

ԵՐԵՎԱՆԻ ՄԽԻԹԱՐ ՀԵՐԱՑՈՒ ԱՆՎԱՆ ՊԵՏԱԿԱՆ ԲԺՇԿԱԿԱՆ ՀԱՄԱԼՍԱՐԱՆ

ՄԱՐԴԱՆՅԱՆ ԼՈՒՍԻՆԵ ՍՈՒՐԵՆԻ

ԵՆԹԱՍՏԱՄՈՔՍԱՅԻՆ ԳԵՂՁԻ ՁԵՎԱԲԱՆԱԿԱՆ ՓՈՓՈԽՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐՆ ԱՌԱՆՑ
ՃԱՐՊԱԿԱԼՄԱՆ և ՃԱՐՊԱԿԱԼՈՒՄՈՎ ՈՒՂԵԿՅՎՈՂ ԵՐԿՐՈՐԴ ՏԻՊԻ ՇԱՔԱՐԱՅԻՆ
ԴԻԱԲԵՏԻ ԺԱՄԱՆԱԿ

ԱՏԵՆԱԽՈՍՈՒԹՅՈՒՆ

ԺԴ.00.09 «Ախտաբանական անատոմիա եվ դատական բժշկություն» մասնագիտությամբ
բժշկական գիտությունների թեկնածուի գիտական աստիճանի հայցման համար

Գիտական ղեկավար՝

բ.գ.դ., պրոֆ. ՆԵԼԼԻ ԳՈՒՐԳԵՆԻ ԽՈՍՏԻԿՅԱՆ

ԵՐԵՎԱՆ 2015

ԲՈՎԱՆԴԱԿՈՒԹՅՈՒՆ

ԱՏԵՆԱԽՈՍՈՒԹՅԱՆ ՄԵՋ ՕԳՏԱԳՈՐԾՎԱԾ ՀԱՊԱՎՈՒՄՆԵՐԻ ՑԱՆԿ.....	3
ՆԵՐԱԾՈՒԹՅՈՒՆ.....	4
ԳԼՈՒԽ 1.....	10
ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՏԵՍՈՒԹՅՈՒՆ	10
1.1 Երկրորդ տիպի շաքարային դիաբետի գենոտիպային հետերոզոտությունը	10
1.2 Ենթաստամոքսային գեղձի ախտաձևաբանությունը երկրորդ տիպի շաքարային դիաբետի ժամանակ.....	14
1.3 Երկրորդ տիպի շաքարային դիաբետի ախտորոշման և բուժման ընդհանուր մոտեցումներ	25
ԳԼՈՒԽ 2	29
ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅԱՆ ՆՅՈՒԹԸ և ՄԵԹՈԴՆԵՐԸ.....	29
2.1 Հետազոտության նյութերի և մեթոդների ընդհանուր նկարագիրը	29
2.2 Մանրադիտակային հետազոտության ընդհանուր սկզբունքները	35
2.3 Ստացված արդյունքների վիճակագրական վերլուծությունը.....	38
ԳԼՈՒԽ 3.....	40
ՄԵՓԱԿԱՆ ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱՐԴՅՈՒՆՔՆԵՐԸ և ԴՐԱՆՑ ՔՆՆԱՐԿՈՒՄԸ	40
3.1 Տվյալների ընդհանուր վերլուծություն	40
3.2 Հիմնական խմբում ենթաստամոքսային գեղձի համալիր՝ էկզոկրին և էնդոկրին հատվածների հյուսվածաբանական վերլուծություն	44
3.3 Հիմնական խմբում կլինիկական տվյալների վերլուծություն.....	65
3.4 Հիմնական խմբում կլինիկոմորֆոլոգիական վերլուծություն.....	69
3.5 Ստուգիչ խմբում ձևաբանական և կլինիկական տվյալների վերլուծությունը և արդյունքների համեմատումը հիմնական խմբի տվյալների հետ	70
3.6 Էնդոկրին հատվածի՝ մասնավորապես կղզյակների, առանձնահատկությունները ստուգիչ խմբերում և հիմնական խմբի հետ համեմատության արդյունքները	77
3.7 Ստուգիչ խմբերում կլինիկական տվյալների վերլուծության արդյունքները	84
ԱՄՓՈՓՈՒՄ.....	87
ԵԶՐԱԿԱՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ.....	95
ԳՈՐԾՆԱԿԱՆ ԱՌԱՋԱՐԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ	96
ՕԳՏԱԳՈՐԾՎԱԾ ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՑԱՆԿ.....	97

ԱՏԵՆԱԽՈՍՈՒԹՅԱՆ ՄԵՋ ՕԳՏԱԳՈՐԾՎԱԾ ՀԱՊԱՎՈՒՄՆԵՐԻ ՑԱՆԿ

ԱՀԿ- Առողջապահության Համաշխարհային Կազմակերպություն

Գ/Կ- Գոտկագոտի /Կոնքագոտի շրջագծերի հարաբերություն

ԹՁԹԷ-Թոքային Չարկերակի Թրոմբոէմբոլիա

ԽԵԱ-Խրոնիկական Երիկամային Անբավարարություն

ՀԲԿ- Հանրապետական Բժշկական Կենտրոն

ՄԶԻ-Մարմնի Չանգվածի Ինդեքս

ՇԴ- Շաքարային Դիաբետ

ՊԷԱ-Պանկրեատիկ Էկզոկրին Անբավարարություն

ՍԻ-Սրտամկանի Ինֆարկտ

β -GRS - β -բջիջների Genetic Risk Score

EGFR-Epithelial Growth Factor Receptor

FAS-APO-1- Apoptosis Antigen 1

MODY-Maturity Onset Diabetes Of Young

NLRP-NOD Like Receptor Related Protein

NF- κ β - nuclear factor κ β

PDX 1-Pancreatic and duodenal homeobox 1

PYCARD-Apoptosis-Associated Speck-like protein Containing a CARD

HGF-Hepatocyte Growth Factor

TLR-Toll Like Receptor

ՆԵՐԱԾՈՒԹՅՈՒՆ

- Թեմայի արդիականությունը

Հայտնի են շաքարային դիաբետի հիվանդության ախտաճնությամբ, ախտաձագմամբ և առաջացող բարդություններով տարբերվող ձևեր: Այնուամենայնիվ, այս հիվանդության տարբեր ձևերին միավորում է միևնույն՝ գերշաքարարյունային ախտանիշը: Եվ, համաձայն Ամերիկյան Դիաբետոլոգների Ասոցիացիայի՝ ներկայումս ընդունված է հիվանդության հետևյալ էթիոլոգիական դասակարգումը [1] .

1. Առաջին տիպի շաքարային դիաբետ

2. Երկրորդ տիպի շաքարային դիաբետ

3. Դիաբետի այլ յուրահատուկ տիպեր (վերջինս ներառում է երկրորդային դիաբետի տարբեր ձևերը)

4. Հետաացիոն դիաբետ

Այս ձևերից ամենատարածվածը երկրորդ տիպի շաքարային դիաբետն է՝ 90% տարածվածությամբ [2]: Իրենից ներկայացնում է բազմագործոնային հիվանդություն, որը բնութագրվում է հիպերգլիկեմիայով՝ պայմանավորված ինսուլինային բացարձակ անբավարարության և ինսուլինային ռեզիստենտության տարբեր աստիճաններով [1]: Այս տիպի դիաբետով հիվանդացությունը տարեցտարի աճում է: Այսպես, 2010 թվականի տվյալներով դիաբետով հիվանդ էր 285 մլն մարդ, իսկ արդեն 2013 թվականին 381 մլն մարդ: Կանխատեսվում է, որ 2030 թվականին այս ցուցանիշը կկրկնապատկվի [3]: Հանդիպում է ամբողջ աշխարհում, սակայն հանդիպման հաճախականությունը ավելի բարձր է զարգացող երկրներում: Տարածվածության ամենամեծ աճը սպասվում է, որ կլինի Ասիայում և Աֆրիկայում [4]: Աճի բարձրացումը կապված է ուրբանիզացման, կենսակերպի փոփոխման և այսպես կոչված «Արևմտյան ոճ-Western Style» դիետայի համատարած օգտագործման հետ [5]: Հայաստանի Հանրապետությունում 2012 թվականին առաջին անգամ հայտնաբերված դիաբետով հիվանդների թիվը 15-ից բարձր տարիքային խմբում 7131 է եղել, ինչը 100000 բնակչի հաշվով կազմել է 290.5 հիվանդ: ՀՀ-ի ընդհանուր բնակչության մեջ շաքարային դիաբետով գրանցված հիվանդների

ընդհանուր թիվը կազմել է 61732, ինչը 100000 բնակչի հաշվով կազմում է 2514.7 հիվանդ, 0-14 տարեկանների խմբում այս թիվը կազմում է 268 հիվանդ: Իսկ արդեն 2014 թվականին ՀՀ-ում գրանցված շաքարային դիաբետով հիվանդների թիվը հասել էր 71955-ի [6]: Այս թվերը խոսում են, որ մեր հանրապետությունում նույնպես հիվանդացությունը բարձր է: Ինչպես ամբողջ աշխարհում, մեր հանրապետությունում նույնպես հիվանդացությունը ավելի բարձր է 40-ից բարձր տարիքային խմբում, սակայն նկատվում է հիվանդության «երիտասարդացում»: Դրսևորվում է ավելի երիտասարդ տարիքում, նույնիսկ երեխաների մոտ, մասնավորապես հիվանդության նկատմամբ ավելի «զգայուն» էթնիկ և ռասայական խմբերում [7]: Դիաբետով հիվանդացության բարձրացումը կապում են ճարպակալման պանդեմիայի հետ: Ճարպակալումը զուգակցվում է ինսուլինառեզիստենտության հետ: Սակայն վերջին տարիների գրականության տվյալները փաստում են, որ երկրորդ տիպի շաքարային դիաբետի առաջացման համար միայն ճարպակալման և ինսուլինառեզիստենտության փաստը բավարար չէ: Օրինակ, բոլոր ճարպակալում ունեցողների մոտ առկա է ինսուլինառեզիստենտություն, սակայն դիաբետ առաջանում է ոչ բոլորի մոտ: Bacha և ուրիշների (2010) կատարած աշխատանքները վկայում են, որ β -բջջիների դիսֆունկցիա առաջանում է ավելի վաղ, քան պերիֆերիկ ինսուլինառեզիստենտությունը [8]: Միշտ չէ, որ ինսուլինառեզիստենտությանը հաջորդում է β -բջջային անբավարարությունը: Կենտրոնացումը միայն ինսուլինառեզիստենտության փաստի վրա, ինչպես «be all and end all», աստիճանաբար փոխվում է [4]: SNPs-ի (single nucleotide polymorphism) GWAS (genome wide association studies)-ի հետազոտությունները իդենտիֆիկացրել են բազմաթիվ գենային մուտացիաներ, որոնք զուգակցվում են β -բջջային դիսֆունկցիայի և ինսուլինառեզիստենտականության հետ [9]: Բացի այդ, երկրորդ տիպի շաքարային դիաբետի ընկալունակությունը կարող է պայմանավորված լինել նաև ինկրետին հորմոնները կողմնորոգ գենային մուտացիաների հետ: Օրինակ, β -բջջիների ֆունկցիայի ընկճումը զուգակցվում է մի գենի մուտացիայի հետ, որը կողմնորոգում է ստամոքսի արգելակման պոլիպեպտիդի ռեցեպտորը (gastric inhibitory polypeptide receptor) [10]: Այսինքն՝ գրականության տվյալները վկայում են, որ երկրորդ տիպի շաքարային դիաբետ առաջանում է ինչպես ճարպակալում ունեցող (ինսուլինառեզիստենտություն), այնպես էլ ճարպակալում չունեցող անձանց մոտ: Մեզ

հասանելի գրականության մեջ շաքարային դիաբետին բնորոշ պանկրեասի ձևաբանական փոփոխություններին վերաբերվող աղբյուրները սակավաթիվ էին: Այս աղբյուրներում շոշափվում են դիաբետիկ ճարպակալումով և առանց ճարպակալման ֆենոտիպերի միայն β -բջջային փոփոխությունները [11]: Ենթաստամոքսային գեղձի մորֆոլոգիական փոփոխությունների առանձնահատկություններն երկրորդ տիպի շաքարային դիաբետի ժամանակ, նրա տարբեր ֆենոտիպերի դեպքում, գտնել չհաջողվեց:

Չնայած երկրորդ տիպի շաքարային դիաբետի էթիոպաթոգենետիկ մեխանիզմները տարբեր են, այնուամենայնիվ դիաբետոզեն բարդությունները համանման են: Հիպերգլիկեմիան հանդիսանում է որոշիչ գործոն միկրովասկուլյար մետաբոլիկ խանգարումների ժամանակ: Մակրովասկուլյար բարդություններն ավելի քիչ են կապված գլիկեմիայի աստիճանի հետ: Միկրովասկուլյար բարդությունների թվին են պատկանում ռետինոպաթիան, նեֆրոպաթիան, իսկ մակրովասկուլյար բարդություններն ավելի կապված են կարդիովասկուլյար հիվանդությունների ռիսկի հետ [1]: Ընդ որում, միայն հիվանդության տևական ընթացքը (դիաբետի տևողությունը տասը տարի և ավել) կարող է համարվել համարժեք կարդիովասկուլյար հիվանդությունների ռիսկին [12]: Դիաբետը պատճառ է դառնում նաև կոգնիտիվ խանգարումների առաջացման: Բերում է ուղեղի դիֆուզ ատրոֆիայի, հիպոկամպի ախտահարման: Առաջանում են վնասումներ, որոնք կլինիկորեն նմանվում են Ալցհեյմերի հիվանդությանը [13]: Շաքարային դիաբետը պատճառ է հանդիսանում նաև ստորին վերջույթների գանգրենային և այսպես կոչված դիաբետիկ ոտնաթաթի առաջացմանը: Ստորին վերջույթների գանգրենան էլ պատճառ է դառնում ստորին վերջույթների անդամահատումների [14]: Շաքարային դիաբետի բարդություններով է պայմանավորված այս հիվանդության հետ ասոցացված հիվանդացության և մահացության բարձր թվերը: Այսպես, ՀՀ-ում շաքարային դիաբետով պայմանավորված մահացությունը 4.7% է կազմում՝ զիջելով, սիրտ-անոթային հիվանդություններին և չարորակ նորագոյացություններին [6]: Այսպիսով, շաքարային դիաբետը բարձրացնում է ընդհանուր հիվանդացության և մահացության ցուցանիշները՝ հանդիսանալով բժշկասոցիալական հիմնախնդիր: Բնական է, որ հիպերգլիկեմիայի վերահսկումը թույլ

կտա երկարացնել դիաֆետոզեն բարդությունների առաջացման ժամանակը և բարելավել հիվանդության պրոգնոզը:

• **Հետազոտության նպատակը և խնդիրները**

Այս հետազոտության նպատակն էր՝ գնահատել ենթաստամոքսային գեղձի արտազատիչ և ներզատիչ հատվածների ձևաբանական փոփոխություններն առանց ճարպակալման և ճարպակալումով ուղեկցվող երկրորդ տիպի շաքարային դիաֆետի ժամանակ: Նշված նպատակին հասնելու համար առաջադրվել էին հետևյալ խնդիրները՝

1. Ուսումնասիրել ենթաստամոքսային գեղձի ձևաբանական փոփոխությունները դիաֆետով հիվանդ և ստուգիչ խմբերում:
2. Շաքարային դիաֆետով հիվանդ և ստուգիչ խմբերում կատարել կլինիկական տվյալների վերլուծություն:
3. Շաքարային դիաֆետով հիվանդների խմբերում բացահայտել ենթաստամոքսային գեղձի ախտաբանական փոփոխությունների առանձնահատկությունները:
4. Ուսումնասիրել ենթաստամոքսային գեղձի ձևաբանական փոփոխությունների և հետազոտված կլինիկական հատկանիշների միջև եղած օրինաչափությունները:

• **Հետազոտության նյութը և մեթոդները**

Աշխատանքը կատարվել է ԵՊԲՀ-ի ախտաբանական անատոմիայի և կլինիկական մորֆոլոգիայի ամբիոնի կլինիկական բազա հանդիսացող «Արմենիա» ՀԲԿ-ի Ընդհանուր ախտաբանության բաժանմունքում: Հետազոտվել են կլինիկորեն հաստատված երկրորդ տիպի շաքարային դիաֆետ ունեցող, ինչպես նաև կլինիկորեն դիաֆետ չունեցող (ստուգիչ խումբ) հանգուցյալների հիվանդության պատմությունների, ամբուլատոր քարտերի տվյալները, ինչպես նաև կատամնեստիկ տվյալները: Չափումների միջոցով որոշվել է նրանց գոտկագոտու/կոնքագոտու շրջագծերի հարաբերությունը, հասակը, կշիռը: Կատարվել է հանգուցյալների ենթաստամոքսային գեղձից վերցված հյուսվածքային կտորների հյուսվածաբանական հետազոտություն: Վերջիններս ներկվել են հետևյալ մեթոդներով.

1. Հեմատոքսիլին- էոզին
2. Կոնգո- կարմիր
3. Վան-Գիզոն

4. Հումորիի ներկոււմը ալղեհիղ ֆուքսիւմը՝ որոշակի մոդիֆիկացիաներով:

Տվյալների վիճակագրական վերլուծությունը կատարվել է Excel 2007, QI Macros Excel փաթեթի համապատասխան գործիքների միջոցով:

- **Գիտական նորույթը**

Հետազոտության ընթացքում պարզվեց, որ առանց ճարպակալման և ճարպակալումով ուղեկցվող երկրորդ տիպի շաքարային դիաբետով հիվանդ անձանց ենթաստամոքսային գեղձի ձևաբանական փոփոխություններն ունեն ինչպես նմանություններ, այնպես էլ տարբերություններ: Մասնավորապես, երկրորդ տիպի շաքարային դիաբետով հիվանդների շրջանում, երկու ֆենոտիպի պարագայում էլ, ենթաստամոքսային գեղձի արտազատիչ հատվածը բնորոշվում է ֆիբրոտիկ պրոցեսների առկայությամբ: Շաքարային դիաբետ և «ճարպակալում» ֆենոտիպ ունեցող հիվանդների կղզյակները բնորոշվում են ամիլոիդային դեպոզիտների կուտակումով, իսկ «առանց ճարպակալում» ֆենոտիպ ունեցող հիվանդների կղզյակները՝ քրոնիկական բջիջիների ներսփռանքով:

- **Հետազոտության գիտական, տեսական նշանակությունը**

Մեր հետազոտության ժամանակ ենթաստամոքսային գեղձից վերցված կտորներում տարբերվող ձևաբանական փոփոխություններ հայտնաբերվեցին առանց ճարպակալման և ճարպակալումով ուղեկցվող երկրորդ տիպի շաքարային դիաբետի ժամանակ: Հետևաբար, միևնույն «երկրորդ տիպի շաքարային դիաբետ» կլինիկական ախտորոշման դեպքում, ենթաստամոքսային գեղձում, մասնավորապես կղզյակներում, առկա տարբեր ձևաբանական փոփոխությունները վկայում են այս հիվանդության տարբեր էթիոպաթոգենետիկ մեխանիզմների մասին:

- **Պաշտպանությանը ներկայացվող դրույթները**

1. Ինչպես առանց ճարպակալման, այնպես էլ ճարպակալմամբ ուղեկցվող երկրորդ տիպի շաքարային դիաբետի ժամանակ ենթաստամոքսային գեղձում (պանկրեատում) գերակշռում են ֆիբրոզի պրոցեսները:
2. Ճարպակալումով ուղեկցվող երկրորդ տիպի շաքարային դիաբետի ժամանակ կղզյակները առավելապես բնորոշվում են ամիլոիդային դեպոզիտների կուտակմամբ:

3. Առանց ճարպակալում ֆենոտիպով երկրորդ տիպի շաքարային դիաբետով հիվանդների կղզյակները բնորոշվում են առավելապես քրոնիկական բորբոքային բջիջների ներսփռանքներով:

4. Երկու ֆենոտիպի պարագայում էլ առկա է կղզյակների թվի բացարձակ նվազում, կղզյակներում էնդոկրինոցիտների քանակի նվազում, տրամաչափի նվազում: Այսինքն՝ անկախ ինսուլինառեզիստենտականության փաստից, առկա է բացարձակ ինսուլինային անբավարարություն:

5. Երկու ֆենոտիպերի պարագայում էլ ենթաստամոքսային գեղձի էկզոկրին հատվածում առաջանում են աղիքային էպիթելի տիպի մետապլազիայի օջախներ:

- **Գործնական նշանակությունը**

- ✓ Ելնելով ենթաստամոքսային գեղձում առկա ձևաբանական փոփոխությունների առանձնահատկություններից՝ առանց ճարպակալման և ճարպակալումով ուղեկցվող երկրորդ տիպի շաքարային դիաբետով հիվանդներին ցուցաբերել տարբերվող բուժական մոտեցումներ:

- ✓ Քանի որ հետազոտված դեպքերի 13.5%-ի (8/59) դեպքում «երկրորդ տիպի շաքարային դիաբետ» ախտորոշումը փոխվեց «երկրորդային դիաբետ» ախտորոշման, ուստի առաջնային օղակում կարելի է նախնական կիրառել «հիպերգլիկեմիկ ախտանիշ» ախտորոշումը: Դիաբետի երկրորդային ձևերը բացառելուց հետո ախտորոշել՝ «երկրորդ տիպի շաքարային դիաբետ»:

- Նախագծի վերաբերյալ հրատարակվել են 6 գիտական հոդվածներ: Աշխատանքի նախնական քննարկումները տեղի են ունեցել ԵՊԲՀ Ախտաբանական անատոմիայի և կլինիկական մորֆոլոգիայի ամբիոնի նիստում, գիտակոորդինացիոն խորհրդի նիստում:

ԳԼՈՒԽ 1

ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՏԵՍՈՒԹՅՈՒՆ

1.1 Երկրորդ տիպի շաքարային դիաբետի գենոտիպային հետերոզեոությունը

Շատ հիվանդություններ, այդ թվում նաև երկրորդ տիպի շաքարային դիաբետը, ֆենոտիպորեն հետերոզեն են: Եվ անկախ օբյեկտիվ կլինիկական հասկանիշներից, մասնավորապես անթրոպոմետրիկ ցուցիչներից (Մարմնի Չանգվածի Ինդեքս, Գոտկագոտի/Կոնքագոտի շրջագծերի հարաբերություն), հիվանդները դրսևորում են միևնույն՝ հիպերգլիկեմիկ ախտանիշը [15]: Սակայն հենց այս նույն հիպերգլիկեմիան տարբեր ֆենոտիպերի դեպքում պատճառ է դառնում տարբեր բարդությունների առաջացման [1]: Այդ իսկ պատճառով կարևոր է առանձնացնել այս հետերոզեոության տարբերակները՝ առավել նպաստակառուղիված բուժում իրականացնելու համար:

Ինչպես հայտնի է, գեները կարևոր դեր են կատարում երկրորդ տիպի շաքարային դիաբետի էթիոլոգիայում [16]: Հիվանդությունը պոլիգենային խանգարում է, որի հիմքում ընկած են տարբեր քրոմոսոմներում տեղակայված բազմաթիվ գեների դեֆեկտները: Հիվանդության միայն սակավաթիվ դեպքեր են պայմանավորված մոնոգենային ժառանգմամբ (MODY-դիաբետը իր տարբեր ձևերով, նորածնային շաքարային դիաբետը և լիպոատրոֆիկ դիաբետը) [17]: Հաշվի առնելով այս փաստը, որ վերջիններիս էթիոլոգիան ստույգ հայտնի է, և միջավայրային պայմանները ստույգ դեր չունեն հիվանդության էթիոպաթոզենեզում, անդրադառնանք միայն հիվանդության պոլիգենային տարբերակին:

Ներկայումս հայտնի է, որ շատ հիվանդությունների, այդ թվում նաև երկրորդ տիպի շաքարային դիաբետի ֆենոտիպային հետերոզեոության հիմքում ընկած է գենոտիպային հետերոզեոությունը: Գենետիկորեն պայմանավորված հետերոզեոությունն է բացատրում այն փաստը, որ ճարպակալումով անձանց մոտ միշտ չէ, որ զարգանում է շաքարային դիաբետ: Հաստատված է նաև այն փաստը, որ առանց ճարպակալման անձանց մոտ դիաբետով հիվանդանալու ռիսկը անհամեմատ ավելի բարձր է: Նախնական այս հիպոթեզը հաստատող աշխատանքներից էր

գենետիկական մի հետազոտություն [18], որտեղ հետազոտողները երկրորդ տիպի շաքարային դիաբետով հիվանդներին բաժանեցին երկու խմբի՝ առանց ճարպակալման և ճարպակալումով խմբերի: Նույնականացվեց և կրկնապատկվեց գենի մեկ լոկուս յուրաքանչյուր մարմնի զանգվածի ինդեքսի (ՄՋԻ) խմբում՝ մասնավորապես՝ LAMA1 գենից ստացվող ազդակը առանց ճարպակալման խմբում, HMG20A գենից ստացվող ազդակը՝ ճարպակալումով խմբում: Արդյունքում այս հետազոտությունը պարզեց, որ առանց ճարպակալման երկրորդ տիպի շաքարային դիաբետով հիվանդները ավելի են «ծանրաբեռնված» դիաբետի ռիսկի գներով, քան ճարպակալում ունեցող դիաբետով հիվանդները: (Նշենք, որ եվրոպացիների մոտ հաստատված 36 ալլելներից 20-ը հայտնաբերվեց անհամեմատ ցածր ՄՋԻ-ի խմբում: Ընդ որում, երկրորդ տիպի շաքարային դիաբետի համար «մեղավոր» գները ավելի հաճախ պատասխանատու են β -բջջային դիսֆունկցիայի առաջացման համար, քան ինսուլինառեզիստենտականության [16]): Այսպիսով, հեղինակները նշեցին LAMA1 և HMG20A գեների առկայության և երկրորդ տիպի շաքարային դիաբետի ռիսկի միջև առկա կորրելյացիան: Ցույց տրվեց, որ ճարպակալման չունեցող դիաբետով հիվանդները «հարստացված» են դիաբետի ռիսկի ալլելներով՝ (զույգ քրոմոսոմի ավտերնատիվ հատվածներով), ի տարբերություն ճարպակալում ունեցողների: Սա խոսում է այն մասին, որ մեծամասամբ դիաբետի պաթոգենետիկ կարևոր օղակը β -բջջիների դիսֆունկցիան է: Ի հակադրություն սրա, ճարպակալում ունեցող դիաբետով հիվանդների շրջանում, որոնց մոտ քիչ են դիաբետի ռիսկի ալլելները, հիվանդության առաջացման կարևոր նախապայմանը էկզոգեն միջավայրային պայմաններն են: Այսինքն՝ մենք գործ ունենք հիվանդության մի մոդելի հետ՝ երկու տարբեր էթիոլոգիաներով. գենետիկական, որն արտահայտվում է β -բջջիների ֆունկցիայի ընկճումով, և միջավայրային գործոն, որն արտահայտվում է ինսուլինառեզիստենտականությամբ: Առանձնացնելով և իդենտիֆիկացնելով ռիսկի ալլելները՝ կարելի է ցուցաբերել ինչպես թիրախային բուժման մոտեցումներ, այնպես էլ կանխարգելիչ միջոցառումներ: Նմանատիպ փորձ կատարեցին ճապոնացի գիտնականները: Օգտվելով դիաբետի համար պատասխանատու հայտնի ռիսկի ալլելներից՝ ճապոնացի գիտնականների մի խումբ եկավ այն եզրակացության, որ կան ալլելներ (β -GRS), որոնց առկայությունը բերում է β -բջջիների ֆունկցիայի ընկճման , և

այս հիվանդները կարիք ունեն β -բջիջների պահպանման համար ավելի վաղ ագրեսիվ բուժման, այսինքն ավելի վաղ ինսուլինոթերապիայի: Կազմվեցին աղյուսակներ, որոնք կապում էին համապատասխան գենը և նրա դեֆեկտային արդյունքները, և ըստ այդմ էլ փորձեր կատարվեցին՝ իրականացնելու համապատասխան բուժական միջոցառումներ [19]:

Դիաբետով հիվանդանալու հավանականությունը տարբեր է նաև տարբեր էթնիկ խմբերում: Այսպես, կան գենային դեֆեկտներ, որոնց առկայությունը ընկալունակ է դարձնում ասիացի հնդիկներին, և բացակայում է կովկասցիների և եվրոպացիների պոպուլյացիայում [20]:

Գրականության մեջ կան տվյալներ, որոնք փաստում են, որ ծնվելիս մարմնի ցածր զանգվածը նույնպես նախատրամադրում է երկրորդ տիպի շաքարային դիաբետի առաջացման: Այս փաստը բացատրվում է նրանով, որ գենետիկական տարբերակներ կան, որոնք ընկճում են ինսուլինի սեկրեցիան և/կամ ազդեցությունը: Եվ քանի որ ֆետալ ինսուլինը հանդիսանում է աճի գործոն, ուստի նրա բացարձակ կամ հարաբերական անբավարարությունը նախատրամադրում է ցածր քաշով ծնվելուն և երկրորդ տիպի շաքարային դիաբետի առաջացմանը [21]: Իսկ ինչպիսի ֆենոտիպ են հետագայում դրսևորում այս հիվանդները, գրականության մեջ գտնել չհաջողվեց:

Երկրորդ տիպի շաքարային դիաբետը բնորոշում են երկու մետաբոլիկ դեֆեկտներ՝ պերիֆերիկ հյուսվածքների ինսուլինառեզիստենտականությունը և/կամ β -բջջային դիսֆունկցիան: Երկու դեպքում էլ պանկրեատիկ օղակի ախտահարում է լինում, որն էլ ինսուլինառեզիստենտականության դեպքում ի հայտ է գալիս β -բջիջների կոմպենսատոր ունակությունների սպառվելուց հետո [1]: β -բջիջների ախտահարումը ինսուլինառեզիստենտականության ժամանակ մանրամասնորեն նկարագրել է Weir-ը: Նա առաջարկեց β -բջիջների վնասման պաթոգենեզի 5 փուլանի մոդել [22].

1-ին փուլ՝ կոմպենսացիա (նորմոգլիկեմիա)-բնութագրվում է.

- β -բջիջների հիպերտրոֆիա և հիպերպլազիա
- Նորմալ կամ գլյուկոզայով խթանված բարձր ինսուլինի կոնցենտրացիաներ
- Գեների էքսպրեսիայի նորմալ պրոֆիլ

2-րդ փուլ՝ ստաբիլ ադապտացիա (գլյուկոզայի կոնցենտրացիան՝ 89-130մգ/դլ/-բնութագրվում է.

- β -բջջերի վաղ դեդիֆերենցացիա
- Նորմային մոտ ինսուլինի կոնցենտրացիաներ
- Պոստպրանդիալ ինսուլինի սեկրեցիայի ընկճում
- Որոշ գեների էքսպրեսսիայի ցածր մակարդակ, GLUT-2, գլյուկոկինազա
- Հեքսոկինազայի, գլյուկոզ-6 ֆոսֆատազայի էքսպրեսսայի ուժեղացում

3-րդ փուլ՝ անկայուն վաղ դեկոմպենսացիա (գլյուկոզայի կոնցենտրացիան՝ 130-285մգ/դլ)-բնութագրվում է՝

- Ինսուլինի նորմայից ցածր մակարդակներ
- Պրոինսուլին/ինսուլին հարաբերության մեծացում
- Ավելի արտահայտված β -բջջային դեդիֆերենցացիա
- Ինսուլինի պահուստների իջեցում (դեգրանուլյացիա)
- Սթրեսոր գեների ուժեղացված սինթեզ

4-րդ փուլ՝ կայուն դեկոմպենսացիա (գլյուկոզայի կոնցենտրացիան՝ 285-350մգ/դլ)-բնութագրվում է՝

- Ապոպտոզ
- Կղզյակներում ամիլոիդ դեպոզիտների կուտակում
- Լիպիդային կաթիլներ
- Գլիկոզենի դեպոզիտներ
- Ֆիբրոզ

5-րդ փուլ՝ սուր դեկոմպենսացիա (գլյուկոզայի կոնցենտրացիան՝ 350 մգ/դլ և ավել)-բնութագրվում է՝

- Դիաբետիկ կետոացիդոզ
- Էկզոգեն ինսուլինի անհրաժեշտություն կյանքի ցուցումներով

Այս տվյալները ստացվել են կրծողների վրա կատարված փորձերի արդյունքում: Նկարագրված մոդելը հաշվի չէր առել այն բազմաթիվ գենետիկական մուտացիաները,

որոնք նախատրամադրում և բերում են դիաբետի առաջացման: Այդ է պատճառը, որ այն ունեցավ սահմանափակ կլինիկական ներդրում և նշանակություն:

Ասվածից պարզ է դառնում, որ գենետիկան ավելի մեծ դեր ունի բջջային դիսֆունկցիայի առաջացման համար և մեծամասամբ առանց ճարպակալման ֆենոտիպով երկրորդ տիպի շաքարային դիաբետի առաջացման համար: Իսկ թե ինչպես են կապված գենետիկան, ճարպակալումը, ինսուլինառեզիստենտականությունը և, վերջապես, երկրորդ տիպի շաքարային դիաբետը պարզաբանման և ուսումնասիրման կարիք կա:

1.2 Ենթաստամոքսային գեղձի ախտաձևաբանությունը երկրորդ տիպի շաքարային դիաբետի ժամանակ

Երկրորդ տիպի շաքարային դիաբետի ժամանակ փոփոխություններ է կրում ինչպես էնդոկրին, այնպես էլ էկզոկրին պանկրեասը: Ուստի առանձին ներկայացնենք էկզոկրին և էնդոկրին պանկրեասի փոփոխությունները:

1.2.1 Էնդոկրին պանկրեասի փոփոխություններ՝ կղզյակային պաթոմորֆոլոգիա

Կղզյակային պաթոմորֆոլոգիայում կարելի առանձնացնել հետևյալ խումբ ախտաբանական փոփոխությունները՝

- Բորբոքում
- Ամփոփային դեպոզիտների կուտակում
- Ապոպտոզ և նեկրոզ

Եվ ի վերջո այս բոլորը նպաստում են β -բջջիների կառուցվածքային և ֆունկցիոնալ փոփոխությունների:

Մինչ ախտաբանական փոփոխությունների նկարագրելը, հակիրճ ներկայացնենք կղզյակների կառուցվածքը նորմայում՝ առանց ախտաբանության: Լանգերհանսյան կղզյակները կազմում են ենթաստամոքսային գեղձի 1-2%-ը, զանգվածը գումարային 1-1.5 գրամ է: Առողջ հասուն մարդու ենթաստամոքսային գեղձը պարունակում է մոտ 1 մլն կղզյակ, որոնցից յուրաքանչյուրն ունի մոտ 0.2 մմ տրամաչափ: Շրջապատող աջինար

հյուսվածքից յուրաքանչյուր կողմակ բաժանված է բարակ շարակցահյուսվածքային պատիճով, որը շարունակվում է նուրբ ֆիբրոզ հյուսվածքի և ներհրվում է պանկրեատիկ հյուսվածքի շարակցահյուսվածքային ցանցի մեջ [23]: Նշենք, որ տարբերում ենք փոքր և խոշոր կղզյակներ, ընդ որում փոքր կղզյակներում β -բջջիների խտությունն ավելի մեծ և ներկղզյակային անոթավորումն էլ ավելի խիտ է [24]: Այնուամենայնիվ β -բջջիների զանգվածը հարաբերականորեն հաստատուն մեծություն է, և պահպանվում է այս բջջիների քանակական և որակական փոփոխությունների շնորհիվ: β -բջջիների զանգվածի պահպանման ճկունությունը կարելի է ներկայացնել որպես՝ մի կողմից նրանց տարածում (էքսպանսիա), մյուս կողմից՝ կնճռոտում (ինվոլյուցիա): Համապատասխան մետաբոլիկ պահանջների մեծացման՝ տեղի է ունենում β -բջջիների հիպերտրոֆիա, հիպերպլազիա (բջջիների ռեպլիկացիա) և կղզյակային նեոգենեզ [25]: Մյուս կողմից էլ այս կոմպենսատոր մեխանիզմները անսպառ չեն և նրանց խաթարումը առաջացնում է β -բջջիների ապոպտոզ և/կամ նեկրոզ [26], ատրոֆիա և ի վերջո ինսուլին սինթեզող բջջիների զանգվածի, ֆունկցիայի ընկճում, ինչն էլ զենետիկորեն նախատրամադրված անձանց մոտ պատճառ է դառնում շաքարային դիաբետի առաջացմանը [27]: Շատ հաճախ ճարպակալում ֆենոտիպով և դիաբետով տառապող հիվանդները դիտարկվում են որպես ինսուլինառեզիստենտ և աշխատանքներ կան, որոնք փաստում են, որ β -բջջիների զանգվածի իջեցում այս հիվանդների մոտ չի լինում [28]: Ինսուլինառեզիստենտ և ճարպակալում ունեցող, սակայն նորմոգլիկեմիկ հիվանդների մոտ β -բջջիների զանգվածը 150%-ով ավելի է նորմայից, իսկ երբ արդեն հաստատվում է «դիաբետ» ախտորոշումը, այն իջած է լինում 50%-ով [29,30]: Մեկ այլ պրոսպեկտիվ հետազոտություն (United Kingdom prospective Diabetes Study) էլ պարզել է, որ β -բջջիների զանգվածը 50%-ով իջած է լինում նախքան ախտորոշումը 12 տարի առաջ [31] : Հասկանալի է , որ in vivo β -բջջիների զանգվածը ուղղակիորեն որոշել հնարավոր չէ (մեթոդները անուղղակի են), հետազոտությունները կլինիկական և փորձարարական բնույթ են կրում [32]: Լայնածավալ ռետրոսպեկտիվ հետազոտություն այս ուղղությամբ կատարվել է Բոնների և այլոց կողմից (2003) և հաստատվել է, որ երկրորդ տիպի շաքարային դիաբետի ժամանակ այնուամենայնիվ առկա է β -բջջիների զանգվածի իջեցում [11]: Կասկածի տակ չդնելով այս և ուրիշ շատ աշխատանքներ՝ [33,34] վերլուծենք β -բջջիների զանգվածը որոշող պրոցեսները

ճարպակալումով և առանց ճարպակալման ֆենոտիպերի պարագայում: Գրականության մեջ չհաջողվեց գտնել հստակ տվյալներ, թե հայտնի ձևաբանական պրոցեսները՝ բորբոքում, ապոպտոզ, ամիլոիդային դեպոզիտների կուտակում, կղզյակային նեոգենեզ, ռեպլիկացիա, ինչպիսի ինտենսիվությամբ են արտահայտված դիաբետով հիվանդ երկու տարբեր ֆենոտիպերի դեպքում:

Այն, որ երկրորդ տիպի շաքարային դիաբետի ժամանակ β -բջջերի վնասում լինում է ամիլոիդի կուտակման հետևանքով, փաստում են բազմաթիվ աշխատանքներ, որոնք վերաբերում են ամիլոիդի՝ կղզյակն ախտահարող հատկություններին [35], իմունոհիստոքիմիական առանձնահատկություններին [36], գենետիկական հիմքերին [37], նրա անջատմանը դիաբետով հիվանդների Լանգերհանսյան կղզյակներից [38], ախտաբանական [39], նեյրոտոքսիկ [40] առանձնահատկություններին: Այս ուղղությամբ աշխատանքներ կատարվում են դեռևս 1901 թվականից [41] և շարունակվում են մինչ մեր օրերը [42]: Ամիլոիդին նախորդող սպիտակուցը, որը կուտակվում է կղզյակներում, ամիլինն է կամ կղզյակային ամիլոիդ պոլիպեպտիդը: Այն իրենից ներկայացնում է 37 ամինաթթվային մնացորդից կազմված պոլիպեպտիդ, որի նախորդող տարբերակը պրոամիլինն է: Ամիլինը կոսեկրեցվում է ինսուլինի հետ 100:1 հարաբերությամբ [43]: Ամիլինի մետաբոլիկ դերը կայանում է նրանում, որ նվազեցնում է սննդի՝ ստամոքսից դատարկման ժամանակը՝ այսպիսով կանխելով պոստպրանդիալ գլյուկոզայի բարձրացման պիկերը: Հայտնի են նաև տվյալներ ամիլինի անոթքրոզեն էֆեկտի մասին [44]: Ամիլինը հիպոգլիկեմիկ ազդեցություն է թողնում նաև՝ ընկճելով գլյուկագոնի սինթեզը [45]: Ինսուլինառեզիստենտության պայմաններում, երբ ինսուլինի ծայրամասային էֆեկտները խաթարված են, նրա նկատմամբ պահանջը մեծանում է: β -բջջերը սկսում են սինթեզել ավելի մեծ քանակությամբ ինսուլին: Ինսուլինի հետ մեկտեղ սինթեզվում է նաև մեծ քանակությամբ պրոինսուլին, պրոամիլին, ամիլին: Պրոամիլինի մեծ քանակները ներբջջային կուտակվում են, ագրեգացվում են և սկիզբ են դնում ներբջջային ամիլոիդոգենեզի: Դուրս մղվելով բջջից, պրոամիլինի վեզիկուլյար կուտակումները հասունանում են և դառնում են ամիլոիդի ֆիբրիլյար կոմպոնենտը: Ամիլոիդի այս կուտակումները β -բջջի համար տոքսիկ միացություն են և պատճառ են դառնում β -բջջի ապոպտոզի: Ամիլոիդը նպաստում է կալցիումական անցուղիների բացմանն, իոնների ներհոսքին, որն էլ բերում է քրոմատինի կոնդենսացիայի, ԴՆԹ-

