კლინიკური კვლევებით დადასტურებული გრელინის ორექსიგენური, შესაძლო ადიპოგენური და დიაბეტური მოქმედების გამო, გრელინი წარმოადგენს მიზიდველ სამიზნეს სიმსუქნისა და შდტ2-ის სამკურნალოდ.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა შდტ2-ის მქონე ექსპერიმენტულ ცხოველებში გრელინის დონის განსაზღვრა და წყალტუბოს ბუნებრივი თერმული წყლების გამოყენებით, დაბალი დოზით რადონოთერაპიის გეგმის შესწავლა გრელინისა და გლუკოზის მეტაბოლიზმზე.

ექსპერიმენტის დასაწყისში, ექსპერიმენტული ცხოველების ჯგუფში შდტ2-ის ინდუცირებამდე, გრელინის დონე უფრო მაღალი იყო ნორმალური წონის ვირთაგვებში, სიმსუქნისა და ჭარბ წონის მქონე ვირთაგვებთან შედარებით. შესაბამისად, ჩვენი კვლევის პირველ ეტაპზე განმტკიცდა მოსაზრება, იმასთან

დაკავშირებით, რომ გრელინის დონე იკლებს სიმსუქნის დროს, თუმცა საინტერესო ზრდის დინამიკა დაფიქსირდა STZ-ით შდტ2 -ის ინდუცირების შემდეგ. ნორმალური წონის ვირთაგვებში შდტ2 -ის ინდუცირების შემდეგ, გრელინის დონემ გადააჭარბა საკონტროლო ჯგუფის ვირთაგვების მაჩვენებელს, ხოლო ჭარბი წონის და სიმსუქნის მქონე ვირთაგვებში შდტ2 -ის ინდუცირების შემდეგ, გრელინის დონე დაქვეითდა საკონტროლო ჯგუფის ვირთაგვებთან შედარებით, თუმცა აღემატებოდა სიმსუქნის დროს დაფიქსირებულ მაჩვენებელს. მაშასადამე, სიმსუქნის და ჭარბი წონის დროს შეინიშნა გრელინის დონის დაქვეითება ნორმალური სხეულის მასის მქონე ვირთაგვებთან შედარებით, თუმცა STZ-ით შდტ2-ის ინდუცირების შემდეგ, ყველა ექსპერიმენტული ჯგუფის ყველა ქვეჯგუფში გრელინის დონემ მოიმატა და საინტერესოა ის, რომ ექსპერიმენტული ჯგუფის ნორმალური წონის მქონე ვირთაგვების ქვეჯგუფში გრელინის დონე აღემატებოდა საკონტროლო ჯგუფის ვირთაგვების გრელინის დონეს. აქვე აღსანიშნავია, რომ გრელინის დონე პროპორციულად გაიზარდა ყველა ქვეჯგუფში. აღნიშნული მატება შესაძლოა იყოს კომპენსატორული, განვითარებული STZ-ით შდტ2-ის ინდუცირების შემდეგ, რომელიც კიდევ ერთხელ სძენს უდიდეს აქტუალობას გამოკვლეულ იქნას გრელინის კონკრეტული მოქმედების მექანიზმი, რომლითაც ის გავლენას ახდენს ნახშირწყლოვან ცვლაზე.

ბოლო პერიოდში ჩატარებული რიგი კვლევებიდან ცნობილია, რომ გრელინი აფერხებს ინსულინის სეკრეციას და შდტ2-ის დროს უკვე არსებული ინსულინრეზისტენტობის ფონზე გრელინის დონის მატება სავარაუდოდ კიდევ უფრო შეამცირებს ენდოგენური ინსულინის ეფექტურობას. ჩვენს კვლევაში ზემოთხსენებულს ადასტურებს ის ფაქტი, რომ გრელინის მატებას თან ახლავს გლუკოზის დონის ზრდა.

წყალტუბოს მინერალური წყლში არსებული რადონით ინჰალაციის შემდეგ, სისხლში გლუკოზის დონის ნორმალიზაციას თან ახლდა გრელინის დონის

ნორმალიზება. გრელინის დონე ექსპერიმენტულ ჯგუფში რადონოთერაპიის შემდეგ გაუთანაბრდა საკოტროლო ჯგუფის მაჩვენებელს.

აღსანიშნავია, რომ გლუკოზის დაქვეითებული დონე შენარჩუნდა 3 თვის განმავლობაში. გრელინის დონის განსაზღვრა ვირთაგვებში 3 თვის შემდეგ არ განხორციელებულა.

აღნიშნული კვლევის შედეგები გვაძლევს სტიმულს, გავაგრძელოთ კვლევები სიმსუქნისა და შდტ2-ის პათოგენეზში გრელინის როლის შესასწავლად. მნიშვნელოვანია განისაზღვროს სპეციფიკური ნეიროქიმიური მექანიზმები, რომლებიც მონაწილეობენ რადონის ჰორმონის პროცესებში და დადებითად მოქმედებენ შდტ2-ის დროს გლუკოზისა და გრელინის დონეზე, შესაბამისად შდტ2-ის გამოსავალზე.

ამრიგად, საშუალებას გვაძლევს მივიჩნიოთ წყალტუბოს მინერალური წყალი პოტენციურ, დამხმარე სამკურნალო საშუალებად შდტ2-ით დაავადებული სუბიექტებისთვის აღნიშნულის დასადასტურებლად გაგრძელდე სამეცნიერო კვლევები.

ჩვენს მიერ ადამიანებზე ჩატარებულმა კლინიკურმა კვლევამ აჩვენა, რომ შდტ2-ისა და სიმსუქნის მქონე პაციენტებში სისხლში გრელინის კონცენტრაციის შემცირება სხეულის მასის ინდექსის მატების უკუპროპორციულად.

ადამიანებზე ჩვენს მიერ ჩატარებული კლინიკური კვლევის შედეგებით დადასტურდება, რომ უზმოდ პლაზმური გრელინის დონის ცვლილება ექსპერიმენტული ჯგუფის პირებში კორელაციაშია HbA1c-ის პროცენტულ და უზმოდ საერთო ქოლესტერინის მაჩვენებლების ცვლილებასთან. ასევე დადგინდა, რომ უზმოდ პლაზმური გრელინის კონცენტრაცია საკვლევი ჯგუფის პირებში სტატისტიკურად სარწმუნო კორელაციაშია სხეულის მასის ინდექსთან. უკვე ჩატარებული ექსპერიმენტული კვლევების მონაცემებზე დაყრდნობით არსებობს

ვარაუდი, რომ ინსულინი შესაძლოა გლუკოზის დონისგან დამოუკიდებლად მოქმედებს პლაზმაში გრელინის სეკრეციაზე და რადგან შდტ2-ის და სიმსუქნის დროს შეინიშნება ჰიპერინსულინემია, სწორედ ეს არის სავარაუდო მიზეზი უზმოდ გრელინის დონის შემცირების საკვლევ ჯგუფში. თუმცა ჯერ კიდევ აქტუალურია და საჭიროებს დამატებით რიგ კვლევებს ზუსტი მექანიზმის დასადგენად, რომელითაც გაირკვევა მოქმედებს თუ არა გრელინი ინსულინის სეკრეციაზე ან პირიქით და ასევე შესასწავლია არის თუ არა გრელინის მასინთეზირებელ უჯრედებზე ინსულინის რეცეპტორი, თუ ზემოთხსენებული პროცესები მიმდინარეობს მხოლოდ პანკრეასის β უჯრედზე აღმოჩენილი გრელინის რეცეპტორების საშუალებით.

