

AZƏRBAYCAN METABOLİZM JURNALI

Baş redaktorlar: t.e.d. V. Mirzəzadə
t.e.d. T. Əliyeva
Məsul katib: b.ü.f.d. G. Axundova

Redaksiya heyəti

Əfəndiyev A.	Hüseynova N.	Nurməmmədova G.
Əhmədov G	İsmayılov İ.	Rəsulov E.
Ələkbərov İ.	İsmayılova N.	Saidova F.
Əliyeva E.	Qurbanov Y.	Səfərova S.
Əzizov V.	Mehdiyev T.	Sultanova S.
Fərəcova N.	Məmmədov M.	

Redaksiya şurası

Ametov A. (Rusiya)	Felton A.M. (Böyük Britaniya)
Landqraf R. (Almaniya)	Metrevelli D.(Gürcüstan)
Assal C.Ph. (İsveçrə)	Quryeva İ. (Rusiya)
Leyneks A. (Latviya)	Pankiv V.(Ukrayna)
Danilova L. (Belarusiya)	Home Ph. (Böyük Britaniya)
Mankovski B. (Ukrayna)	Petrenko V.(Litva)
Dahl-Yorgensen (Norveç)	Yılmaz T.(Türkiyə)
Massi-Benedetti M. (İtaliya)	

Azərbaycan Metabolizm Jurnalı Azərbaycan Respublikası Ədliyyə Nazirliyində qeydiyyatdan keçib

Təsisçi: "Azərbaycan Respublikası Endokrinologiya, Diabetologiya və Terapevtik Təlimat Assosiasiyası" Azərbaycan Respublikasının Prezidenti yanında Ali Attestasiya Komissiyasının dissertasiyaların əsas nəticələrinin dərc olunması tövsiyə edilən dövrü elmi nəşrlərin siyahısına daxil edilmişdir.

Журнал включен в список периодических изданий, рекомендуемых Высшей Аттестационной Комиссией при Президенте Азербайджанской Республики, в которых могут быть опубликованы основные научные результаты диссертаций.

MÜNDƏRİCAT:

İCMAL MƏQALƏLƏR

Fərəcova N.A., Mahmudova K.C., Sultanova S.S., Hüseynova N.N., Qasımova F.N. Virus hepatitlərində karbohidratlar mübadiləsi pozulması	3
Бабаева Г.Г., Вердиев Э.Х., Гулиев Ф.В., Махмудов У.Р., Салхаева А.С., Гасанов Р.А., Ализаде Н.Н., Асадова Г.В., Магеррамова Т.А. Неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы.....	10
Fərəcova N.A., İmaməliyeva Ü.X., İsmayılova N.R., Nur-Məmmədova G.S., Musayeva A.V. Metabolik sindrom: Yaranma fərziyyələri, inkişaf mexanizmləri, diaqnostik meyarları	31
Mürsəlova Z.Ş., Quliyev N.C. Bronx-ağciyər displaziyası olan vaxtından əvvəl yenidoğulmuşlarda mühüm diaqnostik biomarkerlər.....	38

ORİJİNAL MƏQALƏLƏR

Mütəlibova N.F., Quliyeva M.Z. Uşaqlardan ayrılmış antibiotiklərə rezistent və həssas bakteriyaların biokimyəvi xüsusiyyətlərinin öyrənilməsi	44
--	----

MƏLUMAT

Abdullayeva A.A., Ağayev A.R., Axundova Ü.Y. İkinci dərəcəli dərman kimi sulfoniluriya törəmələri ilə tip 2 diabetdə ürək-damar təhlükəsizliyi	50
Rəsulova N.N., Süleymanlı Z.M., Ağayeva Z.M., Rüstəmli M.R. İnsulin pompası istifadə edən tip 1 diabetli qadınların yenidoğulmuşlarında anadangəlmə anomaliyalar	52
Nurməmmədova G.S., Mirzə-zadə T.F., Əliyeva N.T. Ürək çatışmazlığı olan xəstələrdə Sakubitril/Valsartana keçdikdən sonra böyrək funksiyasında qeyd olunan dəyişiklik.....	54
Nurməmmədova G.S.*, Kazımlı M. M., Musayeva A.V. Şəkərli diabet tip 2 ürəyin işemik xəstəliyinə olan səbəb təsiri.....	56
MÜƏLLİFLƏR ÜÇÜN TƏLƏBLƏR.....	57
ТРЕБОВАНИЯ К АВТОРАМ.....	59
REQUIREMENTS FOR AUTHORS	62

İCMAL MƏQALƏLƏR

Fərəcova N.A.^{1*}, Mahmudova K.C.², Sultanova S.S.¹, Hüseynova N.N.¹, Qasımova F.N.¹

¹Ə.Əliyev adına Azərbaycan Dövlət Həkimləri Təkmilləşdirmə İnstitutu,

²“Medikus Clinic” Tibb Mərkəzi, Bakı, Azərbaycan Respublikası

VİRUS HEPATİTLƏRİNDƏ KARBOHİDRATLAR MÜBADİLƏSİ POZULMASI

İcmal məqalədə xronik virus hepatitlərində rast gələn karbohidratlar mübadiləsi pozulması haqqında məlumat verilmişdir. Qeyd olunmuşdur ki, daha tez-tez HCV-də rast gəlinən şəkərli diabetin tip 2 yaranması patologiyaların qarşılıqlı mənfi təsirini gücləndirərək virus hepatitləri probleminin aktuallığını daim gündəmdə saxlayır. Bunları nəzərə alaraq praktik həkimlərdən patologiyaların diaqnostika, müalicə və ikincili profilaktikası məsələlərinə daha ciddi yanaşma və böyük diqqət tələb olunur.

Açar sözlər: virus hepatitləri, karbohidratlar mübadiləsi, şəkərli diabet tip 2.

Virus hepatitləri ümumi populyasiyada yüksək rastgəlmə tezliyinə, progressivləşmə meyilliyinə, yüksək əlillik və letallıq göstəricilərinə, tərəflərindən tez-tez yaradılan metabolik pozuntulara, gecikmiş diaqnostikası və fəsadların yaranmasına görə dünya üzrə mühüm tibbi-sosial problemlərdən biri hesab olunur [1-4]. Virus hepatitlərinin təsiri nəticəsində inkişaf edən metabolik pozuntular orqanizmdə gedən və həyat üçün vacib olan proseslərə toxunur. Virus hepatitlərində metabolik proseslərin müxtəlif formalarda patoloji pozulmalarının inkişafı qeyd olunur. Bunu nəzərə alaraq, virus hepatitlərinin müxtəlif formalarında mübadilə prosesləri pozulmalarının xüsusiyyətlərinin öyrənilməsi profilaktik və kliniki-proqnostik əhəmiyyət kəsb edir [5,6].

Tərəfimizdən istifadə olunan ədəbiyyatda xronik virus hepatitləri və karbohidrat mübadiləsi pozulması arasında birbaşa olaraq şəkərli diabet tip 2 (ŞD2) ilə sıx əlaqənin olmadığına dair çoxsaylı sübutlar aşkar edilib [5,7,8].

* natavanfa@mail.ru

Müəlliflər xronik virus hepatiti olan xəstələrdə ŞD2-yə məxsus klinik əlamətlərin olmadığından xəbər verirlər. Bunun əsasında müəlliflər belə bir qənayyətə gəlirlər ki, xronik virus hepatiti ŞD2-nin inkişafına güclü təkan verir. Epidemioloji müayinələrinin nəticələri sübut edir ki, xronik infeksiyon hepatiti olan xəstələrdə ümumi populyasiya ilə müqayisədə ŞD2 6-10 dəfə çox yayılmışdır. Bu tendensiya dünyanın ən inkişaf etmiş ölkələrinin əksəriyyətində müşahidə olunur.

Şəkərli diabetin (ŞD) hər iki tiplərinin rastgəlmə tezliyi xronik virus hepatiti olan xəstələrdə ümümü populyasiya ilə müqayisədə bir neçə dəfə çox müşahidə edilib.

Son illərdə B və C virus hepatitlərinin (HBV, HCV) qaraciyərdən kənar replikasiyasına dair çoxlu məlumatlar aşkarlanıb [7-9]. Bu vəziyyət patogenetik mexanizm ilə əlaqədar olaraq müşahidə olunan sistem zədələnmələrinin əmələ gəlməsini əsaslandırır. Həmin viruslarının replikasiyası müxtəlif hüceyrələrdə - qanın mononuklear hüceyrələrində, fibroblastlarda, limfatik düyünlərin hüceyrələrində, dalağın və sümük iliynin hüceyrələrində, damarların endotel qatında, selikli qişalarda, eləcə də digər orqanlarda, böyrəklərdə, böyrəküstü vəzidə, bağısaqlarda, dəridə, sinir sisteminin hüceyrələrində təsdiq olunub. M.E. Alisson tərəfindən əldə olunan nəticələr sübut edir ki, xronik virus hepatiti ilə əlaqədar yaranan sirrozların 50 %-də ŞD2 aşkar olunurdu [9,10]. Aparılan müqayisəli analiz sübut etdi ki, virus hepatitləri ilə əlaqədar olmayan sirrozlarda ŞD2-nin rastgəlmə tezliyi təxminən 9 % təşkil edirdi [11]. İspanyada (R. Simo) aparılan müayinələrdən məlum olub ki, ŞD2 xəstələrində xronik HCV hepatitinin yayılması 11.2 % təşkil edib, sağlam donorların arasında isə bu rəqəm 2.5 % olmuşdur [11,12]. Müəlliflər hesab edir ki, HCV ŞD-nin yaranmasında mühüm rol oynaya bilər. Bu, müqayisə qrupunda digər risk amillərinin tezliyinin eyni olması ilə sübut olunub (cins, yaş, ŞD-nin müddəti, istifadə olunan şəkərsalıcı dərmanlar, ŞD-nin fəsadları, əvvəlcədən aparılan transfuziyalar, dərmanların venadaxili yeridilməsi, hospitalizasiyaların tezliyi, böyük cərrahi əməliyyatlar və böyrəyin funksional sınaqlarının pozulmaları). Qeyd olunan risk amillərinin təsiri ŞD-nin əmələ gəlməsinə görə statistik dürüst təsirin olması təyin olunmayıb. A.R. Zayadi tərəfindən aparılan müayinələrin nəticələri sübut edir ki, HCV seropozitiv olan insanlarda seroneqativ olanlarla müqayisədə ŞD2-nin rastgəlmə tezliyi 3 dəfədən çox olub [13]. Buna əsasən müəlliflər belə bir nəticəyə gəliblər ki, P hüceyrələri qaraciyərdən kənar zədələnmələr üçün hədəf ola bilər. Yunanıstanda aparılan tədqiqatların (C. Labropoulou - Karaiza) nəticələri sübut edib ki, xronik virus hepatiti xəstələrində talassemiya xəstələri ilə müqayisədə ŞD2-nin yayılması 4 dəfə çox olaraq 45.3 % təşkil edib [13,14,15]. Buna bənzər məlumatlar İtaliyada (S. Caroniya), ABŞ-da (A.İ. Mason et al.) əldə olunub: HCV olan xəstələrdə ŞD2 21%, HCV olmayan xəstələrdə isə -

12% təşkil edib [15]. Sübut olunub ki, multivariasiya analizində ŞD-nin əmələ gəlməsi üçün HCV müstəqil risk amillərindən biri kimi çıxış edir [12,16,17]. Bu müalicə və profilaktika məsələlərini gücləndirmək və yaxşılaşdırmaq üçün çox vacibdir, çünki bu həmin problemə fərqli bir baxış yaradır.

Xronik virus hepatitlərini yalnız bir infeksiyon xəstəlik kimi deyil, multikomorbid xəstəliklərlə sıx bağlı olan patologiya kimi qiymətləndirmək lazımdır. Bunu hər zaman yadda saxlamaq və komorbid patologiyaların, məsələn, aterosklerozun və ürəyin işemik xəstəliyinin, arterial hipertenziyanın inkişafının qarşısını almaq üçün profilaktik tədbirlər aparmaq lazımdır.

İsraildə (Knobler H. Et al.) HCV olan xəstələrdə ŞD 15 % hallarda aşkar olunub, HBV olan xəstələrdə bu rəqəm 12% təşkil edib. Həmin patologiyalar olmadıqda ŞD-nin aşkar edilməsi 5.6% hallarda qeydə alınıb[12,18,19].

ABŞ-da başqa bir çox maraqlı tədqiqat aparılıb. Tədqiqatın nəticələri sübut edib ki, HCV mənşəli qaraciyər sirrozunun terminal mərhələsində olan xəstələrdə ŞD 25% hallarda, alkoqol mənşəli sirrozlarda 19% hallarda və xolestatik hepatitlərdən sonra inkişaf edən biliar sirrozlarda -1.6% hallarda (ümumi populyasiya göstəriciləri ilə bərabər) aşkar olunub [15,16,20]. Analoji tədqiqat Kanadada da aparılıb və HCV mənşəli hepatitlərdə ŞD-nin rastgəlmə tezliyi 29%, HBV-də - 6%, xolestatik sirrozlarda bu rəqəm 4% təşkil edib [21,18, 22, 23].

Yuxarıda qeyd olunan məlumatları nəzərə alaraq, müzakirənin sonunda belə bir nəticəyə gəlmək olar ki, xronik virus hepatitləri olan xəstələrdə ŞD-nin yaranmasının əsas səbəbi qismində mədəaltı vəzidə P hüceyrələrinin zədələnməsi çıxış edir. Digər tərəfdən ŞD virus hepatitlərin əmələ gəlməsində risk amillərindən biri kimi yüksək dərəcədə öz əhəmiyyətini nümayiş etdirir. ŞD xəstələrində hüceyrə immunitetinin zəifləməsi ilə əlaqədar olaraq infeksiyaya qarşı rezistentliyin aşağı düşməsi müşahidə olunur və bunun nəticəsində infeksiyon xəstəliklərin yaranma riski yüksək dərəcədə artır. Buna görə də ŞD-nin müxtəlif infeksiyon xəstəliklərin formaları ilə bir yerdə təyin olunması çox rast gəlinir.

ŞD və virus hepatitləri bir-bibi ilə yüksək dərəcədə qarşılıqlı əlaqəsi olan patologiyalardır. Potensial olaraq ŞD infeksiyon hepatitlərin yaranmasının digərləri sırasında (xəstəxanadaqalma, insulin inyeksiyalarının yeridilməsi, qanın götürülməsi, başqa tibbi manipulyasiyaların aparılması) risk faktorlarına aid edilə bilər. Lakin qeyd etmək lazımdır ki, ŞD xəstələrində virus hepatitlərinin yüksək dərəcədə yayılmasını yalnız risk faktorlarından biri olan parenteral manipulyasiyalarla əlaqələndirmək olmaz. Digər tərəfdən, virus hepatitləri olan xəstələrdə yüksək dərəcədə ŞD-nin yayılması müşahidə olunur. Çox güman ki, hepatotrop viruslarda başqa təsir nöqtələri var, onu bu günə kimi

aydınlaşdırmaq mümkün olmayıb. Yuxarıda qeyd olunan çoxsaylı nəticələr müxtəlif regionlarda, populyasiyalarda, yaş qruplarında, sosial və gender qrupları arasında aparılan tədqiqatlar sayəsində əldə edilib. Həmin nəticələrin yüksək dərəcədə dürüst olması ŞD və maddələr mübadiləsi proseslərinin müxtəlif formalar və dərəcələrdə pozulmaları arasında sıx əlaqələrin olduğunu sübut edir. Bu pozulmalar aterosklerotik prosesin formalaşmasını sürətləndirir. Bundan başqa, metabolik sindromun əmələ gəlməsində iştirak edən risk amillərinin tezliyini artırır. Xronik virus hepatitləri karbohidrat mübadiləsi pozulmasının əmələ gəlməsində böyük rol oynayır. Qanda qlükozanın miqdarı artır və ŞD əmələ gəlir. Bu faktorlar birləşərək aterosklerotik prosesin inkişaf etməsini sürətləndirir və həyat üçün potensial təhlükəli olan patologiyaların - arterial hipertenziya, ürəyin isemik xəstəliyi, ürək ritminin pozulması, ürək çatışmazlığı tezliyini artırır.

Beləliklə, xronik virus hepatitlərində təsadüf edilən maddələr mübadiləsi pozulmaları əhəmiyyətli dərəcədə xəstəliyin gedişatına, fəsadların yaranmasına və qeyri-qənaətbəxş sonluğa səbəb olur. Daha tez-tez HCV-də rast gəlinən karbohidratlar mübadiləsi pozuntusu və ŞD2-nin yaranması patologiyaların qarşılıqlı mənfi təsirini gücləndirərək xronik virus hepatitləri probleminin aktuallığını daim gündəmdə saxlayır. Bu fakt praktik həkimlərdən ciddi patologiyalar olan xronik virus hepatitləri və ŞD-nin diaqnostika, müalicə və ikincili profilaktikası, həmçinin preparatların uyğunlaşdırılması, dərman reaksiyaları və polipraqmaziya hallarının yaranması problemlərinə ciddi yanaşma və diqqət tələb edir.

ƏDƏBİYYAT/LİTERATUVA/ REFERENCES

1. Всемирная организация здравоохранения. Глобальная стратегия сектора здравоохранения по вирусным гепатитам 2016-2021 гг. На пути к искоренению вирусного гепатита. Женева. ВОЗ. 2016.
2. Абдулла Т.М., Махмуд М.Х., Али А. Распространенность и эпидемиологические факторы инфекции вирусным гепатитом В в восточном Судане. Int. Journal.Med.Sci.2011, Vol.3№7.p.239-241.
3. Сотрудники Европейского Союза по ВГС. Распространенность вирусного гепатита С и уровень вмешательства необходимый для достижения целей ВОЗ по его ликвидации в Европейском Союзе к 2030 году. Модельное исследование Lancet. Gastroenterology, Hepatology. 2017. №2.p.325–3362.

4. Белый П.А., Дудина К.Р., Знайко О.О., Маркова Т.Н. и др. Распространенность HCV инфекции у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа в Российской Федерации. Сахарный диабет. 2022.т.25.№1.с.4.
5. Антонова Т.В., Романова М.А. Хроническая HCV–инфекция и инсулинорезистентность. Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология. 2017; №2.с.1–8.
6. Ткаченко Л.И., Малеев В.В. Инсулинорезистентность и хронический гепатит С. Тер. архив, 2016;88(11): 29-36. DOI:10.17116/terarkh2016881129-36.
7. Дальтенер П. Исследование по эпидемиологии вирусных гепатитов В и С по прежнему необходимы. Journal of Hepatology, 2015; Vol.p.1256-1268.
8. Жээналиева Г.М. Признаки нарушения углеводно–липидного обмена у больных хроническим вирусным гепатитом В. Hepatology and Gastroenterology, 2021; №1.с.56.
9. D.E. Bigam., J.J. Pennigton A. Carpentier et al. Hepatitis C-related cirrhosis: a predictor of diabetes after liver transplantstion. Hepatology. -2000.-Vol.32.-P.87-90.
10. Allison M.E., Wreghitt T., Palmer C.R. et al. Evidence for a link between hepatitis C virus infection and diabetes mellitus in a cirrhotic population. Journal Hepatology.1994.vol.21.№6.p.1135 – 1139.
11. Курманкаева Г.М., Акешова Н.А. Сахарный диабет у больных хроническим вирусным гепатитом В и С. Medicin (Almaty) 2017. 183. №9. с.123 –128.
12. Simo R, Hearnandes C.,Ginesca I. High prevalence C virus infection in diabetic patients. Diabetes Care.1996,Vol.19, №9: p.998 –1000.
13. Zayadi A.R.E., Selim O.E., Hamdy H. et all. Assosiation of chronic hepatitis C infection and diabetes mellitus.Trop.Gastroenterol. 1998.vol.19. №4.p.141–144.
14. Моргунов Л.Ю. Сахарный диабет у пациентов с циррозом печени: новые возможности лечения. Исследования и практика в медицине, 2017; т.4, №3: с.75 – 89.
15. Mason A.L., Lau J.Y., Hoang N. et. all. Assosiation of dianetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection. Hepatology, 1999.vol.29.№2, p.328–333.
16. Хамнуева А.Ю., Малое Н.В., Давыдов А.В., Андреева А.С. и др. Роль гепатотропных вирусов в патогенезе сахарного диабета. Иркутский Государственный медицинский Университет, 2018; №2, с.9 – 13.
17. Цветков А.В., Токин И.И., Позднякова С.А. Клиническая эпидемиология внепеченочных проявлений хронической инфекции вызванной вирусным гепатитом С. Медицинский Совет. 2019.№ 21.с.248 – 253.
18. Цзя-Чи Ван, Тай-Чун Цзен, Цзя-Хорнг Као. Инфекция вызванная вирусом гепатита В и метаболический синдром. Hepatology. 2015; Vol.30: p.14-20.
19. Pourkarim M. R., Amini-Bavil-Olyae S., Kurbanov F., Van Ranst M. et al. Molecular

identification of hepatitis B virus genotypes/subgenotypes: revised classification hurdles and updated resolutions. World J. Gastroenterol., 2014; 20 (23): 7152–7168.