Ֆրագմենտացիայի և բջջի մահվան [46]: Ամիլինի տոքսիկ օլիգոմերները օժտված են նաև նեյրոտոքսիկ ազդեցությամբ, այնպես, ինչպես β -ամիլոիդը՝ Ալցհեյմերի հիվանդության ժամանակ [47]: Գրականության տվյալները փաստում են նաև, որ ազատ ճարպաթթուները խթանում են ամիլինի սինթեզը [48]: Հետևաբար ճարպակալում ֆենոտիպ ունեցող և դիաբետով հիվանդ անձանց ենթաստամոքսային գեղձի կղզյակներում անշուշտ պետք է լինեն ամիլոիդի կուտակումներ: Տրամաբանորեն առանց ճարպակալման ֆենոտիպի դեպքում ամիլոիդ չպետք է կուտակվի, քանզի չկա ինսուլինառեզիստենտություն, չկան կոսեկրեցվող ամիլինի մեծ չափաքանակներ: Մինչդեռ գրականության տվյալներ կան, որոնք փաստում են, որ մարմնի զանգվածի ինդեքսը, (որով էլ հաճախ որոշվում է ճարպակալման և առանց ճարպակալման ֆենոտիպը) ոչ մի ազդեցություն չի թողնում ամիլոիդի կուտակման ինտենսիվության վրա: Համաձայն այս աղբյուրի՝ ամիլոիդային դեպոզիտները հայտնաբերվում են ինչպես դիաբետով հիվանդների խմբում, այնպես էլ՝ 25% դեպքերում նաև ստուգիչ խմբում [49]: Դեռևս հակասական է, թե ինչու, երբ չկա ինսուլինառեզիստենտություն, պանկրեատում առկա է ամիլոիդային դեպոզիտների կուտակում և β -բջիջների դիսֆունկցիա, հետևաբար նաև դիաբետ: Նույն է՝ տվյալ պարագայում ամիլոիդին նախորդող սպիտակուցը: Մյուս կողմից, ամիլինն, ինչպես նշվեց օժտված է լեպտինանման էֆեկտով [50]: Եվ աշխատանքներ են տարվում նոր ֆարմակատոլոգիական պրեպարատների որոնման ուղղությամբ, որոնց հիմքում ընկած է ամիլինի՝ քաշը նվազեցնելու հատկությունը [51]: Այսինքն, եթե ամիլին շատ է սինթեզվում պետք է, որ հիվանդները ճարպակալում չունենային: Այսպիսով ամիլինի դերը երկրորդ տիպի շաքարային դիաբետի ժամանակ դեռևս շատ հակասական տարրեր է պարունակում: Իսկ ամիլոիդային դեպոզիտների կուտակման ինտենսիվությունը ինչպես «ճարպակալում», այնպես էլ «առանց ճարպակալման» ֆենոտիպերի դեպքում նույնպես հակասական է: Հարց է առաջանում, մի՞ շտ է ամիլոիդի առաջացման համար «մեղավորը» ամիլինը:

Մեկ այլ ախտաբանական գործընթաց, որը պատճառ է դառնում կղզյակների վնասման, ինչպես նաև կղզյակներում էնդոկրինոցիտների վնասման, բորբոքումն է: Վերջին տարիների գրականության տվյալները փաստում են, որ երկրորդ տիպի շաքարային դիաբետի ժամանակ ևս առկա է ինսուլին [52]: Էնդոպլազմատիկ ցանցի

սթրեսը, միտոքոնդրիալ սթրեսը, օքսիդատիվ սթրեսը [53], ամփոփողային դեպոզիտները [54], գլյուկոտոքսիկությունը, լիպոտոքսիկությունը՝ [55] միջնորդավորված ազատ ճարպաթթուներով [56], նպաստում են բորբոքային պատասխանի առաջացմանը [57]: Հատկանշական է, որ այս բորբոքումը ևս կարող է պատճառ դառնալ ինչպես քրոնիկական սթրեսի, այնպես էլ ամփոփողային դեպոզիտների կուտակմանը [58]: Շրջանառող նուտրիենտների, մասնավորապես գլյուկոզայի, ազատ ճարպաթթուների կոնցենտրացիաների բարձրացումը խթանում են կղզյակում, ինչպես նաև աչքի ցանցենու բջիջներում, մոնոցիտներում ինտերլեյկին-1 β ցիտոկինի էքսպրեսիային: Վերջինս աուտոխթանման միջոցով, ինչպես նաև β -բջիջներում հայտնաբերված TLR2 և TLR4-ի դրոման միջոցով խթանում է պրոբորբոքային ցիտոկինների և քեմոկինների սինթեզին կղզյակում և բորբոքային բջիջների ներգրավմանը դեպի կղզյակ [59]: Առաջին «կասկածները» այն բանի վերաբերյալ, որ կղզյակում երկրորդ տիպի շաքարային դիաբետի ժամանակ բորբոքում է առաջանում, ի հայտ եկան նրանից հետո, երբ ապացուցվեց, որ գլյուկոզայի բարձր կոնցենտրացիաները խթանում են ապոպտոզը [60]: Գլյուկոզայի բարձր կոնցենտրացիաները խթանում են ինտերլեյկին-1 β -ի սինթեզը [61], ինչն էլ իր հերթին խթանում է ապոպտոտիկ FAS ռեցեպտորը [62,63]: Բացի այդ երկրորդ տիպի շաքարային դիաբետով հիվանդներից վերցված ենթաստամոքսային գեղձի հյուսվածքային կտորները բնութագրվում են ֆիբրոզով [60], իսկ ինչպես հայտնի է ֆիբրոզը ցանկացած բորբոքային պրոցեսի էլքերից է: Այս ինսուլինը կարող է բնորոշվել որպես երկրորդ տիպի շաքարային դիաբետի պաթոգենեզի ինտեգրալ օղակ և նրա կախվածությունը ինտերլեյկին-1-ից փաստում է նրա ինքնաբորբոքային բնույթի մասին [61]: Հետագա աշխատանքները էլ ավելի խորացրեցին ինսուլինի պաթոգենեզին վերաբերվող պատկերացումները: 2002 թվականին հայտնաբերվեց բորբոքային կասկադի մեխանիզմը, որի կենտրոնական օղակը այսպես կոչված «ինֆլամոսոման» է [64]: Վերջինս բազմասպիտակուցային օլիգոմեր է՝ կազմված կասպազ-1, կասպազ-5, NLPR, PYCARD սպիտակուցներից [65]: Դիաբետի ժամանակ նրա առաջացումը կապված է դարձյալ քրոնիկական սթրեսի հետ՝ պայմանավորված գլյուկո-, լիպոտոքսիկությամբ: Բացի վերը նշված, ինտերլեյկին-1 β -ի ակտիվացման մեխանիզմից, գործում է նաև մեկ այլ մեխանիզմ: Շատ բջիջների, այդ թվում նաև կղզյակային բջիջների, ադիպոցիտների ներթաղանթային հատվածում ներկառուցված է

NODR (NOD-nucleotide oligomerisation domain LIKE RECEPTOR) ներցիտոպլազմատիկ ընկալիչների ընտանիքը: Այդ ընկալիչները բնածին իմունիտետի բաղադրիչներից են և հանդիսանում են ներբջջային սենսոր պաթոգենների համար, որոնք թափանցում են ֆագոցիտոզի արդյունքում, կամ PAMP-ի (PATHOGEN ASSOCIATED MOLECULAR PATTERN), կամ էլ DAMP-ի (DANGER ASSOCIATED MOLECULAR PATTERN) տեսքով: Երկրորդ տիպի դիաբետի ժամանակ գլյուկոզան, ազատ ճարպաթթուները, DAMP-ի ձևով թափանցելով բջիջ, կապվում են NOD ընկալիչների ընտանիքին պատկանող NLRP ընկալիչների հետ և առաջացնում են ինֆլամոսում [66]: Ինֆլամոսումային կասկադի ակտիվացման արդյունքում ակտիվանում է կասպազ-1ը: Վերջինս պրո-ինտերլեյկին 1-ը փոխակերպում է ակտիվ ինտերլեյկին 1β-ի: Սա էլ պատճառ է դառնում մի կողմից նոր ցիտոկինային գրոհի, մյուս կողմից կղզյակային β-բջջի ծրագրավորված մահի՝ պիրոպտոզի, որն առաջանում է հետևյալ մեխանիզմով: Ակտիվ կասպազ-1ը նպաստում է թաղանթային անցքերի բացմանը, կալիումի արտահոսքի ուժեղացմանը, արդյունքում՝ բջջի այտուցի և մահվան [67]: Պիրոպտոզը, ինչպես նշվեց, հանդիսանում է բջջի ծրագրավորված մահի տեսակ: Բացի բջջի մահվան այս մեխանիզմից դիաբետի ժամանակ β-բջիջների քանակի բացարձակ իջեցում լինում է նաև ապոպտոզի մեխանիզմի միջոցով [11]: Պիրոպտոզը պաթոգենեզով, մորֆոլոգիայով և էլքով տարբերվում է ապոպտոզից: Այս տարբերությունները ներկայացված են ստորև բերված աղյուսակում. [68,69]

Աղյուսակ 1

Պիրոպտոզի և ապոպտոզի համեմատական բնութագրերը

Մորֆոլոգիական փոփոխություններ	Պիրոպտոզ	Ապոպտոզ
Բջջի լիզիս	այո	ոչ
Բջջի այտուց	այո	Հիմնականում ոչ
Անցքերի առաջացում	այո	ոչ
ԴՆԹ-ի ֆրագմենտացիա	ոչ	այո
Առանցքային ֆերմենտ	Կասպազ-1	Կասպազ-3
Ելք	բորբոքում	Բնորոշ չէ

Հավանաբար «պիրոպտոզ» մեխանիզմն է պատճառ դառնում կղզյակում բորբոքային պրոցեսի առաջացման:

Երկրորդ տիպի շաքարային դիաբետի ժամանակ առկա քեմոցիտոկինները նպաստում են ոչ միայն β -բջջիների ֆունկցիայի ընկճմանը [70], այլ նաև α -բջջիների դիսֆունկցիային և հիպերգլյուկագոնեմիային [71]: Մասնավորապես կենդանիների վրա մոդելավորված աշխատանքներում ինտերլեյկին-6-ը նպաստում է α -բջջիների էքսպանսիային և հիպերֆունկցիային [72]: Այսինքն՝ բորբոքային ցիտոկինները նպաստում են կղզյակային ռեմոդելավորմանը: Նույն այս ինտերլեյկին-6-ի արտադրությունը նույնպես կարգավորվում է իլ-1 β -ի միջոցով, իսկ իլ-6-ը խթանում է β -բջջիների ֆունկցիան գլյուկագոնանման պեպտիդ-ի արտադրության խթանման միջոցով [73]: Այսինքն՝ մի կողմից տարբեր մեխանիզմներով ունենք β -բջջիների քանակի իջեցում, (ինսուլինային բացարձակ անբավարարություն), մյուս կողմից՝ α -բջջիների քանակի ավելացում, հետևաբար գլյուկագոնի սինթեզի ավելացում, հիպերգլիկեմիայի խորացում:

Գրականության մեջ հայտնի տվյալները, որոնք վերաբերում են ինսուլիտին, մեծամասամբ կապում են ճարպակալման հետ: Հիմնական գուրգահեռները տարվում են երկրորդ տիպի շաքարային դիաբետի և ճարպակալման միջև: Ճարպակալման և ինսուլիտի միջև կապը բացատրվում է հետևյալ կերպ. ինսուլինի պահանջի բարձրացման պայմաններում (ինչը առկա է ճարպակալման և հղիության ժամանակ) սահմանափակ հիպերգլիկեմիան խթանում է β -բջջիների կողմից իլ-1 β -ի սինթեզը [74], ինչին էլ հետևում է FAS ընկալիչի ապասկտիվացում [75]: Մա էլ իր հերթին բերում է β -բջջիների պրոլիֆերացիային և ուժեղացված ֆունկցիային՝ NF- κ β -ի և PDX1-ի միջոցով [76]: Բացի այդ, NF- κ β -ն ապացուցված է, որ բարերար ազդեցություն է թողնում β -բջջիների կողմից ինսուլինի սեկրեցիայի և պրոլիֆերացիայի վրա [77]: Իսկ մետաբոլիկ սթրեսի պայմաններում իլ-1 β -ն սկսվում է արտադրվել մեծ քանակությամբ, ադապտիվ գործընթացը խաթարվում է, առաջանում է ապոպտոզին նպաստող և հակաապոպտոտիկ սպիտակուցների հավասարակշռության խանգարում, դիսֆունկցիա, մեծ քանակությամբ քեմոցիտոկինների սինթեզ և մակրոֆագերով ինֆիլտրացիա [59]: Այս մակրոֆագերն էլ իրենց հերթին սկսում են սինթեզել մեծ

քանակությամբ ինտերլեյկին-1 β , ինչպես նաև այլ ցիտոտոքսիկ գործոններ, ինչն էլ խաթարում է β -բջիջների ֆունկցիան և բերում է նրանց ֆունկցիոնալ զանգվածի իջեցմանը [78]:

Ներբջջային խոլեստերինի հոմեոստազը նույնպես կարևոր է β -բջիջների նորմալ գործունեության համար [79]: Իսկ այդ հոմեոստազը կարգավորվում է հատուկ տեղափոխիչների կողմից, որոնք սպիտակուցներ են և կոդավորվում են ABCA1 և ABCG1 գեներով: Այս գեների համատեղ ֆունկցիայի ընկճումը բերում է կղզյակում, ինչպես նաև β -բջիջներում, խոլեստերինի կուտակմանը, կղզյակում բորբոքային պատասխանի առաջացմանը, մեծ քանակությամբ ինտերլեյկին-1 β -ի սինթեզին, մակրոֆագերի ինֆիլտրացիային և դարձյալ նույն արատավոր օղակի առաջացմանը [80]: Գրականության տվյալները փաստում են, որ երկրորդ տիպի շաքարային դիաբետի ժամանակ առկա է ինսուլինո, որի գլխավոր «կարգավորիչը» ինտերլեյկին-1 β -ն է: Այս ցիտոկինը դարձել է բուժման թիրախ՝ կապված ինսուլինոտոմիայի հսկայական դերի հետ: Աշխատանքները հիմնականում ուղղված են այս ցիտոկինի առավել հարմար անտագոնիստների որոնման ուղղությամբ [81]: Այսպիսով, երկրորդ տիպի շաքարային դիաբետի ժամանակ անկասկած առկա է ինսուլինո. իսկ ինչպիսի ինտենսիվությամբ է այն արտահայտված ճարպակալումով և առանց ճարպակալման խմբերում արժանի է ուսումնասիրման:

Վերլուծենք β -բջիջների տարածմանը նպաստող մի գործընթաց, որը հայտնի է կղզյակային նեոգենեզ անվանումով: Հայտնի է, որ կղզյակները բազմաբջջային կառույցներ են՝ կազմված մի խումբ բջիջներից: Ֆետալ էնդոկրին պանկրեասը զարգանում է հետտացիոն 12 շաբաթական հասակում՝ պանկրեատիկ ծորանային ցողունային բջիջների տարբերակման արդյունքում [82]: Դեռևս զարգացման այս փուլում ֆետալ պանկրեասը պարունակում է α , β , γ , δ , ϵ բջիջներ [83], որոնք համապատասխանաբար սինթեզում են գլյուկոզոն, ինսուլին, պանկրեատիկ պոլիպեպտիդ, սոմատոստատին և գրելին [84]: Այս բոլոր հորմոնները այս կամ այն չափով մասնակցում են գլյուկոզայի հոմեոստազի պահպանմանը օրգանիզմում: Սակայն առաջնային դիաբետի (ինչպես առաջին, այնպես էլ երկրորդ տիպի) զարգացման գործում նշանակալի դեր ունի β -բջջային, հետևաբար նաև ինսուլինային

անբավարարությունը: β -բջիջների կրճատման հետ մեկտեղ, տեղի է ունենում նաև կղզյակների ռեդուկցիա [85]: Այդ է պատճառը, որ չնայած անցկացվող ինտենսիվ և օպտիմալ ինսուլինոթերապիային, նորմոգլիկեմիայի վերականգնումը լիարժեք չի լինում: Սա նշանակում է, որ գլյուկոզայի հումեոստազի պահպանման համար անհրաժեշտ է ոչ միայն ֆունկցիոնալ ակտիվ β -բջիջների օպտիմալ քանակ, այլ նաև՝ ֆունկցիոնալ ակտիվ ամբողջական կղզյակներ: Երբեմն պանկրեատիկ կղզյակ և β -բջիջ հասկացողությունները օգտագործվում են իբրև հոմանիշներ: Համանման կերպով β -բջիջների ռեպլիկացիա և կղզյակային նեոգենեզ տերմինները նույնպես գործածվում են իբրև համարժեքներ [86]: Նշենք, որ β -բջիջների ռեպլիկացիան նրանց քանակի ավելացումն է արդեն գոյություն ունեցող β -բջիջներից: Նոր կղզյակների առաջացումը, որոնք պարունակում են հայտնի խումբ բջիջները, հայտնի է կղզյակային նեոգենեզ անվանումով [87]: Ընդ որում, կղզյակային նեոգենեզը իրականանում է պրոգենիտոր բջիջների տրանստարբերակման արդյունքում [88,89]: Այս պրոցեսը կյանքի ընթացքում շատ դանդաղ և հազվադեպ է տեղի ունենում, մինչդեռ ռեպլիկացիան ավելի հաճախ հանդիպող գործընթաց է [90]: Բազմաթիվ գենային (1000-ից ավելի գեներ) [91] և մեծ թվով մետաբոլիկ գործոններ կան, որոնք նպաստում են ինչպես կղզյակային նեոգենեզին, այնպես էլ β -բջիջների ռեպլիկացիային: Այսպես, օրինակ, հղիության ժամանակ պրոլակտինը խթանում է β -բջիջների հիպերպլազիան; Համանման ազդեցություն են թողնում գաստրինը, EGFR-ը, HGF-ը: Կղզյակային նեոգենեզին նպաստում են exendin 4-ը, մարդու սաղմնային պանկրեասի որոշ գործոններ, γ -ինտերֆերոնը և պանկրեատիկ ծորանների կապումը [92]: Փորձարարական եղանակով ցույց է տրվել նաև, որ β -բջիջների առաջացում տեղի է ունենում neurogenin3⁺ (ngn3⁺) պրոգենիտոր բջիջների տրանստարբերակման արդյունքում [93]: Ինչպես β -բջջային ռեպլիկացիայի, այնպես էլ կղզյակային նեոգենեզի խթանումը, կարևոր և արժեքավոր թերապևտիկ մոտեցում է առաջնային դիաբետի բուժման մեջ [94]: Կատարվում են աշխատանքներ այս պրոցեսները խթանող ֆարմակոլոգիական պրեպարատների որոնման ուղղությամբ: Այսպես, արդեն ապացուցված է, որ մարդու սաղմնային պրոտեոգլիկանները [95], ինչպես նաև INGAP (islet neogenesis associated protein)-ը [96] խթանում են կղզյակային նեոգենեզը: Այսպիսով այն, որ կղզյակային նեոգենեզը կարևոր պրոցես է դիաբետի պաթոգենեզում, անկասկած է: Սակայն երկրորդ տիպի շաքարային

դիաբետի ֆենոտիպային տարբեր խմբերում նրա դերի և ինտենսիվության մասին գրականության տվյալներ չհաջողվեց գտնել:

1.2.2 Էկզոկրին պանկրեատիկ անբավարարությունը երկրորդ տիպի շաքարային դիաբետի ժամանակ

Ինչպես բազմիցս նշվեց, երկրորդ տիպի շաքարային դիաբետը բնութագրվում է ինսուլինի բացարձակ և/կամ հարաբերական անբավարարությամբ, որի պաթոգենետիկ օղակներից մեկը պանկրեատում կղզյակային պաթոլոգիան է: Հետազոտությունների մեծ մասն ուղղված է ենթաստամոքսային գեղձի էնդոկրին պաթոլոգիայի ուսումնասիրմանը, իսկ էկզոկրին հատվածի հետազոտությունները սակավաթիվ են: Սակայն հայտնի է, որ երկրորդ տիպի շաքարային դիաբետի ժամանակ 15-73% դեպքերում առաջանում է էկզոկրին պանկրեատիկ անբավարարություն [97]: Ընդ որում, հաճախ մարսողության ֆունկցիոնալ անբավարարության երևույթները դիտարկվում են որպես դիաբետիկ գաստրոէնտերոպաթիա, և ոչ թե պանկրեատիկ անբավարարություն [98]: Բնական է, որ եթե առկա է ֆունկցիոնալ անբավարարություն, նշանակում է առկա են նաև գեղձի օրգանական փոփոխություններ: Մի քանի վարկածներ կան, որոնք բացատրում են էկզոկրին անբավարարությունը: Նշենք դրանցից մի քանիսը: Առաջին վարկածը կապված է ինսուլինային անբավարարության հետ [99]: Այսպես, նախորդ դարի վերջին տասնամյակների հետազոտությունները ցույց են տալիս, որ ինսուլինը հանդես է գալիս որպես տեղային տրոֆիկ գործոն ազինսար հյուսվածքի համար: Կղզյակներին մոտ տեղակայված ազինուսներն, որոնք ուղղակիորեն արյամբ մատակարարվում են կղզյակային անոթային համակարգից ավելի մեծ են չափսերով, ավելի պրոդուկտիվ են՝ համեմատած ավելի դիստալ տեղակայվածների հետ: Այսինքն՝ ինսուլինը ենթադրվում է որպես լոկալ տրոֆիկ գործոն և նրա անբավարարությամբ բացատրվում է գեղձի ատրոֆիան: Սակայն այս կոնցեպցիան չի բացատրում այն փաստը, թե ինչու է դիաբետով հիվանդների մի մասի մոտ զարգանում էկզոկրին անբավարարություն, հատկապես, երբ հիվանդության վաղ շրջաններում ինսուլինային անբավարարություն չկա: Երկրորդ տեսությունը կապված է կղզյակային այլ հորմոնների սեկրեցիայի/ազդման փոփոխությունների հետ [100]: Այսպես, կղզյակային հորմոնները մեծ դեր ունեն մարսողական և մետաբոլիկ գործընթացներում,

ուստի նրանց քանակական փոփոխությունները նույնպես կնպաստեն ՊԷԱ-ի առաջացման: Այսպես, գյուկագոնի բարձր մակարդակը բերում է էկոկրին հյուսվածքի վնասման և դիսֆունկցիայի: Համանման ազդեցություն է թողնում նաև սոմատոստատինը: Երրորդ տեսությունը կապված է աուտոիմուն բորբոքման հետ [101]. երկրորդ տիպի շաքարային դիաբետը բնութագրվում է քրոնիկական բորբոքային պրոցեսով, ինչպես ինսուլինազգայուն օրգաններում, այնպես էլ ենթաստամոքսային գեղձում: Այս բորբոքային պրոցեսն էլ ի վերջո հարաճում է աուտոիմուն պրոցեսի: Էնդոկրին հյուսվածքի նկատմամբ աուտոհակամարմիններ հայտնաբերվում են կլինիկորեն ախտորոշված երկրորդ տիպի շաքարային դիաբետով հիվանդների 10-15%-ի մոտ, իսկ էկոկրին հյուսվածքի նկատմամբ անտիգեններ հայտնաբերվել են միայն երկրորդ տիպի դիաբետով հիվանդների 1 %-ի մոտ:

Հաջորդ տեսությունը կապված է այն բանի հետ, որ պանկրեատիկ էկոկրին անբավարարությունը հանդիսանում է դիաբետիկ նեյրոպաթիայի հետևանք [102]. դիաբետիկ նեյրոպաթիան հանդիսանում է դիաբետի բարդություն և պատճառ է դառնում էնտերոպանկրեատիկ ռեֆլեքսների, ինչպես նաև գաստրոինտեստինալ պեպտիդների սինթեզի խանգարման, ինչն էլ պատճառ է դառնում պանկրեատիկ էկոկրին անբավարարության առաջացման:

Սակայն այս վարկածներից և ոչ մեկը լիարժեք չի բացատրում երկրորդ տիպի դիաբետի ժամանակ առաջացող, երբեմն ասիմպտոմատիկ, պանկրեատիկ էկոկրին անբավարարությունը, որի հիմքում ընկած են ենթաստամոքսային գեղձի ձևաբանական փոփոխությունները:

Ավանդաբար գերիշխում է այն կարծիքը, որ քրոնիկական պանկրեատիտով հիվանդների մոտ որոշ դեպքերում զարգանում է պանկրեատոզեն՝ երկրորդային կամ երրորդ տիպի շաքարային դիաբետ: Իսկ այն, որ երկրորդ տիպի շաքարային դիաբետի ժամանակ կարող է տուժել նաև պանկրեասի էկոկրին ֆունկցիան, ավելի քիչ է հայտնի: Գրականության մեջ հայտնի ենթաստամոքսային գեղձի էկոկրին հատվածի ձևաբանական փոփոխությունները բնութագրվում են գեղձի ատրոֆիայով, մակրոսկոպիկ՝ գեղձի չափսերի փոքրացումով, հաճախ լիպոմատոզով [103]: Որոշ դեպքերում էլ նշվում է, որ էկոկրին հատվածի փոփոխությունները աննշան են:

Սակայն այս տվյալները հակասական են և կախված են դիաբետի տևողությունից, դիաբետի գլիկեմիկ հսկողությունից, հիվանդի տարիքից [104]: Ոչ ինվազիվ մեթոդների ներդրումը՝ մասնավորապես ֆեկալ էլաստագա-1-ի որոշումը, հնարավորություն է տալիս գնահատել պանկրեասի արտաքին սեկրետոր ֆունկցիայի մասին: Այս մեթոդի կիրառումը հայտնաբերեց, որ միջինում երկրորդ տիպի շաքարային դիաբետի ժամանակ 53,3% դեպքերում առկա է պանկրեատիկ անբավարարություն [105]: Իսկ ինչպիսի ձևաբանական փոփոխություններ է կրում ենթաստամոքսային գեղձի էկզոկրին հատվածը երկրորդ տիպի շաքարային դիաբետի տարբեր ֆենոտիպերի՝ (մասնավորապես ճարպակալումով և առանց ճարպակալման) դեպքում, գրականության մեջ գտնել չհաջողվեց:

1.3 Երկրորդ տիպի շաքարային դիաբետի ախտորոշման և բուժման ընդհանուր մոտեցումներ

Մինչ «դիաբետ» ախտորոշելը կարևոր է սահմանել, թե որն է գլյուկոզայի նորմալ կոնցենտրացիան: Կլինիկական, էպիդեմիոլոգիական և տարբեր հետազոտությունների արդյունքները տարբերվում են, այդ իսկ պատճառով համաձայն Առողջապահության Համաշխարհային Կազմակերպության (այսուհետ ԱՀԿ) 2006 թվականի չափորոշիչների [106] «նորմոգլիկեմիա» տերմինը պետք է օգտագործվի այն պարագայում, երբ գլյուկոզայի տվյալ կոնցենտրացիան արյան մեջ զուգակցվում է կլինիկորեն դիաբետի բացակայության և կարդիովասկուլյար հիվանդությունների ցածր ռիսկի հետ:

Մինչ կլինիկորեն ակնհայտ դիաբետի ի հայտ գալը, առաջանում է մի վիճակ, որը հայտնի է որպես նորմալ և հիվանդության ինտերվալ [106]՝ գլյուկոզայի տոլերանտության խանգարում: Վերջինս զուգակցվում է մկանային խուլինառեզիստենտության և դեֆեկտիվ ինսուլինի սեկրեցիայի հետ [107]: Ըստ ԱՀԿ-ի ախտորոշումը «գլյուկոզայի տոլերանտության խանգարում» է, եթե քաղցած ժամանակ [106] պլազմայի գլյուկոզան փոքր է 7 մմոլ/լ-ից, իսկ գլյուկոզայով ծանրաբեռնվածությունից 2 ժամ հետո կոնցենտրացիան պլազմայի մեջ \geq է 7,8 մմոլ-ից կամ փոքր է 11մմոլ-ից: Այս ինտերվալային գլիկեմիկ վիճակը չպետք է շփոթել մետաբոլիկ համախտանիշին բնորոշ ինսուլինառեզիստենտականության հետ:

«Մետաբոլիկ համախտանիշ» ախտորոշումը դրվում է, եթե առկա են ստորև թվարկված 5 ախտանիշներից երեքը [108]՝

- Որովայնային ճարպակալում
- Տրիգլիցերիդների բարձրացած կոնցենտրացիա
- Բարձր խտության լիպոպրոտեիդների ցածր կոնցենտրացիա
- Բարձր զարկերակային ճնշում
- Քաղցած ժամանակ գլյուկոզայի կոնցենտրացիան արյան մեջ 100գ/լ-ից բարձր է

Համաձայն ԱՀԿ-ի և International Diabetes Federation (IDF) Technical Advisory Group-ի Ժենևյան վերջին հանդիպման հանձնարարականների [106] դիաբետի ախտորոշման համար ախտորոշիչ կարևոր պարամետրը գլյուկոզայի կոնցենտրացիան է արյան մեջ, ընդ որում ախտորոշվում է դիաբետ, եթե 1. Պլազմայի գլյուկոզան քաղցած ժամանակ \geq է 7մմոլ/լ է կամ 2. Գլյուկոզայով ծանրաբեռնվածությունից 2 ժամ հետո \geq է 11,1մմոլ/լ-ի: Այս տվյալների համաձայն առանձնացվում է հիվանդների այն խումբը, որոնց մոտ նշանակալիորեն բարձր է վաղաժամ մահացության ռիսկը՝ պայմանավորված միկրովասկուլյար և կարդիովասկուլյար բարդություններով: Այսպիսով, գլիկեմիայի խանգարումները, համաձայն ԱՀԿ-ի 2006 թվականի հանձնարարականների, սխեմատիկ կարող ենք ներկայացնել ստորև բերվող աղյուսակ 2-ում՝

Աղյուսակ 2

Գլիկեմիայի խանգարումները ըստ ԱՀԿ-ի 2006 թվականի հանձնարարականների

Գլիկեմիկ վիճակ	Գլյուկոզայի կոնցենտրացիաները (մմոլ/լ) Ա. Քաղցած ժամանակ Բ. 2-ժամյա գլյուկոզա
«Նորմոգլիկեմիա»	Ա. ≤ 6.1 Բ.
Դիաբետ	Ա. ≥ 7 Բ. ≥ 11.1
Գլյուկոզայի ստրեոանոտության խանգարում	Ա. < 7 Բ. $\geq 7,8$

Բուժական մոտեցումները երկրորդ տիպի շաքարային դիաբետի ժամանակ, համաձայն Ամերիկյան կլինիկական էնդոկրինոլոգների ասոցիացիայի [109], ներառում են հետևյալ քայլերը՝

- Միկրովասկուլյար (ռետինո-,նեֆրոպաթիաներ) բարձր ռիսկի կրճատում՝ գլիկեմիայի և արյան ճնշման վերահսկման միջոցով:
- Մակրովասկուլյար (կորոնար, ցերեբրովասկուլյար, պերիֆերիկ վասկուլյար) բարձր ռիսկի կրճատում՝ լիպիդների կոնցենտրացիաների, հիպերտենզիայի կազավորման, ինչպես նաև ծխելը դադարեցնելու միջոցով:
- Մետաբոլիկ և նյարդաբանական բարձր ռիսկերի ռեդուկցիա՝ գլիկեմիայի վերահսկման միջոցով:

Բուժման սխեման ներառում է հետևյալ քայլերը՝

1. Անհատականացված հիպոգլիկեմիկ թերապիա:
2. Դիետա, վարժություններ և հիվանդների կրթում:
3. Մետֆորմինի օգտագործումը՝ որպես օպտիմալ, առաջին կարգի հիպոգլիկեմիկ պրեպարատի:
4. Մետֆորմինից հետո մեկ կամ երկու այլ, լրացուցիչ օրալ կամ ներարկվող ազենսոնների օգտագործում
5. Ինսուլինը առանց և/կամ հիպոգլիկեմիկ պրեպարատների գուգակցման:
6. Ստատինային թերապիա՝ իջեցնելու համար ցածր խտության լիպոպրոտեինների կոնցենտրացիան:

Համաձայն 2013 թվականի ուղեցույցների՝ օրալ հիպոգլիկեմիկ ազենսոններից առաջնային ընտրության դեղամիջոցը մետֆորմինն է [110]:

Այսպիսով, ըստ այս բնագավառում հայտնի, առաջատար ասոցիացիաների, առկա են ախտորոշման հստակ չափանիշներ, այնուամենայնիվ չկան հստակ թիրախային բուժման մոտեցումներ: Երկրորդ տիպի շաքարային դիաբետով հիվանդները չեն բաժանվում առանց ճարպակալման և ճարպակալումով խմբերի: Հետևաբար բուժումը տարբերակված չէ (չնայած՝ անհատականացված է): Հիպոգլիկեմիկ հայտնի ազենսոնների խումբը չի ընդգրկում հակաբորբոքային-հակաինտերլեյկինային պրեպարատներ (չնայած առկա են կլինիկական հետազոտությունների տվյալներ [111]):

Մետֆորմինային առաջնահերթությունը, ճիշտ է, սահմանված է պրոսպեկտիվ հետազոտությունների հիման վրա [110], այնուամենայնիվ հաշվի չի առնվում հիվանդների այն խումբը, որոնք չունեն կենտրոնական ճարպակալում:

ԳԼՈՒԽ 2

ՀԵՏԱԳՈՏՈՒԹՅԱՆ ՆՅՈՒԹԸ և ՄԵԹՈԴՆԵՐԸ

2.1 Հետազոտության նյութերի և մեթոդների ընդհանուր նկարագիրը

Այս հետազոտության ժամանակ կատարվել է ենթաստամոքսային գեղձի հյուսվածքային կտորների ձևաբանական հետազոտություն: Ուսումնասիրվել են 99 դիախերձումների ժամանակ վերցված ենթաստամոքսային գեղձի հյուսվածքային կտորները: Հետազոտության համար օգտագործվել են 99 հիվանդության պատմություններ, ամբուլատոր քարտեր, մահվան արձանագրություններ: Ուսումնասիրությունը կատարվել է Երևանի պետական բժշկական համալսարանի կլինիկական բազա հանդիսացող «Արմենիա» հանրապետական բժշկական Կենտրոնում: Գրականության հայտնի տվյալների ուսումնասիրության համար օգտագործվել է medline search տվյալների բազան և համացանցում առկա հավաստի բժշկական տվյալները:

Դեպքերի ընտրության համար կիրառվել է «մեխանիկական ռանդոմիզացիայի մեթոդը»: Դեպքերի հավաքագրումը կատարվել է 2013 թվականի հունվարի մեկից մինչ 2014 թվականի դեկտեմբերն ընկած ժամանակահատվածը: Հավաքագրվել են յուրաքանչյուր շաբաթվա չորեքշաբթի օրվա դիախերձումներից վերցված ենթաստամոքսային գեղձի հյուսվածքային կտորները: Արդյունքում հավաքագրվել է 99 դեպք: Վերջիններս բաժանվել են հիմնական և ստուգիչ խմբերի: Հիմնական խմբի բնորոշիչը եղել է կլինիկորեն հաստատված «երկրորդ տիպի շաքարային դիաբետ» ախտորոշումը: Յուրաքանչյուր դեպքի համար հավաքվել են կատամնեստիկ տվյալներ, որոնք ներառում էին՝ 1. ժառանգականությունը (ընտանիքում այլ հիվանդների առկայություն և հիվանդության փոխանցումը ըստ սեռի) 2. հիվանդության տևողությունը 3. հակազլիկեմիկ պրեպարատների օգտագործումը, հակազլիկեմիկ միջոցառումների կիրառումը և դրանց հետևողականությունը: Կատամնեստիկ տվյալները հավաքագրելուց հետո կատարվել է հիվանդության պատմությունների և ամբուլատոր քարտերի ուսումնասիրություն: Յուրաքանչյուր դեպքի համար կազմվել է անհրաժեշտ տվյալներ պարունակող աղյուսակ, որը լրացվել է ըստ կատամնեզի,

հիվանդության պատմության և ամբուլատոր քարտերի տվյալների: Այս աղյուսակը ներառում էր հանգուցյալի անձնագրային տվյալները, գոտկագոտի/կոնքագոտի շրջագծերի հարաբերության, մարմնի զանգվածի ինդեքսի արժեքները, մահվան անմիջական պատճառը, հիվանդության բարդությունները, կլինիկական-լաբորատոր տվյալներից՝ գլյուկոզայի միջին կոնցենտրացիան, խոլեստերինի, կրեատինինի, գլիկոլիզացված հեմոգլոբինի կոնցենտրացիաները և պրոտեինուրիայի առկայությունը կամ բացակայությունը: Այն կլինիկոլաբորատոր ցուցանիշները, որոնց քանակությունը սակավաթիվ էր, հետազոտության արդյունքների վերլուծության մեջ չընդգրկվեցին:

Պիահերձումները առավելապես կատարվել էին մահվանից հետո մինչև 12 ժամվա ընթացքում: Այն դեպքերում, երբ դիահերձումները ինչ-ինչ պատճառներով ավելի ուշ էին կատարվել, հետազոտության մեջ չեն ընդգրկվել՝ բացառելու համար աուտոլիտիկ երևույթներով պայմանավորված ենթաստամոքսային գեղձի մեռուկային գործընթացները:

Մինչ դիահերձումը որոշվել է դիակի կշիռը և հասակը, կատարվել են գոտկագոտու, կոնքագոտու համապատասխան չափումներ: Հասակը և կշիռը որոշելուց հետո յուրաքանչյուր դեպքի համար որոշվեց մարմնի զանգվածի ինդեքսը: Գոտկագոտու և կոնքագոտու շրջագծերի երկարությունները չափելուց հետո, որոշվեց դրանց հարաբերությունը: Այս ցուցանիշը ըստ ԱՀԿ-ի համարվում է վիսցերալ (ընդերային) կամ կենտրոնական ճարպակալման ցուցանիշ: Այս ցուցանիշի վերաբերյալ ընդունված են տարբեր արժեքներ, որոնք որոշում են ճարպակալման առկայությունը կամ բացակայությունը: Մենք առաջնորդվել ենք ըստ ԱՀԿ-ի հանձնարարականների, համաձայն որի, կենտրոնական ճարպակալման ցուցանիշ է համարվում կանանց համար գոտկագոտի/կոնքագոտի հարաբերությունը >0.85 -ից, տղամարդկանց համար՝ >0.9 [112]: Ըստ այս ցուցանիշի էլ կատարվել է հիմնական և ստուգիչ խմբերի բաժանումը ճարպակալումով և առանց ճարպակալման ենթախմբերի: Համաձայն ԱՀԿ-ի՝ մարմնի զանգվածի ինդեքսը իրենից ներկայացնում է քաշի և հասակի քառակուսու (արտահայտված մետրերով) հարաբերություն: Ելնելով այս ցուցանիշից՝ (աղ.3) որոշվում է մարմնի ճարպակալման աստիճանը [113]:

Մարմնի գիրության աստիճանները ըստ Մարմնի Չանգվածի Ինդեքսի

Դասակարգում	ՄՁԻ (կգ/մ ²)	
	ԹԵՆՔԱՇ	<18.50
Սուր նիհարություն	<16.00	<16.00
Միջին նիհարություն	16.00 - 16.99	16.00 - 16.99
Մեղմ նիհարություն	17.00 - 18.49	17.00 - 18.49
ՆՈՐՄԱԼ ԻՆՏԵՐՎԱԼ	18.50 - 24.99	18.50 - 22.99
		23.00 - 24.99
ԳԵՆՔԱՇ	≥25.00	≥25.00
Նախաճարպակալում	25.00 - 29.99	25.00 - 27.49
		27.50 - 29.99
Ճարպակալում	≥30.00	≥30.00
Ճարպակալում դաս I	30.00 - 34.99	30.00 - 32.49
		32.50 - 34.99
Ճարպակալում դաս II	35.00 - 39.99	35.00 - 37.49
		37.50 - 39.99
Ճարպակալում դաս III	≥40.00	≥40.00

Դիախերձումները կատարվել են ըստ Շոռի մեթոդի: Կատարվել է կտրվածք, որն ընդգրկում էր կրծքավանդակի և որովայնի առաջային պատը: Այնուհետև հատվել է կրծոսկրը կողոսկրերի հետ մեկտեղ, հեռացվել, բուր եղանակով անջատվել է ամբողջ օրգանոկոմպլեքսը և հետորովայնամզային օրգաններով դրվել է պաթանատոմիական սեղանին: Կատարվել առանձին օրգանների մակրոսկոպիկ ուսումնասիրություն ըստ օրգան համակարգերի: Նորմայում ենթաստամոքսային գեղձը տեղակայված է հետորովայնամզային տարածությունում, երկարությունը միջինում 20 սմ է և պոչը հասնում է փայծաղի դրոնքին: Մինչ հյուսվածաբանական հետազոտության համար

անհրաժեշտ ենթաստամոքսային գեղձի կտորներ վերցնելը, կատարվել է գեղձի երկարության որոշում:

Հյուսվածաբանական հետազոտության համար վերցրել ենք ենթաստամոքսային գեղձի հյուսվածքային կտոր պոչի պահպանված հատվածից, որոշ դեպքերում նաև գլխից, մարմնից¹: Անհրաժեշտ կտորները վերցնելուց հետո անմիջապես ֆիքսվել են 10%-ոց չեզոք ֆորմալինի լուծույթով, որի քանակությունը մոտ 20 անգամ գերազանցում էր ֆիքսվող նյութի ծավալին: 48 ժամ ֆիքսվելուց հետո կտորները հանվել են ֆորմալինի լուծույթից, կատարվել են 1 սմ հաստությամբ կտրվածքներ յուրաքանչյուր կտորից: Հատված կտորները ենթարկվել են առանձին մշակման՝ հետագա ներկումների և մանրադիտակային ուսումնասիրության համար: Ֆորմալինի լուծույթում ֆիքսված, ֆիքսատորից հանված և հատված կտորները այնուհետև մի քանի ժամ լվացվել են հոսող ջրով, որպեսզի հյուսվածքային կտորը մաքրենք ֆիքսատորից: Այնուհետև կատարվել է հյուսվածքի ջրազրկում՝ սպիրտի աճող կոնցենտրացիաներով, մասնավորապես 70, 80, 96 %-ոց սպիրտի լուծույթներով, որոնցից յուրաքանչյուրում կտորը մնացել է 12 ժամ: Ջրազրկումից հետո կատարվել է հյուսվածքի լցնում պարաֆինով: Լցնումից հետո հատուկ կադապարների միջոցով պատրաստվեցին պարաֆինային բլոկներ: Այնուհետև պարաֆինային բլոկներից միկրոտոմի միջոցով պատրաստվեցին 6 մկմ հաստությամբ հատածներ: Հատածները տեղափոխվել են առարկայական ապակու վրա, դեպարաֆինիզացիայի ենթարկվել են քսիլոլով և ներկվել են: Ներկումները կատարվել են չորս մեթոդներով՝ հեմատոքսիլին-եոզին, կոնգո-կարմիրով ներկում, ներկում ըստ Վան-Գիզոնի, Հոմորիի մեթոդը ալդեհիդ ֆուքսինով՝ կոլոյակային բջիջների գրանուլների հայտնաբերման համար:

ՆԵՐԿՄԱՆ ՄԵԹՈԴՆԵՐԸ

- **Հյուսվածաբանական ներկում հեմատոքսիլին-եոզինով**

Դեպարաֆինիզացիայի ենթարկված և ջրազրկված հատածները 3 րոպե ներկվում էին հեմատոքսիլինով, որից հետո լվացվում էին ջրով, անկացվում 70%-ոց սպիրտով, այնուհետև նորից լվացվում ջրով և դրվում էոզինի լուծույթի մեջ 2 րոպե, ջրազրկվում

¹ Հյուսվածաբանական տեխնիկայի և ներկման մեթոդների մշակման համար օգտվել ենք Ք. Лилли, «Патогистологическая техника и практическая гистохимия, под редакцией В.В. Португалова, 1969» գրքի համապատասխան տվյալներից:

դարձյալ սպիրտով, անցակացվում քսիլոլով, որից հետո կաթեցվում էր քսիլոլ և ծածկվում ծածկապակիով: Այս ներկումը ինֆորմատիվ, ստանդարտ, ռուտինային ներկման մեթոդ է, ինչի արդյունքում հեմատոքսիլինը կորիզը և հիմնային բաղադրիչները ներկում էր կապույտ, իսկ էոզինը՝ ցիտոպլազման և թթվային բաղադրիչները ներկում էր վարդագույն:

- **Կոնգո-կարմիրով ներկում՝ ամիլոիդի հայտնաբերման համար**

Կոնգո կարմիրը ամիլոիդային զանգվածների հայտնաբերման համար սպեցիֆիկ նյութ է, որով ներկման արդյունքում ամիլոիդային զանգվածները ներկվում են կարմրաադյուսագույն: Կան տարբեր մեթոդիկաներ այս ներկման համար: Մեր հետազոտության ժամանակ կատարել ենք ներկումը և լուծույթի պատրաստումը ըստ Հիգմանի: Ներկող լուծույթը պատրաստվել է հետևյալ կերպ. 50մլ 95%-ոց էթանոլի և 50մլ թորած ջրի խառնուրդին ավելացվում էր 0.5գ կոնգո կարմիր: Կորիզների կոնտրաստավորումը կատարվել է հեմատոքսիլինով: Բացի ամիլոիդային զանգվածներից կոնգո կարմիրը ներկում էր նաև էլաստինային թելերը, ուստի անհրաժեշտություն առաջացավ մի մեթոդի կիրառումը, ինչը կտարբերակեր ամիլոիդը և էլաստինային թելերը: Կիրառեցինք ներկում ըստ Վան-Գիզոնի: Այս ներկման ժամանակ պատրաստեցինք Ա և Բ լուծույթներ: Ա լուծույթը կազմված էր թթու ֆուքսինից և պիկրինաթթվից. 100 մլ հազեցած պիկրինաթթվի ջրային լուծույթին ավելացվում էր 5մլ 1 %-ոց թթու ֆուքսին: Վերջինս կոլլազենային թելերը ներկում էր մուգ կարմիր, իսկ պիկրինաթթուն մնացած կառույցները դեղին: Կորիզների ներկման համար կիրառեցինք Բ լուծույթը՝ Վեյզերտի հեմատոքսիլինը. 100մլ կոնցենտրիկ աղաթթվային լուծույթին ավելացնում էինք 15 մգ երկաթի քլորիդ և 3 գ հեմատոքսիլին, լավ խառնում էինք, պահում 1 շաբաթ հասունացման համար, որից հետո միայն օգտագործում: Վեյզերտի հեմատոքսիլինը կորիզները ներկում էր սև:

- **Հումորիի ներկման մեթոդը՝ կղզյակների բջիջների սպիտակուցային գրանուլների հայտնաբերման համար:**

Գրականության մեջ ալդեհիդ ֆուքսինով ներկումը կիրառվում է ենթաստամոքսային գեղձի կղզյակների β-բջիջների գրանուլաների հայտնաբերման համար: Բացի այդ, այս

ներկումը հայտնաբերում է նաև էլաստինային թելերը, պարարտ բջիջները, հիպոֆիզի β-բջիջները, սուլֆատացված մուցինը, որոնք ներկվում են վարդագույն: Հիմնային ֆուքսինի լուծույթի կազմը հետևյալն է՝

1. 0.5 գ հիմնային ֆուքսին
2. 100 մլ 70 սպիրտ
3. 1 մլ կոնցենտրիկ աղաթթու
4. 1 մլ պարաալդեհիդ

Ներկը լուծվում է էթանոլի մեջ, որից հետո ավելացվում է աղաթթուն և պարաալդեհիդը: Հասունացման համար ներկը մնում է 48 ժամ, որից հետո պատրաստ է օգտագործման համար: Մեր հետազոտության ժամանակ մենք փոքր-ինչ մոդիֆիկացրեցինք լուծույթի կազմը: Մասնավորապես պարաալդեհիդը փոխարինեցինք 20% ֆորմալդեհիդով: Ընդհանուր ֆոնի կոնտրաստավորման համար կիրառեցինք ազուր-էոզին: Արդյունքում հստակորեն տարբերակվեցին գրանուլաներ պարունակող բջիջները, էլաստինային թելերը, սուլֆատացված մուցինը: Վերջին երկուսը, ի տարբերություն նկարագրված Հոմորիի դասական մեթոդի, մեր հետազոտության ժամանակ ներկվեցին մուգ մանուշակագույն:

Ներկումներից հետո կատարվել է պրեպարատների մանրադիտակային ուսումնասիրություն:

Հիմնական խմբի հավաքագրման զուգահեռ հավաքագրում էինք ստուգիչ խումբը: Ստուգիչ խմբի բնորոշիչը կլինիկորեն շաքարային դիաբետի բացակայությունն էր: Այս դեպքերի ժամանակ կատամնեստիկ և ըստ լաբորատոր տվյալների (որոնք առկա էին հիվանդության պատմություններում և/կամ ամբուլատոր քարտերում), հիպերգլիկեմիան և դիաբետը բացակայում էին: Մակրոսկոպիկ ենթաստամոքսային գեղձի բլթակավորությունը պահպանված էր, պոչն էլ հասնում էր փայծաղի դրունքին: Արդյունքում հավաքագրվեց 40 դեպք, որոնք դարձյալ բաժանվեցին երկու խմբի՝ ճարպակալումով և առանց ճարպակալման: Մարմնի զանգվածի ինդեքսի, գոտկագոտի/կոնքագոտի շրջագծերի հարաբերության որոշումը կատարվեց նույն սկզբունքով, ինչ հիմնական խմբում:

Այսպիսով հետազոտության մեթոդի սկզբունքը դեպք-սկզբունք սխեման է եղել: Արդյունքում հավաքագրվել էր 99 դեպք, որից՝ 59 կազմել էր հիմնական խումբը, 40-ը՝ ստուգիչ խումբը: Բոլոր դեպքերի տվյալները գրանցվել են համակարգչում տվյալների բազայի ձևով: Բոլոր դեպքերը լուսանկարվել են AmScope 3.1 Mpx կամերայի միջոցով: Վերջինս ներառում է համակարգչային ծրագիր, որը հնարավորություն տվեց կատարել հյուսվածաբանական պատկերների որոշ չափումներ: Վերջիններիս միջոցով էլ կատարվեց հետազոտվող դեպքերի քանակական վերլուծություն:

2.2 Մանրադիտակային հետազոտության ընդհանուր սկզբունքները

Ենթաստամոքսային գեղձի էկզոկրին և էնդոկրին հատվածների նկարագրման համար հիմք ընդունվեցին հետևյալ ախտաբանական գործընթացները՝ նեկրոզ, ֆիբրոզ, բորբոքում, լիպոմատոզ: Դեպքերի մեծ մասի առաջնային վերլուծությունից հետո, նկարագրության մեջ, ելնելով հանդիպման մեծ հաճախականությունից, ավելացրեցինք մեկ այլ գործընթաց ևս՝ ադիպային էպիթելի տիպի մետապլազիա: Էնդոկրին պանկրեասի վիճակի գնահատման համար կատարվեց նաև կղզյակների քանակական հաշվարկ, մեկ կղզյակի միջին տրամաչափի որոշում, և այդ կղզյակում պահպանված էնդոկրինոցիտների քանակի հաշվում: Կղզյակների քանակական հաշվարկը կատարվեց հետևյալ կերպ. դիտարկվեցին պատահական տասը տեսադաշտ $\times 100$ մանրադիտակային խոշորացումով: Այդ տասը տեսադաշտերից յուրաքանչյուրում հաշվվեց կղզյակների քանակը: Արդյունքները գումարվեցին և միջինացվեցին: Միջին տրամաչափը որոշվեց հետևյալ կերպ: Մանրադիտակային $\times 400$ խոշորացման տակ առավելապես ալդեհիդ-ֆուքսինով ներկված պրեպարատներից, նկարահանող սարքի օգնությամբ նկարվեց տեսադաշտում պատահական հայտնված առաջին կղզյակը: Կատարվեցին նույն կետով անցնող կամայական երեք երկայնական չափումներ: Ստացված արդյունքները միջինացվեցին և գնահատվեցին որպես մեկ կղզյակի միջին տրամաչափ: Հաշվվեց այս կղզյակում առկա էնդոկրինոցիտների քանակը: Լանգերհանսյան կղզյակը կարծես թե բաժանված լիներ առանձին կլաստերների: Ավելի ստույգ հաշվարկի համար որոշվեց կղզյակում կլաստերների քանակը և այդ կլաստերում վերը նշված բջիջների քանակը: Արդյունքները գումարվեցին և միջինացվեցին:

Վերը նշված ախտաբանական պրոցեսները գնահատվեցին նաև ըստ արտահայտման ինտենսիվության՝ էլնելով դիտարկվող տեսադաշտերում տվյալ գործընթացի արտահայտվածության աստիճանից: Այսպես, եթե պրոցեսը արտահայտված էր դիտարկվող բոլոր տեսադաշտերում, ապա նշվում էր որպես լավ և սիմվոլիկ նշադրվում «+++»: Միջին արտահայտվածության պայմաններում, այն է, երբ ախտաբանական գործընթացը տեղի ուներ ոչ բոլոր տեսադաշտերում, սակայն տեսադաշտերից մեծ մասում, (օրինակ դիտարկվող 10 տեսադաշտից 7-ում), գնահատվում էր որպես չափավոր և սիմվոլիկ նշադրվում «++»: Եթե փոփոխությունները տարածված չէին, սակայն առկա էին, սիմվոլիկ նշադրվում էր «+» գնահատվում էր որպես թույլ արտահայտված: Ախտաբանական պրոցեսի բացակայությունը նշադրվում էր «-» սիմվոլիկ նշանով: Այս սկզբունքով նկարագրվեցին լիպոմատոզի և ֆիբրոզի, բորբոքման ինտենսիվությունը: Ֆիբրոզը գնահատվեց ըստ տեղակայման՝ ներացինար և արտաբլթակային, և ըստ տարածվածության՝ դիֆուզ կամ օջախային: Ծորանների նկարագրման համար գնահատվեց 1. էպիթելի բնույթը 2. լուսանցքի տեսքը 3. լուսանցքի պարունակությունը: Նորմայում տարբերում ենք ներդիր, միջացինար, ներացինար և միջացինար ծորաններ: Ներդիր ծորանի պատը կազմված է տափակ, անկանոն ձևի էպիթելային բջիջներից: միջացինար ծորանի պատը կազմված է խորանարդաձև էպիթելային բջիջներից: Ներացինար ծորանի պատը ներկայացված է խորանարդաձև էպիթելային բջիջներով և շարակցական հյուսվածքով: Միջացինար ծորանի պատը ներկայացված է լորձաթաղանթով: Ընդ որում գլանաձև էպիթելը ծածկում է շարակցահյուսվածքային սեփական թիթեղը, որում առկա են սնուցող անոթներ և նյարդեր: Մեր հետազոտության ժամանակ փոփոխությունները հիմնականում վերաբերում էին ներ և միջացինար ծորաններին: Երբ հետազոտության ժամանակ ծորանների կառուցվածքը նման էր լինում նրանց նորմալ հյուսվածաբանական տարբերակին՝ [114] այսպիսի ծորանները՝ հատկապես ծորանային էպիթելը, գնահատվում էր որպես «առանց առանձնահատկությունների»: Երբ ծորանային էպիթելը որոշ տեսադաշտերում ատրոֆիայի էր ենթարկված, իսկ որոշներում հիպերպլաստիկ էր, ապա այսպիսի փոփոխությունները գնահատվում էին որպես դիստեգեներատոր: Երբ էպիթելը հիպերպլաստիկ էր, բացի այդ, ներ և միջացինար

ծորանների պատի շարակցակա հյուսվածքային մասում առկա էր ծորանային էպիթելի ռեզեներացիա, ապա այսպիսի փոփոխությունները գնահատվում էին որպես ռեզեներատիվ: Ծորանային էպիթելի փոփոխությունները պարզեցված կերպ ներկայացվեցին՝ պրոլիֆերատիվ տիպի փոփոխություններով՝ (ռեզեներատոր և դիսռեզենրատոր), ատրոֆիկ, առանց առանձնահատկությունների: Ծորանի լուսանցքի ձևը նկարագրվում էր որպես՝ անկանոն, կանոնավոր (առանց առանձնահատուկ առանձնահատկությունների), օբստրուկցված-նեղացած, լայնացած: Ծորանային պարունակությունը նկարագրվում էր որպես դատարկ, կալցիումական, սպիտակուցային պրեցիպիտատներով, խառը-բջջային (դեսկվամացված էպիթել և բորբոքային բջիջներ՝ լիմֆոցիտներ, գրանուլոցիտներ): Մինչ հետազոտության արդյունքների վերլուծությունը սպասվում էր, որ կոնգո դրական ռեակցիա պետք է լինի միայն դիաբետով հիվանդների կղզյակներում, ինչպես նկարագրված է գրականության մեջ [43]: Սակայն հետազոտվող նյութի առաջնային վերլուծության ժամանակ կոնգո դրական ռեակցիա հայտնաբերվեց ոչ միայն կղզյակներում, այլ նաև ծորաններում և անոթներում, ինչպես պատում, այնպես էլ հարծորանային, հարանոթային: Ընդ որում, այդ ռեակցիան կար նաև ստուգիչ խմբում: Ուստի, մանրադիտակային նկարագրական տվյալներում ավելացրեցինք «կոնգո-դրական ռեակցիա» ձևաբանական միավորը: Սա էլ նկարագրվեց որպես դրական, երբ առկա էր պանկրեասի վերը նշված կոմպոնենտներում, կամ բացասական, երբ ռեակցիան բացակայում էր: Կոնգո-դրական ռեակցիան անհրաժեշտություն առաջացրեց պիկրոֆուքսինային ռեակցիայի ներմուծման՝ շարակցակա հյուսվածքային թելերից տարբերակելու համար:

Բորբոքային պրոցեսը նկարագրվում էր ինչպես ֆիբրոզի դաշտերում, այնպես էլ կղզյակներում: Բորբոքման պրոցեսի ինտենսիվությունը կղզյակում գնահատվում էր հետևյալ կերպ. 0-3 լիմֆոցիտի առկայությունը մեկնաբանվում էր որպես նորմա կամ պրոցեսի բացակայություն: 3-5 լիմֆոցիտի առկայությունը խոսում էր պրոցեսի թույլ արտահայտվածության մասին և սիմվոլիկ նշվում էր որպես «+»: 5-7 լիմֆոցիտը կղզյակում գնահատվում էր որպես չափավոր և նշվում էր որպես «++», իսկ 7 և ավելին լավ արտահայտված և համապատասխանաբար նշվում էր «+++»: Վերը նշված կլինիկական և հյուսվածաբանական չափանիշների վերլուծությունների արդյունքները ներկայացվում են ԳԼՈՒԽ 3-ում:

2.3 Ստացված արդյունքների վիճակագրական վերլուծությունը

Ինչպես նշվեց հետազոտության կատարման հիմքում ընկած է եղել դեպք-ստուգում սկզբունքը: Հետազոտությունը ըստ բնույթի ռետրոսպեկտիվ հետազոտություն է: Ընտրանքի հավաքագրումը եղել է մեխանիկական ռանդոմիզացված մեթոդով: Տվյալների վերլուծության համար կիրառվել են EXCEL, QI MACROS EXCEL, համակարգչային ծրագրերի համապատասխան գործիքները: Այսպես, պարամետրիկ փոփոխականների համար, որոնք ունենին նորմալ բաշխում, հաշվվել է նրանց միջինները(M), ստանդարտ սխալները (SEM), համապատասխանաբար նաև ստանդարտ շեղումները: Թվային տվյալների համար, որոնք չունենին նորմալ բաշխում, հաշվվեց նաև միջկվարտիլային լայնքը (IQR) և մեդիանան (Me): Պարամետրիկ թվային փոփոխականների խմբերի համեմատության համար կիրառվեց Ստյուդենտի t-տեստը: Պարամետրիկ տվյալների կորրելյացիան իրականացվեց Պիրսոնի գործակցի (r) միջոցով: Ոչ պարամետրիկ փոփոխականների խմբերի վերլուծության համար կիրառվեց χ^2 թեստը: Վերջինս ցույց էր տալիս, թե տվյալ ախտաբանական փոփոխությունները պայմանավորված են գործոնի ազդեցությամբ, թե ոչ: Համապատասխան χ^2 -ու արժեքի պարագայում, երբ p հուսալիության գործակցի արժեքը փոքր էր 0,05-ից, արդյունքը գնահատվում էր որպես վիճակագրորեն հավաստի: Ոչ պարամետրիկ փոփոխականների խմբերի վերլուծման համար, որոնք չունենին նորմալ բաշխում, կիրառվեց Մանն-Ուիտնիի U-թեստը: Այս թեստի հաշվարկման համար կազմեցինք կարգային սանդղակներ՝ ոչ թվային փոփոխականները արժևորելու և դրանք գումարելու միջոցով: Մասնավորապես, առանձնացվեցին ենթաստամոքսային գեղձի կղզյակների, մասնավորապես β -բջջիների վրա «լավ» և «վատ» անդրադարձող ձևաբանական փոփոխությունները: Ըստ այդ փոփոխությունների ստեղծվեցին երկու կարգային սանդղակներ: «Վատ» անդրադարձող ձևաբանական փոփոխություններն, որոնք ներառվեցին կարգային սանդղակում հետևյալներն էին՝ լիպոմատոզ, ֆիբրոզ, բորբոքումը ֆիբրոզում, ներկղզյակային ամիլոիդ, ներկղզյակային բորբոքում: Յուրաքանչյուր դրական փոփոխությունը գնահատվեց մեկ միավոր: Այսինքն յուրաքանչյուր դեպքի պարագայում առավելագույն միավորների թիվը 5-ն էր: Այս կարգային սանդղակը անվանեցինք «կարգ1»: «Լավ» անդրադարձող կարգային

սանդղակում ընդգրկվեցին կղզյակային նեոգենեզ, ծորանային էպիթելի պրոլիֆերատիվ փոփոխություններ, ծորաններում խառը բորբոքային բնույթի պարունակություն, աղիքային էպիթելի տիպի մետապլազիա: Դարձյալ յուրաքանչյուր դրական փոփոխությունը գնահատվեց մեկ միավոր: Այսինքն այս կարգային սանդղակում յուրաքանչյուր դեպքի առավելագույն միավորը 4-ն էր: Այս կարգային սանդղակն էլ անվանեցինք «կարգ 2»: Մանն-Ուիտնիի U-թեսթը կիրառվեց հիմնական խմբի «կղզյակների նվազագույն թիվ» (ընտրվեցին $n=1$ կղզյակ տասը տեսադաշտի միջինում ունեցող դեպքերը), «կղզյակի միջին տրամաչափ» ($0.18 > d < 0.2$ մմ միջակայք ունեցող դեպքեր) և կղզյակում բջիջների թիվ ($n < 18$ բջիջ ունեցող դեպքեր) փոփոխականների խմբերի միջև: Շանսերի հարաբերակցությունը կատարվեց հիմնական և ստուգիչ խմբերի համար, ինչպես նաև հիմնական խմբում որոշ կլինիկական տվյալների վերլուծման համար:

(Նշենք, որ համապատասխան վիճակագրական մեթոդների ընտրության համար օգտվել ենք Гланц С. 'Медико-биологическая статистика', Практическое руководство, 1998, գրքի համապատասխան տվյալներից:)

ԳԼՈՒԽ 3

ՄԵՓԱԿԱՆ ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱՐԴՅՈՒՆՔՆԵՐԸ և ԴՐԱՆՑ ՔՆՆԱՐԿՈՒՄԸ

3.1 Տվյալների ընդհանուր վերլուծություն

Հավաքագրվել էր 99 դեպք (n=99) , որից 59-ը կազմեց կլինիկորեն հաստատված երկրորդ տիպի շաքարային դիաբետով հիվանդների խումբը, իսկ 40-ը ստուգիչ խումբը: Երկու խումբն էլ (ստուգիչ և հիվանդների խումբ), ինչպես արդեն նշվեց «Հետազոտության նյութեր և մեթոդներ» գլխում, բաժանվեց երկու խմբի՝ ելնելով գոտկագոտու/կոնքագոտու շրջագծերի հարաբերությունից՝ առանց ճարպակալման և ճարպալակումով խմբերի: Արդյունքում դիաբետով հիվանդ և ճարպակալումով ուղեկցվող դեպքերի թիվը կազմեց 29: Առանց ճարպակալման և երկրորդ տիպի շաքարային դիաբետով հիվանդների թիվը կազմեց 30: Ստուգիչ խմբում ճարպակալումով և առանց ճարպակալման դեպքերի թիվը համապատասխանաբար կազմեց 18 և 22: Կատարվեց յուրաքանչյուր դեպքի մանրակրկիտ մանրադիտակային հետազոտություն: Ուսումնասիրվեցին ինչպես էկզոկրին, այսպես էլ էնդոկրին պանկրեասի մորֆոլոգիական փոփոխությունները: Գրականության մեջ չհաջողվեց գտնել հստակ ձևաբանական չափանիշներ, որոնց միջոցով դրվում է «երկրորդ տիպի շաքարային դիաբետ» ախտորոշումը: Ըստ գրականության տվյալների՝ ձևաբանական փոփոխությունները վերաբերվում են կողջակային պարամորֆոլոգիային: Վերջինս բնութագրվում է ամփոփոխային դեպոզիտների կուտակումով, ներկողջակային ֆիբրոզով և β-բջջիչների ապոպտոզով [11,26]: Հայտնի է, որ դիաբետի ժամանակ այս կամ այն չափով փոփոխություններ է կրում նաև էկզոկրին պանկրեասը [105]: Այդ իսկ պատճառով կատարվեց էկզոկրին և էնդոկրին պանկրեասի համալիր ձևաբանական ուսումնասիրություն: Այդ ուսումնասիրության արդյունքներն էլ համադրվեցին հետազոտված կլինիկական տվյալների հետ:

Ընտրված դեպքերը մանրամասնորեն ուսումնասիրելուց հետո երկրորդ տիպի շաքարային դիաբետ կլինիկական ախտորոշումը 7 դեպքերում փոխվեց քրոնիկական պանկրեատիտ ախտորոշման (11.8% (7/59)): Մեկ դեպքի պարագայում առկա էր «բրոնզային դիաբետ», այսինքն՝ դիաբետն առաջացել էր հեմոքրոմատոզի ֆոնի վրա:

Մեկ դեպքի պարագայում էլ հաստատվեց «առաջին տիպ շաքարային դիաբետ» ախտորոշումը: Արդյունքում 23 դեպք ունեցանք առանց ճարպակալման հիվանդների խմբում, իսկ 27 դեպք ճարպակալումով հիվանդների խմբում: Նշենք, որ քրոնիկական պանկրեատիտ ախտորոշումը հիմնված էր պանկրեատիտի էթիոլոգիական դասակարգման ձևաբանական չափանիշների հիման վրա [115] (աղ.4):

Աղյուսակ 4 (շարունակելի)

Քրոնիկական պանկրեատիտի էթիոլոգիական դասակարգման ձևաբանական չափանիշները²

Ձևաբանական միավոր, պանկ.տեսակը		ՔԱՊ ³	ԺՊ ⁴	ԱՊ ⁵	ՊՊ ⁶	ՕՊ ⁷
նեկրոզ		+++	+	-	+	-
ֆիբրոզ	դիֆուզ	+	+	+++	-	+++
	ֆոկալ	++	++	+	+++	-
	Պերիդուկտալ	-	+++	+++	+	+
	Ինտրալոբուլյար	+	+	+++	+	+
	Պերիլոբուլյար	+++	+++	+++	+	+
Ծորանների լուսանցք	լայնացած	+++	+++	-	+++	+++
	օբստրուկցված	-	-	+++	+	-
	անկանոն	+++	+	-	+++	-
Ծորանային պարունակություն	պրեցիպիտատ	+	++	-	+++	-
	քար	++	+	-	+	-

Աղյուսակ 4 (շարունակություն)

²«+, -» -սիմվոլները արտացոլում են գործընթացի առկայությունը և բացակայությունը, իսկ «+», «+++», «+++» սիմվոլները համապատասխանաբար « թույլ, չափավոր, արտահայտված»ինտենսիվության աստիճանները:

³ ՔԱՊ-քրոնիկական ալկոհոլային պանկրեատիտ

⁴ ԺՊ-ժառանգական պանկրեատիտ

⁵ ԱՊ-աուտոիմուն պանկրեատիտ

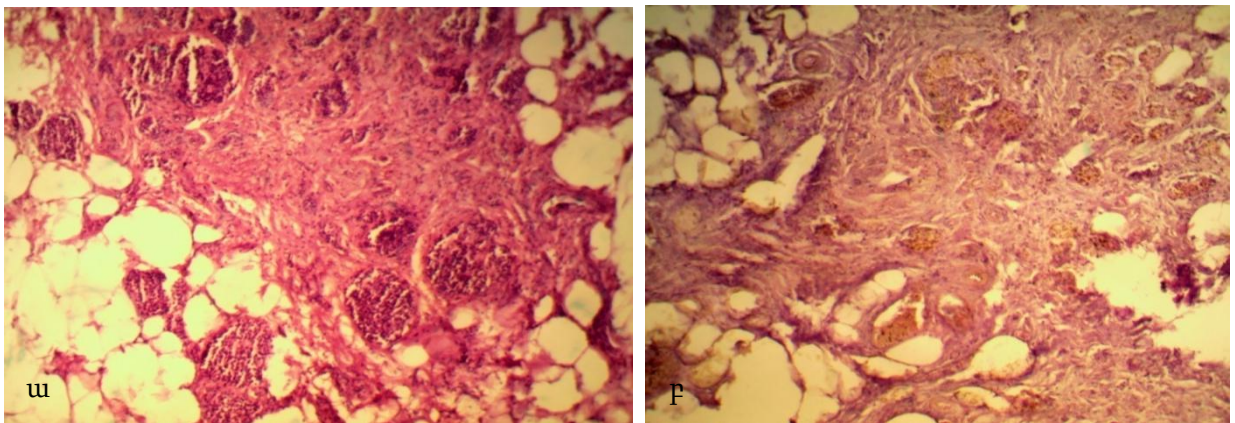
⁶ ՊՊ-պարադոքտենալ պանկրեատիտ

⁷ ՕԲ-օբստրուկտիվ պանկրեատիտ

*Քրոնիկական պանկրեատիտի էթիոլոգիական դասակարգման ձևաբանական
չափանիշները*

	գրանուլոցիտ	+	+	++	+	-
Ծորանային	հիպերպլաստիկ	+	+	-	-	++
Էպիթել	դեստրուկցված	+	+	++	+++	-
	ռեգեներացված	+	+	-	-	-

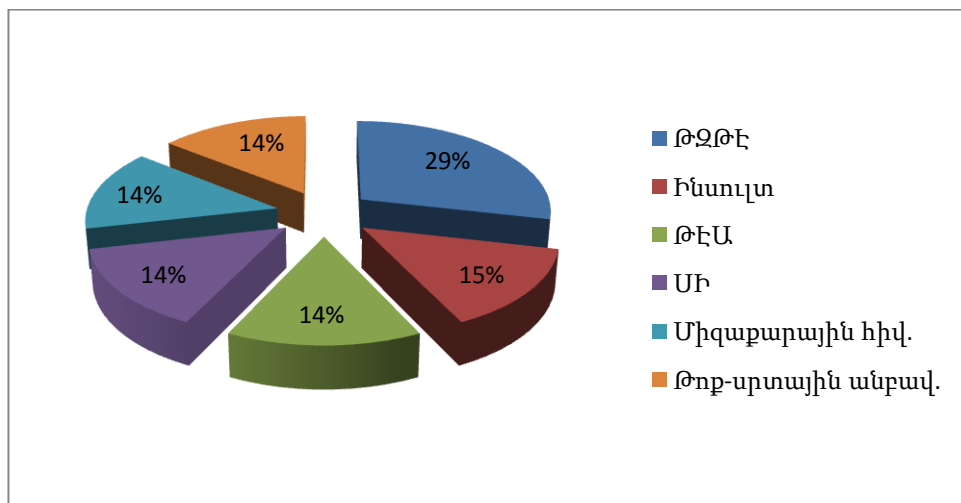
Ձևաբանորեն հաստատված «Քրոնիկական պանկրեատիտ» ախտորոշմամբ 7 դեպքերից հինգի ժամանակ առկա էր խրոնիկական ալկոհոլային պանկրեատիտ, ընդ որում երեք դեպքի ժամանակ՝ սրացումով: Կլինիկորեն այս հիվանդները ախտորոշվել և բուժվել էին որպես երկրորդ տիպի շաքարային դիաբետ: Մորֆոլոգիորեն ենթաստամոքսային գեղձի կտորներում առկա էին հետևյալ փոփոխությունները. առկա էին միջացինար ֆիբրոզի լավ արտահայտված օջախներ, ֆիբրոզ հյուսվածքում կղզյակների ագրեգատներ (նկ.1ա): Ծորանները անկանոն լուսանցքներով էին, և լցված էին սպիտակուցային և կալցիումական նստեցումներով: Ծորանային էպիթելը հիպերպլաստիկ էր, դեստրուկցված: Ինչպես նշվեց երեք դեպքի ժամանակ հայտնաբերվեց քրոնիկական պանկրեատիտի սրացում, որը ձևաբանորեն արտահայտվել էր տոտալ ճարպային նեկրոզով, կղզյակներում դիֆուզ արյունազեղումներով (նկ 1 բ):



Նկար 1. Քրոնիկական պանկրեատիտը բնութագրող պատկերներ

ա) Պատկերված են կղզյակների ագրեգատները ֆիբրոզում՝ քրոնիկական ալկոհոլային պանկրեատիտի ժամանակ: բ) Ճարպային և հեմոռագիկ նեկրոզը՝ որպես քրոնիկական պանկրեատիտի սրացման արտացոլում: Ներկումը հեմ-էոզինով, խոշ. ×100:

Քրոնիկական պանկրեատիտի դեպքերից երկուսում առկա էր օբստրուկտիվ պանկրեատիտ: Վերջիններս բնութագրվում էին ացինար հյուսվածքի ատրոֆիայով, առավելապես ներացինար ֆիբրոզով և գլխավոր ծորանի խցանումով: «Քրոնիկական պանկրեատիտ» դեպքերի կլինիկական տվյալների վերլուծության արդյունքները ներկայացվում են հաջորդիվ: Քրոնիկական պանկրեատիտի յոթ դեպքերից վեցը արական սեռի ներկայացուցիչներ էին (85.7%): Միջին տարիքը երկրորդային դիաբետի դեպքերի շարքում կազմում էր 62.8 տարի: Դիաբետի միջին տևողությունը 9.2 տարի էր: Մահացության պատճառական կազմում 2 դեպքի պարագայում թոքային զարկերակի թրոմբոէմբոլիան էր, մեկի ժամանակ՝ հեմոռագիկ ինսուլտը, մեկի պարագայում՝ խրոնիկական երիկամային անբավարարությունը՝ պայմանավորված դիաբետով, մեկ դեպքում՝ սրտամկանի ինֆարկտ, մնացած երկուսում համապատասխանաբար, միզաքարային հիվանդություն՝ միզուղիների խցանումով, և թոք-սրտային անբավարարություն: Սեկտորային դիագրամայի տեսքով վերը նշված տվյալները ընդունեցին հետևյալ տեսքը՝



Գծապատկեր 1. Մահվան պատճառական կազմը քրոնիկական պանկրեատիտով հիվանդների շրջանում

Այս հիվանդների գլխկեմիկ վերահսկումը անբավարար է եղել: Բոլորն էլ օգտագործել էին օրալ հիպոգլիկեմիկ պրեպարատներ, որոնք, ըստ կատամնեստիկ տվյալների, եղել են անկանոն: Դիաբետով հիվանդների խմբում քրոնիկական պանկրեատիտով դեպքերի մասնաբաժինը կազմեց 11.8% (7/59), իսկ առանց ճարպակալման դիաբետով հիվանդների պարագայում այդ թիվը կազմեց 20.6% (6/29): Պարզելու համար, թե որքան

է շանսը, որ «երկրորդ տիպի շաքարային դիաբետ» ախտորոշման դեպքում, ախտորոշումը կլինի «պանկրեատիտ», կատարեցինք շանսերի հարաբերակցության վերլուծություն: Արդյունքում պարզվեց, որ առանց ճարպակալման ֆենոտիպի պարագայում, շանսը, որ ախտորոշումը կլինի պանկրեատիտ, մեծանում է 0.17 անգամ, որը սակայն վիճակագրորեն հավաստի չէր [OR=0.17 95% CI(0,01-1,15)]:

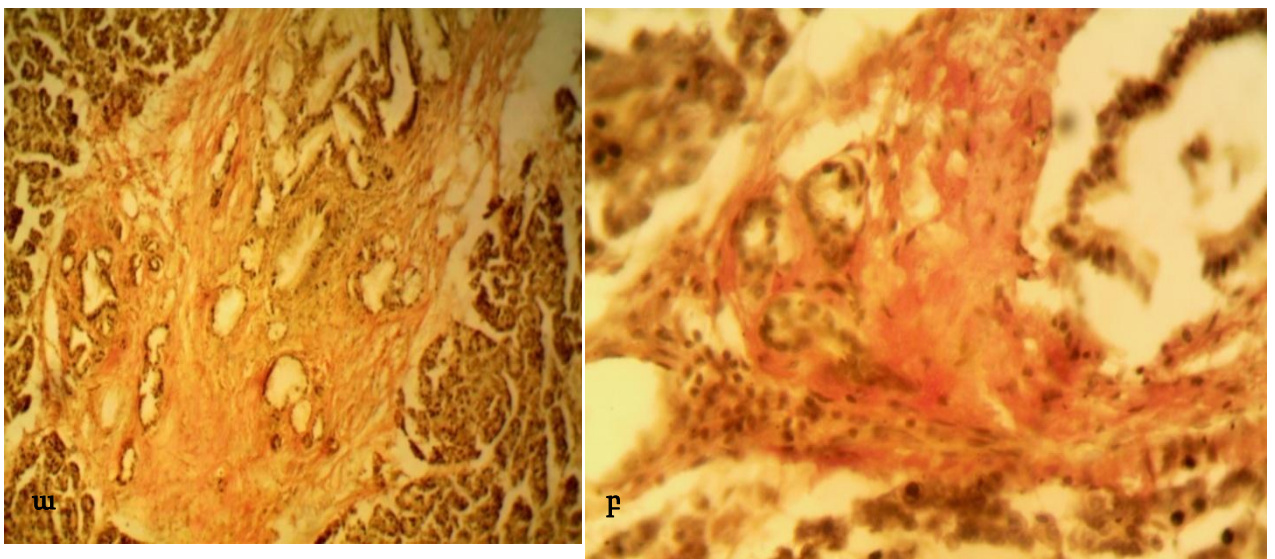
Բացառելով հավաքագրված դեպքերից երկրորդային և առաջին տիպ «շաքարային դիաբետ» ձևաբանորեն հիմնավորված ախտորոշումների տվյալները՝ հիմնական խմբում ունեցանք 50 դեպք (n=50): 50 դեպքից 23 -ը կազմեց «առանց ճարպակալման» խումբը, իսկ 27-ը՝ «ճարպակալում ունեցող» դիաբետով հիվանդների խումբը: Ստուգիչ դեպքերի ընդհանուր թիվը կազմեց 40 (n=40), որից 18-ը կազմեց ճարպակալումով ուղեկցվող խումբը, իսկ 22-ը՝ առանց ճարպակալման ուղեկցվող խումբը: Այս հարաբերակցությամբ էլ կատարվեց դեպքերի մանրադիտակային հետազոտությունը, դրանց վերլուծությունը, ինչպես նաև կլինիկական տվյալների վերլուծությունը:

3.2 Հիմնական խմբում ենթաստամոքսային գեղձի համալիր՝ էկզոկրին և էնդոկրին հատվածների հյուսվածաբանական վերլուծություն

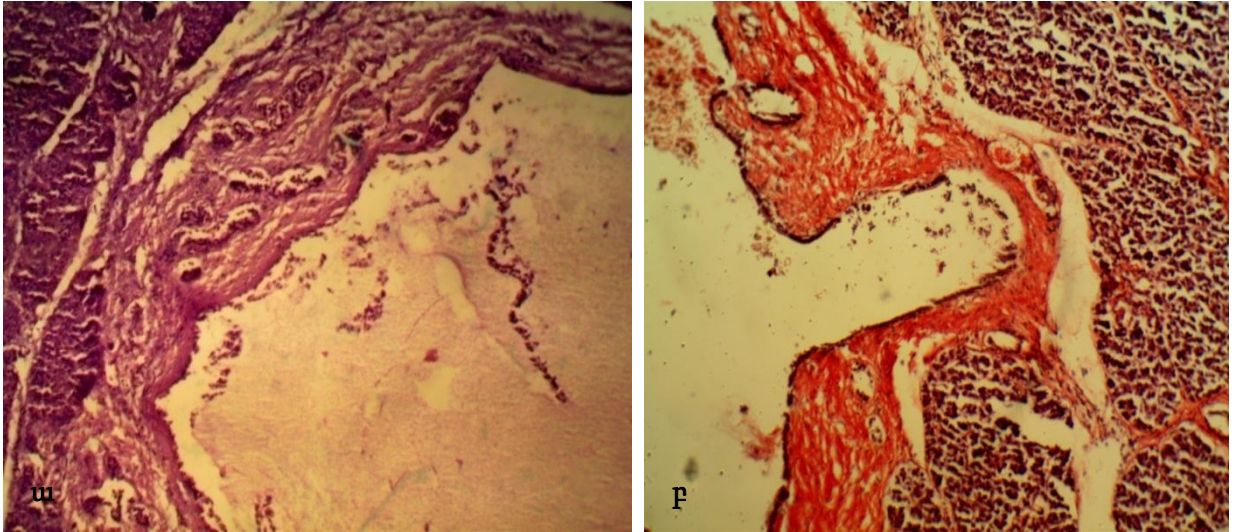
Ինչպես նշվեց «Հետազոտության նյութեր և մեթոդներ» բաժնում, էկզոկրին և էնդոկրին ենթաստամոքսային գեղձի նկարագրման համար կիրառվեցին առանձին ձևաբանական միավորներ: Ըստ այդ ձևաբանական միավորների՝ յուրաքանչյուր դեպքում գնահատվեցին և նկարագրվեցին համապատասխան ախտաբանական փոփոխությունները: Արդյունքները լրացվեցին աղյուսակներում և տվյալների բազայի տեսքով գրանցվեցին համակարգչում: Յուրաքանչյուր խումբ փոփոխությունները նկարագրելուց հետո, կատարվեց գրանցված արդյունքների վերլուծություն, որի արդյունքները ներկայացվում են ստորև:

Այսպես, առանց ճարպակալման ֆենոտիպով երկրորդ տիպի շաքարային դիաբետով հիվանդների խմբում, էկզոկրին հատվածը բնութագրող «ծորանային էպիթելի վիճակ», «լուսանցքի ձև և պարունակություն», ծորանային և անոթային «կոնգո-դրական» և «պիկրոֆուրսինային» դրական ռեակցիաներ (անոթահենքային դիստրոֆիկ

փոփոխություններ) ձևաբանական միավորների վերլուծության արդյունքում պարզվեց, որ 23 դեպքից էպիթելը ռեգեներատիվ (պրոլիֆերատիվ) տիպի փոփոխված էր 12-ի ժամանակ (նկ. 2 ա,բ), դիսռեգեներատոր (նկ. 3 ա,բ) 4-ի, ատրոֆիկ էր՝ 5-ի (նկ. 4), իսկ 2 դեպքի ժամանակ էլ փոփոխված չէր: Ադիքային էպիթելի տիպի մետապլազիա (նկ.5) հայտնաբերվեց 16 դեպքի պարագայում: Նույն պարամետրերը վերլուծելով «ճարպակալումով ուղեկցվող դիաբետով հիվանդների» խմբում հայտանբերեցինք, որ էպիթելը ռեգեներատիվ (պրոլիֆերատիվ) էր 17 դեպքի ժամանակ, դիսռեգեներատոր՝ 7-ի, ատրոֆիկ՝ 3-ի: Ադիքային էպիթելի տիպի մետապլազիա առկա էր 18 դեպքի ժամանակ: Առանց ճարպակալման խմբում լուսանցքների վիճակը գնահատելիս՝ բացահայտեցինք, որ լուսանցքը անկանոն էր 12 դեպքի ժամանակ, չփոփոխված՝ 9-ի, իսկ օբստրուկցված՝ 2 դեպքի ժամանակ: Նույն խմբում խառը բջջային տիպի պրեցիպիտատ առկա էր 7 դեպքի ժամանակ, իսկ մեկ դեպքում էլ հայտնաբերվեց կալցիումական բնույթի նստեցում: Ճարպակալումով խմբում լուսանցքի ձևը անկանոն էր 10, իսկ օբստրուկցված՝ 2 դեպքում: Վիճակագրական վերլուծության արդյունքում պարզեցինք, որ ըստ այս չափանիշների՝ «ծորանային էպիթելի փոփոխություններ» ($\chi^2=3,88$, $p>0,05$), «ծորանի լուսանցքի ձև» ($\chi^2=1,37$, $p>0,05$), «ծորանային պարունակություն» ($\chi^2=0,027$, $p>0,05$), «ադիքային էպիթելի տիպի մետապլազիա» ($\chi^2=0,04$, $p>0,05$) դիաբետով հիվանդ այս երկու ֆենոտիպերի միջև վիճակագրորեն հավաստի գուճակցումներ չկան:

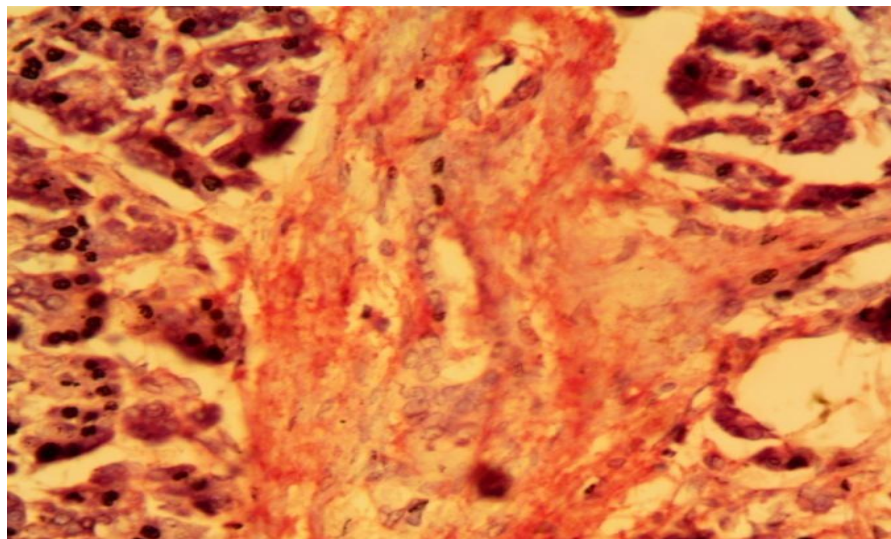


Նկար 2. Պատկերված են ծորանային էպիթելի պրոլիֆերատիվ տիպի փոփոխությունները: Ներկումը Վան-Գիզոնի մեթոդով ա) խոշ. $\times 100$ բ) խոշ. $\times 400$

