

2. TIPA CUKURA DIABĒTA

ĀRSTĒŠANAS KLĪNISKĀS REKOMENDĀCIJAS

LATVIJAS ENDOKRINOLOGU
ASOCIĀCIJA

2. TIPA CUKURA DIABĒTA

ĀRSTĒŠANAS KLĪNISKĀS REKOMENDĀCIJAS

Darba grupa:
Dr.med. Kristīne Ducena, prof. Iveta Dzīvīte-Krišāne, Una Gailiša, vadītāja Kristīne Geldnere, prof. Ilze Konrāde, prof. Aivars Lejnieks, prof. Valdis Pīrāgs, *Dr.med.* Jeļizaveta Sokolovska, Līva Šteina, Dace Teterovska

Literārā redaktore: Ieva Miķelsone
Maketētājs: Kārlis Ducens
Dizains: Olga Gogole

Izdevējs: Latvijas Endokrinologu asociācija

enivo

Sagatavots un iespiests:
SIA „enivo"
Pērnavas iela 42-2, Rīga, LV-1009, Latvija
enivo.eu

© Latvijas Endokrinologu asociācija, 2026
ISBN 978-9934-38-713-5

SATURS

6 **SAĪSINĀJUMI**

8 **IEVADS. 2. TIPA CUKURA DIABĒTA ĀRSTĒŠANAS KLĪNISKĀS REKOMENDĀCIJAS**
(*Profesors A. Lejnieks*)

18 **1. DZĪVESVEIDA FAKTORI EFEKTĪVAI 2. TIPA CUKURA DIABĒTA KONTROLEI**

26 **2. MEDIKAMENTOZĀ 2. TIPA CUKURA DIABĒTA ĀRSTĒŠANA**
26 2.1. Metformīns
29 2.2. Sulfonilurīnvielas grupas medikamenti
34 2.3. Meglitinīdi jeb glinīdi
37 2.4. Tiazolidīndioni
42 2.5. Dipeptidilpeptidāzes-4 inhibitori
47 2.6. Nātrija-glikozes kotransportvielas-2 inhibitori
53 2.7. Glikagonam līdzīgā peptīda-1 receptoru agonisti

59 **3. INSULĪNS 2. TIPA CUKURA DIABĒTA ĀRSTĒŠANĀ**
65 3.1. Bazālā insulīna terapija
66 3.2. Insulīna terapija ar kombinētas darbības insulīnu
67 3.3. Bazālā-bolus jeb intensīvā insulīna terapija

70 **4. PERSONALIZĒTA 2. TIPA CUKURA DIABĒTA ĀRSTĒŠANA – IEVADS** *(Profesors V. Pīrāgs)*
73 4.1. Agrīni atklāta 2. tipa cukura diabēta ārstēšana
78 4.2. Aptaukošanās un 2. tipa cukura diabēts
82 4.3. Hipoglikēmijas pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu
92 4.4. Hroniska nieru slimība un 2. tipa cukura diabēts
100 4.5. Hroniska aknu slimība un 2. tipa cukura diabēts
108 4.6. Sirds un asinsvadu slimības un 2. tipa cukura diabēts
115 4.7. 2. tipa cukura diabēts gados vecākiem pacientiem
119 4.8. Grūtniecība un 2. tipa cukura diabēts. Gestācijas cukura diabēts

126 **5. PERIOPERATĪVĀ APRŪPE PACIENTIEM AR 2. TIPA CUKURA DIABĒTU**

138 **6. 2. TIPA CUKURA DIABĒTS BĒRNIEM UN PUSAUDŽIEM**

158 **7. DIABĒTA PAŠKONTROLE UN TEHNOLOĢIJAS**

SAĪSINĀJUMI

2. tipa CD – 2. tipa cukura diabēts

ABLH – augsta blīvuma lipoproteīnu holesterīns

AGP – ambulatorais glikozes profils

AKEI – angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitori

AlAT – alanīnaminotransferāze

AMPK – adenozīnmonofosfātkināze

ARB – angiotensīna receptoru blokatori

AsAT – aspartātaminotransferāze

ASKVS – aterosklerotiska kardiovaskulāra slimība

ATF – adenozīntrifosfāts

CD – cukura diabēts

CGM (*Continuous Glucose Monitoring*) – nepārtrauktās glikozes monitorēšanas sistēmas