20. Strunz B., Hengst J., Wedemeyer H., Björkström N. K. Irreversible impact of chronic hepatitis C virus infection on human natural killer cell diversity. Cell Stress. 2018;2(8):216–218.

21. Caronia C., Taylor K., Pagliaro L. et al. Further evidence for an association between non – insulin –dependent diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection. Hepatology.1999, Vol.30, №4: p.1059 – 1063.

22. C.Labropoulou – Karatza C . Goritsas, FregoPONAGOU H. et all. High prevalence of diabetes mellitus among adult beta – thalassaemic patiente with chronic hepatitis C.Eur.Jorn.Gastroenterology, Hepatology.1999.vol.11.№9.p.1033–1036.

23. Simo R., Hearnandes C.,Ginesca I. High prevalence C virus infection in diabetic patients. Diabetes Care, 1996,Vol.19.№9.p.998–1000.

РЕЗЮМЕ

НАРУШЕНИЕ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА ПРИ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТАХ

**Фараджева Н.А., Махмудова К.Дж., Султанова С.С.,
Гусейнова Н.Н., Касумова Ф.Н.**

Азербайджанский Государственный Институт Усовершенствования Врачей им. А. Алиева, Медицинский центр «Medikus Clinic», Баку, Азербайджанская Республика

В обзорной статье представлены данные о нарушении углеводного обмена при хронических вирусных гепатитах. Отмечено, что наиболее часто сахарный диабет типа 2 встречается при хроническом вирусном гепатите С, что способствует взаимному утяжелению течения патологий и обуславливает растущую актуальность проблемы вирусных гепатитов. С учетом этого, а также факта, что каждая из патологий, в силу патогенетических механизмов, может стать фактором риска другого, от практических врачей требуется более строгий и внимательный подход к вопросам диагностики, лечения и вторичной профилактики подобных состояний.

Ключевые слова: вирусные гепатиты, углеводный обмен, сахарный диабет тип 2

SUMMARY

DISORDES OF CARBOHYDRATE METABOLIZM IN VIRAL HEPATITIS

Faradjeva N.A.,Mahmudova K.J.,Sultanova S.S.,Huseynova N.N.,Gasimova F.N.

Azerbaijan State Advanced Training Institute for Doctors named after A. Aliyev, M/C "Medikus Clinic", Baku, Republic of Azerbaijan

The review article presents data on carbohydrate metabolism disorders in chronic viral hepatitis. It was noted that type 2 diabetes mellitus most often occurs in chronic viral hepatitis C, which contributes to the mutual aggravation of the course of pathologies and causes the growing urgency of the problem of viral hepatitis. Taking this into account, as well as the fact that each of the pathologies, due to pathogenetic mechanisms, can become a risk factor for the other, practitioners need a more rigorous and attentive approach to the issues of diagnosis, treatment and secondary prevention of such conditions.

Keywords: viral hepatitis, carbohydrate metabolism, type 2 diabetes

Бабаева Г.Г.¹, Вердиев Э.Х.², Гулиев Ф.В.³, Махмудов У.Р.⁴,
Салхаева А.С.⁵, Гасанов Р.А.⁶, Ализаде Н.Н.⁷,
Асадова Г.В.^{1,3}, Магеррамова Т.А.^{1,3}

¹Азербайджанский Государственный Институт Усовершенствования Врачей имени А.
Алиева, Кафедра Терапии, Баку;

²Центральная клиника, отделение гастроэнтерологии, Баку;

³Национальный Центр Онкологии, отделение инвазивной диагностики и лечения, Баку;

⁴“Modern Hospital”, отделение гастроэнтерологии, Баку;

⁵“Medilux clinic”, отделение эндокринологии, Баку;

⁶“German Hospital”, отделение гастроэнтерологии, Баку;

⁷Центральная клиническая больница, Гянджа, Азербайджан.

НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы (НАЖБП) – новая нозология, тесно связана с метаболическим синдромом, сахарным диабетом типа 2, панкреатитом, фистулами и раком поджелудочной железы, неалкогольной жировой болезнью печени. НАЖБП может напрямую влиять на диагностику и принятие многих клинических решений, связанных с метаболическими нарушениями, в следствии чего изучение как патофизиологического механизма, так и клинических ассоциаций НАЖБП является актуальной проблемой для исследователей и клиницистов.

Ключевые слова: *стеатоз поджелудочной железы, неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы, метаболический синдром, ожирение.*

Неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы (НАЖБП) определяется как накопление жира поджелудочной железы, связанное с ожирением и отсутствием значительного потребления алкоголя [1,2]. Множественные сопутствующие заболевания, связанные с ожирением, приводят к глобальному бремени для здоровья и проявляются различными расстройствами, включая метаболический синдром (МС), сердечно-сосудистые и цереброваскулярные заболевания, психические заболевания и злокачественные новообразования [3,4]. В

¹ ghbabayeva@gmail.com

последние годы большинство исследований сосредоточены на эктопическом отложении жира в органах, вызванном ожирением, известном как стеатоз [5,6]. НАЖБ печени широко исследована и установлена ее связь с метаболическими нарушениями, но к сожалению эктопическому накоплению жира в поджелудочной железе и его клиническому значению до недавнего времени уделялось мало внимания.

Корреляция между массой поджелудочной железы и общей массой тела была впервые описана Schaefer в 1926 г. [7]. Концепция стеатоза поджелудочной железы была впервые описана в 1933 г., когда Ogilvie [8] заметил, что количество жира поджелудочной железы у тучных людей удваивается по сравнению с таковым у людей без ожирения. Спустя годы [9] Olsen обнаружил увеличение количества жира поджелудочной железы в прямой зависимости от возраста (394 случаев). Впоследствии Stamm [10] пришел к такому же заключению и обнаружил значительную взаимосвязь между стеатозом поджелудочной железы и риском развития сахарного диабета 2 типа (СД2) и атеросклероза при содержании жира в поджелудочной железе свыше 25%.

Эпидемиологических данных немного из-за отсутствия стандартизированных тестов. Распространенность НАЖБП у азиатов колеблется от 16% до 35% [11]. В одном из китайских исследований (4419 взрослых пациентов) была выявлена распространенность НАЖБП 11% с более высокой заболеваемостью у пациентов старше 55 лет [12]. Мета-анализ, объединяющий данные о НАЖБП из 11 исследований (12675 пациентов), выявил распространенность 33% (95% доверительный интервал, 24%-41%) [13]. Хотя эпидемиологических данных мало, такую высокую распространенность нельзя игнорировать. Исследование, проведенное в Джакарте, показало, что НАЖБП имеет значительную связь с метаболическими факторами, такими как уровень глюкозы в плазме натощак, уровни триглицеридов (ТГ) и холестерина, которые могут играть важную роль в риске злокачественных новообразований [14]. НАЖБП тесно связана с метаболическими факторами риска как значительное проявление метаболического синдрома и ожирения [15].

ФАКТОРЫ РИСКА И ПАТОГЕНЕЗ

На сегодняшний день выявлено несколько факторов риска НАЖБП, среди которых наиболее важным считается ожирение [16]. В условиях ожирения накоплению жира поджелудочной железы способствуют два механизма. Первый

называется замещением жира, при котором мертвые ацинарные клетки замещаются адипоцитами. Второй называется жировой инфильтрацией, что означает накопление жира [1,2].

Помимо ожирения, возраст является еще одним важным фактором риска. Эпидемиологические исследования показали положительную связь между возрастом и НАЖБП [12, 17], у мужчин может быть более высокий риск НАЖБП [18]. Множественный регрессионный анализ показал, что НАЖБП является самым сильным предиктором НАЖБ печени [19]. По-видимому, существует связь между НАЖБП и НАСГ, при этом 50% пациентов с НАСГ страдают от НАЖБП [20]. НАЖБП в значительной степени связана с выраженным фиброзом, но не с НАСГ, авторы этого исследования заявили, что NAFPD является безопасным и недорогим показателем для исключения прогрессирующего фиброза, поскольку отрицательная прогностическая ценность NAFPD для прогрессирующего фиброза составляет 93% [21]. В дополнение к этому, гипертония, более низкая активность липазы в сыворотке крови, гиперферритинемия и факторы образа жизни (например, гиподинамия, курение и превалирование в рационе мяса) могут быть связаны с НАЖБП [19, 22-25].

Что касается патогенеза НАЖБП, некоторые данные указывают на то, что НАЖБП может быть связана с воспалительными факторами, происходящими из адипоцитов, особенно теми, которые индуцируются свободными жирными кислотами (СЖК) (экспрессия интерлейкина (IL)-6, фактора некроза опухоли (TNF)- α и моноцитарного хемоаттрактантного белка-1) [1, 26-30].

ДИАГНОСТИКА НАЖБП

Учитывая накопление жира поджелудочной железы как доминирующий признак НАЖБП, гистологическая биопсия является золотым стандартом диагностики [31-34]. Мета-анализ среднего содержания жира в поджелудочной железе у здоровых добровольцев показал, что пороговое значение 6,2% может быть рекомендовано для того, чтобы отличить нормальную панкреатическую ткань от накопления жира поджелудочной железы [13].

Неинвазивные методы диагностики НАЖБП могут быть также оптимальными для клинического применения. Трансабдоминальное ультразвуковое исследование (ТУС) является широко доступным методом с низкой стоимостью и риском. Поджелудочную железу можно частично визуализировать с помощью УЗИ из-за наличия газа в желудочно-кишечном тракте, у пациентов с ожирением также возникает проблема с визуализацией поджелудочной железы [35]. Скопление жира

в поджелудочной железе выглядит гиперэхогенным по сравнению с накоплением жира в печени или почках, что является ориентиром для диагностики [36, 37]. Однако другим ограничением является то, что фиброз поджелудочной железы также может проявляться гиперэхогенно, что не обязательно указывает на накопление жира поджелудочной железы [38-40]. До сих пор не существует общепринятого метода количественной оценки эхотекстуры поджелудочной железы.

Эндоскопическая ультрасонография (ЭУЗИ), как инвазивный метод, обеспечивает лучшую оценку поджелудочной железы и имеет другие особенности, такие как возможность взятия биопсий и эластографию, преодолевая визуальные и анатомические барьеры ТУЗИ [41]. Однако считается нецелесообразным диагностирование накопления жира в поджелудочной железе исключительно с помощью эндоУЗИ.

Компьютерная томография (КТ) считается предпочтительным методом визуализации органов брюшной полости и имеет широкий спектр клинических применений. Единицы Hounsfield (HU) используются для измерения накопления жира в поджелудочной железе, показывая низкую плотность по сравнению с селезенкой [42]. КТ без контраста рекомендуется, поскольку паренхима поджелудочной железы поглощает контрастное вещество и подозревается в солидном поражении [43]. Предполагается, что порог накопления жира поджелудочной железы составляет 36 HU, но он не получил широкого признания [44]. Однако накопление жира в поджелудочной железе обычно распределяется неравномерно, что затрудняет различение жира в адипоцитах и паренхиматозных клетках, и может быть невозможно точно оценить содержание жира в поджелудочной железе [45]. КТ с использованием соотношения жир/паренхима является надежным методом [46], но для проверки необходимы дополнительные клинические данные.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) - это метод визуализации, сочетающий пространственные, анатомические и количественные данные. Его сигнал исходит от молекул воды и жира в разных органах, создавая небольшие различия в резонансных частотах, что позволяет проводить количественную оценку. МРТ имеет много преимуществ как метод диагностики, учитывая ее неинвазивность, безопасность и высокую чувствительность [47]. Таким образом, МРТ является предпочтительным методом диагностики накопления жира в поджелудочной железе [48, 49]. Протонная магнитно-резонансная спектроскопия (1H-MRS) считается золотым стандартом неинвазивной количественной оценки накопления

панкреатического жира. Он выводит спектр сигналов протонов с помощью MRS, полученный с использованием спектров с точечным разрешением или секвенирования в режиме получения стимулированного эха, и его диагностическая точность сравнима с гистологией [50, 51]. Однако меньший размер поджелудочной железы и неточное позиционирование во время дыхания могут привести к ошибкам диагностики. Визуализация с химическим сдвигом MPT получает сигналы изображения, используя химический сдвиг между водой и жиром в разных организмах, завершая обнаружение за одну задержку дыхания и тем самым уменьшая ошибки, связанные с дыханием [52]. В последние годы был разработан новый метод, называемый итеративной декомпозицией эхо-асимметрии воды и жира с оценкой по методу наименьших квадратов IDEAL (можно использовать для оценки содержания жира в поджелудочной железе с высокой точностью и меньшим «загрязнением» сигнала), ожидается, что данный метод заменит MRS в качестве золотого стандарта для количественной оценки накопления жира поджелудочной железы [47, 53]. MPT жировой фракции протонной плотности (MRI-PDFF) является одним из современных методов, который устраняет ограничения многоточечного количественного определения Диксона и позволяет точно определить накопление жира в поджелудочной железе [54]. Wong VW и соавтр. (2014) предложили диагностическое пороговое значение для НАЖБ поджелудочной железы в 10,4% с использованием MPT-PDFF [24]. В настоящее время этот подход применяется не только к поджелудочной железе, но и к соседним паренхиматозным органам при количественном определении содержания жира [54].

Магнитно-резонансная эластография (MPЭ/MRE) может обеспечить количественную оценку эластичности и структуры тканей путем сбора динамических сигналов распространения вибрационных волн. MRE в настоящее время используется для оценки фиброза, воспаления и отека тканей. Это наиболее точный метод оценки фиброза печени, который хорошо коррелирует с гистологической стадией фиброза [55]. Как упоминалось ранее, анатомическое расположение и размер поджелудочной железы могут создавать проблемы для оператора. MPЭ можно использовать в качестве неинвазивного инструмента для обнаружения накопления жира поджелудочной железы, улучшая способность различать жир поджелудочной железы и абдоминальный жир. В исследованиях An H. и соавтр. (2016) MRE была выявлена лучшая достоверность и повторяемость исследования ткани поджелудочной железы [56]. Тем не менее, не проводилось соответствующих исследований по оценке накопления жира поджелудочной

железой с помощью MRE. Как упоминалось выше, было бы нецелесообразно диагностировать накопление жира поджелудочной железы только с помощью ЭУЗИ. В дополнение к EUS была разработана эластография с помощью EUS для оценки опухолей поджелудочной железы и труднодоступных лимфатических узлов. Это добавляет динамическую количественную оценку эластичности ткани-мишени, дифференцирует доброкачественную и злокачественную ткань и позволяет прогнозировать экзокринную дисфункцию при хроническом панкреатите [55].

Хотя упомянутые выше методы визуализации могут использоваться для оценки накопления жира поджелудочной железы, ограниченное количество исследований ограничивает их клиническое применение [57]. Кроме того, ожидаются дальнейшие исследования показаний, чувствительности, специфичности и пороговых значений этих методов визуализации. Sakai NS. и соавт. (2018) разработали методику сегментации органов, перспективную для оценки распределения междолькового и внутридолькового перегородочного жира в поджелудочной железе [58]. Однако сегментация всего органа и автоматический анализ имеют большие технологические проблемы.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ НАЖБП

Метаболический синдром и Эндокринная дисфункция

Метаболический синдром представляет собой группу сложных метаболических нарушений, состоящих из абдоминального ожирения, резистентности к инсулину, гипертонии, гипертриглицеридемии и низких уровней липопротеинов высокой плотности и холестерина в плазме; три из которых должны быть выполнены для диагностики метаболического синдрома [59]. Риск диабета и сердечно-сосудистых заболеваний находится на высоком уровне у лиц с метаболическим синдромом, что тесно коррелирует с прогрессированием НАЖБ поджелудочной железы. Существует корреляция между НАЖБ поджелудочной железы и метаболическим синдромом, и предполагают, что это должно быть частью определения метаболического синдрома [60]. Измененный метаболизм жирных кислот, вызванный абдоминальным ожирением, является фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний и желудочно-кишечных расстройств, в том числе поджелудочной железы [61, 62]. Является ли связь панкреатической НАЖБ и метаболического синдрома непосредственно причинной или результатом ожирения, остается неясным и требует дальнейшего изучения.

Ожирение является общепризнанным значимым фактором риска развития СД2 [63]. НАЖБ поджелудочной железы находится на стыке ожирения и СД2. Эндокринная

дисфункция, вызванная НАЖБ поджелудочной железы, включая дисфункцию β -клеток и резистентность к инсулину, непосредственно ответственна за развитие СД2. Резистентность к инсулину из-за дисфункции бета-клеток поджелудочной железы способствует развитию СД2, который считается движущей силой, вызывающей тревогу распространенности СД2 [17,64].

Корреляция между NAFLD и дисфункцией β -клеток была подтверждена на животных моделях: эксперименты на животных показали, что диета с высоким содержанием жиров является фактором риска накопления жира в поджелудочной железе и апоптоза β -клеток [65]. Длительная диета с высоким содержанием жиров индуцирует метаболический синдром у мышей и в конечном итоге приводит к резистентности к инсулину, НАЖБП и НАЖБП.

Роль глюкозо- и липотоксичности широко признана в патогенезе дисфункции β -клеток [66]. Гликотоксичность, вызванная гипергликемией, препятствует процессу митохондриального β -окисления и приводит к накоплению ТГ в β -клетках [67]. Точно так же значительное увеличение свободных жирных кислот в поджелудочной железе из-за диеты с высоким содержанием жиров вызывает липотоксичность поджелудочной железы, что приводит к повреждению ацинарных и островковых клеток поджелудочной железы в результате воспалительной реакции [68].

Содержание жира в поджелудочной железе у пациентов с СД2 значительно выше, чем у пациентов без СД2 (по данным MRS) [69, 70]. Напротив, доля СД2 значительно выше у пациентов с НАЖБ поджелудочной железы по сравнению с контрольной группой [22]. НАЖБП независимо связана с предиабетом и диабетом у мужчин [17], а содержание жира в поджелудочной железе отрицательно связано с секрецией инсулина при предиабете [50]. В исследовании Wang CY и соавтр. (2014) с участием 8097 пациентов, была выявлена не только более высокая распространенность НАЖБП среди населения в целом, но также и связь между НАЖБП и СД2 [22]. НАЖБП может быть еще одним независимым фактором риска развития СД2 в дополнение к НАЖБ печени [17]. Yamazaki H. И соавтр. (2016) опубликовали данные 7-летнего популяционного ретроспективного когортного исследования, изучавшего связь между НАЖБ поджелудочной железы и заболеваемостью СД2 и была выявлена положительная связь между панкреатической НАЖБ и увеличением заболеваемости СД2 [71]. Существует этническая предрасположенность к явлению перекрестных помех между глюкозой и СЖК. Эта предрасположенность проявляется у латиноамериканцев с ожирением, у которых более высокий уровень ТГ поджелудочной железы по сравнению с

афроамериканцами и большее снижение функции β -клеток по сравнению с кавказцами с аналогичным уровнем ТГ поджелудочной железы [72]. Механизм этой этнической склонности остается неясным, и необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить, как это происходит.

Связь между NAFLD и резистентностью к инсулину до сих пор остается спорной. Используя гомеостатическую модель оценки резистентности к инсулину (НОМА-IR) и эугликемический зажим для измерения резистентности к инсулину, положительная корреляция между резистентностью к инсулину и тяжестью НАЖБП наблюдалась у пациентов с нарушением уровня глюкозы натощак и/или нарушением толерантности к глюкозе [18, 73]. Была также обнаружена связь между NAFLD и маркерами резистентности к инсулину [74, 75].