შდტ2-ის დროს ინკრეტინების დონე, კერძოდ, გლუკაგონის მსგავსი პეპტიდი-1 (GLP-1) და გლუკოზადამოკიდებული ინსულინოტროპული პოლიპეპტიდი (GIP) ხშირად დაქვეითებულია. შდტ2-ის დროს გრელინის შემცირებული კონცენტრაცია საკვლევ ჯგუფში შეიძლება დაკავშირებული იყოს GLP-1-ის დაქვეითებულ დონესთან, რადგან რამდენიმე ექსპერიმენტული კვლევის მიხედვით მღრღნელებში გრელინის პრეპრანდიალური ზრდა ასტიმულირებს GLP-1 სეკრეციას.

ვირთაგვებზე ჩატარებული ექსპერიმენტული კვლევების თანახმად, გრელინი შესაძლოა ასევე მონაწილეობდეს თეთრ ცხიმოვან ქსოვილში ადიპოგენეზსა და ლიპოლიზში. გრელინის უარყოფითი კორელაციის აღმოჩენა საერთო ქოლესტერინის დონესთან და გრელინის დადებითი კორელაცია HDL-თან იძლევა სტიმულს მომავალი კვლევების გასაგრძელებლად გრელინისა და ლიპიდების მეტაბოლიზმს შორის უფრო სპეციფიკური ბიოქიმიური მექანიზმების დასადგენად.

აღნიშნულ კვლევის დროს სისხლში ზრდის ჰორმონის(GH) დონე არ იყო გამოკვლეული, მაგრამ ბაზალური გრელინის კონცენტრაცია სავარაუდოდ კორელაციაშია ზრდის ჰორმონის დონესთან.

განსხვავებით ადამიანებზე ჩატარებული კვლევისა, ექსპერიმენტულ ცხოველებში STZ-ით შდტ2 -ის ინდუცირების შემდეგ დაფიქსირდა გრელინის დონის მატება ყველა ქვეჯგუფში, თუმცა საინტერესოა, რომ ნორმალურ წონისა და ჭარბი წონის მქონე ვირთაგვებში გრელინის დონე უფრო მაღალი იყო საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით, ხოლო სიმსუქნის მქონე ვირთაგვების ქვეჯგუფში გრელინის დონე დაბალი იყო საკონტროლო ჯგუფის ვირთაგვებთან შედარებით. ისევე როგორც ადამიანებში, ვირთაგვებშიც გრელინის დონე იცვლებოდა სხეულის მასის ინდექსის უკუპროპორციულად. STZ-ით შდტ2-ის ინდუცირების შემდეგ გრელინის დონის მატება, სავარაუდოდ არის კომპენსატორული სწრაფად განვითარებული ჰიპერგლიკემიის საპასუხოდ ან პანკრეასის ბეტა უჯრედის აპოპტოზის შედეგად ინსულინის დონის დაქვეითების საპასუხოდ.

ამრიგად, ზემოთხსენებული კლინიკური კვლევის შედეგად დადასტურდა გრელინის დონის კლება სიმსუქნის და ჭარბი წონის დროს და მისი კონცენტრაციის მატება STZ-ით ინდუცირებულ შდტ2 -ის მქონე ექსპერიმენტულ მოდელში. მნიშვნელოვანი ფაქტია ის, რომ წყალტუბოს მინერალური წყლებით რადონოთერაპიის დადებითი გავლენა როგორც გლიკემიის გლიკემიის, ასევე გრელინის დონეზე ექსპერიმენტული ჯგუფის ყველა ქვეჯგუფში და საინტერესოს ხდის მცირე დოზებით რადონოთერაპიის აღნიშნული ეფექტის მექანიზმის დეტალურ შესწავლას.

შდტ2-ით დაავადებულ ადამიანებში კორელაციური კავშირების დადგენა გრელინის სეკრეციის ცვლილებებსა და შდტ2-ის დროს ისეთ მნიშვნელოვან მეტაბოლურ მარკერებს შორის როგორცაა: სართო ქოლესტერინის დონე, გლიკოზირებული ჰემოგლობინის მაჩვენებელი, სხეულის მასისი ინდექსი და მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინის მაჩვენებელი აქტუალურს ხდის გაგრძელდეს კვლევები აღნიშნული კუთხით.

ჩვენს მიერ გრელინის კვლევისათვის ექსპერიმენტულ მოდელში პირველად იქნა გამოყენებული მოდელის ისეთი მოდიფიკაცია რომელიც თავის თავში აერთიანებს სტრუქტოზოტოცინის ორჯერად ინექციას და სპეციფიკურ დიეტას. ასეთი მოდელის უპირატესობა გრელინის კვლევის სხვა დიაბეტურ მოდელებთან შედარებით დაადასტურდა განსხვავებული მონაცემების მიღებით ქვეჯგუფებში და აგრეთვე მსგავსი შედეგების მიღებამ შდტ2-ით დაავადებულ ადამიანებში.

შდტ2-ით დაავადებულ ადამიანებში მიღებული შედეგების იდენტურობა ექსპერიმენტულ ცხოველებში მიღებული შედეგებისა, განსხვავდება სხვა ავტორთა მონაცემებისაგან, ამასთანავე, ჩვენი ექსპერიმენტული შედეგების მართებულობა დასტურდება კლინიკური კვლევებითაც.

ჩატარებული კვლევას აქვს პრაქტიკული ღირებულება, რადგან დადგინდა ენდოგენური გრელინის რაოდენობრივი მაჩვენებლების კორელაცია შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის დროს არსებულ მეტაბოლურ დარღვევებთან, რაც საშუალებას იძლევა გრელინი განვიხილოთ, როგორც პერსპექტიული, არაინვაზიური მარკერი შაქრიანი დიაბეტის პროგნოზის შესაფასებლად და მნიშვნელოვან სამიზნედ შდტ2-ის მკურნალობის პროცესში.

ასევე მნიშვნელოვანია საქართველოს ტერიტორიაზე არსებული წყალტუბოს მინერალური წყალში არსებული რადონით ინჰალაციურმა თერაპიამ შდტ2-ით ექსპერიმენტულ ცხოველებში აჩვენა საკმაოდ ძლიერი ანტიჰიპერგლიკემიური ეფექტი და გრელინის დონის ნორმალიზება. შესაბამისად აღნიშნული ბუნებრივი რესური შესაძლოა განხილულ იქნას როგორც დამხმარე საშუალება შდტ2-ს მკურნალობის პროცესში.

