

2. TIPĀ CUKURA DIABĒTA

ĀRSTĒŠANAS KLĪNISKĀS REKOMENDĀCIJAS



**LATVIJAS ENDOKRINOLOGU
ASOCIĀCIJA**

2. TIPĀ CUKURA DIABĒTA

ĀRSTĒŠANAS KLĪNISKĀS REKOMENDĀCIJAS

Darba grupa:

vadītāja Una Gailiša, Prof. Ilze Konrāde, Kristīne Geldnere, Inga Balcere, Dace Teterovska, *Dr. med.* Iveta Dzīvīte-Krišāne, Ingvars Rasa, *Dr. med.* Kristīne Ducena

Recenzenti: Prof. Aivars Lejnieks, Prof. Valdis Pīrāgs



Literārā redaktore: Ieva Miķelsone

Maketētājs: Vladimirs Fedorovičs

Dizains: Inga Oškāja

Izdevējs: Latvijas Endokrinologu asociācija

hromets
poligrāfija ■■■■

Sagatavots un iespiests:

SIA „Hromets poligrāfija”

Pērnavas iela 42-2, Rīga, LV-1009, Latvija

poligrafija.lv

© Latvijas Endokrinologu asociācija, 2016

ISBN 978-9934-14-988-7

SATURA RĀDĪTĀJS

4 SAĪSINĀJUMI

8 2. TIPA CUKURA DIABĒTA ĀRSTĒŠANA – IEVADS

(Prof. A. Lejnieks)

17 UZTURS UN FIZISKĀS AKTIVITĀTES – NEATŅEMAMAS 2. TIPA CUKURA DIABĒTA ĀRSTĒŠANAS SASTĀVDAĻAS

17 Uztura ieteikumi

22 Fiziskās aktivitātes

25 MEDIKAMENTOZĀ 2. TIPA CUKURA DIABĒTA ĀRSTĒŠANA

25 Metformīns

30 Sulfonilurīnvielas grupas medikamenti

36 Meglitinīdi

39 Tiazolidīndioni

43 Dipeptidilpeptidāzes-4 inhibitori

47 Nātrija-glikozes kontransportvielas-2 inhibitori

51 Glikagonam līdzīgā peptida-1 receptoru agonisti

56 INSULĪNS 2. TIPA CUKURA DIABĒTA ĀRSTĒŠANĀ

62 Bazālā insulīna terapija

63 Insulīna terapija ar premiksēto insulīnu

64 Bazālā – *bolus* insulīna terapija

67 PERSONALIZĒTA 2. TIPA CUKURA DIABĒTA ĀRSTĒŠANA – IEVADS (Prof. V. Pīrāgs)

69 Agrīni atklāta 2. tipa cukura diabēta ārstēšana

72 Aptaukošanās un 2. tipa cukura diabēts

76 Hipoglikēmijas pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu

88 Hroniska nieru slimība un 2. tipa cukura diabēts

96 Hroniska aknu slimība un 2. tipa cukura diabēts

102 Sirds un asinsvadu slimības un 2. tipa cukura diabēts

109 2. tipa cukura diabēts gados vecākiem pacientiem

113 Grūtniecība un 2. tipa cukura diabēts

119 PERIOPERATĪVĀ APRŪPE PACIENTIEM AR 2. TIPA CUKURA DIABĒTU

133 2. TIPA CUKURA DIABĒTS BĒRNIEM UN PUSAUDŽIEM

140 PIELIKUMI

SAĪSINĀJUMI

2. TCD – 2. tipa cukura diabēts

ABLH – augsta blīvuma lipoproteīnu holesterīns

AKE – angiotensīnu konvertējošais enzīms

AIAT – alanīnaminotransferāze

AMPK – adenozinmonofosfātkināze

ARB – angiotensīna receptoru blokatori

AsAT – aspartāminotransferāze

AS – asinsspiediens

ATF – adenozintrifosfāts

Ca – kalcījs

CD – cukura diabēts

CI – ticamības intervāls

CRO – C reaktīvais olbaltums

d – diena

DAS – diastoliskais asinsspiediens

DPP-4i – dipeptidilpeptidāzes-4 inhibitori

DV – darbības vienības

EMA (*European Medicines Agency*) – Eiropas Zāļu aģentūra

ES – Eiropas Savienība

FDA (*Food and Drug Administration*) – ASV Pārtikas un zāļu pārvalde

FK – funkcionālā klase

g – gram

GADA (*glutamic acid decarboxylase autoantibodies*) – glutamīnskābes dekarboksilāzes autoantivielas

GCD – gestācijas cukura diabēts

GFĀ – glomerulu filtrācijas ātrums

GIP – glikozes atkarīgais insulīntropais peptīds

GLP-1 – glikagonam līdzīgais peptīds-1

GLP-1 RA – glikagonam līdzīgā peptīda-1 receptoru agonisti

GRP (*Gastrin Releasing Peptide*) – gastrīna atbrīvotājpeptīds

GLUT4 – glikozes transporta olbaltums-4

g. v. – gadus vecs

GWAS (*Genome-Wide Association Studies*) – visa genoma saistību pētījumi

h – stundas

HAS – hroniska aknu slimība

HbA_{1c} – glikētā hemoglobīna frakcija

HNS – hroniska nieru slimība

HNS 5HD – hroniska nieru slimība 5. stadijā ar hemodialīzi

HNS 5PD – hroniska nieru slimība 5. stadijā ar peritoneālo dialīzi

HR (*hazard ratio*) – riska attiecība

HSM – hroniska sirds mazspēja

IA-2 (*Insulinoma Associated 2 Molecule Autoantibodies*) – ar insulīnomu saistītas molekulu autoantivielas

IAA (*Insulin Autoantibodies*) – insulīna autoantivielas

ICA (*Islet Cell Antibodies*) – saliņu šūnu antivielas

IFCC (*International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*) – Starptautiskā Klīniskās bioķīmijas un laboratorijas medicīnas federācija

IEUD – ieteicamās enerģijas un uzturvielu devas

IL – interleikīns

i/v – intravenozi

K – kālijs

KDD – kopējā dienas deva

kg – kilogrami

KSS – koronārā sirds slimība

KVS – kardiovaskulārās slimības

KZT – kuņģa un zarnu trakts

ķMI – ķermeņa masas indekss

m – metri

mēn. – mēneši

mg/d – miligrami/dienā

mg – miligrami

min – minūtes

ml – mililitrs

mm Hg – milimetri dzīvsudraba staba

MAO – monoamīnooksidāze

MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*) – Diētas modifikācija nieru slimības pacientiem

MI – miokarda infarkts

MF – metformīns

MODY (*Maturity Onset Diabetes of the Young*) – specifisks ar ģenētisku defektu saistīts cukura diabēta tips bērniem un jauniešiem

MR (*modified release*) – modificēta izdole
NASH – nealkohola steatohepatīts
NATAS – nealkohola taukaino aknu slimība
nod. – nodaļa
NPH (*Neutral Protamine Hagedorn*) – Hāgedorna neitrālais protamīns
NPL – nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi
NYHA (*New York Heart Association*) – Ņujorkas Sirds asociācija
OAD – orālie antidiabētiskie medikamenti
OCT (*organic cation transporter*) – organisko katjonu transportieris
OGTT – orālais glikozes tolerances tests
PAAR-α receptori – peroksisomu proliferācijas aktivētie α receptori
PAI-1 – plazminogēna aktivētāja inhibitor-1
PPAR-γ receptori – peroksisomu proliferācijas aktivētie γ receptori
pulv. un šķīdin. ilgst. darb. inj. susp. pagat. – pulveris un šķīdinātājs ilgstošas darbības injekciju suspensijas pagatavošanai
PVO – Pasaules Veselības organizācija
PWV – pulsa viļņa ātrums
RCRI (*revised cardiac risk index*) – kardiālo notikumu riska indekss
SAS – sistoliskais asinsspiediens
s/c – subkutāni
SGLT2i – nātrija-glikozes kotransportvielas-2 inhibitori
skat. – skatīt
SSK – Starptautiskā statistiskā slimību un veselības problēmu klasifikācija
SU – sulfonilurīnvielas grupas medikamenti
SUR – sulfonilurīnvielas receptori
susp. inj. – suspensija injekcijām
susp. inj. kātr. – suspensija injekcijām kātridžos
susp. inj. pilnšļ. – suspensija injekcijām pilnšļircēs
šķīd. inj. – šķīdums injekcijām
šķīd. inj. kātr. – šķīdums injekcijām kātridžos
šķīd. injekc. pildspavv. pilnšļ. – šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē
šķīd. inj. pilnšļ. – šķīdums injekcijām pilnšļircēs
t.i. – tas ir
T½ – eliminācijas pusperiods
TDG – tukšas dūšas glikēmija
TG – triglicerīdi
TNF (*tumor necrosis factor*) – audzēju nekrozes faktors

TZD – tiazolidindioni
ZBLH – zema blīvuma lipoproteīnu holesterīns
XL (*extended release*) – ilgstoša izdole

SAĪSINĀJUMI PĒTĪJUMU NOSAUKUMIEM

ACCORD – Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes
ADVANCE – Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon MR Controlled Evaluation
DCCT – Diabetes Control and Complications Trial
DIGAMI – The Diabetes Mellitus Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction
ELIXA – Evaluation of Lixisenatide in Acute Coronary Syndrome
EMPA-REG – Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes
EXAMINE – Examination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin versus Standard of Care
LEADER – Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results
NICE-SUGAR – Normoglycemia in Intensive Care Evaluation – Survival Using Glucose Algorithm Regulation
ORIGIN – the Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention
PROactive – The Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events
SAVOR-TIMI – Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus
SOS – Swedish Obese Subjects Study
TECOS – Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin
UKPDS – United Kingdom Prospective Diabetes Study
VADT – Veterans Affairs Diabetes Trial
VALIANT – Valsartan in Acute myocardial infarction trial

Cukura diabēts ir plaši izplatīta slimība pasaulē, un saslimušo pacientu skaits strauji palielinās no 366 milj. šobrīd līdz 552 milj. 2030. gadā. Ik 10 sekundēs 2 cilvēkiem attīstās cukura diabēts [1]. Lielākā daļa no visiem CD pacientiem (90%) ir pacienti ar 2. tipa cukura diabētu. Saslimstība ar cukura diabētu palielinās ne tikai pasaulē, bet arī Latvijā. Pēc Cukura diabēta reģistra datiem (2016. gada jūnijs), 2009. gadā bija reģistrēti 67 683 pacienti vai 3176 uz 100 000 iedzīvotāju, bet 2015. gadā Latvijā bija reģistrēti 86 941 pacienti ar cukura diabētu vai 4415,6 uz 100 000 iedzīvotājiem, no tiem 82 190 vai 94,5% pacienti ar 2. tipa cukura diabētu. Šāds reģistrēto pacientu skaita pieaugums – vairāk nekā 22% – nav nevienā citā medicīnas nozarē un nevienai citai slimībai.

2. tipa cukura diabēta medikamentu apmaksai 2015. gadā valsts piešķīra 26,03 milj. eiro, kas ir apmēram 21% no visu diagnožu apmaksas.

2. tipa cukura diabēta glikēmijas (pēc HbA_{1C} lieluma) kompensācija Latvijā bija:

- zem 6,5% – 43% pacientu;
- starp 6,51% un 7,5% – 30%;
- virs 7,5% – 27%.

Šie skaitļi varbūt nemaz neizskatās tik slikti, bet jāņem vērā, ka HbA_{1C} nebija noteikts 31% pacientu un HbA_{1C} sadalījums virs 7,5% ir neskaidrs.

2. tipa cukura diabēts ir hronisks metabolisko izmaiņu stāvoklis, kuram raksturīga insulīna rezistence un insulīna sekrēcijas traucējumi aizkuņģa dziedzērī, kas izpaužas kā cukura līmeņa paaugstināšanās asinīs (hiperglikēmija).

2. tipa cukura diabēts parasti saistīts ar adipozitāti, mazkustīgu dzīvesveidu, izmainītu lipīdu vielmaiņu un trombožu tendences attīstību, kā arī ar palielinātu sirds un asinsvadu slimību attīstības riskiem. Parasti

šiem pacientiem ir paaugstināts arteriālais spiediens, palielināts ķermeņa svars, kas saistīts ar insulīna rezistenci. Pirms diagnozes noteikšanas pacientiem ir bijis metaboliskais sindroms. 2. tipa cukura diabēts saistīts ar mikrovaskulārām un makrovaskulārām komplikācijām, kas kopumā pasliktina dzīves kvalitāti un dzīvildzi.

Pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu kardiometaboliskie riski ir daudz lielāki nekā pacientiem bez šīm problēmām. Pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu sirds un asinsvadu slimību, insultu riska attīstība ir 2–4 reizes lielāka nekā pacientiem bez cukura diabēta vai līdzvērtīga kā pacientiem pēc miokarda infarkta. Nāve no sirds un asinsvadu slimībām ir par 65% biežāk. Tāpēc visi pacienti ar 2. tipa cukura diabētu ir augsta sirds un asinsvadu slimību riska pacienti, kam nepieciešama ļoti rūpīga apmācība, slimības novērošana un aktīva (dinamiska) ārstēšana, kuru maksimāli jācenšas pielāgot konkrētajam pacientam, ņemot vērā ne tikai glikēmijas rādītājus, bet arī visus pārējos sirds un asinsvadu slimību riskus un vispārējo stāvokli.

Šajās vadlīnijās sniegtas rekomendācijas, kā ārstēt 2. tipa cukura diabētu pieaugušajiem, bērniem un pusaudžiem.

2. tipa cukura diabēts ir progresējoša slimība. Bieži nevar pateikt, kad ir bijis slimības sākums, bet var noteikt brīdi, kad 2. tipa cukura diabēts ir diagnosticēts. Bieži jau diagnosticēšanas brīdī ir nopietni sirds un asinsvadu bojājumi vai arī attīstījušās citas 2. tipa cukura diabēta vēlinās komplikācijas: diabētiskā nefropātija, diabētiskā retinopātija, diabētiskā polineuropātija u. c.

Pašlaik ir apstiprināti precīzi slimības diagnostiskie kritēriji, kad var izmantot gan glikēmijas noteikšanu pirms maltītes, orālo glikozes tolerances testu ar 75,0 g glikozes, gan arī nosakot glikēto hemoglobīnu (HbA_{1C}) (skat. 1. pielikumu (140. lpp.)) [2].

Pēdējos gados mūsu zināšanas par 2. tipa cukura diabēta patoģenēzi ir papildinājušās, un šīs zināšanas ļoti veiksmīgi tiek izmantotas arī ārstēšanā. Slimības norisē iesaistās dažādi orgāni:

- aizkuņģa dziedzēris:
 - » mainās insulīna sekrēcija (β šūnu disfunkcija);
 - » mainās glikagona sekrēcija (α šūnu disfunkcija);

- aknas – pastiprinās glikozes produkcija aknās;
- muskuļaudi – samazinās glikozes uzņemšana muskuļu šūnās (insulīna rezistence);
- taukaudi – pastiprinās lipolīze;
- centrālā nervu sistēma – neirotransmiteru disfunkcija;
- tievās zarnas – mazinās inkretīnu efekts (samazinās GLP-1 sekrēcija tievo zarnu L šūnās un GIP sekrēcija K šūnās). GIP izdali regulē uzturs, kā arī, ietekmējot *n. vagus* sistēmu, acetilholīns ietekmē GLP-1 izdali [3].
- nierēs – pastiprinās glikozes reabsorbcija. Saistībā ar šo fenomenu ir izveidota un jau aktīvi tiek veiksmīgi lietota jauna medikamentu grupa SGLT2 inhibitori. Šie medikamenti, bloķējot nātriju un glikozes atpakaļuzsūkšanās receptorus nieru kanāliņos, veicina glikozūriju.

Nemot to visu vērā, ir jāapzinās, ka cukura diabēts ir kompleksa slimība, kas pārsniedz sapratni tikai par hiperglikēmiju. Šiem pacientiem attīstās:

- sirds un asinsvadu slimības – straujāk attīstās ateroskleroze, miokarda infarkts, insults, perifēro artēriju slimība u. c.;
- retinopātija (cēlonis – mikrovaskulāri bojājumi);
- nervu bojājums (diabētiskā neiropātija var būt cēlonis impotencei, kuņģa un zarnu trakta funkciju un urinācijas traucējumiem, sāpēm vai samazinātai jušanai kājās);
- nieru slimības (cēlonis – mikrovaskulāri bojājumi);
- diabētiskā pēda un ievainojumi kājās (saistībā ar diabētisko neiropātiju un asinsvadu bojājumu, rezultējas ar kāju amputāciju);
- grūtniecības komplikācijas.

Pēdējā laikā dažreiz izskan viedoklis, ka ilgstošai glikēmijas korekcijai nav tik būtiska nozīme. Šai idejai nevar piekrist. Glikēmijas ilgstoša mazināšana un mērķa lielumu sasniegšana paliek viens no galvenajiem ārstēšanas uzdevumiem. To pierāda arī *Stratona I. M.*, ar kolēģiem apkopojot UKPDS

(*United Kingdom Prospective Diabetes Study*) datus, kur statistiski ticami pierādīts, ka, pazeminot HbA_{1c} par 1%, izdodas samazināt [4]:

- mikrovaskulārās slimības par 37%,
- perifēro asinsvadu izmaiņas par 43%,
- nāvi no cukura diabēta par 21%,
- kataraktas ekstrakcijas nepieciešamību par 19%,
- sirds bojājumus par 16%,
- miokarda infarktu par 11%,
- insultu par 12%.

Lai gan šodien ir daudz dažādu glikēmiju samazinošo medikamentu grupu, lielākā daļa ārstu nerasniedz nepieciešamos glikēmijas mērķus saviem pacientiem. Analizējot dažādu autoru datus, 67% HbA_{1c} ir virs 7% no tiem virs 8% – 37%, virs 9% – 20%, virs 10% – 10% [5–8].

Izanalizējot zinātniskās publikācijas par 2. tipa cukura diabēta pacientu kopējo raksturojumu [9–12], mēs iegūstam šādu informāciju:

- vairāk nekā 45% pacientu ir adipozitāte (KMI >30 kg/m²);
- vairāk nekā 75–80% arteriālais spiediens ir virs 130/80 mm Hg;
- vairāk nekā 50% hiperholesterinēmija (kopējais holesterīns >5,0 mmol/L);
- vairāk nekā 70% nerasniedz glikēmijas mērķi;
- tikai 1–12% sasniedz vienlaicīgi glikēmijas, arteriāla spiediena un lipīdu mērķus;
- ap 50% pacientu, kuri saņem ārstēšanu, samazina glikēmiju, arteriālo spiedienu, bet nerasniedz mērķa lielumus.

Ļoti būtiskas ir publikācijas, kuras parāda ieguvumus, ja ilgstoši (vismaz piecu gadu laikā) normalizē arteriālo spiedienu un zema blīvuma lipoproteīnu holesterīnu (ZBLH). Piemēram, mazinot arteriālo spiedienu tikai par 4 mm Hg, sirds un asinsvadu notikumi mazinās par 12,4%, zema

blīvuma lipoproteīnu holesterīnu par 1 mmol/L – par 8,2%, bet HbA_{1c} par 0,9% – par 2,9% (skat. 1. tabulu) [13-15].

1. tabula. Riska attiecība (*Hazard Ratio* – *HR*) hospitalizācijai sakarā ar sirds un asinsvadu problēmām, izvērtējot glikēto hemoglobīnu, sistolisko arteriālo spiedienu un ZBLH.

Parametrs	HR (95% CI)	p
HbA _{1c}	1,01 (0,95–1,08)	0,661
Sistoliskais spiediens	1,40 (1,33–1,47)	<0,001
Zema blīvuma lipoproteīnu holesterīns	1,40 (1,33–1,47)	<0,001
HbA _{1c} (kontrolēts <7%)	1,14 (1,02–1,27)	0,024
Sistoliskais spiediens (kontrolēts <130 mm Hg)	0,63 (0,56–0,71)	<0,001
Zema blīvuma lipoproteīnu holesterīns (kontrolēts <2,6 mmol/L)	0,52 (0,47–0,57)	<0,001

Šie dati vēlreiz apliecina, cik sarežģīta un kompleksa slimība ir 2. tipa cukura diabēts. Tikai ilgstoša HbA_{1c} un citu parametru mērķu sasniegšana, ieskaitot svaru, asinsspiedienu un lipīdus, var sniegt labumu 2. tipa cukura diabēta pacientu turpmākajai veselībai: uzlabot dzīves kvalitāti un samazināt mirstību. Tāpēc pareiza un patoģenētiski pamatota terapijas izvēle, kura ir maksimāli pielāgota konkrētajam pacientam ar 2. tipa cukura diabētu, ir ļoti būtiska.

Pašlaik Latvijā ir pieejamas daudzas glikēmiju samazinošo medikamentu grupas: biguanīdi – metformīns (MF), sulfonilurīnvielas preparāti (SU), tiazolidīndioni (TZD), glinīdi, dipeptidilpeptidāzes-4 inhibitori (DPP-4i), glikagonam līdzīgā peptīda-1 receptoru agonisti (GLP-1 RA), nātrija-glikozes kotransportvielas-2 inhibitori (SGLT2i), insulīna preparāti un to analogi, kombinētie medikamenti. Pasaulē ir vēl atsevišķas medikamentu grupas, kuras šobrīd Latvijā netiek plaši izmantotas. Par konkrēto medikamentu grupu lietošanas kārtību, devām, to lietošanas biežumu, iespējamām blaknēm, kā arī šo medikamentu ietekmi uz sirds un asinsvadu sistēmas riska faktoriem ir iespējams izlasīt konkrētās šo rekomendācijas sadaļās.

Šodien ārsts var izvēlēties medikamentus, kas būs vispiemērotākie konkrētajam pacientam, ņemot vērā dažādus apstākļus:

- neliela hipoglikēmijas varbūtība: MF, TZD, DPP-4i, GLP-1 RA, SGLT2i;
- svara neitrāli: MF, DPP-4i;
- mazinās ķermeņa svaru: GLP-1 RA; SGLT2i;
- palielinās ķermeņa svaru: sulfonilurīnvielas preparāti, glinīdi, insulīns;
- mazinās arteriālo spiedienu: DPP-4i (nedaudz), GLP-1 (nedaudz), SGLT2i (nozīmīgi);
- mazinās mirstību 2. tipa CD pacientiem ar kardiovaskulārām slimībām: SGLT2i – pašreiz pierādīts tikai empagliflozīnam [16].

Iespējamās problēmas efektīvai cukura diabēta terapijai var iedalīt saistībā ar:

- slimību:
 - » slimības dabiska progresēšana;
 - » bēta šūnu darbības pasliktināšanās;
 - » insulīna rezistences palielināšanās;
- pacientu:
 - » svara palielināšanās (dzīvesveids, medikamenti);
 - » hipoglikēmiju risks (bailes no tām);
 - » nepietiekama ārstēšanas ieteikumu realizācija;
 - » saistītas ar ārstēšanu – aizkavēta intensīvas ārstēšanas sākšana, kad HbA_{1c} nesasniedz mērķa lielumu.

Ļoti svarīgi pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu censties noteikt individualizētos glikēmijas mērķus. Amerikas Diabēta asociācijas 2016. gada vadlīnijas iesaka [17]:

- ārstēšana tiek realizēta striktāk (HbA_{1c} zem 6,5%) pacientiem:
 - » ar neilgu cukura diabētu;
 - » ar prognozējamu ilgu dzīvi;
 - » kam 2. tipa CD terapija ir efektīva tikai ar diētu un vai metformīnu;
 - » kam nav būtiskas sirds un asinsvadu komplikācijas.

- ārstēšana tiek realizēta mazāk strikti ($\text{HbA}_{1\text{C}}$ zem 8%) pacientiem ar:
 - » smagām hipoglikēmijām anamnēzē;
 - » ierobežotu dzīvildzi;
 - » izteiktām mikrovaskulārām vai makrovaskulārām komplikācijām;
 - » izteiktām blakusslimībām;
 - » CD ilgu laiku, kad grūti sasniegt $\text{HbA}_{1\text{C}}$ mērķi.

Ārstam vienmēr, pirms izvēlas konkrēto medikamentu grupu pacientam ar 2. tipa cukura diabētu, jāņem vērā šādi faktori:

- esošie medicīniskie stāvokļi,
- kādai terapijai pacients dod priekšroku,
- kāds ir glikēmijas mērķis,
- spēja mazināt ķermeņa svaru,
- konkrētā medikamenta blaknes.

Izanalējot dažas publikācijas, esmu apvienojis kopējos ieteikumus, ko izmantot ikvienam ārstam, sākot ārstēt un ārstējot pacientus ar 2. tipa cukura diabētu, neatkarīgi no tā, kāds medikaments vai kādas medikamentu grupas tiek izvēlētas [18–20]:

- smēķēšanas kategoriska pārtraukšana;
- arteriālā spiediena regulāra kontrole (pieraksts dienasgrāmatā);
- dislipidēmijas aktīva ārstēšana, kontrole un mērķa sasniegšana;
- regulāras fiziskās aktivitātes (vismaz 30 minūtes dienā);
- svara kontrole un mērķu sasniegšana (pieraksts dienasgrāmatā);
- cukura diabēta ārstēšana un mērķu sasniegšana;
- antitrombotisko, antikoagulantu medikamentu lietošana konkrētu indikāciju gadījumā;
- angiotensīna receptoru blokatoru („sartānu”) vai angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitoru („prilu”) lietošanas agrīna sākšana;
- pretgripas vakcinācija.

2. tipa CD diabēta efektīvas ārstēšanas trīs zelta padomi:

1. Ievērot atbilstošus diētas principus!
2. Palielināt regulāru fizisko aktivitāti!
3. Optimizēt ķermeņa svaru!

Esmu pārliecināts, ka šīs jaunās 2. tipa cukura diabēta ārstēšanas rekomendācijas ļaus jums ne tikai precīzāk izvēlēties pareizo medikamentu vai to kombināciju, bet arī sasniegt 2. tipa cukura diabēta ārstēšanas mērķus.

LZA akadēmiķis, RSU profesors Aivars Lejnieks

Literatūra

1. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas. 5th Ed. www.diabetesatlas.org.
2. <http://www.diabetes.org/diabetes-basics/diagnosis>.
3. Gareth E. Lim, Patricia L. Brubaker. Glucagon-Like Peptide 1 Secretion by the L-Cell. Diabetes 2006 Dec; 55(Supplement 2): S70-S77.
4. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycemia with macro-vascular and micro-vascular complications of type 2 diabetes (United Kingdom Prospective Diabetes Study UKPDS 35): prospective observational study. BMJ, 2000;321:405-412.
5. Saydah SH, Fradkin J, Cowie CC. Poor control of risk factors for vascular disease among adults with previously diagnosed diabetes. JAMA. 2004 Jan 21;291(3):335-42.
6. Oluwatowju I, Abu E, Wild SH, Byrne CD. Improvements in glycaemic control and cholesterol concentrations associated with the Quality and Outcomes Framework: a regional 2-year audit of diabetes care in the UK. Diabet Med. 2010 Mar 27(3):354-9.
7. Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. ADA. Diabetes Care. 2003;26:S33-S50.
8. Rodbard HW, Jellinger PS, Davidson JA, Einhorn D, Garber AJ, Grunberger G, Handelsman Y, Horton ES, Lebovitz H, Levy P, Moghissi ES, Schwartz SS. Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology consensus panel on type 2 diabetes mellitus: an algorithm for glycemic control. Endocr Pract. 2009;15:540-559.
9. Khatib OMN, ed. EMRO Technical Publications Series 32. World Health Organization; 2006.
10. Ryden et al. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Eur Heart J. 2013;34(39):3035-3087.

11. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. Eur Heart J. 2011;32: 1769-1818.
12. Executive Summary: Standards of Medical Care in Diabetes- 2011. American Diabetes Association. Diabetes Care. 2011;34(suppl 1):S4-S10.
13. Pinto et al. U-Shaped Relationship of Blood Glucose With Adverse Outcomes Among Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. J Am Coll Cardiol. 2005;46(1):178-180.
14. Nichols GA, Joshua-Gotlib S, Parasuraman S. Independent contribution of A1C, systolic blood pressure, and LDL cholesterol control to risk of cardiovascular disease hospitalizations in type 2 diabetes: An observational cohort study. J Gen Intern Med 2013; 28(5):691-697.
15. Ray KK et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. Lancet. 2009;373:1765-1772.
16. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2015 Sept 17.
17. American Diabetes Association. Diabetes care 2016;39(Suppl1) S1-S106.
18. Bell DSH. Heart failure: the frequent, forgotten, and often fatal complication of diabetes. Diabetes Care. 2003;26:2433-41.
19. Centers for Disease Control (CDC). www.cdc.gov.
20. AHA/ACC. Secondary Prevention for Patients with Coronary and Other Atherosclerotic Vascular Disease. Circulation 2006;113:2363-2372.

UZTURS UN FIZISKĀS AKTIVITĀTES – NEATŅEMAMAS 2.TIPA CUKURA DIABĒTA ĀRSTĒŠANAS SASTĀVDAĻAS

UZTURA IETEIKUMI

Ar uztura rekomendācijām jāsaprot mērķtiecīgi un zinātniski pamatoti uztura plānošanas ieteikumi, kas ir viens no 2. tipa CD pacientu terapijas stūrakmeņiem.

Uztura terapijas efektivitāte uzsvēta visās 2. tipa CD terapijai veltītajās starptautiskajās vadlīnijās [1]. Randomizētos kontrolētos pētījumos mērķtiecīgas uztura korekcijas ļauj samazināt HbA_{1C} par 1–2%, atkarībā no diagnozes ilguma un realizētās terapijas [2; 3]. Vislielākā nozīme un potenciālais efekts uztura terapijai ir tūlīt pēc 2. tipa CD diagnozes noteikšanas, tomēr tā saglabā nozīmīgumu jebkurā slimības posmā.

Efektīva uztura terapija un pacienta apmācība palīdz sasniegt un uzturēt vairākus pacientam svarīgus terapijas mērķus:

- individuāli izvēlēto HbA_{1C}, lipīdu rādītājus, asinsspiedienu un dzīves kvalitāti;
- samazināt ķermeņa masu un novērst atkārtotu svara pieaugumu;
- novērst akūtas komplikācijas, piemēram, hipoglikēmiju, novērst vai attālināt CD vēlino komplikāciju progresiju.

Kopumā uztura plānošanas rekomendācijas 2. tipa CD pacientiem būtiski neatšķiras no veselīga un sabalansēta uztura ieteikumiem jebkuram pieaugušajam. Industriāli ražotiem produktiem ar norādi „Diabētisks produkts” nav būtisku priekšrocību, un tie nav speciāli rekomendējami [4].

2. tipa CD pacientiem tūlīt pēc diagnozes noteikšanas nepieciešama strukturēta apmācība, kuras laikā precizējamās individualizētas uztura rekomendācijas, balstītas uz sasniedzamajiem mērķiem, iepriekšējiem uztura ieradumiem un vēlmēm.

Svarīgi apmācības procesā iesaistīt arī pacienta piederīgos, jo izpratne par veselīgu uzturu ir svarīga, jau iepērkoties un gatavojot mājās uzturu visai ģimenei.

Uztura jautājumi jāpārrunā katrā vizītē, ja netiek sasniegti ārstēšanas mērķi vai tiek mainīta terapijas stratēģija [5].

Jautājumā par atsevišķu uzturvielu – tauku, olbaltumvielu un ogļhidrātu – proporciju 2. tipa CD pacienta uzturā jāprojām valda pretrunīgi uzskati. Pēdējos gados klīniskajos pētījumos pierādīts, ka lielāka nozīme vaskulāro komplikāciju attīstības aizkavēšanā varētu būt minēto uzturvielu struktūrai un avotam, nevis procentuālajai attiecībai uzturā [6].

Sākot uztura terapiju pacientiem ar aptaukošanos, pirmajā pusgadā iesaka samazināt ķermeņa masu par 5–10%. Tomēr pacienti jāmotivē kaut mazām pārmaiņām, jo pat neliela svara samazināšana var efektīvi uzlabot vielmaiņas parametrus [4].

Uztura ogļhidrāti

Tieši maltītes ogļhidrātiem ir vislielākā ietekme uz pēc maltītes glikēmijas līmeni, turklāt nozīme ir ne tikai ogļhidrātu daudzumam, bet arī ogļhidrātu struktūrai un kvalitātei.

Lai gan nav precizēts optimālais ogļhidrātu daudzums un struktūra optimālam uztura plānojumam, kas ir individuāls, tajā vienmēr iesaka iekļaut tādus svarīgus ogļhidrātu avotus kā pilngraudu produktus, dārzeņus, pākšaugus, vājpiena produktus un mērenā daudzumā arī svaigus augļus. Pēc iespējas jāsamazina rafinēti, pārstrādāti ogļhidrāti un vienkāršie cukuri.

Pašlaik sabiedrībā ļoti populāras ir zema ogļhidrātu satura diētas, piemēram, Atkinsa un Dikāna (tā sauktās ketogēnās, kur ogļhidrātu daudzums <50 g dienā). Amerikas Diabēta asociācija savās rekomendācijās uzsver, ka nav neviena labas kvalitātes klīniskā pētījuma, kas pamatotu zema ogļhidrātu satura (<130 g/dienā) diētu ilgtermiņa efektivitāti un drošumu 2. tipa CD pacientiem [1]. Īslaicīgos pētījumos iezīmējas gan pozitīvi, gan negatīvi efekti:

- samazinās triglicerīdu līmenis asinīs (efekts vēlams, jo saistīts ar insulīna rezistences samazināšanos);
- samazinās insulīna līmenis asinīs (efekts vēlams, jo atspoguļo insulīna rezistences samazināšanos);
- samazinās pēc maltītes glikēmija (vēlams);
- paaugstinās holesterīna, ZBL holesterīna un urīnskābes līmenis (nevēlams efekts);
- minimāla nepieciešamo uztura šķiedrvielu uzņemšana (nevēlams efekts).

Tādejādi zinātniskais pamatojums zema ogļhidrātu satura uztura plānam ir nepietiekams un realizējams vienīgi īstermiņā. Šāda uztura stratēģija nederēs arī pacientiem, kas terapijā lieto kādu no insulīnotropiskajiem medikamentiem (insulīns, SU, glinīdi), jo palielina hipoglikēmiju risku.

Pacientiem, kam nav nepieciešamas insulīna injekcijas, jāzina galvenās uzturvielu grupas, kuras satur ogļhidrātus. Gados vecākiem pacientiem ērti lietojams „šķīvja princips”, kur izskaidrots jēdziens par porciju, tā ierobežojot pārmērīgu ogļhidrātu patēriņu.

Tiem 2. tipa CD pacientiem, kas kādā no ēdienreizēm injicē insulīnu, jāmaks novērtēt ogļhidrātu daudzums uzturproduktos, kas ir terapijas efektivitātes un drošuma stūrakmens. Latvijā tradicionāli ogļhidrātu novērtēšanai lietojam „maizes vienības” (1 MV ir pārtikas produkta daudzums, kas satur ~12 g izmantojamo ogļhidrātu).

Glikēmiskais indekss raksturo ogļhidrātus saturoša produkta ietekmi uz pēc maltītes glikēmiju. Visas starptautiskās vadlīnijas iesaka pēc iespējas izvairīties no produktiem ar ļoti augstu glikēmisko indeksu, piemēram, no saldumiem, cukuru saturošiem dzērieniem (saharoze ne vairāk kā 10% no kopējās diennakts enerģētiskās vērtības), tomēr kopumā teorētiski atzīstamo terapeitisko efektu neapstiprina līdz šim veiktie klīniskie pētījumi [1, 7].

Uztura tauki

Tauku enerģētiskā vērtība, salīdzinot ar citām uzturvielām, ir visaugstākā, tāpēc, nesamazinot kopējo uztura kalorāžu, pieaug aptaukošanās risks. 2. tipa CD pacientiem ar lieko svaru rekomendējam samazināt taukiem bagātu uztura produktu daudzumu savās ikdienas maltītēs. Svarīga ir arī tauku kvalitāte – polinepiesātināto taukskābju (omega-3) tauki pacientiem ar 2. tipa CD un aptaukošanos klīniskajos pētījumos samazina triglicerīdu līmeni un uzlabo lipīdu profilu vienlīdz efektīvi kā mononepiesātināto taukskābju tauki [8]. Būtiskākie omega-3 taukskābju avoti ir zivis un vēžveidīgie, ko iesaka uzturā lietot vismaz 2 reizes nedēļā. Savukārt augsts transtaukskābju saturs uzturā palielina jau tā augsto kardiovaskulāro slimību risku.

Apmācībā jāizskaidro, ka augsts tauku, jo īpaši – piesātināto tauku, patēriņš tiešā veidā veicina insulīna rezistenci un var samazināt insulīna sekrēciju.

Uztura proteīni

Pacientiem ar pierādītu diabētisku nefropātiju jebkurā no nefropātijas stadijām rekomendē ierobežot olbaltumvielu daudzumu uzturā līdz 0,8 g/kg dienā (piemēram, 100 g vistas krūtiņā ir 22 g proteīna). Ierobežojums pamatots ar klīnisko pētījumu metaanalīzes datiem, ka mazāks olbaltumvielu daudzums uzturā nedaudz samazina hroniskas nieru slimības progresiju vai albuminūrijas palielināšanos [9].

Zinātniskajā literatūrā nav pierādījumu rekomendācijām, kas dotu priekšroku kādam no proteīna veidiem – dzīvnieku vai augu valsts [10].

Tiem 2. tipa CD pacientiem, kuriem nav verificēta diabētiska nefropātija, nav būtisku ierobežojumu proteīna daudzumam uzturā, tomēr rekomendējams ilgstoši nepārsniegt 20% no kopējā enerģijas daudzuma.

Pacientiem ar smagu hronisku nieru slimību vienmēr nepieciešams individualizēts uztura plānojums, jo līdztekus olbaltumvielām ir svarīgi prast novērtēt uzņemto K, Ca, P un citu minerālvielu daudzumu.

Alkohols

Tā kā alkohols samazina glikoneoģenēzi aknās, kas nosaka glikozes līmeni starp ēdienreizēm un naktīs, alkohols, īpaši apvienojumā ar lielu fizisku slodzi, var veicināt hipoglikēmiju attīstību. Tāpēc pacientiem, kas injicē insulīnu vai terapijā saņem SU/glinīdus, alkoholu pieļaujams lietot tikai nelielā daudzumā un tikai kopā ar ogļhidrātus saturošu maltīti. Tāpat alkohols var veicināt pankreatīta attīstību pacientiem, kuri lieto GLP-1 receptoru agonistus vai DPP-4 inhibitorus.

Arī pacientiem ar diabētisku polineuropātiju iesaka alkohola daudzumu nedēļā samazināt līdz minimumam. Kopumā liels alkohola patēriņš klīniskajos pētījumos saistīts ar augstāku mikrovaskulāro komplikāciju risku [10].