CRO – C reaktīvais olbaltums

DKA – diabētiska ketoacidoze

DPP-4i – dipeptidilpeptidāzes-4 inhibitori

DV – darbības vienības

EHL (*Enhanced Liver Fibrosis*) – palielināta aknu fibroze

ES – Eiropas Savienība

FK – funkcionālā klase

g – grami

GCD – gestācijas cukura diabēts

GFĀ – glomerulu filtrācijas ātrums

GIP – glikozes atkarīgais insulīntropais peptīds

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

GLUT4 – glikozes transporta olbaltums-4

g.v. – gadus vecs

h – stundas

HAS – hroniska aknu slimība

HbA_{1c} – glikētā hemoglobīna frakcija

HHS – hiperosmolārais hiperglikēmiskais stāvoklis

HNS – hroniska nieru slimība

HSM – hroniska sirds mazspēja

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

IL – interleikīns

i/v – intravenozi

KDD – kopējā diennakts deva

kg – kilogrami

KK IF – kreisā kambara izsviedes frakcija

KSS – koronārā sirds slimība

KVS – kardiovaskulārās slimības

ĶMI – ķermeņa masas indekss

mēn. – mēneši

mg – miligrami

min – minūtes

ml – mililitrs

mm Hg – dzīvsudraba staba milimetri

MAO – monoaminooksidāze

MASH – ar metabolisko disfunkciju saistīts steatohepatīts

MASLD – ar metabolisko disfunkciju saistīta steatotiska aknu slimība

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

MI – miokarda infarkts

MF – metformīns

mmol/L – milimoli litrā

MODY (*Maturity Onset Diabetes of the Young*) – specifisks ar ģenētisku defektu saistīts cukura diabēts bērniem un jauniem cilvēkiem

MR (*modified release*) – modificēta izdale

MRE – magnētiskās rezonanses elastogrāfija

NPH (*Neutral Protamine Hagedorn*) – Hāgedorna neitrālais protamīns

NPL – nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi

NYHA (*New York Heart Association*) – Ņujorkas Sirds asociācija

OCT (*organic cation transporter*) – organisko katjonu transportētājs

OGTT – orālais glikozes tolerances tests

PAI-1 – plazminogēna aktivētāja inhibitors-1

PCOS – policistisko olnīcu sindroms

PPAR-γ receptori – peroksisomu proliferācijas aktivētie γ receptori

PPG (*postprandial glucose*) – glikēmija pēc maltītes

PVO – Pasaules Veselības organizācija

RCRI (*revised cardiac risc index*) – kardiālo notikumu riska indekss

s/c – subkutāni

SGLT-2i – nātrija-glikozes kotransportvielas-2 inhibitors

skat. – skatīt

SSK – Starptautiskā statistiskā slimību un veselības problēmu klasifikācija

SU – sulfonilurīnvielas grupas medikamenti

SUR – sulfonilurīnvielas receptori

SWE (*shear wave elastography*) – bīdes viļņu elastogrāfijas tests

t.i. – tas ir

T½ – eliminācijas pusperiods

TDG – tukšas dūšas glikēmija

TG – triglicerīdi

TIL – transitora išēmiska lēkme

TNF (*tumor necrosis factor*) – audzēju nekrozes faktors

TRX (*Total resistance exercise*) – pilnīgas pretestības vingrinājumi, izmantojot piekares sistēmas

TSH – tireoīdstimulējošais hormons

TZD – tiazolidīndioni

ZBLH – zema blīvuma lipoproteīnu holesterīns

IEVADS
2. TIPA CUKURA DIABĒTA ĀRSTĒŠANAS KLĪNISKĀS REKOMENDĀCIJAS

Šis materiāls ir veltīts 2. tipa cukura diabēta (CD) ārstēšanas mūsdienīgām pieejām. Apskatīti gan medikamentozās, gan nefarmakoloģiskās terapijas principi, insulīna loma, tehnoloģiju ieviešana 2. tipa CD ārstēšanā. Apspriesti personalizētās medicīnas aspekti, perioperatīvā aprūpe un 2. tipa CD īpatnības bērniem un pusaudžiem.

Šajā izdevumā atradīsiet informāciju par 2. tipa CD diabēta aktualitātēm, detalizētu informāciju par dažādām ārstēšanas metodēm, tostarp medikamentiem, uzturu, fiziskajām aktivitātēm un jaunākajām tehnoloģijām. Uzzināsiet, kā izstrādāt individuālu ārstēšanas plānu, kas atbilst katra pacienta vajadzībām. Atradīsiet praktiskus padomus, kā motivēt pacientus un iesaistīt tos savas veselības pārvaldībā.