Экзокринная дисфункция

Внешнесекреторная дисфункция поджелудочной железы представляет собой недостаточность секреции ферментов из-за различных патологических факторов и может быть вторичной по отношению к заболеваниям поджелудочной железы (особенно хроническому панкреатиту) или панкреатэктомии. NAFLD также может быть потенциальным фактором экзокринной дисфункции [42, 76]. К сожалению, исследований о связи НАЖБП и экзокринной дисфункции не так уж и много [77-79]. Таhtacı М. и соавтр. (2018) было обнаружено значительное снижение фекальной эластазы-1 у 43 пациентов с НАЖБП по сравнению с пациентами без НАЖБП [80]. У пациентов с эндокринной дисфункцией развиваются симптомы мальабсорбции, такие как стеаторея, вздутие живота, боль в животе и потеря веса, в то время как при визуализирующих исследованиях наблюдается полное замещение жировой ткани [78, 81, 82]. Кроме того, было подтверждено, что NAFLD является основной причиной хронического панкреатита и образования камней в панкреатических протоках [83].

Острый панкреатит

Как основной фактор риска тяжелого острого панкреатита, ожирение тесно связано с полиорганной недостаточностью [84-86]. Кроме того, НАЖБП связана с недостаточностью органов, местными осложнениями, длительной госпитализацией и повышенной смертностью у пациентов с панкреатитом [85-89].

Ранее были представлены механистические гипотезы о причинно-следственной связи между ожирением и острым панкреатитом, в том числе о снижении микроциркуляции поджелудочной железы у пациентов с НАЖБП с последующим снижением местного содержания кислорода и ишемическим повреждением. Во-

вторых, дисфункция печени, связанная с ожирением, может усиливать системное воспаление, а местное воспаление, вызванное НАЖБП, обычно локализуется в жировой ткани поджелудочной железы [90]. Адипоциты могут секретировать хемокины и цитокины, дисбаланс которых вызывает развивающееся воспалительное состояние [91, 92]. Цитокины (IL-1 β и TNF- α), продуцируемые адипоцитами, в сочетании со свободными радикалами, полученными из жирных кислот, создают провоспалительную среду, которая приводит к повреждению ацинарных клеток и усугубляет тяжесть острого панкреатита [86, 93]. По аналогии с НАЖБ печени и НАСГ состояние панкреатита вследствие НАЖБ поджелудочной железы было названо неалкогольным стеатопанкреатитом [94, 95].

Панкреатические фистулы

Панкреатическая фистула является потенциально опасным для жизни осложнением после панкреатодуоденальной резекции [96]. Mathur et al [34] были первыми, кто сообщил, что NAFPD значительно увеличивает риск развития послеоперационной панкреатической фистулы (POPF / ПОПФ), в последствии была подтверждена связь НАЖБП с ПОПФ [97, 98]. Было показано, что содержание жира в поджелудочной железе более 10% является значительным фактором риска ПОПН [99], в то время как прогноз пациентов в значительной степени связан с содержанием жира в поджелудочной железе [42]. В настоящее время предоперационная оценка факторов риска считается жизнеспособным подходом к предотвращению ПОПН. Высокая частота НАЖБП у пациентов с ПОНЛ, обнаруженная с помощью предоперационной КТ, привела к предложению использовать предоперационную оценку НАЖБ поджелудочной железы с помощью КТ в качестве неинвазивного метода для прогнозирования ПОНФ [100]. Guo и соавторы [101] ретроспективно оценили относительный вес нескольких факторов, включая НАЖБП, и разработали упрощенную модель оценки для точного прогнозирования ПОПН.

Рак поджелудочной железы

Поскольку ожирение становится главной глобальной проблемой здравоохранения, появляется все больше доказательств того, что ожирение является фактором риска развития рака поджелудочной железы [102-105]. В то время как ожирение тесно связано с НАЖБ поджелудочной железы, как и с НАЖБ печени, считается, что НАЖБП может способствовать прогрессированию рака поджелудочной железы в виде неалкогольного стеатопанкреатита или фиброза [106]. В одном из ретроспективных исследований показана распространенность НАЖБП у пациентов с раком

поджелудочной железы с помощью эндоУЗИ. По сравнению с другими факторами риска НАЖБП является единственным значимым фактором риска рака поджелудочной железы в регрессионном анализе [107]. Существует прямая связь между НАЖБП и частотой интраэпителиальной неоплазии и аденокарциномы протоков поджелудочной железы, выявленной гистопатологией [108, 109]. НАЖБП способствует распространению рака поджелудочной железы [110] и значительно увеличивает риск послеоперационных осложнений [111] и смертности [112].

НАЖБ печени

Поджелудочная железа и печень происходят из одной и той же эмбриональной энтодермы, что может в некоторой степени объяснить сходство и связь накопления жира как при НАЖБП, так и при НАЖБП [113]. Однако поджелудочная железа, по-видимому, более восприимчива к накоплению жира по сравнению с печенью [33]. Данные ТУЗИ, МРС и гистопатологии продемонстрировали значительную положительную корреляцию между НАЖБ печени и НАЖБ поджелудочной железы [13, 18, 49], при этом НАЖБ поджелудочной железы присутствует почти у 70% пациентов с НАЖБ печени и связана с ее хорошо известными факторами риска, включая метаболический синдром, СД2 и ожирение [22, 114, 115]. Хотя и обе патологии связаны с ожирением, накопление жира в поджелудочной железе может быть начальным индикатором эктопического накопления жира, а также важным фактором, определяющим НАЖБ печени и метаболический синдром [1, 22].

Учитывая сходство с НАЖБ печени, следует уделить особое внимание раннему лечению НАЖБ поджелудочной железы с целью сведения к минимуму накопления жира поджелудочной железы [116]. Модификации образа жизни могут принести пользу пациентам с НАЖБП [117, 118].

Доказательства обратимости НАЖБ поджелудочной железы были обнаружены в исследованиях на животных и людях. Троглитазон и орлистат (на мышах), значительно предотвращают или же приводят к регрессу воспаления поджелудочной железы и жировой инфильтрации, а также снижают органную недостаточность и смертность [119, 120]. Было показано, что лираглутид, снижает тяжесть НАЖБ печени и поджелудочной железы, в то время как метформин не оказывает существенного влияния на НАЖБ поджелудочной железы [121, 122]. Комбинация ситаглиптина и телмисартана демонстрирует эффективность в контроле прогрессирования НАЖБ поджелудочной железы [123]. Кроме того, берберин и коричная кислота (традиционные китайские лекарства) предотвращают развитие панкреатической

НАЖБ путем ингибирования накопления жира [124]. Помимо медикаментозной терапии влияние потери веса на НАЖБП после бариатрической хирургии изучалось на животных и человеческих моделях. Бариатрическая хирургия у пациентов с панкреатической НАЖБ имеет преимущества уменьшения объема жира поджелудочной железы и улучшения функции β -клеток [69, 99]. Степень снижения содержания жира в поджелудочной железе не коррелирует со снижением общей массы тела, что свидетельствует о различиях в метаболическом фенотипе [1, 13].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

НАЖБП в контексте как ожирения, так и проблем метаболической гастроэнтерологии привлекает большое внимание. Для диагностики были разработаны различные инвазивные и неинвазивные методы, улучшение диагностических методов помогает нам лучше понять изменения, связанные с патофизиологией НАЖБ поджелудочной железы, и микроскопические патофизиологические отношения между панкреатической НАЖБ и другими заболеваниями поджелудочной железы, чтобы необходимо для разработки стратегий лечения НАЖБП.

Важно значение НАЖБП как раннего показателя для диагностики и вмешательства у пациентов с метаболическим синдромом, СД2 и панкреатитом, а также как прогностического маркера операций на поджелудочной железе и послеоперационных осложнений.

ƏDƏBİYYAT/LİTERATUPA/ REFERENCES

1. Cheng-Lei Zhang, Jing-Jiao Wang, Jian-Ning Li, and Yi Yang. Nonalcoholic fatty pancreas disease: An emerging clinical challenge. *World J Clin Cases*. 2021;9(23): 6624–6638. doi: 10.12998/wjcc.v9.i23.6624
2. Smits MM, van Geenen EJ. The clinical significance of pancreatic steatosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011; 8: 169–177.
3. Passarello K, Kurian S, Villanueva V. Endometrial Cancer: An Overview of Pathophysiology, Management, and Care. *Semin Oncol Nurs*. 2019; 35:157–165.
4. Saboor Aftab SA, Kumar S, Barber TM. The role of obesity and type 2 diabetes mellitus in the development of male obesity-associated secondary hypogonadism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013; 78:330–337.
5. Bobulescu IA, Lotan Y, Zhang J, Rosenthal TR, et al. Triglycerides in the human kidney cortex: relationship with body size. *PLoS One*. 2014;9:e101285.

6. Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH, et al. Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: pathophysiology, diagnosis, management electronic resource. Elsevier, 2016.
7. Schaefer JH. The normal weight of the pancreas in the adult human being: A biometric study. *Anatomic Record*. 1926;32:119–132.
8. Ogilvie RF. The islands of langerhans in 19 cases of obesity. *J Pathol Bacteriol*. 1933;37:473-481.
9. Olsen TS. Lipomatosis of the pancreas in autopsy material and its relation to age and overweight. *Acta Pathol Microbiol Scand A*. 1978; 86A:367–373.
10. Stamm BH. Incidence and diagnostic significance of minor pathologic changes in the adult pancreas at autopsy: a systematic study of 112 autopsies in patients without known pancreatic disease. *Hum Pathol*. 1984;15: 677–683.
11. Yu TY, Wang CY. Impact of non-alcoholic fatty pancreas disease on glucose metabolism. *J Diabetes Investig*. 2017;8:735–747.
12. Weng S, Zhou J, Chen X, et al. Prevalence and factors associated with nonalcoholic fatty pancreas disease and its severity in China. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97:e 11293.
13. Singh RG, Yoon HD, Wu LM. Ectopic fat accumulation in the pancreas and its clinical relevance: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Metabolism*. 2017;69:1–13.
14. Lesmana CR, Pakasi LS, Inggriani S, Aidawati ML, Lesmana LA. Prevalence of NAFPD and its risk factors among adult medical check-up patients in a private hospital: a large cross sectional study. *BMC Gastroenterol*. 2015;15:174.
15. Wu WC, Wang CY. Association between non-alcoholic fatty pancreatic disease (NAFPD) and the metabolic syndrome: case-control retrospective study. *Cardiovasc Diabetol*. 2013;12:77.
16. Pezzilli R, Calculli L. Pancreatic steatosis: Is it related to either obesity or diabetes mellitus? *World J Diabetes*. 2014;5:415–419.
17. Ou HY, Wang CY, Yang YC, Chen MF, Chang CJ. The association between nonalcoholic fatty pancreas disease and diabetes. *PLoS One*. 2013;8:e62561.
18. Lee JS, Kim SH, Jun DW, Han JH, et al. Clinical implications of fatty pancreas: correlations between fatty pancreas and metabolic syndrome. *World J Gastroenterol*. 2009;15:1869–1875.
19. Al-Haddad M, Khashab M, Zyromski N, et al. Risk factors for hyperechogenic pancreas on endoscopic ultrasound: a case-control study. *Pancreas*. 2009;38:672–675.
20. Uygun A, Kadayifci A, Demirci H, et al. The effect of fatty pancreas on serum glucose parameters in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Eur J Intern Med*. 2015;26:37–41.

21. Rosenblatt R, Mehta A, Snell D. Ultrasonographic Nonalcoholic Fatty Pancreas Is Associated with Advanced Fibrosis in NAFLD: A Retrospective Analysis. *Dig Dis Sci.* 2019;64:262–268.
22. Wang CY, Ou HY, Chen MF. Enigmatic ectopic fat: prevalence of nonalcoholic fatty pancreas disease and its associated factors in a Chinese population. *J Am Heart Assoc.* 2014; 3:e 000297.
23. Kühn JP, Berthold F, Mayerle J, Völzke H, et al. Pancreatic Steatosis Demonstrated at MR Imaging in the General Population: Clinical Relevance. *Radiology.* 2015;276:129–136.
24. Wong VW, Wong GL, Yeung DK, et al. Fatty pancreas, insulin resistance, and β -cell function: a population study using fat-water magnetic resonance imaging. *Am J Gastroenterol.* 2014; 109: 589–597.
25. Sepe PS, Ohri A, Sanaka S, Berzin TM, et al. A prospective evaluation of fatty pancreas by using EUS. *Gastrointest Endosc.* 2011;73:987–993.
26. Hong CP, Yun CH, Lee GW, Park A, et al. TLR9 regulates adipose tissue inflammation and obesity-related metabolic disorders. *Obesity (Silver Spring)* 2015; 23:2199–2206.
27. Wang C, Zhang M, Wu J, Li W, et al. The Effect and Mechanism of TLR9/KLF4 in FFA-Induced Adipocyte Inflammation. *Mediators Inflamm.* 2018;6313484.
28. Choi CW, Kim Y, Kim JE, Seo EY, et al. Enhancement of lipid content and inflammatory cytokine secretion in SZ95 sebocytes by palmitic acid suggests a potential link between free fatty acids and acne aggravation. *Exp Dermatol.* 2019; 28:207–210.
29. Sun H, Sun Z, Varghese Z, Guo Y, et al. Nonesterified free fatty acids enhance the inflammatory response in renal tubules by inducing extracellular ATP release. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2020;319:F292–F303.
30. Sureda A, Martorell M, Bibiloni M, et al. Effect of Free Fatty Acids on Inflammatory Gene Expression and Hydrogen Peroxide Production by Ex Vivo Blood Mononuclear Cells. *Nutrients.* 2020;12:13-19
31. López JM, Bombi JA, Valderrama R, Giménez A, et al. Effects of prolonged ethanol intake and malnutrition on rat pancreas. *Gut.* 1996; 38:285–292.
32. Lee Y, Lingvay I, Szczepaniak LS, Ravazzola M, Orci L, Unger RH. Pancreatic steatosis: harbinger of type 2 diabetes in obese rodents. *Int J Obes (Lond)* 2010;34: 396–400.
33. Pinnick KE, Collins SC, Londos C, Gauguier D, et al. Pancreatic ectopic fat is characterized by adipocyte infiltration and altered lipid composition. *Obesity (Silver Spring)* 2008;16:522–530.
34. Mathur A, Pitt HA, Marine M, Saxena R, et al. Fatty pancreas: a factor in postoperative pancreatic fistula. *Ann Surg.* 2007;246:1058–1064.

35. Choi CW, Kim GH, Kang DH, Kim HW, et al. Associated factors for a hyperechogenic pancreas on endoscopic ultrasound. *World J Gastroenterol*. 2010; 16:4329–4334.
36. Fujii M, Ohno Y, Yamada M, Kamada Y, Miyoshi E. Impact of fatty pancreas and lifestyle on the development of subclinical chronic pancreatitis in healthy people undergoing a medical checkup. *Environ Health Prev Med*. 2019;24:10.
37. Hung CS, Tseng PH, Tu CH, Chen CC, et al. Increased Pancreatic Echogenicity with US: Relationship to Glycemic Progression and Incident Diabetes. *Radiology*. 2018; 287:853–863.
38. Schneider K, Harms K, Fendel H. The increased echogenicity of the pancreas in infants and children: the white pancreas. *Eur J Pediatr*. 1987;146:508–511.
39. Shawker TH, Linzer M, Hubbard VS. Chronic pancreatitis: the diagnostic significance of pancreatic size and echo amplitude. *J Ultrasound Med*. 1984;3:267–272.
40. Ustundag Y, Ceylan G, Hekimoglu K. Pancreatic hyperechogenicity on endoscopic ultrasound examination. *World J Gastroenterol*. 2011;17:2061–2062.
41. Khan NA, Amin MS, Islam MZ. Pancreatic lipomatosis with massive steatorrhea. *Mymensingh Med J*. 2011;20:712–714.
42. Catanzaro R, Cuffari B, Italia A, Marotta F. Exploring the metabolic syndrome: Nonalcoholic fatty pancreas disease. *World J Gastroenterol*. 2016;22:7660–7675.
43. Kim HJ, Byun JH, Park SH, et al. Focal fatty replacement of the pancreas: usefulness of chemical shift MRI. *AJR Am J Roentgenol*. 2007;188:429–432.
44. Kim SY, Kim H, Cho JY, Lim S, et al. Quantitative assessment of pancreatic fat by using unenhanced CT: pathologic correlation and clinical implications. *Radiology*. 2014; 271:104–112.
45. Lim S, Bae JH, Chun EJ, Kim H, et al. Differences in pancreatic volume, fat content, and fat density measured by multidetector-row computed tomography according to the duration of diabetes. *Acta Diabetol*. 2014;51:739–748.
46. Saisho Y, Butler AE, Meier JJ, Butler PC, et al. Pancreas volumes in humans from birth to age one hundred taking into account sex, obesity, and presence of type-2 diabetes. *Clin Anat*. 2007; 20:933–942.
47. Hu HH, Kim HW, Nayak KS, Goran MI. Comparison of fat-water MRI and single-voxel MRS in the assessment of hepatic and pancreatic fat fractions in humans. *Obesity (Silver Spring)* 2010; 18:841–847.
48. Gaborit B, Abdesselam I, Kober F, et al. Ectopic fat storage in the pancreas using 1H-MRS: importance of diabetic status and modulation with bariatric surgery-induced weight loss. *Int J Obes (Lond)* 2015;39:480–487.

49. Hannukainen JC, Borra R, Linderborg K, et al. Liver and pancreatic fat content and metabolism in healthy monozygotic twins with discordant physical activity. *J Hepatol.* 2011;54:545–552.
50. Heni M, Machann J, Staiger H, Schwenzer NF, et al. Pancreatic fat is negatively associated with insulin secretion in individuals with impaired fasting glucose and/or impaired glucose tolerance: a nuclear magnetic resonance study. *Diabetes Metab Res Rev.* 2010; 26:200–205.
51. Rebours V, Garteiser P, Ribeiro-Parenti L, et al. Obesity-induced pancreatopathy in rats is reversible after bariatric surgery. *Sci Rep.* 2018;8:16295.
52. Bray TJ, Chouhan MD, Punwani S, et al. Fat fraction mapping using magnetic resonance imaging: insight into pathophysiology. *Br J Radiol.* 2018;91:20170344.
53. Yu H, Shimakawa A, McKenzie CA. Multiecho water-fat separation and simultaneous R2* estimation with multifrequency fat spectrum modeling. *Magn Reson Med.* 2008; 60:1122–1134.
54. Yokoo T, Shieh-morteza M, Hamilton G, et al. Estimation of hepatic proton-density fat fraction by using MR imaging at 3.0 T. *Radiology.* 2011;258:749–759.
55. Venkatesh SK, Xu S, Tai D, Yu H, Wee A. Correlation of MR elastography with morphometric quantification of liver fibrosis (Fibro-C-Index) in chronic hepatitis B. *Magn Reson Med.* 2014;72:1123–1129.
56. An H, Shi Y, Guo Q, Liu Y. Test-retest reliability of 3D EPI MR elastography of the pancreas. *Clin Radiol.* 2016;71:1068.e7–1068.e12.
57. Goertz RS, Schuderer J, Strobel D, et al. Acoustic radiation force impulse shear wave elastography of acute and chronic pancreatitis and pancreatic tumor. *Eur J Radiol.* 2016; 85:2211-2216.
58. Sakai NS, Taylor SA, Chouhan MD. Obesity, metabolic disease and the pancreas-Quantitative imaging of pancreatic fat. *Br J Radiol.* 2018;91:20180267.
59. Dite P, Blaho M, Bojkova M, Jabandziev P, Kunovsky L. Nonalcoholic Fatty Pancreas Disease: Clinical Consequences. *Dig Dis.* 2020;38:143–149.
60. Elhady M, Elazab AAAM, Bahagat KA, et al. Fatty pancreas in relation to insulin resistance and metabolic syndrome in children with obesity. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2019;32:19–26.
61. Kaya SD, Sinen O, Bülbül M. Gastric motor dysfunction coincides with the onset of obesity in rats fed with high-fat diet. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2021;48:553–562.
62. Pavlov VA. The evolving obesity challenge: targeting the vagus nerve and the inflammatory reflex in the response. *Pharmacol Ther.* 2021;222:107794.