Literatūra

1. American Diabetes Association (ADA). Standards of medical care in diabetes -2013. Diabetes Care 2013;36 Suppl 1:S11-S66.
2. Pastors JG, Franz MJ, Warshaw H, Daly A, Arnold MS. How effective is medical nutrition therapy in diabetes care? J Am Diet Assoc 2003;103(7):827-31.
3. Pastors JG, Warshaw H, Daly A, Franz M, Kulkarni K. The evidence for the effectiveness of medical nutrition therapy in diabetes management. Diabetes Care 2002;25(3):608-13.
4. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Type 2 Diabetes. National clinical guideline for management in primary and secondary care (update). London: Royal College Of Physicians; 2008.
5. Toeller M, Mann JI. Nutrition in the etiology and management of type 2 diabetes. In: Goldstein BJ, Müller-Wieland D, editors. Type 2 Diabetes. Principles and Practice. 2nd ed. New York: Informa Healthcare; 2008.
6. de Souza RJ, Swain JF, Appel LJ, Sacks FM. Alternatives for macronutrient intake and chronic disease: a comparison of the OmniHeart diets with popular diets and with dietary recommendations. Am J Clin Nutr 2008;88(1):1-11.
7. Brand-Miller J, Hayne S, Petocz P, Colagiuri S. Low-glycemic index diets in the management of diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. Diabetes Care 2003;26(8):2261-7.
8. Summers LK, Fielding BA, Bradshaw HA, Ilic V, Beysen C, Clark ML, Moore NR, Frayn KN. Substituting dietary saturated fat with polyunsaturated fat changes abdominal fat distribution and improves insulin sensitivity. Diabetologia 2002;45(3):369-77.
9. Robertson L, Waugh N, Robertson A. Protein restriction for diabetic renal disease. Cochrane Database Syst Rev 2007;(4):CD002181.
10. Toeller M. Ernährungsempfehlungen bei Diabetes und deren Implementierung. Update anhand ausgewählter Publikationen. Diabetologie 2009;5(6):442-52.

FIZISKĀS AKTIVITĀTES

Fiziskās aktivitātes ir jebkuras organisma kustības, kas patērē enerģiju, un tām ir būtiska loma cukura diabēta pacientu aprūpē. Savukārt sporta nodarbībās (tostarp vingrojumos) ietilpst plānotas, strukturētas un atkārtojamas fiziskās aktivitātes, kuras veic ar mērķi uzlabot fizisko sagatavotību. Ir pierādīts, ka gan sporta nodarbības, gan fiziskās aktivitātes uzlabo glikēmijas kontroli, samazina sirds un asinsvadu slimību risku un palīdz samazināt ķermeņa svaru [1; 2].

Rekomendācijas

Pieaugušajiem ar 2. tipa CD ieteicamas vidējas intensitātes fiziskās aktivitātes vismaz **2 stundas un 30 minūtes/nedēļā** [3]. Piemēram, 30 minūtes 5 dienas nedēļā vai 50 minūtes 3 reizes nedēļā. Vidējas intensitātes fizisko aktivitāšu laikā vēlams sasniegt 50–75% no maksimālā pulsa, saglabājot spēju brīvi sarunāties (skat. 1. tabulu).

1. tabula. Fiziskās aktivitātes intensitāti raksturojošie lielumi [4]

Tests	Zema intensitāte	Vidēja intensitāte	Augsta intensitāte
Sarunu tests	Fiziskās aktivitātes laikā iespējams dziedāt	Fiziskās aktivitātes laikā iespējams brīvi sarunāties	Fiziskās aktivitātes laikā sarunājas ar grūtībām vai var izteikt atsevišķus vārdus
Sirdsdarbības jeb pulsa biežums	Pulss <50% no maksimālā pulsa*	Pulss – 50–75% no maksimālā pulsa	Pulss – 75–90% no maksimālā pulsa

* Maksimālo pulsu vienkāršoti nosaka, no 220 atņemot personas vecumu (piemēram, 40 gadus vecs vīrietis, maksimālais pulss – 220 – 40 = 180 reizes minūtē). Gados veciem cilvēkiem lieto formulu $206,3 - (0,711 \times \text{vecums gados})$.

Vidējas intensitātes fizisko aktivitāšu piemēri: vidēji ātra pastaiga, lēna vai vidēja ātruma nūjošana, distanču slēpošana, balle dejas u.c. (skat. 2. tabulu). Rekomendētās aktivitātes jāveic papildus rutīnas ikdienas darbībām, ko nevar raksturot kā vidēji intensīvas, piem., pastaiga lēnā solī,

pārvietošanās pa māju vai iestādi, ēdiena gatavošana, iešana no mājām/ darba līdz transportam, iepirkšanās.

Ja pacienta vispārējais veselības stāvoklis atļauj, vidējo intensitāti var aizstāt ar augstas intensitātes fiziskām aktivitātēm vismaz 1 stundu 15 minūtes nedēļā. Savukārt pacientiem, kas vecāki par 65 gadiem vai kam ir funkcionāli traucējumi, fiziskas aktivitātes jāveic atbilstoši katra individuālam spējam.

2. tabula. Piemēri fiziskās aktivitātes intensitātes novērtējumam [4]

Zema intensitāte	Vidēja intensitāte	Augsta intensitāte
■ Staigāšana pa māju, veikalu vai darbā ar ātrumu līdz 3 km/h – lēni ■ Aktivitāte mājās – veļas gludināšana ■ Pastaiga, spēlēšanās ar suni	■ Vidēji ātra iešana (~5 km/h), nesot līdz 11 kg smagus priekšmetus ■ Intensīva logu mazgāšana ■ Riteņbraukšana <19,5 km/h, brīvā laika aktivitāte ■ Slodze uz velotrenažiera 100 vatu	■ Iešana, kāpšana lejup pa kāpnēm vai stāvēšana, nesot 23–34 kg smagu priekšmetu ■ Namdara palīgdarbi, smagu priekšmetu pārvietošana, piemēram, ķieģeļu pārkraušana ■ Riteņbraukšana ar ātrumu 19,5–25,5 km/h, vidēja/ātra braukšana ■ Slodze uz velotrenažiera 150 vatu

- Nepieciešams samazināt sēdus un guļus veikto aktivitāšu daudzumu (piem., darbs pie datora, televizora skatīšanās). Ieteicamas pauzes pēc katrām sēdus pavadītām 1,5 stundām [3].
- Ja nav kontrindikāciju un pacienta vispārējais veselības stāvoklis atļauj, nepieciešams vismaz 2 dienas nedēļā regulāri veikt vingrinājumus muskuļu spēkam un izturībai [3]. Vingrinājumiem jāietver visas lielās muskuļu grupas (kājas, gurni, rokas, pleci, krūtis, mugura, vēders), piemēram, piepumpēšanās, vingrinājumi vēdera preses muskuļiem, svaru vai hantēļu cilāšana, pietupieni, kāpšana

pa kāpnēm, vingrojumi ar elastīgo gumiju. Vingrinājumi katrai muskuļu grupai jāatkārto vismaz 8–12 reizes [4; 5].

- Pacientiem ar slikti kontrolētu hipertensiju, diabētisku autonomu vai perifēru neiropātiju, proliferatīvu diabētisku retinopātiju piesardzīgi jāizvērtē un individuāli jāpiemēro ieteicamās fiziskās aktivitātes.
- Jāņem vērā, ka 2. tipa CD pacientiem, kuri ārstēšanā saņem SU, glinīdus vai insulīnu, fiziskā slodze var provocēt hipoglikēmiskus stāvokļus, tāpēc šiem pacientiem nepieciešama apmācība par fiziskās slodzes ietekmi uz glikozes līmeni un iespējām to koriģēt ar uztura vai insulīna devu izmaiņām.

Literatūra

1. Boule NG et al. Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of controlled clinical trials. JAMA 2001; 286:1218–1227.
2. Boule NG et al. Meta-analysis of the effect of structured exercise training on cardiorespiratory fitness in type 2 diabetes mellitus. Diabetologia 2003;46: 1071–1081.
3. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2016. Diabetes Care 2016, Vol.39, Suppl. 1.
4. Sauka M., Lāriņš V. Minimāli nepieciešamā fiziskā aktivitāte pieaugušajiem. Latvijas Ārsts 2008; 12: 15–20.
5. http://www.vm.gov.lv/lv/tava-veseliba/veseligs_un_aktivs_dzivesveids.

MEDIKAMENTI

2. TIPA CUKURA DIABĒTA ĀRSTĒŠANĀ

METFORMĪNS

Metformīns (MF) pieder biguanīdu grupas antidiabētiskajiem medikamentiem.

Visas starptautiskās vadlīnijas rekomendē metformīnu kā pirmās izvēles antidiabētisko medikamentu 2. tipa CD pacientiem.

Metformīnu iesaka saglabāt terapijā arī visās turpmākajās kompleksajās terapijas stratēģijās, tostarp pievienojot insulīnu, ja vien nav kontraindikāciju. [1] Rekomendācija pamatojas uz pārliecinošiem pētījumu datiem, kuros metformīns samazina ne tikai mikrovaskulārās un makrovaskulārās komplikācijas, bet arī mirstību [2–5].

Latvijas kompensējamo zāļu sarakstā (2016. gada jūlijs) pieejamie metformīna medikamenti: *Formetic* (500 mg, 850 mg, 1000 mg), *Glucophage* (500 mg, 1000 mg), *Glucophage XR* (500 mg, 1000 mg), *Metforal* (500 mg, 850 mg, 1000 mg), *Metformin-ratiopharm* (500 mg, 850 mg), *Metformin-Teva* (1000 mg), *Metfogamma* (500 mg, 850 mg, 1000 mg).

Darbības mehānisms

MF molekulārie darbības mehānismi ir sarežģīti, no tiem svarīgākais ir svarīgākā šūnu enerģētisko metabolismu regulējošā enzīma adenozinmonofosfātkināzes (AMPK) līmeņa paaugstināšanās. Galvenie metformīna klīniskie efekti ir glikoneoģenēzes un glikogenolīzes samazināšanās, palielināta glikozes asimilācija un izmantošana muskuļos, kā arī palielināta tauku β oksidācija, vienlaikus kavējot taukskābju sintēzi intracelulāri, tā samazinot tauku uzkrāšanos šūnas iekšienē. Kopumā šie

darbības mehānismi samazina insulīna rezistenci un uzlabo lipīdu spektra sastāvu [6; 7].

MF ir svara neitrāls, tas pat samazina svara pieaugumu, ja to lieto kompleksajā antidiabētiskajā terapijā, tostarp ar insulīnu [1].

Iespējamā kombinētā terapija

MF var lietot gan monoterapijā, gan kombinācijā ar jebkuru citu antidiabētisko medikamentu, kombinācija ar gliptīnu grupas medikamentiem (DPP-4i) pat potencē to efektu [9].

Monoterapijā vai kompleksā antidiabētiskajā terapijā ar neinsulinotropiem medikamentiem (DPP-4i, SGLT2i, GLP-1 RA) metformīns neizraisa hipoglikēmijas.

Efektivitāte

Metformīns efektīvāk pazemina tukšās dūšas glikēmiju, ietekme uz pēcmaltītes glikēmiju ir neliela. Pētījumu metaanalīzes ir pierādījušas efektīvu – vidēji 1–1,5% – HbA_{1c} samazināšanos pacientiem gan ar normālu, gan arī palielinātu svaru vai aptaukošanos [2; 5; 8].

Lietošana

Vidējā efektīvā MF deva ir 2000 mg dienā, bet maksimālā – 3000 mg dienā.

Pareizi lietojot un pakāpeniski titrējot devu, MF ir laba panesība. Terapiju sāk ar 500–850 mg MF, lietojot ēdienreizes laikā vai pēc ēšanas, devu palielina ik pēc 5 dienām. Pat tad, ja neizdodas sasniegt vidējo terapeitisko devu, būtiski terapijā turpināt maksimāli panesamo devu [1].

MF izdalās no organisma neizmainītā veidā caur nierēm, tādējādi nieru funkcija vistiešākajā veidā ietekmē MF koncentrāciju organismā. Tā kā MF samazina piruvātdehidrogenāzes aktivitāti un reducējošo savienojumu mitohondriālo transportu, tas veicina anaerobo metabolismu. Samazinoties aerobajam metabolismam, piruvāts konvertējas par laktātu, proporcionāli palielinot pienskābes īpatsvaru un radot laktacidozes risku.

Laktacidoze (laktāts >5 mmol/L, pH <7,35) ir reta MF terapijas komplikācija – 1–5/100 000 populācijas, tomēr mirstība tās gadījumā ir augsta – 30–50% un parasti saistīta ar situācijām, kad nieru funkcija mainījusies pēkšņi kāda faktora ietekmē [10–12].

MF deva stingri jāadaptē nieru funkcijai. MF terapijas laikā visiem pacientiem ir jākontrolē nieru funkcija, nosakot GFĀ. Pacientiem ar GFĀ 59–30 ml/min metformīna devai jābūt 1500–850 mg/d. Jaunākajās publikācijās pieļauta 500 mg MF lietošana arī pacientiem ar GFĀ 29–15 ml/min, Latvijas Endokrinologu asociācija to neiesaka, un tas pieļaujams retos gadījumos [10]. Ja terapijas laikā GFĀ samazinās <30 ml/min, terapija jāpārtrauc. Tāpat pacientiem ar dekompensētu hronisku sirds mazspēju (HSM IV funkcionālā klase pēc NYHA klasifikācijas) MF terapija nav pieļaujama.

Vecums nav uzskatāms par noteiktu kontrindikāciju MF lietošanai, tomēr jāatceras, ka lielā vecumā biežāk ir apetītes trūkums un dehidratācija, kas var palielināt ar terapiju saistītos riskus [16].

Pēc bariatriskās ķirurģijas metformīna biopieejamība pieaug par 50% [13].

Papildu ieguvumi

MF pētīts arī pacientiem ar vēzi, un, lai arī ne visos pētījumos pierādīts metformīna efekts, pacients ar 2. tipa CD un onkoloģisku diagnozi var turpināt MF lietošanu, kamēr pacienta apetītes trūkums vai nieru funkcija to atļauj. Pozitīvs MF efekts uz blakusslimību norisi/ terapijas komplikācijām pierādīts pētījumos, kur CD saistīts ar psoriāzi, šizofrēniju vai kognitīvu deficītu [14; 15].

MF terapija neuzlabo histoloģisko ainu pacientiem ar taukaino hepatozu vai C vīrushepatīta izraisītu vieglu aknu cirozi, tomēr ilgtermiņā samazina hepatocelulāru karcinomu attīstību [17; 18].

Literatūra

1. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care. 2015 Jan;38(1):140-9.

2. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group *Lancet* 1998; 352:854-865.
3. Claesen M, Gillard P, De Smet F, Callens M, De Moor B, Mathieu C. Mortality in Individuals Treated with Glucose Lowering Agents: a Large, Controlled Cohort Study *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Feb;101(2):461-9.
4. Saenz A, Fernandez-Esteban I, Mataix A, Ausejo M, Roque M, Moher D. Metformin monotherapy for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(3):CD002966.
5. Ong CR, Molyneaux LM, Constantino MI, Twigg SM, Yue DK. Long-term efficacy of metformin therapy in nonobese individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29(11):2361-4.
6. Wong A.K., Howie J, Petrie J.R., Lang C.C., AMP-activated protein kinase pathway: a potential therapeutic target in cardiometabolic disease. *Clin Sci* 2009; 116(8) 607-20.
7. Foretz M, Guigas B, Bertrand L, Pollak M, Viollet B. Metformin: from mechanisms of action to therapies. *Cell Metab*. 2014 Dec 2;20(6):953-66.
8. Ito H, Ishida H, Takeuchi Y, Antoku S, Abe M, Mifune M, Togane M. Long-term effect of metformin on blood glucose control in non-obese patients with type 2 diabetes mellitus. *Nutr Metab (Lond)* 2010;7:83.
9. Hinke SA, Kühn-Wache K, Hoffmann T, Pederson RA, McIntosh CH, Demuth HU. Metformin effects on dipeptidylpeptidase IV degradation of glucagon-like peptide-1 *Biochem Biophys Res Commun*. 2002 Mar 15;291(5):1302-8.
10. Lipska KJ, Bailey CJ, Inzucchi SE. Use of metformin in the setting of mild-to-moderate renal insufficiency. *Diabetes Care* 2011;34(6):1431-7.
11. Senior PA. Type 2 diabetes, metformin and lactic acidosis-defining the risk and promoting safe practice. *Diabet Med* 2012;29(2):161-3.
12. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE: Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2003, 163(21):2594-2602.
13. Padwal RS, Gabr RQ, Sharma AM, Langkaas LA, Birch DW et al. Effect of Gastric Bypass Surgery on the Absorption and Bioavailability of Metformin. *Diabetes Care*. 2011 Jun; 34(6): 1295-1300.
14. Sehdev A, Shih YC, Vekhter B, Bissonnette MB, Olopade OI, Polite BN. Metformin for primary colorectal cancer prevention in patients with diabetes: a case-control study in a US population. *Cancer*. 2015 Apr 1;121(7):1071-8.
15. Mitsuhashi A, Kiyokawa T, Sato Y, Shozu M. Effects of metformin on endometrial cancer cell growth in vivo: a preoperative prospective trial. *Cancer*. 2014 Oct 1;120(19):2986-95.

16. Ito H, Ohno Y, Yamauchi T, Kawabata Y, Ikegami H Efficacy and safety of metformin for treatment of type 2 diabetes in elderly Japanese patients. *Geriatr Gerontol Int* 2011; 11:55-62.
17. Nkontchou G, Cosson E, Aout M, Mahmoudi A, Bourcier V, Charif I, et al. Impact of metformin on the prognosis of cirrhosis induced by viral hepatitis C in diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:2601-8.
18. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. *Gastroenterology* 2012; 142:1592-609.

SULFONILURĪNVIELAS GRUPAS MEDIKAMENTI

SU grupas medikamenti tiek rekomendēti 2. tipa CD pacientu ārstēšanā, jo efektīvi samazina glikozes līmeni asinīs un samazina mikrovaskulāro komplikāciju (nefropātijas, retinopātijas) risku.

1. tabula. Latvijā pieejamie SU grupas medikamenti [4]

Zāļu vispārīgais nosaukums	Medikamenta nosaukums	Deva
Gliclazidum	Diaprel MR	60 mg
	Gliclada	30 mg; 60 mg
	Gliclazide MR Sevier	60 mg
Glipizidum	Glucotrol XL	5 mg; 10 mg
Gliquidonum	Glurenorm	30 mg
Glimepiridum	Amaryl	1 mg; 2 mg; 3 mg; 4 mg; 6 mg
	Fertin	1 mg; 2 mg; 3 mg; 4 mg
	Glimepiride Accord	1 mg; 2 mg; 3 mg; 4 mg
	Oltar	1 mg; 2 mg; 3 mg

Darbības mehānisms

SU antihyperglikēmiskā efekta pamatā ir insulīna sekrēcijas stimulēšana aizkuņģa dziedzera β šūnās.

SU saistās ar β šūnu SUR1 receptoriem un inhibē ATF jutīgos K⁺ kanālus, kā rezultātā notiek β šūnas depolarizācija. Tiek atvērti Ca⁺⁺ kanāli, Ca⁺⁺ pastiprināti iekļūst šūnās, kas inducē insulīna atbrīvošanu no β šūnām [3; 7].

SU ekstrapankreātiskie efekti

Saistīti ar tiešo insulīna sekrēcijas efektu, rezultātā rodas portāla hiperinsulinēmija:

- tiek nomākta glikoneoģenēze aknās,
- samazinās glikotoksicitāte, kā rezultātā uzlabojas insulīna jutība muskuļaudos un taukaudos [3; 6].

Piesardzība lietošanā

Joprojām turpinās debates par SU un kardiovaskulāro drošumu.

SU kardiovaskulāro risku nosaka:

- to spēja saistīties ar SUR2A receptoriem (miokardā) un SUR2B receptoriem (gludās muskulatūras šūnās), kas ietekmē protektīvos kardiālos mehānismus (traucē miokarda adaptēšanos hipoksijai), kas ir nozīmīgi pacientiem ar KSS;
- hipoglikēmiju risks – situācijā, kad hipoglikēmija kombinējas ar kardiovaskulāro notikumu, sirds hipoksija padziļinās, pieaug ritma traucējumu un trombožu risks.

SU pacientiem ar KSS lietot ļoti piesardzīgi, izvērtējot hipoglikēmiju risku un kardiovaskulāro drošumu.

ADVANCE pētījumā 2. tipa cukura diabēta pacientiem 5 gadu intensīva glikēmijas terapija, izmantojot gliklazīdu MR kombinācijā ar citu antidiabētisko terapiju, kas panāca HbA_{1c} samazinājumu no 7,5% uz 6,5%, novērsa nopietnu komplikāciju attīstību:

- 10% zemāku mikrovaskulāro un makrovaskulāro iznākumu risku;
- 14% zemāku mikrovaskulāro notikumu risku;
- 21% zemāku nefropātijas attīstības un progresēšanas risku;
- 65% zemāku nieru slimības progresēšanas risku gala stadijās.

Pētījuma laikā intensīva terapija nepasliktināja mirstības rādītājus [8].

Efektivitāte

- Sākot SU monoterapijā, var panākt HbA_{1c} samazināšanos par 1%–2%.

Ieguvumi

- Samazina mikrovaskulāro komplikāciju risku;
- ilgstoša pieredze lietošanā.

Blaknes:

- hipoglikēmiju risks;
- svara pieauguma risks.

Kontrindikācijas:

- smagi aknu darbības traucējumi;
- grūtniecība, laktācija;
- glikvidons kontrindicēts akūtas (neārstētas) porfīrijas gadījumos [10];
- gliklazīds kontrindicēts pacientiem, kas saņem mikonazolu (visiem SU grupas preparātiem smagas hipoglikēmijas risks) [6; 7; 10].

Medikamentu mijiedarbība

NPL, salicilāti, sulfonamīdi, hloramfenikols, β blokatori, MAO inhibitori var potencēt hipoglikēmiju [7].

2. tabula. SU grupas medikamentu devas un lietošana [9]

Medikaments	Lietošana (reizes dienā)	Sākmdeva	Terapeitiskās devas robežas	Izdalīšanās*	Saistīšanās pie SUR2A receptoriem**
Gliklazīds	1	30 mg	30–120 mg	Ar urīnu ~65% metabolīti neaktīvi	Zema afinitāte
Glimepirīds	1	1 mg	1–6 mg	Ar urīnu ~60% metabolīti neaktīvi	Augsta afinitāte
Glipizīds	1	5 mg	2,5–10 mg (20 mg)	Ar urīnu ~70% metabolīti neaktīvi	Nav norādīts
Glikvidons	2–3	15–30 mg	15–120 mg	Ar žulti ~95% metabolīti neaktīvi	Nav norādīts

* Ja medikamentiem ir aktīvi metabolīti, akumulēšanās gadījumā tas norāda uz lielāku hipoglikēmijas risku.

** Zema afinitāte norāda, ka aktīvi nesaistās ar SUR2A receptoriem, kas atrodas kardiomiocītu membrānā.

Piesardzība lietošanā

Gados vecākiem pacientiem SU jānozīmē uzmanīgi. Sākmdeva – puse no standarta sākmdevas, lēnāka devas titrēšana [7].

Pacientiem ar HNS SU jālieto piesardzīgi, jo šiem pacientiem ir paaugstināts hipoglikēmiju risks [5].

Pacientiem, kuriem GFĀ ir <45 ml/min, jāizvērtē SU grupas medikamentu drošums un lietderīgums.

Starptautiskās vadlīnijas pieļauj SU lietošanu arī pacientiem, kuriem GFĀ ir <45 ml/min, tomēr Latvijas 2. tipa CD terapijas klīnisko rekomendāciju

darba grupa rekomendē apsvērt citas terapijas alternatīvas, ja 2. tipa CD pacientam GFĀ ir <45 ml/min.

3. tabula. SU devu rekomendācijas pacientiem ar HNS

GFĀ ml/min	>90	60–90	30–60	15–30	<15	<15 + dialīze
Glipizīdums	Nav nepieciešams pielāgot devu					
Gliclazīdums	Jāsāk ar mazāku devu un ik pēc 1–4 nedēļām jāveic devu titrēšana					
Glimepirīdums	Devu jāsamazina līdz 1 mg/dienā				Jāizvairās no lietošanas	
Gliquidonums	Nav nepieciešams pielāgot devu					

Iespējamā kombinētā terapija

Iespējams lietot divkāršā vai trīskāršā kombinācijā ar metformīnu, TZD, DPP-4i, SGLT2i, GLP-1 RA, insulīnu [1; 2].

Literatūra

1. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care. 2015 Jan;38(1):140-92.
2. Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes care 2015;38:140-149, DOI 10.2337/dc14-2441.
3. Simpson S.H., Lee J., Choi S., Vandermeer B., Abdelmoneim A.S., Featherstone T.R. Mortality risk among sulfonylureas: systematic review and network meta-analysis. www.thelancet.com/diabetes-endocrinology. Published online October 23, 2014 http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70213-X.
4. Kompensējamo zāļu saraksts. SIA Medikamentu informācijas centrs. 2016. gada janvāris.

5. Clinical Practice Guideline on management of patients with diabetes and chronic kidney disease stage 3b or higher (eGFR<45ml/min) Nephrol. Dial. Transplant. 2015 30: ii 1-ii 142.
6. Vora J., Buse J. Evidence bases Management of Diabetes. 2012;149-173.
7. White J.R., Campbell R.K. ADA/PDR Medications for the Treatment of diabetes. 2008;81-96.
8. Zoungas S. et al. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. NEJM 2008;358:2560-72.9.
9. Kliniskā medicīna. Prof. Lejnieka redakcijā. I. Konrāde. 1. nodaļa. Iekšējās sekrēcijas dziedzeri un ar tiem saistītās slimības.
10. Matthea S., Bierwirth R., Fritsche A., Gallwitz B., Häring H.U., Joost H.G., Kellerer M., Kloos Ch, Kunt T., Nauck M., Scherthaner G., Siegel E., Thienel F. Medical Antihyperglycaemic Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus, Update of the evidence-based guideline of the German Diabetes Association, Doi 10.1055/s-0029-1239559, exp Clin Endocrinol Diabetes 2009; 117:522-557.

MEGLITINĪDI JEB GLINĪDI

Meglitinīdi tika izstrādāti strukturāli un farmakoloģiski neatkarīgi no SU ar mērķi nodrošināt maksimāli fizioloģisku insulīna atbrīvošanu no β šūnām. Paredzēti lietošanai tikai pirms maltītes (lielāka brīvība maltīšu plānošanā). Īss eliminācijas pusperiods – ar mērķi samazināt hipoglikēmiju risku. Latvijā pieejams: *repaglinidum*. Preparāts: *Repaglinide Portfarma* 1 mg, 2 mg [2].

Darbības mehānisms

Samazina glikēmiju, stimulējot insulīna atbrīvošanu no aizkuņģa dziedzera β šūnām.

Līdzīgi kā SU, saistās ar β šūnu receptoriem, taču ir atšķirīga saistīšanās konfigurācija (citi receptori).

Bloķē ATF jutīgos K^+ kanālus β šūnu membrānā, kā rezultātā notiek β šūnu depolarizācija.

Tiek atvērti Ca^{++} kanāli, šūnā pastiprināti ieplūst Ca^{++} , kas inducē insulīna atbrīvošanos no β šūnām.

Salīdzinot ar SU, meglitinīdiem ir ātrāks darbības sākums un īsāks darbības laiks.

Repaglinīds maksimālo koncentrāciju plazmā sasniedz pēc 1 h.

Lietošana kopā ar maltīti neietekmē maksimālās koncentrācijas laiku, bet samazina maksimālo koncentrāciju par 20%.

Eliminācijas pusperiods ~1 h.

Metabolizējas neaktīvos metabolītos [7].

Efektivitāte:

- pacientiem, kuri iepriekš nav saņēmuši medikamentozu hipoglikemizējošu terapiju, HbA_{1C} samazinās par 1,7%,
- monoterapijā – HbA_{1C} samazinās par 0,7–1,5%,

- kombinācijā ar insulīnu (2 injekcijas dienā) – HbA_{1C} samazinās par 1,8% [3; 5; 7].

Ieguvumi:

- labāks efekts uz pēcmaltītes glikēmiju,
- elastīga dozēšana,
- piemērots pacientiem ar neregulārām ēdienreizēm.

Trūkumi:

- bieži jālieto (pirms katras ēdienreizes),
- mazāka HbA_{1C} samazināšanās, salīdzinot ar SU.

Blaknes:

- hipoglikēmijas,
- svara pieaugums [1; 6; 7].

Kontrindikācijas:

- kombinācijā ar gemfibrozilu vai jebkuru citu aģentu, kas metabolizējas caur CYP2C8 (bloķē repaglinīda metabolismu, pieaug repaglinīda koncentrācija serumā, pieaug hipoglikēmiju risks),
- smagi aknu darbības traucējumi,
- grūtniecība, laktācija [3; 6; 7].

Dozēšana

- Repaglinīda sākuma deva 0,5 mg tieši pirms katras pamatmaltītes;
- dienas deva nedrīkst pārsniegt 16 mg;
- reizes deva nedrīkst pārsniegt 4 mg [3];

- dozēšana atkarībā no nieru funkcionālā stāvokļa:
 - » FÅ ≥15 ml/min – devas pielāgošana nav nepieciešama,
 - » FÅ <15 ml/min – atcelt [4];
- dozēšana gados vecākiem pacientiem – nav nepieciešama devas pielāgošana [7].

Iespējamā kombinētā terapija

Iespējams lietot kombinētā terapijā ar MF, TZD, DPP-4i, GLP-1 RA, bazālo insulīnu, SGLT2i [3; 7].

Literatūra

1. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferranini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient-Centred Approach. Update to Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care 2015;38:140-149.
2. SIA Medikamentu informācijas centrs. Kompensējamo zāļu saraksts 2015. gada jūlijs.
3. S.Matthaeel, R. Bierwirth, A. Fritsche, B. Gallwitz, H.-U. Häring, H.-G. Joost, M.Kellerer, Ch. Kloos, T. Kunt, M. Nauck, G. Schernthaner, E. Siegel, F. Thienel. Medical Antyhiperglycaemic Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus, Update of the evidence-based guideline of the German Diabetes Association, Doi 10.1055/s-0029-1239559, exp Clin Endocrinol Diabetes 2009; 117:522-557.
4. Clinical Practice Guideline on management of patients with diabetes and chronic kidney disease stage 3b or higher (eGFR<45ml/min) Nephrol. Dial. Transplant. 2015 30: ii I-ii I 42.
5. Davis et al. Use of the combination of insulin and the prandial glucose regulator repaglinide in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetic Medicine 2002;19(2):25.
6. Vora J, Buse J. Evidence based Management of Diabetes. 2012;149-173.
7. White J R, Campbell R, K. ADA/PDR Medications for the Treatment of diabetes, 2008; 81-96.

TIAZOLIDĪNDIONI

Pašlaik ES reģistrēts viens medikaments – pioglitazons.

1. tabula. Latvijā pieejamie medikamenti [1]

Medikaments	Deva	Lietošana
Actos (pioglitazonum)	15 mg, 30 mg	1 x dienā
Pioglitazone Teva (pioglitazonum)	15 mg, 30 mg	1 x dienā
Zipion (pioglitazonum)	30 mg	1 x dienā
Competact (pioglitazonum/metforminum)	15/850 mg	2–3 x dienā
Incredync (alogliptinum/pioglitazonum)	12,5/30 mg	1 x dienā
(alogliptinum/pioglitazonum)	25/30 mg	1 x dienā

Darbības mehānisms

Insulīna jutību uzlabojošs preparāts, kas samazina insulīna rezistenci un uzlabo endogēni ražotā insulīna bioloģisko aktivitāti.

Selektīvs PPAR-γ receptoru agonists, darbojas arī uz PPAR-α receptoriem, kas nosaka preparāta ietekmi uz lipīdu profilu.

Antidiabētiskie efekti

PPAR-γ receptori galvenokārt lokalizējas adipocītos, kā arī aknu un skeleta muskulatūras šūnās, un tiem ir ietekme uz insulīna darbību regulējošiem gēniem.

- TZD aktivizē lipoproteīnu lipāzi, kas palielina lipoģenēzi adipocītos, kā rezultātā samazinās brīvo taukskābju un TG koncentrācija.
- TZD palielina GLUT4 gēnu ekspresiju, kas uzlabo insulīna darbību mērķa audos.

- TZD veicina glikozes iekļūšanu muskuļaudos un taukaudos, palielinot glikolīzi un glikogēna sintēzi muskuļaudos.
- TZD samazina glikoneoģenēzi aknās.
- TZD samazina insulīna rezistenci muskuļaudos un aknās.
- Mazina taukaino hepatozi.
- Ilgstoši lietojot, β šūnu protekcija samazina glikolipotoksicitāti.
- Palielina ABL holesterīnu.
- Samazina iekaisuma citokīnus (piemēram, CRO) [2; 3; 4].

Lietošana

Parasti lieto kā 2. izvēles preparātu pēc metformīna monoterapijas neefektivitātes.

Monoterapijā lieto, ja ir metformīna nepanesība vai kontrindikācijas metformīna lietošanai [5–7]. Iespējamās divkāršas vai trīskāršas kombinācijas ar SU, DPP-4i, SGLT2i, GLP-1 RA, insulīnu.

Dozēšana

Pioglitazona terapiju sāk ar 15 mg vai 30 mg devu reizi dienā neatkarīgi no maltītes.

Devu var pakāpeniski palielināt līdz 45 mg reizi dienā.

Ja pioglitazons ir kombinētā preparātā ar metformīnu, lietošana atkarībā no devas 1–3 reizes dienā maltītes laikā vai uzreiz pēc maltītes.

Devu nav nepieciešams pielāgot atkarībā no vecuma.

Devu nav nepieciešams pielāgot atkarībā no nieru funkcionāliem rādītājiem (GFĀ).

Pioglitazonam var būt raksturīgs vēlīns (4–12 nedēļas) darbības efekta sākums (saistīts ar tauku pārsadali) [7–9].

Efektivitāte

Pioglitazons monoterapijā pazemina HbA_{1c} vidēji par 1% (0,5–1,4%), kombinētā terapijā par 0,33–1,95% [10].

Ieguvumi

- Patofizioloģiski orientēta terapija (samazina viscerālo tauku akumulāciju, samazina glikoneoģenēzi).
- Zems hipoglikēmiju risks.
- Labvēlīga ietekme uz kardiovaskulāriem riska faktoriem: lipīdu parametriem, arteriālo spiedienu, asinsreces faktoriem (PAI-1, fibrinogēnu), iekaisuma marķieriem (CRO), *a. carotis intima-media* biezumu [3; 4].

Blaknes

- Svara pieaugums (saistīts ar lipoģenēzes palielināšanos adipocītos, kā rezultātā palielinās zemādas tauku masa).
- Šķidruma aizture un plazmas apjoma pieaugums, var samazināties hematokrīts, kas var veicināt sirds mazspējas progresēšanu.
- Kaulu lūzumi, augstāks stobrkaulu lūzumu risks (biežāk sievietēm pēc menopauzes).

Nav zināma klīniski nozīmīga mijiedarbība ar citiem medikamentiem [9].

Pievienojot pioglitazonu SU grupas preparātiem vai insulīnam, pieaug hipoglikēmijas risks – var būt nepieciešama SU vai insulīna devu samazināšana [7; 9].

Kontrindikācijas:

- aknu funkcionālo rādītāju izmaiņas (AlAT, AsAT), ja 2,5 reizes pārsniedz normu;
- hroniska sirds mazspēja (NYHA I–IV);

- paaugstināta jutība pret pioglitazonu;
- diagnosticēta makulas tūska (saņemot slēdzienu par makulas tūska, medikaments atceļams);
- makrohematūrija, anamnēzē urīnpūšļa vēzis vai esošs urīnpūšļa vēzis [7; 11].

Lai gan preparātam ir laba efektivitāte, blaknes un kontrindikācijas ierobežo pioglitazona lietošanu plašam 2. tipa CD pacientu lokam [2].

Literatūra

1. Kompensējamo zāļu saraksts. 2016. gada jūlijs. SIA Medikamentu informācijas centrs.
2. Vora J, Buse J. Evidence based Management of Diabetes. 2012;149-173.
3. Saltiel at Olefsky. Diabetes. 1996;45:1661-9.
4. Imre Pavo et al. JCEM 2003. vol.88 No.4:1637-45.
5. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care. 2015 Jan;38(1):140-92.
6. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient-Centred Approach. Update to Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care. 2015;38:140-149.
7. Matthaël S, Bierwirth R, Fritsche A, Gallwitz B, Häring H.-U., Joost H.-G., Kellerer M, Kloos Ch, Kunt T, Nauck M, Scherthaner G, Siegel E, Thienel F. Medical Antyhiperglycaemic Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus*, Update of the evidence- based guideline of the German Diabetes Association, Doi 10.1055/s-0029-1239559, exp Clin Endocrinol Diabetes. 2009; 117:522-557.
8. Clinical Practice Guideline on management of patients with diabetes and chronic kidney disease stage 3b or higher (eGFR<45ml/min) Nephrol. Dial. Transplant. 2015 30: ii I-ii I 42.
9. White J R, Campbell R, K. ADA/PDR Medications for the Treatment of diabetes. 2008;81-96.
10. Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Clar C, Ebrahim SH. Pioglitazone for type 2 diabetes mellitus (Review) Copyright 2009 the Cochrane Collaboration Published by John Wiley & Sons, Ltd.
11. James D. Lewis, MD, MSCE & al. Pioglitazone Use and Risk of Bladder Cancer and Other Common Cancers in Persons With Diabetes. JAMA 2015;314(3):265-277.

DIPEPTIDILPEPTIDĀZES-4 INHIBITORI

DPP-4 inhibitori ir samērā jauna perorālo antidiabētisko medikamentu grupa, kuru plaši lieto mūsdienīgā 2. tipa cukura diabēta ārstēšanā. DPP-4 inhibitoriem ir virkne priekšrocību, tostarp laba panesība, ērta lietošana, un galvenokārt zems hipoglikēmiju risks, kas ir īpaši svarīgi tādām riska grupām kā gados vecāki pacienti (>65 gadi) un hroniskas nieru slimības gadījumos [1; 2].

DPP-4 inhibitori savā starpā atšķiras pēc molekulārās struktūras, metabolisma un ekskrēcijas. ES tie pieejami gan kā gan monomolekulas, gan kombinācijā ar MF vai pioglitazonu [1; 4].

1. tabula. DPP-4i raksturojums

Medikaments	Lietošana (reizes dienā)*	Izdalīšanās
Sitagliptins (<i>Januvia</i>)	100 mg x1	85% ar urīnu, 15% ar fēcēm
Sitagliptins/Metformīns (<i>Janumet</i>)	50/850 mg vai 50/1000 mg x2	
Vildagliptins (<i>Galvus</i>)	100 mg x1 vai 50 mg x2	87% ar urīnu, 13% ar fēcēm
Vildagliptins/Metformīns (<i>Eucreas</i>)	50/850 mg vai 50/1000 mg x2	
Linagliptins (<i>Trajenta</i>)	5 mg x1	85% ar fēcēm, 5% ar urīnu
Linagliptins/Metformīns (<i>Jentadueto</i>)	2,5/850 mg vai 2,5/1000 mg x2	
Saksagliptins (<i>Onglyza</i>)	5 mg x1	75% ar urīnu, 22% ar fēcēm
Saksagliptins/Metformīns (<i>Komboglyze</i>)	2,5/850 mg vai 2,5/1000 mg x2	
Alogliptins (<i>Vipidia</i>)	25 mg x1	76% ar urīnu, 13% ar fēcēm
Alogliptins/Metformīns (<i>Vipdomet</i>)	12,5/850 mg vai 12,5/1000 mg x2	
Alogliptins/Pioglitazons (<i>Incrasync</i>)	12,5/30 mg vai 25/30 mg x1	

* Par DPP-4i lietošanu un devu titrēšanu pacientiem ar HNS sīkāk skat. 88. lpp.

Darbības mehānisms

DPP-4 inhibitoru darbības pamatā ir spēja aizkavēt cirkulējošo bioloģiski aktīvo inkretīnu hormonu (GLP-1 un GIP) noārdīšanos.