თავი VIII . დასკვნები და პრაქტიკული რეკომენდაციები

- კვლევის შედეგად, როგორც ექსპერიმენტულ ცხოველებში ასევე ადამიანებში შდტ2-ით დადასტურდა გრელინის დონის კლება სიმსუქნის და ჭარბი წონის დროს, ხოლო ექსპერიმენტულ ცხოველებში STZ-ის დაბალი, ორჯერადი დოზით (30 მგ/კგ- ორჯერ) შდტ 2 -ის ინდუცირების შემდეგ საკვლევი ჯგუფის ყველა ქვეჯგუფში დაფიქსირდა გრელინის კონცენტრაციის მატება
- კვლევის შედეგად დადგინდა გრელინის უარყოფითი კორელაციური კავშირი ჰიპერგლიკემიის დონესთან STZ-ის დაბალი, ორჯერადი დოზით ინდუცირებული (30 მგ/კგ- ორჯერ) შდტ 2-ით ექსპერიმენტულ ცხოველებში.
- კვლევის შედეგად გამოვლინდა წყალტუბოს მინერალური წყლებით რადონოთერაპიის დადებითი გავლენა გლიკემიის და გრელინის დონეზე ექსპერიმენტული ჯგუფის ყველა ქვეჯგუფში.
- შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ით დაავადებულ პირებში დადგინდა კორელაციური კავშირი გრელინის სეკრეციის ცვლილებებსა და შდტ2-ის დროს ისეთ მნიშვნელოვან მეტაბოლურ მარკერებს შორის როგორცაა: სართო ქოლესტერინის დონე(CHOL), გლიკოზირებული ჰემოგლობინის მაჩვენებელი, სხეულის მასისი ინდექსი და მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინის მაჩვენებელი(HDL).
- ჩვენს მიერ გრელინის კვლევისას ექსპერიმენტულ მოდელში პირველად იქნა გამოყენებული მოდელის ისეთი მოდიფიკაცია, რომელიც თავის თავში აერთიანებს სტრუპტოზოტოცინის ორჯერად ინექციას და სპეციფიკურ დიეტას. ასეთი მოდელის უპირატესობა გრელინის კვლევის სხვა დიაბეტურ მოდელებთან შედარებით დაადასტურდა ანალოგიური შედეგების მიღებამ შდტ2-ით დაავადებულ ადამიანებში.

- შდტ2-ით დაავადებულ ადამიანებში მიღებული შედეგების იდენტურობა ექსპერიმენტულ ცხოველებში მიღებული შედეგებისა, განსხვავდება სხვა ავტორთა მონაცემებისაგან, ამასთანავე, ჩვენი ექსპერიმენტული შედეგების მართებულობა დასტურდება კლინიკური კვლევებითაც, რაც სხვა ავტორთა მიერ ერთდროულად არ ჩატარებულა.

- ჩატარებული კვლევის შედეგად დადგინდა ენდოგენური გრელინის რაოდენობრივი მაჩვენებლების კორელაცია შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის დროს არსებულ მეტაბოლურ დარღვევებთან, რაც საშუალებას იძლევა გრელინი განვიხილოთ, როგორც პერსპექტიული, არაინვაზიური მარკერი შაქრიანი დიაბეტის პროგნოზის შესაფასებლად და მნიშვნელოვან სამიზნედ შდტ2-ის მკურნალობის პროცესში.

- საქართველოს ტერიტორიაზე არსებული წყალტუბოს მინერალური წყალის რადონით ინჰალაციურმა თერაპიამ შდტ2-ით ექსპერიმენტულ ცხოველებში აჩვენა ძლიერი ანტიჰიპერგლიკემიური ეფექტი და გრელინის დონის ნორმალიზება. შესაბამისად აღნიშნული ბუნებრივი რესური შესაძლოა განხილულ იქნას როგორც დამხმარე საშუალება შდტ2-ს მკურნალობის პროცესში.

გამოყენებული ლიტერატურა

1. American Diabetes Association. Medical Management of Type 1 Diabetes. 7th ed. Wang CC, Shah AC, Eds. Alexandria, VA, American Diabetes Association, 2017
2. American Diabetes Association. Medical Management of Type 2 Diabetes. 8th ed. Meneghini L, Ed. Alexandria, VA, American Diabetes Association, 2020
3. Zhou X, Siegel KR, Ng BP, Jawanda S, Proia KK, Zhang X, Albright AL, Zhang P. Cost-effectiveness of diabetes prevention interventions targeting highrisk individuals and whole populations: a systematic review. *Diabetes Care* 2020;43:1593–1616
4. Siegel KR, Ali MK, Zhou X, Ng BP, Jawanda S, Proia K, Zhang X, Gregg EW, Albright AL, Zhang P. Cost-effectiveness of interventions to manage diabetes: has the evidence changed since 2008? *Diabetes Care* 2020;43:1557–1592
5. Grant RW, Kirkman MS. Trends in the evidence level for the American Diabetes Association’s “S 1. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2014;37(Suppl. 1):S81–S90
6. Dabelea D, Rewers A, Stafford JM, Standiford DA, Lawrence JM, Saydah S, et al. Trends in the prevalence of ketoacidosis at diabetes diagnosis: the SEARCH for Diabetes in Youth study. *Pediatrics* 2014;133:e938–e945
7. Humphreys A, Bravis V, Kaur A, et al. Individual and diabetes presentation characteristics associated with partial remission status in children and adults evaluated up to 12 months following diagnosis of type 1 diabetes: an ADDRESS-2 (After Diagnosis Diabetes Research Support System-2) study analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2019;155: 107789
8. Thomas NJ, Lynam AL, Hill AV, et al. Type 1 diabetes defined by severe insulin deficiency occurs after 30 years of age and is commonly treated as type 2 diabetes. *Diabetologia* 2019; 62:1167–1172

10. Hope SV, Wienand-Barnett S, Shepherd M, et al. Practical classification guidelines for diabetes in patients treated with insulin: a cross-sectional study of the accuracy of diabetes diagnosis. *Br J Gen Pract* 2016;66:e315–e322
11. Zhong VW, Juhaeri J, Mayer-Davis EJ. Trends in hospital admission for diabetic ketoacidosis in adults with type 1 and type 2 diabetes in England, 1998-2013: a retrospective cohort study. *Diabetes Care* 2018;41:1870–1877
12. Newton CA, Raskin P. Diabetic ketoacidosis in type 1 and type 2 diabetes mellitus: clinical and biochemical differences. *Arch Intern Med* 2004; 164:1925–1931
13. Skyler JS, Bakris GL, Bonifacio E, et al. Differentiation of diabetes by pathophysiology, natural history, and prognosis. *Diabetes* 2017; 66:241–255standards of Medical Care in Diabetes”
14. Stellefson M, Dipnarine K, Stopka C. The chronic care model and diabetes management in US primary care settings: a systematic review. *Prev Chronic Dis* 2013;10:E26
15. Coleman K, Austin BT, Brach C, Wagner EH. Evidence on the Chronic Care Model in the new millennium. *Health Aff (Millwood)* 2009;28:75–85
16. Gabbay RA, BailitMH, Mauger DT, Wagner EH, Siminerio L. Multipayer patient-centered medical home implementation guided by the chronic care model. *Jt Comm J Qual Patient Saf* 2011;37:265–273
17. 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* 1998;352:837–853
18. NathanDM, Genuth S, Lachin J, et al.; Diabetes Control and Complications Trial Research Group. 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* 1993;329:977–986