Šīs rekomendācijas paredzētas, lai sniegtu ārstiem visaptverošu informāciju par 2. tipa CD ārstēšanas iespējām, ļaujot izstrādāt individuālu un efektīvu ārstēšanas plānu katram pacientam. Atjaunoto ārstēšanas klīnisko rekomendāciju mērķi ir:

- nodrošināt skaidras un konkrētas rekomendācijas par medikamentozo terapiju, uzturu, fiziskajām aktivitātēm un komplikāciju profilaksi;
- uzsvērt individuālas pieejas nozīmi, sniedzot praktiskus piemērus, kā pielāgot ārstēšanu katra pacienta unikālajām vajadzībām un dzīvesveidam;
- veicināt optimālu glikēmijas kontroli, izmantojot mūsdienīgas diagnostikas metodes un ārstēšanas iespējas;
- uzlabot pacientu fizisko un emocionālo labsajūtu, kā arī palielināt viņu darbspējas.

Šis dokuments ir dinamisks instruments veselības aprūpes speciālistu rokās, kas palīdzēs uzlabot 2. tipa CD pacientu aprūpi, pieņemt labākus lēmumus par pacienta ārstēšanu un uzlabot viņa dzīves kvalitāti ilgtermiņā. Mēs aicinām jūs aktīvi izmantot šīs rekomendācijas savā ikdienas darbā un dalīties ar savu pieredzi, lai kopīgi attīstītu mūsu izpratni par šo slimību. Tas sniegs jums nepieciešamās zināšanas, lai optimizētu 2. tipa CD ārstēšanu, samazinātu komplikāciju risku un uzlabotu pacientu dzīves kvalitāti. Balstoties uz jaunākajiem pētījumiem, mēs ceram, ka šīs rekomendācijas ļaus jums pieņemt labākus, pierādījumos balstītus lēmumus par katru individuālo pacientu, kas pozitīvi ietekmēs pacientu dzīves kvalitāti.

Cukura diabēts ir nopietna hroniska slimība, kas skar arvien vairāk cilvēku visā pasaulē (slimības diagnostiskos kritērijus skat. 1. pielikumā). Saskaņā ar esošajiem datiem 2021. gadā diabēts bija viens no desmit galvenajiem nāves iemesliem pasaulē, skarot aptuveni 537 miljonus cilvēku. Šī slimība rada milzīgu slogu veselības aprūpes sistēmām, radot vairāk nekā 966 miljardus ASV dolāru lielus izdevumus gadā. Prognozes liecina, ka līdz 2045. gadam šie izdevumi varētu pārsniegt 1 triljonu ASV dolāru.

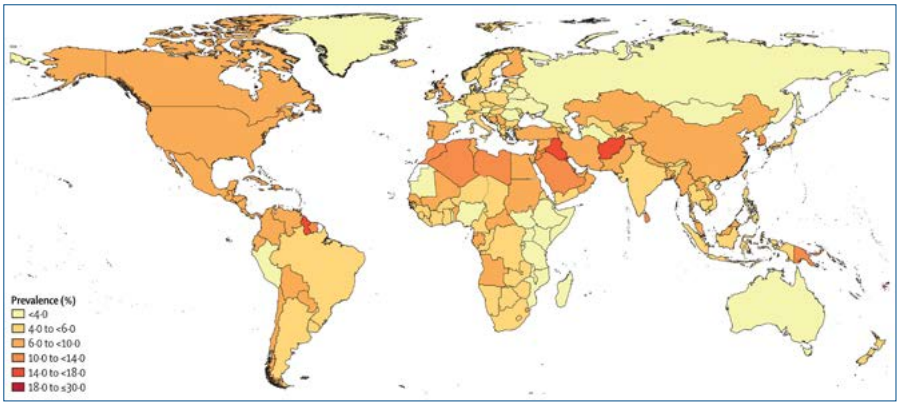
Starptautiskā sabiedrība arvien vairāk apzinās, ka diabēts ir milzīgs globāls veselības apdraudējums, kas izraisa arvien lielākas problēmas sabiedrības veselībai un veselības aprūpes sistēmām visā pasaulē. Pasaules Veselības organizācija profilakses un kontroles rīcības plānā noteikusi, ka diabēts ir viena no trim mērķa slimībām. ANO izmanto diabēta ārstēšanu kā valstu veselības aprūpes sistēmu rādītāju, novērtējot vispārējos veselības nodrošinājuma mērķus. Tā ir noteikusi līdz 2030. gadam par trešdaļu samazināt priekšlaicīgas nāves gadījumu skaitu diabēta un citu neinfekcijas slimību dēļ.