63. Chadda KR, Cheng TS, Ong KK. GLP-1 agonists for obesity and type 2 diabetes in children: Systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2021;22:e13177.
64. Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature.* 2006;444:840–846.
65. Zhao ZZ, Xin LL, Xia JH, et al. Long-term High-fat High-sucrose Diet Promotes Enlarged Islets and β -Cell Damage by Oxidative Stress in Bama Minipigs. *Pancreas.* 2015;44:888–895.
66. van Raalte DH, van der Zijl NJ, Diamant M. Pancreatic steatosis in humans: cause or marker of lipotoxicity? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2010;13:478–485.
67. Liu SN, Liu Q, Lei L, Sun SJ, et al. The Chinese patent medicine, Jin-tang-ning, ameliorates hyperglycemia through improving β cell function in pre-diabetic KKAY mice. *Chin J Nat Med.* 2020;18:827–836.
68. Zhang X, Cui Y, Fang L, Li F. Chronic high-fat diets induce oxide injuries and fibrogenesis of pancreatic cells in rats. *Pancreas.* 2008;37:e31–e38.
69. Steven S, Hollingsworth KG, Small PK, et al. Weight Loss Decreases Excess Pancreatic Triacylglycerol Specifically in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2016;39:158–165.
70. Tushuizen ME, Bunck MC, Pouwels PJ, et al. Pancreatic fat content and beta-cell function in men with and without type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2007;30:2916–2921.
71. Yamazaki H, Tsuboya T, Katanuma A, Kodama Y, et al. Lack of Independent Association Between Fatty Pancreas and Incidence of Type 2 Diabetes: 5-Year Japanese Cohort Study. *Diabetes Care.* 2016;39:1677–1683.
72. Boden G. Free fatty acids-the link between obesity and insulin resistance. *Endocr Pract.* 2001;7:44–51.
73. van der Zijl NJ, Goossens GH, Moors CC, et al. Ectopic fat storage in the pancreas, liver, and abdominal fat depots: impact on β -cell function in individuals with impaired glucose metabolism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:459–467.
74. Rossi AP, Fantin F, Zamboni GA, Mazzali G, et al. Predictors of ectopic fat accumulation in liver and pancreas in obese men and women. *Obesity (Silver Spring)* 2011;19:1747–1754.
75. Lê KA, Ventura EE, Fisher JQ, et al. Ethnic differences in pancreatic fat accumulation and its relationship with other fat depots and inflammatory markers. *Diabetes Care.* 2011;34:485–490.
76. Pezzilli R, Andriulli A, Bassi C, Balzano G, et al. Exocrine pancreatic insufficiency in adults: a shared position statement of the Italian Association for the Study of the Pancreas *World J Gastroenterol.*, 2013;19:7930–7946.

77. Patel S, Bellon EM, Haaga J, Park CH. Fat replacement of the exocrine pancreas. *AJR Am J Roentgenol.*1980;135:843–845.
78. Hellara O, Saad J, Ben Chaabene N, et al. Diffuse primary fat replacement of the pancreas: an unusual cause of steatorrhea. *Tunis Med.* 2013;91:359–360.
79. Ambesh P, Lal H. Pancreatic Lipomatosis: Complete Replacement of Pancreas by Fat. *J Clin Diagn Res.* 2015;9:OL01.
80. Tahtacı M, Algin O, Karakan T, et al. Can pancreatic steatosis affect exocrine functions of pancreas? *Turk J Gastroenterol.*,2018;29:588–594.
81. Midiri M, Lo Casto A, Sparacia G, et al. MR imaging of pancreatic changes in patients with transfusion-dependent beta-thalassemia major. *AJR Am J Roentgenol.*,1999;173:187–192.
82. So CB, Cooperberg PL, Gibney RG, Bogoch A. Sonographic findings in pancreatic lipomatosis. *AJR Am J Roentgenol.* 1987;149:67–68.
83. Melitas C, Meiselman M. Metabolic Pancreatitis: Pancreatic Steatosis, Hypertriglyceridemia, and Associated Chronic Pancreatitis in 3 Patients with Metabolic Syndrome. *Case Rep Gastroenterol.*, 2018;12:331–336.
84. Martínez J, Sánchez-Payá J, Palazón JM, Suazo-Barahona J, Robles-Díaz G, Pérez-Mateo M. Is obesity a risk factor in acute pancreatitis? *Pancreatology.*, 2004;4:42–48.
85. Martínez J, Johnson CD, Sánchez-Payá J, et al. Obesity is a definitive risk factor of severity and mortality in acute pancreatitis: an updated meta-analysis. *Pancreatology.*, 2006;6:206–209.
86. Acharya C, Navina S, Singh VP. Role of pancreatic fat in the outcomes of pancreatitis. *Pancreatology.*,2014;14:403–408.
87. Lankisch PG, Schirren CA. Increased body weight as a prognostic parameter for complications in the course of acute pancreatitis. *Pancreas.*,1990;5:626–629.
88. Blomgren KB, Sundström A, Steineck G, Wiholm BE. Obesity and treatment of diabetes with glyburide may both be risk factors for acute pancreatitis. *Diabetes Care.*, 2002;25:298–302.
89. Funnell IC, Bornman PC, Weakley SP, Terblanche J, Marks IN. Obesity: an important prognostic factor in acute pancreatitis. *Br J Surg.*1993;80:484–486.
90. Frossard JL, Lescuyer P, Pastor CM. Experimental evidence of obesity as a risk factor for severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol.*, 2009;15:5260–5265.
91. Ronti T, Lupattelli G, Mannarino E. The endocrine function of adipose tissue: an update. *Clin Endocrinol (Oxf)*,2006;64:355–365.
92. Shoelson SE, Herrero L, Naaz A. Obesity, inflammation, and insulin resistance. *Gastroenterology.*,2007;132:2169–2180.

93. de Oliveira C, Khatua B, Noel P, Kostenko S, et al. Pancreatic triglyceride lipase mediates lipotoxic systemic inflammation. *J Clin Invest.*,2020;130:1931–1947.
94. Mathur A, Marine M, Lu D, et al. Nonalcoholic fatty pancreas disease. *HPB (Oxf)*,2007; 9: 312-318.
95. Pitt HA. Hepatopancreatobiliary fat: the good, the bad and the ugly. *HPB(Oxf)* 2007;9:92-97.
96. Yang DM, Kim HC, Ryu JK, Joo KR, Ahn KJ. Sonographic appearance of focal fatty infiltration of the pancreas. *J Clin Ultrasound.* 2010;38:45–47.
97. Gaujoux S, Cortes A, Couvelard A, et al. Fatty pancreas and increased body mass index are risk factors of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *Surgery.* 2010;148:15–23.
98. Lee SE, Jang JY, Lim CS, et al. Measurement of pancreatic fat by magnetic resonance imaging: predicting the occurrence of pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy. *Ann Surg.* 2010; 251: 932–936.
99. Honka H, Koffert J, Hannukainen JC, Tuulari JJ, et al. The effects of bariatric surgery on pancreatic lipid metabolism and blood flow. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:2015–2023.
100. Karasu S, Gungor F, Onak C, Dilek ON. Relation of computed tomography features of the pancreatic tissue and development of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *Clin Imaging.* 2021;72:114–119.
101. Guo XJ, Zhu F, Yang MW, Jiang JX, et al. A score model based on pancreatic steatosis and fibrosis and pancreatic duct diameter to predict postoperative pancreatic fistula after Pancreatoduodenectomy. *BMC Surg.* 2019;19:75.
102. Huang J, Lok V, Ngai CH, et al. Worldwide Burden of, Risk Factors for, and Trends in Pancreatic Cancer. *Gastroenterology.*2021;160:744–754.
103. Téoule P, Rasbach E, Oweira H, Otto M, et al. Obesity and Pancreatic Cancer: A Matched-Pair Survival Analysis. *J Clin Med.*,2020;9
104. Chung HS, Lee JS, Song E, Kim JA, et al. Effect of Metabolic Health and Obesity Phenotype on the Risk of Pancreatic Cancer: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.*,2021;30:521–528.
105. Lang J, Kunovský L, Kala Z, Trna J. Risk factors of pancreatic cancer and their possible uses in diagnostics. *Neoplasma.*2021;68:227–239.
106. Patel AV, Rodriguez C, Bernstein L, et al. Obesity, recreational physical activity, and risk of pancreatic cancer in a large U.S. Cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;14:459–466.

107. Lesmana CRA, Gani RA, Lesmana LA. Non-alcoholic fatty pancreas disease as a risk factor for pancreatic cancer based on endoscopic ultrasound examination among pancreatic cancer patients: A single-center experience. *JGH Open*. 2018; 2:4–7.
108. Hori M, Takahashi M, Hiraoka N, et al. Association of pancreatic Fatty infiltration with pancreatic ductal adenocarcinoma *Clin Transl Gastroenterol*. 2014; 5:e53.
109. Rebours V, Gaujoux S, d'Assignies G, et al. Obesity and Fatty Pancreatic Infiltration Are Risk Factors for Pancreatic Precancerous Lesions (PanIN) *Clin Cancer Res.*, 2015;21:3522–3528.
110. Mathur A, Hernandez J, Shaheen F, et al. Preoperative computed tomography measurements of pancreatic steatosis and visceral fat: prognostic markers for dissemination and lethality of pancreatic adenocarcinoma. *HPB (Oxford)* 2011;13: 404–410.
111. Prachayakul V, Aswakul P. Pancreatic Steatosis: What Should Gastroenterologists Know? *JOP*. 2015;16:227–231.
112. Mathur A, Zyromski NJ, Pitt HA, et al. Pancreatic steatosis promotes dissemination and lethality of pancreatic cancer. *J Am Coll Surg*. 2009;208:989–94; discussion 994.
113. Lammert E, Cleaver O, Melton D. Role of endothelial cells in early pancreas and liver development. *Mech Dev*. 2003;120:59–64.
114. Donnelly KL, Smith CI, Schwarzenberg SJ, et al. Sources of fatty acids stored in liver and secreted *via* lipoproteins in patients with NAFDL. *J Clin Invest*. 2005; 115: 1343–1351.
115. Yamazaki H, Tauchi S, Kimachi M, et al. Association between pancreatic fat and incidence of metabolic syndrome: a 5-year Japanese cohort study. *J Gastro. Hepatol*. 2018;33:2048–2054.
116. Chalasani N, Younossi Z, Sanyal AJ, et al. The diagnosis and management of NAFDL: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;67:328–357.
117. Zhou J, Li ML, Zhang DD, Lin HY, et al. The correlation between pancreatic steatosis and metabolic syndrome in a Chinese population. *Pancreatology*. 2016; 16:578–583.
118. Dreiling DA, Elsbach P, Schaffner F, Schwartz IL. The effect of restriction of protein and total calories on pancreatic function in obese patients. *Gastroenterology*. 1962;42:686–690.
119. Jia DM, Fukumitsu KI, Tabaru A, Akiyama T, Otsuki M. Troglitazone stimulates pancreatic growth in congenitally CCK-A receptor-deficient OLETF rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2001;280:R1332–R1340.
120. Patel K, Trivedi RN, Durgampudi C, et al. Lipolysis of visceral adipocyte triglyceride by pancreatic lipases converts mild acute pancreatitis to severe pancreatitis independent of necrosis and inflammation. *Am J Pathol*. 2015;185:808–819.

121. Zsóri G, Illés D, Ivány E, Kosár K, et al. In New-Onset Diabetes Mellitus, Metformin Reduces Fat Accumulation in the Liver, But Not in the Pancreas or Pericardium. *Metab Syndr Relat Disord.*,2019;17:289–295.
122. Fang T, Huang S, Chen Y, Chen Z, Chen J, Hu W. Glucagon Like Peptide-1 Receptor Agonists Alters Pancreatic and Hepatic Histology and Regulation of Endoplasmic Reticulum Stress in High-fat Diet Mouse Model. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.*, 2020
123. Souza-Mello V, Gregório BM, Relvas-Lucas B, et al. Pancreatic ultrastructural enhancement due to telmisartan plus sitagliptin treatment in diet-induced obese C57BL/6 mice. *Pancreas.*, 2011; 40:715–722.
124. Zhao L, Jiang SJ, Lu FE, et al. Effects of berberine and cinnamic acid on palmitic acid-induced intracellular triglyceride accumulation in NIT-1 pancreatic β cells. *Chin J Integr Med.*,2016; 22: 496–502.

XÜLASƏ

MƏDƏALTI VƏZİN QEYRİ - ALKOQOL PIYLI XƏSTƏLİYİ

¹Babayeva G.H., ²Verdiyev E.X., ³Quliyev F.V., ⁴Mahmudov U.R., ⁵Salxayeva A.S.,
⁶Həsənov R.A., ⁷Əlizadə N.N., ^{1,3}Əsədova G.V., ^{1,3}Məhərrəmovə T.A.

¹Ə.Əliyev adına Azərbaycan Dövlət Həkimləri Təkmilləşdirmə İnstitutu, Terapiya kafedrası, Bakı;

²Mərkəzi Klinik, gastroenterologiya şöbəsi, Bakı;

³Milli Onkologiya Mərkəzi, invaziv diaqnostika və müalicə şöbəsi, Bakı;

⁴“Modern Hospital”, gastroenterologiya şöbəsi, Bakı;

⁵“Medilux clinic”, endokrinologiya şöbəsi, Bakı;

⁶“German Hospital”, gastroenterologiya şöbəsi, Bakı;

⁷Mərkəzi Klinik Gəncə Xəstəxanası, Gəncə, Azərbaycan.

Mədəaltı vəzin qeyri-alkoqol piyli xəstəliyi (NAFPD) metabolik sindrom, 2-ci tip şəkərli diabet, pankreatit, pankreas fistulaları və xərçəngi, qeyri-alkoqol qaraciyərin piyli xəstəliyi ilə sıx əlaqəli olan yeni bir nozologiyadır. NAFPD metabolik pozğunluqlarla bağlı bir çox klinik qərarların qəbuluna və diaqnostikasına birbaşa təsir göstərə bilər, bunun nəticəsində NAFPD-nin həm patofizioloji mexanizminin, həm də klinik əlaqələrinin öyrənilməsi tədqiqatçılar və klinisistlər üçün aktual problemdir.

Açar sözlər: mədəaltı vəzinin steatozu, mədəaltı vəzinin qeyri-alkoqol piyli xəstəliyi, metabolik sindrom, piylənmə.

SUMMARY

NON-ALCOHOLIC FATTY DISEASE OF THE PANCREAS

¹Babayeva G.H., ²Verdiyev E.X., ³Quliyev F.V., ⁴Makhmudov U.R., ⁵Salkhayeva A.S.,
⁶Hasanov R.A., ⁷Alizade N.N., ^{1,3}Asadova G.V., ^{1,3}Maharramova T.A.

¹Azerbaijan State Advanced Training Institute for Doctors named after A.Aliyev,
department of Therapy, Baku

²Central Hospital, department of gastroenterology, Baku

³National Oncology Center, department of Invasive Diagnostic and Treatment, Baku

⁴“Modern Hospital”, department of gastroenterology, Baku

⁵“Medilux clinic”, department of endocrinology, Azerbaijan, Baku

⁶“German Hospital”, department of gastroenterology, Baku;

⁷Central hospital Ganja city, Ganja, Azərbaycan.

Non-alcoholic fatty pancreatic disease (NAFPD) is a new nosology that is closely associated with metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus, pancreatitis, pancreatic fistulas and cancer, non-alcoholic fatty liver disease. NAFPD can directly influence the diagnosis and adoption of many clinical decisions associated with metabolic disorders, as a result of which the study of both the pathophysiological mechanism and clinical associations of NAFPD is an urgent problem for researchers and clinicians.

Keywords: *pancreatic steatosis, non-alcoholic fatty disease of the pancreas, metabolic syndrome, obesity.*

Fərəcova N.A.*, İmaməliyeva Ü.X., İsmayılova N.R.,
Nur-Məmmədova G.S., Musayeva A.V.

Ə.Əliyev adına Azərbaycan Dövlət Həkimləri Təkmilləşdirmə İnstitutu,
Bakı, Azərbaycan Respublikası

METABOLİK SİNDROM: YARANMA FƏRZİYYƏLƏRİ, İNKİŞAF MEXANİZMLƏRİ, DİAQNOSTİK MEYARLARI

Dünya üzrə metabolik sindromun yayılaraq artması müşahidə olunur. Onun, başda ürək-damar sistemi olmaqla, orqanizmin əksər orqan və sistemlərinə olan mənfi təsiri və ağır fəsadları izlənilir. Bunları nəzərə alaraq, belə xəstələr kontingentinin idarəedilməsi strategiya və taktikasının işlənilib hazırlanması vacib bir məsələ kimi hər zaman praktik həkimlərin gündəmində olmalıdır.

Açar sözlər: piylənmə, metabolik sindrom, insulinə rezistentlik, piy toxuması.

Hazırda epidemiya maştabı almış piylənmə dünyada səhiyyənin mühüm problemlərindən birinə çevrilib. Beləki, Avropa ölkələrinin yetkin əhəlisinin 50%, və hər 5-ci uşaq artıq bədən kütləsinə malikdir, onların 1/3 isə piylənmədən əziyyət çəkir [1]. Problemin belə sürətlə yayılması səbəbindən «necə arıqlamaq» sualı artıq çoxdan məsələnin estetik çərçivəsindən kənara çıxıb. Xüsusi diqqəti piylənmədən əziyyət çəkən uşaqlar cəlb edir: onların sayı Böyük Britaniyada 20%, Yunanıstanda – 30%, İtaliyada isə – 36% təşkil edir. 2015-ci ildə ÜST qarşısına yeni bir məqsəd qoydu: qeyri-infeksiyon xəstəliklərdən (QİX) ölümün azaldılması səyləri çərçivəsində piylənmənin artmasını 2025-ci ilə dayandırmaq. ÜST-ün 2022-ci ilə dair piylənmə üzrə Regional məruzəsində qeyd edilib ki, Avropa regionunun 53 ölkəsindən heç biri hal hazırda bu məqsədə çatmayıb. ÜST-ün yeni məruzəsinə əsasən Avropanın əhəlisinin 25% piylənmədən əziyyət çəkir. Bu ictimai səhiyyə təşkilatları, siyasətçilər, tibb işçiləri və tədqiqatçılar üçün böyük bir problemdir. ÜST-ün Avropa Regional Birliyinin direktoru Hans Henri Kluge artan problemin universallığını qeyd edərək demişdir: «Piylənmə sərhəd bilmir. Avropa və Mərkəzi Asiyada heç bir ölkə ÜST-ün Piylənmə ilə mübarizəsində qarşıya qoyulan məqsədinə çata bilmir.

* natavanfa@mail.ru

Regionun ölkələrinin müxtəlifliyinə baxmayaraq onların hamısı müxtəlif dərəcədə çətinliklərlə qarşılaşır. Səhiyyə sahəsində innovasiyalar və investisiyaları dəstəkləyərək, bununla da daha əlverişli şəraitlər yaradaraq, həmçinin güclü və stabil Səhiyyə sistemləri yaradaraq biz regionda Piylənmənin traektoriyasını dəyişə bilərik». Təbii ki, bədən kütləsinin normadan artıq olması və xüsusilə də onun ağır forması olan piylənmə, əhalinin sağlamlığına vurduğu zərərlə bağlı olaraq onu tibb ictimayyetinin diqqət mərkəzinə gətirmişdir.

Xəstəliyin müalicəsi yollarının axtarırları ilə bərabər, onun patogenezinin də araşdırılması tibbin prioritet sahəsinə çevirmiş və bir çox tədqiqatçılar elmi tədqiqatlarını bu problemin araşdırılmasına həsr etmişlər [2-5].

Piylənmə ilə törənən fəsadlar sırasına ağciyər xəstəlikləri (tənəffüs funksiyasının pozulması, tənəffüs, hipoventilyasiya sindromu), ürəyin işemik xəstəliyi, diabet, dislipidemiya, arterial hipertenziya, hepatobiliar sistemin xəstəlikləri (steatoz, steatohepatit, qaraciyər sirrozu, pankreatit, xolesistit), ginekoloji pozuntular (sonsuzluq, polikistoz yumurtalıqlar sindromu), kəllədaxili hipertenziya, insult, bədxassəli şişlər, osteoartrit və s. aiddir. Müəyyən edilmişdir ki, piylənmə nəinki xroniki QİX-dir, o həmçinin bir sıra xəstəliklərin yaranmasına da səbəb olur. Onun əsasında ən çox inkişaf edən metabolik sindromdur (MS) [6].

Məlum olduğu kimi, MS bel çevrəsi və bədən kütləsinin normadan yüksək, dislipidemiya (trigliseridlərin, ümumi və aşağı sıxlıqlı lipoproteidlərdəki xolesterinin artması), hiperqlikemiyanın və arterial hipertenziyanın (AH) birlikdə olduğu hal hesab olunur [6,7].