19. Lachin JM, Genuth S, Nathan DM, Zinman B, Rutledge BN; DCCT/EDIC Research Group. Effect of glycemic exposure on the risk of microvascular complications in the Diabetes Control and Complications Trial revisited. *Diabetes* 2008;57:995–1001
20. White NH, Cleary PA, Dahms W, Goldstein D, Malone J, Tamborlane WV; Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Research Group. Beneficial effects of intensive therapy of diabetes during adolescence: outcomes after the conclusion of the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *J Pediatr* 2001;139:804–812
21. Anderson RM, Funnell MM. Compliance and adherence are dysfunctional concepts in diabetes care. *Diabetes Educ* 2000;26:597–604
22. Sarkar U, Fisher L, Schillinger D. Is self-efficacy associated with diabetes self-management across race/ethnicity and health literacy? *Diabetes Care* 2006;29:823–829
23. Jackness, Clifton, et al. "Very Low-Calorie diet mimics the early beneficial effect of Roux-en-Y gastric bypass on insulin sensitivity and β -cell function in type 2 diabetic patients." *Diabetes* 62.9 (2013): 3027-3032.
24. Nouwen A, Urquhart Law G, Hussain S, McGovern S, Napier H. Comparison of the role of self-efficacy and illness representations in relation to dietary self-care and diabetes distress in adolescents with type 1 diabetes. *Psychol Health* 2009;24:1071–1084
25. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*. 1999;402(6762):656–660.
26. Ariyasu H, Takaya K, Tagami T, Ogawa Y, Hosoda K, Akamizu T, Suda M, Koh T, Natsui K, Toyooka S, Shirakami G, Usui T, Shimatsu A, Doi K, Hosoda H, Kojima M, Kangawa K, Nakao K. Stomach is a major source of circulating ghrelin, and feeding state determines plasma ghrelin-like immunoreactivity levels in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(10):4753–4758.

27. Sakata I, Nakano Y, Osborne-Lawrence S, Rovinsky SA, Lee CE,
28. Perello M, Anderson JG, Coppari R, Xiao G, Lowell BB, Elmquist JK, Zigman JM. Characterization of a novel ghrelin cell reporter mouse. *Regul Pept.* 2009;155(1–3):91–98.
29. Wierup N, Sundler F, Heller RS. The islet ghrelin cell. *J Mol Endocrinol.* 2013;52(1):R35–R49.
30. Wierup N, Yang S, McEvelly RJ, Mulder H, Sundler F. Ghrelin is expressed in a novel endocrine cell type in developing rat islets and inhibits insulin secretion from INS-1 (832/13) cells. *J Histochem Cytochem.* 2004;52(3):301–310.
31. Dominguez Gutierrez G, Kim J, Lee AH, Tong J, Niu J, Gray SM, Wei Y, Ding Y, Ni M, Adler C, Murphy AJ, Gromada J, Xin Y. Gene signature of the human pancreatic ϵ cell. *Endocrinology.* 2018;159(12):4023–4032.
32. Andralojc KM, Mercalli A, Nowak KW, Albarello L, Calcagno R, Luzi L, Bonifacio E, Doglioni C, Piemonti L. Ghrelin-producing epsilon cells in the developing and adult human pancreas. *Diabetologia.* 2009;52(3):486–493.
33. Wierup N, Svensson H, Mulder H, Sundler F. The ghrelin cell: a novel developmentally regulated islet cell in the human pancreas. *Regul Pept.* 2002;107(1–3):63–69.
34. Prado CL, Pugh-Bernard AE, Elghazi L, Sosa-Pineda B, Sussel L. Ghrelin cells replace insulin-producing β cells in two mouse models of pancreas development. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004 101(9):2924–2929.
35. Heller RS, Jenny M, Collombat P, Mansouri A, Tomasetto C, Madsen OD, Mellitzer G, Gradwohl G, Serup P. Genetic determinants of pancreatic ϵ -cell development. *Dev Biol.* 2005 286(1):217–224.
36. Napolitano T, Silvano S, Vieira A, Balaji S, Garrido-Utrilla A, Friano ME, Atlija J, Collombat P. Role of ghrelin in pancreatic development and function. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(Suppl2):3–10.

37. Müller TD, Nogueiras R, Andermann ML, Andrews ZB, Anker SD, Argente J, Batterham RL, Benoit SC, Bowers CY, Broglio F, Casanueva FF, D'Alessio D, Depoortere I, Geliebter A, Ghigo E, Cole PA, Cowley M, Cummings DE, Dagher A, Diano S, Dickson SL, Diéguez C, Granata R, Grill HJ, Grove K, Habegger KM, Heppner K, Heiman ML, Holsen L, Holst B, Inui A, Jansson JO, Kirchner H, Korbonits M, Laferrère B, LeRoux CW, Lopez M, Morin S, Nakazato M, Nass R, Perez-Tilve D, Pfluger PT, Schwartz TW, Seeley RJ, Sleeman M, Sun Y, Sussel L, Tong J, Thorner MO, van der Lely AJ, van der Ploeg LH, Zigman JM, Kojima M, Kangawa K, Smith RG, Horvath T, Tschöp MH. Ghrelin. *Mol Metab.* 2015;4(6):437–460.

38. Zigman JM, Jones JE, Lee CE, Saper CB, Elmquist JK. Expression of ghrelin receptor mRNA in the rat and the mouse brain. *J Comp Neurol.* 2006;494(3):528–548.

39. Mani BK, Walker AK, Lopez Soto EJ, Raingo J, Lee CE, Perelló M, Andrews ZB, Zigman JM. Neuroanatomical characterization of a growth hormone secretagogue receptor-green fluorescent protein reporter mouse. *J Comp Neurol.* 2014;522(16) 3644–3666.

40. Guan XM, Yu H, Palyha OC, McKee KK, Feighner SD, Sirinathsinghji DJ, Smith RG, Van der Ploeg LH, Howard AD. Distribution of mRNA encoding the growth hormone secretagogue receptor in brain and peripheral tissues. *Brain Res Mol Brain Res.* 1997;48(1):23–29.

41. Mitchell V, Bouret S, Beauvillain JC, Schilling A, Perret M, Kordon C, Epelbaum J. Comparative distribution of mRNA encoding the growth hormone secretagogue-receptor (GHS-R) in *Microcebus murinus* (primate, lemurian) and rat forebrain and pituitary. *J Comp Neurol.* 2001;429(3):469–489.

42. Willesen MG, Kristensen P, Rømer J. Co-localization of growth hormone secretagogue receptor and NPY mRNA in the arcuate nucleus of the rat. *Neuroendocrinology.* 1999;70(5):306–316.