Cukura diabēts ievērojami palielina risku saslimt ar sirds slimībām un insultu – abām šīm slimībām 2019. gadā bija vislielākā ietekme uz globālo veselību. Gan 1., gan 2. tipa cukura diabēts var izraisīt nopietnas komplikācijas, ja tas netiek pienācīgi kontrolēts. 2. tipa CD ir lielākā daļa – 96,0% – no visiem diabēta gadījumiem, tas bieži ir saistīts ar aptaukošanos, mazkustīgu dzīvesveidu un ģenētiskiem faktoriem.

Šis straujais pacientu skaita pieaugums norāda ne tikai uz globālu, bet arī lokālu veselības problēmu, kurai nepieciešama aktīva pieeja ārstēšanā. Saslimstība ar cukura diabētu pasaules reģionos ir dažāda, Latvijā tā ir no 4% līdz 6% (skat. 1. attēlu), savukārt reģistrēto pacientu skaits ar cukura

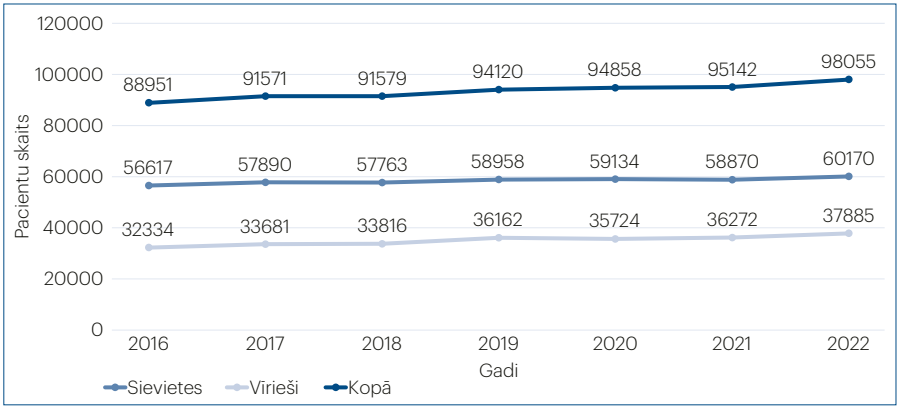
diabētu Latvijā tuvojas jau 100 000 (skat. 2. attēlu), un, līdzīgi kā pasaulē, arī pie mums 2. tipa CD pacienti ir ap 96% no visiem CD pacientiem (skat. 3. attēlu). Pēdējo trīsdesmit gadu laikā visā pasaulē, tostarp Latvijā, strauji pieaug 2. tipa CD un prediabēta izplatība (skat. 4. attēlu). Šī tendence ir praktiski visās valstīs un aizvien biežāk skar arī jaunus pieaugušos, bērnus un pusaudžus. 2. tipa CD epidēmija ir sarežģīts jautājums, kas saistīts ar ģenētisko un vides faktoru mijiedarbību. Lai efektīvi novērstu 2. tipa CD, nepieciešama visaptveroša pieeja, kas sākas jau no agras bērnības, ņemot vērā gan ģenētisko noslieci, gan dzīvesveidu.

1. attēls. Cukura diabēta kopējie izplatības rādītāji 2021. gadā



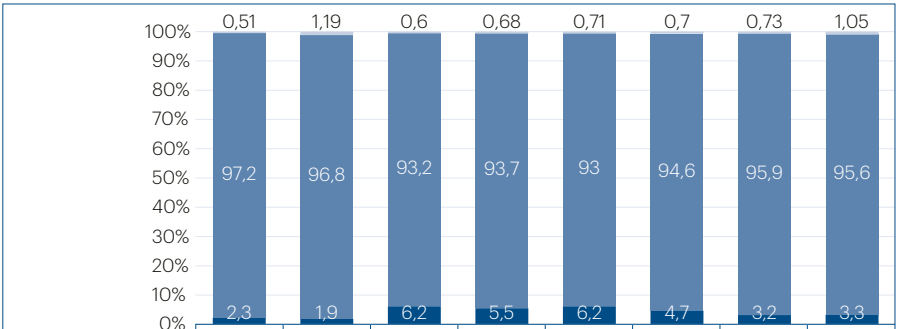
Global, regional, and national burden of diabetes from 1990–2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021 Ong, Kanyin Liane et al. The Lancet, Volume 402, Issue 10397, 203 - 234

2. attēls. Reģistrēto cukura diabēta pacientu skaits Latvijā



Slimību profilakses un kontroles centrs (Dati sagatavoti 24.08.2023.)