Terapijas rezultātā pieaug inkretīnu hormonu līmenis, uzlabojas β šūnu jutība pret glikozi un sekojoši arī insulīna sekrēcija no aizkuņģa dziedzera β šūnām [2; 3].

DPP-4 inhibitori:

- bloķē DPP-4 enzīmu, kas noārda inkretīnu hormonu GLP-1 un GIP izdali gan tukšā dūšā, gan pēc maltītes, kā rezultātā pastiprinās insulīna sekrēcija no aizkuņģa dziedzera β šūnām glikozes atkarīgā veidā;
- paaugstinot GLP-1 līmeni, samazina glikagona sekrēciju no aizkuņģa dziedzera alfa šūnām no glikozes atkarīgā veidā;
- mainot insulīna/glikagona attiecību un paaugstinot inkretīnu hormonu līmeni, samazina glikozes produkciju aknās tukšā dūšā un pēc ēšanas, tā mazinot glikotoksicitāti.

Efektivitāte un ieguvumi

DPP-4i monoterapijā pazemina HbA_{1c} vidēji par 0,6–0,9%, savukārt kombinācijā ar metformīnu – par 1,1–1,4% [4; 5]. DPP-4i galvenā priekšrocība ir laba panesība un zema hipoglikēmiju risks, jo tie darbojas no glikozes atkarīgā veidā, respektīvi, stimulējot insulīna sekrēciju tikai tad, kad glikozes līmenis paaugstinās [2; 3].

Jāpiebilst, ka DPP-4i arī samazina lipotoksicitāti, jo veicina glikozes oksidāciju muskuļos un samazina triglicerīdu rezerves muskuļos un aknās [3; 8; 9].

DPP-4i ir svāra neitrāli, kombinācijā ar metformīnu nereti vēro nelielu ķermeņa masas samazināšanos [3; 4].

DPP-4i drīkst lietot arī gados vecāki pacienti (>65 gadi), kā arī pacienti ar HNS (sīkāk skat. attiecīgās nodaļas [109. lpp.](#) un [88. lpp.](#)) [3; 9].

Pētījumu rezultāti liecina, ka DPP-4i nepalielina kardiovaskulāro notikumu risku [7].

Blaknes un piesardzība

- DPP-4i lietošana var būt saistīta ar nedaudz biežāku nazo-faringītu saslimšanas risku.
- Lietojot DPP-4i, reti iespējami kuņģa un zarnu trakta darbības traucējumi (slikta dūša, vemšana).
- Ādas un hipersensitīvas reakcijas (neiesaka, ja anamnēzē ir anafilakse, angioedēma).
- Kombinācijā ar SU preparātiem vai insulīnu pieaug hipoglikēmiju risks.
- Pacientiem ar HNS deva jāpielāgo visiem DPP-4i grupas medikamentiem, izņemot linagliptīnu.
- Neiesaka pacientiem, kam transamināžu līmenis neprecizēta iemesla dēļ vairāk kā 3 reizes lielāks par normu (sīkāk skat. attiecīgo nodaļu [96. lpp.](#)).

Kardiovaskulārais drošums

Ir pieejami vairāki kardiovaskulārā drošuma pētījumi ar DPP-4 inhibitoriem 2. tipa CD pacieniem ar augstu KVS risku. SAVOR-TIMI-53 pētījumā ar saksagliptīnu ārstētiem pacientiem, salīdzinot ar placebo grupu, bija biežāka hospitalizācija sirds mazspējas dēļ (3,5% pret 2,8%, $p=0,007$). Savukārt kardiovaskulāro iznākumu pētījumos ar alogliptīnu (EXAMINE) un sitagliptīnu (TECOS) rezultāti bija neitrāli salīdzinot ar placebo grupas pacientiem [5;6;7;8]. Par vildagliptīna drošību attiecībā uz KVS ir pieejamas tikai pētījumu metaanalīzes, kas parāda, ka ietekme uz kardi-vaskulāro risku ir neitrāla. Kardio-vaskulārās drošības pētījums par linagliptīnu noslēgsies 2019. g.

Pareizējo pētījumu rezultāti liecina, ka DPP-4i nepalielina kardiovaskulāro notikumu risku un ir droši šiem pacientiem.

Iespējamā kombinētā terapija

DPP-4 inhibitorus var izmantot gan monoterapijā, gan divkāršā kombinācijā, gan trīskāršā kombinācijā ar visām citām perorālo medikamentu grupām (MF, SU, TZD, SGLT2), kā arī iespējama kombinācija ar insulīnu [1; 4].

Literatūra

1. American Diabetes Association. Approaches to glycemic treatment. Sec. 7. In Standards of Medical Care in Diabetes 2015. Diabetes Care 2015; 38(Suppl. 1):S41-S48.
2. Aroda VR. Efficacy of GLP-1 receptor agonists and DPP4 inhibitors: Meta-analysis and systemic review, Clinical Therapeutics, vol 34;6, 2012.
3. B. Ahren, A. Schweizer, S. Dejager, E.B. Villhauer, B.E. Drunij, J.E.Foley. Mechanisms of action of the DPP-4 inhibitor Vildagliptin in humans. Diabetes, Obesity and Metabolism 13;775-783, 2011.
4. K. Goosen, S.Grabner. Long term safety of DPP4 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: system review and meta-analysis. Diabetes, Obesity and Metabolism. 14;1061-1072, 2012.
5. D. Dicker. DPP4 inhibitors: impact on glycemic control and cardiovascular risk factors. Diabetes Care. Vol 43; S276-S278, 2011.
6. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al.; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2013;369:1317-1326.
7. Green JB et al. Effect of Sitagliptin on cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2015, June (8): 1-11.
8. Avogaro A et al. DPP4 inhibition: linking metabolic control to cardiovascular protection. Curr Pharm Des 2014 Apr 20;(14.):2387-2394.
9. Penformis A et al. Potential glycemic overtreatment for patients >75 years old with type 2 diabetes and renal disease: Experience from the observational OREDIA study. Diabetes Metab Syndr Obes 2015 Jul 3;8:303-313.

NĀTRIJA-GLIKOZES KOTRANSPORTVIELAS-2 INHIBITORI

Nātrija-glikozes kotransportvielas-2 (*Sodium/glucose cotransporter 2* – SGLT2) inhibitori ir visjaunākā reģistrētā antidiabētiskā medikamentu grupa 2. tipa CD ārstēšanai ar unikālu darbības mehānismu, kas pieļauj to lietošanu jebkura 2. tipa CD stadijā, pat ja insulīna sekrēcija ir ievērojami samazināta [1]. Pašlaik ES ir pieejami vairāki SGLT2 inhibitori – gan kā monopreparāti, gan kombinācijā ar metformīnu (skat. 1. tabulu).

1. tabula. SGLT2 inhibitoru raksturojums [2; 3]

Zāļu vispārīgais nosaukums	Medikamenta nosaukums	Deva	Lietošana
<i>Dapagliflozinum</i>	<i>Forxiga</i>	5 mg 10 mg	Ieteicamā deva 10 mg 1 reizi dienā jebkurā dienas laikā neatkarīgi no maltītes. Hronisku aknu slimību gadījumā sākt ar 5 mg 1 reizi dienā, ja laba panesība, devu palielina uz 10 mg.
<i>Dapagliflozinum/ Metforminum</i>	<i>Xigduo</i>	5/850 mg 5/1000 mg	1 tablete 2 reizes dienā ēdienreizes laikā. Ieteicams sākt ar 50 mg formu un attiecīgu iepriekš lietotā metformīna devu.
<i>Empagliflozinum</i>	<i>Jardiance</i>	10 mg 25 mg	Sākuma deva 10 mg dienā jebkurā dienas laikā neatkarīgi no maltītes. Devu var palielināt līdz 25 mg 1 reizi dienā.
<i>Empagliflozinum/ Metforminum</i>	<i>Synjardy</i>	5/850 mg 5/1000 mg 12.5/850 mg 12.5/1000 mg	1 tablete 2 reizes dienā. Ieteicams sākt ar 5 mg formu un attiecīgu iepriekš lietotā metformīna devu. Devu palielina, ja nepieciešams.
<i>Canagliflozinum*</i>	<i>Invokana</i>	100 mg 300 mg	Sākuma deva 100 mg dienā, vēlams pirms pirmās dienas maltītes. Devu var palielināt uz 300 mg 1 reizi dienā.
<i>Canagliflozinum/ Metforminum*</i>	<i>Vokanamet</i>	50/850 mg 150/850 mg 50/1000 mg 150/1000 mg	1 tablete 2 reizes dienā. Ieteicams sākt ar 50 mg formu un attiecīgu iepriekš lietotā metformīna devu.

* Reģistrēts ES, nav iekļauts 2016. gada jūlija Latvijas Kompensējamo zāļu sarakstā.

Darbības mehānisms

SGLT2 inhibitori darbojas nieru proksimālajā kanāliņā, bloķējot transporta olbaltumvielu – Na/glikozes kotransportvielu 2, kas nodrošina glikozes reabsorbciju no glomerulārā filtrāta atpakaļ asinsritē. Tādējādi mazinās glikozes reabsorbcija nierēs un tiek palielināta glikozes ekskrecija ar urīnu līdz 80 g/dienā, kā rezultātā samazinās glikozes līmenis plazmā [4].

Efektivitāte un ieguvumi

SGLT2 inhibitori efektīvi samazina HbA_{1c}, pateicoties hiperglikēmijas mazināšanai gan pirms maltītes, gan pēc maltītes. Monoterapijā SGLT2 inhibitori samazina HbA_{1c} vidēji par 0,5–1% [5]. Šai medikamentu grupai ir zems hipoglikēmiju risks, jo tie darbojas neatkarīgi no insulīna sekrēcijas un insulīna darbības. SGLT2 inhibitoru izraisītā glikozūrija ir saistīta kaloriju zudumu, kas veicina svaru mazinošu efektu – vidēji 2 kg [5]. Papildu terapeitiskie ieguvumi – asinsspiediena pazemināšana, urīnskābes līmeņa samazinājums.

Vienam no SGLT2 inhibitoriem – empagliflozinam – ir pierādīta labvēlīga ietekme uz kardiovaskulārā riska mazināšanu 2. tipa cukura diabēta pacientiem. EMPA-REG pētījumā empagliflozīns samazināja kardiovaskulārās mirstības, nefatāla miokarda infarkta, nefatāla insulta risku par 14%, kā arī mazināja kardiovaskulāro mirstību par 38% un kopējo mirstību par 32% [6].

Blaknes un piesardzība lietošanā

SGLT2 inhibitoru lietošana var būt saistīta ar uroģenitālu infekciju (vulvovaginīts, balanīts, vulvovagināla nieze, urīnceļu infekcija) paaugstinātu risku. Biežāk šīs infekcijas novēro sievietēm un pacientiem, kam anamnēzē jau ir bijušas urīnceļu vai dzimumorgānu infekcijas [1; 5].

Pacientiem, lietojot SGLT2 inhibitorus, iespējama diurēzes palielināšanās, kas var veicināt šķidruma zudumu [7]. Tāpēc šie medikamenti piesardzīgi jālieto pacientiem, kas vecāki par 65 gadiem, īpaši, ja papildus jau tiek lietoti diurētiskie līdzekļi. Vēlams pacientiem atgādināt par adekvātu

šķidruma uzņemšanu dienas laikā atkarībā no pacienta individuālā veselības stāvokļa.

SGLT2 inhibitoru efektivitāte ir atkarīga no nieru darbības, tāpēc medikamentu nav ieteicams sākt lietot pacientiem ar GFĀ <60 ml/min/1,73 m². Ja lietošanas laikā pacientiem ar sākotnēju GFĀ >60 ml/min/1,73 m² tas samazinās <60 ml/min/1,73 m² un ir >45 ml/min/1,73 m², SGLT2 inhibitoru devu vēlams samazināt. SGLT2 inhibitoru lietošana noteikti pārtrauc, ja GFĀ <45 ml/min [2].

2015. gada jūnijā FDA un EMA izplatīja brīdinājumu par iespējamu eīglīkēmiskas diabētiskas ketoacidozes attīstību pacientiem, kas lieto SGLT2 inhibitorus. Tas balstīts uz vairāk nekā 20 ziņojumiem par stacionēšanas gadījumiem laika posmā no 2013. gada martam līdz 2014. gada jūnijam. Diabētisko ketoacidozi galvenokārt novēroja pacientiem, kas vienlaikus ar SGLT2 inhibitoriem lietoja insulīna terapiju [8; 9].

Iespējamā kombinētā terapija

SGLT2 inhibitorus nozīmē kā otrās izvēles medikamentu, ja ar metformīnu neizdodas panākt labu 2. tipa CD kompensāciju. Tos var kombinēt arī ar DPP-4 inhibitoriem un TZD. SGLT2 inhibitorus kombinējot ar SU vai insulīnu, jāapsver SU vai insulīna devas samazināšana, lai izvairītos no hipoglikēmiju riska. SGLT2 inhibitorus var nozīmēt arī trīskāršā antidiabētisko medikamentu kombinācijā, piemēram, MF+SGLT2i+SU, MF+SGLT2i+TZD, MF+SGLT2i+DPP-4i, MF+SGLT2i+insulīns [1].

Literatūra

1. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient-Centred Approach. Update to Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care 2015;38:140-149.
2. <http://www.ema.europa.eu>.
3. Kompensējamo zāļu saraksts no 2016. 1. janvāra. Nacionālais Veselības dienests, <http://www.vmnvd.gov.lv>.
4. Ferrannini E, Solini A. SGLT2 inhibition in diabetes mellitus: rationale and clinical prospects. Nat Rev Endocrinol 2012;8:495–502.

5. Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013;159:262–274.
6. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015 Sept 17.
7. Monami M, Nardini C, Mannucci E. Efficacy and safety of sodium glucose co-transport-2 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2014;16:457–466.
8. U.S. Food and Drug Administration. Drug Safety Communication: FDA warns that SGLT2 inhibitors for diabetes may result in a serious condition of too much acid in the blood, 15 May 2015. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM446954.pdf>.
9. European Medicines Agency. Review of diabetes medicines called SGLT2 inhibitors started: Risk of diabetic ketoacidosis to be examined, 12 Jun 2015. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/SGLT2_inhibitors__20/Procedure_started/WC500187926.pdf.

GLIKAGONAM LĪDZĪGĀ PEPTĪDA-1 RECEPTORU AGONISTI

GLP-1 RA efektīvi samazina gan tukšas dūšas glikēmiju, gan pēc maltītes hiperglikēmiju un HbA_{1c}, turklāt šai medikamentu grupai ir zems hipoglikēmiju risks [1; 2].

Pašlaik ir pieejami vairāki GLP-1 RA (skat. 1. tabulu).

1. tabula. GLP-1 RA raksturojums [3; 4]

GLP-1 RA vispārīgais nosaukums	Medikamenta nosaukums, deva iepakojumā	Lietošana	Eliminācijas pusperiods
<i>Exenatidum</i> , īslaicīgas darbības	<i>Byetta</i> šķid. inj. pilnšļ. 0,005/0,02 ml – 1,2 ml <i>Byetta</i> šķid. inj. pilnšļ. 0,01/0,04 ml – 2,4 ml	2 reizes dienā, stundas laikā pirms ēšanas 5 µg s/c, pēc 1 mēneša devu var palielināt 10 µg 2 reizes dienā s/c	2,4 h
<i>Exenatidum</i> , ilgstošas darbības	<i>Bydureon</i> pulv. un šķīdin. ilgst. darb. inj. susp. pagat. 2 mg vai pulv. un šķīdin. ilgst. darb. inj. susp. pagat. pildspavv. pilnšļ. 2 mg	1 reizi nedēļā s/c	2 nedēļas
<i>Liraglutidum</i>	<i>Victoza</i> šķid. injekc. pildspavv. pilnšļ. 18 mg/3 ml	Sākuma deva 0,6 mg s/c 1 reizi dienā – 2 nedēļas, pēc tam 1,2 mg vai 1,8 mg 1 reizi dienā s/c	13 h
<i>Lixisenatidum</i>	<i>Lyxumia</i> šķid. injekc. 0,01 mg/0,2 ml – 3 ml + 0,02 mg/0,2 ml – 3 ml <i>Lyxumia</i> šķid. injekc. 0,02 mg/0,2 ml – 3 ml	Sākuma deva 10 µg s/c stundas laikā pirms lielākās ēdienreizes 1 reizi dienā pirmās 14 dienas, pēc tam 20 µg s/c 1 reizi dienā	3 h

GLP-1 RA vispārīgais nosaukums	Medikamenta nosaukums, deva iepakojumā	Lietošana	Elimināci- jas puspe- riods
<i>Dulaglutidum*</i>	<i>Trulicity</i> šķid. inj. pildspavveida pilnšļ. vai šķid. inj. pilnšļ. 0,75 mg/0,5 ml; 1,5 mg/0,5 ml	1 reizi nedēļā 0,75 mg s/c vai 1,5 mg s/c	5 dienas
<i>Albiglutidum*</i>	<i>Eperzan</i> pulv. un šķīdin. ilgst. darb. inj. susp. pagat. pildspavv. pilnšļ. 30 mg; 50 mg	30 mg 1 reizi nedēļā s/c vai 50 mg 1 reizi nedēļā s/c	5 dienas

* Reģistrēts ES, nav iekļauts 2016. gada jūlija Latvijas Kompensējamo zāļu sarakstā

Darbības mehānisms

GLP-1 RA aktivē organismā GLP-1 receptorus, kas, savukārt, nosaka glikozes atkarīgu insulīna sekrēcijas stimulāciju un glikozes atkarīgu glikagona sekrēcijas supresiju, kā arī palēnina kuņģa iztukšošanos un samazina apetīti.

Efektivitāte

Īslaicīgākas darbības GLP-1 RA (eksenatīdam un liksizenatīdam) ir izteiktāks glikozes līmeni samazinošais efekts uz pēc maltītes glikēmiju, vājāks uz tukšās dūšas glikēmiju, jo mazāk nekā ilgstošas darbības GLP-1 RA stimulē insulīna sekrēciju tukšā dūšā. Ilgstošas darbības GLP-1 RA (ilgstošas darbības eksenatīds, liraglutīds un albiglutīds) efektīvāk samazina TDG, stimulējot insulīna sekrēciju tukšā dūšā, nedaudz mazāk samazina pēc maltītes glikēmiju, salīdzinot ar īslaicīgas darbības GLP-1 RA. Gan ilgstošas darbības GLP-1 RA, gan īslaicīgas darbības GLP-1 RA līdzvērtīgi samazina glikagona sekrēciju, tiem ir apetīti un svaru samazinošs efekts.

Papildu terapeitiskie ieguvumi

GLP-1 RA ir svaru un apetīti samazinošs efekts, kas ir ļoti nozīmīgi pacientiem ar 2. tipa CD un adipozitāti (KMI >30 kg/m²).

Iespējamā kombinētā terapija

GLP-1 RA ir kā otrās izvēles medikamenti 2. tipa CD ārstēšanā, ja ar metformīnu neizdodas panākt labu diabēta kompensāciju, tad lietot kombinācijā ar metformīnu, ja ir metformīna nepanesība vai kontrindikācijas, tad iespējams tos izmantot monoterapijā. GLP-1 RA var kombinēt arī ar TZD un SU, izmantojot gan divu, gan trīs antidiabētisko medikamentu kombinācijā (piemēram, MF+GLP-1 RA+TZD, MF+GLP-1 RA+SU). Sākot kombinētu terapiju ar SU, ir jāapsver SU devas samazināšana, lai mazinātu hipoglikēmiju risku.

GLP-1 RA var kombinēt ar bazālo insulīna terapiju, un pēdējo gadu pētījumi parāda, ka šī kombinācija ir līdzvērtīgi efektīva vai pat nedaudz efektīvāka, salīdzinot ar insulīna terapijas intensifikāciju, t.i., prandiālā insulīna pievienošanu bazālajai insulīna terapijai, ar papildu ieguvumiem – svara samazināšanos un mazāku hipoglikēmiju risku (skat. 56. lpp.) [1; 5-7].

Piesardzība lietošanā

Pašreizējie kardiovaskulārā drošuma pētījumu rezultāti ar GLP-1 RA liecina, ka šīs grupas medikamenti ir droši pacientiem ar KVS. Pētījums ar liksizenatīdu pacientiem pēc nesena akūta kardiāla notikuma (ELIXA) parādīja, ka medikaments ir neitrāls attiecībā uz kardiovaskulāro risku, salīdzinot ar placebo, pētījums ar liraglutītu (LEADER) parādīja nedaudz zemāku primāro kardiovaskulāro galanotikumu (kardiovaskulāras nāves, nefatāla MI vai nefatāla insulta) risku, salīdzinot ar placebo [8; 9].

Blaknes

- GLP-1 RA lietošana var būt saistīta ar kuņģa un zarnu trakta blakusparādībām, ieskaitot sliktu dūšu, vemšanu un caureju. Nav pietiekamas pieredzes lietošanai pacientiem ar iekaisīgām zarnu slimībām un diabētisku gastroparēzi, tāpēc šiem pacientiem GLP-1 RA neiesaka. Saistībā ar kuņģa un zarnu trakta blakusparādībām pacientiem jāiesaka ievērot piesardzību, lai izvairītos no pārmērīga šķidruma zuduma.

- GLP-1 RA lietošanu saista ar pankreatīta risku, lai gan klīnisko pētījumu dati parāda, ka šis risks ir ļoti zems – bez statistiskas atšķirības salīdzinājumā ar placebo. GLP-1 RA nenozīmē pacientiem, kam anamnēzē ir bijis akūts vai hronisks pankreatīts. Uzākot GLP-1 RA lietošanu, pacienti jāinformē par akūtam pankreatītam raksturīgiem simptomiem. Ja ir aizdomas par pankreatītu, tad GLP-1 RA lietošana jāpārtrauc. Ja pankreatīts apstiprinās, tad GLP-1 RA lietošanu neatsāk [10; 11].
- GLP-1 RA ir kontrindicēti pacientiem, kuriem personīgā vai ģimenes anamnēzē ir medulārs vairogdziedzera vēzis vai multipla endokrīna neoplāzija [11; 12].

Literatūra

1. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferranini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient-Centred Approach. Update to Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2015;38:140-149.
2. Yabe D., Seino Y. Defining the role of GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes. *Expert Review of Endocrinology & Metabolism* (2014). doi:10.1586/17446651.2014.949672.
3. <http://www.ema.europa.eu>.
4. Kompensējamo zāļu saraksts. 2016. gada janvāris. SIA Medikamentu informācijas centrs.
5. Eng C, Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist and basal insulin combination treatment for the management of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 11 September 2014.
6. Diamant M, Nauck MA, Shaginian R, et al. 4B Study Group. Glucagon-like peptide 1 receptor agonist or bolus insulin with optimized basal insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2014;37:2763-2773.
7. Buse JB, Bergenstal RM, Glass LC, et al. Use of twice-daily exenatide in basal insulin-treated patients with type 2 diabetes: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2011;154:103-1123.
8. Marso S.P., Daniels G.H., Brown-Frandsen K., Kristensen P., Mann J.F.E., Nauck M.A., Nissen S.E., Pocock S., Poulter N.R., Ravn L.S., Steinberg W.M., Stockner M., Zinman B., Bergenstal R.M., Buse J.B. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *NEJM* 2016.DOI:10.1056/NEJMoa1603827.

9. Pfeffer M.A., Claggett B., Diaz R., Dickstein K., Gerstein H.C., Kober L.V., Lawson F.C., Ping L., Wei X., Lewis E.F., Maggioni A.P., McMurray J.V., Probstfield J.L., Riddle M.C., Solomon S.D., Tardif J-C. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *NEJM* 2015;373:2247-57.
10. Egan A.G. et al. Pancreatic Safety of Incretin-Based Drugs – FDA and EMA Assessment. *NEJM* 2014;370(9),794-79.
11. Meier Juris. J. GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nature Reviews Endocrinology*. (2012) 8(12),728-742.
12. Ahren Bo GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Management*. 2013; 3(5),401-413.

Indikācijas insulīna terapijai 2. tipa CD pacientiem:

- izteikta hiperglikēmija (glikozes līmenis asinīs ir $\geq 16,7$ – $19,4$ mmol/L un/vai $HbA_{1c} \geq 10$ – 12%), poliūrija, polidipsija, svara zudums, ketoze (izmantojama intensīvā insulīna terapija, skat. 64. lpp.);
- aizkuņģa dziedzera endogēnā insulīna sekrēcijas izsīkums, kam kliniski raksturīga neapmierinoša CD kompensācija, svarā krišanās, laboratoriski zems C peptīds (izmantojama intensīvā insulīna terapija, skat. 64. lpp., vai terapija ar kombinētas darbības (*premixed*) insulīnu, skat. 63. lpp.);
- ja, ievērojot diētu un pareizu dzīvesveida plānu, ar kombinētu antidiabētisko terapiju maksimāli pieļaujamās devās netiek sasniegti CD kompensācijas mērķi;
- ja ir nopietni un progresējoši CD vēlinie sarežģījumi;
- ja ir kontraindikācijas orālo antidiabētisko līdzekļu lietošanai vai to blaknes;
- ja ir smagas traumas vai lielas operācijas (insulīna terapija var būt uz laiku);
- ja ir akūtas slimības, smagas blakusslimības, blakusslimību paasinājumi (insulīna terapija var būt uz laiku);
- grūtniecība (insulīna terapija var būt uz laiku).

Kā uzsākt insulīna terapiju 2. tipa CD pacientam

Neapmierinoši kompensēta 2. tipa CD gadījumā, ja nav ketozes, svara zuduma, insulīna terapiju var sākt ar bazālo insulīnu. Papildus esošiem antidiabētiskiem medikamentiem pievieno vidēji ilgās darbības insulīna

preparātu (NPH tipa insulīnu) vai ilgstošas darbības insulīna analoga injekciju vienu reizi dienā (skat. 1. tabulu, lasīt 62. lpp.) [1; 2].

Ja ar bazālo insulīna terapiju (parasti kombinācijā ar metformīnu un nereti vēl kādu antidiabētisko līdzekli) ir sasniegts glikozes līmeņa mērķis tukšā dūšā (vai deva pārsniedz $>0,5$ DV/kg/dienā), bet diabēta kompensācija joprojām nav apmierinoša un netiek sasniegts HbA_{1c} mērķis, tad terapijā jāpievieno īslaicīgas darbības insulīna analogs pirms vienas (lielākās) ēdienreizes, tā sauktais pirmsmalšanas insulīns, vai jāizvēlas insulīna terapija ar kombinētas darbības (*premixed*) insulīnu 2 reizes dienā (skat. 1. attēlu, 1. tabulu, 63. lpp. un 64. lpp.). Īslaicīgas darbības insulīnu sāk pirms lielākās ēdienreizes 4 DV, $0,1$ DV/kg vai 10% no bazālās devas. Ja $HbA_{1c} < 8\%$, tad apsver bazālās devas samazinājumu par tādu pašu daudzumu (10%). Devu palielina par 1 – 2 DV vai 10 – 15% reizi vai divas reizes nedēļā, līdz paškontroles mērījumos ir sasniegti glikozes līmeņa mērķa lielumi. Lejuptitrāciju veic, ja ir hipoglikēmija (glikozes līmenis $< 4,0$ mmol/L vai hipoglikēmijas simptomi, skat. 88. lpp.), tad precizē hipoglikēmijas iemeslus un devu samazina par 2 – 4 DV vai 10 – 20% (skat. 1. attēlu un 64. lpp.) [1]. Nakts hipoglikēmiju risks ir ievērojami zemāks, ja terapijā izmanto ilgstošas darbības insulīna analogus (*glargine*, *glargine* 300 DV/ml, *detemir*, *degludec*) [2; 8; 11; 12].

Insulīns kombinētā terapijā ar GLP-1 RA

Pēdējo gadu pētījumi parāda, ka bazālās insulīna terapijas kombinēšana ar GLP-1 RA ir līdzvērtīga vai pat nedaudz efektīvāka, salīdzinot ar prandiālā insulīna pievienošanu bazālajai insulīna terapijai, ar papildu ieguvumiem – svara samazināšanos un mazāku hipoglikēmiju risku [1; 3–5]. Jāņem vērā, ka GLP-1 RA kombinētu terapiju ar insulīnu nevar realizēt, izmantojot 2016. gada jūlija Kompensējamo zāļu saraksta nosacījumus. Ja bazālā insulīna terapija kombinācijā ar vienu vai vairākiem antidiabētiskajiem līdzekļiem nenodrošina labu diabēta kompensāciju, tad terapijā jāpievieno GLP-1 RA vai īslaicīgas darbības insulīns pirms ēšanas. GLP-1 RA priekšroka dodama pacientiem ar aptaukošanos ($KMI \geq 30$ kg/m²) vai tiem, kam ir grūtības realizēt sarežģītākas terapijas shēmas, tādas kā bazālo-bolus insulīna terapiju ar biežām insulīna injekcijām. Ja GLP-1 RA pievienošana

nedod vēlamo efektu, tad izmantojama intensīvāka insulīna terapija. (skat. 64. lpp.)

Ja insulīna terapija tiek intensificēta, t.i., bazālajam insulīnam pievienots īslaicīgas darbības insulīns pirms maltītēm vai tiek izmantoti kombinētas darbības (*premixed*) insulīni, tad insulīna sekrēciju stimulējošie līdzekļi (SU, glinīdi, DPP-4 i, GLP-1 RA) parasti terapijā tiek atcelti, jo šāda kombinētā terapija ievērojami paaugstina hipoglikēmiju risku vai svara pieauguma risku, ja kombinē ar SU vai glinīdiem [1].

Pamatnostādnes par insulīna terapiju 2. tipa CD pacientiem:

- jebkurš insulīns samazina glikozes līmeni un HbA_{1c};
- insulīna terapija ar visiem insulīna preparātiem ir saistīta ar zināmu svara pieaugumu un hipoglikēmiju risku;
- lielākas insulīna devas un intensīvāka devu augšupitrācija samazina HbA_{1c}, bet bieži saistāma ar lielāku blakusefeku risku (hipoglikēmijas, svara pieaugums);
- ilgstošas darbības insulīna analogiem ir zemāks nakts hipoglikēmiju risks, salīdzinot ar vidēji ilgās darbības insulīnu. Īslaicīgas darbības insulīna analogi efektīvāk samazina glikēmijas pacēlumus pēc maltītes, salīdzinot ar īslaicīgas darbības cilvēka insulīnu. Efektivitāte attiecībā uz HbA_{1c} samazinājumu ir līdzīga ilgstošas darbības insulīna analogiem un īslaicīgas darbības insulīna analogiem, salīdzinot ar cilvēka insulīniem (NPH un īslaicīgas darbības insulīnu) [2; 6–8].

Ārstam ir jāizvērtē terapijas shēmu izmaksas un sarežģītība.

Kvalificēta apmācība par paškontroli, diētu, fizisko slodzi, hipoglikēmiju atpazīšanu un to, kā izvairīties no hipoglikēmijām, ir neatņemama ārstēšanas sastāvdaļa pacientiem ar insulīna terapiju [2].

Pacientiem ir jābūt pieejamai informācijai par metodēm, ar kurām samazināt farmakoterapijas nepieciešamību, kā arī par to, kā veikt terapijas drošuma kontroli un glikozes līmeņa kontroli [1].

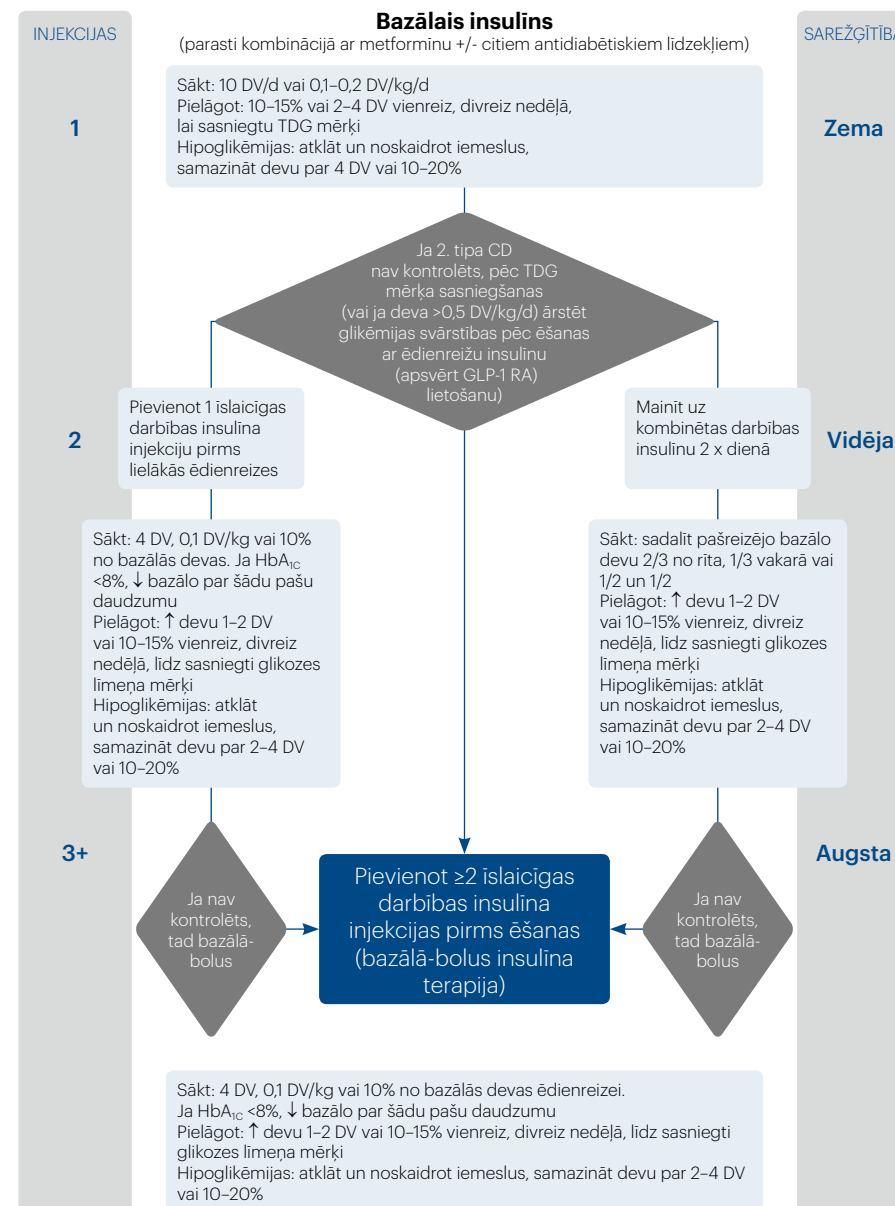
1. tabula. Insulīnu veidi un darbība [9; 10]

Insulīna veids	Insulīna preparāta nosaukums, koncentrācija DV/ml	Starptautiskais ne-patentētais nosaukums	Darbības sākums pēc s/c injekcijas	Darbības maksimums pēc s/c injekcijas (h)	Darbības ilgums pēc s/c injekcijas (h)
Īslaicīgas darbības insulīns	<i>Humulin R</i> 100 DV/ml šķid. inj. kātr.	<i>Insulinum human</i>	30–60 min	2–3	6–8
Īslaicīgas darbības insulīna analogs	<i>Apidra</i> 100 DV/ml šķid. inj. kātr.	<i>Insulinum glulisine</i>	5–15 min	1–3	3–4
	<i>Apidra SoloStar</i> 100 DV/ml šķid. inj. pilnšļ.				
	<i>Humalog</i> 100 DV/ml šķid. inj. kātr.	<i>Insulinum lispro</i>			
	<i>Humalog KwikPen</i> 100 DV/ml šķid. inj. pilnšļ.				
	<i>Humalog KwikPen</i> 200 DV/ml šķid. inj. pilnšļ.				
	<i>Novo Rapid FlexPen</i> 100 DV/ml šķid. inj. pilnšļ.	<i>Insulinum aspart</i>			
	<i>NovoRapid Penfill</i> 100 DV/ml šķid. inj. kātr.				
Vidēji ilgās darbības insulīns (NPH)	<i>Humulin N</i> 100 DV/ml susp. inj. kātr.	<i>Insulinum human</i>	2–4 h	4–10	10–16
Ilgstošas darbības insulīna analogs	<i>Lantus</i> 100 DV/ml šķid. inj. kātr.	<i>Insulinum glargine</i>	1–1,5 h		22–24
	<i>Lantus SoloStar</i> 100 DV/ml šķid. inj. pilnšļ.				
	<i>Levemir FlexPen</i> 100 DV/ml šķid. inj. pilnšļ.	<i>Insulinum detemir</i>			22–24
	<i>Abasaglar*</i> 100 DV/ml šķid. inj.	<i>Insulinum glargine</i>			22–24
	<i>Toujeo</i> 300 DV/ml šķid. inj.	<i>Insulinum glargine</i>			24–36
	<i>Tresiba*</i> 100 DV/ml šķid. inj.	<i>Insulinum degludec</i>			42

Insulīna veids	Insulīna preparāta nosaukums, koncentrācija DV/ml	Starptautiskais ne-patentētais nosaukums	Darbības sākums pēc s/c injekcijas	Darbības maksimums pēc s/c injekcijas (h)	Darbības ilgums pēc s/c injekcijas (h)
Kombinētas darbības (premixed) insulīns	Humalog Mix25 100 DV/ml susp. inj. kātr.	Insulinum lispro	2–4 h	2–6	8–12
	Humalog Mix25 KwikPen 100 DV/ml susp. inj. pilnšļ.				
	Humalog Mix50 100 DV/ml susp. inj. kātr.	Insulinum aspart			
	Humalog Mix50 KwikPen 100 DV/ml susp. inj. pilnšļ.				
	NovoMix 30 FlexPen 100 DV/ml susp. inj. pilnšļ.				
	Ryzodeg * 100 DV/ml 70/30 susp. inj.	Insulinum degludec/aspart			
Ilgstošas darbības insulīna analogs un GLP-1 RA kombinēts medikaments	Xultophy* 100 DV/3,6 mg/ml šķid. inj.	Insulinum degludec/liraglutide			

* Reģistrēts ES, nav iekļauts 2016. gada jūlija Latvijas Kompensējamo zāļu sarakstā

1. attēls. Insulina lietošanas sākšana un pielāgošana 2. tipa CD pacientiem [1]



BAZĀLĀ INSULĪNA TERAPIJA

To realizē, papildus esošiem antidiabētiskiem medikamentiem pievienojot vidēji ilgās darbības insulīna preparātu (NPH tipa insulīnu) vai ilgstošas darbības insulīna analoga injekciju vienu reizi dienā 10 DV vai 0,1–0,2 DV/kg ķermeņa svara, atkarībā no hiperglikēmijas līmeņa (skat. 1. tabulu). Devu titrē lēni, palielinot par 10–15% vai 2–4 DV reizi vai divas reizes nedēļā, līdz sasniedz mērķa glikozes līmeni asinīs tukšā dūšā (skat. 1. attēlu). Pacientu apmācība, kā veikt insulīna devu titrāciju, un ikdienas glikozes līmeņa paškontroli, ir ļoti svarīgi nosacījumi šajā laika posmā. Lejuptitrāciju veic, ja ir hipoglikēmija (glikozes līmenis <4,0 mmol/L vai hipoglikēmijas simptomi, skat. 88. lpp.), tad precizē hipoglikēmijas iemeslus un devu samazina par 4 DV vai 10–20% (skat. 1. attēlu) [1]. Gadījumos, kad ir paaugstināts nakts hipoglikēmiju risks, tad priekšroka dodama ilgstošas darbības insulīna analogiem (*detemir*, *glargine*) [2; 8; 11; 12].