43. Tannenbaum GS, Lapointe M, Beaudet A, Howard AD. Expression of growth hormone secretagogue-receptors by growth hormone-releasing hormone neurons in the mediobasal hypothalamus. *Endocrinology*. 1998;139(10):4420–4423.
44. Andrews ZB. Central mechanisms involved in the orexigenic actions of ghrelin. *Peptides*. 2011;32(11):2248–2255.
45. Kamegai J, Tamura H, Shimizu T, Ishii S, Sugihara H, Wakabayashi I. Chronic central infusion of ghrelin increases hypothalamic neuropeptide Y and Agouti-related protein mRNA levels and body weight in rats. *Diabetes*. 2001;50(11):2438–2443.
46. Masuda Y, Tanaka T, Inomata N, Ohnuma N, Tanaka S, Itoh Z, Hosoda H, Kojima M, Kangawa K. Ghrelin stimulates gastric acid secretion and motility in rats. *Biochem Biophys Res Commun*. 2000;276(3):905–908.
47. Mani BK, Osborne-Lawrence S, Mequinion M, Lawrence S, Gautron L, Andrews ZB, Zigman JM. The role of ghrelin-responsive mediobasal hypothalamic neurons in mediating feeding responses to fasting. *Mol Metab*. 2017;6(8):882–896.
48. Cowley MA, Smith RG, Diano S, Tschöp M, Pronchuk N, Grove KL, Strasburger CJ, Bidlingmaier M, Esterman M, Heiman ML, Garcia-Segura LM, Nillni EA, Mendez P, Low MJ, Sotonyi P, Friedman JM, Liu H, Pinto S, Colmers WF, Cone RD, Horvath TL. The distribution and mechanism of action of ghrelin in the CNS demonstrates a novel hypothalamic circuit regulating energy homeostasis. *Neuron*. 2003;37(4):649–661.
49. Holst B, Cygankiewicz A, Jensen TH, Ankersen M, Schwartz TW. High constitutive signaling of the ghrelin receptor—identification of a potent inverse agonist. *Mol Endocrinol*. 2003;17(11):2201–2210.
50. Holst B, Schwartz TW. Constitutive ghrelin receptor activity as a signaling set-point in appetite regulation. *Trends Pharmacol Sci*. 2004;25(3):113–117.

51. Edwards A, Abizaid A. Clarifying the ghrelin system's ability to regulate feeding behaviours despite enigmatic spatial separation of the GHSR and its endogenous ligand. *Int J Mol Sci.* 2017;18(4) 859.
52. Howick K, Griffin BT, Cryan JF, Schellekens H. From belly to brain: targeting the ghrelin receptor in appetite and food intake regulation. *Int J Mol Sci.* 2017;18(2):E273.
53. Gutierrez JA, Solenberg PJ, Perkins DR, Willency JA, Knierman MD, Jin Z, Witcher DR, Luo S, Onyia JE, Hale JE. Ghrelin octanoylation mediated by an orphan lipid transferase. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008;105(17):6320–6325.
54. Yang J, Brown MS, Liang G, Grishin NV, Goldstein JL. Identification of the acyltransferase that octanoylates ghrelin, an appetite-stimulating peptide hormone. *Cell.* 2008;132(3):387–396.
55. Chen VP, Gao Y, Geng L, Brimijoin S. Butyrylcholinesterase regulates central ghrelin signaling and has an impact on food intake and glucose homeostasis. *Int J Obes.* 2017;41(9):1413–1419.
56. Satou M, Nishi Y, Yoh J, Hattori Y, Sugimoto H. Identification and characterization of acyl-protein thioesterase 1/lysophospholipase I as a ghrelin deacylation/lysophospholipid hydrolyzing enzyme in fetal bovine serum and conditioned medium. *Endocrinology.* 2010;151(10):4765–4775.
57. Mani BK, Zigman JM. Ghrelin as a survival hormone. *Trends Endocrinol Metab.* 2017;28(12):843–854.
58. Yanagi S, Sato T, Kangawa K, Nakazato M. The homeostatic force of ghrelin. *Cell Metab.* 2018;27(4):786–804.
59. Al Massadi O, López M, Tschöp M, Díez C, Nogueiras R. Current understanding of the hypothalamic ghrelin pathways inducing appetite and adiposity. *Trends Neurosci.* 2017;40(3):167–180.

60. Heppner KM, Tong J. Mechanisms in endocrinology: regulation of glucose metabolism by the ghrelin system: multiple players and multiple actions. *Eur J Endocrinol.* 2014;171(1):R21–R32.
61. Verhulst PJ, Depoortere I. Ghrelin's second life: from appetite stimulator to glucose regulator. *World J Gastroenterol.* 2012; 18(25):3183–3195.
62. Poher AL, Tschöp MH, Müller TD. Ghrelin regulation of glucose metabolism. *Peptides.* 2018;100:236–242.
63. Delhanty PJ, van der Lely AJ. Ghrelin and glucose homeostasis *Peptides.* 2011;32(11):2309–2318.
64. Broglio F, Arvat E, Benso A, Gottero C, Muccioli G, Papotti M, van der Lely AJ, Deghenghi R, Ghigo E. Ghrelin, a natural GH secretagogue produced by the stomach, induces hyperglycemia and reduces insulin secretion in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(10):5083–5086.
65. Broglio F, Gottero C, Prodam F, Gauna C, Muccioli G, Papotti M, Abribat T, Van Der Lely AJ, Ghigo E. Non-acylated ghrelin counteracts the metabolic but not the neuroendocrine response to acylated ghrelin in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(6):3062–3065.
66. Chuang JC, Sakata I, Kohno D, Perello M, Osborne-Lawrence S, Repa JJ, Zigman JM. Ghrelin directly stimulates glucagon secretion from pancreatic α -cells. *Mol Endocrinol.* 2011;25(9):1600–1611
67. 44. Tong J, Prigeon RL, Davis HW, Bidlingmaier M, Kahn SE, Cummings DE, Tschöp MH, D'Alessio D. Ghrelin suppresses glucose-stimulated insulin secretion and deteriorates glucose tolerance in healthy humans. *Diabetes.* 2010;59(9):2145–2151.
68. Page LC, Gastaldelli A, Gray SM, D'Alessio DA, Tong J. Interaction of GLP-1 and Ghrelin on Glucose Tolerance in Healthy Humans. *Diabetes.* 2018;67(10):1976–1985.