MS -un əsasını insulina rezistentlik və kompensator hiperinsulinemiya təşkil edən metabolik, hormonal və klinik pozuntular kompleksidir. MS-un 2009, 2013-cü illər üzrə müvafiq olaraq International Diabetes Federation (IDF) və Ümumrussiya kardioloqlar elmi cəmiyyətinin (BHOK) meyarlarına görə əsas əlaməti abdominal piylənmədir: bel çevrəsi kişilərdə ≥ 94 sm, qadınlarda ≥ 80 sm. Bunlarla yanaşı aşağıdakı meyarların ikisinin olması vacibdir:

- trigliseridlər ≥ 1.7 mmol/l (≥ 150 mq/dl) yaxud müvafiq terapiya fonunda normal göstərici;

- yüksək sıxlıqlı lipoproteidlər xolesterini (YSLP-XL) < 1.03 mmol/l (< 40 mq/dl) kişilər və < 1.29 mmol/l (< 50 mq/dl) qadınlar üçün yaxud müvafiq terapiya fonunda normal göstərici;

- arterial təzyiq $\geq 130/85$ mmHg, yaxud əvvəl aşkar olunmuş arterial hipertenziya səbəbindən aparılan antihipertenziv terapiya;

- plazmada qlukoza ≥ 100 mq/dl (≥ 5.6 mmol/l) yaxud əvvəllər diaqnozlaşdırılmış tip 2 şəkərli diabet (ŞD tip 2).

BHOK ekspertlərinin əlavə meyyarları:

- aşağı sıxlıqlı lipoproteidlər xolesterini (ASLP-XS) > 3.0 mmol/l;
- qlukozaya tolerantlığın pozulması – postprandial qlikemiya ≥ 7.8 və ≤ 11.1 mmol/l civərində.

Hal-hazırda dünya əhalisi arasında MS sürətlə yayılmaqdadır [8]. Piylənmə kimi, MS və ondan irəli gələn ŞD tip 2 və kardiovaskulyar xəstəliklər günbə-gün artmaqda, onlardan ölüm göstəricisi isə yüksək rəqəmlərlə ifadə olunmaqdadır [9-11].

MS-in yaranmasının 2 əsas fərziyyələri bəllidir: genetik və mühiti faktorlar.

1. Genetik faktor «qənayyətli genotip» hipotezasına əsaslanır. Qeyri-qənayyət bəxş şəraitdə orqanizm piy toxuması qismində enerji toplama qabiliyyətinə malikdir. Şərait qənayyət bəxş istiqamətdə dəyişdikdə genotip piylənmə yaxud qlukozaya tolerantlığın pozulması istiqamətində reallaşır.

2. Fetal proqramlaşma hipotezası. Bu hipotezaya əsasən MS-in yaranmasına bətidaxili qidalanma əhəmiyyətli təsir göstərir. Kiçik çəki ilə doğulma insulina rezistentliyin (İR) yaranmasının yüksək risk markeridir.

İR hiperinsulinemiyanın (Hİ) yaranmasına səbəb olur, hansıki öz növbəsində, uzun müddət ərzində, bəzən 15 ilə qədər, normoqlikemiyanı təmin edir. Pankreasın b-hüceyrələri tükəndikdə İR sonra isə ŞD yaranır.

MS-in yaranma mexanizmi. Hİ şəraitində glyukoza yağ turşularına (YT) qədər metabolizmə məruz qalır. YT-dan sonrakı mərhələlərdə yağlar sintez olunaraq piy toxumasında depolaşır. YT-nın yüksək konsentrasiyası başda lipoproteidlipaza olmaqla bir sıra fermentlərin aktivliyini toxumalarda aşağı salır. Bu isə İR gücləndirməklə yanaşı qaraciyərdə triqliseridlərin səviyyəsini YT-dan sintez olunma yolu ilə artırır, YSLP-XS konsentrasiyasını isə azaldır. Hİ şəraitində şox aşağı sıxlıqlı lipoproteidlərin də səviyyəsi artır. Beləliklə, aterogen dislipidemiya şiddətlənir.

İR-lə abdominal piylənmə (AP) arasında sıx qarşılıqlı əlaqə mövcuddur. Beləki, AP-də insulindən asılı toxumalar qlukoza mənimsəyə bilmədiyindən kontrinsulyar hormon olan kortizolun sintezi güclənir. Hipotalamo-hipofisar zonanın kortizolun təsirinə olan həssaslığı azalır və nəticədə kompensator hiperkortisizm yaranır. Abdominal PT kortizola yüksək, insulina isə alçaq reseptorlar sıxlığına malikdir. Nəticədə yüksək konsentrasiyada olan YT v. portaya daxil olaraq adipositlərin hipertrofiyasını yaradır və bu səbəbdən onların üzərində insulin reseptorlarının sıxlığı azalır. Bunlar mövcud İR-yi daha da şiddətləndirir.

PT endokrin funksiya malikdir. Toxuma leptin, adipin, adiponektin, rezistin, qrelın və s. kimi hormonlar emal edir. Sırada ən geniş tədqin olunan hormon leptindir. Lipogenez əsasında emal olunan leptin doyma mərkəzinin stimulyatorudur, simpatik sinir sistemi aktivliyinin və qida davranışının tənzimlənməsinin aktiv iştirakçısıdır. MS-da Leptin, İR və Hİ arasında qarşılıqlı əlaqə yaranır. Abdominal piylənmədə hiperleptinemiya səbəbindən hipotalamusda leptinə olan reseptorların həssaslığı azalır və o doyma haqqında siqnalı qəbul edə bilmir. Məhs buna görə piylənmə/MS-da pasient bulimiyadan əziyyət çəkir.

MS-in diaqnostik xüsusiyyətləri sırasında karbohidratlar və lipidlər mübadiləsi göstəricilərinin təyini, AT və EKQ-nin sutkalıq monitorinqi, mikroalbuminuriyanın kəmiyyət baxımından təyini, sidik turşusunun və hemostaz göstəricilərinin qanda səviyyəsi, ExoKQ, qarın boşluğu orqanlarının və ilk növbədə abdominal piy qatının/deposunun və qaraciyərin vəziyyətinin dəqiq qiymətləndirilməsi (qaraciyərin qeyri-akoqol piy xəstəliyi) məqsədilə USM və KT müayinə üsullarının aparılması nəzərdə tutulur.

MS-in vacib diaqnostik meyyarı qismində İR təyini mərkəz mövqe tutur. Bu sırada HOMA-İR və Caro indekslərinin təyini vacib diaqnostik göstəricilər hesab edilir. Bu göstəricilər hesablama yolu ilə təyin edilir HOMA-IR indeksi (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) aşağıdakı düsturla hesablanır:

$$\text{HOMA} = \text{Qlyukoza (mmol/l)} \times \text{İnsulin(mkBv)} / 22.5$$

HOMA-IR İndeksi sağlam insanlarda 2,7 göstəricisini aşmır, gender fərqi yoxdur, 18 yaşdan sonra isə yaşdan da asılı olmur. Yeniyetmə dövründə bu yaş üçün xas olan fizioloji İR səbəbindən bir qədər yüksək olur. HOMA-İR artması ŞD-nin inkişafı etimalından xəbər verir. Digər səbəblər sırasında ateroskleroza, tez-tez piylənmə fonunda yaranan yumurtalıqların polikistozu sindromunu, hestasion ŞD-in (hamilələrin diabeti), endokrin xəstəlikləri (tireotoksikoz, feoxromasitoma), bəzi preparalarının qəbulunu (hormonlar, adrenoblokatorlar, lipidsalıcı preparalar), qaraciyərin xroniki xəstəliklərini, kəskin yoluxucu xəstəlikləri göstərmək olar.

Caro indeksi HOMA ilə eyni olaraq hesablanan göstəricidir:

$$\text{Caro indeksi} = \text{Qlukoza(mmol/l)} / \text{İnsulin(mkBv/ml)}$$

Caro indeksi sağlam insanlarda 0,33 az olmamalıdır. Göstricinin azalması İR-in etibarlı əlaməti hesab olunur.

MS-in differensial diaqnostikası onun tərkib komponentləri ilə müşayət olunan xəstəliklərlə aparılır: arterial hipertenziya, ŞD, Kuşinq sindromu və xəstəliyi,

akromeqaliya, feoxromasitoma və hipotireoz. MS-in klinik mənzərəsinə bənzər hər hansı bir endokrin xəstəliklə differensial diaqnostikası məqsədilə əlavə müayinə üsulları istifadə edilir. Belə ki, böyrəküstü vəzilərin kompyuter tomoqrafiyası (KT) üsulu onların birincili patologiyasını təstiq yaxud inkar etməyə imkan yarada bilər. Hipofizin müayinəsi onun funksional-struktur vəziyyətini qiymətləndirməyə, və vəzin mikro- yaxud makroadenomasının olub olmamasını təyin etməyə imkan yaradır. AH ilə müşayiət edilən feoxromasitomada klinik səciyyərlə yanaşı (təyziqin krizli gedişəti) MS-la differensiasiya məqsədilə paraaortal zonaların KT müayinəsi (xromaffin toxumaların aşkarı) və hormonal statusun təyini də vacibdir.

Kuşinq xəstəliyi üçün hipofizin şişi və böyrəküstü vəzilərin 2-tərəfli hiperplaziyası, sindrom üçün isə birtərəfli zədələnməsi (kortikosteroma, adenokarsinoma) səciyyəvidir.

Differensial diaqnostika məqsədilə həmçinin qanda kortizol, aldosteron, adrenokortikotrop və tireotrop hormonlarının, prolaktinin səviyyələri də qiymətləndirilməlidir. Axırncıların səviyyəsi MS-da əhəmiyyətli dərəcədə artmadığı halda, birincili endokrin patologiyalarda dəfələrlə normadan artıq olur. Aldosteromaya şübhə yarandıqda aldosteron və reninin səviyyələri qiymətləndirilir.

Bunlarla yanaşı, qeyd etmək lazımdır ki, hər zaman piylənmənin üzvü mənşəyini təyin etmək asan olmur. Yalnız 1000 pasiyentdən birində bədən kütləsinin artmasına səbəb olan xəstəlik aşkar edilir. Bununla belə piylənmənin mümkün səbəbinin təyini vacib məsələdir; bu səbəb gələcək müalicə taktikasına əhəmiyyətli dərəcədə təsir göstərən amillərdən ən əsasıdır.

Beləliklə, Dünya üzrə MS və piylənmənin yayılaraq artması müşahidə olunur. Problemi və onun, başda ürək-damar sistemi xəstəlikləri olmaqla, orqanizmin əksər orqan və sistemlərlə əlaqəsini nəzərə alaraq belə xəstələr kontingentinin idarəedilməsi strategiya və taktikasının işlənilib hazırlanması vacib bir məsələ kimi hər zaman praktik həkimlərin gündəmində olmalıdır.

ƏDƏBİYYAT/LİTERATYURA/REFERENCES

1. Lenz M., Richter T., Muhlhauser İ. The morbidity and mortality associated with overweight and obesity in adulthood: a systematic review Dtsch. Arzteib. İnt 2009, vol 106. p.641-648.
2. Fabrini E., Sullivan S., Klein S. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: biochemical, metabolic and clinical implications. Hematology. 2010. №51. p.679-89.
3. Dowman J.K., Tomlinson J. W., Newsome P.N. Systematic review: the diagnosis and stagig of nonalcoholic steatohepatitis. Aliment Pharmacol Ther 2011, №33. p. 525-540.

4. Hultin H., Edfeldt K., Sundbom M., Hellman P. Left-shifted Relation between calcium and Parathyroid Hormone in obesity. J.Clin Endocrin.Metab.2010.№95. p. 3973-3981.
5. Lim J.S., Mietus-Snyder M., Valente A et al. The role of fructose in the patogenezis of NAFLD and the metabolic sindrome.
6. Worachartcheewan A., Schaduangrat N., Prachayasittikul V. et al. Data mining for the identification of metabolic syndrome status.Exli J. 2018.Vol.7.p.72-78.
7. Abdinov E.Ə. Morbid piylənmə və onun determinant olduğu xəstəliklərin patogenezi haqqında müasir fikirlər. Sağlamlıq.2020. № 4.s. 13-21.
8. Resnick H.E. Jones K., Ruotolo G. et al. İnsulin resistance the metabolic sindrome and risk of incident cardiovascular disease in nondiabetic American İndians: The strong Heart Study. Diabetes Care. 2016.Vol.26. p.861-867.
9. Митиченко Е.И., Корпачев В.В., Пута́й И.И. и др. Диагностика и лечение метаболического синдрома, сахарного диабета, предиабета и сердечно-сосудистых заболеваний. В кн.: Конспект эндокринолога: сахарный диабет и метаболический синдром. Донецк 2010. ч.1.80с.
10. Фурсов А.Н., Чернавский С.В., Потехин Н.П., Яковлев В.Н. Эволюция метаболического синдрома: от полиметаболических нарушений к формированию нозологических форм заболеваний. Клин. Медицина 2012. №2. с.70-73.
11. Rubino F., Nathan D.M., Eckel R.H., Schauer P.R. Metabolic Surgery in the Treatment Algorithm for Type 2 Diabetes. A Joint Sfatment bu İnternational Diabetes Organizations. Surg Obes Relat Dis 2016. vol 12 (6). p.1144-1162.

РЕЗЮМЕ

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ: ГИПОТЕЗЫ ПРОИСХОЖДЕНИЯ, МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ, ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ

Фараджева Н.А., Имамалиева У.Х., Исмаилова Н.Р., Нур-Мамедова Г.С.,
Мусаева А.В.

*Азербайджанский Государственный Институт Усовершенствования Врачей им. А. Алиева,
Баку, Азербайджанская Республика*

По всему миру отмечается широкая распространенность и неуклонный рост случаев МС. При этом очевидна взаимосвязь этой патологии со многими системами организма, и в первую очередь, с сердечно-сосудистой. Влияние дисметаболических процессов при МС на возникновение, течение и исход патологических состояний в

организме определяет актуальность проблемы своевременной их коррекции и превенции ожидаемых осложнений.

Ключевые слова: ожирение, метаболический синдром, инсулинорезистентность, жировая ткань.

SUMMARY

METABOLIC SYNDROME: HYPOTHESES OF ORIGIN, MECHANISMS OF DEVELOPMENT, DIAGNOSTIC CRITERIA

**Faradjeva N.A., Imamaliyeva U. Kh., Ismailova N.R., Nur-Mamedova G.S.,
Musayeva A.V.**

Azerbaijan State Advanced Training Institute for Doctors named after A. Aliyev, Baku, Republic of Azerbaijan

Worldwide, there is a widespread and steady increase in cases of metabolic syndrome. At the same time, the relationship of this pathology with many body systems, and first of all, with the cardiovascular system, is obvious. The influence of dysmetabolic processes in MS on the occurrence, course and outcome of pathological conditions in the body determines the relevance of the problem of their timely correction and prevention of expected complication.

Keywords: obesity, metabolic syndrome, insulin resistance, adipose tissue.

Mürsəlova Z.Ş.^{*1}, Quliyev N.C.²

¹K.Fərəcova adına Elmi-Tədqiqat Pediatriya İnstitutu,
Azərbaycan, Bakı

²Tibb Universitetinin uşaq xəstəlikləri kafedrası

BRONX-AĞCIYƏR DİSPLAZİYASI OLAN VAXTINDAN ƏVVƏL YENİDOĞULMUŞLARDA MÜHÜM DİAQNOSTİK BİOMARKERLƏR

Məqalə bronx-ağciyər displaziyası olan vaxtından əvvəl yenidoğulmuşlarda mühüm diaqnostik biomarkerlərinə həsr edilmişdir. Qanda identifikasiya olunmuş əksər biomarkerlər zülal xarakterli olub iltihab, immunitet və oksidləşdirici streslə əlaqəli mollenkullardır. Bu biomarkerlərin spesifiklik, həssaslıq, proqnostik dəyər və xəstəliyin fenotipi, həmçinin təsnifat meyarlarına uyğun olaraq qruplaşdırılması məqsədəuyğundur. Ədəbiyyat məlumatlarının təhlili BAD-ın müayinəsində, ağırlıq dərəcəsinin təyin edilməsində biokimyəvi markerlərin mühüm rolu müəyyən edilmişdir. Aparılan biokimyəvi müayinələr əsasında əsas metabolik dəyişikliklərin müəyyən edilməsi, təyin ediləcək müalicə sxeminin, uşaqların qulluq qaydalarının təyin edilməsi uşaqların həyat göstəricilərinin yüksəldilməsində böyük əhəmiyyət kəsb edir.

Açar sözlər: bronxial-ağciyər displaziyası, yenidoğulmuşlar, biokimyəvi müayinə, turşular, zülallar

Vaxtından əvvəl doğulan uşaqlarda bütün sistem və üzvlərin yetkinsizliyi əsas aparıcı meyledici faktor olub, nəticədə müxtəlif üzv və sistemlərin, o cümlədən tənəffüs sisteminin patologiyalarının formalaşmasına səbəb olur.

1967-ci ilin dekabrında Stenford Universitetinin ordinatoru, rentgenoloq W.H. Northway vaxtından əvvəl yenidoğulmuşlarda bronxial-ağciyər displaziyasının (BAD) ilk tədqiqatlarına əsasən xəstəliyin inkişafını ağciyərlərin süni ventilyasiyasının uzunmüddətli (>150 saat) O₂ (80-100%) istifadəsi ilə əlaqələndirmişdir [1]. Hazırda BAD yenidoğulmuşlar arasında kifayət qədər təhlükəli ağırlaşma olub, yüksək letallıq göstəricisi ilə fərqlənir.

Bunları nəzərə alaraq tərəfimizdən vaxtından əvvəl yenidoğulmuşlarda BAD-ın öyrənilməsində biokimyəvi markerlərin, əsas metabolizm göstəricilərinin öyrənilməsi üzrə araşdırmaların aparılması məqsədəuyğun hesab edilmişdir.

Yüksək informativliyə malik biokimyəvi meyarların öyrənilməsi BAD olan uşaqlar arasında əlilliyin azalmasına və həyat keyfiyyətlərinin yaxşılaşmasına kömək edə bilər. Güman olunur ki, ağciyər strukturlarının anatomik və biokimyəvi yetişməzliyi superoksid anionların zədələyici təsirinə və oksidativ stresin inkişafına, hüceyrəarası sahədə requlyasiya prosesinin pozulmasına zəmin yaradır [2].

Qanda identifikasiya olunmuş əksər biomarkerlər zülal xarakterli olub iltihab, immunitet və oksidləşdirici streslə əlaqəli mollenkullardır. Bu biomarkerlərin spesifiklik, həssaslıq, proqnostik

* zenamursalova@gmail.com

dəyər və xəstəliyin fenotipi, həmçinin təsnifat meyarlarına uyğun olaraq qruplaşdırılması məqsəduyğundur [3].

Qeyd etmək lazımdır ki, qan zərdabında təyin olunan, BAD-ın inkişafının həssas prediktorları hesab olunan biomarkerlər neonatal təcrübədə invazivliyi və götürülən qanın həcmi baxımından məhdud səviyyədə istifadə olunurlar. Bu baxımdan sidikdə təyin olunan biomarkerlərə üstünlük verilir.

Son illər neonatoloji xəstəliklərin fenotipik təsviri prosesində aşağı molekulyar kütləli metabolitlərin öyrənilməsinə böyük əhəmiyyət kəsb edir [4]. Maraqlıdır ki, tədqiqatçılar belə nəticəyə gəlmişlər ki, BAD anadangəlmə xəstəlik olub bətn daxili epigenetik problemlər və genetik faktorlarla əlaqədar formalaşır [5].

BAD olan xəstələrdə sidikdə təyin olunan ən həssas biomarkerlərdən biri β -2-mikroqlobulindir (β -2MG), hansı ki, iltihabi xəstəliklər zamanı HLA sistemi ilə assosiasiya olunur [6].

Son illər ağciyər neyroendokrin hüceyrə sisteminə (PNEC) – tək-tək hüceyrələr və innervasiya olunmuş klasterlər, neyroepitelial cisimlər (NEB), hansı ki, çoxsaylı neuropeptidlər (bonbezin, kalsitonin) sintez edirlər, böyük əhəmiyyət verirlər. Bu ixtisaslaşmış hüceyrələrin sağlam ağciyərdə və ağciyər xəstəlikləri zamanı, o cümlədən BAD – olan uşaqlarda öyrənilməsi zamanı belə nəticəyə gəlinmişdir ki, bu sistem tərəfindən sintez olunan neuropeptidlər BAD zamanı sinir sisteminin zədələnməsinin biomarkeri ola bilər [7].

Beləliklə, sidikdə təyin olunan biomarkerlər digər mayelərdə təyin olunan markerlərlə müqayisədə bir sıra üstünlüklərə malikdirlər: qeyri-invazivlik, yüksək həssaslıq və spesifiklik, zülalların nisbi yüksək stabilliyi, bu üstünlükləri səciyyələndirir.