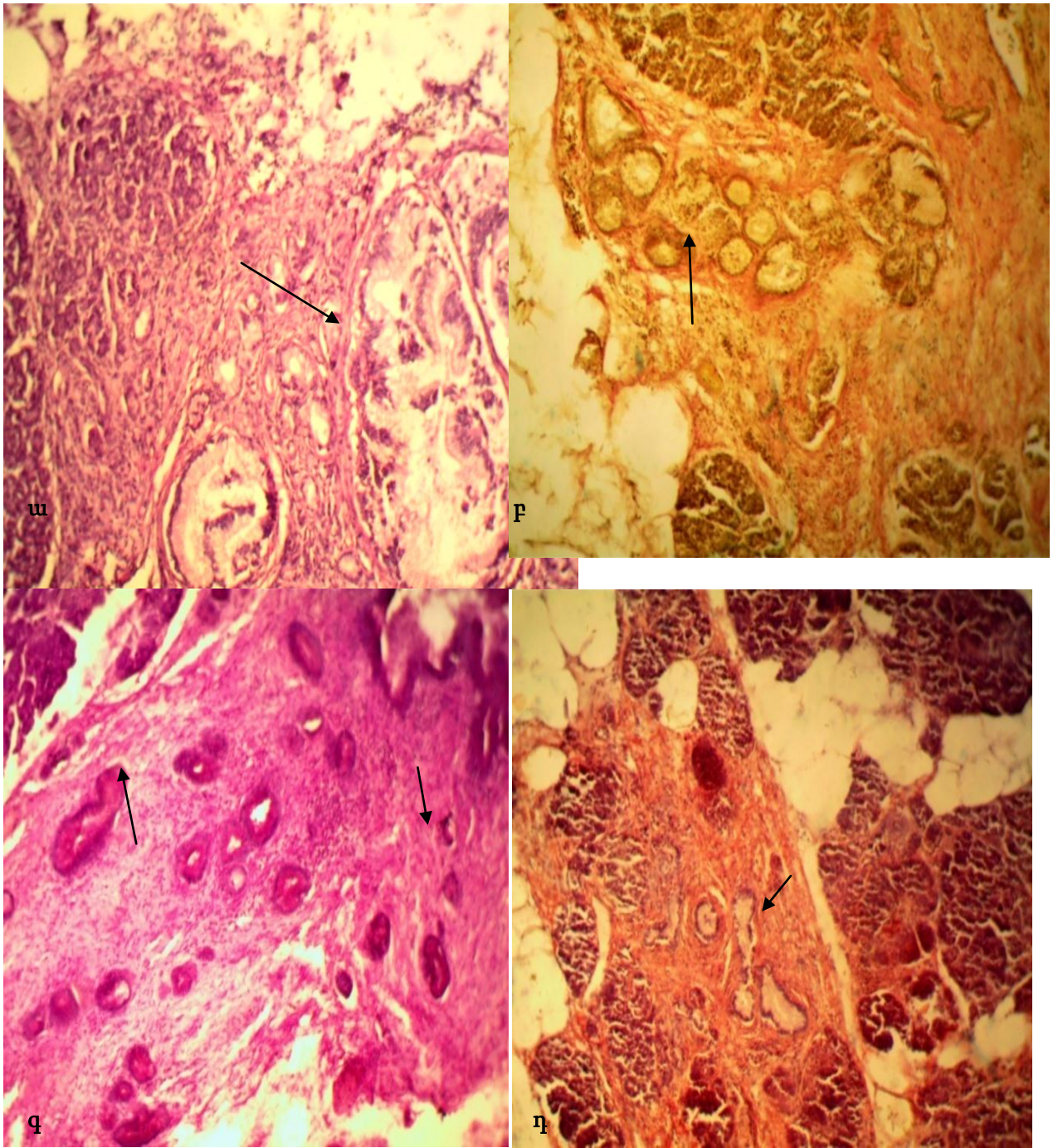


Նկար 3. Պատկերված են ծորանային էպիթելի դիսռեգեներատոր տիպի փոփոխություններ. էպիթելը դեսկվամացված է, ծորանի պատում առկա են էպիթելի պրոլիֆերացիայի օջախներ: ա)Ներկումը հեմ-էոզին, խոշ.×100, բ) Ներկումը կոնգո կարմիրով, խոշ.×100

Ինչպես երևում է 3 ա-ում պատկերվածից, խոշոր միջացինար ծորանի ծածկող էպիթելը դեսկվամացվել է, ասորոֆիայի է ենթարկվել: Ծորանի պատում առկա են էպիթելի ռեգեներացիայի օջախներ: Լուսանցքը լցված է դեսկվամացված էպիթելային բջիջներով, ինչպես նաև գրանուլոցիտներով, սպիտակուցային բնույթի պարունակությամբ:



Նկար 4. Նկարում պատկերված է օբստրուկցիվ լուսանցքով միջացինար ծորանը՝ ասորոֆիայի ենթարկված էպիթելով: Ներկումը կոնգո-կարմիրով, խոշ. ×400:



Նկար 5. Աղիքային էպիթելի տիպի մետապլազիայի օջախները ծորանի պատում և ազինար հյուսվածքում (նշադրված են սլաքներով) :

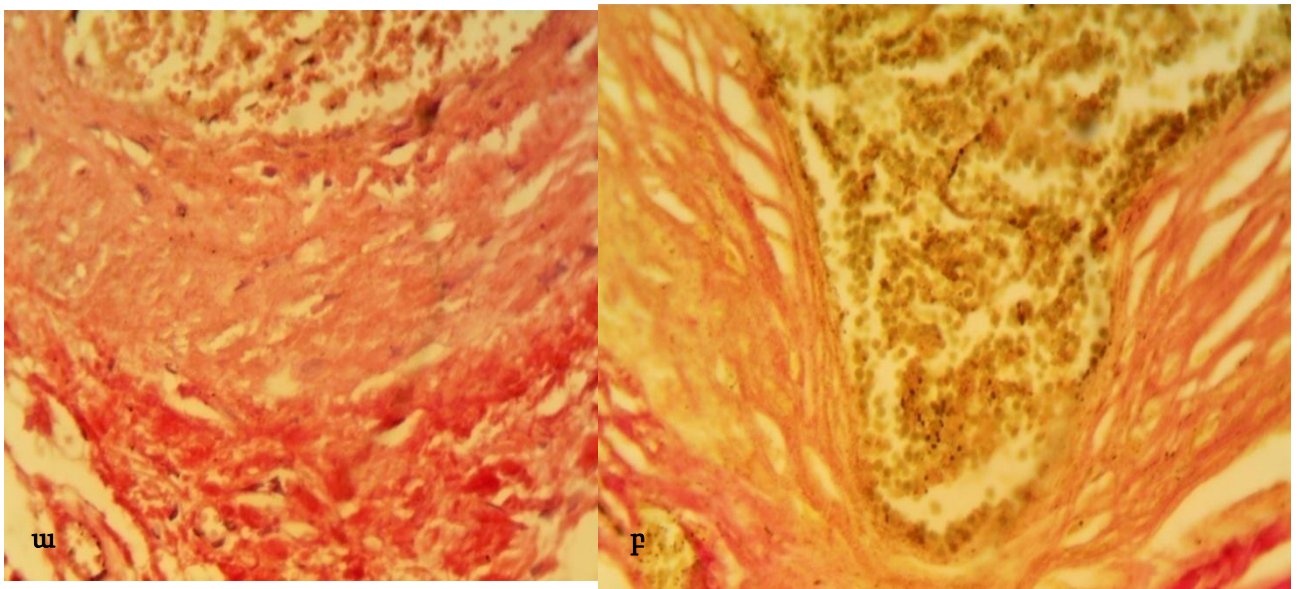
ա) Ներկումը հեմ-էոզինով, խոշ. $\times 100$: բ) Ներկումը Վան- Գիզոնով, խոշ. $\times 100$:

գ) Ներկումը ալդեհիդ-ֆուքսինով ըստ Հոմորիի, խոշ. $\times 100$: դ) Ներկումը կոնգո- կարմիրով, խոշ. $\times 100$:

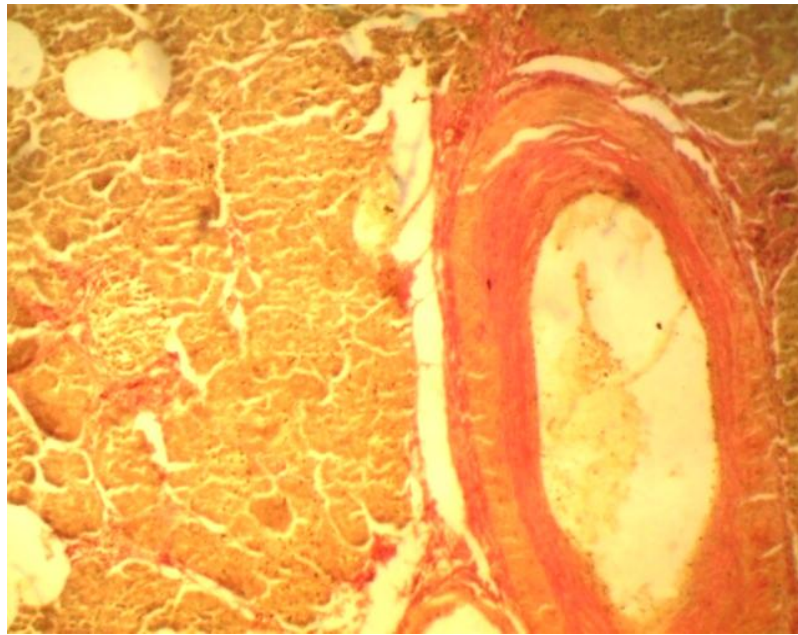
Ինչպես երևում է «աղիքային էպիթելի տիպի մետապլազիան» բնութագրող նկարներից, այս ախտաբանական փոփոխություններն առաջանում են ինչպես

ենթաստամոքսային գեղձի ծորաններում, այնպես էլ ացինար հյուսվածքում: Նկար 5 ա-ում սլաքի ցուցիչն ուղղված է դեպի ծորանային էպիթել-աղիքային էպիթել մետապլազիայի տեսադաշտը: Նկար 5 բ-ում սլաքի ցուցիչն ուղղված է դեպի ացինար-ծորանային մետապլազիայի օջախը: Նկար 5 գ-ում երևում են ծորանի պատում պրոլիֆերացիայի ենթարկված ծորանների էպիթելի մետապլազիայի օջախները: Նկար 5դ-ում երևում են ֆիբրոզի դաշտերում «հայտնված» աղիքային էպիթելով ծածկված կառույցները:

Հար-ներանոթային, հարծորանային ինչպես նաև ֆիբրոզի դաշտերում կոնգո դրական և ֆուքսինային ռեակցիայի արդյունքները հետևյալն էին. առանց ճարպակալումով խմբում կոնգո դրական ռեակցիան առկա էր 22 դեպքում, իսկ պիկրոֆուքսինային ռեակցիան՝ 17 դեպքերում: Ճարպակալումով խմբում բոլոր դեպքերի ժամանակ հենքային բաղադրիչներում հայտնաբերվեց կոնգո դրական ռեակցիա: Ֆուքսինային ռեակցիան դրական էր միայն 20 դեպքի ժամանակ: Ներկման առանձնահատկությունների առումով երկու խմբերի միջև վիճակագրորեն հավաստի տարբերություններ չստացանք ($p>0,05$): Հենքային բաղադրիչների ներկման առանձնահատկությունները պատկերված են նկար 6-ում:

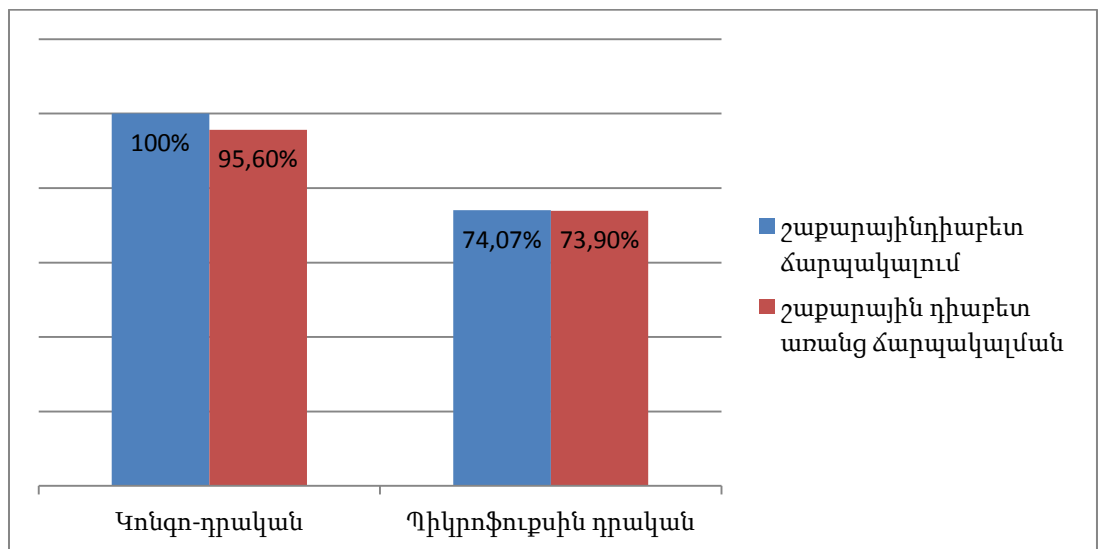


Նկար 6. Անոթահենքային դիստրոֆիկ փոփոխություններն անոթի պատում:
ա) Ներկումը կոնգո-կարմիրով, խոշ. $\times 400$: բ) Ներկումը Վան-գիզոնով, խոշ. $\times 400$:



Նկար 7. Առանց ախտաբանության՝ նորմալ, պիկրոֆուքսինային ռեակցիան անոթի պատում: Ներկումը Վան-Գիզոնով, խոշ.×100

Ի հակադրություն նկար 6 բ-ի, նկար 7-ում դեղին գունավորում է ստացել միայն մկանային շերտը: Ծորանների, ինչպես նաև հենքային կառույցների ներկման առանձնահատկությունների համեմատական գծապատկերը շաքարային դիաբետով հիվանդ ճարպակալմամբ և առանց ճարպակալման խմբերում ներկայացվում է ստորև բերվող գծապատկեր 2-ում:



Գծապատկեր 2. Հենքային կառույցների, ծորանների անոթահենքային դիստրոֆիկ փոփոխություններ արտահայտված տոկոսային հարաբերակցությամբ

Առանց ճարպակալման և ճարպակալմամբ ուղեկցվող շաքարային դիաբետով հիվանդների խմբերում արտազատիչ հատվածի բաղադրիչների փոփոխությունների արդյունքները, տոկոսային հարաբերակցությամբ արտահայտված, ներկայացված են ստորև բերվող աղյուսակում (աղ.5):

Աղյուսակ 5

Էկզոկրին հատվածի փոփոխություններն առանց ճարպակալման և ճարպակալումով ուղեկցվող հիվանդների խմբում

Գործընթաց		Շաքարային դիաբետ «ճարպակալում» (%)	Շաքարային դիաբետ «Առանց ճարպակալման» (%)
Էպիթելի բնույթ	ռեգեներատիվ	62.9	52.11
	դիսռեգեներատիվ	25.9	17.3
	ատրոֆիկ	11.1	21.7
Լուսանցքի ձև	անկանոն	37.03	52.1
	օբստրուկցված	7.4	8.69
Լուսանցքի պարունակություն		37.03	34.7
Կոնգո-դրական		100	95.6
Պիկրոֆուքսին դրական		74.07	73.9
Ադիքային մետապլազիա		66.6	69.5

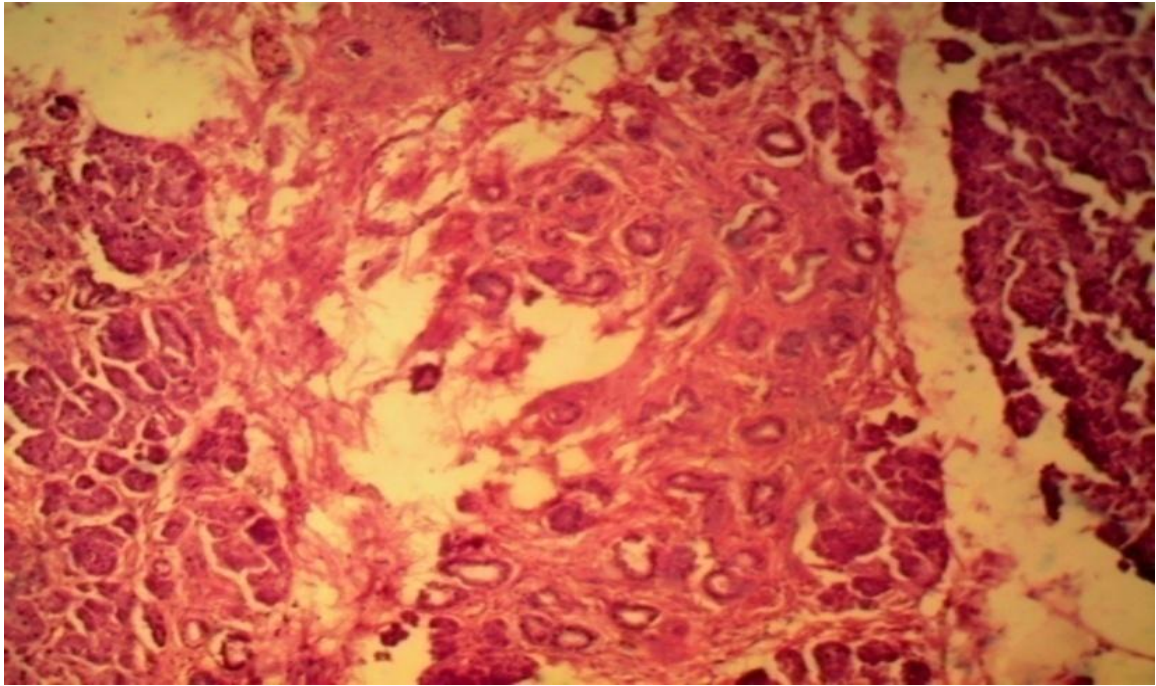
Ուսումնասիրելով ենթաստամոքսային գեղձի էկզոկրին հատվածում ազինար հյուսվածքը, նրանում առկա ախտաբանական փոփոխությունները՝ բացահայտեցինք, որ երկու խմբերում ազինար հյուսվածքը փոփոխվում է մեռուկի, նրանում շարակցական հյուսվածքի աճի, և բորբոքման, ինչպես նաև մեզենքիմալ ճարպային դիստրոֆիայի՝ լիպոմատոզի, ազդեցությամբ: Մեր հետազոտված դեպքերում երկու խմբերում էլ մեռուկը նվազագույն կերպով էր արտահայտված: Առկա էր սակավաթիվ դեպքերում և հյուսվածքի աուտոլիզի հետևանք էր: (Նշենք, որ այն դեպքերը, որոնցում աուտոլիտիկ մեռուկը տարածուն էր, հետազոտության մեջ չեն ընդգրկվել): Այսպիսով, մեռուկը,

շաքարային դիաբետով հիվանդ ճարպակալումով և առանց ճարպակալման խմբերի համար, որպես համեմատվող գործընթաց հաշվի չի առնվել: Շարակցական հյուսվածքի աճ՝ ֆիբրոզ, (նկ. 8) դիաբետով հիվանդ ճարպակալումով և առանց ճարպակալման խմբերում հայտնաբերվեց հետևյալ մասնաբաժիններով՝ 24 (88,8%) և 23 (100%) համապատասխանաբար: Ընդ որում, ճարպակալումով խմբում ներացինար ֆիբրոզը արտահայտված էր 24 դեպքում, որից թույլ էր արտահայտված մեկ դեպքում, չափավոր՝ 13 դեպքում, լավ՝ 10-ում: Միջացինար ֆիբրոզը այս խմբում արտահայտված էր 12 դեպքում, որից մեկական դեպքերում լավ և թույլ, իսկ 10-ը դեպքում՝ չափավոր: Առանց ճարպակալման ուղեկցվող շաքարային դիաբետով հիվանդ խմբում ներացինար ֆիբրոզ առկա էր 23 դեպքերում, որոնցից 5 դեպքում թույլ էր արտահայտված, 7-ում՝ չափավոր, 11-ում լավ: Այս խմբում միջացինար ֆիբրոզ (նկ.9 ա,բ) առկա էր 15 դեպքում, որից յոթական թույլ և չափավոր, 1 դեպքում էլ՝ լավ: Վիճակագրական հետազոտության արդյունքում բացահայտվեց, որ շաքարային դիաբետով հիվանդների խմբում ըստ ֆիբրոզ ձևաբանական գործընթացի վիճակագրորեն հավաստի կապերը բացակայում են (միջացինար ֆիբրոզի պարագայում $\chi^2=6,88$, $p>0,05$, ներացինար ֆիբրոզի պարագայում ($\chi^2=7,24$, $p>0,05$): Այս երկու գործընթացների ցուցանիշային տվյալները ներկայացված են աղյուսակ 6-ում :

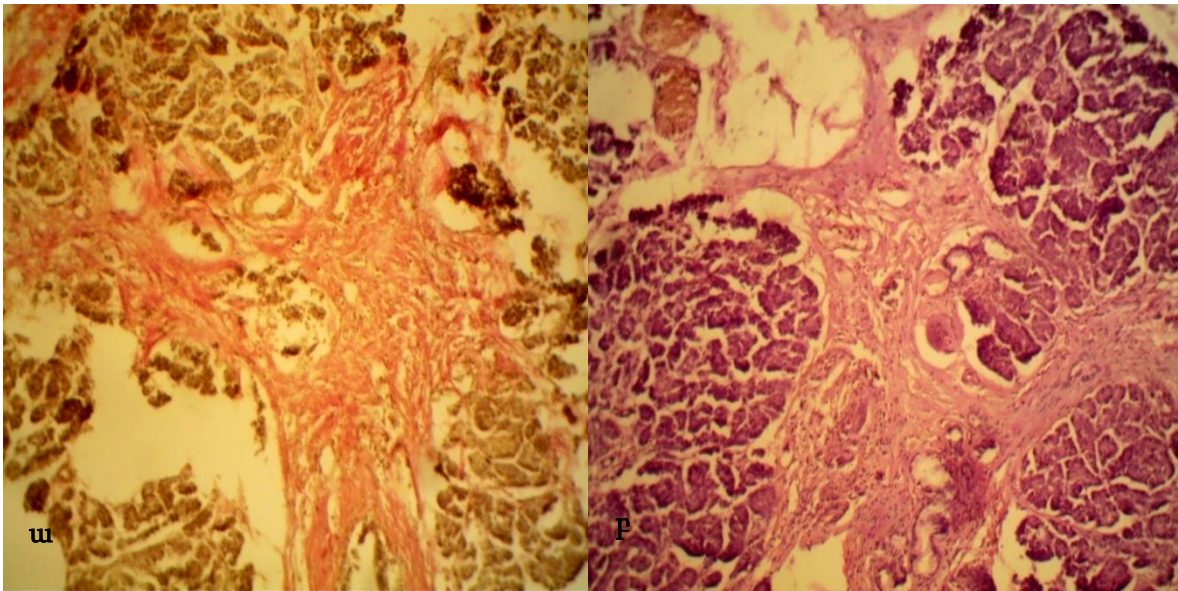
Աղյուսակ 6

Ֆիբրոզի արտահայտվածությունը դիաբետով հիվանդների խմբում

Գործընթաց		Դիաբետ ունեցող առանց ճարպակալման խումբ (%)	Դիաբետ ունեցող ճարպակալումով խումբ (%)
Ներացինար ֆիբրոզ	թույլ	21.7	3.7
	չափավոր	47.8	48.1
	լավ	30.4	37.03
Միջացինար ֆիբրոզ	թույլ	30.4	3.7
	չափավոր	30.4	37.03
	լավ	4.34	3.7



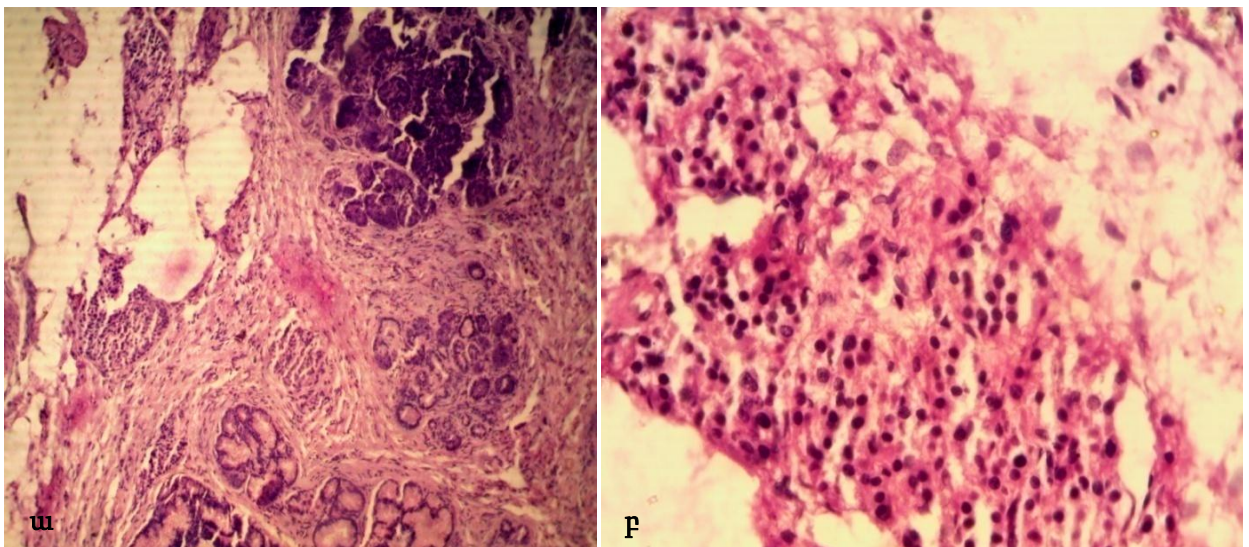
Նկար 8. Ներացինար՝ էկզոկրին և էնդոկրին հատվածներն տեղակայող շարակցահյուսվածքային աճը՝ ֆիբրոզը, պատկերող միկրոֆոտո: Շաքարային դիաբետով հիվանդ, ճարպակալումով ուղեկցվող խումբ: Ներկումը հեմ-էոզինով, $\times 100$:



Նկար 9. Միջացինար շարակցահյուսվածքային աճի հետևանքով աջնուսները «պարփակվել» են ֆիբրոզ հյուսվածքում, ենթարկվել են ատրոֆիայի: Շաքարային դիաբետով հիվանդ, առանց ճարպակալման հիվանդների խումբ: ա) Ներկումը Վան-Գիզոնով խոշ. $\times 100$ բ) Ներկումը հեմ-էոզինով, խոշ. $\times 100$:

Այս պատկերում տեսնում ենք, որ բլթակները կարծես պարփակվել են շարակցահյուսվածքային թելերի մեջ, ացինուսները ատրոֆիայի են ենթարկվել: Տեսադաշտում առկա են հյուծված, դիստրոֆիկ կղզյակներ: Նկար 9 բ-ում երևում է, թե ինչպես է ատրոֆիկ ացինար հյուսվածքը ենթարկվում ադիպային էպիթելի տիպի մետապլազիայի:

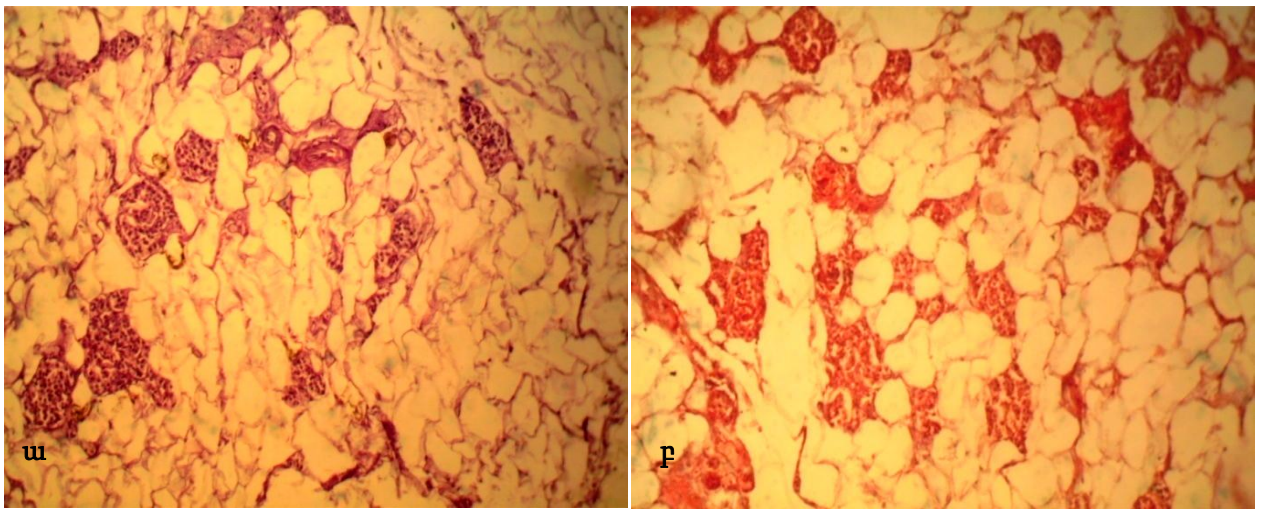
Դիաբետով հիվանդ, ճարպակալումով ուղեկցվող խմբում ֆիբրոզ հյուսվածքում բորբոքային պրոցես առկա էր հետազոտված դեպքերից 12-ում (44.4%), իսկ առանց ճարպակալման խմբում այս թիվը կազմեց 9-ը (39.1%) (նկ. 10 ա, բ, գ, դ): Վիճակագրորեն հավաստի զուգակցումներ, ըստ այս չափանիշի, երկրորդ տիպի շաքարային դիաբետով հիվանդ երկու ֆենոտիպերի պարագայում չհայտնաբերվեցին ($\chi^2=0.14$, $p=0.7>0.05$):



Նկար 10. Առատ լիմֆոցիտար ներսփռանքները ֆիբրոզ հյուսվածքում (հենքային բորբոքային ռեակցիա): Պատկերները վերցված են առանց ճարպակալման և շաքարային դիաբետ ունեցող հանգուցյալի ենթաստամոքսային գեղձից: ա) Ներկումը հեմ-էոզինով, խոշ. $\times 100$, բ) Նկար 10 ա-ում պատկերվածի ֆրագմենտը $\times 400$ խոշորացմամբ, ներկումը հեմ-էոզինով

Ացինար հյուսվածքի ֆունկցիոնալ ակտիվ, գործող մակերեսի, այլ կերպ ասած պարենխիմայի կրճատում լինում էր հաճախ հանդիպող մի գործընթացի՝ լիպոմատոզի, շնորհիվ: Ըստ էության, այն իրենից ներկայացնում մեզենքիմալ ճարպային դիստրոֆիա, որի շնորհիվ ճարպային հյուսվածքը տեղակայում է ենթաստամոքսային գեղձի ացինար

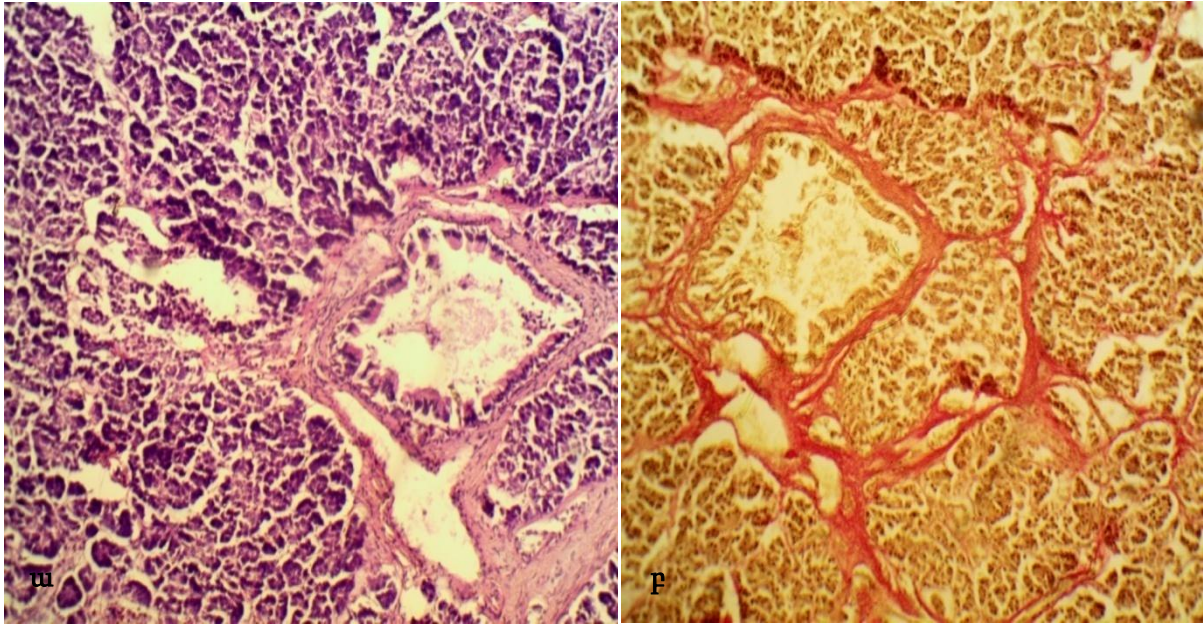
հյուսվածքը: Նկար 11 ա, բ-ում պատկերված են լիպոմատոզի տեսադաշտերը: Պատկերները վերցրել ենք առանց ճարպակալման ուղեկցվող շաքարային դիաբետով հիվանդ հանգուցյալի ենթաստամոքսային գեղձից: Ինչպես երևում է պատկերներից, գեղձի տվյալ հատվածը ամբողջությամբ տեղակայվել է ճարպային հյուսվածքով, որում «գոյատևել» են կղզյակները: Վերջիններս ներսփռված են քրոնիկական բորբոքային բջիջներով: Կարելի է մտածել, որ ճարպային հյուսվածքը «պասիվ» փոխարինիչ չէ և նպաստում է այս ներկղզյակային բորբոքման առաջացմանը:



Նկար 11. Ացինար հյուսվածքը տեղակայող ճարպային հյուսվածքը և նրանում «գոյատևած», սակայն լիմֆոցիտներով ներսփռված կղզյակները: Շաքարային դիաբետով հիվանդ, «առանց ճարպակալում» ֆենոտիպով խումբ:

ա) Ներկումը հեմ-էոզինով, խոշ.×100, բ) Ներկումը կոնգո կարմիրով, խոշ.×100

«Լիպոմատոզ» գործընթացի վերլուծության արդյունքները հետևյալն էին. ճարպակալումով ուղեկցվող խմբում լիպոմատոզ առկա էր 20 դեպքում (74,07%): Ընդ որում 5 դեպքում գործընթացը թույլ էր արտահայտված (25%), 8-ում՝ չափավոր (40%), 7-ում՝ լավ (35%): Առանց ճարպակալման ուղեկցվող խմբում լիպոմատոզ հայտնաբերվեց 16 դեպքում (69,5%), որից 1-ում թույլ էր արտահայտված (6,25%), 9-ում չափավոր (56,25%), 6-ում՝ լավ (37,5%): Շաքարային դիաբետով պայմանավորված վիճակագրորեն հավաստի գուգակցում, ըստ լիպոմատոզ գործընթացի, այս երկու ֆենոտիպերի միջև չհայտնաբերվեց ($\chi^2=2,39$ $p=0,49>0,05$): Համեմատության համար մեզենքիմալ ճարպային դիստրոֆիայով չախտահարված հյուսվածքի տեսադաշտերը արտացոլված են նկար 12-ում:



Նկար 12. Լիպոմատոզի ճարպային հյուսվածքի, բացակայությունը ենթաստամոքսային գեղձի պարենխիմալի պատկերված տեսադաշտում: ա) Ներկումը հեմ-էոզինով, խոշ. $\times 100$, բ) Ներկումը պիկրոֆուրսինով ըստ Վան Գիզոնի, խոշ. $\times 100$

Ենթաստամոքսային գեղձի ներգատական հատվածի՝ էնդոկրին պանկրեասի, մասնավորապես կղզյակների և β -բջիջների վիճակի գնահատումը պարզեց հետևյալը: Առանց ճարպակալման դիաբետով հիվանդների ենթաստամոքսային գեղձի հյուսվածքային կտորներում տասը պատահական դաշտերում կղզյակների թվի միջինը կազմեց 2.3 էր: Կղզյակների միջին տրամաչափը 0.188 մմ էր (0,068 մմ ստանդարտ շեղումով): Կղզյակում β -բջիջների թիվը 17.4 էր: Նույն այս տվյալները դիաբետով հիվանդ ճարպակալումով ուղեկցվող խմբում ունեին հետևյալ արժեքները՝ կղզյակների միջին թիվը 1.8 էր, Կղզյակի միջին տրամաչափը այս խմբում 0.2 մմ էր (0,1 մմ ստանդարտ շեղումով), β -բջիջների թիվը կղզյակում միջինում կազմեց 15: Դիաբետով հիվանդների խմբում, այս թվային պարամետրերի համեմատության համար, օգտագործելով Ստյուդենտի թեսթը, պարզեցինք, որ կղզյակների թվի, տրամաչափի, կղզյակում β -բջիջների թվի միջև վիճակագրորեն հավաստի տարբերություն չկա՝ $p > 0,05$: Վերը նշված ձևաբանական միավորների համադրությունը պատկերված է ստորև ներկայացված աղյուսակ 7-ում:

Շաքարային դիաբետով հիվանդների խմբում կղզյակային բնութագրիչների տվյալները

(* $p < 0,05$)

Բնութագրիչ	Դիաբետով հիվանդ, առանց ճարպակալման	Դիաբետով հիվանդ, ճարպակալումով
Կղզյակների միջին քանակ (M±SD)	2.3±1.2	1.8±1.1
Կղզ. Միջին տրամաչափ (մմ) (M±SD)	0.18 ±0.068*	0.2±0.1*
Բջջիչների միջին թիվ (M±SD)	17.4±10.5	15±12

(Նշենք, որ * $p < 0,05$ արտահայտում է տվյալ թվային փոփոխականների շարքի նորմալ բաշխումը)

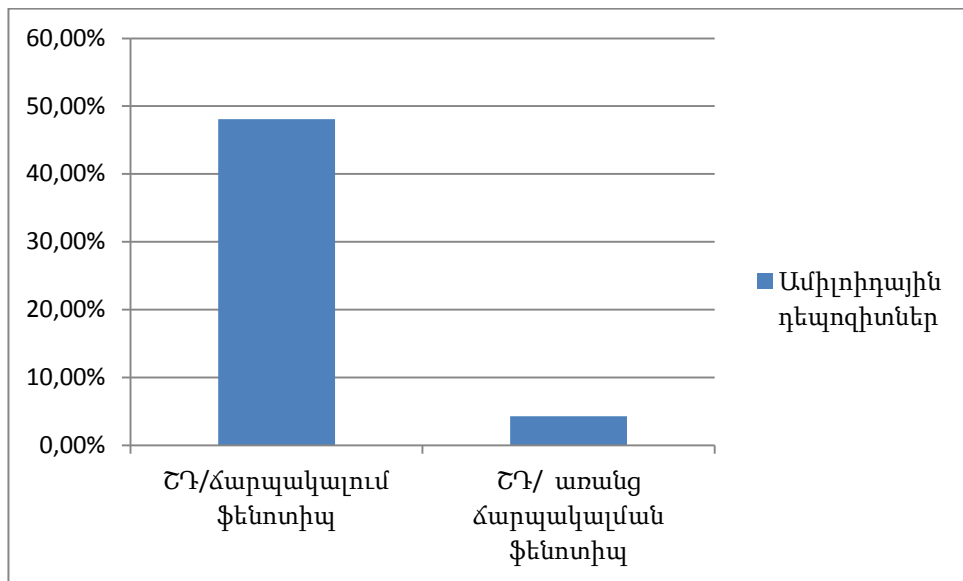
Ինսուլին՝ ենթաստամոքսային գեղձի կղզյակների բորբոքում, առանց ճարպակալման ֆենոտիպով խմբում առկա էր 18 դեպքի պարագայում: Ընդ որում 11 դեպքերում լավ էր արտահայտված, իսկ 7 դեպքում թույլ: Ճարպակալումով ուղեկցվող խմբում բորբոքում առկա էր դեպքերից 16-ում, ընդ որում 1 դեպքում լավ էր արտահայտված, 8 դեպքում չափավոր, 7 դեպքում թույլ: Վիճակագրական վերլուծության արդյունքում պարզեցինք, որ դիաբետով հիվանդ երկու ֆենոտիպերի միջև առկա է վիճակագրորեն հավաստի տարբերություն ($\chi^2=18.3$, $p < 0,05$): Աղյուսակային տեսքով արդյունքները ներկայացված են աղյուսակ 8-ում:

Բորբոքային գործընթացի արտահայտվածությունը շաքարային դիաբետով հիվանդների

խմբում

Գործընթաց		Դիաբետ ունեցող, առանց ճարպակալման խումբ (%)	Դիաբետ ունեցող, ճարպակալումով խումբ (%)
Ներկղզյակային բորբոքում	թույլ	30.4	25
	չափավոր	0 (բացակայում էր)	29,6
	լավ	47.8	3,7