69. Dezaki K, Hosoda H, Kakei M, Hashiguchi S, Watanabe M, Kangawa K, Yada T. Endogenous ghrelin in pancreatic islets restricts insulin release by attenuating Ca^{2+} signaling in β -cells: implication in the glycemic control in rodents. *Diabetes*. 2004;53(12):3142–3151.
70. Bewick GA, Kent A, Campbell D, Patterson M, Ghatei MA, Bloom SR, Gardiner JV. Mice with hyperghrelinemia are hyperphagic and glucose intolerant and have reduced leptin sensitivity. *Diabetes*. 2009;58(4):840–846.
71. Reed JA, Benoit SC, Pfluger PT, Tschöp MH, D'Alessio DA, Seeley RJ. Mice with chronically increased circulating ghrelin develop age-related glucose intolerance. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2008;294(4):E752–E760.
72. Esler WP, Rudolph J, Claus TH, Tang W, Barucci N, Brown SE, Bullock W, Daly M, Decarr L, Li Y, Milardo L, Molstad D, Zhu J, Gardell SJ, Livingston JN, Sweet LJ. Small-molecule ghrelin receptor antagonists improve glucose tolerance,
73. Flanagan DE, Evans ML, Monsod TP, Rife F, Heptulla RA, Tamborlane WV, Sherwin RS. The influence of insulin on circulating ghrelin. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2003;284(2): E313–E316.
74. Lauritzen ES, Voss T, Kampmann U, Mengel A, Vendelbo MH, Jørgensen JO, Møller N, Vestergaard ET. Circulating acylghrelin levels are suppressed by insulin and
75. increase in response to hypoglycemia in healthy adult volunteers. *Eur J Endocrinol*. 2015; 172(4):357–362.
76. Arafat MA, Otto B, Rochlitz H, Tschöp M, Bähr V, Möhlig M, Diederich S, Spranger J, Pfeiffer AF. Glucagon inhibits ghrelin secretion in humans. *Eur J Endocrinol*. 2005;153(3):397–402.
77. Soule S, Pemberton C, Hunt P, Cole D, Raudsepp S, Inder W. Prandial regulation of ghrelin secretion in humans: does glucagon contribute to the preprandial increase in circulating ghrelin? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;63(4):412–417.

78. Hirsh D, Heinrichs C, Leenders B, Wong AC, Cummings DE, Chanoine JP. Ghrelin is suppressed by glucagon and does not mediate glucagon-related growth hormone release. *Horm Res.* 2005;63(3):111–118.
79. Broglio F, Gottero C, Prodam F, Destefanis S, Gauna C, Me E, Riganti F, Vivenza D, Rapa A, Martina V, Arvat E, Bona G, van der Lely AJ, Ghigo E. Ghrelin secretion is inhibited by glucose load and insulin-induced hypoglycaemia but unaffected by glucagon and arginine in humans. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004; 61(4):503–509.
80. Gagnon J, Anini Y. Glucagon stimulates ghrelin secretion through the activation of MAPK and EPAC and potentiates the effect of norepinephrine. *Endocrinology.* 2013;154(2):666–674.
81. Kojima M, Hosoda H, Date Y, et al. Ghrelin, a Novel Growth Hormone-Releasing Acylated Peptide, Is Synthesized in a Distinct Endocrine Cell Type in the Gastrointestinal Tracts of Rats and Humans. *Nature* 1999; 402:656.
82. Takaya K, Ariyasu H, Kanamoto N, et al. Ghrelin strongly stimulates growth hormone release in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:4908.
83. Benso A, Casanueva FF, Ghigo E, Granata A (eds): *The Ghrelin System*. *Endocr Dev.* Basel, Karger, 2013, vol 25, pp 135–143 (DOI: 10.1159/000346064)
84. Cummings DE, Purnell JQ, Frayo RS, Schmidova K, Wisse BE, Weigle DS: A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes* 2001;50:1714-1719.
85. Mundinger TO, Cummings DE, Taborisky GJ Jr. Direct stimulation of ghrelin secretion by sympathetic nerves. *Endocrinology* 2006; 147:2893.
86. Tschöp M, Weyer C, Tataranni PA, et al. Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. *Diabetes* 2001; 50:707.
87. Kataoka T, Takata Y, Etani R, Nishiyama Y, Kawabe A, et al. (2014) Effects of Cream Containing Ultralow Volume Radionuclides on Carrageenan-Induced Inflammatory Paw Edema in Mice. *Biochem Physiol* 3:133. doi:10.4172/2168-9652.1000133

88. Engelgau MM(1), Thompson TJ, Herman WH, Boyle JP, Aubert RE, Kenny SJ, Badran A, Sous ES, Ali MA. Comparison of fasting and 2-hour glucose and HbA1c levels for diagnosing diabetes. Diagnostic criteria and performance revisited *Diabetes Care*. 1997 May;20(5): 785-91.
89. Yuichi Nishiyama, Takahiro Kataoka, Keiko Yamato, Reo Etani, Takehito Taguchi & Kiyonori Yamaoka (2016) Radon inhalation suppresses nephropathy in streptozotocin-induced type-1 diabetic mice, *Journal of Nuclear Science and Technology*, 53:6, 909-915, DOI: 10.1080/00223131.2015.1078751
90. Zhang M, Lv XY, Li J, Xu ZG, Chen L. The characterization of high-fat diet and multiple low-dose streptozotocin induced type 2 diabetes rat model. *Experimental Diabetes Research* 2008; 2008: 1–9.
91. Liu Z, Li W, Li X, Zhang M, Chen L, Zheng YN, et al. Antidiabetic effects of malonyl ginsenosides from *Panax ginseng* on type 2 diabetic rats induced by high-fat diet and streptozotocin. *Journal of Ethnopharmacology* 2013; 145: 233–40. doi: [10.1016/j.jep.2012.10.058](https://doi.org/10.1016/j.jep.2012.10.058) PMID: [23147499](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23147499/)
92. Mitsunobu, Fumihiko & Yamaoka, Kiyonori & Hanamoto, Katsumi & Kojima, Shuji & Hosaki, Yasuhiro & Ashida, Kozo & Sugita, Katsuhiko & Tanizaki, Yoshiro. (2003). Elevation of Antioxidant Enzymes in the Clinical Effects of Radon and Thermal Therapy for Bronchial Asthma. *Journal of radiation research*. 44. 95-9. [10.1269/jrr.44.95](https://doi.org/10.1269/jrr.44.95).
93. Date Y, Ghrelin and the vagus nerve, *Methods Enzymol*, 2012;514:261–9.
94. Coiro V, Volpi R, Stella A et al., Oxytocin does not modify GH, ACTH, cortisol and prolactin responses to Ghrelin in normal men, *Neuropeptides*, 2011;45:139–42.
95. Castañeda TR, Tong J, Datta R, et al., Ghrelin in the regulation of body weight and metabolism, *Front Neuroendocrinol*, 2010;31:44–60.
96. Sun Y, Wang P, Zheng H, Smith RG, Ghrelin stimulation of growth hormone release and appetite is mediated through the growth hormone secretagogue receptor, *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004;101:4679–84.