Pārejot no NPH tipa insulīna uz ilgstošas darbības insulīna analogu (*glargine*, *detemir*), ilgstošas darbības insulīna analoga deva ir 1:1 pret NPH insulīna diennakts devu, ja glikēmija nav apmierinoši kompensēta. Ja glikēmija ir tuvu mērķiem un ir hipoglikēmijas, tad sāk ar ilgstošas darbības insulīna analoga devu, kas ir par 20% mazāka nekā kopējā NPH insulīna diennakts deva. Tuvākā laikā būs pieejami vēl ilgākas darbības insulīni, kas injicējami vienu reizi dienā: *degludec* (vidējais eliminācijas pusperiods 25,4 h) un *glargine* 300 DV/ml (vidējais eliminācijas pusperiods 19,0 h), kuriem, salīdzinot ar *glargine* 100 DV/ml, ir vēl zemāks nakts hipoglikēmiju risks un zemāka glikēmijas variabilitāte. Kad ilgstošas darbības insulīna analogs (*glargine* 100 DV/ml, *detemir*) tiek nomainīts uz *glargine* 300 DV/ml vai *degludec*, to iespējams darīt pēc principa 1:1, atbilstoši pēc tam veicot pakāpenisku devas titrāciju reizi nedēļā. Insulīnam *glargine* 300 DV/ml, lai plazmā sasniegtu glikozes mērķa lielumus, var būt nepieciešama par aptuveni 10–18% lielāka deva. Aizstājot divas reizes dienā lietojamo bazālo insulīna formu jeb NPH insulīnu ar vienu reizi dienā lietojamo *glargine* 300 DV/ml, tā ieteicamā sākuma deva ir 80% no aizstājamā bazālā insulīna kopējās diennakts devas [15].

Izmantojot bazālo insulīna terapijas veidu, līdz 60% gadījumu var sasniegt glikēmijas mērķus, tā priekšrocības ir mazāks svara pieaugums un mazāks hipoglikēmiju risks, salīdzinot ar intensīvākiem insulīna terapijas veidiem [8].

INSULĪNA TERAPIJA AR KOMBINĒTAS DARBĪBAS INSULĪNU

Kombinētas darbības (*premixed*) insulīns ir rūpnieciski sagatavots insulīnu maisījums, kurā vidēji ilgās darbības insulīns kombinēts ar īslaicīgas darbības insulīnu. Kombinētas darbības (*premixed*) insulīna preparātu nosaukumā ir iekļauti skaitļi, kas norāda uz īslaicīgas darbības insulīna proporciju preparātā, atlikusī daļa no 100% ir vidēji ilgās vai ilgstošas darbības insulīna proporcija preparātā (*aspart mix 30*, *lispro mix 25*, *lispro mix 50*). (skat. 1. tabulu). Pārejot no bazālās insulīna terapijas uz kombinētas darbības (*premixed*) insulīnu divas reizes dienā, sākuma devu aprēķina, esošo bazālo devu dalot 2/3 pirms brokastīm un 1/3 pirms vakariņām vai 1/2 pirms brokastīm un 1/2 pirms vakariņām. Devu palielina par 1–2 DV vai 10–15% reizi vai divas reizes nedēļā, līdz ir sasniegti paškontroles mērījumu glikozes līmeņa mērķa lielumi. Lejuptitrāciju veic, ja ir hipoglikēmija, tad precizē hipoglikēmijas iemeslus un devu samazina par 2–4 DV vai 10–20% (skat. 1. attēlu) [1]. Šī terapija ir piemērota pacientiem, kas nevar realizēt intensīvo insulīna terapiju, bet kam ar bazālo insulīna terapiju nevar sasniegt terapeitiskos mērķus. Kombinētas darbības (*premixed*) insulīnu parasti injicē 2 reizes dienā – pirms brokastīm un pirms vakariņām. Ja pacients ēd pusdienas, bagātīgas ar ogļhidrātiem un glikēmija nav apmierinoša pirms vakariņām, tad pirms pusdienām iespējams pievienot īslaicīgas darbības insulīna analogu.

Izmantojot šo terapijas veidu, insulīna devu elastīgums un adaptācija ir ierobežota, tādēļ nepieciešamas precīzas diētas rekomendācijas. Kāpinot kombinētas darbības (*premixed*) insulīnu devas, palielinās hipoglikēmiju un ķermeņa svara pieauguma risks [13; 14]. Kombinētas darbības (*premixed*) insulīnu ieteicams kombinēt ar metformīnu, ja nav tā nepanesības vai kontrindikāciju.

BAZĀLĀ-BOLUS JEB INTENSĪVĀ INSULĪNA TERAPIJA

Šis insulīna terapijas veids ir viselastīgākais un visprecīzāk var nodrošināt maltītei atbilstošu insulīna nepieciešamību. Intensīvā insulīna terapija ir efektīva, bet ar to iespējams panākt labus ārstēšanas rezultātus tikai tad, ja iespējama pilnvērtīga pacienta apmācība par insulīna devas pielāgošanu uzturam, fiziskai slodzei un aktuālai glikēmijai. Ja pacients ir labi apmācīts, tad var pielāgot mainīgu insulīna devu atkarībā no ēdienreīžu laika, porcijas un fiziskās slodzes. Nepieciešama biežāka glikozes līmeņa paškontrolē (3–5 reizes dienā), lai nodrošinātu stabilu un labu glikozes līmeņa kompensāciju. Terapijā izmanto vidēji ilgās vai ilgstošas darbības insulīna preparātus 1–2 reizes dienā kombinācijā ar īslaicīgas darbības insulīna preparātiem 2–3 reizes dienā pirms galvenajām ēdienreizēm.

Kā intensificēt insulīna terapiju

Ja ar bazālo insulīna terapiju un vienu īslaicīgas darbības insulīna injekciju pirms lielākās ēdienreizes saglabājas neapmierinoša diabēta kompensācija, tad pievieno īsas darbības insulīna injekcijas pirms 2 vai 3 galvenajām ēdienreizēm.

Īslaicīgas darbības insulīnu sāk 4 DV, 0,1 DV/kg vai 10% no bazālās insulīna devas uz ēdienreizi. Ja HbA_{1c} <8%, tad apsver bazālās devas samazinājumu par tādu pašu daudzumu. Devu palielina par 1–2 DV vai 10–15% reizi vai divas reizes nedēļā, līdz ir sasniegti paškontroles mērījumu glikozes līmeņa mērķa lielumi. Lejuptitrāciju veic, ja ir hipoglikēmija, tad precīzē hipoglikēmijas iemeslus un devu samazina par 2–4 DV vai 10–20% (skat. 1. attēlu) [1]. Gadījumos, kad ir paaugstināts nakts hipoglikēmiju risks – priekšroka ir ilgstošas darbības insulīna analogiem (*glargine*, *glargine* 300 DV/ml, *detemir*, *degludec*) [6; 3].

Kā aprēķināt kopējo insulīna sākuma devu

Kopējā insulīna deva ir variabla dažādiem indivīdiem, orientējošo kopējo insulīna sākuma devu aprēķina: 0,3–0,5 DV x ķermeņa svars (kg), no šīs

kopējās devas 50% parasti ir bazālā insulīna deva, bet atlikušie 50% ir kopējā pirsmaltiņu insulīna dienas deva, kuru sadala uz 2–3 ēdienreizēm. Klinikistiem ir jābūt uzmanīgiem, ja pirsmaltiņu insulīna kopējā dienas deva pārsniedz 0,5 DV/kg svara, īpaši uzmanīgiem, ja tā sasniedz 1 DV/kg svara dienā. Īslaicīgas darbības insulīna uzdevums ir samazināt glikozes līmeņa pacēlumus pēc ēšanas. Intensīvo insulīna terapiju 2. tipa CD pacientiem vienmēr vēlams kombinēt ar metformīnu, ja nav tā nepanesības vai kontraindikāciju [2].

Literatūra

1. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient-Centred Approach. Update to Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2015;38:140-149.
2. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centred Approach. Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2012;35:1364-1379.
3. Eng C, Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist and basal insulin combination treatment for the management of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 11 September 2014.
4. Diamant M., Nauck M.A., Shaginian R., et al. 4B Study Group. Glucagon-like peptide 1 receptor agonist or bolus insulin with optimized basal insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2014;37:2763-2773.
5. Buse J.B., Bergenstal R.M., Glass L.C., et al. Use of twice-daily exenatide in basal insulin-treated patients with type 2 diabetes: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2011;154:103-1123. 3.
6. Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Long-acting insulin analogues versus NPH human insulin in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008;81(2):184-189.
7. Raskin P., Guthrie RA, Leiter L., et al. Use of insulin aspart, a fast-acting insulin analog, as the mealtime insulin in the management of patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2000;23(5):583-588.
8. Riddle M.C. et al. Insulin Glargine 4002 study Investigator. The treat- to target trial: Randomised addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2003; 26:3080-3086.
9. <http://www.ema.europa.eu>.
10. Kompensējamo zāļu saraksts 2015. gada jūlijs. SIA Medikamentu informācijas centrs.

11. Riddle M.C., Bolli G.B., Ziemens M., et al. EDITION 1 Study Investigators. New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 2 diabetes using basal and mealtime insulin: glucose control and hypoglycaemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 1). *Diabetes Care*. 2014;37(10):2755-2762.
12. Zinman B., Philis-Tsimikas A., Cariou B. et al. NN1250-3579(BEGIN Once Long) Trial Investigators. Insulin Degludec versus insulin glargine in insulin-naïve patients with type 2 diabetes: a 1-year, randomized, treat-to-target trial (BEGIN Once Long). *Diabetes Care*. 2012;35(12):2464-2471.
13. Fritsche et al. Comparison between a basal-bolus and premixed insulin regimen in 1. individuals with type 2 diabetes – results of GINGER study. *Diabetes Obes. Metab.* 2010;12:115-123.
14. Ilag L.L., Kerr L., Malone J.K., Tan M.H. Prandial premixed insulin analogue regimens versus basal insulin analogue regimens in the management of type 2 diabetes: an evidence-based comparison. *Clin Ther* 2007;29:1254-1270.
15. www.ema.europa.eu.

IEVADS PERSONALIZĒTA 2.TIPA CUKURA DIABĒTA ĀRSTĒŠANA

Personalizētās terapijas jēdziens ir samērā jauns, un tā rašanos mūsdienu izpratnē saista ar cilvēka genoma atšifrēšanu un pirmajiem visa genoma saistību pētījumiem (GWAS) pēc 2005. gada. Lai gan jau 20. gadsimta pirmajā pusē vairāki izcili ārsti uzsvēra individualizētas un integratīvas ārstēšanas nepieciešamību, lai „katram cilvēkam piemērotie potenciālie dziednieciskie faktori spētu nodrošināt tālāko izveseļošanās procesu” (Mārtiņš Zile, 1934), tikai ar informācijas tehnoloģiju uzplaukuma palīdzību ir izdevies izveidot zinātniski pamatotu personalizētās medicīnas koncepciju. Šīs koncepcijas pamatā ir uzskats, ka, apkopojot individuālam pacientam (vai pacientu grupai) raksturīgu informāciju par viņu genotipu un fenotipu, ir iespējams daudz mērķtiecīgāk, efektīvāk un drošāk lietot medikamentus vai citas ārstēšanas metodes.

Visi endokrinologi labi zina, ka plaši lietotais pretdiabēta medikaments metformīns var būt efektīvs glikēmijas un aptaukošanās ārstēšanai, bet dažām pacientu grupām tas ir gluži neefektīvs vai arī tā lietošanai ir nepatīkamas blaknes. Tagad Latvijas Valsts pētījumu programmas ietvaros veiktie pētījumi apstiprina, ka metformīna panesība un efektivitāte ir atkarīga no diabēta pacienta genotipa [1]. Tas pats attiecas arī uz citiem pretdiabēta medikamentiem. Jāatzīst, ka tradicionālās 2. tipa cukura diabēta ārstēšanas vadlīnijās aprakstītās terapijas shēmas vienmēr bijušas balstītas uz mēģinājumu un kļūdu metodi, proti, visiem pacientiem terapija sākama ar metformīnu, ja tas nav pietiekami efektīvs, tad jāpievieno lētākie sulfonilurīnvielas preparāti, ja arī ar šo kombināciju nav sasniegti glikēmijas mērķi, tad jāsāk insulīnterapija vai arī jāpievieno dārgāki orālie pretdiabēta preparāti (tiazolidīndioni, DPP-4 inhibitori vai SGLT2 inhibitori). Modernās diabēta ārstēšanas vadlīnijas mēģina atrast marķierus, pēc kuriem varētu precīzāk iedalīt jeb stratificēt diabēta pacientus apakšgrupās, tāpēc reizēm personalizēto terapiju dēvē arī par stratificēto terapiju.

Ari šīs grāmatas autori ir centušies izmantot personalizētās, individualizētās jeb stratificētās diabēta terapijas pamatprincipus, apskatot 2. tipa cukura diabēta kā heterogēnas slimību grupas (nevis vienas slimības) ārstēšanu adipoziem pacientiem, gados veciem pacientiem, bērniem, grūtniecēm, kā arī pacientiem ar hroniskām komplikācijām. Jāapsveic ar šo pavērsienu pieejā pacientam, taču tas ir tikai pusceļš. Personalizētās medicīnas mērķis būs sasniegts tad, kad katram diabēta pacientam varēs izvēlēties individualizētu terapiju, vadoties no fenotipiskiem klīniskajiem un molekulārajiem biomarkšiem (piemēram, C peptīda, proinsulīna, adiponektīna plazmas līmeņa u.c.) un ģenētiskiem polimorfismiem, kas precīzāk raksturo konkrētā diabēta gadījuma patoģenēzes galveno mehānismu (piemēram, pārmērīgu glikoneoģenēzi aknās, bēta šūnu nejutību pret insulīna stimulāciju, muskuļu vai taukaudu insulīnrezistenci u. tml.) un medikamentu gaidāmo efektivitāti un metabolizācijas ātrumu un panesību (piemēram, citohromu P450, organisko jonu transportieru OCT vai inkretīnu gēnu polimorfismi u. tml.). Tas ietaupīs naudu un laiku, kas parasti tiek izšķiesta medikamentu „aklai” izmēģināšanai, nemaz nerunājot par ieguvumiem pacientu drošībai un dzīves kvalitātei.

LU profesors Valdis Pīrāgs

Literatūra

1. Tarasova et al. Association of genetic variation in the organic cation transporters OCT1, OCT2 and multidrug and toxin extrusion 1 transporter protein genes with the gastrointestinal side effects and lower BMI in metformin-treated type 2 diabetes patients. *Pharmacogenet Genomics*. 2012 Sep;22(9):659-66.

AGRĪNI ATKLĀTA 2. TIPĀ CUKURA DIABĒTA ĀRSTĒŠANA

Laikus atklājot 2. tipa CD, iespējama agrīna hiperglikēmijas novēršana, kā rezultātā var mazināt diabēta mikrovaskulāro komplikāciju risku un aizkavēt to progresēšanu [1]. Turklāt agrīni konstatēta 2. tipa CD gadījumā iespējams aizkavēt un ierobežot sirds un asinsvadu slimības attīstību, laikus identificējot arī citus riska faktorus, piemēram, pārtraukt smēķēt, sākt hipērlipidēmijas un/vai arteriālās hipertensijas ārstēšanu.

Glikēmijas mērķi

Lielākajai daļai pacientu ar 2. tipa CD glikēmijas mērķis ir $HbA_{1c} \leq 7\%$, tomēr agrīni atklāta cukura diabēta gadījumā pacientiem bez nopietnām blakusslimībām, t.s., bez sirds un asinsvadu slimībām glikēmijas mērķis var būt arī zemāks – 6,5%, lai gan vienmēr jāapsver hipoglikēmiju attīstības risks [2].

Nefarmakoloģiskā terapija

Diabēta pacientu apmācība. Pacientiem pēc 2. tipa CD atklāšanas vēlams vispusīga, strukturēta apmācība, kura ietver informāciju par vēlamajām fiziskajām aktivitātēm, uztura ieteikumiem, glikēmijas paškontroli un diabēta komplikāciju novēršanu. Mērķtiecīga diabēta pacientu apmācība ļauj mazināt HbA_{1c} līmeni [3] un veicina pacientu līdzdalību diabēta ārstēšanā. Pacientiem ar 2. tipa CD un lieko svaru ($KMI \geq 25$ – $29,9$) vai aptaukošanos ($KMI \geq 30$) galvenais mērķis ir individuāli pielāgot uztura rekomendācijas un palielināt fiziskās aktivitātes, lai veicinātu svara redukciju (sīkāku informāciju skat. 17. lpp.).

Psiholoģiskā palīdzība. Pacienti ar 2. tipa CD nereti izjūt psiholoģisku spriedzi dažādu jaunu pienākumu dēļ – uztura un aktivitāšu ieradumu maiņa, paškontrole, medikamentu lietošana u.tml. [4] Tāpēc laikus saņemta psihologa konsultācija vai psihoterapija var palīdzēt mazināt spriedzi, it īpaši pacientiem ar jau zināmu depresiju.

Farmakoterapija

2. tipa CD gadījumā glikēmijas kontrole ar laiku pasliktinās. Agrīna diabēta farmakoterapija, kad HbA_{1C} vēl nav būtiski paaugstināts, ilgtermiņā nodrošina labāku glikēmijas kontroli un samazina vēlīno komplikāciju risku [1]. Farmakoloģiskā 2. tipa CD terapija bieži vien netiek sākota pietiekami ātri, tāpēc pacientiem novēro sliktu glikēmijas kontroli.

Lielākajai daļai pacientu 2. tipa CD diagnosticēšanas brīdī jāsāk terapija ar **metformīnu (MF)**, vienlaikus veicot apmācību par vēlamo uzturu un fiziskām aktivitātēm [2]. MF sāk 500–850 mg dienā, devu pakāpeniski palielinot un adaptējot atbilstoši nieru funkcijai (sīkākai informācijai skat. 25. lpp.). Ja MF lietošana ir kontrindicēta, jāizvēlas citas antidiabētiskās grupas medikamenti, piem., SU, pioglitazons, DPP-4 inhibitors, SGLT2 inhibitors, individuāli izvērtējot iespējamās ieguvumus, terapijas riskus un izmaksas.

Pacientiem, kuri pēc 3 mēnešiem nesasniedz mērķa HbA_{1C} , lai gan saņem monoterapiju maksimāli tolerējamā devā, jāapsver otra antidiabētiska medikamenta pievienošana.

Ja pacienti sasniedz mērķa glikēmiju, HbA_{1C} kontrole ieteicama vismaz divreiz gadā. Savukārt pacientiem, kuriem tiek veikta terapijas korekcija vai kuri nesasniedz mērķa glikēmiju, HbA_{1C} jānosaka ik pēc 3 mēnešos un nepieciešamības gadījumā jāapsver trīskārša antidiabētisko medikamentu kombinācija vai insulīna uzsākšana [2].

Pacienti ar simptomātisku vai izteiktu hiperglikēmiju

Pacientiem ar simptomātisku vai izteiktu hiperglikēmiju **agrīni** kā pirmās izvēles terapija būtu jāuzsāk **insulīns**, ja konstatē vismaz vienu no šādām pazīmēm:

- pacientam ir hiperglikēmijas simptomi;
- sliktā diabēta metaboliskā kompensācija – $HbA_{1C} \geq 10\text{--}12\%$; tukšas dūšas glikēmija $\geq 16,7\text{--}19,4$ mmol/L;
- nejaušā analizē glikēmija $>16,7$ mmol/L;

- ketonūrija;
- sākotnēji grūtības diferencēt 1. tipa cukura diabētu no 2. tipa CD.

Arvien vairāk ir pierādījumu, ka sākotnēja islaicīga intensīva insulīna terapija (2–3 nedēļas) nodrošina labāku endogēnu insulīna sekrēciju un uzlabo jutību pret insulīnu, vēlāk ļaujot ilgāk uzturēt labu glikēmijas kontroli, lietojot orālo antidiabētisko terapiju [5; 6].

Literatūra

1. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet 1998; 352:837.
2. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferranini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient-Centred Approach. Update to Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care 2015;38:140-149.
3. Pal K, Eastwood SV, Michie S, et al. Computer-based diabetes self-management interventions for adults with type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2013; CD008776.
4. Surwit RS, van Tilburg MA, Zucker N, et al. Stress management improves long-term glycemic control in type 2 diabetes. Diabetes Care 2002; 25:30.
5. Ryan EA, Imes S, Wallace C. Short-term intensive insulin therapy in newly diagnosed type 2 diabetes. Diabetes Care 2004; 27:1028.
6. Li Y, Xu W, Liao Z, et al. Induction of long-term glycemic control in newly diagnosed type 2 diabetic patients is associated with improvement of beta-cell function. Diabetes Care 2004; 27:2597.

APTAUKOŠANĀS UN 2. TIPĀ CUKURA DIABĒTS

Lielākajai daļai 2. tipa CD pacientu ir liekais svars vai aptaukošanās (~80%) [1]. Katrā 2. tipa CD pacienta vizītē jāveic KMI aprēķins: svaru (kg) dalot ar augumu (m^2).

PVO lieko svaru definē kā $\text{KMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$, aptaukošanos kā $\text{KMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$. Kopš 1980. gada pasaulē ir dubultojies cilvēku skaits ar aptaukošanos.

PVO kā galvenos iemeslus liekā svara problēmu pieaugumam min tauciem bagātu ēdienu ar augstu enerģētisko vērtību, fiziskās slodzes trūkumu, kas saistīts ar sēdošu darbu, aizvien ērtākām transporta iespējām un pieaugošu urbanizāciju.

Paaugstināts KMI saistās ar slimību riskiem: kardiovaskulāro slimību (sirds slimībām, insultu), 2. tipa cukura diabēta, skeleta, muskuļu un saistaudu slimību (osteoartrīts), miega apnojas un vēža risku (piemēram, endometrija, krūts, resnās zarnas vēža risku) [2]. Ar aptaukošanos saistītās slimības var ievērojami pasliktināt dzīves kvalitāti un prognozi.

Vīriešiem 40–59 gadu vecumā, KMI paaugstinoties par 1 kg/m^2 , 2. tipa CD risks lineāri paaugstinās par 21%, MI risks par 6%, insulta risks par 4% [3].

Pacientiem ar robežhiperglikēmiju (jēdziens ietver paaugstinātu glikozes līmeni tukšā dūšā ($\geq 6,1 < 7,0 \text{ mmol/L}$) un/vai glikozes tolerances izmaiņām 2 stundas pēc OGTT ar 75 g glikozes ($\geq 7,8 < 11,1 \text{ mmol/L}$)), vai nesen diagnosticētu 2. tipa cukura diabētu, uzturs ar samazinātu kaloriju daudzumu un regulāras fiziskās aktivitātes var novērst diabēta attīstību [4]. Veicot dzīvesveida pārmaiņas ar diētu, fiziskām aktivitātēm un biheiviorālo terapiju, optimālais svara samazinājums ir 5%, ja svara samazinājums ir straujš (3 mēnešu laikā $> 5\%$), tad tas jāveic medicīnas profesionāļu ciešā kontrolē [5].

Pacientiem ar 2. tipa CD un aptaukošanos ir raksturīga insulīna rezistence, kad bēta šūnas, lai samazinātu glikozes līmeni, spiestas pastiprināti kompensējoši ražot insulīnu augstā koncentrācijā. Palielinoties ķermeņa

svaram un insulīna rezistencei, kompensējošās spējas izsīkst un glikozes līmenis asinīs paaugstinās [6].

Pacientiem ar 2. tipa CD un aptaukošanos noturīgs svara samazinājums uzlabo glikēmijas kontroli un samazina nepieciešamību pēc antidiabētiskajiem medikamentiem [5].

Antidiabētiskās terapijas apsvērumi pacientiem ar aptaukošanos

Antidiabētiskās terapijas galvenais mērķis ir ne tikai samazināt hiperglikēmiju, bet arī novērst svara pieaugumu, kas ir kliniski nozīmīgs sekundārais terapijas mērķis [7].

Metformīns. 2. tipa CD terapijā pacientiem ar lieko svaru pirmās izvēles medikaments ir metformīns, jo šis medikaments pacientam līdz ar dzīvesveida izmaiņām var palīdzēt samazināt svaru vai arī ir svara neitrāls. Jāpiebilst, ka metformīns ir efektīvs medikaments arī 2. tipa CD pacientiem ar normālu svaru [8].

TZD samazina insulīna rezistenci, samazina aknu taukaino hepatozu un ir efektīvāki tieši pacientiem ar lielāku svaru, tomēr to lietošana var būt saistīta ar svara pieaugumu, kas ir jāvērtē pretrunīgi [8].

DPP-4i ir svara neitrāli.

GLP-1 RA lietošana ir saistīta ar svara samazinājumu. GLP-1 RA kombinēta terapija ar ilgstošas darbības insulīnu ir svara neitrāla vai, iespējams, dod nelielu svara samazinājumu [1].

SGLT₂ inhibitoru lietošana ir saistīta ar svara samazinājumu (~2 kg, kas stabilizējas 6–12 mēnešu laikā) [1].

SU un meglitinīdu lietošana var būt saistīta ar svara pieaugumu.

Insulīna terapija 2. tipa CD pacientiem parasti ir saistīta ar svara pieaugumu.

Bariatriskā ķirurģija – gastrointestinālā trakta operācijas aptaukošanās slimības ārstēšanai kļūst arvien populārākas pasaulē pacientiem ar nopietnu aptaukošanos.

2. tipa CD pacientiem bariatriskā ķirurģija ir ārstēšanas izvēles metode, ja $\text{KMI} \geq 40 \text{ kg/m}^2$, vai gadījumos, kad $\text{KMI} \geq 35 \text{ kg/m}^2$ un cukura diabētu neizdodas labi kontrolēt ar dzīvesveida korekcijām un medikamentiem, ja pacientam ir blakusslimības, kas saistītas ar aptaukošanos, kas pacientu invalidizē un būtiski pasliktina viņa dzīves kvalitāti [9; 10]. 2. tipa CD bieži pēc šīm operācijām uzlabojas, daļa pacientu var pārtraukt lietot antidiabētiskos medikamentus vai arī samazināt medikamentu devas un skaitu [8]. SOS pētījumā 2. tipa CD pacientiem pēc bariatriskās ķirurģijas 72% CD remisija bija 2 gadus, 36% CD remisija bija 10 gadus [11]. Amerikas Savienotajās Valstīs veiktā pētījumā 3 gadu laikā pēc bariatriskas operācijas 2. tipa CD remisija bija 95%, nieru funkcijas traucējumu remisija bija 86%, paaugstināta asinsspiediena remisija bija 74%, dislipidēmijas remisija 66%. Jāņem vērā, ka visiem pacientiem pēc bariatriskās ķirurģijas jāatrodas ārsta novērošanā, jo šiem pacientiem var attīstīties mikroelementu un vitamīnu deficīts [12]. Pacienti pēc bariatriskas operācijas ir jāuzrauga, līdzīgi kā jebkuras hroniskas slimības gadījumos [9].

1. tabula. Antihiperlikēmiskā terapija un svars (modificēts pēc [1])

	Metformīns	GLP-1 RA	SGLT2i	DPP-4i	SU, glinīdi	Insulīns	TZD
Ietekme uz svaru	↓	↓↓↓	↓↓	Neitrāli	↑	↑↑	↑↑

Literatūra

- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferranini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient-Centred Approach. Update to Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care 2015;38:140-149.
- www.who.int/topics/obesity/en/.
- Owen C.G. et al. Body mass index in early and middle adult life: prospective associations with myocardial infarction, stroke and diabetes over a 30-year period: the British Regional Heart Study. BMJ Open 2015;5:e008105. doi:10.1136/bmjopen-2015-008105.

- Diabetes Prevention Program Research Group. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Programm Outcomes Study. Lancet 2009; 374:1677-86.
- Obesity Management for the Treatment of Type 2 Diabetes. Diabetes Care 2016; 39 (Suppl. 1): S47-S51 | DOI:2337/dc16-S009.
- Steven E.K et al. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes perspectives on the past, present, and future. Lancet 2014; 383:1068-83.
- Scheen A.J., Luc F Van Gaal. Combating the dual burden: therapeutic targeting of common pathways in obesity and type 2 diabetes. Lancet Diabetes Endocrinol 2014;2:911-22.
- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferranini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centred Approach. Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care 2012;35:1364-1379.
- NICE guideline. Obesity: identification, assessment and management (2014). www.nice.org.uk/guidance/cg189.
- Metabolic Surgery un the Treatment Algorithm for Type 2 Diabetes: A Joint Statement by International Diabetes Organisations. Diabetes Care 2016;39:861-877 | DOI: 10.2337/dc16-0236.
- Sjöström L. et al. Swedish Obese Subjects Study. NEJM 2004;351:2683-2693.
- Inge T.H. et al. Weight Loss and Health Status 3 Years after Bariatric Surgery in Adolescents. NEJM 2016. Vol.374, No 2:113.

HIPOGLIKĒMIJAS PACIENTIEM AR 2. TIPĀ CUKURA DIABĒTU

Hipoglikēmija ir viens no biežāk sastopamajiem cukura diabēta ārstēšanas sarežģījumiem. Hipoglikēmijas samazina pacienta motivāciju ievērot ārsta ieteikto diabēta ārstēšanu, pacienta motivāciju sasniegt labu diabēta kompensāciju un samazināt diabēta sarežģījumus, bet palielina kardiovaskulāros un neiroloģiskos sarežģījumus un saslimstību.

Epidemioloģija

10–25% cukura diabētu (CD) pacientu vismaz reizi gadā konstatē hipoglikēmiju [19]. 2. tipa CD pacientiem hipoglikēmiju incidence ir mazāka nekā pacientiem ar 1. tipa CD [9; 10]. 2–4% CD pacientu, kas ārstēšanā saņem insulīna preparātus, konstatē, piemēram, nāvi, fatālus sirds ritma traucējumus, subarahnoidālus asinsizplūdumus, ko izraisa hipoglikēmijas epizode. Lielbritānijā hospitalizētiem CD pacientiem uzņemšanas nodaļā 7,7% gadījumu konstatēja hipoglikēmiju [1; 19; 20]. ACCORD (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*) pētījumā 3,5 gadu laikā intensīvās insulīna terapijas grupā konstatēja lielāku nāves gadījumu skaitu, 3 reizes biežāk smagas pakāpes hipoglikēmiju, salīdzinot ar konvencionālās terapijas grupas pacientiem (2008). Pētījumā DARTS/MEMO (*The Diabetes Audit and Research in Tayside Scotland/Medicines Monitoring Unit*) 2004. gadā hipoglikēmiju biežums pacientiem ar 1. tipa CD un 2. tipa CD, kuri ārstējās ar insulīna preparātiem, bija vienāds [16]. Intensificēta insulīna terapijas izmantošana CD ārstēšanā ir saistīta ar lielāku hipoglikēmiju un smagas pakāpes hipoglikēmiju attīstības risku (piemēram, UKPDS, ACCORD, ADVANCE, VADT, Kumamoto pētījumos).

Hipoglikēmijas definīcija, klasifikācija un simptomātika

Hipoglikēmija ir klinisks sindroms. Precīza hipoglikēmijas definīcija CD pacientiem joprojām ir diskusiju objekts. Tās definīcija un glikēmijas rādītāji, pēc Amerikas Diabēta asociācijas (ADA) un pēc EMA (*European Medicines Agency Committee for Medicinal Products for Human Use*) definīcijas, ir glikozes līmenis asinīs <3,9 mmol/L, pēc Kanādas Diabēta asociācijas

definīcijas – <4,0 mmol/L [12; 14]. Dažādos pētījumos un metaanalīzēs par hipoglikēmiju uzskata glikozes līmeni asinīs, kas ir <4,0 mmol/L, bet biežāk par hipoglikēmiju CD pacientiem uzskata glikozes līmeni <3,4 mmol/L vai pat <2,8 mmol/L.

Pacientiem ar CD, kurus ārstē ar insulīna preparātiem un/vai insulīna sekrēciju veicinātājiem (piemēram, SU un meglitinīdu jeb glinīdu grupas medikamentiem), par hipoglikēmiju jāuzskata glikozes līmenis asinīs <3,9 mmol/L ar vai bez klīniskajiem simptomiem. Hipoglikēmija var būt gan simptomātiska, gan asimptomātiska. Asimptomātiska hipoglikēmija ir glikozes līmenis asinīs <2,8 mmol/L bez klīniskiem simptomiem.

Hipoglikēmijas smaguma pakāpi nosaka atkarībā no tās klīniskās ainas.

1. tabula. Hipoglikēmijas smaguma pakāpes [13]

Vieglas pakāpes hipoglikēmija	Vidēji smagas pakāpes hipoglikēmija	Smagas pakāpes hipoglikēmija
Galvenokārt autonomie simptomi	Autonomie un neiroglikopēnijas simptomi	Galvenokārt neiroglikopēnijas simptomi
		Glikozes līmenis asinīs bieži <2,8 mmol/L
CD pacienti paši hipoglikēmiju spēj novērst	Pārsvārā CD pacienti paši hipoglikēmiju spēj novērst	CD pacientiem nepieciešama citu cilvēku palīdzība hipoglikēmijas novēršanai

Hipoglikēmiju raksturo:

- pazemināts glikozes līmenis asinīs;
- autonomo un neiroglikopēnisko simptomu attīstība;
- hipoglikēmijas simptomu mazināšanās vai pat pilnīga izzušana 15–20 min pēc ogļhidrātu uzņemšanas vai glikozes parenterālas ievades [11]. Hipoglikēmijas klīnisko simptomu attīstību nosaka neiroglikopēnija vai autonomās nervu sistēmas stimulācija un vēl daudzi citi faktori, piemēram, glikēmijas pazemināšanās ātrums, glikogēna rezerves

pacientiem, kontrinsulāro hormonu (piemēram, adrenalīns, noradrenalīns, glikagons, kortizols, augšanas hormons) līmenis.

2. tabula. Hipoglikēmijas simptomi un klīniskā aina (modificēta Edinburgas skala)

Autonomie simptomi	Neiroglikopēnijas simptomi
Trīce	Koncentrēšanās grūtības
Tahikardija	Apjukums
Svišana	Muskuļu vājums
Nemiers	Miegainība
Izsalkums	Redzes izmaiņas
Slikta dūša	Galvassāpes
	Krampji
	Bezsamaņa

Hipoglikēmiju klīnisko simptomātiku ietekmē sākotnējais glikozes līmenis asinīs un tās pazemināšanās ātrums [6]. Ļoti strauja ($>0,06$ mmol/L/min) glikozes pazemināšanās no hiperglikēmijas līdz euglikēmijai pacientiem ar neapmierinošu CD metabolisko kompensāciju un tiem, kurus ārstē ar insulīna preparātiem, var izraisīt neiroglikopēnijas simptomu attīstību.

Hipoglikēmijas visbiežāk attīstās strauji. Vienam un tam pašam pacientam simptomātika bieži ir līdzīga, bet laika gaitā klīniskā simptomātika var mainīties.

Patofizioloģiskie aspekti [5]

Ja glikēmija ir $<4,2$ mmol/L, tiek nomākta endogēnā insulīna sekrēcija. Ja glikēmija ir $<3,6$ mmol/L, palielinās glikagona, kateholamīnu, kortizola,

augšanas hormona sekrēcija. Ja glikēmija ir $<3,1$ mmol/L, konstatē autonomos simptomus. Ja glikēmija ir $<2,5$ – $2,8$ mmol/L, konstatē kognitīvu disfunkciju, neiroglikopēnijas simptomus. Dažādiem cilvēkiem hipoglikēmijas simptomi izpaužas atšķirīgi. Tas rada nepieciešamību individualizēt antidiabētiskās terapijas mērķa lielumus CD pacientiem.

Ja hipoglikēmiju neārstē un glikozes līmenis turpina pazemināties, var attīstīties hipoglikēmiska koma un nāve.

Hipoglikēmiju diagnostika

Lai diagnosticētu hipoglikēmiju, glikozes līmeni asinīs nosaka arteriālajās, venozajās vai kapilārajās asinīs. Ātrai glikēmijas noteikšanai nepieciešami atbilstoši glikometri. Tiem jābūt, piemēram, visās slimnīcu nodaļās, operāciju zālēs, ātrās medicīniskās palīdzības brigādēs, slimnīcu uzņemšanas nodaļās, intensīvās terapijas un reanimācijas nodaļās, kur īpaši nozīmīga ir ātra krampju, bezsamaņu, komatozo stāvokļu diferenciāldiagnostika. Jāatceras, ka šajos gadījumos asins paraugi obligāti jānosūta arī uz laboratoriju hipoglikēmijas diagnozes apstiprināšanai.

Hipoglikēmiju saistība ar sulfonilurīnvielas un glinīdu grupas medikamentu lietošanu

Gada laikā 5–20% pacientu ar CD, kuri lieto insulīna sekrēciju veicinošus līdzekļus – SU un glinīdu grupas medikamentus –, var konstatēt dažādas smaguma pakāpes hipoglikēmijas, t.sk. fatālas [19; 20]. SU grupas medikamentu izraisīta hipoglikēmija bieži ir neatpazīta un netiek novērtēta, jo jāņem vērā lietoto SU grupas medikamentu ilgstošais darbības laiks. Apvienotajā Karalistē veiktais Hipoglikēmijas pētījums (*UK Hypoglycaemia Study*) pierādīja, ka SU grupas medikamentu izraisīta smagas pakāpes hipoglikēmija ir tikpat bieži sastopama kā tiem pacientiem, kuri ārstēšanā lieto insulīna preparātus [15]. Hipoglikēmija saistīta ar nopietnām un akūtām klīniskām situācijām, īpaši gados vecākiem CD pacientiem. Metformīns, tiazolidīndioni, DPP-4 inhibitori, GLP-1 analogi, SGLT2 inhibitori, akarboze monoterapijā hipoglikēmiju neizraisa. Kombinētā terapijā šie medikamenti kopā ar insulīnpreparātiem vai SU un glinīdu grupas medikamentiem palielina hipoglikēmiju risku.

Galvenie riska faktori perorālo antidiabētisko līdzekļu izraisītai hipoglikēmijai ir:

- gados vecāki CD pacienti, kuriem hipoglikēmiju risku paaugstina nopietnas blakusslimības;
- izteikti nieru un aknu funkciju traucējumi;
 - vienlaikus insulīna sekrēciju veicinošo medikamentu (piemēram, SU un glinīdu grupas medikamentu) un insulīna preparātu lietošana;
- CD pacienti, kuri patvaļīgi lieto lielākas antidiabētisko medikamentu devas, nekā rekomendējis ārsts;
- izteikti gastrointestināli traucējumi, piemēram, caureja, vemšana, malabsorbcija;
- CD pacienti, kuri nav apmācīti par hipoglikēmijas profilaksi, diagnostiku, paškontroli un ārstēšanu;
- alkohola lietošana;
- izlaista vai novēlota ēdienreize;
- pārmērīga, intensīva, ilgstoša fiziska slodze;
- virsnieru mazspēja, hipopituitārisms;
- dažādu medikamentu lietošana vienlaikus ar perorāliem antidiabētiskiem līdzekļiem, kas ietekmē antidiabētisko līdzekļu farmakodinamiku vai farmakokinētiku, piemēram, salicilātu grupas medikamentu, sulfanilamīdu grupas antibakteriālo preparātu, klaritromicīna, triciklisko antidepresantu, varfarīna, flupentiksola, kardionelektīvo bēta blokatoru, paracetamola, somatostatīna analogu, nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu un monoamīna oksidāzes inhibitoru lietošana.