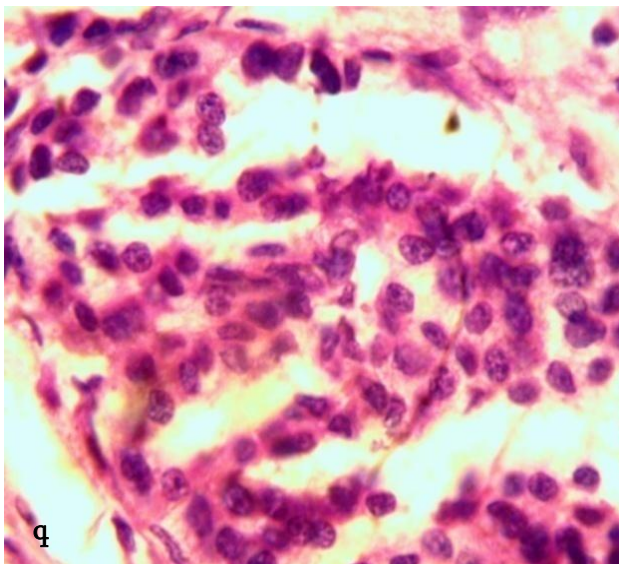
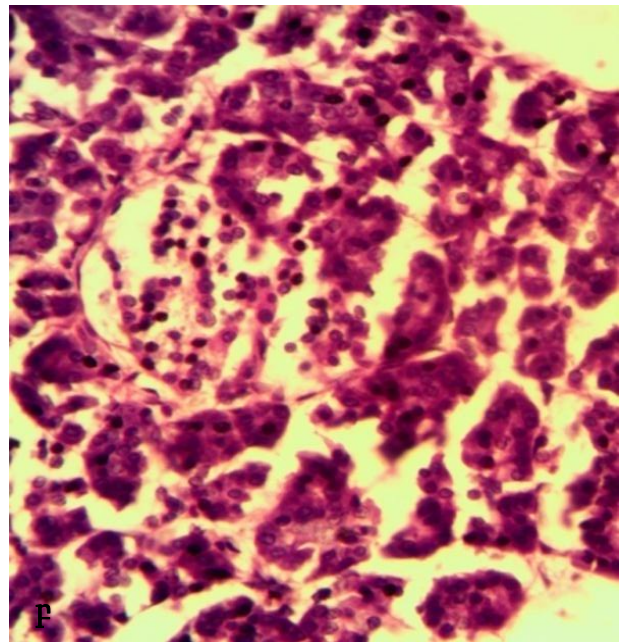
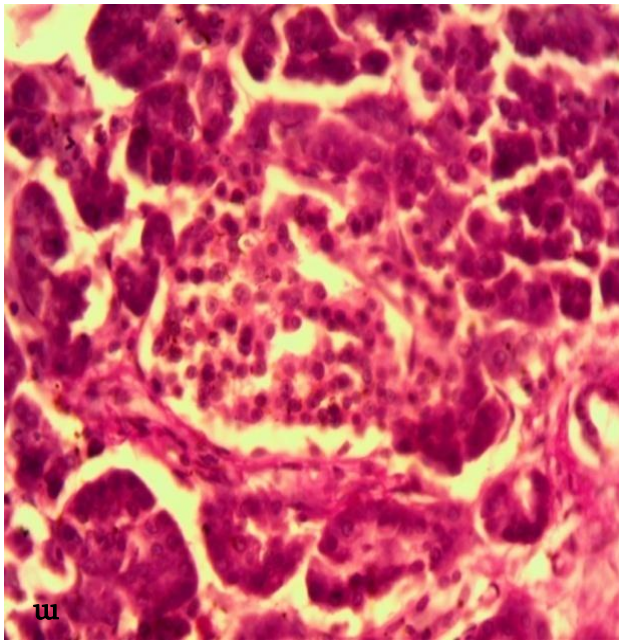
Առանց ճարպակալման ֆենոտիպով շաքարային դիաբետով հիվանդների խմբում ամիլոիդային դեպոզիտներ հայտնաբերվեցին միայն մեկ դեպքում: Ճարպակալումով ուղեկցվող խմբում ամիլոիդային դեպոզիտներ առկա էր դեպքերից 13-ում: Կղզյակների ամիլոիդային ախտահարման առումով ստացվեցին վիճակագրորեն հավաստի տարբերություններ ($p < 0,05$): Կղզյակների՝ ամիլոիդային դեպոզիտներով ախտահարման համեմատական արդյունքները, ներկայացված են գծապատկեր 3-ում:



Գծապատկեր 3. Ներկղզյակային ամիլոիդային ախտահարման համեմատական գծապատկեր

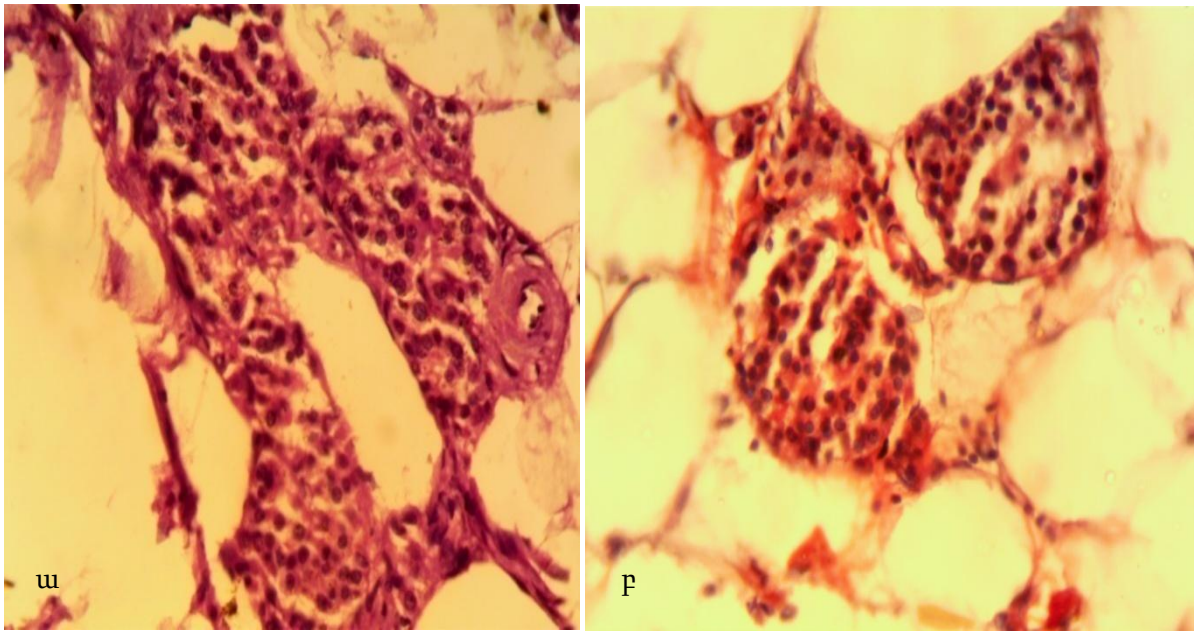
Այսպիսով, կղզյակը վնասող երկու ձևաբանական փոփոխությունների՝ ներկղզյակային բորբոքման և ներկղզյակային ամիլոիդային ախտահարումների առումով վիճակագրորեն հավաստի տարբերություններ ստացվեցին դիաբետով հիվանդ առանց ճարպակալման և ճարպակալումով ուղեկցվող խմբերում:

Ստորև պատկերված նկարներն արտահայտում են կղզյակային պաթոմորֆոլոգիան շաքարային դիաբետով հիվանդների խմբում: Պատկերված միկրոֆոտոնները արտացոլում են այն ախտաբանական փոփոխությունները, որոնք պատճառ էին հանդիսացել կղզյակների և նրանցում էնդոկրինոցիտների ախտահարմանը:



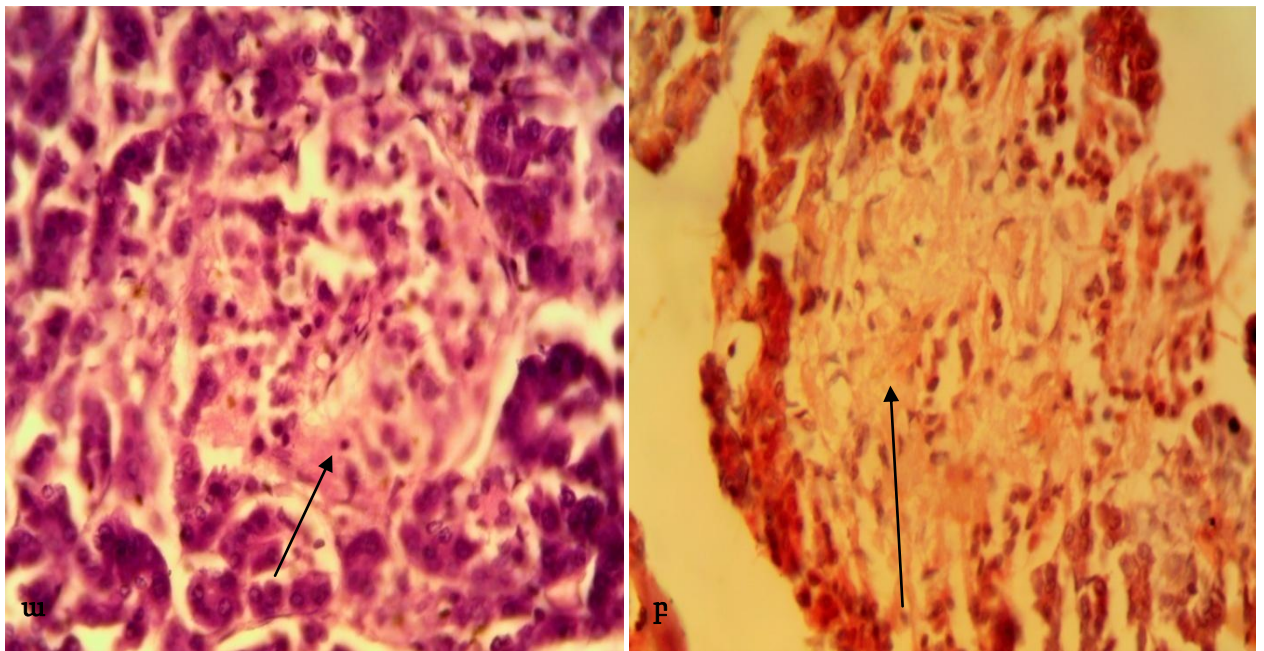
Նկար 13. Եզակի պահպանված, դիստրոֆիկ փոփոխված կղզյակները առանց ճարպակալման դիաֆետով հիվանդների խմբում: ա) Ներկումը ըստ Հոմորիի, խոշ. $\times 400$, բ) Ներկումը հեմատոքսիլին էոզինով, խոշ. $\times 400$: գ) Նկար ա-ում պատկերված կղզյակի դրվագը 1000 անգամ խոշորացմամբ:

Ինչպես տեսնում ենք կղզյակների տրամաչափը նվազել է, կղզյակում առկա է այտուց, լիմֆոիդ , ինչպես նաև մակրոֆագալ շարքի բջիջներով ներսփռանքներ, դիստրոֆիկ փոփոխված էնդոկրինոցիտներ:

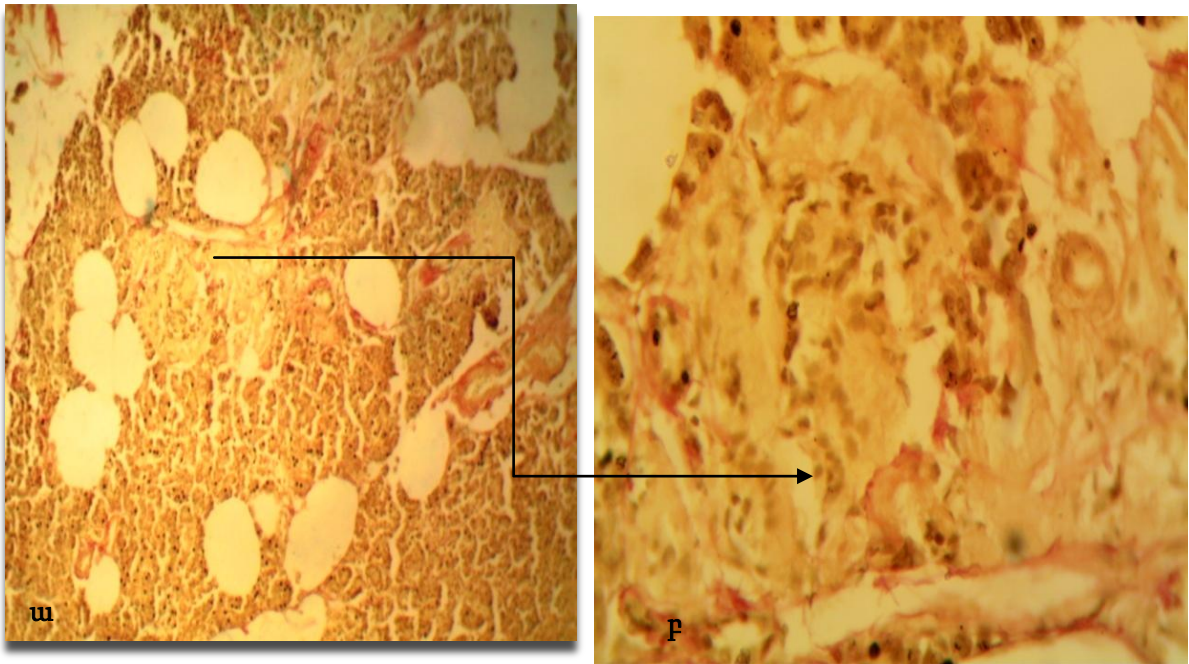


*Նկար 14. Ճարպային հյուսվածքում «գոյատևած», լինֆոպլազմոցիտներով ներսփռված կղզյակները: ա) Ներկումը հեմ-էոզին, խոշ. $\times 400$ բ) Ներկումը կոնգո-կարմիր, խոշ. $\times 400$:
(առանց ճարպակալման խումբ)*

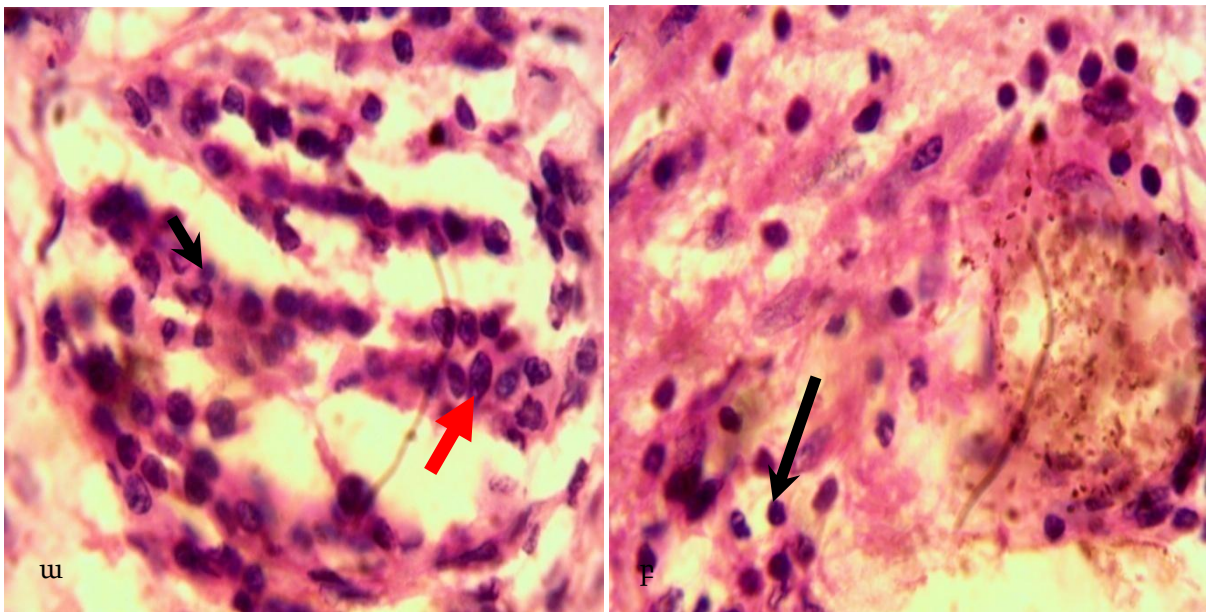
Ինչպես երևում է նկ.14-ում պատկերվածից, կղզյակները առատորեն ներսփռված են բորբոքային բջիջներով:



Նկար 15. Ամիոնիոդային դեպոզիտները (սլաքով ցուցադրված) ճարպակալմամբ ուղեկցվող դիաբետով հիվանդների խմբում: ա) Ներկումը հեմ-էոզինով, խոշ. $\times 400$ բ) Ներկումը կոնգո-կարմիրով, խոշ. $\times 400$:



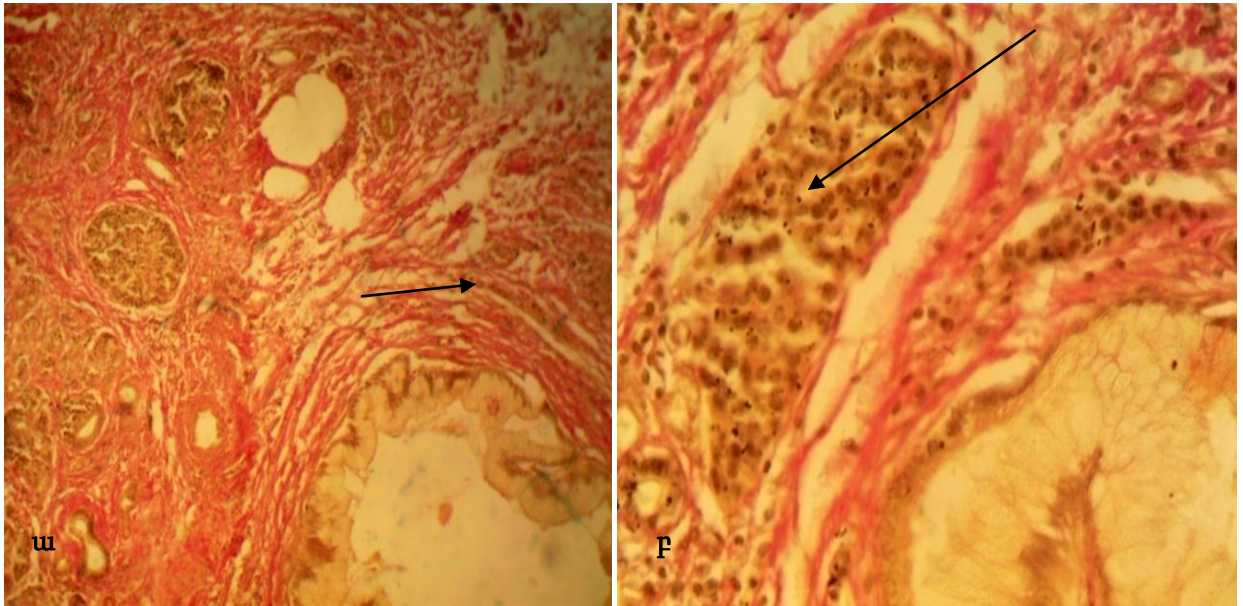
Նկար 16. Ենթաստամոքսային գեղձում մեզենքիմալ ճարպային դիստրոֆիան և ամիլոիդային դեպոզիտներով ախտահարված կղզյակները:
 ա) Ներկումը ըստ Վան-Գիզոնի, խոշ. $\times 100$ բ) Նույն պատկերի դրվագը $\times 400$ խոշորացմամբ:



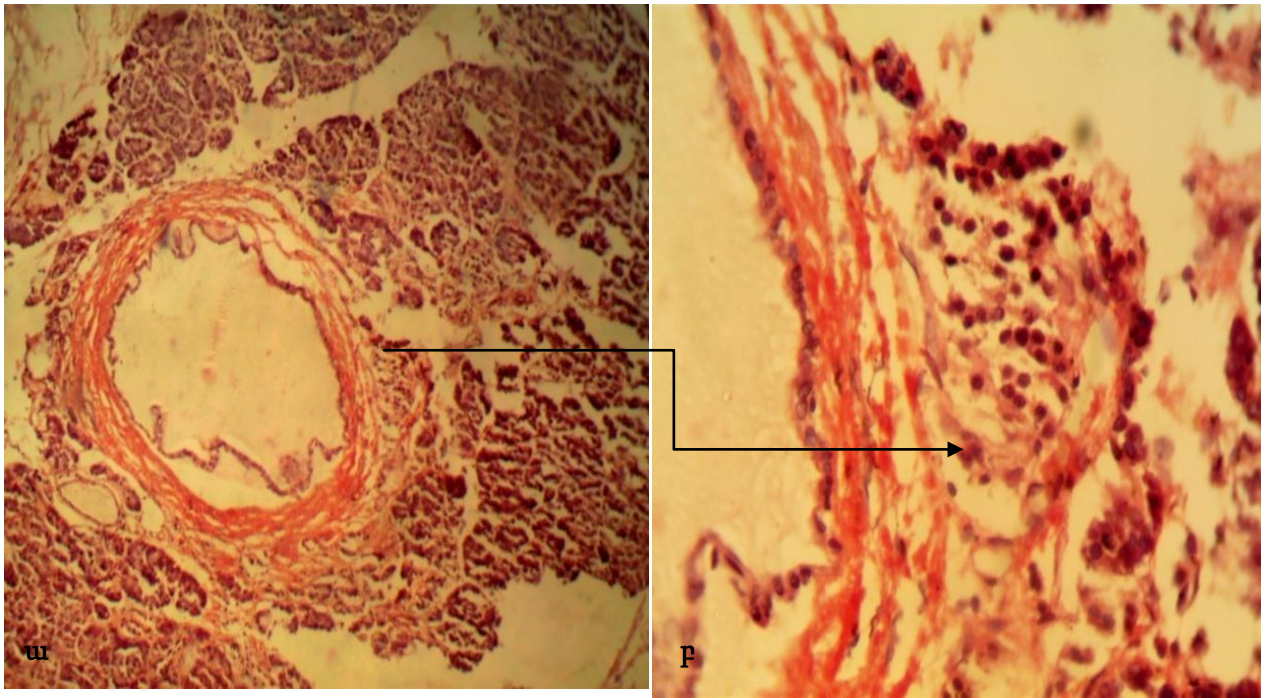
Նկար 17. «Բորբոքում» ախտաբանական գործընթացը ենթաստամոքսային գեղձում:
 ա) Նկարում պատկերված է կղզյակը չափավոր արտահայատված բորբոքումով:
 բ) Պատկերված է հենքի բորբոքային բջիջներով ներսփռանքը: Երկու նկարներում էլ խրոնիկական բորբոքային բջիջները նշված են սև սլաքներով, իսկ էնդոկրինոցիտը՝ կարմիր սլաքով: Ներկումը հեմ-էոզինով, խոշ. $\times 1000$:

Նկարներ 13, 14, 15, 16, 17-ում պատկերված էին էնդոկրին հատվածում առկա ախտաբանական գործընթացները, ինչպես նաև, ախտաբանորեն փոփոխված կղզյակները:

Ինչպես նշվեց գրականության տվյալների վերլուծման հատվածում, ենթաստամոքսային գեղձի ախտահարմանը բնորոշ է մի գործընթաց, որը հայտնի է «կղզյակային նեոգենեզ» անվանմամբ: (Նշենք, որ կղզյակային նեոգենեզ գործընթացը գնահատել ենք՝ հաշվի առնելով ծորանային էպիթելի պրոլիֆերատիվ փոփոխությունները, որոնք միաժամանակ պատճառ էին դարձել ծորանների պատում «գեղձային» պրոլիֆերացիաների և «կղզյականման կառույցներ»-ի հայտնվելուն: Վերջիններս կղզյակային նեոգենեզ գործընթացի գնահատման հյուսվածաբանական անուղղակի նշաններն էին: Գործընթացի գնահատման ուղղակի եղանակները ոչ փորձարարական պայմաններում իրականացվում են իմունոհյուսվածաբանական մեթոդով՝ միաժամանակ կիրառելով առնվազն հակաինսուլինային, հակազլուկազոնային, հակաստմատոստատինային հակամարմիններ: Այս մեթոդը ֆինանսական և տեխնիկական առումով դժվարամատչելի է, բացի այդ էլ սպեցիֆիկ չէ):



Նկար 18. «Կղզյականման կառույցների» (ցուցադրված է սլաքներով) առաջացումը խոշոր, միջացինար ծորանի պատում: Ճարպակալումով ուղեկցվող շաքարային դիաբետով հիվանդ խումբ: ա) Ներկումը ըստ Վան-Գիզոնի, խոշ. $\times 100$: բ) Նույն պատկերի $\times 400$ խոշորացված դրվագը:



Նկար 19. «Կղզյականման կառույցներ» ծորանի պատում, առանց ճարպակալման դիաբետով հիվանդների խումբ ա) Ներկումը կոնգո-կարմիրով, խոշ.×100: բ) Նույն պատկերի դրվագը ×400 խոշորացմամբ:

Այս գործընթացի վերլուծման արդյունքները հետևյալն էին. առանց ճարպակալման ֆենոտիպով խմբում կղզյակային նեոգենեզ առկա էր 14 դեպքում (60.8%): Ճարպակալումով ուղեկցվող խմբում կղզյակային նեոգենեզ առկա էր դեպքերից 15-ի պարագայում (55.5%): Վիճակագրորեն հավաստի տարբերություններ կղզյակային նեոգենեզի առումով շաքարային դիաբետով հիվանդների խմբում չհայտանբերեցինք ($\chi^2=0.91$, $p=0,3>0,05$): Ինչպես ճարպակալմամբ, այնպես էլ առանց ճարպակալման դիաբետով հիվանդների խմբերում առկա էր «կղզյակային նեոգենեզ»՝ նոր կղզյակների առաջացում առավելապես ծորանի պատում (նկարներ 18,19):

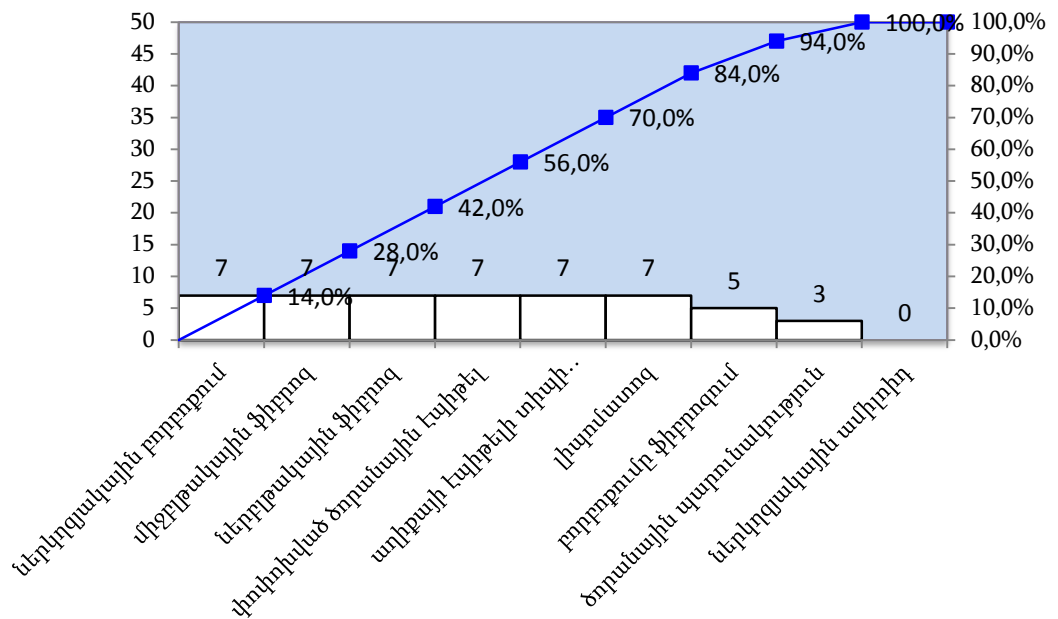
Առանձին ձևաբանական փոփոխությունների և կղզյակային թվային բնութագրիչների միջև կապի առկայության կամ բացակայության համար կիրառեցինք Սպիրմենի կորրեկցիոն թեսթը: Արդյունքում պարզեցինք հետևյալը. միջին ինտենսիվության հետադարձ կապ է առկա առանց ճարպակալման ուղեկցվող շաքարային դիաբետով հիվանդների խմբում ներկղզյակային բորբոքման և կղզյակում բջիջների թվի միջև ($r_h=-0,52$, $p<0,05$): Այսինքն, որքան բորբոքումը ինտենսիվ է, այնքան էնդոկրինոցիտների թիվը քիչ է: Միջին ինտենսիվության հակադարձ կապ ստացանք նաև ճարպակալումով

ուղեկցվող խմբում կղզյակների ամիլոիդային ախտահարման և կղզյակում բջիջների թվի միջև ($r=-0,37$ $p<0,05$): Այսինքն, որքան կղզյակները ախտահարված են ամիլոիդային դեպոզիտներով, այնքան կղզյակում էնդոկրինոցիտների թիվը քիչ է: Մյուս ձևաբանական փոփոխությունների և պարամետրիկ ձևաբանական միավորների միջև ստացանք աննշան ինտենսիվության կապեր:

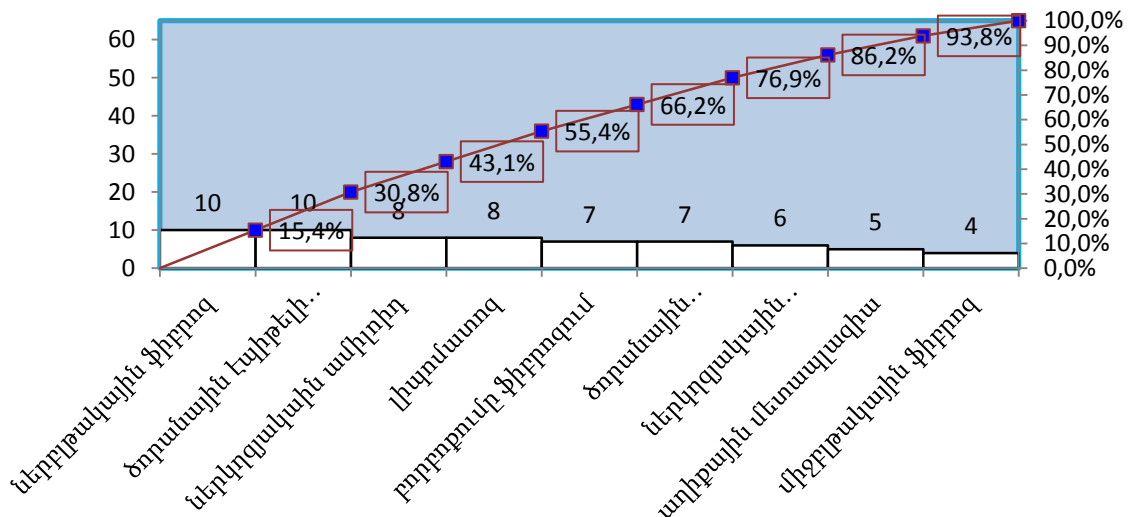
Ինչպես ճարպակալմամբ, այնպես էլ առանց ճարպակալման ֆենոտիպով շաքարային դիաբետ ունեցողների խմբում առանձնացրեցինք նվազագույն կղզյակների թիվ՝ տասը տեսադաշտի միջինում 1 կղզյակ ունեցող դեպքերը, $n<18$ բջիջների թիվ ունեցող դեպքերը, կղզյակի $0.18>d<0.2$ մմ տրամաչափ ունեցող դեպքերը: Նկարագրվեցին յուրաքանչյուր դեպքին բնորոշ ձևաբանական փոփոխությունները, որոնց տրվեց կարգային միավորներ (նկարագրությունը նշված է հետազոտության նյութեր և մեթոդներ գլխի տվյալների վիճակագրական վերլուծության բաժնում): Համեմատելով «Կարգ 1» ճարպակալում/դիաբետ և «Կարգ 1» առանց ճարպակալման/շաքարային դիաբետ կարգային սանդղակները ըստ կղզյակների նվազագույն թվի, վիճակագրորեն հավաստի տարբերություններ չստացանք / $p>0.05$, երբ $\alpha=0.05$ /: Նույն թեսթի (Մանն-Ուիտնի) միջոցով համեմատելով «Կարգ 2» կարգային սանդղակները դարձյալ նվազագույն կղզյակ ունեցող դեպքերի համար, վիճակագրորեն հավաստի տարբերություններ չստացանք ($p>0.05$, երբ $\alpha=0.05$): Այսինքն կարելի է եզրակացնել, երկու խմբերում «գումարային վնասող» և «գումարային կոմպենսատոր» ձևաբանական փոփոխությունները համանման արդյունքն են ապահովում: Նույն արդյունքը ստացանք նաև կղզյակում ըստ բջիջների թվի, կղզյակի տրամաչափի կարգային սանդղակների համեմատության արդյունքում:

Առանց ճարպակալում/շաքարային դիաբետ և ճարպակալում/շաքարային դիաբետ խմբերում, առանձնացրեցինք 1 կղզյակ ունեցող դեպքերը: Յուրաքանչյուր դեպքի պարագայում առանձնացրեցինք բնորոշ ձևաբանական փոփոխությունները: Ելնելով այդ ձևաբանական փոփոխությունների ինտենսիվությունից՝ կառուցեցինք գծապատկերներ: Մասնավորապես, գծապատկեր 4-ը արտացոլում է առանց ճարպակալման ֆենոտիպով շաքարային դիաբետով հիվանդների խմբում այն ախտաբանական փոփոխությունների մասնաբաժինները, որոնք ապահովել են կղզյակների նվազագույն թիվ: Ինչպես երևում է գծապատկերից, այս խմբում

ձևաբանական փոփոխությունների առաջին եռյակը կազմում են ներկղյակային բորբոքումը և ներ, միջաջինար ֆիբրոզը: Այսինքն՝ հիպոգլիկեմիկ միջոցառումները պետք է ուղղված լինեն հենց այս փոփոխությունների ազդեցության նվազեցման ուղղությամբ: Դիաբետով հիվանդ այս ֆենոտիպի պարագայում հիպոգլիկեմիկ միջոցառումները ցանկալի է, որ ներառեն հակաբորբոքայիններ և պանկրեատոպրոտեկտորներ:



Գծապատկեր 4. Առանց ճարպակալման, շաքարային դիաբետով հիվանդների խմբում նվազագույն 1 կղզյակ ապահովող ախտաբանական գործընթացներն ըստ առաջնահերթության



Գծապատկեր 5. Ճարպակալմամբ, շաքարային դիաբետով հիվանդների խմբում նվազագույն 1 կղզյակ ապահովող ախտաբանական գործընթացներն ըստ առաջնահերթության

Ինչպես երևում է գծապատկերից 5-ից՝ ճարպակալում ֆենոտիպ ունեցող շաքարային դիաբետով հիվանդների շրջանում նվազագույն կոդյակների թիվ ապահովող առաջին երեք ախտաբանական փոփոխությունները ներացինար ֆիբրոզն է, ծորանային էպիթելի փոփոխությունները, ներկոդյակային ամիլոիդը: Այսինքն՝ բուժման պաթոգենետիկ մեխանիզմի թիրախները պետք է ուղղված լինեն դեպի այս գործոնները: Համեմատելով երկու խմբերում նվազագույն 1 կոդյակ ապահովող առաջին երեք գործոնները՝ եկանք այն եզրակացության, որ երկու խմբում էլ գերակայում են ֆիբրոտիկ փոփոխությունները: Ինչպես հայտնի է, ֆիբրոզը մեռուկ-բորբոքում հաջորդական գործընթացների էլք է: Ելնելով ենթաստամոքսային գեղձի անատոմիական առանձնահատկություններից՝ մասնավորապես գլխիկի, մարմնի, պոչի լայնական հատույթների առավելագույն տրամաչափերից կարելի էզրակացնել, որ միևնույն վնասող գործոնի ազդեցությամբ, որն առաջացնում է գեղձի պարենխիմալի մեռուկ և բորբոքում, ավելի խոցելի է պոչային հատվածը: Հավանաբար դա է պատճառը, որ կլինիկորեն էկզոկրին անբավարարությունը ավելի ուշ է դրսևորվում, քան էնդոկրին անբավարարությունը (չնայած նրան, որ պանկրեատոցիտները ավելի շուտ են վնասվում, քան էնդոկրինոցիտները):

3.3 Հիմնական խմբում կլինիկական տվյալների վերլուծություն

Նշենք, որ կլինիկական տվյալների վերլուծությունը կատարվել է «հետազոտության նյութեր և մեթոդներ» բաժնում նշված լրացված աղյուսակների միջոցով: Այն տվյալները, որոնք առկա էին քիչ դեպքերում և վիճակագրական ճշգրիտ վերլուծության համար դրանց տվյալները բավարար չեն եղել, հաշվի չեն առնվել: Դեպքերը վերլուծվել են ըստ սեռի, տարիքային կազմի, դիաբետի տևողության, հիպոգլիկեմիկ վերահսկման, մահվան պատճառական կազմի և դիաբետոզեն բարդությունների: Լաբորատոր տվյալներից վերլուծվել են գլյուկոզայի միջին արժեքները:

Հիմնական խմբում տվյալների վերլուծության արդյունքները ներկայացվում են ստորև բերվող աղյուսակ 9-ում:

Կլինիկական տվյալները հիմնական խմբում (* $p < 0,05$)

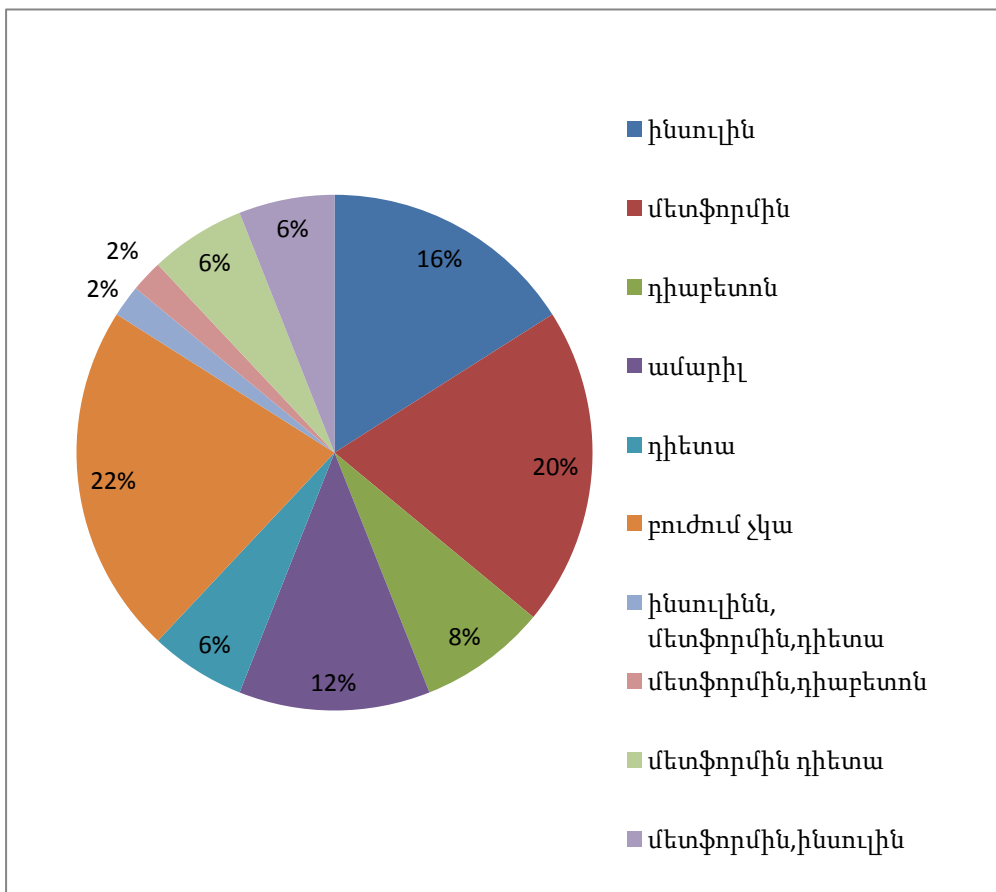
Չափորոշիչ		Ճարպակալում ՇԴ	Առանց ճարպակալում ՇԴ
Սեռ	արական%	22.2	34.7
	իգական%	77.8	65.3
Միջին տարիքը		64.6 ±10.2	70.2 ±10.7
Դիաբետի միջին տևողություն տարի (M±SD)		12.8 ±5.2	11.6±6.69
Գլյուկոզայի միջին կոնցենտրացիա (M±SD)		15.05±4.2*	14.1±5.1
ՄՁԻ կգ/մ ² (M±SD)		29.5±2.7*	22.7±1.8*
Գոտկ./կոնք. շրջագծի հարաբերակցություն (M±SD)		0.96±0.09	0.67±0.061*

(Նշենք, որ * $p < 0,05$ արտահայտում է տվյալ թվային փոփոխականների շարքի նորմալ բաշխումը)

Կիրառելով Պիրսոնի կորրելյացիոն վերլուծությունը՝ թույլ դրական կապ ստացանք գլյուկոզայի կոնցենտրացիայի և դիաբետի տևողության միջև (ճարպակալումով ուղեկցվող խմբում $r=0.12$, իսկ առանց ճարպակալման խմբում $r=0.18$): Թույլ ինտենսիվության կապեր ստացանք նաև տարիքի և դիաբետի տևողության կորրելյացիոն վերլուծության արդյունքում (ճարպակալման խմբում $r=0.22$, իսկ առանց ճարպակալման խմբում այդ գործակիցը հավասար էր 0.06-ի): Երկու ֆենոտիպի պարագայում էլ կորրելյացիոն կապը թույլ էր, սակայն առանց ճարպակալման խմբում այդ կապը ավելի թույլ ինտենսիվություն ուներ, քան ճարպակալում ֆենոտիպով խմբում:

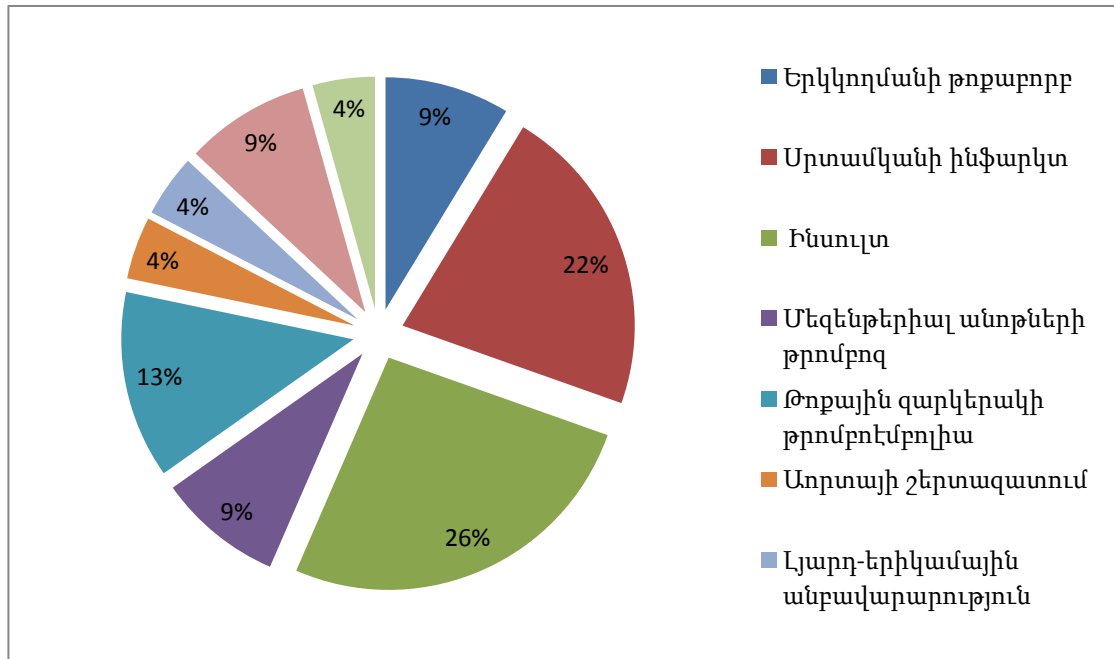
Մարմնի զանգվածի ինդեքսի, ինչպես նաև գոտկագոտի/կոնքագոտի շրջագծերի հարաբերության արժեքների և թվային պարամետրերի (դիաբետի տևողություն, տարիք) կորրելյացիոն վերլուծության արդյունքում նույնպես ստացվեցին թույլ ինտենսիվության կապեր:

Հիպոզիկեմիկ միջոցառումների վերլուծության արդյունքում պարզեցինք հետևյալը. ինսուլինային թերապիա ստացել էին դիաբետով հիվանդներից (n=50) 8-ը (16%): Միայն մետֆորմինային պրեպարատներ ստացել էին 10 հիվանդներ (20%): «Ամարիլ» պրեպարատ ստացել էր դիաբետով հիվանդներից 6-ը (12%): Միայն «Դիաբետոն» ստացել էր հիվանդներից 4-ը (8%): Համակցված բուժում՝ ինսուլին, դիետա, գլյուկոֆաժ սխեմայով ստացել էր 1 հիվանդ (2%): Համակցված բուժում՝ «դիետա և մետֆորմին» սխեմայով ստացել էր 3 հիվանդ (6%): Համակցված բուժում՝ «մետֆորմին, ինսուլին» սխեմայով ստացել էր երկու հիվանդ (4%): Մետֆորմին և դիաբետոն ստացել էր 1 հիվանդ (2%): Միայն դիետա կիրառվել էր երեք հիվանդի կողմից (6%): Բուժումը բացակայել էր 11 հիվանդի մոտ (22%): Սեկտորալ գծապատկերով արդյունքները ներկայացված են գծապատկեր 6-ում:



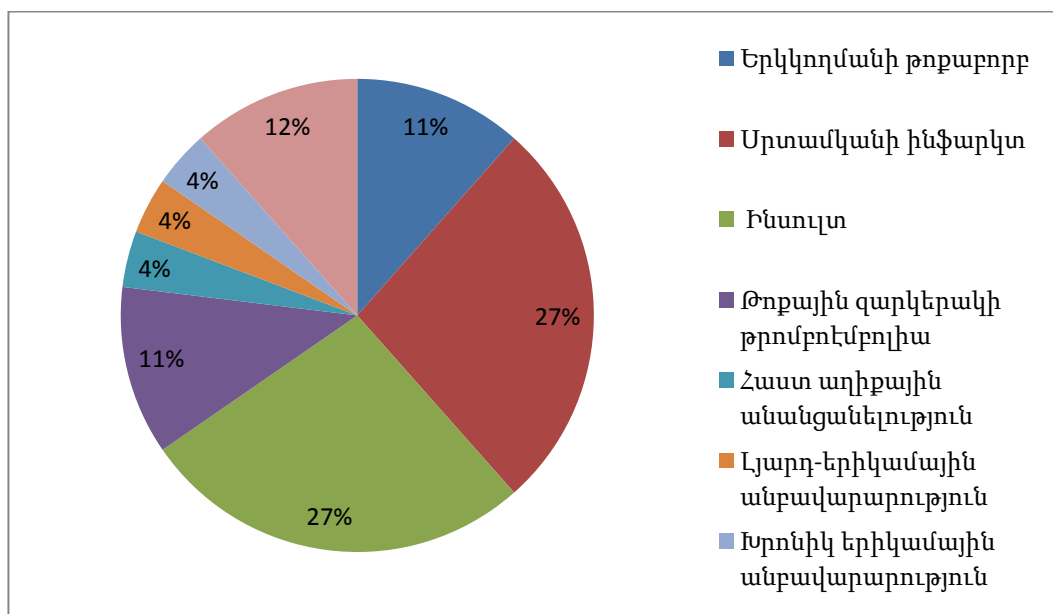
Գծապատկեր 6. Հիպոզիկեմիկ միջոցառումները սեկտորային դիագրամի տեսքով

Առանց ճարպակալման ֆենոտիպով շաքարային դիաբետով հիվանդների խմբում մահվան պատճառական կազմը գծապատկերային արտացոլմամբ (գծ.7) ունեցավ հետևյալ տեսքը՝



Գծապատկեր 7. Մահվան պատճառական կազմը շաքարային դիաբետով հիվանդ, ճարպակալում չունեցող խմբում

Ճարպակալումով ուղեկցվող խմբում մահացության պատճառական կազմի տվյալների վերլուծության արդյունքները ունեցան հետևյալ տեսքը գծապատկերային արտացոլմամբ՝ (գծ.8)



Գծապատկեր 8. Մահվան պատճառական կազմը ճարպակալումով խմբում

Ինչպես երևում է գծապատկերներից, երկու խմբերի միջև մահացության պատճառական կազմի միջև էական տարբերություններ չկան: Սիրտանոթային և ուղեղանոթային հիվանդություններով պայմանավորված մահացությունը առանց ճարպակալման ուղեկցվող խմբում գումարային կազմեց 47,8%(14/23), իսկ ճարպակալումով ուղեկցվող խմբում 48%(13/27): Վերլուծելով շանսերի հարաբերությունը (odds ratio) ուղեղանոթային և սիրտանոթային հիվանդություններով պայմանավորված գումարային մահացությամբ պարզվեց, որ ճարպակալում գործոնը 0,82 անգամ մեծացնում է այդ հիվանդություններով մահացության շանսը, որը սակայն վիճակագրորեն հավաստի չէր ([95% CI 0.74-6.93]): Զուտ սիրտանոթային հիվանդություններից, մասնավորապես սրտամկանի ինֆարկտից մահացությունը համեմատելով առանց ճարպակալման և ճարպակալումով ուղեկցվող շաքարային դիաբետով հիվանդների շրջանում, եկանք հետևյալ եզրակացության. շանսերի հարաբերակցությունը 1.26 է, որը դարձյալ վիճակագրորեն հավաստի չէր ([95% CI 0.34-4.61]):

3.4 Հիմնական խմբում կլինիկոմորֆոլոգիական վերլուծություն

Կլինիկական որոշ տվյալների՝ դիաբետի տևողություն, տարիք, գլյուկոզայի միջին կոնցենտրացիա, մարմնի զանգվածի ինդեքս, գոտկագոտի/կոնքագոտի շրջագծերի հարաբերության և ձևաբանական տարրերի, մասնավորապես կղզյակների միջին թվի, կղզյակի միջին տրամաչափի, նրանում β -բջջիչների/էնդոկրինոցիտների միջին թվի կորրեկցիայի արդյունքում պարզեցինք հետևյալը. երկու ֆենոտիպերի պարագայում էլ առկա էին թույլ ինտենսիվության (առավելապես հակադարձ) կապեր: Կիրառելով Սպիրմենի կորրեկցիոն վերլուծությունը՝ մարմնի զանգվածի ինդեքսի և կղզյակների ամփոփողային ախտահարման միջև գտանք միջին ինտենսիվության կորրեկցիոն դրական կապ ($r=0.40$): Դա նշանակում է, որ ինչքան բարձր էր մարմնի զանգվածի ինդեքսը, այնքան կղզյակների ախտահարումը ամփոփողային դեպոզիտներով ավելի հաճախ էր հանդիպում: Հակադարձ կապ ստացանք ներկղզյակային բորբոքման և մարմնի զանգվածի ինդեքսի կորրեկցիայի արդյունքում ($r=-0.26$): Սա նշանակում է, որ ինչքան մարմնի զանգվածի ինդեքսի արժեքը փոքր էր, այնքան կղզյակում բորբոքումն ավելի ինտենսիվ էր արտահայտված: Թույլ ինտենսիվության կապեր հայտնաբերեցինք

նան առանձին ձևաբանական փոփոխությունների և դիաբետի տևողության, տարիքային գործոնի, գյուկոզայի միջին կոնցենտրացիայի միջև: Այսինքն՝ դարձյալ եկանք այն եզրակացության, որ ձևաբանական փոփոխություններն, որոնք առկա էին ենթաստամոքսային գեղձում երկրորդ տիպի շաքարային դիաբետի ժամանակ նախ և առաջ մեկ այլ գործոնի (հավանաբար ժառանգական) ազդեցության հետևանք են: Այդ առաջնային գործոնն է ապահովում β -բջջերի դիսֆունկցիան և դրանով պայմանավորված գերշաքարարյունությունը: Այս ձևաբանական փոփոխությունները (բորբոքում, ամիլոիդոզ, ֆիբրոզ) հանդիսանում են արատավոր շրջանի միջանկյալ օղակ և խորացնում են ինսուլինային անբավարարությունը:

3.5 Ստուգիչ խմբում ձևաբանական և կլինիկական տվյալների վերլուծությունը և արդյունքների համեմատումը հիմնական խմբի տվյալների հետ

Ստուգիչ խմբում տվյալների հյուսվածաբանական և կլինիկական տվյալների վերլուծությունը կատարեցինք այնպես, ինչպես հիմնական խմբում: Հյուսվածաբանական հետազոտության ժամանակ ուսումնասիրեցինք ենթաստամոքսային գեղձի էկզոկրին և էնդոկրին հատվածների ձևաբանական փոփոխությունները: Էկզոկրին հատվածում դարձյալ գնահատվեցին մեռուկ, բորբոքում, ֆիբրոզ, լիպոմատոզ, ադիբային էպիթելի տիպի մետապլազիա, կղզյակային նեոգենեզ ձևաբանական փոփոխությունները: Էնդոկրին հատվածում գնահատվեց կղզյակների թիվը 10 տեսադաշտերի միջինում, կղզյակի միջին տրամաչափը, այդ կղզյակում բջջերի թիվը: Նկարագրվեցին ներկղզյակային բորբոքումը և ամիլոիդային դեպոզիտների առկայությունը կամ բացակայությունը: Այսպես, մեռուկ (նեկրոզ), ֆիբրոզ, բորբոքումը ֆիբրոզում, լիպոմատոզ ձևաբանական տվյալների վերլուծության արդյունքում ստացվեց որ, միջացինար ֆիբրոզը արտահայտված էր չորս դեպքերում, ընդ որում երեք դեպքում թույլ էր արտահայտված, մեկ դեպքում՝ չափավոր: Ներացինար ֆիբրոզը արտահայտված էր 12 դեպքերում, ընդ որում վեց դեպքերում թույլ էր արտահայտված, վեց դեպքում՝ չափավոր: Նեկրոզ առկա էր մեկ դեպքում: Բորբոքում ֆիբրոզ հյուսվածքում առկա էր միայն վեց դեպքերում: Լիպոմատոզ առկա էր 22 դեպքից

14-ի պարագայում: Ընդ որում՝ չորս դեպքում՝ լավ էր արտահայտված, 7 դեպքի ժամանակ՝ չափավոր, իսկ 3 դեպքի ժամանակ՝ թույլ էր արտահայտված:

Նույն պարամետրերի ձևաբանական հետազոտության արդյունքում պարզվեց, որ ստուգիչ ճարպակալումով ուղեկցվող խմբում միջացինար ֆիբրոզ առկա էր չորս դեպքում, ընդ որում՝ երկուսը չափավոր արտահայտված, երկու դեպքի ժամանակ՝ թույլ: Ներացինար ֆիբրոզ առկա էր ութ դեպքի ժամանակ, որից վեց դեպքում՝ թույլ: Նեկրոզ առկա էր երեք դեպքի ժամանակ: Ֆիբրոզ հյուսվածքում բորբոքումը առկա էր միայն երեք դեպքի ժամանակ: Լիպոմատոզ առկա էր 13 դեպքի ժամանակ: Ընդ որում՝ հինգ դեպքի պարագայում թույլ էր արտահայտված, յոթ դեպքի ժամանակ՝ չափավոր, իսկ մեկ դեպքի ժամանակ՝ լավ: Նշենք, որ երկու խմբերում էլ առկա նեկրոզը գնահատվեց որպես արտեֆակտ, որն առաջացել էր հյուսվածքի մշակման ժամանակ: Այսինքն՝ նեկրոտիկ փոփոխություններն, որպես ախտաբանական տիպիկ գործընթաց չեն գնահատվել: Համադրված արդյունքները ներկայացված են ստորև աղյուսակում 10-ում:

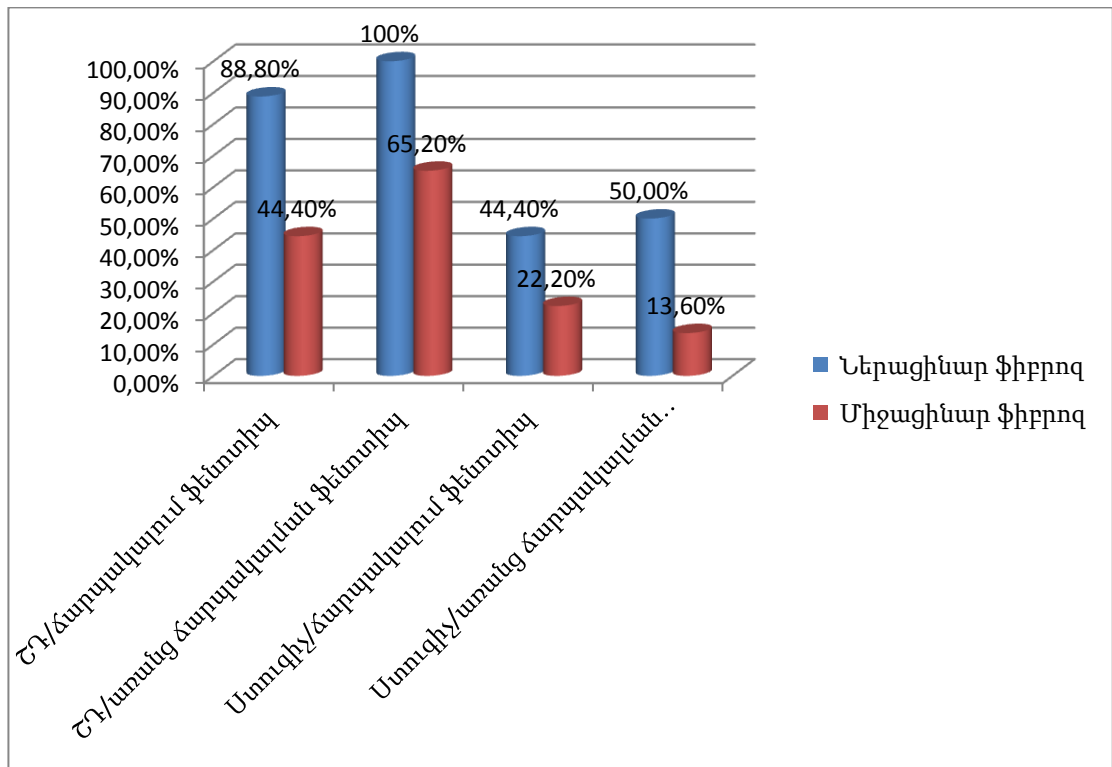
Աղյուսակ 10

Ացինար հյուսվածքն ախտահարող գործընթացների ցուցանիշային տվյալները

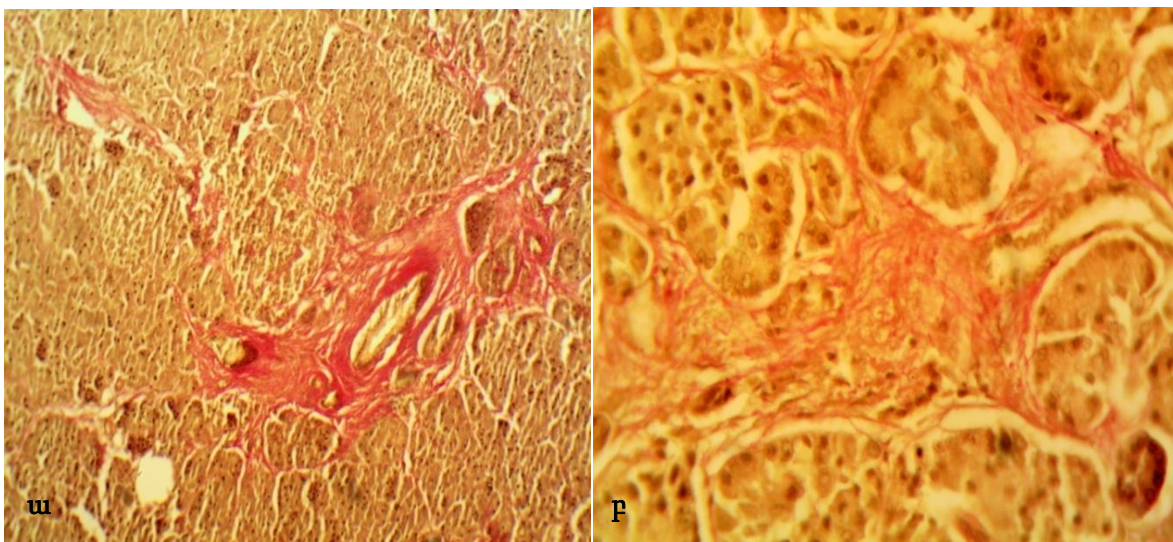
Պրոցես	Առանց ճարպակալում (%)	Ճարպակալում (%)
Միջացինար ֆիբրոզ	13.6	22.2
Ներացինար ֆիբրոզ	50	44.4
Բորբոքում ֆիբրոզում	22.7	17.6
Լիպոմատոզ	63.6	72.8

Այսպիսով, համեմատելով ստուգիչ ճարպակալումով և առանց ճարպակալման խմբերում «ֆիբրոզ» (նկ 20 ա,բ) «բորբոքումը ֆիբրոզում» (հենքում) (նկ.21), «լիպոմատոզ» (նկ 22) ձևաբանական չափանիշները կարելի է գրականացնել, որ ացինար հյուսվածքն ըստ վերը նշված ձևաբանական չափանիշների այս կամ այն չափով փոփոխված է: Այնուամենայնիվ, քանի որ կլինիկորեն դիաբետը բացակայում էր, ուստի կարելի է ենթադրել, որ ացինար հյուսվածքի այս փոփոխությունները չեն անդրադարձել

Էնդոկրին ֆունկցիայի վրա: Հիմնական և ստուգիչ խմբերում «Ֆիբրոզ» ձևաբանական միավորի համեմատական գծապատկերը ներկայացված է գծապատկեր 8-ում:

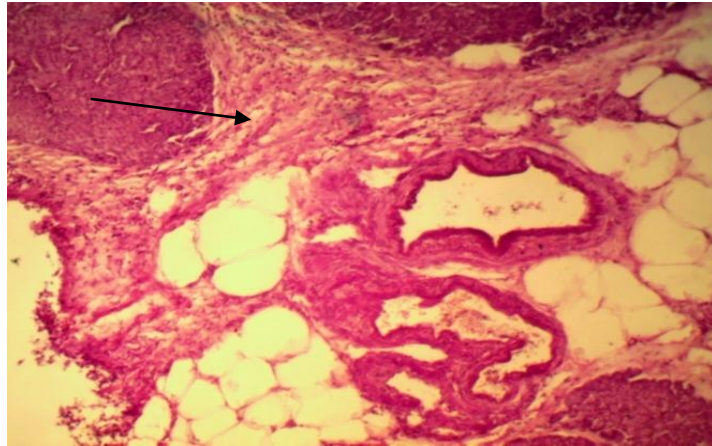


Գծապատկեր 9. «Ֆիբրոզ» ախտաբանական գործընթացի արտահայտվածությունը հետազոտված խմբերում

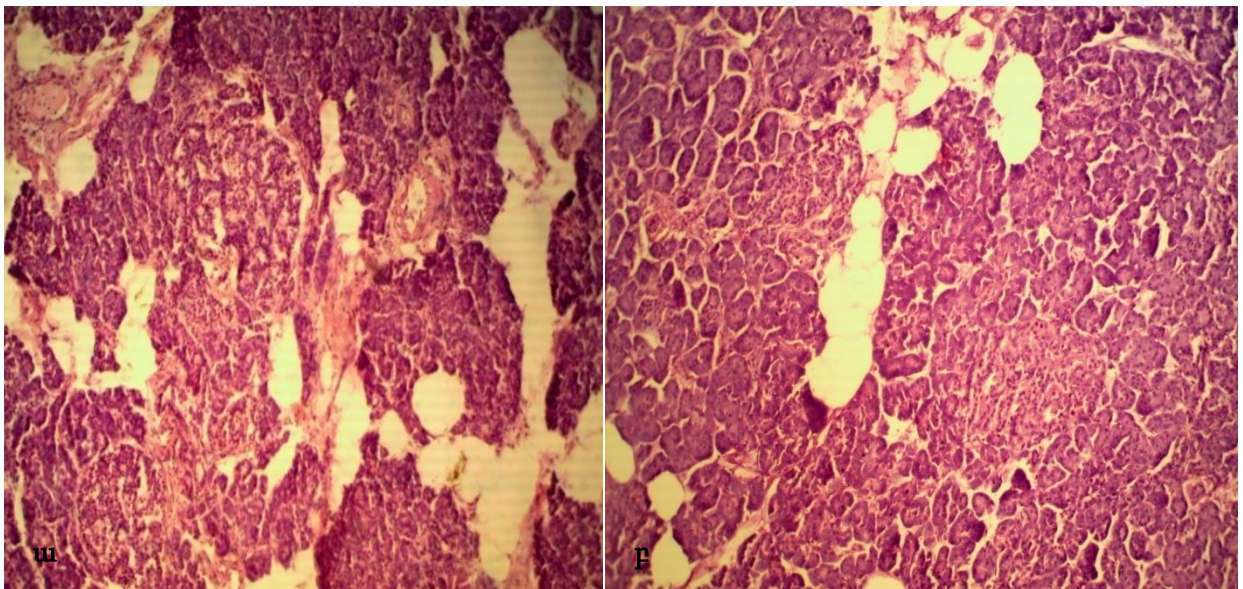


Նկար 20. «Ֆիբրոզ» ախտաբանական գործընթացը պատկերող միկրոֆոտոները ստուգիչ, ճարպակալումով ուղեկցվող խմբում ա) Միջացինար, պերիդուկտալ ֆիբրոզ×100 բ) Ներբլթակային ֆիբրոզը: Ներկումը Վան Գիզոնով, խոշ. ×400

Ճիշտ է, էկզոկրին հասվածն ախտահարող շարակցակապակցային աճն երբեմն նկարագրվում էր նաև ստուգիչ խմբերում, այդուհանդերձ, քանի որ կլինիկորեն շաքարային դիաբետը բացակայում էր, ուստի կարող ենք եզրակացնել, որ այս փոփոխություններն չէին անդրադարձել էնդոկրին ֆունկցիայի վրա:



Նկար 21. Պատկերված են ազինար հյուսվածքը տեղակայող ֆիբրոզ և ճարպային հյուսվածքները: Ֆիբրոզ հյուսվածքը առատորեն ներսփռված է լիմֆոցիտներով (հենքային բորբոքում, ինչը նկարում նշադրված է սլաքով): Առանց ճարպակալման ֆենոտիպով ստուգիչ խումբ: Ներկումը՝ ալդեհիդ ֆուքսինով, խոշ. $\times 100$



Նկար 22. Մեզ ներքինալ ճարպային դիստրոֆիան և նրա արտահայտվածության աստիճանները ստուգիչ խմբերում: ա) Չափավոր արտահայտված լիպոնատոզ բ) Թույլ արտահայտված լիպոնատոզ: Ներկումը հեմ-էոզին $\times 100$:

Չնայած նրան, որ ստուգիչ խմբում նույնպես առկա էր լիպոմատոզ ախտաբանական գործընթացը արտահայտվածության տարբեր աստիճաններով, այդուհանդերձ դա էնդոկրին ֆունկցիայի վրա չէր անդրադարձել:

Ստուգիչ և հիմնական խմբերի տվյալների վիճակագրական վերլուծման արդյունքում ստացվեցին վիճակագրորեն հավաստի գուգակցումներ, ըստ վերը նշված ձևաբանական փոփոխությունների ($p < 0.05$): Միայն լիպոմատոզ և բորբոքումը հենքում ախտաբանական գործընթացների պարագայում հավաստի տարբերություններ չստացանք ստուգիչ և հիմնական խմբերում ($p > 0.05$ և $p = 0.05$ համապատասխանաբար):

Այնուհետև նկարագրվեցին ենթաստամոքսային գեղձի հյուսվածաբանական վերլուծության արդյունքները ստուգիչ խմբերում ըստ հետևյալ ձևաբանական միավորների՝ «ծորանային էպիթել», «լուսանցքի վիճակ», «ծորանային պարունակություն», «կոնգո-դրական ռեակցիա», «պիկրոֆուքսին-դրական» ռեակցիա: Ստուգիչ առանց ճարպակալման ֆենոտիպով խմբում վերը նշված ախտաբանական փոփոխությունների վերլուծության արդյունքում ստացվեց, որ ծորանային էպիթելի դիստեգեներատոր փոփոխություններ առկա էին 6 դեպքերում: Ռեգեներատոր տիպի փոփոխություններ առկա էին չորս դեպքերում, աստրոֆիկ փոփոխություններ 2 դեպքում: 8 դեպքում լուսանցքի ձևը անկանոն էր: Լուսանցքներում պարունակություն առկա էր վեց դեպքում, ընդ որում 5 դեպքի ժամանակ առկա էր բորբոքային բջիջներ և դեակվամացված էպիթելի բջիջներ, մեկ դեպքի ժամանակ՝ սպիտակուցային բնույթի պրեցիպիտատ: Տասը դեպքերի պարագայում առկա էր կոնգո-դրական ռեակցիա, ընդ որում, մեկ դեպքի ժամանակ նույնիսկ կղզյակներում առկա էին ամիլոիդային դեպոզիտներ: Սակայն, երբ այս առանձին դեպքի կլինիկական տվյալները վերլուծեցինք, պարզվեց, որ ներկղյակային ամիլոիդոզը տվյալ դեպքում պայմանավորված էր տարիքային գործոնով (88 տարեկան) և ծերունական ամիլոիդոզ էր: Պիկրոֆուքսինը դրական ներկեց անոթային և ծորանային կոլլագենը, ինչպես և սպասվում էր: Աղիքային մետապլազիա առկա էր միայն վեց դեպքերում: Նույն պարամետրերի վերլուծությունը ստուգիչ ճարպակալումով խմբում հայտնաբերեց, որ ծորանային էպիթելի դիստեգեներատոր փոփոխություններ առկա էին չորս դեպքում, ռեգեներատոր տիպի փոփոխություններ՝ երեք դեպքում: Աստրոֆիկ փոփոխություններ կային երկու դեպքում:

Լուսանցքը անկանոն էր միայն երեք դեպքի ժամանակ: Ծորանային պարունակություն առկա էր , այն էլ՝ խառը բջջային բնույթի երկու և սպիտակուցային բնույթի մեկ դեպքի պարագայում: Կոնգո դրական ռեակցիա առկա էր տասը դեպքում, ընդ որում երկուսի պարագայում լավ էր արտահայտված: Պիկրոֆուսինային ռեակցան դրական էր հարանոթային, հարծորանային և ֆիբրոզի դաշտերում: Աղիքային մետապլազիա առկա էր միայն երկու դեպքում: Հակադիր ներկման արդյունքներ, այսինքն՝ կոնգո-դրական և պիկրոֆուսին բացասական ներկումներ ստուգիչ խմբում չունեցանք: Ընդհանրացնելով այս ամենը, տոկոսային հարաբերությամբ կարելի է ներկայացնել ստորև բերված աղյուսակ 11-ում՝

Աղյուսակ 11

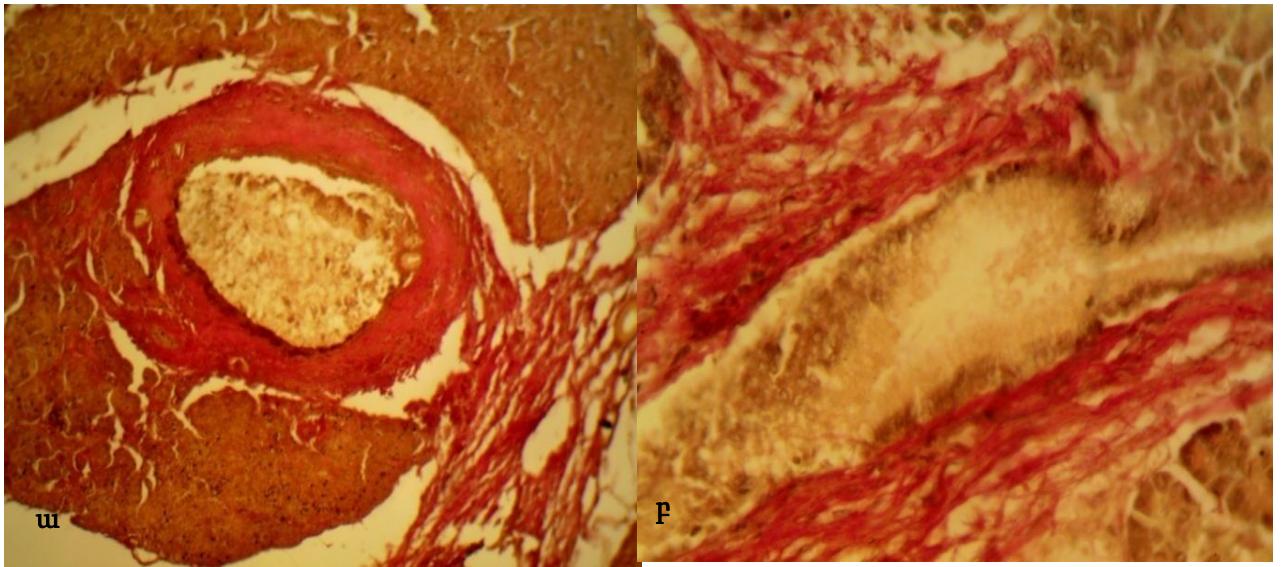
Ստուգիչ խմբերում ենթաստամոքսային գեղձի ձևաբանական փոփոխություններն՝ արտահայտված տոկոսներով

Պրոցես		Առանց ճարպակալում(%)	Ճարպակալում (%)
Էպիթելի բնույթ	դիստեգեներատոր	27.2	22.2
	ռեգեներատոր	18.1	17.6
	ատրոֆիկ	9.09	5.8
Ծորանային պարունակություն		27.2	17.6
Անկանոն լուսանցք		36.3	17.6
Կոնգո դրական ռեակցիա		45.4	55.5
Աղիքային մետապլազիա		27.2	11.7

Պիկրոֆուսինային ռեակցիան, առանց առանձնահատուկ փոփոխությունների, առկա էր երկու խմբերում էլ, ուստի համեմատության համար հաշվի չառնվեց:

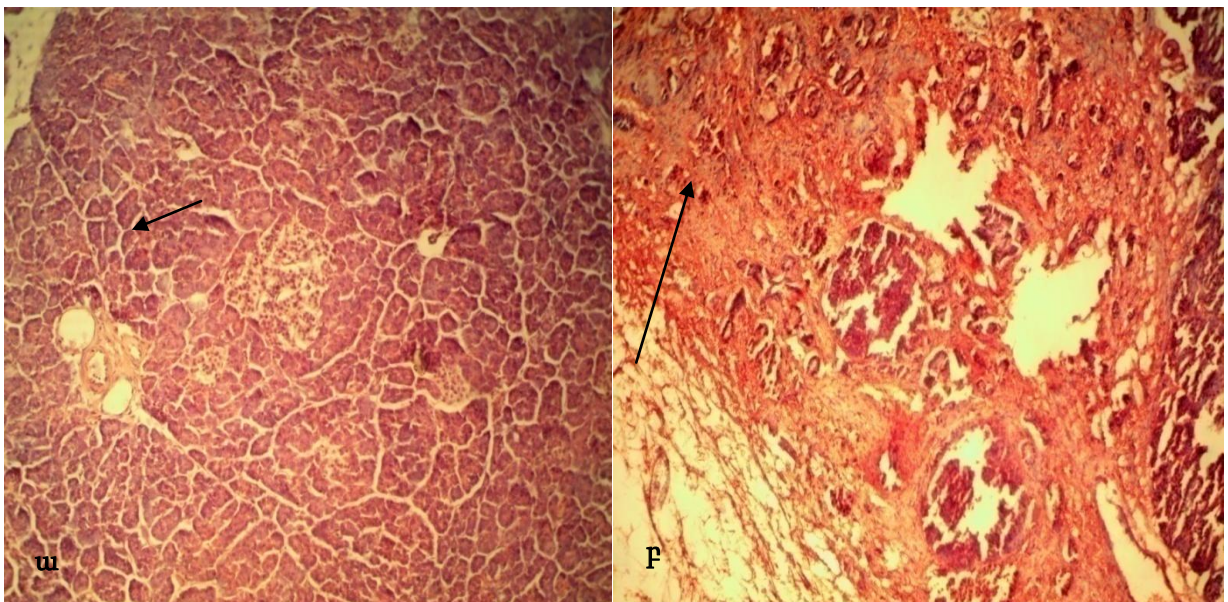
Աղյուսակից երևում է, որ ծորանային էպիթելի փոփոխությունները, լուսանցքի պարունակությունը և ձևը, աղիքային մետապլազիան առավել գերակշռում են ստուգիչ՝ «առանց ճարպակալում» խմբում: Միայն «կոնգո-դրական» ռեակցիա պարամետրով է առավելություն կազմել «ճարպակալում» խումբը: Ստուգիչ խմբերում հայտնաբերված «ծորանների վիճակ» , «հենքային բաղադրիչների ներկման առանձնահատկություններ»

ձևաբանական միավորները բնութագրող պատկերները ներկայացվում են ստորև (նկարներ 23, 24):



Նկար 23. Ծորանի պատը և պիկրոֆուքսին դրական ռեակցիան: ա) Ներկումը Վան-Գիզոնով խոշ. $\times 100$ բ) Ներկումը Վան-Գիզոնով խոշ. $\times 400$

Ինչպես երևում է նկար 23-ից, ծորանի պատի կողագենային բաղադրիչը ներկվել է կարմիր, ինչպես և սպասվում էր:

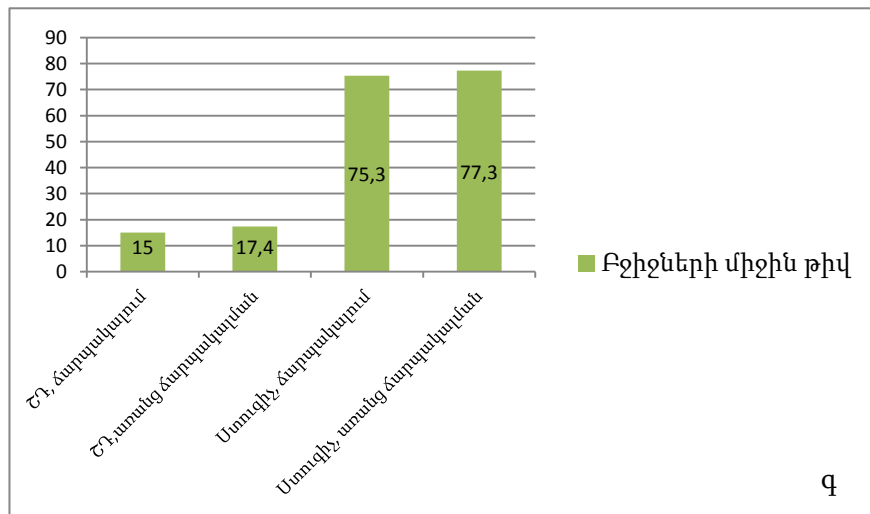
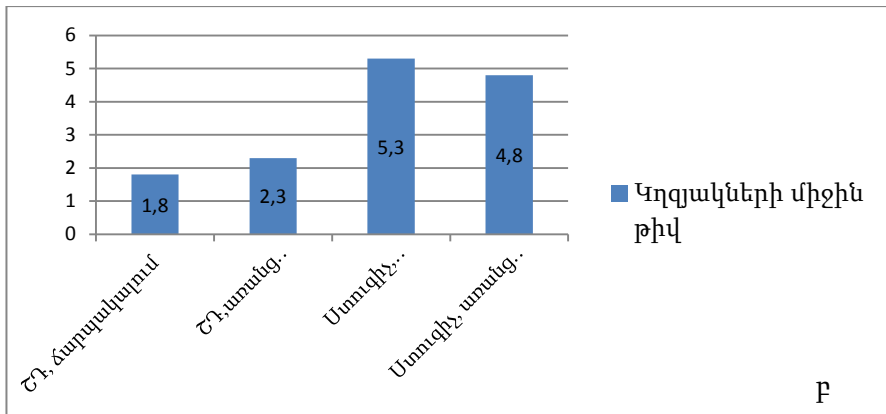
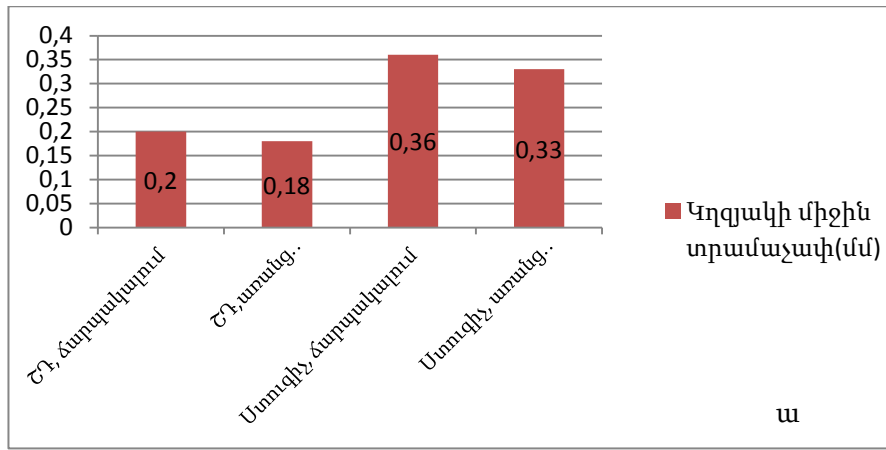


Նկար 24. Կոնգո կարմիրով ներկման առանձնահատկությունները ստուգիչ և շաքարային դիաբետով հիվանդների խմբերում ա) Սլաքով նշադրված է կոնգո-բացասական ռեակցիան (խոշ. $\times 100$) բ) Սլաքով նշադրված է կոնգո-դրական ռեակցիան հենքում (խոշ. $\times 100$):

Ստուգիչ խմբերում ենթաստամոքսային գեղձի արտազատիչ հատվածի փոփոխությունները ներկայացնելուց և վերլուծելուց հետո, անդրադառնանք ներզատիչ հատվածը բնութագրող բաղադրիչների տվյալների ամփոփմանը:

3.6 Էնդոկրին հատվածի՝ մասնավորապես կղզյակների, առանձնահատկությունները ստուգիչ խմբերում և հիմնական խմբի հետ համեմատության արդյունքները

Էնդոկրին հատվածի նկարագրման համար կատարվեց կղզյակների չափումներ, հաշվվեց նրանց միջին քանակը, նրանցում β -բջջիների/էնդոկրինոցիտների միջին թիվը: Այս տվյալներով լրացված աղյուսակների վերլուծության արդյունքում պարզվեց, որ առանց ճարպակալման խմբում կղզյակների միջին թիվը 10 տեսադաշտում 4.8 ($\pm 1,2$ ստանդարտ շեղումով) կղզյակ էր կազմում, կղզյակների միջին տրամաչափը՝ 0,33 ($\pm 0,076$ ստանդարտ շեղումով) մմ էր, կղզյակներում β -բջջիների միջինացված թիվը 77,3 ($\pm 42,9$ ստանդարտ շեղումով) է: Ճարպակալում կապակցյալ ստուգիչ խմբում կղզյակների միջին թիվը 5,3 ($\pm 1,9$ ստանդարտ շեղումով) էր, կղզյակների միջին տրամաչափը՝ 0,36 ($\pm 0,074$ ստանդարտ շեղումով) մմ էր, կղզյակում β -բջջիների միջին թիվը 75,5 ($\pm 50,3$ ստանդարտ շեղումով,) էր: Երկու ենթախմբերում էլ կղզյակների քանակի, նրանցում β -բջջիների քանակի, կղզյակի միջին տրամաչափի առումով վիճակագրորեն հավաստի տարբերություններ չկային ($p > 0,05$): Թվային այս պարամետրերը համեմատելով հիմնական խմբի նույն տվյալների հետ՝ ստացանք վիճակագրորեն հավաստի տարբերություններ ($p < 0,001$): Ստուգիչ (ճարպակալում ֆենոտիպ և առանց ճարպակալում ֆենոտիպ) և հիմնական խմբում (ճարպակալում ֆենոտիպ և առանց ճարպակալում ֆենոտիպ) «կղզյակների միջին թիվ», նրանցում «էնդոկրինոցիտների միջին թիվ» և «կղզյակի միջին տրամաչափ» ձևաբանական միավորների համեմատական բնութագիրը պատկերված է գծապատկեր 10-ում: Ինչպես երևում է գծապատկերից կղզյակների միջին քանակության և էնդոկրինոցիտների միջին թվի քանակության առումով «վատ» դիրքերում է շաքարային դիաբետով հիվանդ և ճարպակալումով ուղեկցվող խումբը: Կղզյակների միջին նվազագույն արժեքն ունի շաքարային դիաբետով հիվանդ, առանց ճարպակալման ֆենոտիպով խումբը:



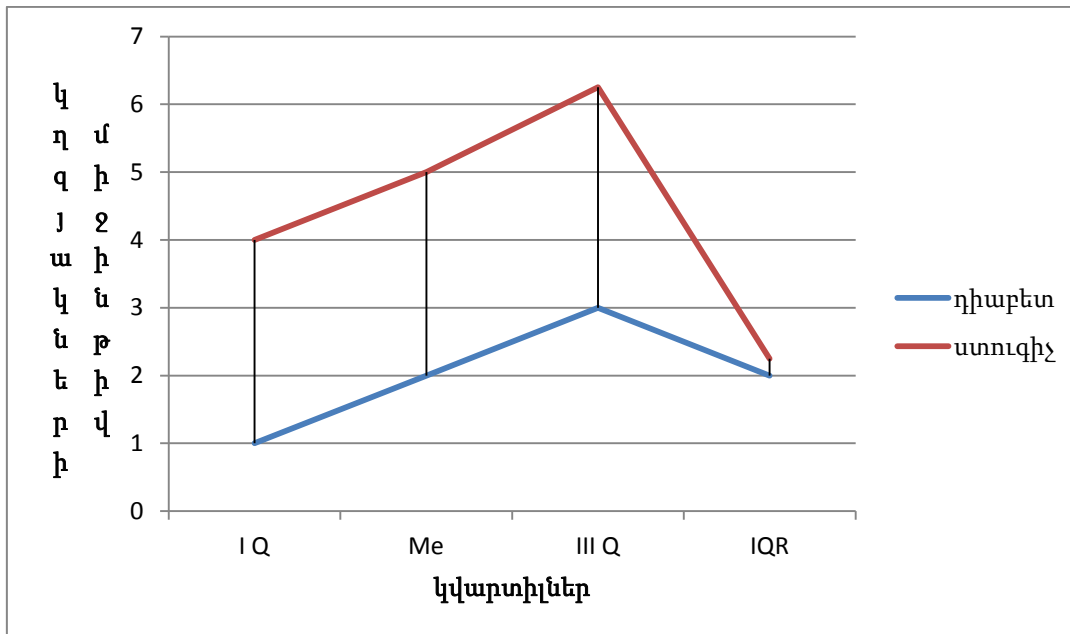
Գծապատկեր 10. Ենթաստամոքսային գեղձի էնդոկրին բաղադրիչների համեմատական գծապատկերը ստուգիչ և դիաբետով հիվանդների խմբում