97. Cowley MA, Smith RG, Diano S, et al., The distribution and mechanism of action of ghrelin in the CNS demonstrates a novel hypothalamic circuit regulating energy homeostasis, *Neuron*, 2003;37:649–61.
98. Chuang JC, Sakata I, Kohno D, Perello M, Osborne-Lawrence S, Repa JJ, Zigman JM. Ghrelin directly stimulates glucagon secretion from pancreatic α -cells. *Mol Endocrinol*. 2011;25(9):1600–1611.
99. Tong J, Prigeon RL, Davis HW, Bidlingmaier M, Kahn SE, Cummings DE, Tschoöp MH, D'Alessio D. Ghrelin suppresses glucose-stimulated insulin secretion and deteriorates glucose tolerance in healthy humans. *Diabetes*. 2010;59(9):2145–2151.
100. Page LC, Gastaldelli A, Gray SM, D'Alessio DA, Tong J. Interaction of GLP-1 and Ghrelin on Glucose Tolerance in Healthy Humans. *Diabetes*. 2018;67(10):1976–1985.
101. Dezaki K, Hosoda H, Kakei M, Hashiguchi S, Watanabe M, Kangawa K, Yada T. Endogenous ghrelin in pancreatic islets restricts insulin release by attenuating Ca^{2+} signaling in β -cells: implication in the glycemic control in rodents. *Diabetes*. 2004;53(12):3142–3151.
102. Müller TD, Nogueiras R, Andermann ML, Andrews ZB, Anker SD, Argente J, Batterham RL, Benoit SC, Bowers CY, Broglio F, Casanueva FF, D'Alessio D, Depoortere I, Geliebter A, Ghigo E, Cole PA, Cowley M, Cummings DE, Dagher A, Diano S, Dickson SL, Dieguez C, Granata R, Grill HJ, Grove K, Habegger KM, Heppner K, Heiman ML, Holsen L, Holst B, Inui A, Jansson JO, Kirchner H, Korbonits M, Laferrière B, LeRoux CW, Lopez M, Morin S, Nakazato M, Nass R, Perez-Tilve D, Pfluger PT, Schwartz TW, Seeley RJ, Sleeman M, Sun Y, Sussel L, Tong J, Thorner MO, van der Lely AJ, van der Ploeg LH, Zigman JM, Kojima M, Kangawa K, Smith RG, Horvath T, Tschoöp MH. Ghrelin. *Mol Metab*. 2015;4(6):437–460.

103. Cummings DE, Purnell JQ, Frayo RS, Schmidova K, Wisse BE, Weigle DS. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes*. 2001;50(8): 1714–1719.
104. Tschöp M, Wawarta R, Riepl RL, Friedrich S, Bidlingmaier M, Landgraf R, Folwaczny C. Post-prandial decrease of circulating human ghrelin levels. *J Endocrinol Invest*. 2001;24(6): RC19–RC21.
105. Iwakura H, Kangawa K, Nakao K. The regulation of circulating ghrelin—with recent updates from cell-based assays. *Endocr J*. 2015;62(2):107–122.
106. Mani BK, Uchida A, Lee Y, Osborne-Lawrence S, Charron MJ, Unger RH, Berglund ED, Zigman JM. Hypoglycemic effect of combined ghrelin and glucagon receptor blockade. *Diabetes*. 2017;66(7):1847–1857.
107. McCowen KC, Maykel JA, Bistrrian BR, Ling PR. Circulating ghrelin concentrations are lowered by intravenous glucose or hyperinsulinemic euglycemic conditions in rodents. *J Endocrinol*. 2002;175(2):R7–R11.
108. Briatore L, Andraghetti G, Cordera R. Acute plasma glucose increase, but not early insulin response, regulates plasma ghrelin. *Eur J Endocrinol*. 2003;149(5):403–406.
109. Lauritzen ES, Voss T, Kampmann U, Mengel A, Vendelbo MH, Jørgensen JO, Møller N, Vestergaard ET. Circulating acylghrelin levels are suppressed by insulin and increase in response to hypoglycemia in healthy adult volunteers. *Eur J Endocrinol*. 2015; 172(4):357–362.
110. Gagnon J, Anini Y. Insulin and norepinephrine regulate ghrelin secretion from a rat primary stomach cell culture. *Endocrinology*. 2012;153(8):3646–3656. Sakata I, Park WM, Walker AK, Piper PK, Chuang JC, Osborne-Lawrence S, Zigman JM. Glucose-mediated control of ghrelin release from primary cultures of gastric mucosal cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2012;302(10):E1300–E1310.
111. Gagnon J, Baggio LL, Drucker DJ, Brubaker PL. Ghrelin is a novel regulator of GLP-1 secretion. *Diabetes*. 2015;64(5):1513–1521.

112. Theander-Carrillo C, Wiedmer P, Cettour-Rose P, et al., Ghrelin action in the brain controls adipocyte metabolism, *J Clin Invest*, 2006;116:1983–93.
113. Davies JS, Kotokorpi P, Eccles SR, et al., Ghrelin induces abdominal obesity via GHS-R-dependent lipid retention, *Mol Endocrinol*, 2009;23:914–24.
114. Perez-Tilve D, Heppner K, Kirchner H, et al., Ghrelin-induced adiposity is independent of orexigenic effects, *FASEB J*, 2011;25:2814–22.
115. Li Z, Xu G, Qin Y, et al., Ghrelin promotes hepatic lipogenesis by activation of mTOR-PPAR γ signaling pathway, *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014;111:13163–8
116. de la Cour CD, Norlé n P, Hå kanson R. Secretion of ghrelin from rat stomach ghrelin cells in response to local microinfusion of candidate messenger compounds: a microdialysis study. *Regul Pept*. 2007;143(1-3):118–126.
117. Lu X, Zhao X, Feng J, Liou AP, Anthony S, Pechhold S, Sun Y, Lu H, Wank S. Postprandial inhibition of gastric ghrelin secretion by long-chain fatty acid through GPR120 in isolated gastric ghrelin cells and mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2012;303(3):G367–G376.
118. Tschö p M, Weyer C, Tataranni PA, Devanarayan V, Ravussin E, Heiman ML. Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. *Diabetes*. 2001;50(4):707–709.
119. Cummings DE, Weigle DS, Frayo RS, Breen PA, Ma MK, Dellinger EP, Purnell JQ. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *N Engl J Med*. 2002 346(21):1623–1630.
120. Pö ykkö SM, Kellokoski E, Hö rkkö S, Kauma H, Kesä niemi YA, Ukkola O. Low plasma ghrelin is associated with insulin resistance, hypertension, and the prevalence of type 2 diabetes. *Diabetes*. 2003;52(10):2546–2553.
121. Katsuki A, Urakawa H, Gabazza EC, Murashima S, Nakatani K, Togashi K, Yano Y, Adachi Y, Sumida Y. Circulating levels of active ghrelin is associated with

abdominal adiposity, hyper-insulinemia and insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol.* 2004;151(5):573–577.

122. Ukkola O, Pöykkö SM, Antero Kesäniemi Y. Low plasma ghrelin concentration is an indicator of the metabolic syndrome. *AnnMed.* 2006;38(4):274–279.

123. Chen VP, Gao Y, Geng L, Brimijoin S. Butyrylcholinesterase gene transfer in obese mice prevents postdieting body weight rebound by suppressing ghrelin signaling. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2017 114(41):10960–10965.

124. Lu X, Zhao X, Feng J, Liou AP, Anthony S, Pechhold S, Sun Y, Lu H, Wank S. Postprandial inhibition of gastric ghrelin secretion by long-chain fatty acid through GPR120 in isolated gastric ghrelin cells and mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2012; 303(3):G367–G376.

125. Tschöp M, Weyer C, Tataranni PA, Devanarayan V, Ravussin E, Heiman ML. Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. *Diabetes.* 2001;50(4):707–709.

126. Cummings DE, Weigle DS, Frayo RS, Breen PA, Ma MK, Dellinger EP, Purnell JQ. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *N Engl J Med.* 2002;346(21):1623–1630.