Biežāk hipoglikēmijas izraisa glibenklamīds. Gliklazīda un glimepirīda lietošana salīdzinājumā ar glibenklamīda lietošanu saistīta ar mazāku hipoglikēmijas risku, tostarp arī gados vecākiem CD pacientiem.

Hipoglikēmiju risks, lietojot gliklazīdu monoterapijā vai kombinētā terapijā, salīdzinot ar citiem SU, ir neliels, ko atspoguļo ADVANCE pētījums. [17; 18]

Lai izvairītos no hipoglikēmijām un pēc iespējas vairāk samazinātu SU un glinīdu grupas medikamentu izraisītu hipoglikēmiju risku, jāievēro šādi ieteikumi:

- terapiju sāk ar iespējami mazāku diennakts devu un to palielina pakāpeniski, veicot glikēmijas paškontroli terapijas efekta izvērtēšanai;
- šie medikamenti piesardzīgi lietojami pacientiem ar CD un vienlaikus ar mērenu vai izteiktu hronisku nieru slimību;
- visiem 2. tipa CD pacientiem, kuri ārstēšanā sāk lietot SU vai glinīdu grupas medikamentus kombinētā terapijā ar insulīna preparātiem, obligāti nepieciešama apmācība par hipoglikēmijām, hipoglikēmijas simptomiem un rīcību hipoglikēmijas gadījumā;
- pacienti, kas lieto SU vai glinīdu grupas medikamentus, jāapmāca neizlaist pamata ēdienreizes;
- pacienti jāinformē par hipoglikēmiju risku, piemēram, badošanās, gavēņa un ramadāna laikā.

Hipoglikēmiju saistība ar insulīna preparātu lietošanu

Jāidentificē CD pacienti ar smagu hipoglikēmiju risku:

- autonomā diabētiskā neiropātija;
- hipoglikēmiju nejušanas jeb neatpazīšanas sindroms;
- anamnēzē smagas pakāpes un/vai atkārtotas hipoglikēmijas;
- CD pacienti ar relatīvi zemu HbA_{1c} (piemēram, HbA_{1c} <5–6%).

Visi CD pacienti, sākot insulīna terapiju, vai pacienti, kuri ārstēšanā jau lieto insulīna preparātus, jāinformē par hipoglikēmiju risku, to profilaksi un terapiju, kā arī par glikēmijas paškontroli un insulīna devām, diētas plānu, fiziskās aktivitātes adaptāciju atbilstoši paškontroles laikā iegūtajiem glikēmijas rezultātiem. Tie jāatspoguļo CD pacienta paškontroles dienasgrāmatā.

Lai samazinātu hipoglikēmiju risku, tostarp hipoglikēmijas naktis, jāapsver nepieciešamība pāriet uz insulīna terapiju ar ilgstošas darbības insulīna analogiem, piemēram, glargīna insulīnu, ja ir izslēgti citi hipoglikēmiju izraisīši iemesli.

Intensificētās insulīnterapijas laikā smagas pakāpes hipoglikēmijas novēro 3 reizes biežāk. 6,5 gadus ilgā Diabēta kontroles un komplikāciju (DCCT, 1993) pētījumā [21] konstatēja vismaz vienu smagas pakāpes hipoglikēmijas epizodi 35% pacientu, kurus ārstēja ar konvencionālo terapiju, un 65% pacientu, ko ārstēja ar intensificēto insulīnterapiju. 10 gadu laikā Stokholmas Diabēta intervences pētījumā [8] smagas pakāpes hipoglikēmijas risks konvencionālās terapijas grupā bija 73% un intensificētās insulīnterapijas grupā – 86%. Visiem pacientiem intensificētās insulīna terapijas grupā panāca daudz labākus un normālam līmenim tuvākus HbA_{1c} rādītājus. Daudzos pētījumos smagas pakāpes hipoglikēmiju skaits pacientiem, kuri izmantoja intensificēto insulīnterapiju, samazinājās pētījuma beigās, kas varētu būt saistīts ar diabēta apmācības ietekmi un pacientu pieredzi. Izmantojot intensificēto insulīna terapiju, var panākt labāku CD metabolisko kompensāciju un samazināt hipoglikēmiju risku, ja nodrošina adekvātu CD pacientu aprūpi, biežāku un regulārāku paškontroli, nosaka adekvātus individuālos glikēmijas mērķa lielumus un izvēlas optimālus insulīna preparātus un insulīna preparātu ievadīšanas shēmu.

Hipoglikēmiju riska samazināšanai nepieciešama periodiska glikēmijas paškontrole naktis un/vai uzskatā pirms naktsmieņa, ņemot 12–15 g ogļhidrātu ar zemu glikēmisko indeksu un/vai ar olbaltumvielām bagātas uzskodas.

Ārstiem katra apmeklējuma laikā jāizjautā pacients par hipoglikēmijām – to iemesliem un biežumu, simptomiem, to ārstēšanu, kā arī jāprasa uzrādīt diabēta pacienta paškontroles dienasgrāmatā fiksētos glikēmijas rezultātus. Tie jāanalizē kopā ar diabēta pacientu.

Hipoglikēmiju ārstēšana

Hipoglikēmijas ārstēšana ietver:

- glikozes līmeņa noteikšanu;
- ātru rīcību glikozes līmeņa paaugstināšanai atkarībā no hipoglikēmijas smaguma pakāpes;
- riska faktoru novēršanu, kas pacientiem varētu izraisīt traumas hipoglikēmiju laikā, piemēram, asi priekšmeti, stikls, kritiena iespējas, iespējamo ievainojumu novēršana, ko pacients var iegūt hipoglikēmijas laikā.

Hipoglikēmiju ārstēšana pacientiem, kuri lieto insulīna preparātus

CD pacientiem, kuru ārstēšanā izmanto intensificēto vai konvencionālo insulīna terapiju, laikus pamanīta un paša diabēta pacienta novērsta hipoglikēmija nav uzskatāma par ārstēšanas kļūdu vai ārstēšanas neveiksmi. Nevar cerēt sasniegt labu CD metabolisko kompensāciju, ja glikēmija diennakts laikā kādā brīdī nepietuvojas glikozes līmeņa normas apakšējai robežai vai pat nedaudz zem tās.

Viegla pakāpes hipoglikēmiju gadījumos jāpārtrauc uzsāktās fiziskās aktivitātes un jāuzņem ap 15 g viegli asimilējamo ogļhidrātu, vislabāk glikozes tabletes (5–6 tabletes satur nepieciešamo daudzumu glikozes) vai pusglāze/glāze apelsīnu vai vīnogu sulas, vai limonāde, vai citi saldumi. Pacients jābrīdina, ka hipoglikēmijas novēršanai nav nepieciešama pārāk liela ogļhidrātu deva, jo tādā gadījumā, iespējams, sekos pārmērīga glikēmijas paaugstināšanās. Apmēram pēc 15–20 g ogļhidrātu uzņemšanas miera stāvoklī jānogaida apmēram 15–20 min. Ogļhidrāti

atkārtoti jāuzņem tikai vajadzības gadījumā. Pēc hipoglikēmijas novēršanas pacientiem jāiesaka noteikt glikozes līmeni. Ja glikēmija ir <4,0 mmol/L, atkārtoti jāuzņem 15 g ogļhidrātu.

Vidēji smagu hipoglikēmiju gadījumos, ja pēc apmēram 15–20 g ogļhidrātu uzņemšanas hipoglikēmijas simptomi neizzūd, bet progresē, tad ogļhidrātu uzņemšana nekavējoties jāatkārto. Pētījumi pierāda, ka CD pacientiem ar ķermeņa svaru 75 kg tukšā dūšā 15 g glikozes uzņemšana 20 min laikā paaugstina glikēmiju par 2,1–2,5 mmol/L. Pat ja hipoglikēmija ir novērsta (sevišķi, ja to izraisījis pārlietu liela ilgstošas darbības insulīna vai insulīna analoga deva), vēlams ārpuskārtas uzskoda, kas satur aptuveni 20 g ogļhidrātu, vai papildu ēdienreize – uzskoda. Tas nepieciešams, jo hipoglikēmijas novēršanai uzņemto ogļhidrātu ietekme var būt īslaicīga un hipoglikēmija var atkārtoties.

Smagas pakāpes hipoglikēmija var kļūt nopietna problēma gan pašiem CD pacientiem, gan arī apkārtējo cilvēku dzīvībai un veselībai, ja pacienti hipoglikēmijas laikā veic noteiktas darbības vai atrodas īpašos apstākļos, piemēram, vada transporta līdzekli [22], apkalpo mehāniskos līdzekļus, strādā lielā augstumā. Smagas pakāpes hipoglikēmiju gadījumos neiroglikopēnijas rezultātā pacients nespēj uzņemt ogļhidrātus, un ir nepieciešama līdzcilvēku palīdzība, piemēram, ievadot 1 mg glikagona muskuli vai zemādā. Pētījumi pierāda, ka 1 mg glikagona ievade muskuli vai zemādā paaugstina glikēmiju 60 min laikā no sākotnējā glikēmijas līmeņa 3,0 mmol/L līdz 12,0 mmol/L. Ja pēc glikagona ievadišanas CD pacienti atgūst samaņu, nekavējoties papildus jāuzņem ogļhidrāti, jāplāno ēdienreize vai uzskoda.

Ja ar glikagona ievadi nav izdevies novērst hipoglikēmiju un tā ietilgst, jāizsauc neatliekamā medicīniskā palīdzība un 1–3 min laikā vēnā jāievada 40–80 ml (nepieciešamības gadījumā – vairāk) 40% glikozes šķīduma. Pacients jāhospitalizē. Glikagons kontraindicēts CD pacientiem ar feohromocitomu. Jāatceras, ka glikagons nav efektīvs alkohola izraisītas hipoglikēmijas gadījumā, kā arī pēc ilgstošas fiziskās slodzes vai badošanās izraisītas hipoglikēmijas novēršanai.

Hipoglikēmiju ārstēšana pacientiem, kas lieto sulfonilurīnvielas vai glinīdu grupas medikamentus

Vieglas pakāpes hipoglikēmiju novērš tāpat kā tiem pacientiem, kas ārstēšanā lieto insulīna preparātus.

Vidēji smagas un smagas pakāpes hipoglikēmijas gadījumā jāizsauc neatliekamā medicīniskā palīdzība – pacients obligāti jāhospitalizē!

Neatliekamās medicīniskās palīdzības etapā 3 min laikā vēnā ievada 60–80 ml 40% glikozes šķīduma (nepieciešamības gadījumā – vairāk). Pēc samaņas atgūšanas turpina 10% glikozes šķīduma ievadi vēnā vairākas stundas. Glikēmiju sākumā nosaka ik pēc stundas vai ik pēc 2 h vai arī retāk – atkarībā no pacienta vispārējā stāvokļa un blakusslimībām. Pacients īpaši jāuzrauga naktīs, lai nepieļautu hipoglikēmijas atkārtošanos. Glikagona izmantošana šajos gadījumos nav mērķtiecīga, jo tas stimulē insulīna sekrēciju un glikogenolīzi. Pēc hipoglikēmijas novēršanas jāpārskata CD diagnoze, blakusslimību diagnozes, CD sarežģījumi un līdzšinējā antidiabētiskā terapija.

Hipoglikēmiju profilakse

Hipoglikēmiju profilaksei svarīga ir regulāra glikēmijas paškontrolē. Pacientam jāiesaka vienmēr ņemt līdzi īpašu apliecību – diabēta pasi, kas apliecina, ka pacientam ir CD, un sniedz informāciju par ārstēšanas veidu un lietotiem antidiabētiskajiem medikamentiem.

Ārstējot jebkura tipa CD, hipoglikēmijas var būt labas CD metaboliskās kompensācijas sasniegšanas šķērslis. Hipoglikēmiju risku iespējams samazināt, it sevišķi smagas pakāpes simptomātiskas hipoglikēmijas, tomēr to nevar novērst pilnībā. Nepieciešama ārstu, medicīnas māsu, pacienta un viņa tuvinieku sadarbība, lai hipoglikēmijas būtu iespējami retāk un lai tās neattīstītos smagas pakāpes simptomātiskās hipoglikēmijās. Jebkuras ārstēšanas etapā par mērķi jāuzskata hipoglikēmiju profilakse. Hipoglikēmiju novēršana samazina izdevumus veselības un diabēta aprūpē.

Literatūra

1. Turchin A., Matheny ME., et al. Hypoglycemia and Clinical Outcomes in Patients With Diabetes Hospitalized in the General Ward. *Diabetes Care*, 2009; July, vol. 32, no. 7, 1153-1157.
2. Service F.J. Hypoglycemic Disorders. *N Engl J Med*, 1995; April 27, 332: 1144-1152.
3. Marks V, Teale JD. Investigation of hypoglycaemia. *Clin Endocrinol*, 1996; 44: 133-136.
4. de Groot J.W. B. Rikhof B., et al. Non-islet cell tumour-induced hypoglycaemia: a review of the literature including two new cases. *Endocrine-Related Cancer*, 2007; 14: 979-993.
5. Rossetti P., Porcellati F., et al. Superiority of insulin analogues versus human insulin in the treatment of diabetes mellitus. *Arch Physiol Biochem.*, 2008; Vol. 114, No. 1: 3-10.
6. Gold AE, MacLeod KM., et. al. Cognitive function during insulin-induced hypoglycemia in humans: Short-term cerebral adaptation does not occur. *Psychopharmacology*, 1993; Vol. 119, N 3: 325-333.
7. Evans M., Amiel S. Does insulin lispro preserve the physiological defences to hypoglycaemia during intensive insulin therapy with a conventional basal bolus regimen? *Diabetes Obes Metab.*, 2002; Mar; 4(2): 106-112.
8. Reichard P, Nilsson BY, Rosenqvist U. The effect of long-term intensified insulin treatment on the development of microvascular complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993; Jul 29, 329 (5): 304-309.
9. Donnelly LA, Morris AD, Frier BM, Ellis JD, Donnan PT, Durrant R, Band MM, Reekie G, Leese GP. DARTS/MEMO Collaboration. Frequency and predictors of hypoglycaemia in type 1 and insulin-treated type 2 diabetes: a population-based study. *Diabetic Medicine*, 2005; 22: 749-755.
10. Ostenson CG, Geelhoed-Duijvestijn P, Lahtela J, Weitgasser R, Markert Jensen M, Pedersen-Bjergaard U. Self-reported non-severe hypoglycaemic events in Europe. *Diabetic Medicine*, 2014; 31: 92-101.
11. Workgroup on Hypoglycemia, American Diabetes Association. Defining and reporting hypoglycemia in diabetes: a report from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. *Diabetes Care*, 2005; 28: 1245-1249.
12. European Medicines Agency Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus. CPMP/EWP/1080/00. Rev. 1 2012. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129256.pdf.
13. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jack S, Fish L, Heller SR, Rodriguez H, Rosenzweig J, Vigersky R. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and The Endocrine Society. *Diabetes Care*, 2013; 36: 1384-1395.
14. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Clayton D, Woo V, Yale JF. Hypoglycemia. *Canadian Journal of Diabetes*, 2013; 37, (Suppl 1): S69-S71.
15. UK Hypoglycaemia Study Group. Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration. *Diabetologia*, 2007; Jun;50(6):1140-1147. Epub 2007 Apr 6.
16. Morris AD, Boyle DI, MacAlpine R, Emslie-Smith A, Jung RT, Newton RW, MacDonald TM. The diabetes audit and research in Tayside Scotland (DARTS) study: electronic record linkage to create a diabetes register. DARTS/MEMO Collaboration. *BMJ*, 1997; Aug 30;315(7107):524-528.
17. Jean Claude Mbanya, Saud Al-Sifri, Aly Abdel-Rahim, Ilhan Satman. Incidence of hypoglycemia in patients with type 2 diabetes treated with gliclazide versus DPP-4 inhibitors during Ramadan: A meta-analytical approach. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2015;109: 226-232.
18. Sophia Zoungas, John Chalmers, Bruce Neal, et al., for the ADVANCE-ON Collaborative Group. Follow-up of Blood-Pressure Lowering and Glucose Control in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, 2014; October 9, 437:1392-1406.
19. Pavlina, Inese, Rasa, Ingvars. Analysis of causes of hypoglycemia (HG) over a three - year period in type 2 diabetes (T2DM) patients treated with OHA and urgently hospitalized in the Endocrinology department of a multi-profile Clinical Hospital Gailezers in Riga. 3 - 7 Dec., 2006. In: 19th World Diabetes Congress, Cape Town, South Africa. *Diabetic Medicine*, 2006; 23: 140.
20. Pavlina, I., Rasa, I. Analysis of Hypoglycaemia (HG) in type 2 diabetes (T2DM) patients treated with insulins (I) and urgently hospitalized in the Endocrinology Dpt. of Clinical University Hospital Gailezers in Riga, Latvia. In: 67th American Diabetes Association Scientific Sessions, Chicago, USA, 22-26 June, 2007. *Diabetes*, 2007; 56, June, Suppl. 1: A583.
21. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med.*, 1993; Sep 30;329(14):977-986.
22. Kas ārstiem un cukura diabēta pacientiem jāzina par drošu transporta līdzekļu vadišanu. Ingvars Rasa, Gita Avotiņa. Rīga, 2015.

HRONISKA NIERU SLIMĪBA UN 2. TIPA CUKURA DIABĒTS

Pirmreizēji diagnosticēta 2. tipa cukura diabēta pacientiem 24–40% gadījumu konstatē mikroalbuminūriju, kas ir pirmā objektīvā diabētiskas nefropātijas pazīme [1].

Ņemot vērā, ka hroniska nieru slimība ir bieži sastopama 2. tipa CD pacientiem, lai mazinātu medikamentu nozīmēšanas kļūdas un izvairītos no iespējamiem blakus efektiem, pirms antidiabētiskās terapijas sākšanas vienmēr jāprecizē pacientu nieru funkcija, aprēķinot GFĀ.

(GFĀ aprēķināšanu pēc MDRD formulas skat. 2. pielikumā 141. lpp.). Pacientiem ar HNS, lietojot medikamentus, kas no organisma izdalās caur nierēm, medikamentu devas ir jāsamazina un jāpielāgo atbilstoši nieru funkcijai, lai izvairītos no akumulācijas un blakusefektu.

1. tabula. Hroniskas nieru slimības stadijas [2]

Stadija	Raksturojums	GFĀ (ml/min/1,73 m ²)
HNS 1	Nieru bojājums ar normālu vai paaugstinātu GFĀ	>90
HNS 2	Vieglas pakāpes ↓ GFĀ	60–89
HNS 3a HNS 3b*	Vidējas pakāpes ↓ GFĀ	45–59 44–30
HNS 4	Smagas pakāpes ↓ GFĀ	15–29
HNS 5 HNS 5 _{HD} HNS 5 _{PD}	Termināla nieru mazspēja	<15 vai dialīze

* No 3. HNS pakāpes pacientam jāatrodas nefrologa dinamiskā novērošanā.

2. tabula. Antidiabētisko medikamentu devu rekomendācijas pacientiem ar HNS [3]

Medika- mentu grupa	Medikamenta nosaukums	HNS 1	HNS 2	HNS 3	HNS 4	HNS 5 bez dialīzes	HNS 5 ar dialīz
Biguanīdi	Metformīns	Nav jāpielāgo		1,5 g – 850 mg/d	500 mg/d*	Nepieciešami papildu dati	
SU	Glipizīds	Nav jāpielāgo					
	Gliklazīds	Sākt ar mazu devu un veikt titrāciju ik pēc 1–4 nedēļām					
	Glibenklamīds	Nelietot					
	Glimepirīds	Samazināt devu uz 1 mg/d				Nelietot	
	Glikvidons	Nav jāpielāgo					
Meglitinīdi	Repaglinīds	Nav jāpielāgo				Nepietiekama pieredze	
	Nateglinīds	Nav jāpielāgo				Sākt ar 60 mg/d	Nelietot
TZD	Pioglitazons	Nav jāpielāgo					
DPP-4i	Sitagliptīns	Nav jāpielāgo		Sama- zināt 50 mg/d	Samazināt 25 mg/d		
	Vildagliptīns	Nav jāpielāgo		Samazināt 50 mg/reizi dienā			
	Saksagliptīns	Nav jāpielāgo		Samazināt 2,5 mg/reizi dienā			
	Linagliptīns	Nav jāpielāgo					
	Alogliptīns	Nav jāpielāgo		Samazināt 12,5 mg/d			
GLP*-1RA	Eksenatīds	Nav jāpie- lāgo	Samazināt 5 μg/ reizi vai divas dienā		Nelietot		
	Liraglutīds	Pieejama ierobežota pieredze					
	Liksizenatīds	Nav jāpie- lāgo	Uzmanīgu lietot, ja GFĀ 80–50 ml/min				Nav pie- redzes
SGLT2i	Dapagliflozīns	Pieejama ierobežota pieredze					
	Kanagliflozīns	Samazināta efektivitāte. Uzmanīgi monitorēt				Nelietot	
	Empagliflozīns	Pieejama ierobežota pieredze					

* Latvijas Endokrinologu asociācija to neiesaka, un tas pieļaujams retos gadījumos.

Metformīns. MF eliminācija notiek caur nierēm, tas var akumulēties nieru mazspējas gadījumā, un tā klīrenss samazinās gados vecākiem pacientiem atkarībā no nieru funkcijas. MF deva stingri jāadaptē nieru funkcijai. MF terapijas laikā visiem pacientiem ir jākontrolē nieru funkcija, nosakot GFĀ. Pacientiem ar GFA 59–30 ml/min MF devai jābūt 1500–850 mg/d. Ir publikācijas, kas pieļauj 500 mg MF lietošanu arī pacientiem ar GFĀ 29–15 ml/min, bet Latvijas Endokrinologu asociācija to neiesaka un tas pieļaujams retos gadījumos. MF ļoti reti, bet var izraisīt laktacidozi (0,024–0,15 gadījumi/1000 pacientiem gadā), jo pastiprina glikolīzi un inhibē glikoneoģenēzi no laktāta aknās [4]. Laktacidozes risks ir augstāks pacientiem ar nieru mazspēju. Radioloģisku kontrastvielu ievadīšana pacientiem, kas lieto MF, var izraisīt nieru mazspēju un laktacidozi. Pirms kontrastvielas ievadīšanas nepieciešams kontrolēt nieru funkciju izmeklējuma dienā un turpmākās 48 stundas pārtraukt MF lietošanu. Ja kontrastvielas ievadīšana ir izraisījusi nieru funkcijas traucējumus, MF lietošanu uzsāk tikai pēc nieru funkcijas normalizācijas [4].

SU grupas medikamenti metabolizējas aknās, tos nedrīkst lietot pacientiem ar nopietnu aknu mazspēju. Pacientiem ar HNS, ja tiek nozīmēti SU grupas medikamenti, regulāri jākontrolē nieru funkcija un jāizvēlas tie medikamenti, kuru metabolizāciju pēc iespējas mazāk ietekmē nieru funkcija (skat. 5. tabulu). SU grupas medikamentu lietošana pacientiem ar HNS paaugstina hipoglikēmiju risku, tāpēc tos lieto piesardzīgi un pēc iespējas mazākā devā.

3. tabula. Sulfonilurīnvielas grupas medikamentu raksturojums [5]

Medikaments	Dienas deva (mg)	Eliminācijas pusperiods (h)	Metabolizācija
<i>Gliclazidum</i>	30–120	10–12	Aknās, <5% izvadās neizmanīts ar urīnu
<i>Gliclazidum MR</i>	30–120	16	Aknās, <5% izvadās neizmanīts ar urīnu
<i>Glipizidum</i>	5–10	2–4	Aknās metabolizējas par neaktīviem metabolītiem, <10% izvadās neizmainīts ar urīnu
<i>Glimepiridum</i>	1–6	5–8	Aknās: neaktīvie metabolīti, kas izvadās ar urīnu ~60% un ~35% ar fecēm
<i>Gliquidonum</i>	30–180	1–4	Aknās metabolizējas ~100%, 95% izvadās ar žulti, 5% ar urīnu

Meglitinīdu eliminācija galvenokārt notiek aknās. Repaglinīds metabolizējas aknās un izvadās ar žulti, un tā izvadi neietekmē nieru funkcijas traucējumi. Cukura diabēta pacientiem ar hronisku nieru slimību pieaug jutība pret insulīnu, un tāpēc šādiem pacientiem medikamenta devas augšupititrācija jāveic uzmanīgāk [6].

Nateglinīds metabolizējas aknās un 83% izvadās ar urīnu (6–16% neizmainītā veidā), 10% izdalās ar fēcēm. Pacientiem ar vieglu un vidēju HNS medikamenta deva nav jāpielāgo. Dialīzes pacientiem nelietot.

4. tabula. Meglitinīdu grupas medikamentu raksturojums [7]

Medikaments	Reizes deva (mg) (parasti lieto 3 reizes dienā pirms ēšanas)	Eliminācijas pusperiods (h)	Metabolizācija
Repaglinīds	0,5–4	1	Metabolizējas aknās neaktīvās substancēs un galvenokārt izvadās ar žulti
Nateglinīds	60–180	0,5–0,9	Metabolizējas galvenokārt aknās un izdalās galvenokārt (83%) ar urīnu

TZD. Tiazolidīndions pioglitazons metabolizējas aknās, galvenokārt caur citohromu P4502C8, identificēti 6 aktīvi metabolīti, kas eliminējas 55% fēcēs, 45% urīnā. Pioglitazona deva pacientiem ar HNS nav jāpielāgo (kreatinīna klīrenss >4 ml/min). Nav informācijas par lietošanu dialīzes pacientiem, tāpēc šiem pacientiem pioglitazonu nelietot [8].

DPP-4i deva ir jāpielāgo atkarībā no nieru funkcijas, izņemot linagliptīnu, kura devu var nemainīt, jo no organisma tas galvenokārt izdalās caur žultsceļiem.

5. tabula. DPP-4i devu pielāgošana pacientiem ar HNS [8]

Medikaments	Izdales veids no organisma	Viegla pakāpes nieru mazspēja (GF _A 60–89 ml/min)	Vidēji smagas pakāpes nieru mazspēja (GF _A ≥30 <50 ml/min)	Smaga nieru mazspēja (GF _A <30 ml/min)
Alogliptīns	Nieru 60–70%	Deva nav jāmaina	1/2 devas	1/4 devas
Linagliptīns	Aknu un žultsceļu, tikai 5% nieru	Deva nav jāmaina	Deva nav jāmaina	Deva nav jāmaina
Saksagliptīns	Nieru 75% (29% neizmainīts, 21–51% metabolīts)	Deva nav jāmaina	1/2 devas	1/2 devas
Sitagliptīns	Nieru 87% (79% neizmainītā veidā), 13% ar fēcēm	Deva nav jāmaina	1/2 devas	1/4 devas
Vildagliptīns	Nieru 85% (22% neizmainīts, 55% metabolīts), 15% ar fēcēm	Deva nav jāmaina	1/2 devas	1/2 devas

GLP-1 RA. Deva nav jāpielāgo pacientiem ar vieglu nieru mazspēju. Klīniskā pieredze pacientiem ar vidēji smagu un smagu nieru mazspēju ir nepietiekama, tāpēc šiem pacientiem jālieto ļoti piesardzīgi.

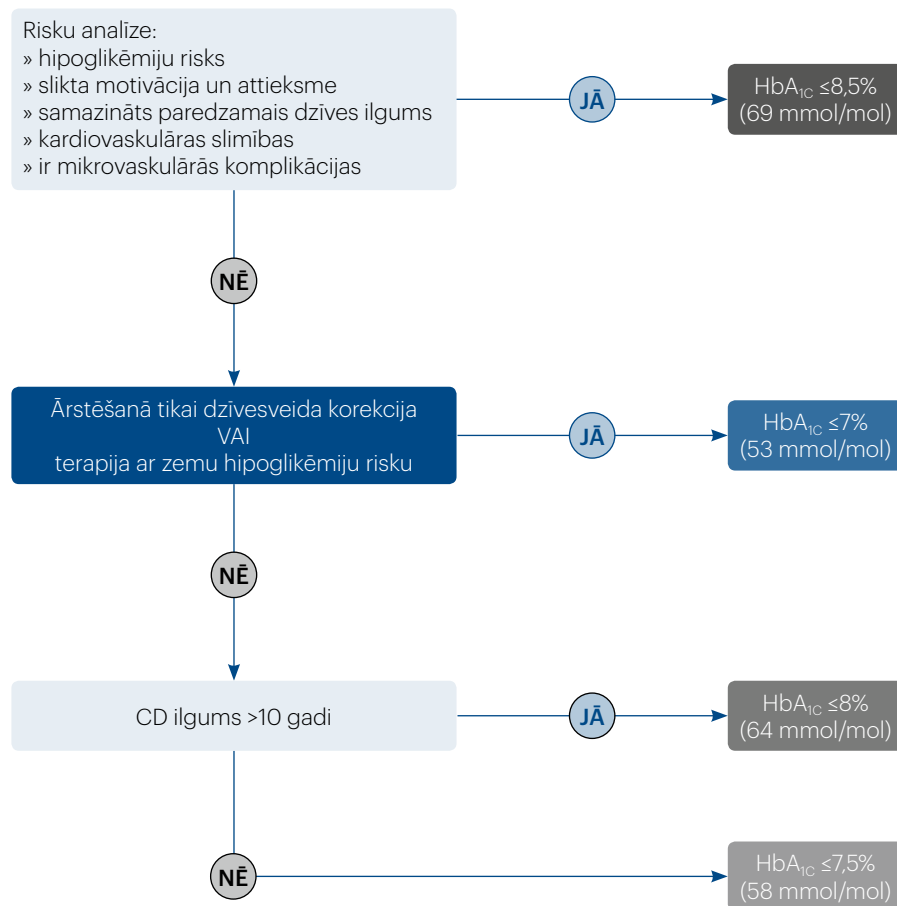
SGLT2 inhibitori. Lietojot šos medikamentus, nieru funkciju kontrolēt 2–4 reizes gadā. Pacientiem ar HNS medikamentu efektivitāte samazinās. Nelietot pacientiem ar vidēji smagu un smagu nieru mazspēju. EMPA-REG pētījumā, lietojot empagliflozīnu 2. tipa CD pacientiem, kuriem apstiprināta kardiovaskulārā slimība, salīdzinot ar placebo, par 39% samazinājās nieru slimības rašanās vai pasliktināšanās risks [9].

Insulīns. Insulīna terapija ir izvēles terapijas veids pacientiem ar vidēji smagu un smagu nieru mazspēju. Progresējot nieru mazspējai, veicot regulāru glikēmijas paškontroli, parasti insulīna devas ir jāsamazina, lai mazinātu hipoglikēmiju risku. Pacientiem ar nieru slimību beigu stadijā izmantojama intensīvā insulīna terapija, lai pēc nepieciešamības būtu iespējams devas ātrāk un precīzāk pielāgot glikēmijas svārstībām.

Galvenie nosacījumi, lai 2. tipa CD pacientam neprogresētu diabētiska nefropātija ir laba CD metaboliskā kompensācija un laba arteriālās hipertensijas kompensācija [10; 11].

Glikēmijas mērķi pacientiem ar 2. tipa CD un vieglu HNS ir līdzīgi kā pacientiem bez HNS. Pacientiem ar HNS 3.b un vairāk glikēmijas mērķi ir jāizvērtē individuāli (skat. 1. attēlu).

1. attēls. Individualizēti glikēmijas mērķi pacientiem ar 2. tipa CD un HNS [3]



Literatūra

1. Larsen P.R. et al. Williams Textbook of Endocrinology. Saunders an Imprint of Elsevier Science 2003, 1537-1540.
2. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Diseases. Kidney Int 2013, Vol 3 (Suppl 1). <http://www.kdigo.org>.
3. Clinical Practice Guideline on management of patients with diabetes and chronic kidney disease stage 3b or higher (eGFR <45mL/min). Nephrology Dialysis Transplantation 2015. <http://ndt.oxfordjournals.org>.
4. Turner H.E., Wass J.A.H. Oxford Handbook of Endocrinology and Diabetes. Oxford University Press 2009, 756-764.
5. Pickup J.C., Williams G. Textbook of Diabetes. Blackwell Publishing 2005.
6. Inkster B. et al. Drug-induced hypoglycaemia in type 2 diabetes. Informa UK 2012.
7. Duncan R., Coleman J.R., Aronson J. Oxford Handbook of Practical Drug Therapy. Oxford University Press 2011, 464-477.
8. <http://www.ema.europa.eu>.
9. Wanner Ch., Inzucchi S.E., Lachin J.M., Fitchelt D., Maximilian von Eynatten, Mattheus M., Johansen O.E., Woerle H.J., Broedi U.C., Zinman B. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. NEJM 2016; 375:323-334.
10. Holman R.R. et al. 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes. NEJM 2008;359:1577-1589.
11. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. NEJM 2008;358:2560-2572.

HRONISKA AKNU SLIMĪBA UN 2. TIPĀ CUKURA DIABĒTS

2. tipa cukura diabēta gadījumā novēro paaugstinātu hronisku aknu slimību (HAS) risku [1]. Galvenā loma aknu bojājuma patoģenēzē ir insulīna rezistencei un metaboliskajam sindromam, kas veicina nealkohola taukainās aknu slimības (NATAS) attīstību [2; 3]. NATAS ietver gan aknu steatozi, gan nealkohola steatohepatītu (NASH). Slimībai progresējot, attīstās aknu fibroze ar sekojošu cirozi, kā arī pieaug risks saslimt ar hepatocelulāru karcinomu. 2. tipa CD pacientiem >55% gadījumu konstatē NATAS [4]. Turklāt ir zināms, ka aptuveni 30% pacientu ar aknu cirozi ir cukura diabēts. Kā biežākie HAS un cirozes iemesli jāmin alkohola aknu slimība, NATAS, hronisks C vīrushepatīts un hemohromatoze [3].

Antidiabētiskās terapijas izvēli HAS gadījumā nosaka gan aknu slimības veids un smaguma pakāpe, gan arī 2. tipa CD norise. Diabēta ārstēšana vidēji smagas vai smagas aknu slimības gadījumos var būt sarežģīta, jo daudzi antidiabētiskie medikamenti ir kontrindicēti vai iespējamo blakņu dēļ jālieto ļoti piesardzīgi [5]. Jāpiebilst, ka veiktie klīniskie pētījumi par antidiabētisko medikamentu efektivitāti un drošumu pacientiem ar 2. tipa CD un HAS ir samērā nelielā skaitā, un tajos apskatīto pacientu skaits ir mazs.

Diabēta ārstēšanas pamatprincipi ir tādi paši kā pacientiem bez HAS, tomēr vienmēr jāizvērtē aknu cirozes esamība un tās smagums (skat. 1. tabulu). Tāpēc terapijas izvēle katram pacientam ir piemērojama individuāli (skat. 2. tabulu).

1. tabula. Aknu cirozes novērtējums pēc Čailda-Pjū (*Child-Pugh*) skalas [6]

Simptoms	Punkti*		
	1	2	3
Albumīns (g %)	>3	2,5–3	<2,5
Bilirubīns (mg %)	<2	2–3	>3
Barojums	Labs	Apmierinošs	Vājš
Encefalopātija	Nav	Minimāls	Izteikta
Ascīts	Nav	Neliels	Izteikts
Protrombīns (%)	>70	70–50	<50

* Ja ir 6–7 punkti – ciroze sākuma stadijā, viegla; 7–12 punkti – vidēji smaga; 12–18 – smaga.

Diēta un fiziskās aktivitātes

Pacientiem ar 2. tipa CD, metabolisko sindromu un NATAS būtu jāievēro uztura rekomendācijas, ierobežojot viegli asimilējamo ogļhidrātu produktus, piesātinātos taukus un vārāmo sāli. Ieteicama regulāra mērenas intensitātes 30 minūšu fiziskā slodze vismaz 3 reizes nedēļā. Pētījumu dati liecina, ka, samazinoties ķermeņa svaram, mazinās arī aknu steatoze. Visiem pacientiem ar HAS jāpārtrauc smēķēt un lietot alkoholu. Alkohols ne tikai var paātrināt HAS progresiju, bet arī kombinācijā ar SU un insulīnu paaugstina hipoglikēmiju risku [1].

Antidiabētiskā terapija

Metformīns uzskatāms par pirmās izvēles preparātu arī 2. tipa CD pacientiem ar HAS, jo tas aknās nemetabolizējas un izdalās no organisma neizmainīta veidā. Nozīmējot MF, noteikti jānosaka GFĀ un jāņem vērā iespējamās blaknes (skat. nodaļu par metformīnu). Vidēji smagas aknu mazspējas gadījumā rekomendējamā MF deva ir 1500 mg/d, bet smagas cirozes gadījuma MF lietot nav ieteicams [7]. Pētījumi liecina, ka MF terapija mazina hepatocelulāras karcinomas risku [8].

SU un meglitinīdi HAS gadījumā jālieto piesardzīgi, jo tie metabolizējas aknās un to darbības ilgums var pagarināties, provocējot hipoglikēmijas

epizodes. Pacientiem ar hepātisku encefalopātiju ir samazinātas spējas atpazīt hipoglikēmijas. Tāpēc vidēji smagas aknu cirozes gadījuma SU un meglitinīdu devu iesaka samazināt uz pusi, savukārt smagas cirozes gadījumā – pārtraukt [7]. Pacientiem jāveic bieža glikēmijas paškontrolē, nedrīkst lietot alkoholu.

α glikozidāzes inhibitori nemetabolizējas aknās. Tie darbojas lokāli kuņģa un zarnu traktā, traucējot glikozes absorbciju, rezultātā samazina glikozes līmeni asinīs. HAS gadījumā α glikozidāzes inhibitoriem īpašu ierobežojumu nav. Pētījumos ziņots, ka pacientiem ar hepātisku encefalopātiju α glikozidāzes inhibitoru terapija sniedza labu hipoglikemizējošo efektu, kā arī samazināja paaugstināto amonija koncentrāciju asinīs un uzlaboja zarnu peristaltiku [1]. Šo medikamentu grupu pārāk plaši 2. tipa CD ārstēšanā neizmanto, Latvijā medikaments nav iekļauts Kompensējamo zāļu sarakstā.

Tiazolidīndioni. Klīniskos pētījumos ir novērots, ka tiazolidīndionu (TZD) terapija labvēlīgi ietekmē aknu steatozi un NASH, uzlabojot aknu histoloģisko ainu [9]. Tomēr, sākot TZD, noteikti jānosaka aknu enzīmi, jo TZD lietošana ir kontrindicēta, ja tie >2,5 reizes pārsniedz normas augšējo robežu. Turklāt rūpīgi jāizvērtē citas TZD kontrindikācijas un jāņem vērā iespējamās blaknes (skat. 39. lpp. par TZD). Ieteicamā maksimālā pioglitazona deva HAS gadījumā ir 30 mg/d, regulāri kontrolējot aknu enzīmus. Ja TZD terapijas laikā ALAT līmenis 3 reizes pārsniedz normas augšējo robežu, pēc iespējas ātrāk atkārtoti jāpārbauda visu aknu enzīmu līmenis. Ja ALAT saglabājas trīsreiz augstākā līmenī nekā normas augšējā robeža, ārstēšana jāpārtrauc. Smagas aknu cirozes gadījumā TZD nelieto.

DPP-4 inhibitori ir pētīti arī pacientiem ar dažādas pakāpes HAS. Sitagliptīna farmakokinētiskie rādītāji pacientiem ar vidēji smagu aknu cirozi būtiski nemainās, kā arī tas ir efektīvs un drošs pacientiem ar aknu steatohepatītu, NASH [10] un hroniska C vīrushepatīta izraisītas cirozes gadījumā [11]. Pierādīts, ka vildagliptīna, saksagliptīna, linagliptīna farmakodinamikās un farmakokinētiskās īpašības būtiski nemainās pacientiem ar vidēji smagu un pat smagu aknu cirozi, tādēļ to devas adaptācija nav nepieciešama [8]. Dati par alogliptīna lietošanu pacientiem ar HAS nav pietiekami.