BAD zamanı ağciyərdə gedən lokal hüceyrə və molekulyar dəyişiklikləri öyrənmək üçün tədqiqat qrupu tərəfindən bronx-alveolyar lavaj mayesində zülal dəyişiklikləri öyrənilmişdir. Müəyyən edilmişdir ki, çox aşağı hestasiya yaşlı (23-25 həftə) körpələrdə anneksin-3-ün səviyyəsi artır, hansı ki, səthi-aktiv A_2 zülallı (SFTP- A_2) ilə sıx əlaqədardır. Bu uşaqlarda həmçinin kalsiumla birləşmiş zülalların, leykositar elastaza inhibitorlarının, hüceyrədaxili xlorid kanallarının və kalsifozin (CAPS) səviyyəsinin azalması qeyd edilmişdir. Sonuncu hüceyrə proliferasiyası və differensiasiyası ilə əlaqədar olub hava-qan-damar baryerində epitelial differensiasiya və inkişafı tənzimləyir. SFTP- A_2 alveolların səthi aktiv maddəsi olan fosfolipidlərin sekresiyasını tənzimləyir. Həm SFTP- A_2 , həm də anneksin-3 fosfolipaz A_2 -nın (PLAZ) inhibitoru olub səthi aktiv maddələrin iltihab və katabolizmində bilavasitə iştirak edirlər. Beləliklə, BAD zamanı ağciyər hüceyrələrdə kalsium ionlarının siqnalizasiyasının pozulması bronx-ağciyər sisteminin disfunksiyasının dərinləşməsinə şərtləndirir [8].

Antioksidant sisteminin (AO) defisiti və aktiv forma oksigenin artıq sintezi döl və yenidoğulanlarda toxuma səviyyəsində ciddi dəyişikliklərin yaranmasına səbəb olur. Dölün antioksidant potensialı böyük yaşlı uşaqlara nisbətən çox aşağıdır. Tədqiqatlar göstərir ki, qlütation – peroksidaza, katalaza superoksidismutaza kimi aktiv forma O_2 -ni (AFO) dağıdan əsas fermentlərin fəallığı dölün bətn daxili inkişafına uyğun artır.

Məlumdur ki, AO sisteminin çatışmazlığı ilə birlikdə aktiv forma O_2 – artıqlığı “oksidant – antioksidant” sisteminə disbalansa və oksidativ stressin inkişafına səbəb olur.

BAD zamanı oksidativ stressin xüsusiyyəti ondan ibarətdir ki, oksigenin aktiv forması ASV zamanı yüksək konsentrasiyada O_2 istifadə etdikdə iltihabi prosesdə iştirak edən hüceyrələrdə sintez olunması ilə yaranır. Vaxtından əvvəl doğulan uşaqlar oksidativ stressə AO-sisteminin nisbi defisiti fonunda aktiv forma O_2 -nin həddən çox olmasına görə daha çox həssasdırlar. AFO-nun ağciyər toxumasını zədələməsi müxtəlif ferment sistemində gedən dəyişikliklər, proteazaların inhibitorlarının inaktivasiyası, surfaktant sintezinin ləngiməsi, LPO-nun inisiasiyası, LPO məhsullarının iltihabi hüceyrələrə birbaşa və dolayısı təsiri ilə əlaqədardır. LPO zamanı lipid membran qatın keçiriciliyini artırır ki, bu zaman mitoxondridə oksidləşmə və fosforlaşma arasındakı əlaqənin kəsilməsi, hüceyrədə enerji aclığının inkişafı və ölümü baş verir, membranın baryer xüsusiyyəti itir. AFO infeksiya və barotravma ilə bərabər leykositləri aktivləşdirir, nəticədə ağciyər toxumasının destruksiyası qeyri-normal reparasiyasına səbəb olur. Həmçinin AFO ağciyər damarlarının reaktivliyini dəyişir, ağciyərdaxili şuntların güclənməsinə və ağciyər tənəffüs funksiyasının pozulmasına səbəb olur [9].

Bütün yuxarıda göstərilənlər, oksidativ stressin ağciyər toxumasının zədələnməsinə səbəb olan mexanizmlərin olduğunu göstərir. Klinik olaraq bronxospazm və vazokonstriksiya, tənəffüs yollarında selik ifrazının artması ilə müşahidə olunur.

Məlumdur ki, ağciyərdə infeksiyon və qeyri-infeksiyon patologiyaların genezində plazma və hüceyrə proteinaz aktivliyi, onların inhibitorlarla balansı mühüm rol oynayır, hansı ki, bu proseslər orqanizmin infeksiya əleyhinə müdafiəsini təşkil edir.

Kəskin və xroniki bronx-ağciyər xəstəliklərinin inkişafında proteolitik fermentlər arasında NE mühüm yer tutur, sonuncu ağciyər zülal strukturlarını (elastin, kollagen) dağıdan proteolitik xüsusiyyətə malikdir. Qanda və bronxalveolyar mayədə NE konsentrasiyasının artması pnevmoniya, KRX, bronxit, RDS, BAD zamanı qeyd edilir. Yenidə doğulmuş uşaqlarda qabarıq proteoliz üzvi üçün bir sıra qeyri-qənaətbəxş halların və xroniki patologiyaların formalaşması ilə nəticələnə bilər.

Ağciyərin kəskin zədələnmələrinin patogenezi təşkil edən ən mühüm həlqələrdən biri NE-nin respirator zonada artması zamanı surfaktantın alveol mənfəzində tükənməsidir. Bəzi müəlliflər BAD-ın formalaşmasında ağciyərin elastaza inhibitor sistemində disbalansın yaranmasını təsdiq edirlər; hiperproteolizin əsas səbəbi α -1-proteinaza inhibitorunun çatışmazlığıdır. α -1 proteinaz inhibitorunun çatışmazlığı genetik səbəblə yanaşı, kimyəvi və bioloji oksidantların inaktivasiyası zamanı qeyd edilir.

NE epitel hüceyrələrinə toksiki təsir edərək onları zədələyir, normal müdafiə reaksiyalarını (mukosiliar klirrens) pozur, komplement və immunoqlobulini dağıdır. Bununla yanaşı, NE, ola bilər ki, İL-8-in ekspressiyası və İL-8-in respirator epitelial hüceyrələrə təsirini induksiya edən əsas siqnaldir; belə ki, İL-8 mukovissidozlu xəstələrin tənəffüs yolu sekretində tapılmış və neytrofillərin miqdarının lokal artması ilə müşahidə olunmuşdur. Ağciyərin reparasiyası epitelin böyümə prosesi və ağciyərin normal funksiyasının bərpası ilə interstisial fibroblastları fibroza aparan hiperproduksiya arasında gedən rəqabət kimi qəbul edilir. Bu proseslər arasında balans sitokinlər və böyümə faktoru (BF) ilə tənzimlənir. BF çoxlu hüceyrələr, makrofaqlar, o cümlədən, alveolyar makrofaqlar, limfositlər, trombositlər, endotelial hüceyrələrdə sintez olunan molekullardır. BF fibroblastlarda DNT sintezinə, qan damarlarına və epitelial hüceyrələrə təsir edərək hüceyrələrdə proliferasiya və differensiasiyanı idarə edir.

Beləliklə, təqdim olunan ədəbiyyat məlumatlarının təhlil olunması ilə belə nəticəyə gəlmək olar ki, oksidant və antioksidant sistemi, pro- və antiinflamator sitokinlərin balansı, neytrofil elastazanın fəallığı südəmər yaşlı uşaqlarda kifayət qədər öyrənilmişdir. Ağciyərlərin xroniki patologiyalarının formalaşması, diaqnostikası, ağırlıq dərəcəsinin qiymətləndirilməsi və proqnozlaşdırılması üçün bu göstəricilərin tədqiqi aktualdır.

BAD-ın reallaşmasında persistəedici iltihabi proses mühüm yer tutur. İltihabi prosesə çoxsaylı antigendaşyıcı və immunsəlahiyyətli hüceyrələrin öz aralarında olan qarşılıqlı təsiri kimi baxaraq, onların ağciyərin zədələnməsindəki iştirakın təması və ya müxtəlif mediatorların – sitokin və hemokinlərin köməyi ilə baş verən proseslə izah etmək olar. Həmcinin, birləşdirici toxuma ilə, endotel və alveolositlərlə olan əlaqə, müxtəlif sitokinlərlə metalloproteinazalar (MMP-2) arasındakı nisbət ağciyərin zədələnmə dərəcəsinin qiymətləndirilməsində əhəmiyyət kəsb edir və fibrozun qeyri-düz markeri hesab edilir [8].

BAD-lı uşaqlarda alveolyar mayədə zülal profilinin analizi zamanı MMP₃ fraqmenti təyin olunmuş və onunla BAD-ın inkişafı arasında korrelyasiya müəyyən edilmişdir. MMP₃ və ya stromelizin-1 ağciyərdə epitelial hüceyrələrdə və alveolyar makrofaqlarda ekstrasellülar matriks sintez olur və birləşdirici toxumanın bir çox komponentləri, o cümlədən, proteoqlikanlar, III, IV, IX, XI – kollagen tiplərini, laminin və fibronektonin deqradasiyasını kataliz edir. Bununla yanaşı, digər MMP₅-lərin MMP-1, MMP-8, MMP-9-un proteolitik aktivləşməsində iştirak edir. MMP-3 ekstrasellülar matriksin deqradasiyasına, prokollagenaza-1-in aktivləşməsinə təsir edir. Hüceyrə-hüceyrə təması həmçinin MMP₃ təsirinə epitelial hüceyrələr arasında yerləşən E-kadqezin zülalının parçalanması yolu ilə məruz qalır ki, bu da alveolyar – kapilyar baryerin tamlığının saxlanması üçün vacibdir [9].

Nəzərə alsaq ki, IV tip kollagen, həmçinin laminin bazal membranın əsasını təşkil edir və MMP₃-ün sintezinin artması nəticəsində deqradasiyaya uğrayır, alveolyar-kapilyar baryerin tamlığının pozulması nəticəsində ağciyər toxumasında fibrozun inkişaf ehtimalı artır. Alveolyar-kapilyar baryerin tamlığının bərpası həmçinin bütöv bazal membranın olmasını tələb edir, hansı ki, hüceyrələrin adqeziya və aqreqasiyası üçün platforma rolunu oynayır [10].

Beləliklə, ədəbiyyat məlumatlarının təhlili BAD-ın müayinəsində, ağırlıq dərəcəsinin təyin edilməsində biokimyəvi markerlərin mühüm rolu müəyyən edilmişdir. Aparılan biokimyəvi müayinələr əsasında əsas metabolik dəyişikliklərin müəyyən edilməsi, təyin ediləcək müalicə sxeminin, uşaqların qulluq qaydalarının təyin edilməsi uşaqların həyat göstəricilərinin yüksəldilməsində böyük əhəmiyyət kəsb edir.

ƏDƏBİYYAT/ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Jensen E.A. et al. Contributions of the NICHD Neonatal Research Network to the Diagnosis, Prevention, and Treatment of Bronchopulmonary Dysplasia. In: Seminars in Perinatology. WB Saunders, 2022. p. 151638.

2. Панченко А.С., Гаймоленко И.Н., Игнатьева А.В. Факторы риска и иммунобиохимические маркеры формирования бронхолегочной дисплазии у детей // Дальневосточный медицинский журнал 2014, 2: 46-48.

3. Wang K. et al. A comparison of KL-6 and Clara cell protein as markers for predicting bronchopulmonary dysplasia in preterm infants // *Disease Markers*, 2014, 2014
4. Tian C., Fu J., Li D. Molecular Mechanism of Caffeine in Preventing Bronchopulmonary Dysplasia in Premature Infants // *Frontiers in Pediatrics*, 2022, 990
5. Lukianenko N., Kens O., Nurgaliyeva Z. et al. Finding a molecular genetic marker for the incidence of recurrent episodes of acute obstructive bronchitis in children // *Journal of Medicine and Life*, 2021, 14(5), 695.
6. Rocha G., Proença E., Areias A. et al. HLA and bronchopulmonary dysplasia susceptibility: a pilot study // *Dis Markers*. 2011;31(4):199-203.
7. Laughon M., Bose C., Moya F. et al. A pilot randomized, controlled trial of later treatment with a peptide-containing, synthetic surfactant for the prevention of bronchopulmonary dysplasia // *Pediatrics*. 2009;123(1):89–96.
8. Garratt L.W., Sutanto E.N., Ling K.-M. et al. Matrix metalloproteinase activation by free neutrophil elastase contributes to bronchiectasis progression in early cystic fibrosis // *European Respiratory Journal*, 2015, 46(2), 384-394
9. Yang M., Chen B.L., Huang J.B. et al. Angiogenesis-related genes may be a more important factor than matrix metalloproteinases in bronchopulmonary dysplasia development // *Oncotarget*, 2017, 8.12: 18670.
10. Zhang S., Wang D., Yan Z. Increasing of matrix metalloproteinase 3 in bovine endometritis // *Theriogenology*. 2021;175:83-88

РЕЗЮМЕ

ВАЖНЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ БИОМАРКЕРЫ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ С БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ

Мурселова З.Ш., Гулиев Н.Дж.

Научно-исследовательский педиатрический

институт им. К. Фараджовой, Азербайджан, Баку

Азербайджанский медицинский Университет, кафедра детских болезней

Большинство биомаркеров, идентифицированных в крови, представляют собой белки и молекулы, связанные с воспалением, иммунитетом и окислительным стрессом. Эти биомаркеры целесообразно сгруппировать по специфичности, чувствительности, прогностической ценности и фенотипу заболевания, а также по критериям классификации. Анализ литературных данных выявил важную роль биохимических маркеров в обследовании БАД и определении степени тяжести. Большое значение в улучшении жизненных показателей детей имеет определение основных метаболических изменений на основании данных биохимических исследований, определение схемы назначаемого лечения, определение правил ухода за детьми.

Ключевые слова: бронхолегочная дисплазия, новорожденные, биохимические исследования, кислоты, белки

SUMMARY

**IMPORTANT DIAGNOSTIC BIOMARKERS IN PRETERM INFANTS WITH
BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA**

Murselova Z.Sh. Guliyev N.J.

*Research Pediatric Institute. K. Faradzova, Azerbaijan, Baku,
Azerbaijan Medical University department of Children Diseases*

Most of the biomarkers identified in the blood are proteins and molecules associated with inflammation, immunity, and oxidative stress. It is reasonable to group these biomarkers according to specificity, sensitivity, prognostic value and disease phenotype, as well as classification criteria. An analysis of the literature data revealed the important role of biochemical markers in the examination of dietary supplements and in determining the severity. Of great importance in improving the vital signs of children is the determination of the main metabolic changes based on the data of biochemical studies, the determination of the prescribed treatment regimen, and the determination of the rules for caring for children.

Key words: bronchopulmonary dysplasia, newborns, biochemical research, acids, proteins

ORİJİNAL MƏQALƏLƏR

Mütəlibova N.F.^{1*}, Quliyeva M.Z.².

¹Ə.Əliyev adına Azərbaycan Dövlət Həkimləri Təkmilləşdirmə İnstitutu, Mikrobiologiya və epidemiologiya kafedrası, Bakı, Azərbaycan,

²Azərbaycan Respublikası Təhsil nazirliyi Xəzər Universiteti, Bakı, Azərbaycan

UŞAQLARDAN AYRILMIŞ ANTİBİOTİKLƏRƏ REZİSTENT VƏ HƏSSAS BAKTERİYALARIN BİOKİMYƏVİ XÜSUSİYYƏTLƏRİNİN ÖYRƏNİLMƏSİ

Hazırkı tədqiqatda müxtəlif xəstələrdən ayrılmış nümunələrdə aşkarlanmış bakteriyaların antibiotiklərə qarşı rezistentliyi təyin edilmişdir. Antibiotiklərə həssas və rezistent bakteriyaların biokimyəvi xüsusiyyətləri aşkarlanmış və müqayisə edilmişdir. Nəticədə rezistent bakterial ştamların bəzi biokimyəvi xüsusiyyətlərinin həssas ştamlarla müqayisədə daha aktiv olması qeyd edilmişdir. Alınmış nəticələr bakteriyalarda rezistentlik mexanizmi ilə biokimyəvi xüsusiyyətlər arasında olan müəyyən əlaqə barəsində hipotezanın formalaşması üçün zəmin yaradır.

Açar sözlər: biokimyəvi xüsusiyyətlər, bakteriyaların antibiotiklərə qarşı rezistentliyi

Ümumdünya Səhiyyə Təşkilatının məlumatına görə, çoxsaylı dərmanlara davamlı bakteriyaların törətdiyi infeksiyalar hər il 700 000 insanın ölümünə səbəb olur ki, bunun da təxminən 200 000-ni yeni doğulmuş körpələr təşkil edir. Avropada uşaqlarda polirezistent bakteriyaların törətdiyi infeksiyalar ümumi halların 30%-ni təşkil edir. Yaxın Şərqi bölgəsində reanimasiya şöbələrinə yerləşdirilən sepsisli yeni doğulmuş uşaqların 90%-də rezistent bakteriyalar aşkar edilmişdir [1-3]; Cənub-Şərqi Asiyanın bəzi ərazilərində uşaqların 83%-də birinci sıra antibiotiklərinə qarşı davamlı *E.coli* aşkar edilmişdir [4]; Sub-Sahara Afrikasında neonatal sepsis və meningit hadisələrinin törətdicisi 66%-də antibiotikorezistent bakteriyaların olması təsbit edilmişdir [5].

* nigar73mutalibova@yahoo.com

Antibiotiklərə rezistent ştamların həssas ştamlardan digər xüsusiyyətləri ilə fərqlənməsi məsələsi də gündəmdə olan bir aspektdir. Bir sıra alimlər bakteriyaların antibiotiklərə qarşı rezistentlik qazanması məsələsinə onların stress şəraitində yaşaması ilə əlaqələndirir və həmin vəziyyətdə mikroorqanizmlərin xüsusiyyətlərinin dəyişilməsinin qazanılmış rezistentliklə də bir korrelyasiyanın olmasını sübut edir.

Bir sıra alimlər tərəfindən aparılmış elmi tədqiqatlar onu göstərir ki, müxtəlif siniflərə aid olan bakterial fermentlərin rezistentliyin formalaşmasında rolu böyükdür [6,7]. Məlumdur ki, bakterial hüceyrənin struktur elementlərinin sintezinə cavabdeh olan fermentlərlə yanaşı rezistentliyin formalaşmasında metabolik prosesləri katalizə edən fermentlər də iştirak edir [9,10].

Məqsəd. Hazırkı tədqiqatda Bonadea hospitalında 6 yaşadək uşaqlardan ayrılmış rezistent və həssas bakterial ştamların bəzi biokimyəvi xüsusiyyətləri öyrənilmişdir.

Material və metodlar. 2022-ci ilin dekabrından 2023-cü ilin fevral ayına kimi 14 uşaq Bonadea hospitalında bakterioloji müayinə olunmuşdur. Törədicilərin identifikasiyası avtomatlaşdırılmış mikrobioloji analizator Vitek2 və kütlə spektrometriya mikrobioloji identifikasiya sistemi Vitek Ms ilə aparılmışdır. Biokimyəvi xassələr API testlərin vasitəsilə təyin edilmişdir.

Nəticələr və onların müzakirəsi. Müayinə olunmuş xəstələrin 3-də aşağıda qeyd edilən bütün antibiotiklərə davamlı *Klebsiella pneumonia* (qanda), *Serratia marcescens* (qanda), *Acinetobacter baumannii* (bronxoalveolyar aspiratda) mikroorqanizmi aşkarlanmışdır.

Amikacin	Imipenem
Amoxicillin/Clavulanic Acid	Ertapenem
Ampicillin	Levofloxacin
Cefepime	Meropenem
Cefixime	Piperacillin
Ceftazidime	Piperacillin/Tazobactam
Ceftriaxone	Colistin
Cefuroxime	Gentamicin
Cefuroxime Axetil	
Ciprofloxacin	

Digər 9 xəstədə müxtəlif antibiotiklərə qarşı müxtəlif dərəcəli həssalığı olan *Kl. pneumonia*, *E.coli*, *Ps.aeuriginosa*, *S.enterica*, *St.hominis* aşkarlanmışdır. Belə ki, yuxarıda qeyd olunan antibiotiklərə rezistentlik göstərən *Kl. pneumonia* və *E.coli* ştamlarının katalaza aktivliyi dərəcəsi həssas bakteriyalara nisbətən daha çoxdur. İki uşaqda (4 və 6 yaşında)

aşkarlanmış *Enterococcus faecalis* и *E.coli* bütün antibiotiklərə yüksək həssaslıq göstərmişdir.