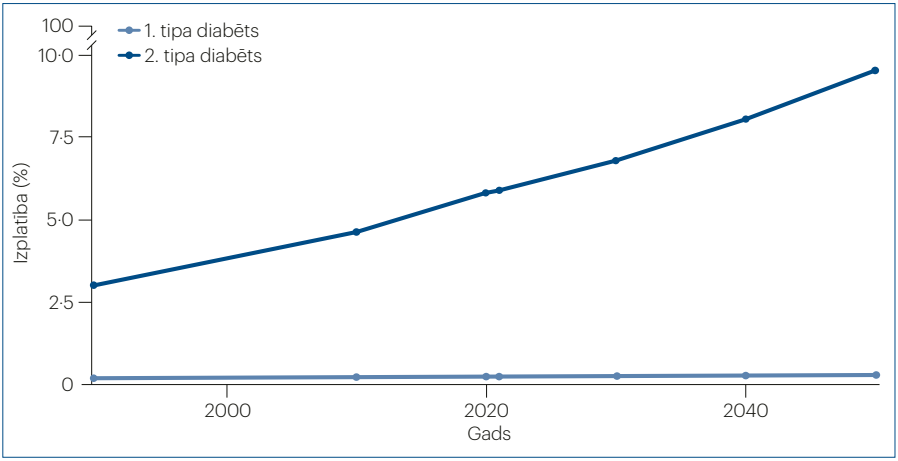
3. attēls. Reģistrētie cukura diabēta tipi Latvijā



	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Cits precizēts CD	0,51	1,19	0,6	0,68	0,71	0,7	0,73	1,05
2. TCD	97,2	96,8	93,2	93,7	93	94,6	95,9	95,6
1. TCD	2,3	1,9	6,2	5,5	6,2	4,7	3,2	3,3
Gadi								

Slimību profilakses un kontroles centrs (Dati sagatavoti 24.08.2023.)

4. attēls. Globālā vecuma standartizētā 1. un 2. tipa cukura diabēta izplatība no 1989. līdz 2050. gadam (prognozes)



Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021 Ong, Kanyin Liane et al. The Lancet, Volume 402, Issue 10397, 203 - 234

Atjaunotās klīniskās rekomendācijas sniedz visaptverošu ieskatu par 2. tipa CD ārstēšanu, balstoties uz jaunākajiem pētījumiem un starptautiskajām vadlīnijām. Tās ir balstītas uz EASD/ADA 2022. gada un ADA 2024. gada

Standarts of Diabetes Care dokumentiem. Mēs esam īpaši pievērsuši uzmanību sirds un asinsvadu slimību profilaksei, jaunākajām tendencēm kardiorenālās aizsardzības jomā, jo tās ir bieži sastopamas komplikācijas cilvēkiem ar 2. tipa CD. Šajā izdevumā ir iekļauti jaunākie dati par medikamentiem, kas ne tikai pazemina cukura līmeni asinīs, bet arī palīdz samazināt svaru, kā arī nepieciešamību pielāgot ārstēšanu individuālajām pacienta vajadzībām. Šie atjauninājumi ir īpaši svarīgi, ņemot vērā 2. tipa CD saistību ar augstiem sirds un asinsvadu slimību riskiem. Pievienota jauna sadaļa par mūsdienīgām tehnoloģijām, kas strauji attīstās un ievērojami uzlabo slimības pārvaldību.

Katra pacienta vajadzības ir unikālas, tāpēc ir būtiski nepārtraukti pilnveidot zināšanas par šo slimību, meklēt jaunus, efektīvākus ārstēšanas veidus, nepieciešams atrast individuāli pielāgotu ārstēšanu.