SGLT2 inhibitori. Pacientiem ar izteiktāku aknu cirozi novēro SGLT2 inhibitoru koncentrācijas pieaugumu, kas ir atkarīga arī no GFĀ. Tomēr medikamentu grupa ir labi panesama, un līdz šim nav datu par hepatotoksicitāti [8]. SGLT2 inhibitorus var lietot vieglas aknu cirozes gadījumā. Ierobežoto klīnisko datu dēļ vidēji smagas HAS gadījumā tie jālieto piesardzīgi, bet smagas HAS gadījumā – nav ieteicami.

GLP-1 receptoru agonisti. Vienīgi liraglutīds ir pētīts pacientiem ar HAS. Liraglutīds kombinācijā ar sitagliptīnu vai pioglitazonu pacientiem ar NATAS un cukura diabētu efektīvi samazināja glikēmiju un svaru, kā arī uzlaboja aknu histoloģisko ainu [12]. Ierobežotās klīniskās pieredzes dēļ smagas aknu cirozes gadījumā GLP-1 RA nav ieteicami.

Insulīns. Ja citu medikamentu lietošana ir kontrindicēta, insulīns ir visefektīvākā un drošākā terapija pacientiem ar vidēji smagu vai izteiktu aknu cirozi. HAS gadījumā vajadzība pēc insulīna var būt izteikti variabla. Pacientiem ar vidēji smagu/smagu aknu cirozi raksturīga samazināta glikoneoģenēze un palēnināts insulīna metabolisms aknās, tāpēc pastāv paaugstināts hipoglikēmiju risks, un insulīna devas var būt niecīgas. Savukārt, ja prevalē insulinrezistence, insulīna devas var būt lielākas. Tāpēc, lietojot insulīnu, ieteicama biežāka glikēmijas paškontrolē (katru dienu vismaz 2–3x dienā) un individuāla insulīna devu adaptācija [7].

2. tabula. Antidiabētisko medikamentu lietošanas iespējas aknu cirozes gadījumā [7; 13]

Medikamentu grupa	Viegla aknu ciroze	Vidēji smaga aknu ciroze	Smaga aknu ciroze	Iespējamās blaknes
Metformīns	Var lietot ¹	Lietot piesardzīgi, ieteicamā deva 1500 mg/d	Nelietot	Laktacidoze ²
SU	Var lietot	Lietot piesardzīgi, 1/2 devas	Nelietot	Hipoglikēmijas
Meglitinīdi	Var lietot	Lietot piesardzīgi, 1/2 devas	Nelietot	Hipoglikēmijas
α glikozidāzes inhibitori ³	Var lietot	Iespējams lietot	Iespējams lietot	—
Tiazolidinioni	Var lietot ⁴	Lietot piesardzīgi (pārbaudīt aknu enzīmus), maksimālā pioglitazona deva 30 mg/d	Nelietot	Hepatotoksicitāte (?)
DPP-4 inhibitori	Var lietot	Iespējams lietot	Lietot piesardzīgi	Nav zināmas (pieejama ierobežota pieredze)
SGLT2 inhibitori	Var lietot	Lietot piesardzīgi	Nelietot	Nav zināmas (pieejama ierobežota pieredze)
GLP-1 RA	Var lietot	Iespējams lietot	Nelietot	Nav zināmas (pieejama ierobežota pieredze)
Insulīns	Var lietot	Var lietot	Var lietot, bet piesardzīgi	Hipoglikēmijas

¹ mazina aknu steatozi un NASH, iespējams, samazina hepatocelulārās karcinomas risku.

² noteikti jākontrolē GFĀ!

³ reģistrēts ES, nav iekļauts Latvijas Kompensējamo zāļu sarakstā.

⁴ mazina aknu steatozi un NASH.

Literatūra

1. Tolman KG, Fonsseca V, Dalpiaz A, Tan MH. Spectrum of liver disease in type 2 diabetes and management of patients with diabetes and liver disease. *Diabetes Care*. 2007; 30(3):734-743.
2. Chitturi S, Abeygunasekera S, Farrell GC, Holmes-Walker J, Hui JM, Fung C, Karim R, Lin R, Samarasinghe D, Liddle C, Weltman M, George J. NASH and insulin resistance: Insulin hypersecretion and specific association with the insulin resistance syndrome. *Hepatology*. 2002;35(2):373.
3. Donnelly KL, Smith CI, Schwarzenberg SJ, Jessurun J, Boldt MD, Parks EJ. Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Invest*. 2005;115(5):1343.
4. Chalasani N, Younossi Z, Lavine J, Diehl A, Brunt E, Cusi K, et al. The Diagnosis and Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology*. 2012; 55.
5. Garcia-Compean D, Jaquez-Quintana JO, Gonzalez-Gonzalez JA, et al. Liver cirrhosis and diabetes: risk factors, pathophysiology, clinical implications and management. *World J Gastroenterol* 2009;15:280-8.
6. Skuja N, Danilāns A, Geldnere G. Praktiskā gastroenteroloģija un hepatoloģija, Zvaigzne ABC 1999.
7. Khan R, Foster GR., Chowdhury TA. Managing Diabetes in Patients with Chronic Liver Disease *Postgraduate Medicine* 2012, Volume 124, Issue 4:130-137.
8. García-Compeán D, González-González JA., Lavalle-González FJ., González-Moreno EI., Maldonado-Garza HJ., Villarreal-Pérez JZ. The treatment of diabetes mellitus of patients with chronic liver disease. *Ann Hepatol*, 2015; 14(6) 780-788.
9. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, et al; NASH CRN. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2010;362(18):1675-1685.
10. Yilmaz Y, Yonal O, Deyneli O, et al. Effects of sitagliptin in diabetic patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Acta Gastroenterol Belg* 2012;75:240-4.
11. Arase Y, Suzuki F, Kobayashi M, et al. Efficacy and safety in sitagliptin therapy for diabetes complicated by chronic liver disease caused by hepatitis C virus. *Hepatol Res* 2011;41:524-9.
12. D'Amico E. Efficacy of liraglutide in a patient with type 2 diabetes and cryptogenic cirrhosis. *Acta Biomed* 2011;82:160-1.
13. Scheen AJ. Pharmacokinetic and toxicological considerations for the treatment of diabetes in patients with liver disease. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology* 2014; 10: 839-857.

SIRDS UN ASINSVADU SLIMĪBAS UN 2. TIPA CUKURA DIABĒTS

Pacientiem ar 2. tipa CD sirds un asinsvadu slimību attīstības risks ir 2–4 reizes augstāks nekā pacientiem bez CD [1; 2]. **65–80% cilvēku ar 2. tipa CD mirst no sirds un asinsvadu slimībām.** 2. tipa CD ir neatkarīgs sirds un asinsvadu slimību augsta riska faktors [3; 4]. Cilvēkiem ar CD biežāk sastop bezsimptomu miokarda išēmiju, un 1/3 miokarda infarktu CD pacientiem notiek bez tipiskiem simptomiem (klusais MI) [5]. 15–35% pacientu, kas tiek hospitalizēti ar akūtu koronāru sindromu, ir zināms CD, bet vēl 15% ir nediagnosticēti 2. tipa CD [6].

Pacientiem ar 2. tipa CD antidiabētiskā terapija jāsāk pēc iespējas agrīni. Novēlota terapija vai slikti kompensēts CD paaugstina sirds un asinsvadu slimību risku [7].

Tomēr ACCORD un VADT pētījumos, panākot ļoti labu CD kompensāciju ar intensīvu 2. tipa CD terapiju ($HbA_{1c} < 6,0\%$), palielinājās mirstība no kardiovaskulārajiem notikumiem. Nāves un kardiovaskulāro notikumu risks palielinājās pacientiem ar biežākām hipoglikēmijām un ilgāku 2. tipa CD stāžu [8].

Vidēji smagas un smagas hipoglikēmijas 2. tipa CD pacientiem ir saistītas ar paaugstinātu kardiovaskulāras nāves risku.

Smagas hipoglikēmijas ir saistītas ar jebkura iemesla paaugstinātu nāves risku [9]. Situācijā, kad kardiovaskulārs notikums kombinējas ar hipoglikēmiju, var padziļināties sirds išēmija, attīstīties sirds repolarizācijas traucējumi, pieaug aritmijas un trombožu risks [10; 11].

Izvēloties antidiabētisko terapiju diabēta pacientam ar sirds un asinsvadu slimībām, ir jāņem vērā vispārējie 2. tipa CD ārstēšanas principi, tomēr priekšroku dodot medikamentiem ar zemu hipoglikēmiju risku, svara neitrāliem, kā arī bez negatīvas ietekmes uz sirds un asinsvadu slimību risku un sirds mazspēju.

1. tabula. Antidiabētisko medikamentu ietekme uz svaru, hipoglikēmiju risku un iespējamo KVS risku

Medikamentu grupa	Ietekme uz svaru	Hipoglikēmiju risks	Iespējamā ietekme uz sirds un asinsvadu slimību risku
Metformīns	Neitrāla/samazinoša	Nē	Neitrāla/samazina
SU	Palielina	Jā	Palielina?/neitrāla
Meglitinīdi	Palielina	Jā	Palielina?/neitrāla
Pioglitazons	Palielina	Nē	Pasliktina HSM
GLP-1 RA	Samazina	Nē	Neitrāla
DPP-4 inhibitori	Neitrāla	Nē	Neitrāla
SGLT2 inhibitori	Samazina	Nē	Samazina
Insulīns	Palielina	Jā	Palielina?/neitrāla

Glikēmijas mērķi

Intensīva glikēmijas kontrole no jauna diagnosticēta 2. tipa CD gadījumā var samazināt sirds un asinsvadu slimību rašanos ilgtermiņā. UKPDS pētījumā nebija statistiski ticama lielo kardiovaskulāro notikumu samazināšanās intensīvās terapijas grupā ($p=0,052$), taču pēc 10 gadu novērošanas perioda intensīvās terapijas pacientu grupā bija pārliecinoša miokarda infarkta mazināšanās (15% SU un insulīna grupā, 33% metformīna grupā) un arī visu iemeslu mirstības mazināšanās (13% un 27% atbilstoši) [12].

1. Stingrāks HbA_{1c} mērķis $\leq 6,5\%$ ir rekomendējams pacientiem ar nesen atklātu 2. tipa CD, bez sirds un asinsvadu slimības, kuri ārstēšanā lieto antidiabētiskos medikamentus ar zemu hipoglikēmiju risku (skat. 1. tabulu).
2. Lielākajai daļai 2. tipa CD pacientu ar sirds un asinsvadu slimībām rekomendējam sasniegt $HbA_{1c} \leq 7\%$.

3. Pacientiem ar smagām mikrovaskulārām vai makrovaskulārām komplikācijām, ilgstošu diabētu vai nopietnām blakusslimībām, kā arī tiem, kam ir grūti sasniegt glikozes kontroles mērķus, $HbA_{1c} \leq 7,5\%$ ir pieņemams.
4. Pacientiem ar īsu prognozējamo dzīvildzi (piemēram, ar smagu onkoloģisku slimību) vai smagu psihisku slimību ir pieļaujami augstāki glikēmijas rādītāji, $HbA_{1c} < 8\%$, bet nepieļaujot akūtu 2. tipa CD dekompensāciju.

2. tipa CD pacientiem ar akūtu miokarda infarktu glikēmijas mērķi rekomendējam 6–8 mmol/L, akceptējams ir 4,5–8 mmol/L, bet nepieļaujot nopietnas hipoglikēmijas, jo nāves risks pacientiem ar akūtu MI palielinās gan tad, ja glikēmija ir $< 4,5$, gan ja > 8 mmol/L [13]. Pacientiem intensīvajā terapijā hiperglikēmija koriģējama ar intravenozu insulīna terapiju [14].

Antidiabētiskās terapijas kardiovaskulārais drošums

Metformīns ir drošs pacientiem ar 2. tipa CD un sirds un asinsvadu slimībām, kā arī ar sirds mazspēju (I–II FK, iespējams arī stabili III FK pēc NYHA klasifikācijas), ko apstiprina pēdējo gadu pētījumu metaanalīzes par MF lietošanu pacientiem ar HSM [15]. Pacientiem ar dekompensētu HSM (IV FK vai nestabili III FK pēc NYHA klasifikācijas) MF terapija nav rekomendējama, jo hipoksijas rezultātā var palielināties laktacidozes risks.

UKPDS pētījumā intensīvās terapijas apakšgrupā ar metformīnu MI risks samazinājās par 39% ($p = 0,017$), kas saglabājās samazināts 33% vēl 10 gadus pēc pētījuma beigām. Kardiovaskulārās nāves gadījumi MF grupā samazinājās par 50% [12; 16].

SU, glinīdi. Kardiovaskulārā drošuma pētījumi ar šo grupu medikamentiem 2. tipa CD pacientiem nav veikti.

Joprojām turpinās debates par SU grupas medikamentu kardiovaskulāro drošumu.

SU kardiovaskulāro risku nosaka:

- to spēja saistīties ar SUR2A receptoriem (miokardā) un SUR2B receptoriem (gludās muskulatūras šūnās), kas ietekmē protektīvos kardiālos mehānismus (traucē miokarda adaptēšanos hipoksijai), kuri ir nozīmīgi pacientiem ar KSS;
- hipoglikēmiju risks – situācijā, kad hipoglikēmija kombinējas ar kardiovaskulāru notikumu, sirds hipoksija padziļinās, pieaug ritma traucējumu un trombožu risks.

Biežāk hipoglikēmijas izraisa glibenklamīds. Gliklazīda un glimepirīda lietošana salīdzinājumā ar glibenklamīda lietošanu saistīta ar mazāku hipoglikēmijas risku, tostarp arī gados vecākiem CD pacientiem. Hipoglikēmiju risks, lietojot gliklazīdu monoterapijā vai kombinētā terapijā, salīdzinot ar citiem SU ir neliels, ko atspoguļo ADVANCE pētījums [17].

SU grupas medikamentus pacientiem ar KSS lietot ļoti piesardzīgi, izvērtējot hipoglikēmiju risku un kardiovaskulāro drošumu.

TZD. Terapija ar pioglitazonu 2. tipa CD pacientiem salīdzinot ar placebo PROACTIVE pētījumā samazināja fatāla un nefatāla MI relatīvo risku par 33% ($p=0,046$), kombinētus kardiovaskulāros iznākumus (kardiovaskulāro nāvi, nefatālu MI vai nefatālu insultu) samazināja par 18% ($p=0,02$), koronārās revaskularizācijas samazināja par 15%, bet pioglitazona terapijas grupā palielinājās hospitalizācijas sirds mazspējas dēļ, kas bija 6% pret 4% placebo grupā, mirstība sirds mazspējas dēļ abās grupās bija vienāda [18]. Tiazolidīndioni var pasliktināt sirds mazspēju, tāpēc pacientiem ar diagnosticētu sirds mazspēju TZD ir kontrindicēti.

DPP-4i. Ir pieejami vairāki kardiovaskulārā drošuma pētījumi ar DPP-4 inhibitoriem 2. tipa CD pacientiem ar augstu KVS risku. SAVOR-TIMI-53 pētījumā ar saksagliptīnu ārstētiem pacientiem, salīdzinot ar placebo grupu, bija biežāka hospitalizācija sirds mazspējas dēļ (3,5% pret 2,8%, $p=0,007$) [19]. Savukārt kardiovaskulāro iznākumu pētījumos ar alogliptīnu (EXAMINE) un sitagliptīnu (TECOS) rezultāti bija neitrāli, salīdzinot ar placebo grupas pacientiem [20; 21]. Par vildagliptīna drošumu attiecībā uz KVS ir pieejamas tikai pētījumu metaanalīzes, kas parāda, ka ietekme uz

kardiovaskulāro risku ir neitrāla. Kardiovaskulārā drošuma pētījums par linagliptīnu noslēgsies 2019. gadā.

Pašreizējo pētījumu rezultāti liecina, ka DPP-4i nepalielina kardiovaskulāro notikumu risku un ir droši šiem pacientiem.

GLP-1 RA. Pašreizējie kardiovaskulārā drošuma pētījumu rezultāti ar GLP-1 RA liecina, ka šīs grupas medikamenti ir droši pacientiem ar KVS. Pētījums ar liksizenatīdu (ELIXA) pacientiem pēc nesena akūta kardiāla notikuma parādīja, ka medikaments ir neitrāls attiecībā uz kardiovaskulāro risku, salīdzinot ar placebo [22]. Pētījums ar liraglutīdu (LEADER) parādīja zemāku primāro kardiovaskulāro galanotikumu (kardiovaskulāras nāves, nefatāla MI vai nefatāla insulta) risku, salīdzinot ar placebo (13% pret 14,9%, $p=0,01$), kā arī liraglutīda grupā bija zemāka mirstība no kardiovaskulāra iemesla nāves (4,5% pret 6,0%, $p=0,007$) un zemāka mirstība no jebkura iemesla (8,2% pret 9,6%, $p=0,02$), salīdzinot ar placebo [23].

SGLT₂ inhibitoru medikamentu grupā pašreiz ir pieejami EMPA-REG OUTCOME pētījuma rezultāti, kurā tika pierādīts, ka pacientiem ar augstu KV risku, lietojot empagliflozīnu 2. tipa CD ārstēšanā, hospitalizācija sirds mazspējas dēļ samazinājās par 35% ($p=0,002$) un KV mirstība samazinājās par 38% ($p<0,001$), salīdzinot ar placebo grupu [24].

Insulīns. ORIGIN pētījumā 2. tipa CD pacientiem ar kardiovaskulāriem riska faktoriem un traucētu glikozes toleranci vai nesen atklātu 2. tipa cukura diabētu agrīna insulīna terapija ar ilgstošas darbības insulīna analogu (*glargine*) bija neitrāla attiecībā uz kardiovaskulāriem notikumiem (miokarda infarktu, insultu, hospitalizāciju ar sirds mazspēju vai kardiovaskulāro nāvi) [25]. DIGAMI-1 pētījumā 2. tipa CD pacientiem ar akūtu MI, terapijas grupā, kurā saņēma insulīna terapiju, ilgtermiņā novēroja zemāku visu iemeslu mirstību [26]. DIGAMI-2 pētījumā ilgstoša insulīna terapija pēc MI bija saistīta ar paaugstinātu nefatālu kardiovaskulāro notikumu risku, bet nebija saistīta ar paaugstinātu mirstības risku [27]. Insulīna terapijas kardiovaskulārais drošums, jādomā, ir saistīts ar insulīna terapijas veidu, ilgumu un iegūtajiem glikēmijas rezultātiem.

Literatūra

1. Haffner S.M., Lehto S., Rönnemaa T., Pyörälä K., Laakso M. Mortality from Coronary Heart Disease in Subjects with Type 2 Diabetes and in Nondiabetic Subjects with and without Prior Myocardial Infarction. *NEJM* 1998; 339:229-234.
2. The Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes Mellitus, Fasting Glucose, and Risk of Cause-Specific Death. *NEJM* 2011; 364:829-841.
3. Lee W.L., Cheung A.M., Cape D., Zinman B. Impact of diabetes on coronary artery disease in women and men: a meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Care* 2000; 23:962-968.
4. Booth G.L., Kapral M.K., Fing K., Tu J.V. Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non-diabetic people: a population-based retrospective cohort study. *Lancet* 2006; 368:29-36.
5. Cohn P.F., Fox F.M., Daly C. Silent myocardial ischemia. *Circulation* 2003; 108:1263-1277.
6. Aguilar D., Solomon S.D., Kober L. Newly diagnosed and previously known diabetes mellitus and 1 year outcomes of acute myocardial infarction: the VALsartan in Acute myocardial iNfarcTion (VALIANT) trial. *Circulation* 2004; 110:1572-1578.
7. Ray et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2009; 373:1765-1772.
8. Turnbull et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009; 52:2288-2298.
9. NICE-SUGAR Study Investigators. Intensive versus Conventional Glucose Control in Critically ill Patients. *NEJM* 2012; 367:1108-1118.
10. Robinson R.T., Harris N.D., Ireland R.H., Macdonald I.A., Heller S.R. Changes in cardiac repolarization during clinical episodes of nocturnal hypoglycaemia in adults with Type 1 diabetes. *Diabetologia* 2004; 47(2):312-315.
11. Ahren Bo. Avoid hypoglycemia: a key success for glucose-lowering therapy in type 2 diabetes. *Vascular Health and Risk Management* 2013; 9 155-163.
12. Holman R.R., Paul S.K., Bethel M.A., Matthews D.R., Neil H.A.W. 10-year follow up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *NEJM* 2008; 359:1577-1589.
13. Nordin C. The case for hypoglycaemia as a proarrhythmic event: basic and clinical evidence. *Diabetologia* 2010; 53(8):1552-1561.
14. Mesotten D., Preiser J-Ch., Kosiborod M. Endocrine and metabolic considerations in critically ill patients 1. Glucose management in critically ill adults and children. *The Lancet Diabetes&Endocrinology* 2015; 1-11.
15. Eurich D.T., Weir D.L., Majumdas S.R., et al. Comparative safety and effectiveness of metformin in patients with diabetes mellitus and heart failure: systematic review of observational studies involving 34 000 patients. *Circ Heart Fail* 2013; 6: 395-402.

16. UK Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 199; 352:854-865.
17. Zoungas S. et al. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *NEJM* 2008;358:2560-72.9.
18. Dornamdy JA, Charbonnel B, Eckland DA, Erdmann E, et al. on behalf of the PROactive investigators. Secondary prevention on macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366:1279-1289.
19. Scirica B.M., Bhatt D.L., Braunwald E., et al. SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *NEJM* 2013; 369: 1377-1326.
20. White W.B., Cannon C.P., Heller S.R., Nissen S.E., Bergenstal K.M., Bakris G.L., Perez A.T., Fleck P.R., Mehta C.R., Kupfer S., Wilson C., Cushman W.C., Zanad F. Alogliptin after Acute Coronary Syndrome in Patients with Type 2 Diabetes. *NEJM* 2013; 369:1327-1335.
21. Green JB et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *NEJM* 2015; 373:232-242.
22. Pfeffer M.A., Claggett B., Diaz R., Dickstein K., Gerstein H.C., Kober L.V., Lawson F.C., Ping L., Wei X., Lewis E.F., Maggioni A.P., McMurray J.V., Probstfield J.L., Riddle M.C., Solomon S.D., Tardif J-C. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *NEJM* 2015; 373:2247-57.
23. Marso S.P., Daniels G.H., Brown-Frandsen K., Kristensen P., Mann J.F.E., Nauck M.A., Nissen S.E., Pocock S., Poulter N.R., Ravn L.S., Steinberg W.M., Stockner M., Zinman B., Bergenstal R.M., Buse J.B. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *NEJM* 201; 375: 311-322.
24. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *NEJM* 2015; 373:2117-2128.
25. The ORIGIN Trial Investigators. Basal Insulin and Cardiovascular and Other Outcomes in Dysglycemia. *NEJM* 2012; 367:319-328.
26. Malmberg K., Ryden L., Wedel H. et al. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI-2): effects on mortality and morbidity. *Eur Heart J* 2005; 26:650-661.

2. TIPA CUKURA DIABĒTS GADOS VECĀKIEM PACIENTIEM

Diabēta ārstēšanu vecāka gada gājuma pacientiem (>65 gadiem) būtiski ietekmē gan kliniskie riska faktori (blakusslimības, polifarmācija, kognitīvi un funkcionāli traucējumi), gan geriatriskie riska faktori (depresija, malnutricija, urīna nesaturēšana, kritienu iespēja, sociālā atbalsta trūkums), kuru rezultātā pieaug nāves risks [1; 2].

Vecākiem pacientiem, kam nav funkcionālu un kognitīvu traucējumu, jāizvirza tādi paši glikēmijas kontroles mērķi un jāsaņem tāda pati diabēta aprūpe kā gados jaunākiem indivīdiem [2].

Glikēmijas mērķiem jābūt individualizētiem, ņemot vērā populācijas heterogenitāti, īpašu uzmanību pievēršot paaugstinātam hipoglikēmijas attīstības riskam. Atkārtotas hipoglikēmijas palielina hospitalizāciju biežumu, kardiovaskulāro notikumu, lūzumu, demences un nāves risku, kā arī ievērojami pasliktina dzīves kvalitāti [3; 7].

Novērtējot diabēta vēlinās komplikācijas, būtiska uzmanība jāpievērš faktoriem, kas veicina kustību traucējumus: progresējoši redzes traucējumi, galvas reiboņi, pavājināta jušana, svara izmaiņas. Pastiprināta uzmanība jāvelta regulārai pēdu apskatei un aprūpei [2].

Blakusslimību (kardiovaskulāro slimību, hipertensijas, dislipidēmijas u.c.) terapijai jābūt individualizētai un jābalstās uz prognozējamo dzīves ilgumu [2]. Visiem gados vecākiem pacientiem (>65 gadiem) jāizvērtē depresijas iespējamība (skat. 4. pielikumu (144. lpp.)) un nepieciešamības gadījumā jānozīmē terapija [4].

Glikēmijas kontroles mērķi gados vecākiem pacientiem [2; 6]:

- laba dzīves prognoze (labi kompensētas hroniskās blakusslimības, netraucētas kognitīvās un funkcionālās spējas) – $HbA_{1C} < 7,5\%$. Zemāku HbA_{1C} ($> 6,5-7,0\%$) mērķi var noteikt individuāli, ja to sasniedz bez atkārtotām un smagām hipoglikēmijām;
- vidēja dzīves prognoze (multiplas hroniskas slimības vai smagi funkcionāli traucējumi, kam nepieciešamas tehniskas palīgierīces, vidēji izteikts kognitīvs deficīts) – $HbA_{1C} < 8,0\%$;
- galēji slikta prognoze (jebkuras hroniskas slimības beigu stadija, skābekļa atkarība, metastātisks vēzis, smags kognitīvs deficīts) – $HbA_{1C} < 8,5\%$, taču nepieļaujot hiperosmolāras komas attīstību.

Farmakoloģiskā terapija. Terapijas izvēle ir piemērojama individuāli, ņemot vērā gan klīniskos un geriatriskos riska faktorus (skat. iepriekš), gan diabēta paškontroles iespējas [1; 2; 6].

Būtiski atcerēties, ka pirms medikamentozās terapijas sākšanas visiem pacientiem obligāti jānosaka GFĀ (pēc MDRD formulas – skat. pielikumā), jo samazinātas nieru funkcijas gadījumos perorālās antidiabētiskās terapijas izvēle ir ierobežota.

Kontrregulācijas traucējumu dēļ vecākiem pacientiem nereti raksturīga hipoglikēmiju nejušana, īpaši svarīgi to atcerēties, nozīmējot SU grupas medikamentus vai insulīna terapiju [1; 2].

Metformīns joprojām ir pirmās izvēles medikaments pacientiem ar lieko svaru, adipozitāti un insulīna rezistenci. Metformīna terapijas laikā visiem pacientiem ir jākontrolē nieru funkcija, nosakot GFĀ. Ja pirms terapijas sākšanas jau sākotnēji konstatē samazinātu GFĀ < 60 ml/min, ārstēšana ar metformīnu ir kontrindicēta. Ja terapijas laikā GFĀ samazinās < 30 ml/min, terapija ir jāpārtrauc. Pacientiem ar dekompensētu HSM (III-IV FK pēc NYHA klasifikācijas) metformīna terapija nav pieļaujama.

TZD saturoši medikamenti palielina audu jutību pret insulīnu, neizraisa hipoglikēmijas, taču veicina šķidruma aizturi un palielina osteoporozes

risku, tāpēc to lietošana nav pieļaujama pacientiem ar jebkuras klases HSM (pēc NYHA) un pacientiem ar lūzumu iespējamību [2].

SU un citi insulīna sekrēcijas veicinātāji palielina hipoglikēmiju risku, līdz ar to arī ķermeņa svaru, tāpēc svarīga ir paškontrolē un devas adaptācija [3; 7]. Pacientiem, kuriem GFĀ ir < 45 ml/min, jāizvērtē SU grupas medikamentu drošums un lietderīgums. Svarīgi atcerēties, ka SU grupas preparātiem raksturīga zāļu mijiedarbība ar virkni citu grupu medikamentiem (piemēram, salicilātiem, pretsēnīšu preparātiem, tricikliskiem antidepresantiem, neselektīviem bēta adrenoblokatoriem, sulfanilamīdu grupas antibiotiskajiem līdzekļiem utt.), kuri arī var veicināt glikēmijas pazemināšanās risku [3; 5].

SGLT2 inhibitori samazina glikozes atpakaļuzsūkšanos nierēs, veicinot tās ekskrēciju ar urīnu, tāpēc īpaša piesardzība jāievēro pacientiem ar recidivējošām urīnceļu un ģenitālām infekcijām. SGLT2 inhibitoriem ir zems hipoglikēmiju risks, tie pozitīvi ietekmē arteriālo asinsspiedienu un ķermeņa svaru [9].

DPP-4 inhibitori ir laba terapijas izvēle gados vecākiem pacientiem ar 2. tipa CD, jo tiem ir minimālas blaknes, laba panesība, zems hipoglikēmiju risks un tos var ordinēt pacientiem ar hronisku nieru slimību (sīkāk skat. nodaļā *Hroniska nieru slimība un 2. tipa cukura diabēts* (88. lpp.)). Pašreizējie pētījumu rezultāti demonstrē, ka DPP-4 grupas medikamenti nepalielina kardiovaskulāro notikumu risku [2; 5; 8].

Insulīns joprojām ir visefektīvākais hipoglikemizējošais līdzeklis, tas ir piemērots pacientiem bez redzes traucējumiem un kognitīva deficīta [7]. Ordinējot intensificētu insulīna terapiju gados veciem pacientiem, objektīvi jāizvērtē pacienta paškontroles spējas. Īpaša piesardzība un rūpīga devu adaptācija jāievēro gados veciem pacientiem ar nieru darbības traucējumiem paaugstinātā hipoglikēmiju riska dēļ [7].

Literatūra

1. Kirkman MS, Briscoe VJ, Clark N, et al. Diabetes in older adults. Diabetes Care 2012;35: 2650–2664.
2. American Diabetes Association. Older adults. Sec. 10. In Standards of Medical Care in Diabetes 2015. Diabetes Care 2015; 38(Suppl. 1):S67–S69.

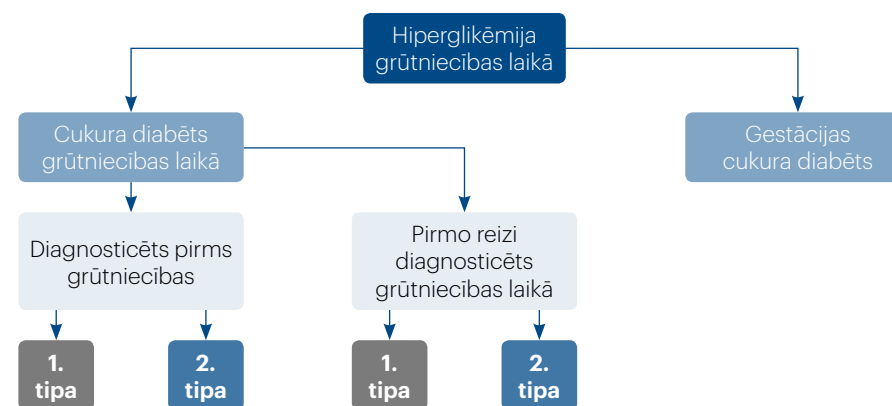
3. Bonds DE et al. The association between symptomatic, severe hypoglycemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ* 2010;340, b:4909.
4. Kimbro LB, Mangione CM, Steers WN, et al. Depression and all-cause mortality in persons with diabetes mellitus: are older adults at higher risk? Results from the Translating Research Into Action for Diabetes Study. *J Am Geriatr Soc* 2014; 62:1017-1022.
5. Barnett AH. Avoiding hypoglycaemia while achieving good glycaemic control in type 2 diabetes through optimal use of oral agent therapy. *Curr Med Res Opin.* 2010; 26: 1333-1342.
6. Wolff JL et al. Prevalence, expenditures, and complications of multiple chronic conditions in the elderly. *Arch Intern Med* 2002;162 (20):2269-76.
7. Shorr RI et al. Incidence and risk factors for serious hypoglycemia in older persons using insulin or sulfonylureas. *Arch Intern Med* 1997;157:1681-6.
8. Green JB et al. Effect of Sitagliptin on cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015, June (8): 1-11.
9. Hasan FM et al. SGLT2 in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diab Res Clin Pract* 2014 Jun;104(3): 297-322.

GRŪTNIECĪBA UN 2. TIPA CUKURA DIABĒTS

Hiperglikēmija, kas tiek diagnosticēta pirmo reizi jebkurā grūtniecības laikā, var atbilst divām dažādām diagnozēm:

- cukura diabēts, kas pirmoreiz diagnosticēts grūtniecības laikā (*diabetes mellitus in pregnancy*);
- gestācijas cukura diabēts (GCD).

1. attēls. Hiperglikēmijas veidi grūtniecības laikā



GCD visbiežāk pēc dzemdībām pāriet [1; 2]. Tas neatbilst ne 1. tipa un 2. tipa CD, ne citiem CD tipiem, kā arī atšķiras no CD, kas diagnosticēts grūtniecības laikā.

2. attēls. Atšķirība starp cukura diabētu grūtniecības laikā un gestācijas cukura diabētu

Cukura diabēts grūtniecības laikā	Gestācijas cukura diabēts
Grūtniecība, kad CD diagnosticēts jau pirms grūtniecības	Hiperglikēmija grūtniecības laikā, bet nav klinisku CD izpausmju
Hiperglikēmija, kas pirmo reizi diagnosticēta grūtniecības laikā un atbilst PVO CD diagnostiskajiem kritērijiem	Atbilst tikai GCD diagnostiskajiem kritērijiem
Var manifestēties jebkurā grūtniecības trimestrī	Var manifestēties jebkurā grūtniecības trimestrī, tomēr biežāk pēc 24. nedēļas

CD diagnostiskie kritēriji pēc PVO gan grūtniecības laikā, gan arī bez grūtniecības

1. vai 2. tipa cukura diabētu vai sekundāras cukura diabēta formas, kas pirmoreiz atklātas grūtniecības laikā, diagnosticē saskaņā ar 2006. gada PVO CD diagnostiskajiem kritērijiem, ja pacientam atbilst viens vai vairāki no šiem kritērijiem:

- glikēmija plazmā tukšā dūšā 2 reizes pēc kārtas ir $\geq 7,0$ mmol/L;
- 2 h pēc OGTT ar 75 g glikozes glikēmija plazmā $\geq 11,1$ mmol/L;
- glikēmija plazmā jebkurā diennakts laikā $\geq 11,1$ mmol/L vienlaikus kopā ar CD simptomiem [3];
- $HbA_{1c} \geq 6,5\%$ ($HbA_{1c} < 6,5\%$ neizslēdz CD diagnozi) [4].

GCD diagnostiskie kritēriji

Lai diagnosticētu GCD, visām grūtniecēm 24.–28. gestācijas nedēļā (vai arī jebkurā grūtniecības periodā) jāveic OGTT ar 75 g glikozes, un GCD diagnozi nosaka, ja vismaz viens vai vairāki glikēmijas rādītāji pārsniedz šeit minētos:

- glikēmija plazmā tukšā dūšā $\geq 5,1$ – $6,9$ mmol/L;
- OGTT laikā ar 75 g glikozes 1 h pēc OGTT glikēmija plazmā $\geq 10,0$ mmol/L;
- OGTT laikā ar 75 g glikozes 2 h pēc OGTT glikēmija plazmā $\geq 8,5$ – $11,0$ mmol/L.

Hiperglikēmija grūtniecības laikā nelabvēlīgi ietekmē dzemdību un pēcdzemdību iznākumu.

Sievietēm ar GCD vēlākajā dzīves laikā ir paaugstināts 2. tipa CD un agrīns sirds un asinsvadu slimību attīstības risks. Grūtniecības nelabvēlīgā iznākuma risks attiecināms, piemēram, uz iedzimtām anomālijām, spontāniem abortiem, augļa makrosomiju ($>4,1$ – $4,5$ kg),

pleciņa nespēju piedzimt jeb pleciņu distociju, dzemdību traumām, priekšlaicīgām dzemdībām, iespējams gestācijas vecumam neatbilstoši liels auglis. Bēnam, kas intrauterīni pakļauts mātes hiperglikēmijai, ir lielāks aptaukošanās un CD risks vēlāk dzīvē. GCD prevalence variē no 1% līdz 28%. GCD incidence palielinās, palielinoties adipozitātes incidencei, tostarp bērnu un pusaudžu vidū [5; 6]. GCD attīstības risks nākamajās grūtniecības palielinās par 30–50% [7].

GCD riska faktori ir:

- sievietes ar $\text{KMI} \geq 30$ kg/m²;
- makrosomija iepriekšējā grūtniecībā (piemēram, iepriekšējā grūtniecībā jaundzimušā svars 4,5 kg vai vairāk) un/vai makrosomija esošajā grūtniecībā;
- gestācijas CD iepriekšējā grūtniecībā;
- 2. tipa CD ģimenes anamnēzē (pirmās pakāpes radniekiem);
- multiparitāte;
- preeklampsija un daudzaugļu grūtniecība;
- pārmērīgs ķermeņa svara pieaugums iepriekšējā grūtniecībā;
- nelabvēlīgs grūtniecības iznākums anamnēzē (piemēram, aborts, priekšlaicīgas dzemdības, iepriekšējā grūtniecībā nenoskaidrotu iemeslu dēļ nedzīvi dzimis bērns);
- piederība etniskai grupai ar augstu diabēta attīstības risku (piemēram, Indijas, Apvienoto Arābu Emirātu, Pakistānas, Ķīnas, Bangladešas iedzīvotāji);
- sievietes ar policistisko olnīcu sindromu.

Klīniskajā praksē nedaudz vairāk nekā pusei sieviešu ar GCD ir viens vai vairāki no šiem riska faktoriem. Tas apstiprina, ka GCD sijājošā diagnostika būtu jāveic visām grūtniecēm.

Ar visām sievietēm reproduktīvajā vecumā, kas slimo ar 2. tipa CD, nepieciešams pārrunāt ģimenes plānošanas jautājumus.

Sievietēm ar 2. tipa CD, kas plāno grūtniecību, CD kompensācijas uzlabošana, aktīvāks dzīvesveids un pakāpeniska ķermeņa masas samazināšana jāuztver kā pamata ārstēšanas metodes, kas uzlabo fertilitāti un grūtniecības iznākumu, lai novērstu konģenitālu patoloģiju risku, jau pirms grūtniecības iestāšanās vēlams nodrošināt ļoti labu glikēmijas kontroli, sasniedzot $HbA_{1c} < 6,5\%$.

Sievietēm, kas pirms grūtniecības jau slimo ar 2. tipa CD, iestājoties grūtniecībai, jāatceļ antidiabētiskie medikamenti, un, ja ar diētu netiek sasniegti glikēmijas mērķi, nekavējoties jāuzsāk insulīna terapija. Tāpat jāatceļ hipolipidemizējošā terapija un jāmaina antihipertensīvā terapija, jo, piemēram, AKE inhibitori, statīni ir potenciāli teratogēni medikamenti.

Hiperglikēmijas grūtniecības laikā, GCD, gan pirmreizēji diagnosticēta 2. tipa CD, gan arī pirms grūtniecības ar medikamentiem ārstēta 2. tipa CD ārstēšana ir līdzīga.