Cədvəl 1. Rezistent ştamların biokimyəvi xüsusiyyətləri

Bakteriyanın növü	katalaza	H ₂ S	ureaza	indol	qlükoza	mannoza	sorbitol	arabinoza
<i>K.pneumoniae</i>	+	-	+	-	+	+	+	+
<i>K.pneumoniae</i>	+	-	+	-	+	+	+	+
<i>K.pneumoniae</i>	+	-	+	-	+	+	+	+
<i>P.aeruginosa</i>	+	-	+	-	+	+	+	+
<i>S.marrescens</i>	+	-	+	-	+	+	+	-
<i>E.coli</i>	+	-	-	+	+	-	+	+
<i>A.baumannii</i>	+	-	-	-	-	-	-	-
<i>S.enterica</i>	+	-	-	-	+	+	+	+
<i>E.coli</i>	+	-	-	+	+	-	+	+
<i>E.coli</i>	+	-	-	+	+	-	+	+

Tədqiqatda aşkarlanmış rezistent bakteriyalar ÜST-ün 2017-ci ildə dərc etdiyi insan orqanizmi üçün təhlükəli hesab edilən rezistent bakteriyalar siyahısında əks olunmuş növlərə aid olmuşdur [11].

Tədqiq edilən *E.coli* bakteriyasının bütün rezistent ştamlarında katalaza fermenti aşkarlanmışdır (cədv.1).

Qlükoza, mannoza, sorbitol və arabinoza fermentlərinin aktivliyi tədqiq olunan ştamlarda növ xüsusiyyətlərinə müvafiq idi (cədv.2).

Cədvəl 2. Qeyri-rezistent ştamların biokimyəvi xüsusiyyətləri

Bakteriyanın növü	katalaza	H ₂ S	ureaza	indol	qlükoza	mannoza	sorbitol	arabinoza
<i>E.coli</i>	+	-	-	-	+	+	+	+
<i>E.faecalis</i>	-	-	-	-	+	+	+	-
<i>St.hominis</i>	+	+	+	-	+	-	-	-
<i>K.pneumoniae</i>	+	-	+	-	+	+	+	-

Məlumdur ki, antibiotiklərin bakteriyalara təsiri onlarda stress şəraitinin formalaşması və buna müvafiq olaraq bakteriyalarda adaptiv proseslərin formalaşmasını stimullaşdırır.

Bir sıra alimlərin apardığı araşdırmalar onu göstərmişdir ki, stress vəziyyətində bakteriyaların biokimyəvi xüsusiyyətlərində müəyyən dəyişikliklər baş verir [12,13].

Antibiotiklərin təsirinə məruz qalan bakteriyalarda da stress şəraitinə uyğun olaraq funksional dəyişikliklər qeyd olunur. Stress vəziyyətində olan, xüsusilə oksigenin aktiv formalarına məruz qalan bakteriyalarda katalaza aktivliyinin artması müşahidə olunur [14,15]. Apardığımız tədqiqatda antibiotiklərə davamlı bakteriyalar (*E.coli* və *Kl. pneumonia*) daha yüksək biokimyəvi aktivlik (katalaza aktivliyi) göstərmişdir (cəđ.1). Qeyri-rezistent *E.coli* ştamlarında isə bu növə xas olan indol əmələ gətirmə xüsusiyyəti qeyd olunmamışdır (cəđ.2).

Müəyyən bakterial növ üçün tipik olan biokimyəvi xüsusiyyətlərin dəyişilməsi müxtəlif amillərin təsirindən baş verən populyasiya daxilində gedən yenidənqurma mexanizmlər ilə izah olunur [13].

Beləliklə, hazırki tədqiqatın nəticəsində rezistent ştamların bəzi biokimyəvi xüsusiyyətlərinin həssas ştamlarla müqayisədə daha aktiv olması qeyd edilmişdir və bunun antibiotikorezistentliyin formalaşması mexanizmi ilə əlaqəsinin mövcudluğu haqqında müəyyən mülahizənin irəli sürülməsi üçün zəmin yaradır.

Bu hipotezin etibarlılığının isbatı daha geniş tədqiqatların aparılmasını tələb edir.

ƏDƏBİYYAT/ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Wellcome Trust, UK Government. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations (The Review on Antimicrobial Resistance). 2016
2. Naylor N.R., Atun R., Zhu N., Kulasabanathan K., Silva S., Chatterjee A., Knight G.M., Robotham J.V. Estimating the burden of antimicrobial resistance: A systematic literature review. *Antimicrob. Resist. Infect. Control.* 2018;7:58
3. Бабяк А.С., Полина А.В. Резистентность микроорганизмов к противомикробным препаратам // Международный студенческий научный вестник. 2017. - № 6
4. Luyt C.E., Bréchet N., Trouillet J.L., Chastre J. Antibiotic stewardship in the intensive care unit. *Crit. Care.* 2014;18:480
5. Okomo U., Akpalu E.N.K., Le Doare K., Roca A., Cousens S., Jarde A., Sharland M., Kampmann B., Lawn J.E. Aetiology of invasive bacterial infection and antimicrobial resistance in neonates in sub-Saharan Africa: A systematic review and meta-analysis in line with the STROBE-NI reporting guidelines. *Lancet Infect. Dis.* 2019;19:1219–1234
6. Roberts A.A., Sharma S.V., Strankman A.W., Duran S.R., Rawat M., Hamilton C.J. // *Biochem. J.* 2013. V. 451. № 1.P. 69–79.
7. Hawkey PM, Jones AM. The changing epidemiology of resistance. *J antimicrob Chemother.* 2009; 64 Suppl 1: i3-10. doi: 10.1093/jac/dkp256.

8. Анганова Е.В., Ветохина А.В., Распопина Л.А., Кичигина Е.Л., Савилов Е.Д. Состояние антибиотикорезистентности *Klebsiella pneumoniae* // Журнал Микробиология. 2017. №5. С. 70-77
9. Егоров А. М., Уляшова М. М., Рубцова М. Ю. Бактериальные ферменты и резистентность к антибиотикам. Acta Naturae. Том 10 № 4 (39) 2018, с. 33-48
10. Tassoni R, van der Aart LT, Ubbink M, et al. Structural and functional characterization of the alanine racemase from *Streptomyces coelicolor* A3(2). Biochem Biophys res Commun. 2017; 483(1):122-128. doi: 10.1016/j.bbrc.2016.12.183.
11. <https://www.who.int/ru/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>
12. Hernandez, K. Hydrogen Peroxide in Biocatalysis. A Dangerous Liaison.[Electronic source] / K. Hernandez [et. al] // Current Organic Chemistry, 2012; V. 16.
13. Srinivas T.N.R., Nageswara Rao S.S.S., Vishnu V.R.P., Pratibha M.S., Sailaja B., Kavya B., Hara K.K., Begum Z., Singh S. M., Shivaji S. Bacterial diversity and bioprospecting for cold-active lipases, amylases and proteases, from culturable bacteria of Kongsfjorden and Ny-Alesund, Svalbard, Arctic. // Current Microbiology, 2009; V. 39, № 5: p. 537-547.
14. Antunes F. Estimation of H₂O₂ gradients across biomembranes / F.Antunes, E.Cadenas// FEBS Lett, 2000; V. 475: p. 121–126.
15. Гоголева О.А., Немцева Н.В., Бухарин О.В. Каталазная активность углеводородокисляющих бактерий. Прикладная биохимия и микробиология, 2012, том 48, № 6, с. 612–617

РЕЗЮМЕ

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ БИОХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНЫХ И НЕРЕЗИСТЕНТНЫХ БАКТЕРИЙ, ВЫДЕЛЕННЫХ У ДЕТЕЙ.

Муталибова Н.Ф., Гулиева М.З.

Азербайджанский Государственный Институт Усовершенствования Врачей им. А.Алиева, кафедра микробиологии и эпидемиологии, Баку, Азербайджан
Министерство образования Азербайджанской Республики, Университет Хазар,
Баку, Азербайджан

В статье представлены результаты исследования антибиотикорезистентности бактерий, выделенных от разных больных. Было проведено сравнительное изучение биохимических свойств резистентных и нерезистентных бактерий. Полученные

результаты свидетельствуют об активности отдельных биохимических свойств резистентных бактерий, что дает возможность формирования гипотезы о возможной связи между механизмом антибиотикорезистентности и биохимическими особенностями бактерий.

Ключевые слова: биохимические свойства, антибиотикорезистентность бактерий

SUMMARY

COMPARATIVE STUDY OF THE BIOCHEMICAL PROPERTIES OF ANTIBIOTIC-RESISTANT AND NON-RESISTANT BACTERIA ISOLATED FROM CHILDREN

Mutalibova N.F., Guliyeva M.Z.

Azerbaijan State Medical Training Institute named after A. Aliyev, Department of Microbiology and Epidemiology, Baku, Azerbaijan,
Ministry of Education of the Republic of Azerbaijan, Khazar University,
Baku, Azerbaijan

The article presents the results of a study of the antibiotic resistance of bacteria isolated from different patients. A comparative study of the biochemical properties of resistant and non-resistant bacteria was carried out. The results obtained indicate the activity of certain biochemical properties of resistant bacteria, which makes it possible to formulate a hypothesis about a possible relationship between the mechanism of antibiotic resistance and the biochemical characteristics of bacteria.

Key words: biochemical properties, antibiotic resistance of bacteria

MƏLUMAT

Abdullayeva A.A.*, Ağayev A.R., Axundova Ü.Y.

Ə.Əliyev adına Azərbaycan Dövlət Həkimləri Təkmilləşdirmə İnstitutu,
Azərbaycan, Bakı

İKİNCİ DƏRƏCƏLİ DƏRMAN KİMİ SULFONİLURİYA TÖRƏMƏLƏRİ İLƏ TIP 2 DİABETDƏ ÜRƏK-DAMAR TƏHLÜKƏSİZLİYİ

Scottish Care Information-Diabetes Milli Reyestrindən əldə edilən məlumatlardan istifadə edərək, bu retrospektiv kohort tədqiqatı DDP4İ və ya TZD istifadə edildiyi zamanla müqayisədə sulfoniluriya preparatlarının ikinci sıra agent kimi istifadə edildiyi Tip 2 diabetli xəstələrdə ürək-damar riskini qiymətləndirdi. Düzəliş edilmiş modellərdə, DDP4İ və ya TZD istifadəsi ilə müqayisədə sulfoniluriya preparatlarının istifadəsi ilə bütün səbəblərdən ölüm (HR, 1.03) və ya ƏMÜH (HR, 1.00) riski artmamışdır.

Son məlumatlara uyğun olaraq, sulfoniluriyalar tip 2 diabet üçün təhlükəsiz ikinci sıra agent ola bilər. Shanzay Haider, MD

Metformin monoterapiyadan sonra ikinci sıra müalicəsi kimi sulfoniluriyaların ürək-damar təhlükəsizliyi məlum deyil. Vanq Et Al (2023) tərəfindən aparılan bu müşahidə araşdırması Şotlandiyanın "Care Information-Diabetes" milli qeydiyyatından əldə edilən məlumatlardan istifadə edərək bu suala cavab verdi. Tədqiqat koqortasına tip2 şəkərli diabetli xəstələr daxil idi. Onlar 2010-2017-ci illər ərzində metformin monoterapiyası altında hədəf qlisemik səviyyəyə çata bilmədilər və sulfoniluriya və ya müqayisə qrupu (DPP4i və ya TZD) ilə ikinci sıra müalicəyə başladılar..DPP4i və ya TZD ilə sulfoniluriya törəmələrini müqayisə edən ƏMÜDH riski bir neçə kovariasiya üçün düzəliş edilmiş təhlükə nisbətindən (TN) hesablanmışdır.

Kohort 3 ildən çox davam edən median təqibi olan 31,460 xəstədən ibarət idi. DPP-4i və ya TZD ilə müqayisədə sulfoniluriyalar ƏMÜDH (TN, 1.00; 95% CI: 0.91-1.09) və ya

* aynur.kerimova92@mail.ru

bütün səbəblərdən ölüm (TN, 1.03; 95% CI: 0.94-1.13) riskinin artması ilə əlaqəli deyildi. Fərdi ƏMÜDH son nöqtələri üçün nəticələr oxşar idi.

Sulfoniluriya preparatlarının ürək-damar təhlükəsizliyi 1970-ci ildə UGDP sınağı dərc edildikdən sonra müzakirə olunur. Sonrakı müşahidə tədqiqatları ardıcıl olaraq birinci sıra müalicə kimi sulfoniluriyalar ilə ürək-damar risklərinin artdığını göstərmişdir, lakin tapıntılar ikinci sıra müalicə kimi sulfoniluriya ilə daha az uyğun gəlir, ehtimal ki, tənzimləyicinin seçimindən asılıdır. Hazırkı araşdırma, son zamanlarda dərc edilmiş sınaqların (CAROLINA, TOSCA.IT) nəticələrinə uyğun olaraq, DPP-4i və TZD-lərlə müqayisədə ikinci sıra sulfoniluriyaların ürək-damar təhlükəsizliyini dəstəkləyir.

Məqsəd: Bütün xalq tədqiqatında səbəb-nəticə çıxarmaq üçün möhkəm metodologiya-yanın inkişafı vasitəsilə dipeptidilpeptidaz-4 inhibitorları (DPP4i) və tiazolidinedionlar (TZD) ilə müqayisədə sulfoniluriya törəmələri (SU) üçün real dünyada ürək-damar (CV) təhlükəsizliyini qiymətləndirmək.

Tədqiqat layihəsi və metodları: 31 dekabr 2017-ci il tarixindən əvvəl Şotlandiyada tip2 diabet diaqnozu qoyulmuş, metformin monoterapiyasına baxmayaraq HbA1c 48 mmol/mol-a çata bilməyən və 1 yanvar 2010-cu il tarixində və ya ondan sonra ikinci sıra farmakoterapiyaya (SU/DPP4i/TZD) başlanmış insanlar da daxil olmaqla kohort tədqiqatı aparılmışdır. İlkən nəticə miokard infarktı, işemik insult, ürək çatışmazlığı və CV-dən ölüm üçün xəstəxanaya yerləşdirmə də daxil olmaqla birləşmiş əsas mənfi ürək-damar hadisələri (ƏMÜH) olmuşdur. İkincili nəticələr hər bir fərdi son nöqtə və bütün səbəblərdən ölüm idi. Çoxdəyişənli Cox proporsional təhlükələrin reqressiyası və instrumental dəyişən (İD) yanaşması təsadüfi nəzarət sınaqında təsadüfiləşdirmə prosesinə bənzər şəkildə qarışıqlığa nəzarət etmək üçün istifadə edilmişdir.

Nəticələr: Nəticələrimiz qlükozanı azaltmaq üçün ikinci sıra SU-nun CV riskini və ya bütün səbəblərdən ölüm riskini artırma bilməyəcəyini başa düşməyə kömək edir. Güclü effektivliyini, mikrovaskulyar faydalarını, xərc effektivliyini və geniş istifadəsini nəzərə alaraq, bu tədqiqat SU-nun qlobal diabet müalicəsi portfelinin bir hissəsi olaraq qalmasını dəstəkləyir.

ƏDƏBİYYAT/ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

Antonios Douros, MD, PhD *Diabetes Care* 2023;46(5):967–977/[https:// doi.org/10.2337/dc.22-1238](https://doi.org/10.2337/dc.22-1238) PubMed:36944118

Rəsulova N.N.,* Süleymanlı Z.M., Ağayeva Z.M., Rüstəmli M.R.
Ə.Əliyev adına Azərbaycan Dövlət Həkimləri Təkmilləşdirmə İnstitutu,
Azərbaycan, Bakı

İNSULİN POMPASI İSTİFADƏ EDƏN TİP I DIABETLİ QADINLARIN YENİDOĞULMUŞLARINDA ANADANGƏLMƏ ANOMALİYALAR

Məqsəd: İnsulin pompası vasitəsilə davamedən dərialtı insulin infuziyası gündəlik çoxsaylı insulin inyeksiyası (MDİ) ilə müqayisədə optimal qlikemik kontrolun əldə olunmasında daha əlverişlidir. Buna baxmayaraq, pompa müalicəsinin anadangəlmə anomaliya və perinatal ölüm aspektindən hamiləlik nəticələrinə müsbət təsir edib etmədiyi məlum deyil. Hazırki məqsəd pompa və ya çoxsaylı insulin inyeksiyası ilə müalicə olunan şəkərli diabet (ŞD) tip I hamilə qadınlarda anomaliya, perinatal və neonatal anomaliya riskini dəyərləndirməkdir.

Üsullar: Biz pompa (n=750) və ya çoxsaylı insulin inyeksiyası (n=1338) ilə müalicə olunan ŞD tip I 2088 hamilə qadınlardan ibarət çoxmillətli qrupun ikincili analizini apardıq. Anadangəlmə anomaliyalar, neonatal və perinatal ölüdoğulan fərdlər üçün logistik reqressiya vasitəsilə verilmiş məlumatlara əsasən hesablama apardıq.

Nəticələr: Qeydiyyat zamanı (hest.həftəsi 8; 95% CI 4, 14) pompa istifadəçilərində gündəlik insulin inyeksiyası istifadə edənlərlə müqayisədə daha yüksək təhsil səviyyəsi (bakalavr: 37.3% vs 25.1%; $p < 0.001$) və daha yaxşı glikemik nəzarət (ortalama HbA_{1c} : 51 ± 10 mmol/mol [$6.8 \pm 0.9\%$] vs 54 ± 14 mmol/mol [$7.1 \pm 1.3\%$], $p < 0.001$) olmuşdur. Bundan əlavə pompa istifadəçilərinin böyük bir hissəsində gündəlik insulin inyeksiyası istifadə edənlərlə müqayisədə 75 mmol/mol dan (9%) (97.6% vs 91.9%, $p < 0.001$), daha aşağı HbA_{1c} səviyyəsi olduğu və daha tez-tez fol turşusu qəbul etdikləri (86.3% vs 74.8%; $p < 0.001$) bildirilmişdir. Bütün klinik əhəmiyyət kəsb edən hallar qarşılaşdırıldı və pompa istifadəçilərinin HbA_{1c} səviyyələrinin daha aşağı olduğu aydın oldu. Ən azı bir qüsuru olan döllərin nisbəti pompa istifadəçilərində 13,5%, MDİ istifadəçilərində 11,2% təşkil etmişdir (ilkin OR 1,23; 95% CI 0,94, 1,61; $p = 0,13$; meyli balı ilə uyğunlaşdırılmış (tənzimlənmiş) OR 1,11% CI; 0,81, 1,52; $p = 0,52$). Ən azı bir əsas qüsuru olan döllərin nisbəti pompa istifadəçilərində 2,8%, MDİ istifadəçilərində isə 3,1% olmuşdur (ilkin OR 0,89; 95% CI 0,52, 1,51; $p = 0,66$; düzəliş edilmiş OR 0,78; 95% CI 0,42; $p = 0,43$) və bir və ya daha çox kiçik malformasiya daşıyan döllərin nisbəti (lakin əsas qüsurları yoxdur) 10,7%-ə qarşı 8,1% (ilkin OR 1,36; 95% CI 1,00, 1,84; $p = 0,05$; düzəliş

* nefiseresulova@gmail.com

edilmiş OR 1,23; 95% CI) olmuşdur. 0,87, 1,75; p=0,25). Perinatal və neonatal ölüm nisbətləri 1,6% -ə qarşı 1,3% olmuşdur (ilkin OR 1,23; 95% CI 0,57, 2,67; p=0,59; düzəliş edilmiş OR 2,02; 95% CI 0,69, 5,93; p=0,20% və p=0,20) (n=2 vs n=4, p=uyğun deyil).

Sərh: Pompa vasitəsilə insulinterapiya MDİ ilə müqayisədə hamiləliyin erkən vaxtlarında daha yaxşı qlikemik kontrolun əldə olunmasına baxmayaraq anadangəlmə qüsür riskini aşağı etmir. Hamiləlik müddətində pompa istifadəsinin effektivliyini sübut etmək üçün daha geniş tədqiqatın aparılmasına ehtiyac var.

ƏDƏBİYYAT/ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. IH Thorius, LLN Husemoen, RB Nordsborg, AC Alibegovic, MA Gall, J Petersen, ER Mathiesen Diabetologia 2023 May 01;66(5)826-836 From MEDLINE®/PubMed®, a database of the U.S. National Library of Medicine.

Nurməmmədova G.S.,* Mirzə-zadə T.F., Əliyeva N.T.