Pēdējos gados 2. tipa CD ārstēšanā ir parādījušies vairāki jauni un efektīvi medikamenti, kas ievērojami uzlabo slimības kontroli un ļauj uzlabot pacientu dzīves kvalitāti. Daži no nozīmīgākajiem sasniegumiem un būtiskām idejām:

1. Jauni medikamenti

- SGLT-2 inhibitori un GLP-1 receptoru agonisti (injicējamie, orālie). Šie medikamenti ne tikai pazemina cukura līmeni asinīs, bet arī samazina sirds un nieru slimību risku, veicina svara zudumu, uzlabo sirds darbību.
- DPP-4 inhibitori. Šie medikamenti palīdz saglabāt insulīnu organismā, tādējādi uzlabojot glikozes kontroli.
- Insulīna analogi. Tiem ir precīzāka darbība, iedarbojas ātrāk vai lēnāk (ilgstošāk), nodrošinot labāku pielāgošanos ēdienreizēm un fiziskajai aktivitātei. Iespējams precīzāk regulēt glikozes līmeni, izvairoties no pārāk augsta vai pārāk zema līmeņa. Mazāks hipoglikēmijas risks. Daži insulīna analogi samazina straujas glikozes līmeņa pazemināšanās risku, kas ir īpaši svarīgi nakts laikā. Tas ļauj pacientam justies drošāk un izvairīties no nepatīkamām hipoglikēmijas epizodēm. Ērtāka lietošana. Insulīna analogi pieejami dažādās formās, kas atvieglo to lietošanu. Pieejami gan ātras, gan vidējas, gan lēnas, gan ļoti ilgas

darbības insulīni, kā arī kombinētie preparāti. Tiem ir lielāka elastība, kas ļauj individuāli pielāgot ārstēšanu katra pacienta vajadzībām. Neatkarīgi no tā, vai pacientam ir aktīvs dzīvesveids, neregulārs ēšanas režīms vai citas individuālas īpatnības, ir iespējams atrast piemērotu insulīna analogu. Kopumā insulīna analogi ļauj sasniegt labāku glikozes līmeņa kontroli, samazina komplikāciju risku un uzlabo dzīves kvalitāti.

2. Personalizēta medicīna

- Gēnu tests – arvien vairāk tiek izmantoti gēnu testi, lai noteiktu individuālo risku saslimt ar 2. tipa CD un izvēlētos vispiemērotāko ārstēšanas shēmu.
- Metabolomika – šī metode ļauj analizēt vielmaiņas procesus organismā un identificēt individuālos biomarķierus, kas var palīdzēt prognozēt slimības progresēšanu un izvēlēties optimālu terapiju.

3. Tehnoloģiju attīstība

- Pastāvīgas glikozes mērīšanas sistēmas. Tās ļauj nepārtraukti uzraudzīt glikozes līmeni asinīs, nodrošinot precīzāku informāciju par glikozes svārstībām.
- Insulīna sūkņi. Ierīces, kuras automātiski piegādā insulīnu, imitējot aizkuņģa dziedzera darbību.
- Slēgtās cilpas insulīna sūkņi jeb mākslīgā aizkuņģa dziedzera sistēmas, kuras apvieno pastāvīgu glikēmijas noteikšanu un insulīna sūkni, nodrošinot vēl precīzāku glikozes līmeņa kontroli. Šīs ierīces automātiski regulē insulīna devu, ņemot vērā glikozes līmeni asinīs, fizisko aktivitāti un citas individuālas īpašības.

4. Dzīvesveida nozīme

- Personalizēti uztura plāni. Arvien lielāka nozīme tiek piešķirta individuāli pielāgotam uztura plānam, kas ņem vērā pacienta kultūras, gastronomiskās īpatnības un individuālās vajadzības un preferences.

- Fiziskās aktivitātes ir neaizstājams elements 2. tipa CD ārstēšanā.
- Svara kontrole. Svara zudums ir viens no efektīvākajiem veidiem, kā uzlabot glikozes kontroli.
- Stresa pārvaldība un stresa mazināšana ir svarīga, lai uzlabotu glikozes kontroli un vispārējo veselību.

5. Bērni un pusaudži

- Arvien lielāka uzmanība tiek pievērsta 2. tipa CD agrīnai diagnostikai bērniem un pusaudžiem.
- Ārstēšanas shēmas tiek pielāgotas bērnu un pusaudžu īpašajām vajadzībām.