127. Pöykkö SM, Kellokoski E, Hörkö S, Kauma H, Kesäniemi YA, Ukkola O. Low plasma ghrelin is associated with insulin resistance, hypertension, and the prevalence of type 2 diabetes. *Diabetes.* 2003;52(10):2546–2553.

128. Katsuki A, Urakawa H, Gabazza EC, Murashima S, Nakatani K, Togashi K, Yano Y, Adachi Y, Sumida Y. Circulating levels of active ghrelin is associated with abdominal adiposity, hyper-insulinemia and insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol.* 2004;151(5):573–577.

129. Ukkola O, Pöykkö SM, Antero Kesäniemi Y. Low plasma ghrelin concentration is an indicator of the metabolic syndrome. *Ann Med*. 2006;38(4):274–279.
130. Chen VP, Gao Y, Geng L, Brimijoin S. Butyrylcholinesterase gene transfer in obese mice prevents postdieting body weight rebound by suppressing ghrelin signaling. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2017; 114(41):10960–10965.
131. Leonetti F, Silecchia G, Iacobellis G et al., Different plasma ghrelin levels after laparoscopic gastric bypass and adjustable gastric banding in morbid obese subjects, *J Clin Endocrinol Metab*, 2003;88:4227–4231.
132. Uchida A, Zechner JF, Mani BK, et al., Altered ghrelin secretion in mice in response to diet-induced obesity and Roux-en-Y gastric bypass, *Mol Metab*, 2014;3:717–30.
133. Zhao TJ, Liang G, Li RL, et al., Ghrelin O-acyltransferase (GOAT) is essential for growth hormone-mediated survival of calorie-restricted mice, *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010;107:7467–72.
134. Li RL, Sherbet DP, Elsbernd BL et al., Profound hypoglycemia in starved, ghrelin-deficient mice is caused by decreased gluconeogenesis and reversed by lactate or fatty acids, *J Biol Chem*, 2012;287:17942–50.
135. Yin X, Li Y, Xu G, et al., Ghrelin fluctuation, what determines its production? *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2009;41:188–97.
136. Müller TD, Nogueiras R, Andermann ML, et al., Ghrelin, *Mol Metab*, 2015;4:437–60. Review.
137. Cummings DE, Purnell JQ, Frayo RS, et al., A pre-prandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans, *Diabetes*, 2001;50:1714–9.
138. Nikolaishvili M, Omiadze S, Shishniashvili T, Zurabashvili D, Parulava G.
- COMPLEX STUDY OF MEDICINAL PROPERTIES OF RADON IN MINERAL WATER

OF TSKALTUBO AND ORAL CAVITY MINERALIZATION RECOVERY IN PATIENTS WITH PERIODONTITIS. Georgian Med News. 2018 Sep;(282):39-43. PMID: 30358538.

139. M. Nikolaishvili, T. Museliani, G. Jikia, Kh.Dondoladze The effect of radon inhalations on the behavior and neurochemical correlates of aggressive rats. The 1st beritashvili talks. Neurophysiological functions and their disorders-interdisciplinary studies. ISBN: 978-9941-8-1339-9 Tbilisi Georgia

140. M. I. Nikolaishvili, G. S. Iordanishvili D. K. Nadareishvili T. V. Museliani G. M. Jikia, M. G. Shavianidze G. G. Shavianidze THE EFFECT OF RADON INHALATION WITH THE MINERALWATER OF TSKALTUBO ON THE AGGRESSIVENESS OF ANIMALS AND THE DISTRIBUTION OF FREE AMINO ACIDS IN THE STRUCTURES OF THE BRAIN SYSTEMIC. MEMORY SYSTEMIC, CELLULAR AND MOLECULAR MECHANISMS OF PHYSIOLOGICAL FUNCTIONS AND THEIR DISORDERS. Nova Science Publishers, New York DISORDERS. ISBN: 978-1-53614-395-9. pg. 245-55.

141. Zhang, M., Lv, X. Y., Li, J., Xu, Z. G., & Chen, L. (2008). The characterization of high-fat diet and multiple low-dose streptozotocin induced type 2 diabetes rat model. *Experimental diabetes research*, 2008, 704045. <https://doi.org/10.1155/2008/704045>

142. Zhao TJ, Sakata I, Li RL, et al., Ghrelin secretion stimulated by β 1-adrenergic receptors in cultured ghrelinoma cells and in fasted mice, *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010;107:15868–73.

143. Williams DL, Cummings DE, Grill HJ, Kaplan JM, Meal-related ghrelin suppression requires postgastric feedback, *Endocrinology*, 2003;144:2765–7.

144. Riis AL, Hansen TK, Møller N, et al., Hyperthyroidism is associated with suppressed circulating ghrelin levels, *J Clin Endocrinol Metab*, 2003;88:853–7.

145. Pagotto U, Gambineri A, Pelusi C, et al., Testosterone replacement therapy restores normal ghrelin in hypogonadal men, *J Clin Endocrinol Metab*, 2003;88:4139–43.

146. Pagotto U, Gambineri A, Vicennati V, et al., Plasma ghrelin, obesity, and the polycystic ovary syndrome: correlation with insulin resistance and androgen levels, *J Clin Endocrinol Metab*, 2002;87:5625–9.
147. Lee ES, Yoon YS, Park CY, et al., Eradication of *Helicobacter pylori* increases ghrelin mRNA expression in the gastric mucosa, *J Korean Med Sci*, 2010;25:265–71.
148. Gagnon J, Anini Y, Insulin and norepinephrine regulate ghrelin secretion from a rat primary stomach cell culture, *Endocrinology*, 2012;153:3646–56.
149. Sakata I, Park WM, Walker AK, et al., Glucose-mediated control of ghrelin release from primary cultures of gastric mucosal cells, *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2012;302:E1300–10.
150. Iwakura H, Li Y, Ariyasu H, et al., Establishment of a novel ghrelin-producing cell line, *Endocrinology*, 2010;151:2940–5.
151. Yuichi Nishiyama, Takahiro Kataoka, Keiko Yamato, Reo Etani, Takehito Taguchi & Kiyonori Yamaoka (2016) Radon inhalation suppresses nephropathy in streptozotocin-induced type-1 diabetic mice, *Journal of Nuclear Science and Technology*, 53:6, 909-915, DOI: [10.1080/00223131.2015.1078751](https://doi.org/10.1080/00223131.2015.1078751)
152. Mchedluri, T., Oniani, D., Oniani, T., Museliani, T., Grebenchuk, G., & Nikolaishvili, M. (2006). Mechanisms of Radon influence during inhalation of Tskaltubo mineral water vapor. *Proceedings of the Georgian National Academy of Sciences*, 32(1), 97-101.
153. Kataoka T. Study of antioxidative effects and anti-inflammatory effects in mice due to low-dose X-irradiation or radon inhalation. *J Radiat Res*. 2013 Jul 1;54(4):587-96. doi: 10.1093/jrr/rrs141. Epub 2013 Feb 17. PMID: 23420683; PMCID: PMC3709669.