Pēcmltītes glikozes līmenis ciešāk nekā glikozes līmenis tukšā dūšā ir saistīts ar makrosomiju. Tā kā pastāv ļoti cieša sakarība starp glikēmiju mātei un makrosomiju [8], glikēmija jānosaka tukšā dūšā, kā arī 1 h pēc ēšanas, vidēji 4–6 reizes dienā.

Glikēmijas mērķa lielumus sākumā jācenšas sasniegt ar nefarmakoloģiskiem līdzekļiem. Sievietes ar GCD, nodarbojoties ar fiziskām aktivitātēm 30 minūtes dienā, var samazināt glikozes līmeni līdz pat 1,3 mmol/L. Fiziskajām aktivitātēm grūtniecības laikā piemīt aizsargājošs efekts pret GCD attīstību. Padomiem par diētas terapiju jābūt individualizētiem. Galvenie ierobežojumi attiecas uz ogļhidrātiem – jāiesaka produkti ar zemu glikēmisko indeksu, lai samazinātu pēcmltītes glikēmiju. Uzturs ar zemu glikēmisko indeksu varētu dod priekšrocības, samazinot makrosomiju sievietēm ar GCD.

Jāsasniedz mērķa glikēmija:

- tukšā dūšā $\leq 5,3$ mmol/L;
- 1 h pēc ēšanas 7,8 mmol/L;
- 2 h pēc ēšanas 6,7 mmol/L.

Glikēmijas mērķa lielumi jāsasniedz 1–2 nedēļu laikā.

Ja mērķi netiek sasniegti, tad jāuzsāk insulīna terapija.

CD grūtniecības laikā (*diabetes mellitus in pregnancy*) vai GCD, vai 2. tipa CD ārstēšanā izmanto īslaicīgas darbības cilvēka insulīna preparātus vai īslaicīgas darbības insulīna analogus, pirms pamata ēdienreizēm 3 reizes dienā, kā arī nepieciešamības gadījumā ārstēšanā jāpievieno vidēji ilgās darbības cilvēka insulīna preparāti vai ilgstošas darbības insulīna analogi. [9; 10] Lēmumu par insulīna terapijas veidu un konkrētiem insulīna preparātiem jāpieņem kopīgi ārstam un sievietei. Laba CD metaboliskā kontrole visas grūtniecības laikā samazina mātes un augļa komplikācijas.

Tā kā sievietēm ar GCD pēc dzemdībām ir liels 2. tipa CD attīstības risks, kā arī KVS risks, tad visām sievietēm ar GCD pēc dzemdībām 1–3 mēnešu laikā jāveic OGTT. Mātes ar GCD, 1. vai 2. tipa CD jāiedrošina sākt un turpināt krūts barošanu. Pierādīts, ka bērna zīdīšanai piemīt labvēlīga ietekme uz dažādām mātes un bērna komplikācijām, ieskaitot aptaukošanos bērnībā, 1. un 2. tipa CD attīstību.

Literatūra

1. Stephen Colagiuri et al. Strategies for implementing the WHO diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2014; March, 3, vol. 103, 364–372.
2. Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy. WHO/NMH/MND/13.2. Geneva: World Health Organization; 2013.
3. World Health Organization. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. WHO/NCD/NCS/99.2 ed. Geneva: World Health Organization; 1999.
4. Use of Glycated Haemoglobin (HbA_{1c}) in the Diagnosis of Diabetes Mellitus. Abbreviated Report of a WHO Consultation. WHO/NMH/CHP/CPM/11.1. Geneva: World Health Organization; 2011.

5. Ogden CL et al. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. JAMA, 2006; Apr 5; 295(13): 1549-1555. 6.
6. Jovanovic L, Pettitt DJ. Gestational diabetes mellitus. JAMA, 2001; Nov 28; 286(20): 2516-2518. 7.
7. Catherine Kim, Diana K. Berger, Shadi Chamany. Recurrence of Gestational Diabetes Mellitus. A systematic review. Diabetes Care, 2007; May, vol. 30; no. 5: 1314-1319.
8. Melanie E Inkste et al. Poor glycated haemoglobin control and adverse pregnancy outcomes in type 1 and type 2 diabetes mellitus: Systematic review of observational studies. BMC Pregnancy and Childbirth, 2006; 6: 30, 1-13.
9. Plank J, et al. A double-blind, randomized, dose-response study investigating the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of the long-acting insulin analog detemir. Diabetes Care, 2005; May; 28(5): 1107-1112.
10. Di Cianni G et al. Italian Diabetes and Pregnancy Study Group, Italian Society of Diabetology. Diabet Med, 2008; Aug; 25(8): 993-996.
11. Moshe Hod, Anil Kapur, David A. Sacks et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Initiative on Gestational Diabetes Mellitus: A Pragmatic Guide for Diagnosis, Management, and Care. International Journal of Gynecology & Obstetrics 2015; October, Volume 131, Supplement 3.

PERIOPERATĪVĀ APRŪPE PACIENTIEM AR 2. TIPA CUKURA DIABĒTU

Aprēķināts, ka gandrīz pusei 2. tipa cukura diabēta pacientu dzīves laikā tiek veiktas dažāda apjoma ķirurģiskas operācijas, kas saistītas ar ilgāku hospitalizācijas laiku, augstāku komplikāciju attīstības risku, ko palielina cukura diabēta stāžs un vēlino komplikāciju esamība [1].

Lai uzlabotu pacientu perioperatīvo aprūpi, izšķiroša ir efektīva sadarbība visu iesaistīto speciālistu starpā:

- pirms operācijas (ģimenes ārsts, endokrinologs, kardiologs);
- operācijas laikā (anesteziologs, ķirurgs, reanimatologs);
- pēc operācijas (ķirurgs, reanimatologs, rehabilitologs, ģimenes ārsts un endokrinologs).

Sadarbības mērķis ir precīza preoperatīvā un vēlāk – postoperatīvā informācija, kas ļauj laikus novērtēt riskus, realizēt kontroli un efektīvi ārstēt sarežģījumus, ja tādi radušies, jo multiplas vēlinās komplikācijas var ietekmēt operācijas iznākumu.

Dažādas profesionālās asociācijas izveidojušas savus riska noteikšanas instrumentus. Viens no visvairāk izmantotajiem, kuru atbalsta arī Amerikas Kardioloģijas asociācija (*American Cardiology association*), ir pārstrādātais kardiālā riska indekss RCRI (*Revised Cardiac risk index*) [2], kas veidojies no agrāk izmantotā Goldmana indeksa.

Perioperatīvā kardiālo notikumu riska izvērtēšana (RCRI)	Punkti
1. Koronārā sirds slimība anamnēzē (stabila stenokardija, vecs MI)	1
2. Hroniska sirds mazspēja	1
3. Galvas smadzeņu asinsrites traucējumi anamnēzē (insults, transitīva išēmiska lēkme)	1
4. Cukura diabēts ar perioperatīvu insulīna terapiju	1
5. Hroniska nieru slimība (GFĀ <45 ml/min)	1
6. Paredzēta intraperitoneāla, intratorakāla vai supraingvināla vaskulāra operatīva terapija	1

Perioperatīvu kardiālu notikumu un nāves risks:
0 punktu = 0,4%, 1 punkts = 0,9%, 2 punkti = 6,6%, ≥3 punkti = >11%
≥2 punkti – augsts kardiālo notikumu risks perioperatīvajā periodā

Kardiālu notikumu samazināšanai augsta kardiovaskulārā riska pacientiem iesakām:

- preoperatīvi jāsāk bēta blokatoru terapija miokarda infarkta profilaksei; ja terapija sāka jau iepriekš, tā turpināma. Terapija koriģējama, lai sasniegtu mērķa sirds frekvenci 60–80 x min [3]. Sākot terapiju preoperatīvi, priekšroka dodama īsas darbības selektīviem bēta-1 receptoru blokatoriem (metoprolols, atenolols), ja nav kontraindikāciju [7];
- ja pēdējā pusgada laikā pacients pārcietis miokarda infarktu, plānveida operācija atliekama, ja tas iespējams, jo pirmo 6 mēnešu laikā atkārtota infarkta risks perioperatīvajā periodā sasniedz 6% [8];
- mērķa arteriālais asinsspiediens perioperatīvajā periodā ir <140/90 mm Hg, ja to nesasniedz, uzsāk vai pievieno terapijā angiotensīna konvertāzes inhibitoru grupas medikamentus vai ARB, vai koriģē iepriekš esošo antihipertensīvo terapiju.

Preoperatīvās glikēmijas kontroles aspekti

Ja operācija ir plānveida, cukura diabēta pacientus, sevišķi augsta riska, iekļauj prioritārā grupā un veic nepieciešamās procedūras no rīta pirmajā kārtā, lai pēc iespējas mazāk ietekmētu individuāli pielāgotās diabēta terapijas shēmas.

Optimāli, ja pirms operatīvās terapijas pacienta HbA_{1c} ir 6,5–7,5% un glikēmija ambulatori paškontroles laikā tukšā dūšā ir 5,5–8,9 mmol/L.

HbA_{1c} pārsniedzot 8,0%, izteikti pieaug operāciju komplikāciju risks un pagarinās hospitalizācijas ilgums, savukārt HbA_{1c} >8,6% līdz pat 4 reizēm palielina mirstības risku pēc kardiovaskulāras operācijas [9; 11]. Šajos gadījumos pacientiem, ja vien operācija nav steidzama, iesaka ķirurģisku terapiju atlikt un endokrinologa uzraudzībā pārskatīt cukura diabēta līdzšinējo terapiju.

Hroniska hiperglikēmija (glikoze >11,1 mmol/L) paaugstina nāves un komplikāciju risku, jo saistīta ar glikozūriju, elektrolītu disbalansu un nereti ar hipoperfūziju viskozitātes dēļ. Hroniska hiperglikēmija saistīta arī ar brūces dzišanas traucējumiem, kā arī trombožu un infekciju risku.

Operācijas laikā un plānojot operāciju, jāņem vērā, ka operācija saistīta ar tā saukto stresa hiperglikēmiju (simpatoadrenālās sistēmas aktivācija ar kateholamīnu, kortizola, arī glikagona un augšanas hormona pastiprinātu sekrēciju, kā arī iekaisuma citokīnu (IL-6, IL-1, TNF, CRO u.c.) koncentrācijas pieaugums un lipotoksicitāte rada insulīna rezistenci un samazinātu insulīna sekrēciju), kas pacientiem ar slikti kompensētu cukura diabētu var radīt hiperosmolāras komas draudus [4].

No otras puses, arī ļoti strikta glikēmijas kontrole saistīta ar paaugstinātu hipoglikēmijas un mortalitātes risku. Turklāt perioperatīvi lietoto medikamentu (sedatīvie un pretsāpju līdzekļi,) hipoglikēmijas ir grūtāk atpazīstamas.

Mērķa rādītāji nedaudz atšķiras, taču, apkopojot vairāku pētījumu rezultātus, **par zelta vidusceļu perioperatīvā periodā atzīts glikēmijas mērķis – 6,1–10 mmol/L**, kas nav saistīts ar mirstības pieaugumu, bet statistiski ticami samazina komplikācijas, ko rekomendē sasniegt arī Latvijas Endokrinologu asociācija.

Tomēr daļai 2. tipa cukura diabēta pacientu glikēmijas mērķi iesaka paaugstināt līdz 7,8–10 mmol/L [22–24].

Izmaiņas cukura diabēta pacienta terapijā perioperatīvajā periodā jāveic, vadoties pēc efektīvākā algoritma, tomēr individuāli izvērtējot katru pacientu.

Faktori, kas nosaka diabēta terapijas shēmas izvēli perioperatīvajā periodā:

Iepriekš lietotā terapija

Cukura diabēta metaboliskā kompensācija prehospitāli, aktuālā glikēmija stacionāra periodā

Papildus nozīmīgas blakusslimības (HNS III–IV, KSS, HSM III–IV funkcionālā klase u.c.)

Izlaisto ēdienreizu skaits, operācijas/izmeklējuma ilgums

Pacienta pašaprūpes līmenis postoperatīvā periodā

Terapijas shēmas izvēli nosaka arī pati veicamā operācija vai izmeklējums, tās sarežģītība, ilgums, postoperatīvā perioda ilgums. Pēc minētajiem kritērijiem operācijas pieņemts iedalīt t.s. „lielajās” un „mazajās”. Pie „mazajām” no glikēmijas kontroles viedokļa pieskaita tās, kuru ilgums nepārsniedz 1 stundu, ar īsu pēcoperācijas periodu, kas kopā ar procedūru neprasa izlaist ne vairāk kā vienu ēdienreizi. Pie „mazajām” procedūrām pieskaita arī invazīvos izmeklējumus, kā endoskopijas, koronarogrāfiju u.c.

Stacionārā CD pacientam glikēmijas kontrole jāveic vismaz ik pēc 4–6 stundām preoperatīvajā periodā.

Ja perioperatīvā periodā attīstās akūta patoloģija, tad pacienta aprūpe notiek intensīvās terapijas nodaļā.

Antidiabētiskās terapijas stratēģijas principi perioperatīvā periodā

	„Mazās” operācijas		„Lielās” operācijas	
2. tipa CD	HbA _{1c} 6,5–7,5%	HbA _{1c} >8,0% vai hiperglikēmija perioperatīvi	HbA _{1c} 6,5–7,5%	HbA _{1c} >8,0% vai hiperglikēmija perioperatīvi
Ar insulina terapiju	Insulina terapija – s/c kombinējot īsas un ilgstošas darbības insulīnu vai, retāk, nepārtraukta i/v insulīna ievade ar perfuzoru			
Bez insulina terapijas	Atceļ visus orālos anti-diabētiskos medikamentus 12 h pirms operācijas. Tos atjauno, kad atļauts ēst	Pieļaujama glikēmijas korekcija ar īsas darbības insulīnu s/c. Orālos anti-diabētiskos līdzekļus atjauno, kad atļauts ēst	Insulina terapija – s/c kombinējot īsas (pirms preoperatīvi pēdējās atļautās un postoperatīvi pirmās atļautās maltītes) un ilgstošas darbības insulīnu vai nepārtraukta i/v insulīna ievade ar perfuzoru. Orālos antidiabētiskos līdzekļus atjauno tikai pacientiem stabilā stāvoklī un kad ir regulāras ēdienreizes	

Orālo antidiabētisko līdzekļu lietošanas izmaiņas perioperatīvi

Meglitinīdi – repaglinīds pieder pie meglitinīdu medikamentu grupas, tā darbības mehānisma pamatā ir īslaicīga insulīna sekrēcijas stimulācija aizkuņģa dziedzera β šūnās, tāpēc medikamentu nozīmē tikai preprandiāli, ja pacients maltīti izlaiž, arī medikamenta devu atceļ. Tā eliminācijas pusperiods ir 1 stunda, 4 stundas pēc pēdējās devas koncentrācija plazmā ir niecīga, tāpēc dienu pirms operācijas medikamentu lieto tā, kā ierasts.

Sulfonilurīnvielas grupas preparāti veicina no glikozes neatkarīgu insulīna sekrēciju, taču šo preparātu darbība ir ilgāka, sevišķi jaunāko paaudžu preparātiem, kas pašlaik lietoti visplašāk (glimepirīds, gliklazīds MR), tāpēc to lietošana jāpārtrauc jau iepriekšējā vakarā pirms operācijas, lai izvairītos no hipoglikēmijas. Vairākos avotos minēts, ka šīs grupas

medikamenti jāatceļ 24 stundas pirms operācijas, sevišķi kardiovaskulārās ķirurģijas [12].

Metformīna lietošanas ierobežojumi perioperatīvajā periodā saistīti ar laktacidozes attīstības risku, kas ir neliels, taču tās gadījumā mirstība var sasniegt pat 50% [16]. Laktacidozes risks metformīna lietošanas gadījumā pieaug saistībā ar samazinātu GFĀ, ko perioperatīvajā periodā var veicināt anestēzijas un asins zuduma izraisīta negaidīta hipotensija, miokarda išēmija, kāpināta simpatoadrenāla aktivitāte un iekaisums, kā arī nefrotoksiskas kontrastvielas ievadīšana nepieciešamā izmeklējuma vai procedūras veikšanai. Laktacidozes attīstību veicina arī ilgāks badošanās periods. Nieru bojājuma risku palielina arī pirms operācijas pierādīta diabētiska nefropātija. Jaunākās rekomendācijas pašlaik iesaka „mazo” operāciju gadījumā, kas nav saistītas ar kontrastvielas ievadi, ja pacienta GFĀ >50 ml/min, metformīna terapiju līdz operācijas rītam turpināt tāpat kā līdz operācijai. Atjauno pēc pirmās atļautās ēdienreizes, ja nieru funkcija to atļauj. Ja pacienta GFĀ <50 ml/min, metformīnu atceļ jau pirms operācijas. Metformīnu var atjaunot, ja GFĀ uzlabojas un atjaunojas regulāras maltītes [19]. Ja nepieciešams, šajā periodā glikēmijas korekciju veic ar īsas darbības insulīnu.

TZD – pioglitazons biežākā blakne ir šķidruma retence un perifēra tūska, kas parasti ir rezistentā pret diurētiskiem līdzekļiem. Tāpēc, ja pēc veicamās procedūras/operācijas pacienta sirds mazspēja funkcionālā klase varētu būtiski pieaugt, vēlams operācijas dienā medikamentu atcelt un atsākt tā lietošanu tikai pēc adekvāta kardiovaskulārās sistēmas novērtējuma.

Inkretīnu medikamentus (GLP-1 RA) operācijas dienā iesaka atcelt, lai izvairītos no tādām postoperatīvām komplikācijām kā vemšana, aspirācija un ar to saistītajiem sarežģījumiem [20]. Par spīti šim blaknēm medikamenta lietošana perioperatīvi ir vilinoša fizioloģiskās darbības (insulina sekrēcijas pieaugums, glikagona nomākums) un vienkāršās ievadīšanas dēļ (viena subkutāna injekcija dienā), pašlaik noris vairāki pētījumi efektivitātes un drošuma salīdzināšanai ar insulīnu perioperatīvajā periodā [21]. Par DPP-4 inhibitoru iespējamo blakni tiek uzskatīts pankreatīts, taču pagaidām nav pārliecinošu pētījumu datu par lielāku tā attīstības risku perioperatīvā periodā.

Hipoglikemizējošo medikamentu lietošanas izmaiņas perioperatīvi „mazajām” operācijām				
Medikaments	Diena pirms operācijas	Operācijas/izmeklējuma diena		Pēcoperācijas periods
		Operācijas laiks		
		No plkst. 8.00	No plkst. 13.00	
Repaglinīds	Bez izmaiņām	Atceļ rīta devu, ja izlaiž brokastis	Rīta deva bez izmaiņām, ja neizlaiž brokastis	Medikamentu lietošanu atsāk, ja pacientam atļauj ēst vismaz pusi no parastā maltītes apjoma, attiecīgi pielāgojot medikamenta devu*, **
Metformīns	Bez izmaiņām*	Rīta devu var lietot pēc pirmās pēcoperācijas maltītes*	Pusdienu devu izlaiž, vakara devu atjauno, ja atļauts ēst*	
Sulfonilurīnvielas preparāti	Ilgstošas darbības preparāti (gliklazīds MR, glimepirīds) – atceļ vismaz 24 h pirms	Nelieto medikamentu	Atceļ gan rīta, gan vakara devu, ja tāda nozīmēta	
Tiazolidīndioni (pioglitazons)	Bez izmaiņām	Bez izmaiņām**	Bez izmaiņām**	
DPP-4 inhibitori (sitagliptīns, vildagliptīns u.c.)	Bez izmaiņām	Atceļ gan rīta, gan vakara devu, ja tāda nozīmēta	Atceļ gan rīta, gan vakara devu, ja tāda nozīmēta	
GLP-1 agonisti (eksenatīds, liraglutīds)	Bez izmaiņām	Atceļ operācijas dienā	Atceļ operācijas dienā	

* ja paredzēts izmeklējums ar kontrastvielas ievadi un GFĀ <50 ml/min, metformīnu atceļ izmeklējuma dienā un atjauno 24–48 h pēc izmeklējuma veikšanas, kontrolējot GFĀ pirms medikamenta atsākšanas.

** kardiovaskulāru operāciju gadījumā medikamentu atceļ, tā lietošanu postoperatīvi var atsākt, ja sirds mazspēja nesasniedz II funkcionālo klasi pēc NYHA klasifikācijas.

Pacientiem, kas līdz šim saņēmuši insulīna terapiju, to turpina arī perioperatīvi, shēmu pielāgojot atkarībā no operācijas un bada perioda ilguma, postoperatīvā perioda specifikas.

Pacientiem, kuriem paredzētas „mazās” operācijas un labas metaboliskās diabēta kompensācijas gadījumā (HbA_{1c} <8%, aktuālā glikēmija <10 mmol/L) var turpināt s/c insulīna ievadi, attiecīgi pielāgojot insulīna devas un injekciju laiku.

Insulīna terapijas izmaiņas perioperatīvajā periodā „mazās” ķirurģijas gadījumā			
Ambulatori lietotā terapijas shēma	Dienā pirms operācijas	Operācijas/ izmeklējuma dienā	
		Operācijas laiks	
		No plkst. 8.00	No plkst. 13.00
Viena ilgstošas darbības insulīna analoga vai vidēji ilgās darbības insulīna injekcija uz nakti	Injicē 2/3 no iepriekš lietotās devas*	Glikēmijas kontrole, iestājoties slimnīcā, un intraoperatīvi ik pēc 2 h vai atkarībā no glikēmijas	Glikēmijas kontrole, iestājoties slimnīcā no rīta, un intraoperatīvi ik pēc 1 h vai atkarībā no glikēmijas
Viena ilgstošas darbības insulīna analoga injekcija no rīta	Bez izmaiņām	Injicē 2/3 no iepriekš lietotās devas* Glikēmijas kontrole no rīta 6.00 un intraoperatīvi ik pēc 1 h vai atkarībā no glikēmijas	Injicē 2/3 no iepriekš lietotās devas* Glikēmijas kontrole, iestājoties slimnīcā, un intraoperatīvi ik pēc 1 h vai atkarībā no glikēmijas
Divas ilgstošas darbības insulīna analoga vai vidēji ilgās darbības insulīna injekcijas dienā	Bez izmaiņām	No rīta injicē pusi no iepriekš lietotās devas* Glikēmijas kontrole no rīta 6.00 un intraoperatīvi ik pēc 1 h vai atkarībā no glikēmijas Vakarā injicē pilnu devu ilgstošas darbības insulīna analoga vai vidēji ilgās darbības insulīna, ja atļauts ēst. Ja vakarā neēd, devu samazina par 15%	No rīta injicē pusi no iepriekš lietotās devas* Glikēmijas kontrole, iestājoties slimnīcā no rīta, un intraoperatīvi ik pēc 1 h vai atkarībā no glikēmijas Vakarā injicē pilnu devu ilgstošas darbības insulīna analoga vai vidēji ilgās darbības insulīna, ja atļauts ēst. Ja vakarā neēd, devu samazina par 15%
Var atsākt iepriekš papildus lietotos perorālos hipoglikemizējošos medikamentus, kad atļauts ēst vismaz pusi no ierastā maltītes apjoma			

Insulīna terapijas izmaiņas perioperatīvajā periodā „mazās” ķirurģijas gadījumā			
Ambulatori lietotā terapijas shēma	Dienā pirms operācijas	Operācijas/ izmeklējuma dienā	
		Operācijas laiks	
		No plkst. 8.00	No plkst. 13.00
Kombinētas darbības (premixsētais) insulīns 2 x dienā (Humalog Mix, NovoMix)	Bez izmaiņām	Injicē pusi no iepriekš lietotās rīta devas kā vidēji ilgās darbības (NPH) insulīnu Glikēmijas kontrole no rīta 6.00 un intraoperatīvi ik pēc 1 h vai atkarībā no glikēmijas Vakarā pirms maltītes injicē parasto devu kombinētas darbības insulīna, ja atļauts ēst	Injicē pusi no iepriekš lietotās rīta devas kā vidēji ilgās darbības (NPH) insulīnu Glikēmijas kontrole, iestājoties slimnīcā, un intraoperatīvi ik pēc 1 h vai atkarībā no glikēmijas Vakarā pirms maltītes injicē parasto devu kombinētas darbības insulīna, ja atļauts ēst
>2 injekcijas dienā Intensificēta (basal+bolus) stratēģija	Uz nakti ilgstošas darbības insulīna devu samazina par 30%*	Atceļ brokastis un pusdienās paredzēto īsas darbības insulīnu. Injicē 2/3 no iepriekš lietotās ilgstošas darbības insulīna devas* Pusdienu devu atceļ Glikēmijas kontrole, iestājoties slimnīcā, un intraoperatīvi ik pēc 1 h vai atkarībā no glikēmijas Pirms vakariņām insulīna devas kā iepriekš	Insulīna devas brokastīs bez izmaiņām, ja pacients neēd, atceļ īsas darbības insulīnu brokastīs un pusdienās Injicē 2/3 no iepriekš lietotās ilgstošas darbības insulīna devas* Kombinētas darbības insulīna brokastu devu samazina uz pusi, pusdienu devu atceļ Glikēmijas kontrole, iestājoties slimnīcā, un intraoperatīvi ik 2 h vai atkarībā no glikēmijas Pirms vakariņām insulīna devas kā iepriekš

* devu var atstāt nemainīgu, ja pacientam precizēta adekvāta garā insulīna deva un nakts glikēmija ir stabila (glikēmijas mērījumu intervālā svārstības starp plkst. 22.00 un 8.00 <2 mmol/L) [19].

Ja kādā no mērījumiem glikēmija >10 mmol/L veic atkārtotu glikēmijas kontroli pēc 1 stundas, ja nav uzlabošanās, iespējams veikt sākotnēju glikēmijas korekciju ar ātras darbības insulīna analoga injekciju s/c. To rekomendē izmantot tikai „mazo” operāciju gadījumos, ja pacientam nav akūtas fona patoloģijas un cukura diabēta kompensācija iepriekš bijusi

relatīvi apmierinoša ($HbA_{1C} < 8\%$). Iespējama sākotnēja glikēmijas korekcija ar ātras darbības insulina analoga injekciju s/c arī pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētu hiperglikēmiju īsi pirms procedūras vai operācijas laikā, ja tā nepārsniedz 13,8 mmol/L (ja pārsniedz 13,8 mmol/L, tad jāuzsāk insulina i/v infūzija). Pēc insulina ievades jānodrošina regulāra glikēmijas kontrole ik pēc 2–4 stundām.

Perioperatīvā perioda hiperglikēmijas korekcijas algoritms, izmantojot īslaicīgas darbības insulina analogu un ņemot vērā pacienta glikēmiju, svaru

Glikēmija (mmol/L)	Pacienta svars		
	<80 kg	81–99 kg	>100 kg
10–11,1	1 DV	2 DV	4 DV
11,1–13,8	2 DV	4 DV	6 DV
>13,8	Jāsāk insulina ievade i/v ar perfuzoru		

Pacientiem, kuriem plānota „lielā” operācija, kas prasa ēdienreizi atlikt vairāk nekā 12 stundas un/vai diabēta kompensācija nav apmierinoša ($HbA_{1C} > 8,0\%$), arī aktuālā tukšas dūšas glikēmija pārsniedz 10 mmol/L vairāk nekā vienā preoperatīvā perioda mērījumā, vai pacientam ir nozīmīgas blakusslimības, lai gan pacients līdz šim lietojis perorālos hipoglikemizējošos medikamentus, perioperatīvajā periodā jāapsver nepieciešamība pāriet uz i/v insulina ievadi ar perfuzoru.

Insulina intravenozas infūzijas algoritms

Ja glikēmija >10 mmol/L, sākotnējo insulina devu – 0,1 DV/kg var ievadīt *bolus* veidā. Pēc tam insulina devu izsaka DV/ stundā un ievada ar perfuzora palīdzību, gatavojot insulina šķīdumu šādās attiecībās:

- Sol. NaCl 0,9% 49,5 ml
- Īslaicīgas darbības insulina analogs 50 DV (0,5 ml) (pirms ievades perfuzora sistēmai izlaiž cauri 20 ml, lai notiktu insulina adsorbēšana uz membrānām)

Pacientiem, kam iepriekš bijusi insulina terapija, aptuveno sākuma devu nosaka, iepriekšējā dienā injicēto kopējo insulina DV skaitu dalot ar 24.

(Piemērs: 75 kg smags 2. tipa CD pacients, terapijas shēma: glargina insulīns – 18 DV no rīta, lispro insulīns – vidēji 6–7 DV ēdienreizē. Kopējais DV skaits 36/24 h = 1,5 DV/h (insulina starta infūzijas ātrums))

Pacientiem, kuri iepriekš insulīnu nav lietojuši, starta infūzijas ātrums ir 0,02 DV/kg/h. Glikēmijas kontroli veic katru stundu, ja 2–3 stundas pēc kārtas glikēmija ir nemainīga un nesasniedz mērķi, turpmāk kontroli var veikt ik pēc 2 stundām.

Devu adaptācijā jāņem vērā, ka i/v ievadīta insulina eliminācijas pusperiods ir 8 minūtes.

Devas korekcija atbilstoši glikēmijai, pacientiem bez akūtas patoloģijas glikēmijas mērķis – 6,1–10 mmol/L, augsta riska pacientiem glikēmijas mērķis – 7,8–10,0 mmol/L

<5,5 mmol/L

Pārtrauc insulina ievadi, injicē 1/2–1 ampulu 40% glikozes i/v, glikēmijas kontrole ik pēc 30 min, ja >7,7 mmol/L, atsāk insulina infūziju, samazinot devu par 50%

Insulina infūziju pārtrauc, ja:

- pacients drīkst uzņemt vismaz pusi no parastā maltītes apjoma,
- pacientu pārvēd no intensīvās aprūpes pēcoperācijas palātas uz stacionāra nodaļu.

2 stundas pirms insulina infūzijas pārtraukšanas jābūt alternatīva glikēmijas kontroles terapija:

- i/v ievadītā insulina īsā eliminācijas pusperioda dēļ pārejot uz s/c insulina ievadi, tas jāinjicē 30–60 (atkarībā no preparāta veida) minūtes pirms tam, kad pārtrauc insulina i/v infūziju,
- ja līdz šim pacients saņēmis insulīnterapiju, taču pēc infūzijas pārtraukšanas vēl nedrīkst ieturēt maltīti, injicē ilgās vai vidēji ilgās darbības insulīnu (NPH, glargina, detemira insulīnu) 80% no iepriekšējā diennakti injicēto DV skaita vai pēdējo 6 h DV skaits x 4 (KDD – kopējā diennakts deva), ja operācijas laikā saņēmis glikozi i/v un infūzija pārtraukta, insulina devu mazina līdz 60% no KDD,
- ja pacients drīkst uzņemt vismaz pusi no ierastā maltītes apjoma, injicē ilgās vai vidēji ilgās darbības insulīnu 50% no KDD un atsāk īsas darbības insulina analoga injekcijas pirms maltītes (50% no KDD dalot uz 3 ēdienreizēm),
- ja prehospitali insulina devu aprēķina algoritms bijis stabils un ir labi glikēmijas rādītāji, injekcijas atsāk, vadoties pēc tā,

ja pacients iepriekš nav saņēmis insulīnterapiju un metaboliskā kompensācija bijusi laba, stāvoklim stabilizējoties, atsāk iepriekšējo terapijas algoritmu. Ja pirms operācijas labas kompensācijas kritēriji nav sasniegti, apsver s/c insulīnterapijas turpināšanu.

Literatūra

1. Verde I, Armean P (2014). Current perioperative management of diabetic patients from general surgery wards, *AMT*, II (3):243-247.
2. Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM, et al. (1999). Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation* 100: 1043-9.
3. Fleisher, L. Joshua A. Beckman, Kenneth A. Brown, Hugh Calkins, Elliot L. Chaikof, Kirsten E. Fleischmann, William K. Freeman, James B. Froehlich, Edward K. Kasper, Judy R. Kersten, Barbara Riegel, and John F. Robb (2014). 2014 ACC/AHA Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Management for Noncardiac Surgery: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 64(22):e77-e137.
4. Dungan KM, Braithwaite SS, Preiser JC. Stress hyperglycaemia. *Lancet* 2009; 373(9677): 1798- 807.
5. Dhatariya, K., Levy, N., Kilvert, A., Watson, B., Cousins, D., Flanagan, D., Hilton, L., Jairam, C., Leyden, K., Lipp, A., Lobo, D., Sinclair-Hammersley, M., Rayman, G., and for the Joint British Diabetes Societies (2012). NHS diabetes guideline for the perioperative management of the adult patient with diabetes(*). *Diabetic Medicine: a journal of the British Diabetic Association*, 29(4):420-433.
6. Members; A. F., Perk, J., De Backer, G., Gohlke, H., Graham, I., Reiner, Å., Verschuren, M., Albus, C., Benlian, P., Boysen, G., Cifkova, R., Deaton, C., Ebrahim, S., Fisher, M., Germano, G., Hobbs, R., Hoes, A., Karadeniz, S., Mezzani, A., Prescott, E., Ryden, L., Scherer, M., Syväanne, M., Scholte Op Reimer, W. J. M., Vrints, C., Wood, D., Zamorano, J. L., Zannad, F., experts who contributed to parts of the guidelines; O., Cooney, M. T., for Practice Guidelines CPG; E. C., Bax, J., Baumgartner, H., Ceconi, C., Dean, V., Deaton, C., Fagard, R., Funck-Brentano, C., Hasdai, D., Hoes, A., Kirchhof, P., Knuuti, J., Kolh, P., McDonagh, T., Moulin, C., Popescu, B. A., Reiner, Å., Sechtem, U., Sirnes, P. A., Tendera, M., Torbicki, A., Vahanian, A., Windecker, S., Reviewers; D., Funck-Brentano, C., Sirnes, P. A., Aboyans, V., Ezquerro, E. A., Baigent, C., Brotons, C., Burell, G., Ceriello, A., De Sutter, J., Deckers, J., Del Prato, S., Diener, H.-C., Fitzsimons, D., Fras, Z., Hambrecht, R., Jankowski, P., Keil, U., Kirby, M., Larsen, M. L., Mancia, G., Manolis, A. J., McMurray, J., Pajak, A., Parkhomenko, A., Rallidis, L., Rigo, F., Rocha, E., Ruilope, L. M., van der Velde, E., Vanuzzo, D., Viigimaa, M., Volpe, M., Wiklund, O., and Wolpert, C. (2012). European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). *European Heart Journal*.
7. Auerbach AD, Goldman L. (2002) Beta-Blockers and reduction of cardiac events in noncardiac surgery: scientific review. *JAMA* 287:1435-44.
8. Plodkowski, R. A., Edelman, S. V. (2001). Pre-Surgical evaluation of diabetic patients. *Clinical Diabetes*, 19(2):92-95.
9. Underwood P, Askari R, Hurwitz S, Chrmnanthi B, Garg R. (2014) Preoperative A1C and clinical outcomes in patients with diabetes undergoing major noncardiac surgical procedures. *Diabetes Care*, 37:611-616.
10. Halkos ME, Lattouf OM, Puskas JD, et al. (2008) Elevated preoperative haemoglobin A1C level is associated with reduced long-term survival after coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg*, 86:1431-7.
11. Duncan A.E. (2012) Hyperglycemia and perioperative glucose management. *Curr Pharm Des*, 18(38): 6195-6203.
12. Fox K et al. (2006) Guidelines on the management of stable angina pectoris. ESC Guidelines. *Eur Heart J*, 27: 1341-1381.
13. Meier, J. J., Gallwitz, B., Schmidt, W. E., Mügge, A., & Nauck, M. A. (2004). Is impairment of ischaemic preconditioning by sulfonylurea drugs clinically important? *Heart*, 90(1), 9-12.
14. Juurlink DN, Gomes T, Shah BR, Mamdani MM. (2012) Adverse cardiovascular events during treatment with glyburide (glibenclamide) or gliclazide in a high-risk population. *Diabet Med*. 12;29(12):1524-8.
15. Perioperative diabetes management guidelines (2012) Australian diabetes society <https://diabetessociety.com.au/documents/PerioperativeDiabetesManagementGuidelinesFINALCleanJuly2012.pdf>.
16. American Diabetes Association (2004) Nephropathy in diabetes. *Diabetes Care*, 27;supl1: S79-S83.
17. Inzucchi SE, Lipska KJ, Mayo H, Bailey CJ, McGuire DK. (2014) Metformin in Patients With Type 2 Diabetes and Kidney Disease: A Systematic Review. *JAMA*, 312(24):2668-2675.
18. Aldam P, Levy V, Hall G M, (2014) Perioperative management of diabetic patients: new controversies. *British Journal of anaesthesia*, July, p1-4.
19. Kang, H. (2012). Current therapeutic agents and anesthetic considerations for diabetes mellitus. *Korean Journal of Anesthesiology*, 63(3), 195-202. doi:10.4097/kjae.2012.63.3.195.
20. Polderman, J. A., Houweling, P. L., Hollmann, M. W., DeVries, J. H., Preckel, B., & Hermanides, J. (2014). Study protocol of a randomised controlled trial comparing perioperative intravenous insulin, GIK or GLP-1 treatment in diabetes-PILGRIM trial. *BMC Anesthesiology*, 14(1), 91. doi:10.1186/1471-2253-14-91.
21. Sathya Bh., Davis R, Taveira T, Whitlatch H, Wu W. (2013), Intensity of peri-operative glycemic control and postoperative outcomes in patients with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes research and clinical practice*, 102: 8-15.
22. Gardner, A. J. (2014). The benefits of tight glycemic control in critical illness: Sweeter than assumed? *Indian Journal of Critical Care Medicine: Peer-Reviewed, Official Publication of Indian Society of Critical Care Medicine*, 18(12), 807-813. doi:10.4103/0972-5229.146315.

23. Abdelmalak B.B., Lansang M.C. (2013) Revising tight glycemic control in perioperative and critically ill patients: when one size may not fit all. *Journal of clinical anesthesia*. 25:499-507.
24. Wild S, Roglik G, Green A, Sicree R, King H (2013) Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*; 27: 1047-1053.
25. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, Einhorn D, Hellman R, Hirsch IB, Inzucchi SE, Ismail-Beigi F, Kirkman MS, Umpierrez GE. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care* 2009;32(6):1119-31.

2.TIPA CUKURA DIABĒTS BĒRNIEM UN PUSAUDŽIEM

Pēc Pasaules Veselības organizācijas (PVO) datiem, bērnu skaits ar lieko svaru pēdējo 30 gadu laikā (1980.–2010.) ir divkārtšojies un pusaudžu skaits – trīskārtšojies [1]. Strauji pieaugošais bērnu un pusaudžu skaits ar lieko svaru ir ļoti satraucoša tendence visā pasaulē, un to var nodēvēt par nekontrolējamu epidēmiju, kas radīs progresējošas veselības problēmas arī nākamajās paaudzēs. Bērniem, kam liekais svars ir pirmspubertātes vecumā, saglabājas lielāks risks liekam svaram arī pieaugušo vecumā, samazinot vidējo dzīvildzi, palielinot saslimstību ar hroniskām slimībām, tai skaitā – agrīnu 2. tipa cukura diabētu, izraisot darbnespēju un samazinot dzīves kvalitāti [1; 2].