ա) Կղզյակների միջին տրամաչափը հետազոտված խմբերում

բ) Կղզյակների միջին թիվը հետազոտված խմբերում

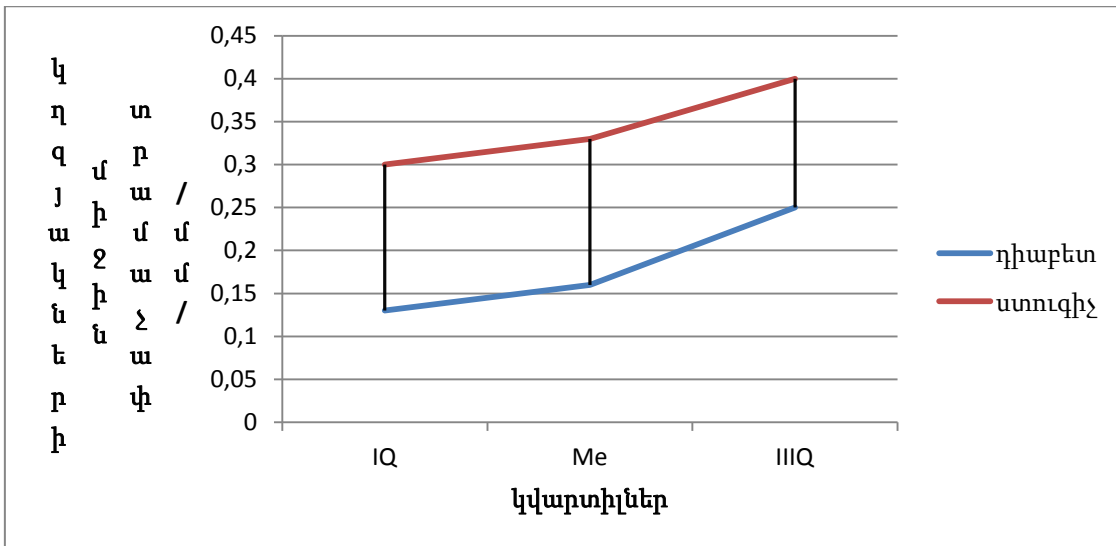
գ) Կղզյակում բջիջների միջին թիվը հետազոտված խմբերում

Ստուգիչ և հիմնական խմբերում «կղզյակների միջին թիվ», «կղզյակներում բջիջների միջին թիվ» և «կղզյակի միջին տրամաչափ» պարամետրերի համար հաշվվեց միջկվարտիլային լայնքը, որի արդյունքները համապատասխանորեն ներկայացված են ստորև բերվող գրաֆիկական պատկերներում:



Գրաֆիկական պատկեր 1. Շաքարային դիաբետով հիվանդների և ստուգիչ խմբերի կվարտիլները ըստ կղզյակների թվի

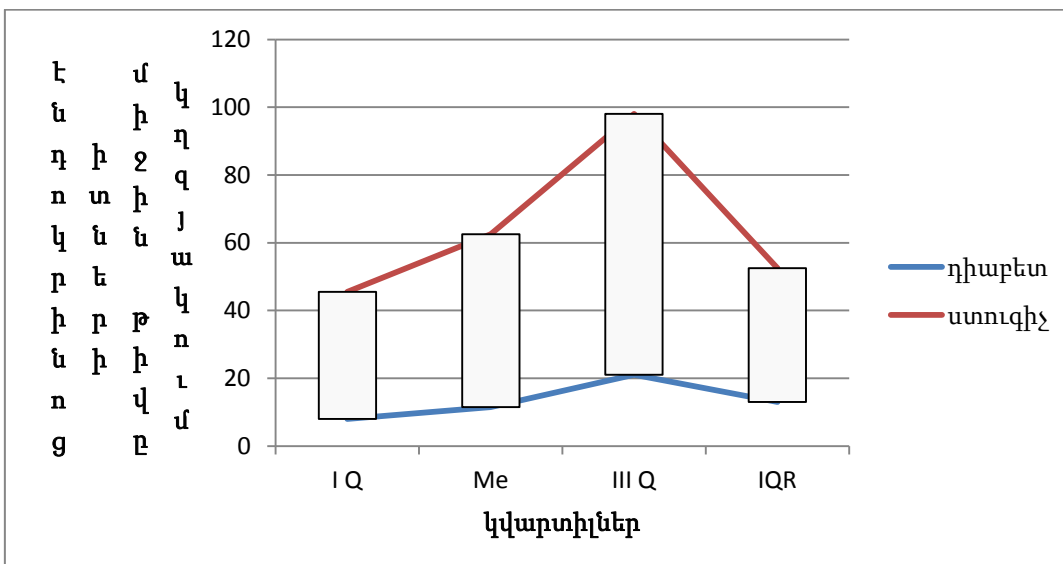
Ինչպես երևում է գրաֆիկ 1-ում պատկերվածից, դիաբետով հիվանդների խմբում առաջին կվարտիլը (այսինքն 25% և ավելի քիչ դեպքերը) ունի 1 կղզյակ արժեքը: Ստուգիչ խմբում այդ նույն կվարտիլը ունի 4 կղզյակ արժեքը: Դիաբետով հիվանդների խմբում երրորդ կվարտիլը, այսինքն դեպքերի 75%-ը ունեն 3 կղզյակ արժեքը: Ստուգիչ խմբում այդ նույն կվարտիլը ունեցավ 6.25 արժեքը: Միջկվարտիլային լայնքը դիաբետով հիվանդների և ստուգիչ խմբերում համապատասխանաբար ստացվեց՝ 2 և 2.25 կղզյակ արժեքները: Դիաբետով հիվանդ և ստուգիչ խմբերում մեդիանները՝ Me համապատասխանորեն ունեցան 2 և 5 արժեքները: Կղզյակների միջին տրամաչափի միջկվարտիլային լայնքի հաշվարկման արդյունքները պատկերված են գրաֆիկ 2-ում:



Գրաֆիկական պատկեր 2. Շաքարային դիաբետով հիվանդների և ստուգիչ խմբերի կվարտիլները ըստ կղզյակների միջին տրամաչափի

Ինչպես երևում է վերը պատկերված գրաֆիկ 2-ից հիմնական և ստուգիչ խմբերում կղզյակների միջին տրամաչափի առաջին և երրորդ կվարտիլների արժեքների միջև առկա են հստակ տարբերություններ (արտահայտված են սև գծերի տեսքով) :

Համանման կերպով հաշվարկեցինք միջկվարտիլային լայնքը դիաբետով հիվանդների և ստուգիչ խմբում կղզյակներում առկա β-բջջիչների համար: Այս արդյունքները պատկերված են գրաֆիկ 3-ում:



Գրաֆիկական 3. Շաքարային դիաբետով հիվանդների և ստուգիչ խմբերի կվարտիլները ըստ կղզյակներում էնդոթելիալ թվի միջին թվի

Դարձյալ ինչպես տեսնում ենք գրաֆիկ 3-ից, առաջին և երրորդ կվարտիլների, ինչպես նաև միջկվարտիլային լայնքի տվյալների միջև, ըստ կղզյակում առկա β-բջիջների թվի, հայտնաբերվում են հստակ տարբերություններ: Այդ տարբերությունները գրաֆիկում պատկերված են ուղղանկյունների տեսքով:

Ստուգիչ խմբում ըստ կղզյակների թվի, նրանց տրամաչափի և կղզյակում առկա β-բջիջների թվի համապատասխանաբար հաշվեցինք 5, 10, 25, 50, 75, 95-րդ պերցենտիլները, որի արդյունքները ներկայացված են աղյուսակում 12-ում:

Աղյուսակ 12

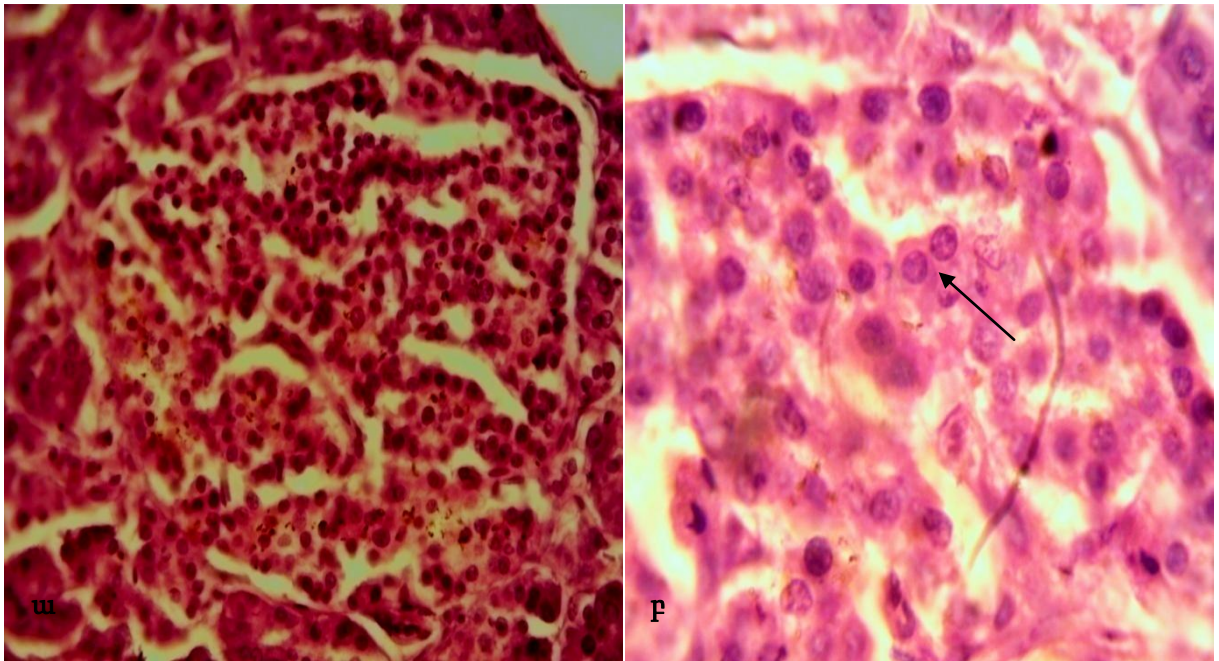
Պերցենտիլային արժեքները ստուգիչ խմբում

Պերցենտիլ	Կղզյակի թիվ (10 տեսադաշտի միջին)	Տրամաչափ (արտահայտված միլիմետրերով)	Բջիջների միջին թիվ
5	3	0.2	30.95
10	3	0.233	34.7
25	4	0.3	45.5
50	5	0.33	62.5
75	6.25	0.4	98
95	8	0.433	181.05

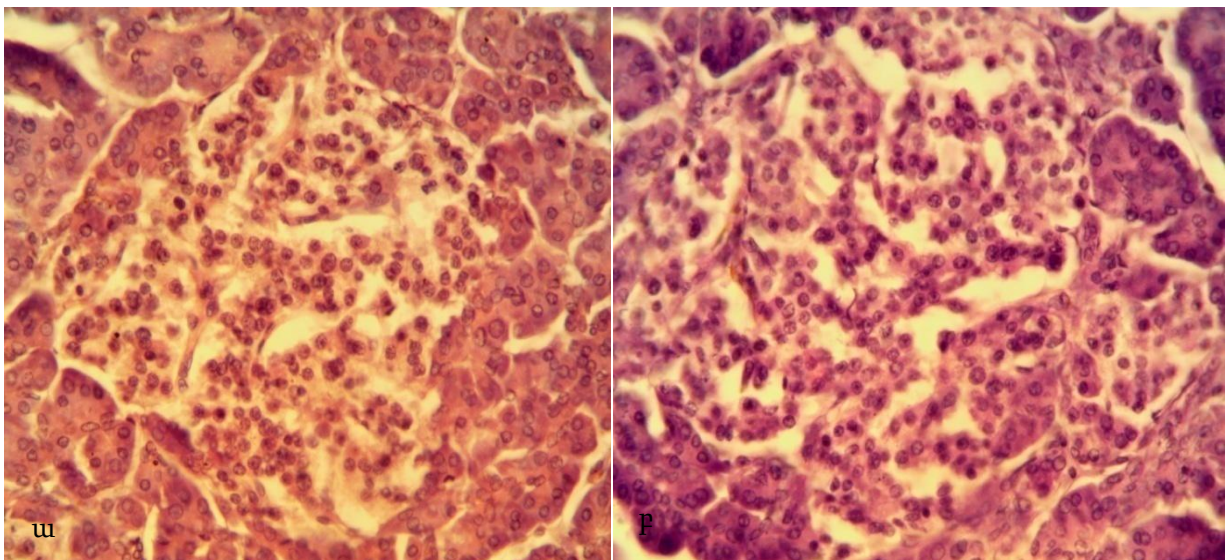
Այնուհետև նկարագրվեցին և վերլուծվեցին ստուգիչ խմբերում կղզյակներում առկա ձևաբանական փոփոխությունները: Այսպես, առանց ճարպակալում ֆենոտիպ ունեցող ստուգիչ խմբում բորբոքումը կղզյակում առկա էր 11 դեպքերում (50%): Ընդ որում 3 դեպքի ժամանակ թույլ էր արտահայտված, 6 դեպքի ժամանակ չափավոր, 2 դեպքում էլ՝ լավ: «Կղզյակային նեոգենեզ» գործընթացը առկա էր միայն 3 դեպքերում (13,6%): Ճարպակալում ֆենոտիպ ունեցող խմբում բորբոքում առկա էր 5 դեպքերում (27,7%), որից չորսի պարագայում թույլ էր, իսկ մեկի պարագայում չափավոր էր արտահայտված: Կղզյակային նեոգենեզ առկա էր միայն մեկ դեպքում (5,55%): Նշենք, որ 1 դեպքի պարագայում (ստուգիչ, առանց ճարպակալում ֆենոտիպ խմբում) հանդիպեցինք ներկղզյակային ամփոփոյային դեպոզիտներ, սակայն կլինիկական տվյալների

վերլուծման արդյունքում պարզ դարձավ, որ այն տարիքային գործոնով էր պայմանավորված և կլինիկորեն դիաբետ ախտորոշում չուներ:

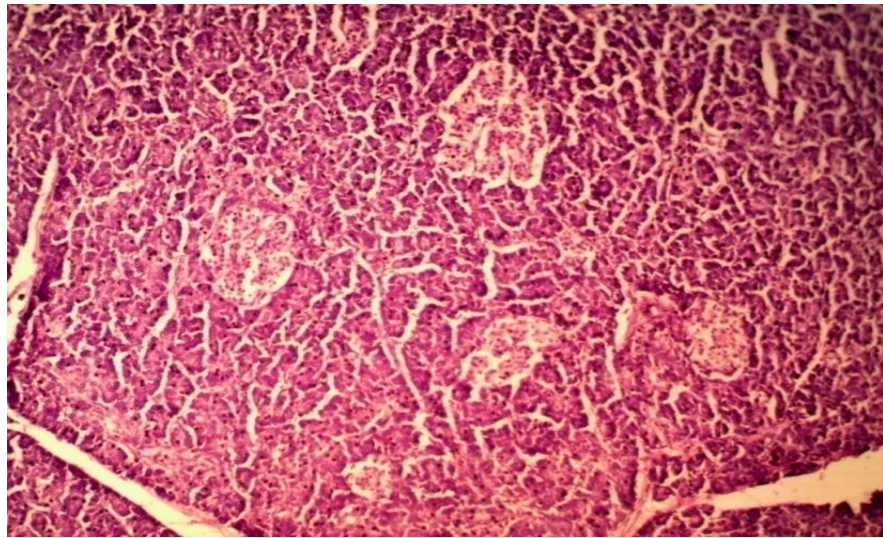
Ստորև ներկայացվող պատկերները բնութագրում են Լանգերհանսյան կղզյակները ստուգիչ խմբերում:



Նկար 25. Առանց ճարպակալում ֆենոտիպով ստուգիչ խմբում պատահական ընտրված կղզյակ: Մլաքով նշված են β -բջջերի ինսուլինային գրանուլները: ա) Ներկումը ալդեհիդ ֆուքսինով, խոշ. $\times 400$: բ) Ներկումը հեմ-էոզինով, խոշ. $\times 1000$

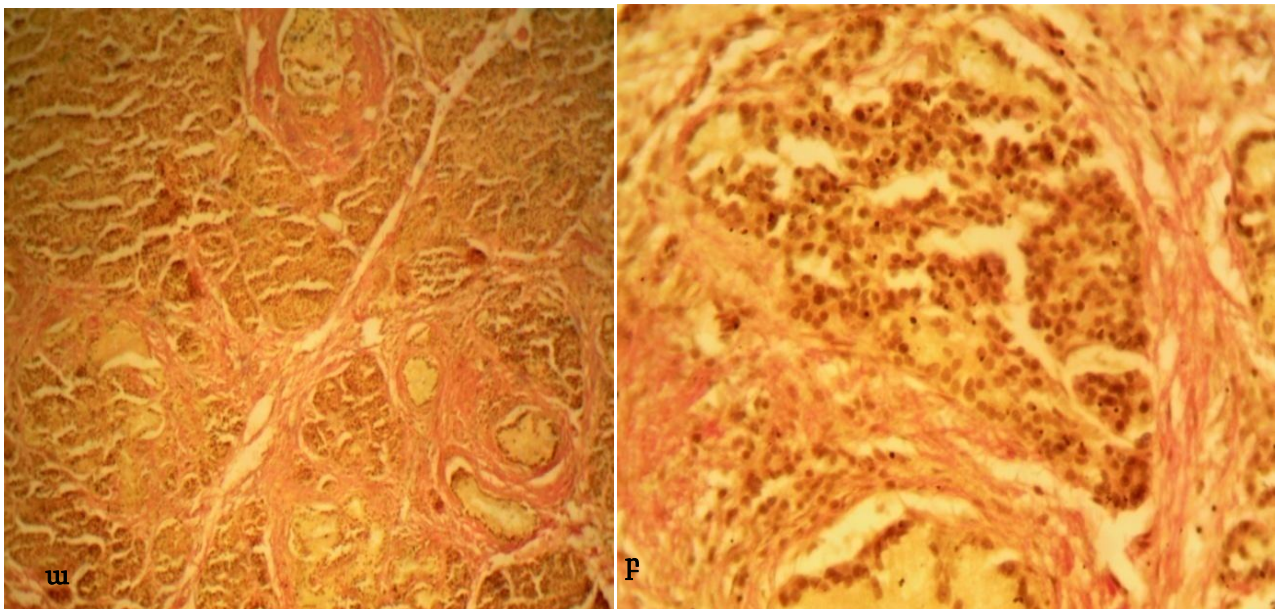


Նկար 26. Ճարպակալումով ուղեկցվող ստուգիչ խմբում պատահական ընտրված կղզյակ: Երևում են կղզյակների պահպանված կլաստերները և դրանց «լցվածությունը» էնդոկրինոցիտներով: ա) Ներկումը կոնգո-կարմիրով, խոշ. $\times 400$, բ) Ներկումը հեմ-էոզինով, խոշ. $\times 400$:



Նկար 27. Մեկ պատահական տեսադաշտի կղզյակները ստուգիչ խմբում: Պատկերված ացինար հյուսվածքն առանց ախտաբանական փոփոխությունների է, որում երևում են պահպանված տարբեր ձևի և չափսերի, մասնավորապես, կլոր, օվալաձև Լանգերհանսյան կղզյակները: Ներկումը հեմ-էոզինով, խոշ. $\times 100$:

Ինչպես տեսնում ենք, նկար 27-ում պատկերված են պահպանված ացինար հյուսվածքում առանց ախտաբանական փոփոխությունների ձևով և չափսերով տարբերվող կղզյակները:



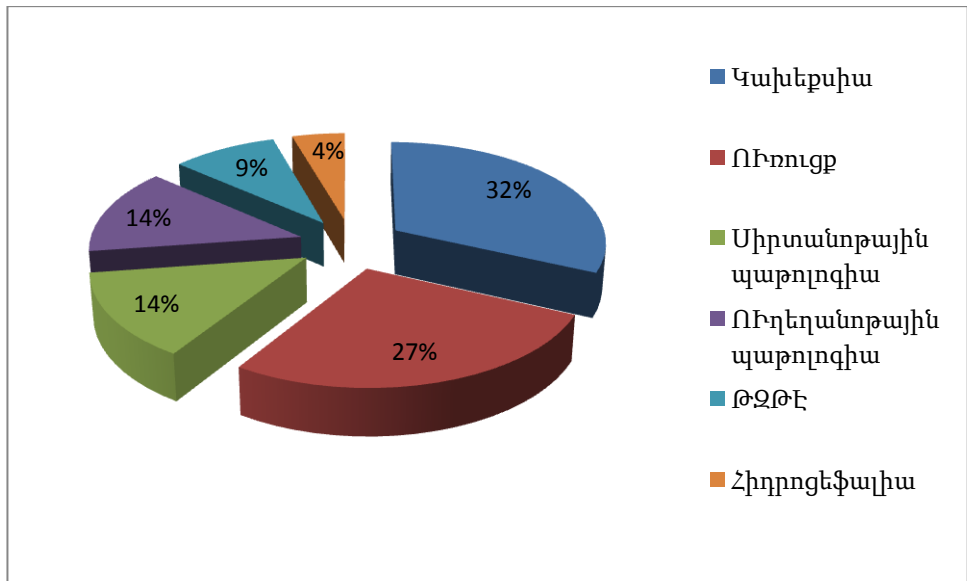
Նկար 28. Առանց ճարպակալման ստուգիչ խմբում գեղձի պարենխիմայում ներացինար ֆիբրոզ, կղզյակային նեոզենեզ և ադիբային տիպի մետապլազիան ախտաբանական գործընթացներն արտացոլող պատկերներ: Նեոզենետիկ կղզյակը ներսփռված է նաև լիմֆոցիտներով: Ներկումը ըստ Վան-գիզոնի՝ ա) խոշ. $\times 100$, բ) կղզյակային նեոզենեզի ֆրագմենտը 400 անգամ խոշորացմամբ:

3.7 Ստուգիչ խմբերում կլինիկական տվյալների վերլուծության արդյունքները

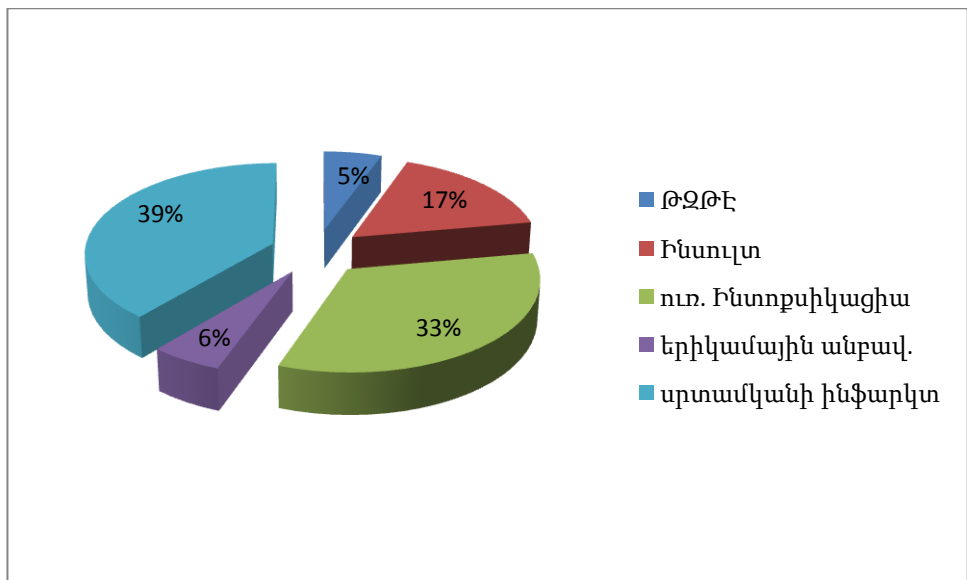
Ստուգիչ առանց ճարպակալում ֆենոտիպով խմբում 22 դեպքի պարագայում սեռային տարբերություն չկար՝ 11 դեպքի ժամանակ սեռը արական էր, 11-ում՝ իգական: Միջին տարիքը կազմում էր 70.3 տարեկան (± 21.4 ստանդարտ շեղումով): Մարմնի զանգվածի ինդեքսը միջինացված թվերով կազմել է 20.9 կգ/մ² (± 2.2 ստանդարտ շեղումով):

Համանման կլինիկական տվյալների վերլուծություն կատարվեց նաև ստուգիչ՝ ճարպակալմամբ ուղեկցվող խմբում: Արդյունքում պարզվեց, որ 18 դեպքից 9-ը եղել են արական սեռի ներկայացուցիչներ: Միջին տարիքը այս խմբում եղել է 58.72 (± 21.4 ստանդարտ շեղումով) տարի: Մարմնի զանգվածի ինդեքսը միջինացված թվերով կազմել է 27.6 կգ/մ² (± 1.69 ստանդարտ շեղումով):

Մահվան պատճառ հանդիսացող հիմնական հիվանդությունը ստուգիչ, առանց ճարպակալում ֆենոտիպով խմբում, 7 դեպքի ժամանակ եղել է ընդհանուր հյուծումը՝ պայմանավորված ինչպես ուռուցքով, այնպես էլ օրգանների ծերունական ատրոֆիայով: 6 դեպքի պարագայում հիմնական հիվանդությունը ուռուցքն է եղել, իսկ մահվան անմիջական պատճառ է հանդիսացել ուռուցքով պայմանավորված ոչ կախեքտիկ բնույթի այլ բարդություն (երկկողմանի տոտալ թոքաբորբ, ուռուցքային ինտոքսիկացիա): Մահվան պատճառական կազմում կարդիվասկուլյար հիվանդությունները միայն երեք դեպքի ժամանակ են հանդիսացել որպես հիմնական հիվանդություն: Երկու դեպքում մահվան պատճառ է հանդիսացել թոքային զարկերակի թրոմբոէմբոլիան, մեկ դեպքի ժամանակ էլ հիդրոցեֆալիան: Երեք դեպքում էլ մահվան պատճառը եղել էր իշեմիկ ինսուլտը: Ստուգիչ, ճարպակալումով ուղեկցվող խմբում մահվան պատճառական կազմում 7 դեպքում եղել են կարդիվասկուլյար հիվանդությունները, երեքի ժամանակ իշեմիկ ինսուլտը, 6 դեպքի պարագայում ուռուցքը, մեկական դեպքերում էլ թոքային զարկերակի թրոմբոէմբոլիան և լյարդ-երիկամային անբավարարությունը: Այս արդյունքները սեկտորային դիագնոստիկական տեսքով բերված են գծապատկեր 11-ում և գծապատկեր 12-ում:



Գծապատկեր 11. Մահվան պատճառական կազմը ստուգիչ «առանց ճարպակալում» ֆենոտիպով խմբում



Գծապատկեր 12. Մահվան պատճառական կազմը ստուգիչ «ճարպակալում» ֆենոտիպով խմբում

Հաշվարկելով շանսերի հարաբերակցությունը ստուգիչ խմբում սիրտանոթային հիվանդություններից մահացության համար՝ ստացանք հետևյալ արդյունքը. ճարպակալում գործոնը 3.1 անգամ մեծացնում է սիրտանոթային հիվանդություններով

պայմանավորված մահացությունը (OR=3,1[95%CI(0,66-15,1)]): Այսպիսով, ճարպակալումը նշանակալիորեն բարձրացնում է կարդիովասկուլյար հիվանդություններով պայմանավորված մահացության շանսը՝ նույնիսկ դիաբետ չունեցողների շրջանում: Սակայն այս արդյունքը տվյալ վստահելիության սահմանների պայմաններում վիճակագրորեն հավաստի չէ:

ԱՄՓՈՓՈՒՄ

Ենթաստամոքսային գեղձի համալիր՝ արտազատիչ և ներզատիչ հատվածների, ձևաբանական փոփոխությունների նկարագրման և վերլուծության արդյունքում հայտնաբերեցինք, որ ախտաբանական փոփոխություններ երկրորդ տիպի շաքարային դիաբետի ժամանակ առաջանում են ինչպես գեղձի էկզոկրին, այնպես էլ էնդոկրին հատվածում: Էկզոկրին հատվածի փոփոխությունները ներկայացված են լիպոմատոզով, միջացինար, ներացինար ֆիբրոզով, ֆիբրոզ հյուսվածքում բորբոքումով, ծորանների լուսանցքի ձևի, ծորաններում առավելապես խառը բնույթի պարունակության առաջացմամբ, ծորանային էպիթելի փոփոխությամբ: Վերջինս ներկայացված է ինչպես պրոլիֆերատիվ (ռեգեներատիվ), դիսռեգեներատոր, այնպես էլ ատրոֆիկ փոփոխություններով: Համեմատելով այս ձևաբանական փոփոխությունները շաքարային դիաբետ ունեցող խմբի և ստուգիչ խմբի համապատասխան ձևաբանական փոփոխությունների հետ՝ բացահայտեցինք հետևյալը. լիպոմատոզը, որը առկա էր, ինչպես հիմնական, այնպես էլ ստուգիչ խմբում, վիճակագրորեն հավաստի զուգակցում չտվեց ինչպես դիաբետով հիվանդ առանց ճարպակալման և ճարպակալումով ուղեկցվող խմբում ($\chi^2=2,49$, $p>0,05$), այնպես էլ դիաբետով հիվանդ և ստուգիչ խմբի վիճակագրական վերլուծության արդյունքում ($\chi^2=1,08$, $p>0,05$): Այսինքն՝ ացինար հյուսվածքը տեղակայող այս ախտաբանական գործընթացը, պայմանավորված չէր ոչ շաքարային դիաբետ, ոչ էլ «առանց ճարպակալում», «ճարպակալում» ֆենոտիպային գործոններով: «Միջացինար ֆիբրոզ» ձևաբանական գործընթացի վերլուծության արդյունքում պարզեցինք, որ վիճակագրորեն հավաստի տարբերություն չկա դիաբետով հիվանդ երկու ֆենոտիպերի միջև ($\chi^2=6,88$, $p>0,05$), իսկ հիմնական խմբի և ստուգիչ խմբի միջև առկա է վիճակագրորեն հավաստի տարբերություն ($\chi^2=12,69$, $p<0,05$): Այսինքն՝ միջացինար ֆիբրոզ ախտաբանական գործընթացը դիաբետով պայմանավորված ախտաբանական փոփոխություն է: Վերջինս ֆենոտիպով պայմանավորված չէ: Ներացինար ֆիբրոզ ախտաբանական գործընթացի վերլուծությունը տվեց համանման արդյունք. վիճակագրորեն հավաստի զուգակցումը հիմնական խմբի առանց ճարպակալում և ճարպակալում ֆենոտիպերի միջև բացակայում էր ($\chi^2=7,24$, $p>0,05$), իսկ հիմնական և ստուգիչ խմբերի միջև առկա էր

վիճակագրորեն հավաստի կապ ($\chi^2=72$, $p<0,0001$): Դա նշանակում է, որ ներացինար ֆիբրոզը նույնպես պայմանավորված էր շաքարային դիաբետ գործոնով: Գրականության մեջ չհաջողվեց գտնել հստակ տվյալներ դիաբետին բնորոշ ներացինար ֆիբրոզի վերաբերյալ: Մեր հետազոտության ժամանակ ստացանք վիճակագրորեն հավաստի արտահայտված կապ, ուստի մեծ համոզմունքով կարելի է ենթադրել, որ այս գործընթացը «մաքուր» դիաբետ ասոցացված գործոն է: Ենթադրաբար կարելի էզրակացնել, որ ներացինար ֆիբրոզի տեղամասերը իրենցից ներկայացնում են նաև նախկին Լանգերհանսյան կղզյակներ: Հավանաբար դա է պատճառը, որ այս գործընթացը դիաբետով հիվանդների խմբում լավ է արտահայտված: «Բորբոքումը հենքում» գործընթացի վերլուծության ժամանակ հայտնաբերվեց հետևյալը. դիաբետով հիվանդների խմբում վիճակագրորեն հավաստի զուգակցումը բացակայում է ($\chi^2=0,14$, $p>0,05$): Հավաստի տարբերություն չհայտնաբերվեց հիմնական և ստուգիչ խմբերի վերլուծման ժամանակ ($\chi^2=3,8$, $p=0,05$): Հյուսվածաբանական հետազոտության ժամանակ նկատելի զուգակցում էր նկատվում միջացինար ֆիբրոզի և բորբոքման միջև:

Մեր հետազոտության ժամանակ կոնգո կարմիրով ներկումը նախատեսել էինք կիրառել ներկղզյակային ամիլոիդային դեպոզիտները հայտնաբերելու համար: Սակայն, հետազոտության ժամանակ դրական արդյունքներ ստացանք ոչ միայն կղզյակներում, այլ նաև հենքային բաղադրիչներում՝ հարանոթային, հարգանգլիոնար և ֆիբրոզ հյուսվածքում: Գրականության մեջ գտանք տվյալներ, որ իսկապես ենթաստամոքսային գեղձի ամիլոիդային ախտահարումները կարող են տարածուն բնույթ կրել և չընդգրկել միայն կղզյակները [116]: Սակայն այդ աղբյուրում նշվում էր, որ տարածուն ախտահարումը ուղղակիորեն կապված է կղզյակային ամիլոիդային ախտահարման սրության հետ: Մեր հետազոտության մեջ, հայտնաբերում էինք հենքային ամիլոիդային դրական ռեակցիա՝ առանց կղզյակային ամիլոիդային դեպոզիտների: Այսինքն՝ կոնգո կարմիրով դրական ռեակցիա ստացվում էր այն հատվածներում, որոնք պարունակում էին սպիտակուցային բաղադրիչ: Այդ իսկ պատճառով էլ տարբերակման համար ներմուծեցինք երրորդ հյուսվածաքիմիական մեթոդը՝ ներկումը ըստ Վան-Գիզոնի՝ շարակացահյուսվածքային թելերի հայտնաբերման և ամիլոիդային տարրեր պարունակող հատվածներից տարբերակման համար: Արդյունքում, համեմատելով կոնգո-դրական և ֆուքսին-բացասական

արդյունքները, բացահայտեցինք հետևյալը. դիաբետ ունեցող և ճարպակալումով ուղեկցվող խմբում այս երկու ներկումների տարբերությունը կազմեց 7 (25,9%), իսկ առանց ճարպակալում ֆենտիպով խմբում տարբերությունը 5 էր (21,7%): Այս երկու ֆենտիպերի միջև ներկումների տարբերության առումով վիճակագրորեն հավաստի տարբերություն չկար ($\chi^2=0,11$, $p>0,05$): Սակայն, համեմատելով ստուգիչ խմբի արդյունքների հետ, ստացանք վիճակագրորեն հավաստի տարբերություն ($p<0,05$): Այսինքն՝ ենթաստամոքսային գեղձի ստրոմալ բաղադրիչների անոթահենքային այս դիսպրոտեինոզը պայմանավորված է շաքարային դիաբետ գործոնով և ոչ թե ֆենտիպով: Ճիշտ է, կոնգո կարմիրով ներկումը սպեցիֆիկ է ամիլոիդի հայտնաբերման համար, սակայն սպեցիֆիկ չէ ամիլոիդի տեսակի՝ նախորդող սպիտակուցի, հայտնաբերման համար, ուստի կարող ենք միայն եզրակացնել ենթաստամոքսային գեղձի հենքային կոմպոնենտների և ծորանների դիաբետ-ասոցացված սպիտակուցային դիստրոֆիայի՝ «ամիլոիդոզի» առկայության մասին: Բայց պնդել, որ այս հենքային ամիլոիդային ախտահարումների «մեղավորը» դարձյալ ամիլինն է, չենք կարող:

«Աղիքային էպիթելի տիպի մետապլազիա» ձևաբանական փոփոխությունը հետազոտության ժամանակ սկսեցինք նկարագրել միայն նյութի առաջնային վերլուծությունից հետո, երբ նկատեցինք այս գործընթացի առկայությունը ենթաստամոքսային գեղձի հյուսվածքում: Գրականության մեջ նկարագրված տվյալները, որոնք կապված են ենթաստամոքսային գեղձում «աղիքային տիպի» կառույցների հայտնվելու հետ, վերաբերում են հիմնականում ենթաստամոքսային գեղձի քաղցկեղին [117]: Այն, որ այս գործընթացը առկա է նաև երկրորդ տիպի շաքարային դիաբետի ժամանակ, գրականության մեջ գտնել չհաջողվեց: Միայն տվյալներ են հայտնի դիպեպոլիլ-պեպտիդազա 4-ի ընկճողների (գլիպտինների ընտանիք-Nesina [aloglyptine], Onglyza[saxaglyptine]) և գլյուկագոնանման պեպտիդ -1-ի միմետիկների (Victosa,[lyraglutide], Bydureon [exenatide]) կանցերոզեն և ենթաստամոքսային գեղձում դիսպլազիայի առաջացման կողմնակի էֆեկտի մասին [118]: Վերջինս էլ, որոշ մետաանալիտիկ հետազոտությունների արդյունքում, ժխտվեց [119]: Այս գործընթացի վերլուծության արդյունքում բացահայտեցինք, որ այն հայտնաբերվում է երկրորդ տիպի շաքարային դիաբետ ունեցող հիվանդների խմբում:

Այս խմբում, ֆենոտիպերի միջև, ըստ այս գործընթացի վիճակագրորեն հավաստի տարբերություններ չկային ($\chi^2=0,04$, $p>0,05$): Նշենք, որ այս գործընթացը տեղի ուներ նաև ստուգիչ խմբում, սակայն այս խմբի և դիաբետ ունեցող խմբի միջև առկա էր վիճակագրորեն հավաստի տարբերություն ($\chi^2=20,5$, $p<0,0001$): Այսինքն աղիքային տիպի մետապլազիան դիաբետ-ասոցացված ախտաբանական գործընթաց է: Այս գործընթացը կարող է համարվել նախաքաղցկեղային, այնպես ինչպես, աղիքային մետապլազիան նախաքաղցկեղային է ստամոքսի քաղցկեղի առաջացման համար: Նշենք, որ մեր հետազոտված դեպքերից մեկում, աղիքային էպիթելի տիպի մետապլազիա-դիսպլազիա և ծորանային ինտրաէպիթելիալ նեոպլազիա տրանսֆորմացիան մենք հայտնաբերել ենք: Այդուհանդերձ, մեկ դեպքի վրա հիմնվելով, հավաստիության մասին խոսելն անիմաստ է: Միգուցե, եթե հիվանդները այլ բարդություններից չմահանային և երկար ապրեին, ենթաստամոքսային գեղձի քաղցկեղը դիաբետով հիվանդների մոտ ավելի հաճախ նկարագրվեր: «Աղիքային տիպի մետապլազիա ենթաստամոքսային գեղձում» պրոցեսի ախտածնության վերաբերյալ նույնպես հստակ տվյալներ գտնել չհաջողվեց: Հնարավոր է, որ այն առաջանում է իբրև կոմպենսատոր մեխանիզմ և նրա կողմից արտադրվում են ինկրետիններ, ինչպես աղիքային L-տիպի բջիջների կողմից (Gareth E. and al., 2006): Կամ էլ՝ ենթաստամոքսային գեղձում ծորանային էպիթելի, լուսանցքի ձևի փոփոխությունները, ֆիբրոզը բերում են ներծորանային կանգի առաջացման, աղիքային հետհոսքի և միգուցե ինչ-որ աղիքային պաթոզեն (ինֆեկցիա՞, ինչպես հելիկոբակտեր պիլորին ստամոքսում, (Lydia E. Wroblewski and al., 2010)) պատճառ է դառնում աղիքային մետապլազիայի առաջացման: Նշենք, որ մեր հետազոտված դեպքերում հիվանդները դիպեպտիլ-պեպտիդազա 4-ի ընկճողներ և/կամ գլյուկագոնանման պեպտիդ-1-ի միմետիկներ չէին կիրառել: Այսինքն՝ աղիքային մետապլազիան անկախ այս խմբի հիպոգլիկեմիկ պրեպարատների օգտագործումից հայտնաբերվում է: Դա նշանակում է, որ մենք նույնպես եկանք այն եզրակացության, որ դիպեպտիլ-պեպտիդազայի ընկճողները և/կամ գլյուկագոնանման պեպտիդ 1-ի միմետիկները, հատկապես ընտրողական ազդեցության, պատճառ չեն ենթաստամոքսային գեղձի քաղցկեղի առաջացման, սակայն, ինչ-որ մեխանիզմներով խթանելով էկզոկրին դիսպլազիան ենթաստամոքսային գեղձում, կարող են բարձրացնել ենթաստամոքսային գեղձի քաղցկեղով հիվանդացության ռիսկը: Համեմատելով ծորանային էպիթելի

փոփոխությունները դիաֆետով հիվանդների խմբում՝ եկանք այն եզրակացության, որ երկու ֆենոտիպերի միջև չկա վիճակագրորեն հավաստի զուգակցում ($\chi^2=3,88$, $p>0,05$): Սակայն, ըստ էպիթելի փոփոխությունների վիճակագրորեն հավաստի զուգակցում հայտնաբերեցինք հիմնական և ստուգիչ խմբերի միջև ($\chi^2=17,4$, $p<0,05$): Վերլուծելով ծորանի լուսանցքի ձև և ծորանային պարունակություն ձևաբանական չափանիշները դիաֆետով հիվանդների խմբում՝ վիճակագրորեն հավաստի տարբերություններ չհայտնաբերեցինք (համապատասխանաբար $\chi^2=1,37$ $p>0,05$ և $\chi^2=0,027$ $p>0,05$): Այսուհանդերձ, ըստ այս ձևաբանական միավորների վիճակագրորեն հավաստի տարբերություններ ստացվեցին հիմնական և ստուգիչ խմբերի միջև (համապատասխանաբար $\chi^2=13,18$, $p<0,05$ և $\chi^2=14,76$, $p<0,05$): Վերլուծելով կղզյակային նեոգենեզ ախտաբանական գործընթացը՝ պարզվեց, որ դիաֆետով հիվանդ երկու ֆենոտիպերի միջև չկա վիճակագրորեն հավաստի տարբերություն $\chi^2=0,91$, $p>0,05$): Նույն այս ձևաբանական միավորը համեմատելով ստուգիչ և հիմնական խմբերում ստացանք վիճակագրորեն հավաստի տարբերություն $\chi^2=22,04$, $p<0,0001$): Այսինքն՝ կղզյակային նեոգենեզը բնորոշ ախտաբանական գործընթաց է դիաֆետով հիվանդների համար:

Վերլուծելով և համեմատելով էնդոկրին պանկրեասի՝ կղզյակների միջին թվի, կղզյակի միջին տրամաչափի և նրանում բջիջների միջին թվերի տվյալները, եկանք այն եզրակացության, որ դիաֆետով հիվանդ առանց ճարպակալման և ճարպակալումով ֆենոտիպերի խմբերում, այս պարամետրերի միջինների միջև վիճակագրորեն հավաստի տարբերություններ չկային ($p>0,05$): Այսինքն՝ երկու ֆենոտիպերի պարագայում էլ առկա էր ինսուլինային տարբեր աստիճանի բացարձակ անբավարարություն: Նույն այս պարամետրերի միջինների համեմատությունը ստուգիչ խմբի համանման պարամետրերի հետ, տվեց վիճակագրորեն հավաստի տարբերություններ ($p<0,001$): Վերլուծելով ստուգիչ խմբում տեսադաշտում կղզյակների թվի, նրանցում էնդոկրինոցիտների թվի, նրանց միջին տրամաչափի պերցենտիլների հաշվման հիման վրա կառուցված աղյուսակային տվյալները և արժեքները, և այդ տվյալները համեմատելով դիաֆետով հիվանդների խմբում ստացված կվարտիլային արժեքների հետ, եկանք հետևյալ եզրակացության. ստուգիչ խմբի 5-րդ պերցենտիլի արժեքը կղզյակի թվի (կղզյակների թիվը 10 տեսադաշտի միջինում) համար 3 է, իսկ

հիմնական խմբի համար երրորդ կվարտիլը, այլ կերպ ասած 75-րդ պերցենտիլի արժեքն է 3: Ստուգիչ խմբի 5-րդ պերցենտիլը կոյակի միջին տրամաչափի համար արտահայտված մմ-ով 0,2 է, իսկ հիմնական խմբի երրորդ կվարտիլը 0,25 է: Համեմատության համար ստուգիչ խմբի 75-րդ պերցենտիլը 0.4 մմ արժեքն ունի: Ստուգիչ խմբի 5-րդ պերցենտիլի արժեքը կոյակում էնդոկրինոցիտների միջին թվի համար 30,95 է, իսկ հիմնական խմբում երրորդ կվարտիլի արժեքը 21 է: Այսինքն՝ տվյալ վիճակագրական մեթոդը ևս փաստում է, որ դիաբետով հիվանդների մոտ, երկու ֆենոտիպի պարագայում էլ առկա է կոյակների միջին թվի, նրանցում բջիջների միջին թվի, և կոյակի միջին տրամաչափի նվազում:

Համեմատելով ամիլոիդային դեպոզիտներով ախտահարումը դիաբետով հիվանդ երկու ֆենոտիպերի միջև՝ ստացանք վիճակագրորեն հավաստի զուգակցում ($\chi^2=11,8$, $p<0,0001$): Վիճակագրորեն հավաստի զուգակցում ($p<0.001$) ստացանք նաև ստուգիչ խմբի հետ համեմատության արդյունքում: Քանի որ ամիլոիդային ախտահարումները առավելապես հայտնաբերել էինք ճարպակալումով ուղեկցվող խմբում, ուստի կարելի է եզրակացնել, որ կոյակների ամիլոիդային ախտահարումը բնորոշ առանձնահատկություն է ճարպակալումով ուղեկցվող դիաբետով այն հիվանդների համար, որոնք ինսուլինառեզիստենտ են:

Ներկոյակային բորբոքումը վերլուծելիս՝ ստացանք հետևյալ արդյունքները. վիճակագրորեն հավաստի զուգակցում էր առկա դիաբետով հիվանդ երկու ֆենոտիպերի միջև ($\chi^2=18$, $p<0,0001$): Քանի որ լավ արտահայտված բորբոքում հայտնաբերել էինք առանց ճարպակալման ֆենոտիպի պարագայում, ուստի կարելի է եզրակացնել, որ այն բնորոշ ախտաբանական գործընթաց է դիաբետով հիվանդ այս ֆենոտիպի համար: Համեմատելով դիաբետով հիվանդ երկու խմբերում առկա ձևաբանական փոփոխությունների վրա կառուցված գծապատկերները՝ եկանք այս եզրակացության. կոյակների մինիմալ թիվ (1) ունենալու դեպքում առանց ճարպակալման ֆենոտիպին բնորոշ ձևաբանական փոփոխությունները հետևյալներն են՝ ներացինար ֆիբրոզ, միջացինար ֆիբրոզ, ներկոյակային բորբոքում: Ճարպակալումով ֆենոտիպի պարագայում կոյակի վնասումն ապահովող առաջին

երեք փոփոխությունները հետևյալներն էին. ներկղոյակային ֆիբրոզ, ծորանային փոփոխություններ, ամիլոիդային դեպոզիտներ:

Կլինիկական տվյալների վերլուծության արդյունքում կիրառելով շանսերի հարաբերության վիճակագրական մեթոդը՝ պարզեցինք որ մեր հետազոտված խմբում ճարպակալում գործոնը միայն 1.43 անգամ է բարձրացնում դիաբետով հիվանդացության շանսը, որի վստահելիության սահմանները 95% նշանակելիության մակարդակի պայմաններում, վիճակագրորեն հավաստի չեն: Դա նշանակում է որ ճարպակալում գործոնը «եզակի» գործոն չէ, որը առաջացնում է շաքարային դիաբետ: Շաքարային դիաբետի առաջացման համար անհրաժեշտ է մեկից ավել գործոնների գուգակցում: Եվս մեկ անգամ հաստատվեց երկրորդ տիպի շաքարային դիաբետի բազմագործոնայինն հիվանդություն լինելու փաստը: Նույն վիճակագրական մեթոդը՝ շանսերի հարաբերությունը, կիրառեցինք պարզելու համար սիրտանոթային և ուղեղանոթային հիվանդություններով պայմանավորված մահացության մեջ «ճարպակալում» և «դիաբետ» գործոնների դերը: Եզրակացությունը հետևյալն էր՝ ստուգիչ խմբում ճարպակալում գործոնը 3.1 անգամ մեծացնում է սիրտանոթային հիվանդություններով պայմանավորված մահացության շանսը (OR=3,1 [95% CI 0,66-15,1]): Հիմնական և ստուգիչ խմբերում արդյունքը հետևյալն էր. շանսերի հարաբերությունը 1,82 էր (OR=1,82 [95% CI 1,12-5,08]): Սա նշանակում է, որ դիաբետով գուգակցվելու դեպքում սիրտանոթային հիվանդություններով պայմանավորված մահացության շանսը իջնում է: Տվյալ պարագայում մահացության պատճառական կազմում իրենց մասնաբաժինն են ունենում դիաբետով պայմանավորված այլ բարդություններ: Կլինիկորեն հաստատված երկրորդ տիպի շաքարային դիաբետը 8 դեպքի պարագայում փոխվեց երկրորդային դիաբետի: Այս դեպքերի կազմում էլ 7-ի պարագայում ախտորոշումը փոխվեց քրոնիկական պանկրեատիտի, որոնցից 6-ը դրսևորել էին առանց ճարպակալման ֆենոտիպ: Այսինքն՝ հիպերգլիկեմիա ունեցող առանց ճարպակալման ֆենոտիպի պարագայում «քրոնիկական պանկրեատիտ» ախտորոշումը ավելի հավանական է: Հետևաբար, առաջնային օղակում, ըստ մեզ, ավելի ճիշտ կլիներ նախնական կիրառել «հիպերգլիկեմիկ ախտանիշ» ախտորոշումը, որից հետո, ժխտելով երկրորդային դիաբետի ձևերը, ախտորոշել «երկրորդ տիպի շաքարային դիաբետ»:

Կլինիկոմորֆոլոգիական տվյալների վերլուծության արդյունքում պարզվեց, որ դիաբետով հիվանդների խմբում, ինչպես ճարպակալում, այնպես էլ առանց ճարպակալման ֆենոտիպերի պարագայում, կլինիկական տվյալների՝ տարիք, դիաբետի տևողություն, գլյուկոզայի կոնցենտրացիա և ենթաստամոքսային գեղձում առկա ձևաբանական փոփոխությունների միջև միջին և ուժեղ ինտենսիվության կապերը հիմնականում բացակայում էին ($r < 0.3$): Այսինքն՝ այս ձևաբանական փոփոխություններն հանդիսանում են արատավոր շրջանի միջանկյալ օղակ: Սա նշանակում է, որ բուժական միջոցառումները ցանկալի է, որ ուղղված լինեն ինսուլինային անբավարարության հետևանքով առաջացող ձևաբանական փոփոխությունների (ֆիբրոզ, բորբոքում, ամիլոիդոզ) կանխարգելմանը և/կամ նվազեցմանը:

ԵԶՐԱԿԱՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ

1. Երկրորդ տիպի շաքարային դիաբետի ժամանակ, առավելապես ճարպակալում ֆենոտիպի պարագայում, Լանգերհանսյան կղզյակները բնորոշվում են ամիլոիդային դեպոզիտների կուտակումով, ինչը վկայում է ինկրետոր ապարատի կողմից ինսուլինի և ամիլինի անհավասարակշիռ սինթեզի մասին:
2. Ենթաստամոքսային գեղձի ձևաբանական հետազոտությունների արդյունքում բացահայտվեց, որ երկրորդ տիպի շաքարային դիաբետի ժամանակ, առավելապես առանց ճարպակալման ֆենոտիպի պարագայում, կղզյակներում գերակայում են բորբոքային ռեակցիաները. ենթասուր ընթացող տեղային բորբոքային ռեակցիան ուղեկցվում է էնդոկրինոցիտների, էնդոթելիոցիտների դիստրոֆիկ փոփոխություններով, պլազմոռագիայով, չափավոր այտուցով և առավելապես լիմֆոիդ շարքի պերիվասկուլյար ներսփռանքներով:
3. Երկրորդ տիպի շաքարային դիաբետի ժամանակ ենթաստամոքսային գեղձի էկզոկրին հատվածում առաջանում է ադիբային էպիթելի տիպի մետապլազիա, ինչը կարելի է դիտարկել որպես ռիսկի գործոն՝ ենթաստամոքսային գեղձի նորագոյացությունների առաջացման համար:
4. Ենթաստամոքսային գեղձի ինկրետոր ապարատի բարձր ադապտոգեն պոտենցիալի մասին են վկայում մեր կողմից ստացված ձևաբանական և ձևաչափական հետազոտությունների արդյունքները, համաձայն որոնց, նորմոգլիկեմիայի ապահովման համար անհրաժեշտ է առնվազն 3 կղզյակ 10 տեսադաշտի միջինում, որոնցից յուրաքանչյուրն ունի 0,2 մմ տրամաչափ և պարունակում է 30,95 էնդոկրինոցիտ:
5. Ձևաչափական և կլինիկական տվյալների վիճակագրական հետազոտությունները ցույց են տվել, որ ձևաբանական չափանիշների (կղզյակների, էնդոկրինոցիտների թիվ, կղզյակի տրամաչափ) և կլինիկական տվյալների (դիաբետի տևողություն, գլյուկոզայի կոնցենտրացիա, հիվանդի տարիք) միջև ուժեղ և միջին ինտենսիվության կորրելյացիոն կապերը բացակայում են:
6. Կլինիկոմորֆոլոգիական վերլուծությունների արդյունքում հաստատվեց, որ էկզոկրին հատվածում առկա դիֆուզ շարակցահյուսվածքային աճը չէր անդրադարձել ենթաստամոքսային գեղձի էքսկրետոր ֆունկցիայի վրա:

Գործնական առաջարկություններ

1. Ձևաբանական և ձևաչափական հետազոտությունների և կլինիկական տվյալների համադրման արդյունքում ենթաստամոքսային գեղձի ինկրետոր ապարատում հայտնաբերված բորբոքային և դիստրոֆիկ բնույթի տեղաշարժերը թույլ են տալիս առանց ճարպակալման և ճարպակալումով ուղեկցվող երկրորդ տիպի շաքարային դիաբետի ժամանակ առաջարկել սիմպտոմատիկ և պաթոգենետիկ թերապիայի նոր մոտեցումներ:
2. Առաջնային օղակում նախքան «երկրորդ տիպի շաքարային դիաբետ» ախտորոշելը՝ բացառել երկրորդային դիաբետը՝ հատկապես ճարպակալում չունեցող հիվանդների շրջանում:

ՕԳՏԱԳՆՐԾՎԱԾ ԳՐԱԿԱՆՆՈՒԹՅԱՆ ՑԱՆԿ

1. American Diabetes Association // *Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus*. Diabetes Care, January, vol. 35, 2012, pages 64-71
2. WHO (World Health Organisation), Type 2 diabetes // <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/>.
3. IDF (International diabetes federation) // *One adult in ten will have diabetes by 2030* <http://www.idf.org/media-events/press-releases>, 2011, diabetes-atlas-5th-edition.
4. Khardori R., Griffing G., // *Type 2 Diabetes Mellitus*. <http://emedicine.medscape.com/article/117853-overview#a0156>.
5. Wang J., Luben R, Khaw K.T., Bingham S., Wareham N.J., Forouhi N.G. // *Dietary energy density predicts the risk of incident type 2 diabetes*, Diabetes Care. Nov 2008; 31(11), pages 2120-2125
6. Վիճակագրություն, Տարեկան ցուցանիշներ, 2012, 2014 // <http://www.moh.am>
7. George Alberti, Paul Zimmet, Jonathan Shaw, Zachary Bloomgarden, Francine Kaufman, Martin Silink // *Type 2 Diabetes in the Young: The Evolving Epidemic*. Diabetes Care July 2004 vol. 27 no. 7, pages 1798-1811.
8. Bacha F., Lee S., Gungor N., Arslanian S.A. // *From pre-diabetes to type 2 diabetes in obese youth: pathophysiological characteristics along the spectrum of glucose dysregulation*. Diabetes Care. Oct 2010, 33(10), page 2225-2231.
9. Wheeler E, Barroso I. // *Genome-wide association studies and type 2 diabetes*. Brief Funct Genomics. Mart 2011, 10 (2), pages 52-60.
10. Saxena R, Hivert M.F., Langenberg C., Tanaka T., Pankow J.S., Vollenweider P., // *Genetic variation in GIPR influences the glucose and insulin responses to an oral glucose challenge*. Nat Genet. Feb 2010; 42 (2), pages 142-148.
11. Butler E., Alexandra E., Juliette Janson, Susan Bonner-Weir, Robert Ritzel, Robert A. Rizza and Peter C. Butler. // *β -Cell Deficit and Increased β -Cell Apoptosis in Humans With Type 2 Diabetes*. Diabetes, January 2003 vol. 52 no. 1, pages 102-110
12. Scott M. Grundy, Chair; Ivor J. Benjamin, Gregory L. Burke, Alan Chait, Robert H. Eckel, Barbara V. Howard, William Mitch, Sidney C. Smith Jr, James R. Sowers. *Diabetes and Cardiovascular Disease*, Circulation. 1999; 100: pages 1134-1146
13. Moran C., Phan T., Chen J., et al. *Brain atrophy in type 2 diabetes: regional distribution and influence on cognition*. // Diabetes Care. Aug 12 2013 pages 4036-4042.
14. Jeffcoate W.J, Harding K.G. // *Diabetic foot ulcers*. Lancet, 2003 May 3. 361(9368): pages 1545-1551.

15. Jimoh K.A., Adediran O.S., Agboola S.M., Tomi-Olugbodi D., Adebisi S.A. // *A Study of Correlation Between Derived And Basic Anthropometric Indices In Type 2 Diabetes Mellitus*. The Internet Journal of Endocrinology. 2009 Volume 5 Number 2.
16. Herder C.; Roden, M. // *Genetics of type 2 diabetes: pathophysiologic and clinical relevance*. European journal of clinical investigation, 2011 June, 41 (6), pages 679–692.
17. Vaxillaire M, Froguel P. // *Monogenic diabetes in the young, pharmacogenetics and relevance to multifactorial forms of type 2 diabetes*. Endocr. Rev. May 2008, 29 (3): pages 254–264
18. Perry J.R., Voight B.F., Yengo L., Amin N., Dupuis J., Ganser M., Grallert H., Navarro P, Li M., Qi L., Steinthorsdottir V., Scott R.A., Almgren P., Arking D., Aulchenko Y., Balkau B., Benediktsson // *Stratifying type 2 diabetes cases by BMI identifies genetic risk variants in LAMA1 and enrichment for risk variants in lean compared to obese cases*. PLoS Genetics 2012 May; 8(5): DOI: 10.1371/journal.pgen.1002741
19. Iwata Minovau, Shivo Maeta, Kamuna Y., Takano A.S. // *Susceptibility alleles for T2DM is associated with the early onset of diabetes and may predict the requirement of insulin injections among Japanese individuals*. Diabetes Care 2012 august, vol. 35 no 8: pages 1763-1770.
20. Oldroyd J., Banerjee M., Heald A. Cruickshank K. // *Diabetes and ethnic minorities*. Postgrad Med J 2005; 81: pages 486-490.
21. Freathy R.M. and Bennett, A.J. and Ring, S.M. and Shields, B. and Groves, C.J. and Timpson, N.J. and Weedon, M.N. and Zeggini, E. and Lindgren, C.M. and Lango, H. and Perry, J.R. and Pouta, A. and Ruukonen, M.R. and Smith, G.D. and McCarthy, MI and Frayling, TM and Hattersley // *Type 2 diabetes risk alleles are associated with reduced size at birth*. Diabetes (2009). 58 (6); pages 1428 - 1433.
22. Gordon C. Weir and Bonner-Weir S. // *Five Stages of Evolving β -Cell Dysfunction During Progression to Diabetes*. Diabetes 2004, 53 (Suppl. 3): pages 210-216.
23. Milikowski & Berman's // *Color Atlas of Basic Histopathology*, 2010, page 469.
24. Kilimnik G., Billy Zhao, Junghyo J., Vipul Periwal, Witkowski Piotr, Ryosuke Misa Manami H. // *Altered Islet Composition and Disproportionate Loss of Large Islets in Patients with Type 2, Diabetes* : November 15, 2011, DOI: 10.1371/journal.pone.0027445
25. Bernard-Kargar C., Ktorza A. // *Endocrine pancreas plasticity under physiological and pathological conditions*. Diabetes. 2001 Feb; vol.50, Suppl 1, pages 30-35.
26. Sempoux C., Guiot Y., Dubois D., Moulin P., Rahier J. // *Human type 2 diabetes: morphological evidence for abnormal beta-cell function*. Diabetes, Feb. 2001, vol.50, Suppl 1, pages 172-177.
27. Del Prato S., Wishner W. J., Gromada J. and Schluchter B. J. // *β -Cell mass plasticity in type 2 diabetes*. Diabetes, Obesity and Metabolism. September 2004 Volume 6, Issue 5, pages 319–331.

28. Singhal Tarun, Ding Yu-Shin, David Weinzimmer, Marc D. Normandin, Labaree David, Jim Ropchan, Nabeel Nabulsi, Shu-fei Lin, Marc B. Skaddan, Walter C. Soeller, Yiyun Huang, Richard E. Carson, Judith L. Treadway, and Cline Gary W. // *Pancreatic beta cell mass PET imaging and quantification with [¹¹C]DTBZ and [¹⁸F]FP-(+)-DTBZ in rodent models of diabetes*. Mol Imaging Biol. 2011 October; 13(5), pages 973–984.
29. Vinik A., Pittenger G., Rafaeloff R., Rosenberg L., Duguid W. // *Determinants of pancreatic islet cell mass: a balance between neogenesis and senescence/apoptosis*. Diabetes Rev 1996; vol. 4, pages 235–263.
30. Kloppel G., Lohr M., Habich K., Oberholzer M., Heitz P. // *Islet pathology and the pathogenesis of type 1 and type 2 diabetes mellitus revisited*. Surv. Synth. Pathol. Res. 1985; vol.4, pages 110–125.
31. Holman R.R. // *Assessing the potential for alpha-glucosidase inhibitors in prediabetic states*. Diabetes Res Clin Pract. 1998 Jul; Suppl 40, pages 21-25.
- 32 Moore A., Bonner-Weir S, Weissleder R. // *Non invasive in vivo measurement of b-cell mass in mouse model of diabetes*. Diabetes 2001; 50, pages 2231–2236.
33. Sakuraba H., Mizukami H., Yagihashi N., Wada R., Hanyu C., Yagihashi S. // *Reduced beta-cell mass and expression of oxidative stress-related DNA damage in the islet of Japanese type II diabetic patients*. Diabetologia 2002, 45, pages 85–96.
34. Kahn S.E. // *The importance of b-cell failure in the development and progression of type 2 diabetes*. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86, pages 4047–4058.
35. Clark A., Wells C.A., Buley I.D., Cruickshank J.K., Vanhegan R.I., Matthews D.R. // *Islet amyloid, increased A-cells, reduced B-cells and exocrine fibrosis: quantitative changes in the pancreas in type 2 diabetes*. Diabetes Res. 1988; 9: pages 151–159.
36. Röcken C., Linke R., Saeger W. // *Immunohistology of islet amyloid polypeptide in diabetes mellitus: semi-quantitative studies in a post-mortem series*. Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol.1992; 421: pages 339–344.
37. Westermark P., Wernstedt C., Wilander E., Sletten K. // *A novel peptide in the calcitonin gene related peptide family as an amyloid fibril protein in the endocrine pancreas*. Biochem Biophys Res Commun.1986; 140, pages 827–831.
38. Cooper G.J, Willis A.C, Clark A., Tumer R.C, Sim R.B., Reid K.B. // *Purification and characterization of a peptide from amyloid-rich pancreas of type 2 diabetic pancreas*. Proc Natl Acad Sci U S A.1987; 84: pages 8628–8632.
39. Kahn S.E., Andrikopoulos S., Verchere C. // *Islet amyloid: a long-recognized but underappreciated pathological feature of type 2 diabetes*. Diabetes 1999 ; 48, pages 241–253.
40. Lim Y.A., Ittner L.M., Lim Y.L., Götz J. // *Human but not rat amylin shares neurotoxic properties with Abeta2 in long-term hippocampal and cortical cultures*. FEBS Lett 582 (15) (2008): pages 2188–2194.

41. Opie E.L. // *The relation of diabetes mellitus to lesions of the pancreas. Hyaline degeneration of the islands of Langerhans.* J Exp Med. 1901; 5: pages 527–540.
42. Bram Yaron, Frydman-Marom Anat, Inbal Yanai, Sharon Gilead, Ronit Shaltiel-Karyo, Nadav Amdursky & Gazit E. // *Apoptosis induced by islet amyloid polypeptide soluble oligomers is neutralized by diabetes-associated specific antibodies.* Scientific Reports March 2014, Article number 4267, doi:10.1038/srep04267
43. Höppener J.W., Ahrén B, Lips CJ. // *Islet amyloid and type 2 diabetes mellitus.* N Engl J Med. 2000; 343: pages 411–419.
44. Lutz T.A. // *Effects of amylin on eating and adiposity.* Handb Exp Pharmacol. 2012; (209): pages 231-250
45. Young A. // *Inhibition of glucagon secretion.* Adv Pharmacol. 2005; 52: pages 151-171
46. Westermark P., Andersson A., Westermark G.T. // *Islet amyloid polypeptide, islet amyloid, and diabetes mellitus.* Physiol Rev 2011 Jul; 91(3): pages 795-826.
47. Eisenberg D., Jucker M., // *The amyloid state of proteins in human diseases.* Cell, 2012, 148, pages 1188–1203
48. Qi D., Cai K., Wang O., Li Z., Chen J., Deng B., Qian L., Le Y; Cai; Wang; Li; Chen; Deng; Qian Le, // *Fatty acids induce amylin expression and secretion by pancreatic beta-cells.* Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. January 2010, 298 (1): pages 99–107.
49. Catherine A. Jurgens, Mirna N. Toukatly, Corinne L. Fligner, Jayalakshmi Udayasankar, Shoba L. Subramanian, Sakeneh Zraika, Kathryn Aston-Mourney, Darcy B. Carr, Per Westermark, Gunilla T. Westermark, Steven E. Kahn, and Rebecca L. Hull. // *β -Cell Loss and β -Cell Apoptosis in Human Type 2 Diabetes Are Related to Islet Amyloid Deposition* Am J Pathol. 2011 June; 178(6): pages 2632–2640.
50. Hyun-Seuk Moon, John P., Chamberland Kalliope, Diakopoulos N., Christina G. Fiorenza, Florencia Ziemke, Benjamin Schneider, and Christos S. Mantzoros. // *Leptin and Amylin Act in an Additive Manner to Activate Overlapping Signaling Pathways in Peripheral Tissues In vitro and ex vivo studies in humans.* Diabetes Care. 2011 Jan; 34(1): pages 132–138.
51. Hollander P., Maggs D.G., Ruggles J.A., Fineman M., Shen L., Kolterman O.G., Weyer C. // *Effect of pramlintide on weight in overweight and obese insulin-treated type 2 diabetes patients.* Obes Res 12 : 2004, pages 661 –668.
52. Donath Marc Y., Marianne Böni-Schnetzler, Helga Ellingsgaard, and Jan A. Ehses:// *Islet inflamamttion impairs the pancreatic β -cell in type 2 diabetes.* Physiology, December 1, 2009 vol. 24 no. 6, pages 325-331
53. Harding H.P., Ron D. // *Endoplasmic reticulum stress and the development of diabetes: a review.* Diabetes 2002, 51, Suppl 3: pages 455–461.
54. Hull R.L., Westermark G.T., Westermark P., Kahn S.E. // *Islet amyloid: a critical entity in the pathogenesis of Type 2 diabetes.* J Clin Endocrinol Metab, 2004, 89: pages 3629–3643.

55. Robertson R.P., Harmon J., Tran P.O., Poitout V. // *Beta-cell glucose toxicity, lipotoxicity, and chronic oxidative stress in Type 2 diabetes*. Diabetes, 2004, vol.53,1, pages 119–124.
56. Boni-Schnetzler M., Boller S., Debray S., Bouzakri K., Meier D.T., Prazak R., Kerr-Conte J., Pattou F., Ehses J.A., Schuit F.C, Donath M.Y. // *Free fatty acids induce a pro-inflammatory response in islets via the abundantly expressed interleukin-1 receptor*. Endocrinology. 2009 Dec, 150(12): pages 5218-5229
57. Prentki M., Nolan C.J. // *Islet beta cell failure in Type 2 diabetes*. J Clin Invest, 2006, 116: pages 1802–1812
58. Wellen K.E., Hotamisligil G.S. // *Inflammation, stress, diabetes*. J. Clin. Invest., 2005,115: pages 1111–1119.
59. Boni-Schnetzler M., Thorne J., Parnaud G., Marselli L., Ehses J.A., Kerr-Conte J., Pattou F., Halban P.A., Weir G.C., Donath M.Y. // *Increased interleukin (IL)-1beta messenger ribonucleic acid expression in beta-cells of individuals with Type 2 diabetes and regulation of IL-1beta in human islets by glucose and autostimulation*. J Clin Endocrinol Metab 2008, 93: pages 4065–4074.
60. Donath M.Y., Gross D.J., Cerasi E., Kaiser N. // *Hyperglycemia-induced beta-cell apoptosis in pancreatic islets of Psammomys obesus during development of diabetes*. Diabetes 1999, 48: pages 738–744.
61. Maedler K., Fontana A., Ris F, Sergeev P, Toso C, Oberholzer J., Lehmann R, Bachmann F., Tassinato A., Spinas G.A., Halban P.A., Donath M.Y. // *FLIP switches Fas-mediated glucose signaling in human pancreatic β cells from apoptosis to cell replication*. Proc Natl Acad Sci USA, 2002, 99: pages 8236–8241.
62. Maedler K., Schumann D.M, Schulthess F., Oberholzer J., Bosco D., Berney T., Donath M.Y. // *Aging correlates with decreased beta-cell proliferative capacity and enhanced sensitivity to apoptosis: a potential role for Fas and pancreatic duodenal homeobox-1*. Diabetes. 2006 Sep; 55(9): pages 2455-2462.
63. Maedler K., Sergeev P., Ris F., Oberholzer J., Joller-Jemelka H., Spinas G., Kaiser N., Halban P., Donath M. // *Glucose-induced beta-cell production of interleukin-1beta contributes to glucotoxicity in human pancreatic islets*. J Clin Invest, 2002, 110, pages: 851–860.
64. Martinon F., Burns K., Tschopp J. // *The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-beta*. Mol Cell, 2002, 10 (2): pages 417–426
65. Hornung V., Ablasser A., Charrel-Dennis M., Bauernfeind F., Horvath G., Caffrey D., Latz E., Fitzgerald K. // *AIM2 recognizes cytosolic dsDNA and forms a caspase-1-activating inflammasome with ASC*". Nature (2009), 458 (7237): pages 514–518.
66. Bolormaa Vandanmagsar, Yun-Hee Youm, Anthony Ravussin, Jose E. Galgani, Krisztian Stadler, Randall L. Mynatt, Eric Ravussin, Jacqueline M. Stephens, and Vishwa Deep Dixit. // *The NALP3/NLRP3 Inflammasome Instigates Obesity-Induced Autoinflammation and Insulin Resistance*. Nat Med. 2011 Feb; 17(2): pages 179–188

67. Susan L., Fink, Cookson Brad T. // *Caspase-1-dependent pore formation during pyroptosis leads to osmotic lysis of infected host macrophages*. Cellular Microbiology, 2006, 8 (11): pages 1812–1825
68. Fink S.L., Cookson B.T., // *Apoptosis, Pyroptosis, and Necrosis: Mechanistic Description of Dead and Dying Eukaryotic Cells*. Infection and Immunity 2005, 73 (4): pages 1907–1916.
69. Duprez L., // *Major cell death pathways at a glance*". Microbes and Infection, 2009, 11 (13): pages 1050-1062.
70. Deng S., Vatamaniuk M., Huang X., Doliba N., Lian M., Frank A., Velidedeoglu E., Desai N., Koeberlein B., Wolf B., Barker C., Naji A., Matschinsky F., Markmann F. // *Structural and functional abnormalities in the islets isolated from Type 2 diabetic subjects*. Diabetes 2004, 53: pages 624–632.
71. Yoon H., Ko H., Cho J., Lee J., Ahn Y., Song K., Yoo J., Kang M., Cha B., Lee K., Son H., Kang S., Kim H., Lee I., Bonner-Weir S. // *Selective beta-cell loss and alpha-cell expansion in patients with Type 2 diabetes mellitus in Korea*. J Clin Endocrinol Metab 2003, 88: pages 2300–2308.
72. Ellingsgaard H., Ehses J., Hammar E., Van Lommel L., Quintens R., Martens G, Kerr-Conte J, Pattou F., Berney T., Pipeleers D., Halban P., Schuit F., Donath M.Y. // *Interleukin-6 regulates pancreatic alpha-cell mass expansion*. Proc Natl Acad Sci USA 2008.105: pages 163–168,
73. Ellingsgaard H., Hauselmann I., Schuler B. et al. // *Interleukin-6 enhances insulin secretion by increasing glucagon-like peptide-1 secretion from L cells and alpha cells*. Nat. Med. 2011;17: pages 1481–1489
74. Maedler K., Schumann D., Sauter N., Ellingsgaard H., Bosco D., Baertschiger R., Iwakura Y., Oberholzer J., Wollheim C., Gauthier B., Donath M.Y. // *Low concentration of interleukin-1beta induces FLICE-inhibitory protein-mediated beta-cell proliferation in human pancreatic islets*. Diabetes. 2006 Oct; 55(10): pages 2713-2722.
75. Schumann D., Maedler K., Franklin I., Konrad D., Storling J., Boni-Schnetzler M., Gjinovci A., Kurrer M., Gauthier B., Bosco D., Andres A., Berney T., Greter M., Becher B., Chervonsky A., Halban P., Mandrup-Poulsen T., Wollheim C., Donath M.Y. // *The Fas pathway is involved in pancreatic beta cell secretory function*. Proc Natl Acad Sci USA 2007, 104: pages 2861–2866.
76. Norlin S., Ahlgren U., Edlund H. // *Nuclear factor-kappaB activity in beta-cells is required for glucose-stimulated insulin secretion*. Diabetes 2005, 54: pages 125–132.
77. Hammar E.B., Irminger J., Rickenbach K., Parnaud G., Ribaux P., Bosco D., Rouiller D., Halban P. // *Activation of NF-kappaB by extracellular matrix is involved in spreading and glucose-stimulated insulin secretion of pancreatic beta cells*. J Biol Chem 2005, 280: pages 630–637.
78. Weksler-Zangen S., Raz I., Lenzen S., Jorns A, Ehrenfeld S, Amir G, Oprescu A, Yagil Y., Yagil C., Zangen D., Kaiser N. // *Impaired glucose-stimulated insulin secretion is coupled with exocrine pancreatic lesions in the Cohen diabetic rat*. Diabetes 2008, 57: pages 279–287.
79. Fryirs M.A., Barter P.J., Appavoo M. et al. // *Effects of high-density lipoproteins on pancreatic beta-cell insulin secretion*. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2010 ; 30: pages 1642–1648.

80. Kruit J.K., Wijesekara N., Westwell-Roper C., Vanmierlo T., de Haan W, Bhattacharjee A., Tang R., Wellington CL, LütJohann D., Johnson J.D., Brunham L.R., Verchere C.B., Hayden M.R. // *Loss of Both ABCA1 and ABCG1 Results in Increased Disturbances in Islet Sterol Homeostasis, Inflammation, and Impaired {beta}-Cell Function*. Diabetes March 1, 2012, 61: (3), pages 659-664.
81. Cavelti-Weder C., Babians-Brunner A., Keller C., Stahel M.A., Kurz-Levin M., Zayed H, Solinger AM, Mandrup-Poulsen T, Dinarello C., Donath M.Y. // *Effects of Gevokizumab on Glycemia and Inflammatory Markers in Type 2 Diabetes*. Diabetes Care, August 1, 2012, 35: (8) pages 1654-1662.
82. De Krijgar R.R., Aanstoot H.J., Kranenburg G. et al. // *The midgestational human fetal pancreas contains cells coexpressing islet hormones*. Dev Biol. 1992; 153: pages 368–375.
83. Fowden A.L, Hill D.J. // *Intra-uterine programming of the endocrine pancreas*. Br Med Bull. 2001; 60: pages 123–142.
84. Andralojc K.M, Mercalli A., Nowak K. et al. // *Ghrelin producing epsilon cells in the developing and adult human pancreas*. Diabetologia. 2009; 52: pages 486–493.
85. DeFronzo R.A. Banting Lecture. // *From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of Type 2 diabetes mellitus*. Diabetes. 2009; 58: pages 773–795.
- 86.. Levetan Claresa // *Distinctions between islet neogenesis and b-cell replication: Implications for reversal of Type 1 and 2 diabetes*, Journal of Diabetes 2 (2010), pages 76–84.
87. Meier J.J., Butler A.E., Saisho Y. et al. // *Beta-cell replication is the primary mechanism subserving the postnatal expansion of beta-cell mass in humans*. Diabetes. 2008; 57: pages 1584-1594.
88. Bonner-Weir S. // *Islet growth and development in the adult*. J Mol Endocrinol. 2000; 24: pages 297–302.
89. D’Alessandro J., Lu K., Fung B. et al. // *Rapid and efficient in vitro generation of pancreatic islet progenitor cells from nonendocrine epithelial cells in the adult human pancreas*. Stem Cells Dev. 2007; 16: pages 75–89.
90. Solar M., Cardalda C., Houbracken I et al. // *Pancreatic exocrine duct cells give rise to insulin-producing beta cells during embryogenesis but not after birth*. Dev Cell. 2009; 17, pages 849–860.
91. Dusetti N.J, Frigerio J.M., Fox M.F. et al. // *Molecular cloning, genomic organization, and chromosomal localization of the human pancreatitis-associated protein (PAP) gene*. Genomics. 1994; 19: pages 108–114.
92. Baertschiger R., Bosco D., Morel P. et al. // *Mesenchymal stem cells derived from human exocrine pancreas express transcription factors implicated in beta-cell development*. Pancreas. 2008; 37: pages 75–84.

93. Van de Casteele M., Leuckx G., Baeyens L., Cai Y., Yuchi Y., Coppens V., De Groef S., Eriksson M., Svensson C., Ahlgren U., Ahnfelt-Rønne J., Madsen O., Waisman A., Dor Y., Jensen J. and Heimberg H. // *Neurogenin 3 cells contribute to b-cell neogenesis and proliferation in injured adult mouse pancreas* *Cell Death and Disease* (2013), 4, e523. DOI: 10.1038/cddis.2013.5
94. Lipsett M., Aikin R., Hanley S., Al-Maleek J., Laganieri S., Rosenberg L. // *Islet neogenesis: a potential therapeutic tool in type 1 diabetes* *Int J Biochem Cell Biol.* 2006; 38 (5-6): pages 715-720.
95. Агаджанова Е.М., 'Эффекты эмбриональных протеогликанов на инсулярный аппарат поджелудочной железы'. Автореферат докт. мед. наук, Ереван, 2014, 56 стр.
96. Maiztegui B., Román C., Barbosa-Sampaio H.C, Boscherо A., Gagliardino J. // *Role of Islet Glucokinase, Glucose Metabolism, and Insulin Pathway in the Enhancing Effect of Islet Neogenesis-Associated Protein on Glucose-Induced Insulin Secretion.* *Pancreas.* 2015 Apr 21. pages 959-966.
97. Губергриц Н.Б., Фоменко П.Г, Колкина В.Я. // *Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы при сахарном диабете*, Национальная школа гастроэнтерологов, гепатологов 2009, 5, С. 61-67.
98. Ларин А.С., Ткач С.М., Юзвенко Т.Ю. // *Диагностика и коррекция экзокринной недостаточности поджелудочной железы у больных сахарным диабетом* // *Сучасна гастроентерологія.* 2006, № 3 , С. 42–45.
99. Williams J. A. and Goldfine I. D. // *The insulin-pancreatic acinar axis.* *Diabetes* 1985, vol. 34, no. 10, pages 980–986.
100. Gyr K., Beglinger C., Kohler E., Trautzi U., Keller U., and Bloom S. R. // *Circulating somatostatin. Physiological regulator of pancreatic function?*” *The Journal of Clinical Investigation* 1987, vol. 79, pages 1595–1600.
101. Klöppel G., Lüttges J., Löhr M., Zamboni G., and Longnecker D., // *Autoimmune pancreatitis: pathological, clinical and immunological features.* *Pancreas*, 2003, .vol. 27, no. 1, pages 14–19.
102. Hardt Philip D. and Ewald Nils. // *Exocrine Pancreatic Insufficiency in Diabetes Mellitus: A Complication of Diabetic Neuropathy or a Different Type of Diabetes?* *Experimental Diabetes Research*, Volume (2011) 2011. Article ID 761950, 7 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2011/761950>.
103. Bytzer P., Talley N.J., Leemon M. et al. // *Prevalence of the gastrointestinal symptoms associated with diabetes mellitus: a population-based survey of 15,000 adults*, *Arch. Intern. Med.*, 2001, Vol. 161, pages 1986-1996.
104. Vesterhus M., H. Rader, H. Aurlien et al., // *Neurological features and enzyme therapy in patients with endocrine and exocrine pancreas dysfunction due to CEL mutations.* *Diabetes Care* 2008, vol. 31, no. 9, pages 1738–1740.
105. Hardt P. D., Krauss, L A., Bretz et al. // *Pancreatic exocrine function in patients with type-1 and type-2 diabetes mellitus*, *Acta Diabetologica*, 2000, vol. 37, no. 3, pages 105–110.

106. Report of a WHO/IDF // *Consultation definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia*. www.who.com
107. Abdul-Ghani M.A., Jenkinson C.P., Richardson DK, Tripathy D., DeFronzo R., // *Insulin secretion and action in subjects with impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance*. Results from the Veterans Administration Genetic Epidemiology Study. *Diabetes* 2006, 55: pages 1430-1435.
108. Tucker M.E. // *New AACE algorithm addresses all aspects of type 2 diabetes*. *Medscape Medical News*, April 23, 2013.
109. Garber A., Abrahamson M., Barzilay J, Blonde L, Bloomgarden Z., Bush M. et al. // *AACE Comprehensive Diabetes Management Algorithm 2013*. *Guideline Endocr Pract.* Mar-Apr 2013; 19(2): pages 327-336.
110. Scarpello J., Howlett H. // *Metformin therapy and clinical uses*. *Diab Vasc Dis Res.* Sep 2008; 5 (3); pages 157-167.
111. Donath Marc Y. // *Targeting inflammation in the treatment of type 2 diabetes: time to start*, *Nature Reviews Drug Discovery*, 2014,13, pages 465–476
112. Report of a WHO Expert Consultation. // *Waist Circumference and Waist–Hip Ratio*: Geneva, 8–11 December 2008, page 27, www.who.com
113. World Health Organization // *BMI Classification*. Global Database on Body Mass Index. July 27, 2012, www.who.com
114. Гарстукова Л. Г., Кузнецов С.Л., Деревянко В. Г. // *Наглядная гистология*, 2008, стр. 149
115. Gunter Kloppel // *Chronic pancreatitis, pseudotumors and other tumor-like lesions*, *Modern Pathology* (2007) 20, pages 113–131.
116. Feng Wang, Rebecca L. Hull, Vidal Josep, Miriam Cnop and Steven E. Kahn // *Islet Amyloid Develops Diffusely Throughout the Pancreas Before Becoming Severe and Replacing Endocrine Cells*. *Diabetes*, November 2001 vol. 50 no. 11, pages 2514-2520.
117. Schmid Roland M. // *Acinar-to-ductal metaplasia in pancreatic cancer development*. *The journal of Clinical Investigation*, June 1, 2002, page 1403 -1437.
118. Wauters E., Sanchez-Arévalo Lobo V., Pinho A., Mawson A, Herranz D., Wu J., Cowley M., Colvin E., Njicop E., Sutherland R., Liu T., Serrano M., Bouwens L., Real F., Biankin A., Rooman I. // *Sirtuin-1 regulates acinar-to-ductal metaplasia and supports cancer cell viability in pancreatic cancer*. *Cancer Res.* 2013 Apr 1, 73 (7): pages 2357-2367
119. FDA Drug Safety Communication // *FDA investigating reports of possible increased risk of pancreatitis and pre-cancerous findings of the pancreas from incretin mimetic drugs for type 2 diabetes*. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm343187.htm> 3-14-2013