Ə.Əliyev adına Azərbaycan Dövlət Həkimləri Təkmilləşdirmə İnstitutu,

Azərbaycan, Bakı

ÜRƏK ÇATIŞMAZLIĞI OLAN XƏSTƏLƏRDƏ SAKUBİTRİL/VALSARTANA KEÇDİKDƏN SONRA BÖYRƏK FUNKSİYASINDA QEYD OLUNAN DƏYİŞİKLİK

Ürək çatışmazlığı olan bəzi xəstələrdə sakubitril/valsartana keçərkən böyrək funksiyasında keçici dəyişikliklər ola bilər. Bu cür dəyişikliklərin mənfi nəticələr verməsi və ya sakubitril/valsartan müalicəsinin uzunmüddətli faydalarına təsir etməsi bilinmir.

Məqsəd: Sakubitril/valsartanın ilkin qəbulundan sonra YFS-in orta dərəcədə azalma (>15%) ilə sonrakı ürək-damar hadisələrinin və PARADİGM-HF və PARAGON-HF tədqiqatlarında müalicənin faydaları arasındakı əlaqəni qiymətləndirmək.

Metodlar: Ardıcıl müayinə mərhələlərində xəstələrə gündə iki dəfə 10 mq enalapril, sonra gündə iki dəfə 97/103 mq sakubitril/valsartan (PARADİGM-HF) və ya gündə iki dəfə 80 mq valsartan, sonra gündə iki dəfə 49/51 mq sakubitril/valsartan (PARAGON-HF) təyin edildi.

Nəticələr: Randomizə olunmuş iştirakçılar arasında PARADİGM-HF qrupundakı 11%-ə və PARAGON-HF qrupundakı 10% -ə sakubitril/valsartan qəbul edərkən YFS (>15%) azalma qeyd olundu. YFS -in (Nadirdən randomizasiyadan 16-cı həftəyə qədər) sakubitril/valsartan qəbul etməyə davam etməsindən və ya randomizasiyadan sonra AÇF inhibitorlara keçməsindən asılı olmayaraq qismən bərpa edildi. YFS-nin ilkin azalması tədqiqatların heç birində klinik nəticələrlə ardıcıl olaraq əlaqələndirilməmişdir. Sakubitril/valsartanın AÇF inhibitorlar ilə müqayisədə ilkin nəticələr baxımından müalicədəki faydaları PARADİGM-HF və PARAGON-HF tədqiqatlarında YFS-nin azalmasından asılı olmayaraq eyni idi (YFS-nin azalması: (RN (risklərin nisbi): 0.69; 95% Eİ (etibarlıq intervalı): 0.53-0.90 və YFS-ə azalma yoxdur: RN 0.80; 95% Eİ: 0.73-0.88, QƏ (qarşılıqlı əlaqə)=0.32) və PARAGON-HF (YFS-nin azalması: RN 0.84; 95% Eİ 0.52-1.36 və YFS-də azalma yoxdur: RN 0.87; 95% Eİ: 0.75-1.02, QƏ=0.92). Sakubitril / valsartanın müalicəvi təsiri YFS-nin müxtəlif azalmalarında sabit idi

Təhlilin nəticələri: AÇFi-dan sakubitril/valsartana keçiddə YFS-nin orta dərəcədə azalması həmişə mənfi nəticələrlə əlaqələndirilmir və uzunmüddətli faydaları ürək çatışmazlığında hətta geniş diapozonda YFS -in azalmalarında sabit qalır. YFS-dəki erkən

* guln_61@mail.ru

dəyişikliklər sakubitril/valsartan qəbulunun davam etməsinə mane olmamalı və ya titrləmə artımını dayandırmamalıdır.

ƏDƏBİYYAT/ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. S Chatur, BL Claggett, FR McCausland, J Rouleau, MR Zile, M Packer, MA Pfeffer, M Lefkowitz, JJ McMurray, SD Solomon, M Vaduganathan. Variation in Renal Function Following Transition to Sacubitril/Valsartan in Patients with Heart Failure Journal of the American College of Cardiology March 28, 2023.

Nurməmmədova G.S.* , Kazımlı M. M., Musayeva A.V.
Ə.Əliyev adına Azərbaycan Dövlət Həkimləri Təkmilləşdirmə İnstitutu,
Azərbaycan, Bakı

ŞƏKƏRLİ DİABET TİP 2 ÜRƏYİN İŞEMİK XƏSTƏLİYİNƏ OLAN SƏBƏB TƏSİRİ

Məqsəd: Bu uzun müddətli araşdırma, ümummillə sağlamlıq qeydləri ilə birlikdə İsveç gəlir və yaşayış şərtləri statistikasının (SILC) dörd ölçüsündən istifadə edərək şəkərli diabet tip 2 və ürəyin işemik xəstəliyi (ÜİX) arasındakı mümkün səbəbkarlıq əlaqəsini araşdırır.

Metodlar: Bu, İsveç əhalisindən təsadüfi kişi və qadın nümunəsinə (n = 2014) əsaslanan, hər səkkiz ildən bir SILC-də dörd ölçülü uzun bir araşdırma idi. Başlanğıc dövrü 1980/81 idi və iştirakçılar 37 il ərzində izlənilib. Başlanğıc mərhələdəki orta yaş və yaş aralığı müvafiq olaraq 36,5 və 20-59 yaş idi. Tədqiqat, ehtimalların tərs ölçülməsini (IPTW) həyata keçirərək zamanla dəyişən təsirləri hesablamaq üçün marjinal struktur modelləşdirmədən (MSM-Cox) istifadə etmişdir. IPTW ilə MSM-Cox Koksun mütənasib təhlükə simulyasiyası ilə müqayisə edildi.

Nəticələr: Şəkərli diabet tip 2 (11.1%) olan iştirakçılarda şəkərli diabet tip 2 (88.9%) olmayan iştirakçılarla müqayisədə 95% etibarlıq intervalı (Eİ) olan ÜİX risk nisbəti (RN) (369 hal) IPTW ilə MSM-Cox istifadə edərək klinik və sosial-demoqrafik risk faktorlarına uyğunlaşdıqdan sonra əhəmiyyətli dərəcədə yüksək idi (1.99; Eİ = 1.15 - 3.44). Eyni dəyişənlərə uyğunlaşdırılmış mütənasib Koks risk modelləri tətbiq edildikdə ürək vurğularının sayı (ÜVS) 1.34 (Eİ = 0.94 - 1.98) aşığı və əhəmiyyətsiz idi.

Təhlilin nəticələri: Bu uzun dörd ölçülü tədqiqat, MSM-Cox-un IPTW ilə tətbiqi ilə Tip 2 şəkərli diabet və ÜİX arasında mümkün səbəbkarlıq əlaqəsini qiymətləndirdi. Qalıq qərəz riski səbəbindən səbəb əlaqəsi müəyyən edilə bilməsə də, nəticələr tip 2 şəkərli diabet və ÜİX arasındakı potensial səbəb əlaqəsini aydınlaşdırmağa kömək edə bilər. Bununla birlikdə, mümkün əsas mexanizmlərin əlavə səbəbkarlıq araşdırmalarına ehtiyac var.

ƏDƏBİYYAT/ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. F Jansåker, O Ekström, AA Memon, O Hansson, SE Johansson, K Sundquist
From MEDLINE®/PubMed®, a database of the U.S. National Library of Medicine.
Diabetes Res. Clin. Pract. 2023 Feb 24;198(2023)110595,

* guln_61@mail.ru

MÜƏLLİFLƏR ÜÇÜN TƏLƏBLƏR

"Azərbaycan Metabolizm Jurnalı" endokrinologiya, metabolik sağlamlıq və digər tibbi sahələrə aid olan icmalar, orijinal məqalələr, mühazirələr, kliniki tövsiyələr, kliniki hallar və qısa məlumatlar dərc edir. Məqalələr azərbaycan, rus və ingilis dillərində qəbul olunur.

Məqalələr əvvəllər heç bir nəşrlərdə dərc edilməməli və onlara təqdim olunmamalıdır (istisna hallar redaksiya heyəti tərəfindən müzakirə olunur).

1.Məqalələr aşağıdakı şəkildə dərc edilir:

- 12 səhifədən (24000 simvol) çox olmayan icmal məqalələr;
- 8 səhifədən (16000 simvol) çox olmayan orijinal məqalələr;
- 8 səhifədən (16000 simvol) çox olmayan mühazirə və kliniki tövsiyələr;
- 5 səhifədən (10000 simvol) çox olmayan kliniki hallar;
- 3 səhifədən (6000 simvol) çox olmayan qısa məlumatlar.

2.Bütün məqalələrin quruluşu aşağıdakı şəkildə olmalıdır:

- ilk səhifədə böyük hərflərlə məqalənin adı;
- müəlliflərin soyadı və inisialları göstərilməli (məs., Əliyev A.M.), müəlliflərdən birinin elektron ünvanı (*e-mail*) verilməlidir.

- müəssisənin adı tam şəkildə, sonra ölkə və şəhərin adı kursivlə yazılmalıdır;

- müəlliflər müxtəlif müəssisələrdəndirlərsə, hər müəllifin soyadı və inisialların sonunda (məs., Əliyev A.M.¹) və müəssisənin əvvəlində (məs., ¹Ə.Əliyeva adına Azərbaycan Dövlət Həkimləri Təkmilləşdirmə İnstitutu) rəqəmsal indeksləri yuxarı registrdə əlavə etmək lazımdır;

- məqalənin mətnindən əvvəl onun qısa məzmunu (abstrakt) verilməlidir;

- xülasə (резюме, summary) məqalənin məzmununu tam əks etdirməli və məqalənin sonunda verilməlidir (100-200 sözdən artıq olmamalıdır);

- abstrakt, xülasə (резюме, summary) Times New Roman şrifti (şriftin ölçüsü 12pt), sətirarası interval 1.5 yazılmalıdır;

- açar sözlər: abstraktın və xülasələrinin sonunda 3-5 açar söz və ya söz birləşməsi olmalıdır və kursivlə yazılmalıdır.

3.Məqalədəki cədvəllər və şəkillər:

- mətndə cədvəllərə istinad verilməlidir. Cədvəllər ayrıca səhifədə ərəb rəqəmləri ilə ardıcıl nömrələnməli, cədvəlin adı onun əvvəlində, vacib olan qeydlər isə cədvəldən sonra göstərilməlidir;

- mətndə şəkillərə istinad verilməlidir. Şəkillər ayrıca səhifədə ərəb rəqəmləri ilə ardıcıl nömrələnməli, adı isə şəkildən sonra verilməlidir, arxasında məqalənin adı, müəllifin soyadı və inisialları və vacib olan qeydlər göstərilməlidir.

4. Ədəbiyyat mənbələri aşağıdakı qaydada tərtib olunmalıdır:

- istinadlar siyahısı sitat sırası ilə tərtib edilməlidir;

- ədəbiyyat siyahısında olan mənbənin nömrəsi mətndaxili sitatdan sonra kvadrat mötərizədə verilməlidir (məs., [1, 2]);

DOI (Digital Object Identifier) göstərilməsi məsləhətdir;

- dörd müəllifin adlarını göstərmək kifayətdir, bundan sonra yerli mənbələr üçün "və b.", rus dilində mənbələr üçün "и др.", ingilis dilində mənbələr üçün "et al." qeyd etmək lazımdır.

Məsələn:

- Herman W.H., Ratner R.E. Metformin should be used to treat prediabetes in selected individuals. *Diabetes Care* 2020;43(9):1988-1990. <https://doi.org/10.2337/dci20-0030>.

- Zinman B., Wanner C., Lachin J.M., Fitchett D. et al., EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373:21172–218. doi: 10.1056/NEJMoa1504720.

5. Orijinal məqalələr aşağıdakı hissələrdən ibarət olmalıdır:

- müqəddimə;

- tədqiqatın material və metodları;

- tədqiqatın nəticələri və müzakirə;

- ədəbiyyat siyahısı;

- xülasə.

6. Məqalə Times New Roman şrifti (şriftin ölçüsü 14pt), sətirarası interval 1.5 və göstərilən səhifə kənarlarına (sol-3.0sm; sağ-1.0sm; yuxarı və aşağı-2.5sm) uyğun yazılmalıdır. Məqalə Microsoft Word formatında 2 nüsxədə çap olunmuş, müəlliflərin imzası ilə təsdiqlənmiş, CD variantında yazılmış və jurnalın baş redaktorlarının adına müəssisənin rəsmi məktubu ilə birlikdə redaksiyaya təqdim olunmalıdır.

Baş redaktorlar: V.A. Mirzəzadə, T.T. Əliyeva.

tel: (0099412) 432 80 16; e-mail: gm51@inbox.ru

7. Redaksiya göndərilən materialları ixtisar etmək və düzəlişlər aparmaq hüququna malikdir. Redaksiya çap edilmiş materialların məzmununa görə məsuliyyət daşımır.

ТРЕБОВАНИЯ К АВТОРАМ

«Азербайджанский Журнал Метаболизм» публикует обзоры, оригинальные статьи, лекции, клинические рекомендации, клинические случаи и краткую информацию в области эндокринологии, метаболического здоровья и других областях медицины. Статьи принимаются на азербайджанском, русском и английском языках.

Статьи не должны быть предварительно опубликованы или отправлены в какие-либо издания (исключения обсуждаются редакционной коллегией).

1. Статьи публикуются следующим образом:

- обзорные статьи объемом не более 12 страниц (24000 знаков);
- оригинальные статьи объемом не более 8 страниц (16000 знаков);
- лекции и клинические рекомендации объемом не более 8 страниц (16000 знаков);
- клинические случаи объемом не более 5 страниц (10000 знаков);
- краткая информация объемом не более 3 страниц (6000 знаков).

2. Структура всех статей должна быть следующей:

- на первой странице название статьи заглавными буквами;
- необходимо указать фамилии и инициалы авторов (например, Алиев А.М.), указать адрес электронной почты (e-mail) одного из авторов;
- название учреждения следует указать полностью, затем курсивом название страны и города;
- если авторы из разных учреждений, необходимо добавить соответствующий индекс в верхнем регистре после фамилии и инициалов каждого автора (например, Алиев А.М.1) и в начале названия учреждения (например, 1Азербайджанский Государственный Институт Усовершенствования Врачей им. А.Алиева);
- перед текстом статьи должно быть дано краткое ее содержание (abstract);
- резюме (xülasə, summary) должно полностью отражать содержание статьи и приводится в конце статьи (не более 100-200 слов);
- резюме (xülasə, summary) должно быть напечатано шрифтом Times New Roman (размер шрифта 12pt), с междустрочным интервалом 1.5;
- ключевые слова: в конце абстракта и резюме должно быть 3-5 выделенных курсивом ключевых слов или словосочетаний.

3. Таблицы и рисунки в статье:

- в тексте должна быть ссылка на таблицы. Таблицы должны быть последовательно пронумерованы арабскими цифрами и даны на отдельной странице, название таблицы должно стоять в ее начале, а важные примечания указаны после таблицы;

- в тексте должна быть ссылка на рисунки. Рисунки должны быть последовательно пронумерованы на отдельной странице арабскими цифрами, за которыми следует заголовок, за которым следует название статьи, фамилия и инициалы автора и важные примечания.

4. Литературные источники следует составлять в следующем порядке:

- список литературы должен быть составлен в порядке цитирования;

- номер источника в библиографии следует указывать в квадратных скобках после цитаты в тексте (например, [1, 2]);

Рекомендуется указывать DOI (Digital Object Identifier);

- достаточно указать фамилии четырех авторов, затем для местных источников следует отметить «və b.», для источников на русском языке «и др.», для источников на английском языке «et al.».

Например:

- Herman W.H., Ratner R.E. Metformin should be used to treat prediabetes in selected individuals. *Diabetes Care* 2020;43(9):1988-1990. <https://doi.org/10.2337/dci20-0030>.

- Zinman B., Wanner C., Lachin J.M., Fitchett D. et al., EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373:21172–218. doi: 10.1056/NEJMoa1504720.

5. Оригинальные статьи должны состоять из следующих частей:

- введение;

- материалы и методы исследования;

- результаты исследования и обсуждение;

- список литературы;

- резюме.

6. Статья должна быть напечатана шрифтом Times New Roman (размер шрифта 14pt), междустрочным интервалом 1.5 и полями страницы (слева – 3.0 см; справа – 1.0 см; сверху и снизу – 2.5 см). Статья должна быть опубликована в 2-х экземплярах в формате Microsoft Word, заверена подписями авторов, записана на компакт-диске и отправлена в редакцию вместе с официальным письмом от учреждения главным редакторам журнала.

Главные редакторы: В.А. Мирзазаде, Т. Т. Алиева.

тел: (0099412) 432 80 16; e-mail: gm51@inbox.ru

7. Редакция оставляет за собой право сокращать представленные материалы и вносить исправления. Редакция не несет ответственности за содержание публикуемых материалов.

REQUIREMENTS FOR AUTHORS

"Azerbaijan Metabolism Journal" publishes abstracts related to endocrinology, metabolic health and other medical fields, as well as original articles, clinical recommendations, case reports and short data. Articles for the journal are accepted in Azerbaijan, Russian and English languages.

Articles submissions must be an original contribution and should not have previously been published or presented (exceptions are discussed by editorial board)

1. Articles are published in the following form:

- review article limited to 12 pages (24000 symbols);
- original article limited to 8 pages (16000 symbols);
- lectures and clinical recommendations limited to 8 pages (16000 symbols);
- case reports limited to 5 pages (10000 symbols);
- short information limited to 3 pages (6000 symbols)

2. The article structure should be in the following form:

- All titles should be in title case in the first page;
- Authors name and surname should be indicated (example: Aliyev A.M.);
- One of the authors should be indicated as a corresponding and should provide email address.

- The name of organization should be written in full form, following the name of a country and a city with italics;

- If co-authors are from different organizations, digital symbol should be indicated in upper register at the end of each name (example: Aliyev A.M.¹) and at the start of each organization (example: ¹Azerbaijan State Postgraduate Institute for Physicians named after A. Aliyev);

- Short review (abstract) should be given before an article;

- Summary should be given in the end of the article and should fully reflect the content of the article (limited to 100-200 words);

- Abstract and summary should be written in Times New Roman (font size 12 pt.), single line spacing 1.5;

- Keywords: 3-5 keywords should be at the end of the abstract and resume and must be in italics

3. Tables, images and/or graphs:

- Each table should have reference. Tables should be given in new page, arranged with Arabic numbers. The table's name should be written before its name, important notes should be indicated after the table;

- Each image should have references. Images should be indicated in new page, in numerical order, with Arabic numbers. The name of the image, name, surname and initials of the author should be written after the image and important notes should be indicated after it.

4.Sources of literature should be in the following form:

- The list of references must be given in citation order;
- Number of the citation should be given after quotation in the text in square brackets (example: [1, 2]);

- It is recommended to indicate DOI (Digital Object Identifier)

- The number of co-authors name is limited to 4, more than 4 should be given "və b." for Azerbaijanian sources, "и др." for Russian sources and "et al." for English sources;

For example:

- Herman W.H., Ratner R.E. Metformin should be used to treat prediabetes in selected individuals. *Diabetes Care* 2020;43(9):1988-1990. <https://doi.org/10.2337/dci20-0030>.

- Zinman B., Wanner C., Lachin J.M., Fitchett D. et al., EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373:21172–218. doi: 10.1056/NEJMoa1504720.

5.Content of original articles should be organized in following parts:

- Introduction
- Materials and methods
- Results and discussion
- References
- Summary

6.Articles should be written in Times New Roman (font 14 pt.), with single line spacing 1.5, and regarding indicated page margin (left-3 cm; right-1 cm, up and down -2.5 cm). Articles should be printed in 2 copies, signed by all authors, made into CD and must be sent to editorial office with accompanying official cover letter addressed to editors-in-chief.

Editors-in-chief: V.A.Mirzazade, T.T.Aliyeva

tel: (0099412) 432 80 16; e-mail: gm51@inbox.ru

7.Editorial office has the right to cut and correct the article. Editorial office is not responsible for content.

Jurnal "AzərDiab" nəşriyyatında səhifələnilib
"Elm və təhsil" nəşriyyat-poliqrafiya
müəssisəsində nəşr olunmuşdur.

Dizayner: Kamran İbrahimov
Texniki redaktor: Rövşanə Nizamiqızı

Çapa imzalanmış 18.05.2023
Şərti çap vərəqi 3,5. Sifariş № 205
Kağız formatı 60x84 1/8. Tiraj 100

E-mail: elm.ve.tehsil@mail.ru
Tel: 497-16-32; 050-311-41-89
Ünvan: Bakı, İçərişəhər, 3-cü Maqomayev 8 /4