2. tipa cukura diabēta diagnostika bērniem un pusaudžiem [3]

- Virssvars vai aptaukošanās (KMI attiecībā pret vecumu un dzimumu >85. procentile) (skat. 5. pielikumu (146. lpp.)) [4],

un viens no šiem kritērijiem:

- tukšas dūšas (8 stundas bez kaloriju uzņemšanas) glikēmija $\geq 7,0$ mmol/L,

vai

- OGTT laikā 2 stundas pēc glikozes glikēmija $\geq 11,1$ mmol/L (OGTT veikšanai bērniem izmantot glikozi 1,75 g/kg ķermeņa svara, nepārsniedzot 75 g),

vai

- glikēmija jebkurā diennakts laikā $\geq 11,1$ mmol/L un diabēta simptomi (poliūrija, polidipsija, niktūrija, beziemesla svara zudums).

Kā papildu kritēriji izmantojami:

- $HbA_{1c} \geq 6,5\%$
- negatīvas 1. tipa cukura diabētam raksturīgās autoantiviēlas (ICA; IAA; GAD; IA-2) [5]. Diagnosticējot bērniem pirmreizēju 2. tipa CD, nepieciešams to diferencēt no 1. tipa CD vai MODY tipa CD.

2. tipa cukura diabēta ārstēšanas pamatprincipi bērniem [3; 6; 7]

CD ārstēšanas mērķis ir laba CD kompensācija, mikrovaskulāro un makrovaskulāro diabēta komplikāciju novēršana vai attīstības aizkavēšana un labas dzīves kvalitātes saglabāšana.

Ārstēšanas pamatprincipi:

- apmācība un diabēta pašaprūpe,
- glikēmijas normalizācija,
- svara samazināšana,
- ogļhidrātu patēriņa un kopējo kaloriju skaita samazināšana,
- sporta aktivitāšu palielināšana,
- komplikāciju skrīningkontrole.

Terapijas efektivitātes kritēriji

- optimāla glikēmijas kompensācija.

1. tabula. CD glikēmijas kompensācijas kritēriji [3; 6-8]

Glikēmija (mmol/L)	Optimāla kompensācija	Suboptimāla kompensācija	Slikta kompensācija
Tukšā dūšā	4,0–8,0	8,0–9,0	>9,0
Pēc maltītes	5,0–10,0	10,0–14,0	>14,0
Pirms miega	6,7–10,0	<4,2 un >9,0	<4,0 un >11,0
Naktī	4,5–9,0	<4,2 un >9,0	<4,0 un >11,0
HbA _{1c}	<6,5%	6,5–9,0%	>9,0%

- normāls lipīdu spektrs: ZBLH <2,6 mmol/L; ABLH >0,91 mmol/L; triglicerīdi <1,7 mmol/L;
- normāls AS: SAS un DAS atbilstoši 50. procentilei – 85. procentile attiecībā pret vecumu un dzimumu. Prehipertensija: SAS un DAS atbilstoši 90. procentilei – 95. procentile attiecībā pret vecumu un dzimumu. AH definīcija balstās uz SAS un DAS rādītājiem atbilstoši >95. procentilei attiecībā pret vecumu un dzimumu (skat. 6. pielikumu (148. lpp.))
- negatīvi mikroalbuminūrijas rādītāji;
- vecumam atbilstoša augšanas un svara dinamika, pubertātes attīstība (skat. 7. pielikumu (158. lpp.)).

Nefarmakoloģiskā terapija

- Dzīvesveida izmaiņas.
- CD uzturprincipu realizēšana.
- Kopējo diennakts kalorāžu nosaka individuāli atkarībā no vecuma un ķermeņa svara. (Skat. 2. tabulu.)
- Fiziskā aktivitāte – 60 minūtes dienā.
- Smēķēšanas kategoriska atmešana.
- Elektronisko un komunikācijas ierīču lietošanas laika mazināšana <2 stundām dienā.
- Nodrošināt pilnvērtīgu miegu atbilstoši vecuma vajadzībām, bet ne mazāk kā 8 stundas dienā.

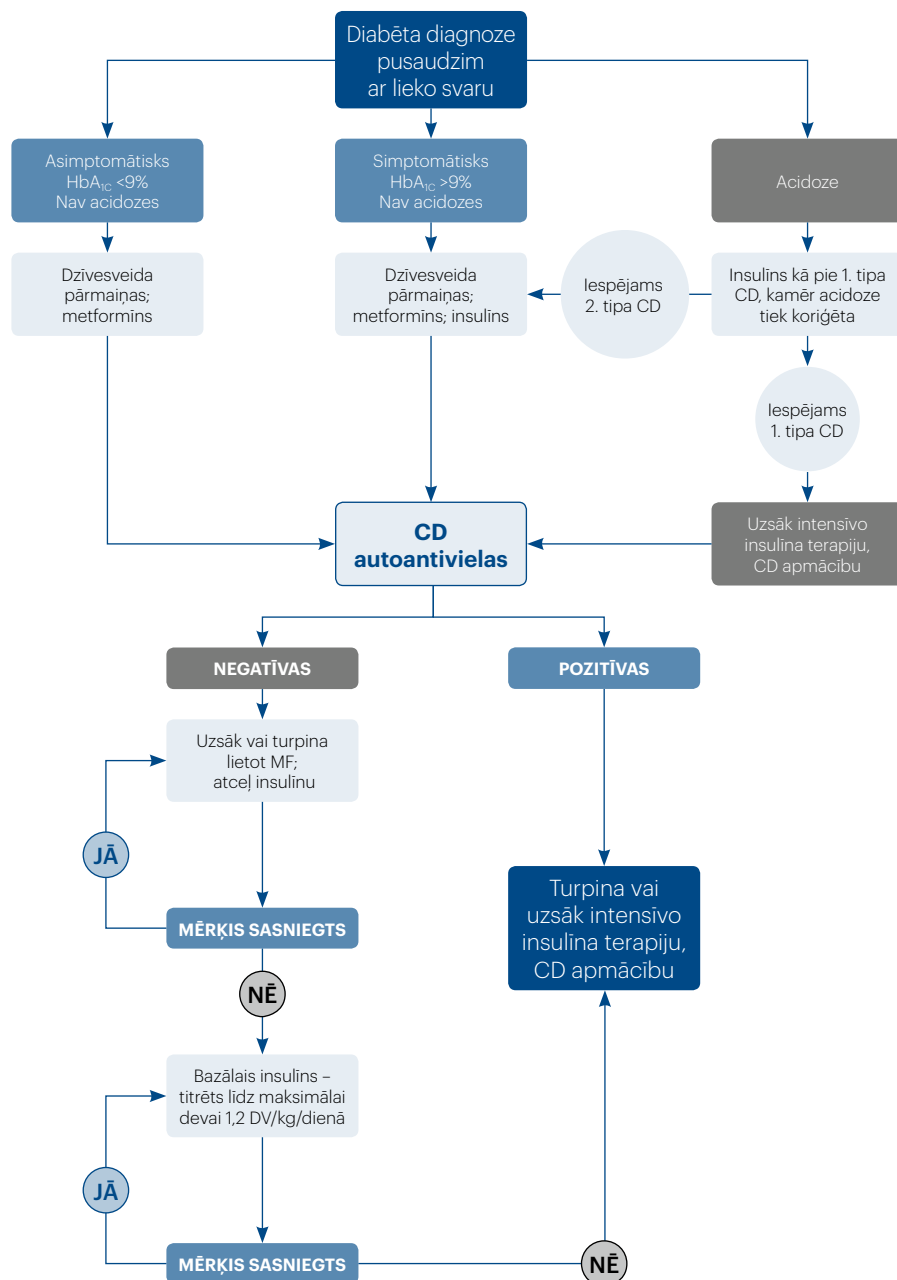
2. tabula. Dienā ieteicamās enerģijas un uzturvielu vidējās devas (apstiprinātas ar Labklājības ministrijas 2001. gada 23. augusta rīkojumu Nr. 233 „Ieteicamās enerģijas un uzturvielu devas (IEUD) Latvijas iedzīvotājiem”)

Vecums	Dzimums	Enerģija (kcal/d)	Olbaltumvielas (%)	Tauki (%)	Ogļhidrāti (%)
0–6 mēn.		650	7–10	40–55	35–55
7–12 mēn.		900	7–10	35–45	45–60
1–3 g. v.		1300	10–15	30–35	50–55
4–6 g. v.		1800	10–15	30–35	50–55
7–10 g. v.		2000	10–15	30–35	50–55
11–14 g. v.	Zēni	2500	10–15	30–35	50–55
	Meitenes	2300	10–15	30–35	50–55
15–18 g. v.	Zēni	3000	10–15	30–35	50–55
	Meitenes	2400	10–15	30–35	50–55

Farmakoloģiskā terapija

- Ja HbA_{1C} ir $\leq 6,5\%$, tad iesakiet ievērot CD uzturprincipus un ieteikumus par fizisko aktivitāti. Ja pēc 3 mēnešus ilgas nefarmakoloģiskās terapijas $HbA_{1C} > 6,5\%$, tad pievienojiet MF.
- MF ir pirmās izvēles medikaments, un tam vienīgajam no orālajiem antidiabētiskajiem preparātiem apstiprināta indikācija lietošanai bērniem no 10 gadu vecuma. Tā maksimālā deva ir 2000 mg/diennaktī. Uzsāk ar 500 mg dienā, devu titrējot katru nedēļu, pēc 4 nedēļām var sasniegt maksimālo devu – 1000 mg divas reizes dienā.
- Ja nav diabētiskās ketozes, bet $HbA_{1C} > 9,0\%$, tad tiek realizēta terapija ar MF, un iesakiet ievērot CD pacientu uzturprincipus, kā arī regulāru fizisko slodzi. Vizītes pie ārsta iesakiet ik pēc 3 mēnešiem un nosakiet HbA_{1C} . Ja ar šādu terapiju pēc 3 mēnešiem $HbA_{1C} > 6,5\%$, tad sāciet insulīna terapiju ar bazālo insulīnu.
- Ja terapijas mērķis $HbA_{1C} \leq 6,5\%$ nav sasniegts ar MF un bazālā insulīna (devā 1,2 DV/kg) kombinēto terapiju, pievieno prandiālo insulīnu.
- Insulīnterapija. Devu nepieciešams pielāgot individuāli, izmantojot atbilstošu insulīnterapijas shēmu. Par optimālu insulīnterapiju liecina normāla fiziskā, psihiskā un dzimumattīstība, izvairoties no biežām un/vai smagām hipoglikēmijām.
- Ja glikēmija tukšā dūšā > 15 mmol/L, ir ketoze vai ketoacidoze un $HbA_{1C} > 9,0\%$, tad realizējiet intensīvo insulīna terapiju ar vai bez MF, kā arī iesakiet ievērot CD pacientu uzturprincipus, kā arī regulāras fiziskās aktivitātes.

Diabēta diagnoze pusaudzīm ar lieko svaru



Literatūra

1. Childhood Obesity Facts. www.cdc.gov/healthyyouth/obesity/facts.htm.
2. Magnussen CG, Koskinen J, Chen W. et al. Pediatric metabolic syndrome predict adulthood metabolic syndrome, subclinical atherosclerosis and type 2 diabetes mellitus but is no better than body mass index alone: the Bogalusa Heart Study and the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Circulation*. 2010; 122: 1604-161.
3. Zeitler P, Fu J, Tandon N, Nadeau K, Urakami T, Bartlett T, Maahs D. Type 2 diabetes in the child and adolescent. *ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014 Compendium*. *Pediatric Diabetes* 2014; 15 (Suppl.20): 26–46.
4. Laurson KR, Welk GJ, Eisenmann JC. Diagnostic performance of BMI percentiles to identify adolescents with metabolic syndrome. *Pediatrics* 2014; 133: 330–338.
5. Global IDF/ISPAD Guideline for Diabetes in childhood and Adolescence. www.idf.org.
6. Copeland KC, Silverstein J, Moore KR, Prazar GE, Raymer T, Shiffman RN, Springer SC, Thaker VV, Anderson M, Spann SJ, Flinn SK. Management of newly diagnosed type 2 diabetes mellitus (T2DM) in children and adolescents. *American Academy of Pediatrics Clinical practice Guideline*. *Pediatrics* 2013; 131: 364–382.
7. Springer et al. Technical Report: Management of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *Pediatrics*; 2013; 131 (2): 648–664.
8. TODAY Study Group, Zeitler P, Hirst K et al. A Clinical trial to maintain glycemic control in youth with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012; 366: 2247–2256.

1. PIELIKUMS CUKURA DIABĒTA DIAGNOSTISKIE KRITĒRIJI

1. vai 2. tipa cukura diabētu vai sekundārās cukura diabēta formas diagnosticē, ja atbilst viens vai vairāki no šādiem kritērijiem:

- glikozes līmenis tukšā dūšā venozajā plazmā $\geq 7,0$ mmol/L;
- OGTT laikā 2 stundas pēc 75 g glikozes šķīduma izdzeršanas glikozes līmenis venozajā plazmā $\geq 11,1$ mmol/L;
- CD klasiskie simptomi (piemēram, polidipsija, poliūrija, neizskaidrojams svara zudums) un glikozes līmenis jebkurā diennaktī laikā venozajā plazmā $\geq 11,1$ mmol/L;
- $HbA_{1c} \geq 6,5\%$ ($HbA_{1c} < 6,5\%$ neizslēdz CD diagnozi, kas noteikta, izmantojot iepriekš minētos glikozes līmeņa mērījumus).

Literatūra

1. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia: report of WHO/IDF consultation. World Health Organization 2006.
2. Use of Glycated Haemoglobin (HbA_{1c}) in the Diagnosis of Diabetes Mellitus. Abbreviated Report of a WHO Consultation. WHO/NMH/CHP/CPM/11.1. Geneva: World Health Organization 2011.
3. <http://www.diabetes.org/diabetes-basics/diagnosis>.
4. Diagnostic criteria for diabetes-Diabetes UK. <http://www.diabetes.org.uk>.

2. PIELIKUMS GFĀ APRĒĶINĀŠANA PIEAUGUŠAJIEM PĒC MDRD FORMULAS

GFĀ aprēķināšana pieaugušajiem: $141 \times \min(SKr/\kappa, 1)^\alpha \times \max(SKr/\kappa, 1)^{-1,209} \times 0,993^{vecums}$ [x 1,08 sievietēm] [x 1,159 ekvatoriālās rases pārstāvjiem], kur SKr ir seruma kreatinīns (mg/dl), κ ir 0,7 sievietēm un 0,9 vīriešiem, α ir -0,329 sievietēm un -0,411 vīriešiem, min ir minimums no SKr/κ vai 1 un max ir maksimums no SKr/κ vai 1 [1].

GFĀ aprēķināšanas tabula atbilstoši dzimumam un seruma kreatinīna līmenim [1]

Dzimums	Seruma kreatinīns	GFĀ aprēķins
Sieviete	$\leq 0,7$ mg/dl (≤ 62 μ mol/l)	$141 \times (SKr/0,7)^{-0,329} \times 0,993^{vecums}$ [x 1,159, ja melnā rase]
Sieviete	$> 0,7$ mg/dl (> 62 μ mol/l)	$141 \times (SKr/0,7)^{-1,209} \times 0,993^{vecums}$ [x 1,159, ja melnā rase],
Vīrietis	$\leq 0,9$ mg/dl (≤ 80 μ mol/l)	$141 \times (SKr/0,7)^{-0,411} \times 0,993^{vecums}$ [x 1,159, ja melnā rase]
Vīrietis	$> 0,9$ mg/dl (> 80 μ mol/l)	$141 \times (SKr/0,7)^{-1,209} \times 0,993^{vecums}$ [x 1,159, ja melnā rase]

Koeficients kreatinīna mg/dl konversijai uz μ mol/l ir 88,4 [1].

Literatūra

1. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Diseases. Kidney Int 2013, Vol 3 (Suppl 1). <http://www.kdigo.org>

3. PIELIKUMS

HbA_{1c} konversijas (no % uz mmol/mol) tabula [1]

DCCT (%)	IFCC (mmol/mol)	DCCT (%)	IFCC (mmol/mol)	DCCT (%)	IFCC (mmol/mol)	DCCT (%)	IFCC (mmol/mol)	DCCT (%)	IFCC (mmol/mol)
5,0	31	6,0	42	7,0	53	8,0	64	9,0	75
5,1	32	6,1	43	7,1	54	8,1	65	9,1	76
5,2	33	6,2	44	7,2	55	8,2	66	9,2	77
5,3	34	6,3	45	7,3	56	8,3	67	9,3	78
5,4	36	6,4	46	7,4	57	8,4	68	9,4	79
5,5	37	6,5	48	7,5	58	8,5	69	9,5	80
5,6	38	6,6	49	7,6	60	8,6	70	9,6	81
5,7	39	6,7	50	7,7	61	8,7	72	9,7	83
5,8	40	6,8	51	7,8	62	8,8	73	9,8	84
5,9	41	6,9	52	7,9	63	8,9	74	9,9	85

DCCT (%)	IFCC (mmol/mol)	DCCT (%)	IFCC (mmol/mol)	DCCT (%)	IFCC (mmol/mol)	DCCT (%)	IFCC (mmol/mol)	DCCT (%)	IFCC (mmol/mol)
10,0	86	11,0	97	12,0	108	13,0	119	14,0	130
10,1	87	11,1	98	12,1	109	13,1	120	14,1	131
10,2	88	11,2	99	12,2	110	13,2	121	14,2	132
10,3	89	11,3	100	12,3	111	13,3	122	14,3	133
10,4	90	11,4	101	12,4	112	13,4	123	14,4	134
10,5	91	11,5	102	12,5	113	13,5	124	14,5	135
10,6	92	11,6	103	12,6	114	13,6	125	14,6	136
10,7	93	11,7	104	12,7	115	13,7	126	14,7	137
10,8	95	11,8	105	12,8	116	13,8	127	14,8	138
10,9	96	11,9	107	12,9	117	13,9	128	14,9	139

IFCC-HbA_{1c} (mmol/mol) = DCCT-HbA_{1c}(%) x 10,929.

DCCT (*Diabetes Control and Complications Trial*) – Diabēta kontroles un komplikāciju pētījums.

IFCC (*International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*) – Starptautiskā Kliniskās bioķīmijas un laboratorijas medicīnas federācija.

4. PIELIKUMS

DEPRESIJAS DIAGNOSTISKIE KRITĒRIJI PĒC SSK-10

Depresijas diagnozi apstiprina vismaz divi no pamata simptomiem un četri papildu simptomi, kas pastāv dienas lielāko daļu vismaz divas nedēļas ilgi.

Depresijas pamatsimptomi:

- nomākts garastāvoklis lielāko dienas daļu bez noteikta iemesla;
- intereses zudums un zudusi spēja izjust prieku;
- nogurdināmība, enerģijas trūkums.

Depresijas papildu simptomi:

- miega traucējumi;
- pašapsūdzības domas, neadekvāta vainas izjūta;
- neizlēmība, grūtības plānot vai koncentrēties;
- apetītes pārmaiņas (pazemināšanās vai pieaugums) ar atbilstošām svara izmaiņām;
- pazemināts pašnovērtējums;
- suicidālas domas vai uzvedība;
- psihomotorās aktivitātes traucējumi – ažitācija vai kavēšana.

DEPRESIJAS TESTS PACIENTIEM

Cik bieži pēdējo divu nedēļu laikā jūs ir apgrūtinājušas kādas no šīm problēmām?

		Nemaz	Vienu vai dažas dienas	Vairākumā dienu	Katru vai gandrīz katru dienu
1.	Interesu un dzīvesprieka trūkums	0	1	2	3
2.	Slikts/nomākts garastāvoklis, nospiesta vai bezcerības sajūta	0	1	2	3
3.	Grūtības iemigt, caurs/trausls miegs vai pārāk ilga gulēšana	0	1	2	3
4.	Nogurums vai enerģijas trūkums	0	1	2	3
5.	Pazemināta ēstgriba vai pārēšanās	0	1	2	3
6.	Neapmierinātība ar sevi – sajūta, ka esat neveiksminieks/-ce vai arī esat pievilis/-usi savas vai ģimenes cerības	0	1	2	3
7.	Grūtības koncentrēties, piemēram, lasīt avīzi vai skatīties TV	0	1	2	3
8.	Kustības un runa bija tik lēna, ka citi cilvēki to varēja pamanīt. Vai pretēji – bijāt tik satraukts un rosīgs, ka kustību aktivitāte kļuva lielāka nekā parasti	0	1	2	3
9.	Domas, ka labāk būtu nomirt vai kaut kā ievainot sevi	0	1	2	3

Visus atzīmēto punktu vērtējumus saskaita un izvērtē:

0–4 Nav depresijas.

5–9 Viegla depresijas simptomi, ieteicams testu pēc kāda laika atkārtot.

10–14 Viegla depresija, nepieciešama ārsta konsultācija.

15–19 Vidēji smaga depresija, obligāti konsultējieties ar ārstu.

20–27 Smaga depresija, nekavējoties konsultējieties ar ārstu.

www.depresija.lv

Ķermeņa masas indekss (ĶMI) attiecībā pret vecumu un dzimumu procentilēs

[illegible]

Ķermeņa masas indekss (ĶMI) attiecībā pret vecumu un dzimumu procentilēs

[illegible]

6. PIELIKUMS

Asinsspiediena rādītāji meitenēm atkarībā no vecuma un auguma procentilēs

Vecums (Gadi)	AS Pro- centile	Sistoliskais AS (mmHg)							Diastoliskais AS (mmHg)						
		Auguma procentile							Auguma procentile						
		5.pc	10.pc	25.pc	50.pc	75.pc	90.pc	95.pc	5.pc	10.pc	25.pc	50.pc	75.pc	90.pc	95.pc
1	50.pc	83	84	85	86	88	89	90	38	39	39	40	41	41	42
	90.pc	97	97	98	100	101	102	103	52	53	53	54	55	55	56
	95.pc	100	101	102	104	105	106	107	56	57	57	58	59	59	60
	99.pc	108	108	109	111	112	113	114	64	64	65	65	66	67	67
2	50.pc	85	85	87	88	89	91	91	43	44	44	45	46	46	47
	90.pc	98	99	100	101	103	104	105	57	58	58	59	60	61	61
	95.pc	102	103	104	105	107	108	109	61	62	62	63	64	65	65
	99.pc	109	110	111	112	114	115	116	69	69	70	70	71	72	72
3	50.pc	86	87	88	89	91	92	93	47	48	48	49	50	50	51
	90.pc	100	100	102	103	104	106	106	61	62	62	63	64	64	65
	95.pc	104	104	105	107	108	109	110	65	66	66	67	68	68	69
	99.pc	111	111	113	114	115	116	117	73	73	74	74	75	76	76

Vecums (Gadi)	AS Pro- centile	Sistoliskais AS (mmHg)							Diastoliskais AS (mmHg)						
		Auguma procentile							Auguma procentile						
		5.pc	10.pc	25.pc	50.pc	75.pc	90.pc	95.pc	5.pc	10.pc	25.pc	50.pc	75.pc	90.pc	95.pc
4	50.pc	88	88	90	91	92	94	94	50	50	51	52	52	53	54
	90.pc	101	102	103	104	106	107	108	64	64	65	66	67	67	68
	95.pc	105	106	107	108	110	111	112	68	68	69	70	71	71	72
	99.pc	112	113	114	115	117	118	119	76	76	76	77	78	79	79
5	50.pc	89	90	91	93	94	95	96	52	53	53	54	55	55	56
	90.pc	103	103	105	106	107	109	109	66	67	67	68	69	69	70
	95.pc	107	107	108	110	111	112	113	70	71	71	72	73	73	74
	99.pc	114	114	116	117	118	120	120	78	78	79	79	80	81	81
6	50.pc	91	92	93	94	96	97	98	54	54	55	56	56	57	58
	90.pc	104	105	106	108	109	110	111	68	68	69	70	70	71	72
	95.pc	108	109	110	111	113	114	115	72	72	73	74	74	75	76
	99.pc	115	116	117	119	120	121	122	80	80	80	81	82	83	83
7	50.pc	93	93	95	96	97	99	99	55	56	56	57	58	58	59
	90.pc	106	107	108	109	111	112	113	69	70	70	71	72	72	73
	95.pc	110	111	112	113	115	116	116	73	74	74	75	76	76	77
	99.pc	117	118	119	120	122	123	124	81	81	82	82	83	84	84

Vecums (Gadi)	AS Pro- cen- tile	Sistoliskais AS (mmHg)							Diastoliskais AS (mmHg)						
		Auguma procentile							Auguma procentile						
		5.pc	10.pc	25.pc	50.pc	75.pc	90.pc	95.pc	5.pc	10.pc	25.pc	50.pc	75.pc	90.pc	95.pc
8	50.pc	95	95	96	98	99	100	101	57	57	57	58	59	60	60
	90.pc	108	109	110	111	113	114	114	71	71	71	72	73	74	74
	95.pc	112	112	114	115	116	118	118	75	75	75	76	77	78	78
	99.pc	119	120	121	122	123	125	125	82	82	83	83	84	85	86
9	50.pc	96	97	98	100	101	102	103	58	58	58	59	60	61	61
	90.pc	110	110	112	113	114	116	116	72	72	72	73	74	75	75
	95.pc	114	114	115	117	118	119	120	76	76	76	77	78	79	79
	99.pc	121	121	123	124	125	127	127	83	83	84	84	85	86	87
10	50.pc	98	99	100	102	103	104	105	59	59	59	60	61	62	62
	90.pc	112	112	114	115	116	118	118	73	73	73	74	75	76	76
	95.pc	116	116	117	119	120	121	122	77	77	77	78	79	80	80
	99.pc	123	123	125	126	127	129	129	84	84	85	86	86	87	88
11	50.pc	100	101	102	103	105	106	107	60	60	60	61	62	63	63
	90.pc	114	114	116	117	118	119	120	74	74	74	75	76	77	77
	95.pc	118	118	119	121	122	123	124	78	78	78	79	80	81	81
	99.pc	125	125	126	128	129	130	131	85	85	86	87	87	88	89

Vecums (Gadi)	AS Pro- cen- tile	Sistoliskais AS (mmHg)							Diastoliskais AS (mmHg)						
		Auguma procentile							Auguma procentile						
		5.pc	10.pc	25.pc	50.pc	75.pc	90.pc	95.pc	5.pc	10.pc	25.pc	50.pc	75.pc	90.pc	95.pc
12	50.pc	102	103	104	105	107	108	109	61	61	61	62	63	64	64
	90.pc	116	116	117	119	120	121	122	75	75	75	76	77	78	78
	95.pc	119	120	121	123	124	125	126	79	79	79	80	81	82	82
	99.pc	127	127	128	130	131	132	133	86	86	87	88	88	89	90
13	50.pc	104	105	106	107	109	110	110	62	62	62	63	64	65	65
	90.pc	117	118	119	121	122	123	124	76	76	76	77	78	79	79
	95.pc	121	122	123	124	126	127	128	80	80	80	81	82	83	83
	99.pc	128	129	130	132	133	134	135	87	87	88	89	89	90	91
14	50.pc	106	106	107	109	110	111	112	63	63	63	64	65	66	66
	90.pc	119	120	121	122	124	125	125	77	77	77	78	79	80	80
	95.pc	123	123	125	126	127	129	129	81	81	81	82	83	84	84
	99.pc	130	131	132	133	135	136	136	88	88	89	90	90	91	92
15	50.pc	107	108	109	110	111	113	113	64	64	64	65	66	67	67
	90.pc	120	121	122	123	125	126	127	78	78	78	79	80	81	81
	95.pc	124	125	126	127	129	130	131	82	82	82	83	84	85	85
	99.pc	131	132	133	134	136	137	138	89	89	90	91	91	92	93

Vecums (Gadi)	AS Pro- cent- tile	Sistoliskais AS (mmHg)							Diastoliskais AS (mmHg)						
		Auguma procentile							Auguma procentile						
		5.pc	10.pc	25.pc	50.pc	75.pc	90.pc	95.pc	5.pc	10.pc	25.pc	50.pc	75.pc	90.pc	95.pc
16	50.pc	108	108	110	111	112	114	114	64	64	65	66	66	67	68
	90.pc	121	122	123	124	126	127	128	78	78	79	80	81	81	82
	95.pc	125	126	127	128	130	131	132	82	82	83	84	85	85	86
	99.pc	132	133	134	135	137	138	139	90	90	90	91	92	93	93
17	50.pc	108	109	110	111	113	114	115	64	65	65	66	67	67	68
	90.pc	122	122	123	125	126	127	128	78	79	79	80	81	81	82
	95.pc	125	126	127	129	130	131	132	82	83	83	84	85	85	86
	99.pc	133	133	134	136	137	138	139	90	90	91	91	92	93	93

90. procentile ir 1,28 SD, 95. procentile ir 1,645 SD un 99. procentile ir 2,326 SD virs vidējā.

AS – asinsspiediens; pc – procentile; SD – standartdeviācija.

Asinsspiediena limenis zēniem attiecībā pret vecumu un augumu procentilēs

Vecums (Gadi)	AS Pro- cent- tile	Sistoliskais AS (mmHg)							Diastoliskais AS (mmHg)						
		Auguma procentile							Auguma procentile						
		5.pc	10.pc	25.pc	50.pc	75.pc	90.pc	95.pc	5.pc	10.pc	25.pc	50.pc	75.pc	90.pc	95.pc
1	50.pc	80	81	83	85	87	88	89	34	35	36	37	38	39	39
	90.pc	94	95	97	99	100	102	103	49	50	51	52	53	53	54
	95.pc	98	99	101	103	104	106	106	54	54	55	56	57	58	58
	99.pc	105	106	108	110	112	113	114	61	62	63	64	65	66	66
2	50.pc	84	85	87	88	90	92	92	39	40	41	42	43	44	44
	90.pc	97	99	100	102	104	105	106	54	55	56	57	58	58	59
	95.pc	101	102	104	106	108	109	110	59	59	60	61	62	63	63
	99.pc	109	110	111	113	115	117	117	66	67	68	69	70	71	71
3	50.pc	86	87	89	91	93	94	95	44	44	45	46	47	48	48
	90.pc	100	101	103	105	107	108	109	59	59	60	61	62	63	63
	95.pc	104	105	107	109	110	112	113	63	63	64	65	66	67	67
	99.pc	111	112	114	116	118	119	120	71	71	72	73	74	75	75
4	50.pc	88	89	91	93	95	96	97	47	48	49	50	51	51	52
	90.pc	102	103	105	107	109	110	111	62	63	64	65	66	66	67
	95.pc	106	107	109	111	112	114	115	66	67	68	69	70	71	71
	99.pc	113	114	116	118	120	121	122	74	75	76	77	78	78	79

Vecums (Gadi)	AS Pro- centile	Sistoliskais AS (mmHg)							Diastoliskais AS (mmHg)						
		Auguma procentile							Auguma procentile						
		5.pc	10.pc	25.pc	50.pc	75.pc	90.pc	95.pc	5.pc	10.pc	25.pc	50.pc	75.pc	90.pc	95.pc
5	50.pc	90	91	93	95	96	98	98	50	51	52	53	54	55	55
	90.pc	104	105	106	108	110	111	112	65	66	67	68	69	69	70
	95.pc	108	109	110	112	114	115	116	69	70	71	72	73	74	74
	99.pc	115	116	118	120	121	123	123	77	78	79	80	81	81	82
6	50.pc	91	92	94	96	98	99	100	53	53	54	55	56	57	57
	90.pc	105	106	108	110	111	113	113	68	68	69	70	71	72	72
	95.pc	109	110	112	114	115	117	117	72	72	73	74	75	76	76
	99.pc	116	117	119	121	123	124	125	80	80	81	82	83	84	84
7	50.pc	92	94	95	97	99	100	101	55	55	56	57	58	59	59
	90.pc	106	107	109	111	113	114	115	70	70	71	72	73	74	74
	95.pc	110	111	113	115	117	118	119	74	74	75	76	77	78	78
	99.pc	117	118	120	122	124	125	126	82	82	83	84	85	86	86
8	50.pc	94	95	97	99	100	102	102	56	57	58	59	60	60	61
	90.pc	107	109	110	112	114	115	116	71	72	72	73	74	75	76
	95.pc	111	112	114	116	118	119	120	75	76	77	78	79	79	80
	99.pc	119	120	122	123	125	127	127	83	84	85	86	87	87	88

Vecums (Gadi)	AS Pro- centile	Sistoliskais AS (mmHg)							Diastoliskais AS (mmHg)						
		Auguma procentile							Auguma procentile						
		5.pc	10.pc	25.pc	50.pc	75.pc	90.pc	95.pc	5.pc	10.pc	25.pc	50.pc	75.pc	90.pc	95.pc
9	50.pc	95	96	98	100	102	103	104	57	58	59	60	61	61	62
	90.pc	109	110	112	114	115	117	118	72	73	74	75	76	76	77
	95.pc	113	114	116	118	119	121	121	76	77	78	79	80	81	81
	99.pc	120	121	123	125	127	128	129	84	85	86	87	88	88	89
10	50.pc	97	98	100	102	103	105	106	58	59	60	61	61	62	63
	90.pc	111	112	114	115	117	119	119	73	73	74	75	76	77	78
	95.pc	115	116	117	119	121	122	123	77	78	79	80	81	81	82
	99.pc	122	123	125	127	128	130	130	85	86	86	88	88	89	90
11	50.pc	99	100	102	104	105	107	107	59	59	60	61	62	63	63
	90.pc	113	114	115	117	119	120	121	74	74	75	76	77	78	78
	95.pc	117	118	119	121	123	124	125	78	78	79	80	81	82	82
	99.pc	124	125	127	129	130	132	132	86	86	87	88	89	90	90
12	50.pc	101	102	104	106	108	109	110	59	60	61	62	63	63	64
	90.pc	115	116	118	120	121	123	123	74	75	75	76	77	78	79
	95.pc	119	120	122	123	125	127	127	78	79	80	81	82	82	83
	99.pc	126	127	129	131	133	134	135	86	87	88	89	90	90	91

Vecums (Gadi)	AS Pro- cen- tile	Sistoliskais AS (mmHg)							Diastoliskais AS (mmHg)						
		Auguma procentile							Auguma procentile						
		5.pc	10.pc	25.pc	50.pc	75.pc	90.pc	95.pc	5.pc	10.pc	25.pc	50.pc	75.pc	90.pc	95.pc
13	50.pc	104	105	106	108	110	111	112	60	60	61	62	63	64	64
	90.pc	117	118	120	122	124	125	126	75	75	76	77	78	79	79
	95.pc	121	122	124	126	128	129	130	79	79	80	81	82	83	83
	99.pc	128	130	131	133	135	136	137	87	87	88	89	90	91	91
14	50.pc	106	107	109	111	113	114	115	60	61	62	63	64	65	65
	90.pc	120	121	123	125	126	128	128	75	76	77	78	79	79	80
	95.pc	124	125	127	128	130	132	132	80	80	81	82	83	84	84
	99.pc	131	132	134	136	138	139	140	87	88	89	90	91	92	92
15	50.pc	109	110	112	113	115	117	117	61	62	63	64	65	66	66
	90.pc	122	124	125	127	129	130	131	76	77	78	79	80	80	81
	95.pc	126	127	129	131	133	134	135	81	81	82	83	84	85	85
	99.pc	134	135	136	138	140	142	142	88	89	90	91	92	93	93
16	50.pc	111	112	114	116	118	119	120	63	63	64	65	66	67	67
	90.pc	125	126	128	130	131	133	134	78	78	79	80	81	82	82
	95.pc	129	130	132	134	135	137	137	82	83	83	84	85	86	87
	99.pc	136	137	139	141	143	144	145	90	90	91	92	93	94	94

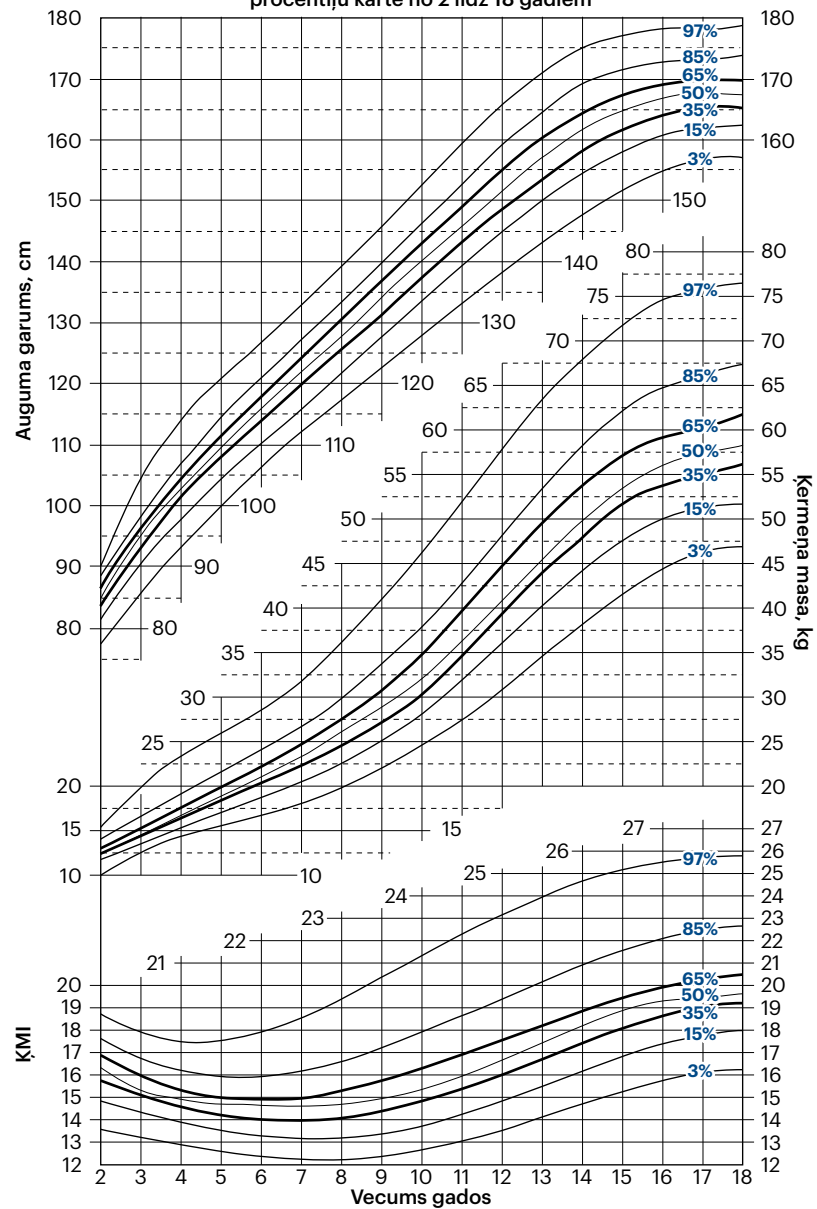
Vecums (Gadi)	AS Pro- cen- tile	Sistoliskais AS (mmHg)							Diastoliskais AS (mmHg)						
		Auguma procentile							Auguma procentile						
		5.pc	10.pc	25.pc	50.pc	75.pc	90.pc	95.pc	5.pc	10.pc	25.pc	50.pc	75.pc	90.pc	95.pc
17	50.pc	114	115	116	118	120	121	122	65	66	66	67	68	69	70
	90.pc	127	128	130	132	134	135	136	80	80	81	82	83	84	84
	95.pc	131	132	134	136	138	139	140	84	85	86	87	87	88	89
	99.pc	139	140	141	143	145	146	147	92	93	93	94	95	96	97

90. procentile ir 1,28 SD, 95. procentile ir 1,645 SD un 99. procentile ir 2,326 SD virs vidējā.

AS – asinsspiediens; pc – procentile; SD – standartdeviācija.

7. PIELIKUMS

Meiteņu auguma garuma, ķermeņa masas un ĶMI procentiļu karte no 2 līdz 18 gadiem



Zēnu auguma garuma, ķermeņa masas un ĶMI procentiļu karte no 2 līdz 18 gadiem