6. Agrīna diagnostika un profilakse

- Riska faktoru identificēšana. Arvien vairāk uzmanības tiek pievērsta riska faktoru identificēšanai un profilaksei, lai novērstu 2. tipa CD attīstību.
- Prediabēta diagnostika un ārstēšana. Agrīna prediabēta diagnostika un dzīvesveida izmaiņas var palīdzēt aizkavēt vai novērst 2. tipa CD rašanos.

7. Visaptveroša aprūpe

- Daudzdisciplināras komandas. Arvien vairāk tiek veidota sadarbība starp dažādiem speciālistiem (endokrinologiem, dietologiem, fizioterapeitiem u.c.), lai nodrošinātu visaptverošu aprūpi.
- Pacientu izglītošana. Pacientu izglītošana par savu slimību un tās pārvaldīšanu ir būtiska, lai sasniegtu ilgtermiņa panākumus.

Galvenie izaicinājumi un virzieni

- Individualizēta terapija. Lai sasniegtu optimālus rezultātus, ir nepieciešams turpināt attīstīt personalizētus ārstēšanas plānus, kas ņem vērā katra pacienta unikālās ģenētiskās, fizioloģiskās un dzīvesveida īpatnības.
- Pacientu motivācija. Lai nodrošinātu ilgtermiņa atbilstību ārstēšanas plānam, ir svarīgi veicināt pacientu motivāciju un iesaistīšanu. Lai sasniegtu labākos rezultātus, nepieciešama cieša sadarbība starp pacientu un veselības aprūpes speciālistu.
- Ārstēšanas mērķis ir sasniegt un uzturēt labu glikozes kontroli, samazināt komplikāciju risku un uzlabot dzīves kvalitāti.

Mēs ceram, ka šis dokuments būs noderīgs visu specialitāšu ārstiem, kuri saskaras ar 2. tipa CD pacientiem. Tas palīdzēs izvēlēties piemērotākos ārstēšanas veidus, sniegt pacientiem informāciju par jaunākajām iespējām slimības kontrolei. Mūsu mērķis ir uzlabot dzīves kvalitāti cilvēkiem ar 2. tipa cukura diabētu un samazināt ar šo slimību saistītos riskus.

Lai gan 2. tipa CD aprūpē un ārstēšanā ienākušas dažādas novitātes, ir lietas, kas nemainās. Ārstam vienmēr, pirms izvēlas konkrēto medikamentu grupu pacientam ar 2. tipa CD, jāņem vērā šādi faktori:

- esošais medicīniskais stāvoklis;
- tas, kādai terapijai pacients dod priekšroku;
- kāds ir glikēmijas mērķis;
- spēja mazināt ķermeņa svaru;
- konkrētā medikamenta blaknes.

Ikvienam ārstam, ārstējot pacientus ar 2. tipa CD, neatkarīgi no tā, kāda vai kādas medikamentu grupas tiek izvēlētas, nepieciešams ar pacientu pārrunāt un panākt, ka tiek realizēti šie soļi:

- 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") savlaicīga lietošanas uzsākšana;
- vakcinācija pret pneimokoku infekciju, gripas un COVID-19 vīrusiem.

2. tipa CD efektīvas ārstēšanas trīs "zelta padomi":

1. Ievērojiet atbilstošus diētas principus!
2. Palieliniet regulāru fizisko aktivitāti!
3. Optimizējiet 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 katra 2. tipa cukura diabēta pacienta ārstēšanas mērķus.

Profesors Aivars Lejnieks

Literatūra

1. WHO. Classification of diabetes mellitus. 2019. https://apps.who. int/iris/handle/10665/325182 (accessed May 15, 2023).
2. Chan JCN, Lim LL, Wareham NJ, et al. The Lancet Commission on diabetes: using data to transform diabetes care and patient lives. Lancet, 2021; 396: 2019–82.
3. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. Lancet, 2020; 396: 1204–22.

4. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. Diabetes Res Clin Pract, 2022; 183: 109119.
5. UN. The Sustainable Development Goals Report 2020. New York, NY: United Nations, 2020.
6. Ong, Kanyin Liane et al. Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. The Lancet, 2023, Volume 402, Issue 10397, 203–234.
7. Danne T, Biester T, Kordonouri O. Combined SGLT1 and SGLT2 Inhibitors and Their Role in Diabetes Care. Diabetes Technol Ther., 2018 Jun; 20(S2):S269-S277. doi: 10.1089/dia.2018.0081. PMID: 29916741.
8. Pitt, B., Steg, G., Leiter, L.A. *et al*. The Role of Combined SGLT1/SGLT2 Inhibition in Reducing the Incidence of Stroke and Myocardial Infarction in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. Cardiovasc Drugs Ther, (2022), 36, 561–567. https://doi.org/10.1007/s10557-021-07291-y

1 DZĪVESVEIDA FAKTORI EFEKTĪVAI 2. TIPA CD KONTROLEI

Tā kā 2. tipa cukura diabēta patoģenēzē visbūtiskākais ir tieši insulīna rezistences komponents, ir nozīmīgi pārrunāt un koriģēt dzīvesveida faktorus, kas tiešā veidā paaugstina insulīna rezistenci, – neveselīgus uztura ieradumus, sēdošu, mazkustīgu dzīvesveidu, augstu psihosociālā stresa līmeni un nekvalitatīvu, nepietiekamu miegu. Uzkrājoties pierādījumu bāzei, zinātnieki iesaka izmantot metodes, kas palīdzētu kaut nedaudz modificēt katru no minētajiem faktoriem.

Uztura faktori

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

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 vēlīno komplikāciju progresiju.

Mērķtiecīgas uztura terapijas efektivitāte uzsvērta visās 2. tipa CD terapijai veltītajās starptautiskajās vadlīnijās [1]. Arī randomizētos kontrolētos pētījumos mērķtiecīga uztura korekcija 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.

Kopumā uztura plānošanas rekomendācijas 2. tipa CD pacientiem būtiski neatšķiras no veselīga un sabalansēta uztura ieteikumiem jebkuram pieaugušajam. Industriāli ražoti produkti ar norādi "Diabētisks produkts" nav ieteicami [4].

2. tipa CD pacientiem tūlīt pēc diagnozes noteikšanas nepieciešama strukturēta apmācība, kuras laikā precizējamas 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 joprojām 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 izmaiņām, jo pat neliela svara samazināšana var efektīvi uzlabot vielmaiņas parametrus [4].

Uztura ogļhidrāti

Tieši maltītes ogļhidrātiem ir vislielākā ietekme uz glikēmijas līmeni pēc ēšanas, turklāt nozīme ir ne tikai ogļhidrātu daudzumam, bet arī ogļhidrātu struktūrai un kvalitātei. Amerikas Diabēta asociācija savās rekomendācijās uzsver, ka nav neviena labas kvalitātes klīniskā pētījuma, kas pamatotu zema ogļhidrātu satura (<130 g/dienā) diētu efektivitāti 2. tipa CD pacientiem [1]. Īslaicīgos pētījumos iezīmējas gan pozitīvi, gan negatīvi efekti:

- samazinās triglicerīdu līmenis asinīs (vēlams, jo asociēts ar insulīna rezistences samazināšanos);

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

Tādējādi zinātniskais pamatojums zema ogļhidrātu satura uztura plānam ir nepietiekams un realizējams vienīgi īstermiņā. Šāda uztura stratēģija nederēs arī pacientiem, kas terapijā lieto kādu no insulinotropajiem medikamentiem, jo palielina hipoglikēmiju risku.

Lai gan nav precizēts optimālais ogļhidrātu daudzums un struktūra optimālam uztura plānojumam, tajā vienmēr iesaka iekļaut tādus svarīgus ogļhidrātu avotus kā pilngraudu produktus, dārzeņus, pākšaugus, vājpiena produktus un mērenā daudzumā arī svaigus augļus.

Pacientiem, kam nav nepieciešamas insulīna injekcijas, jāzina galvenās uzturvielu grupas, kuras satur ogļhidrātus. Gados vecākiem pacientiem ērti lietojams ir "šķīvja princips".

Tiem 2. tipa CD pacientiem, kas kādā no ēdienreizēm injicē insulīnu, jāmāk novērtēt ogļhidrātu daudzumu uzturprodukos, kas ir terapijas efektivitātes un drošības 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 pēcmaltītes glikēmiju. Visas starptautiskās vadlīnijas iesaka pēc iespējas izvairīties no produktiem ar ļoti augstu glikēmisko indeksu, kā saldumi, cukuru saturoši dzērieni (saharoze ne vairāk kā 10% no kopējās diennakts enerģētiskās vērtības). [1, 7].

Uztura tauki

Pacientiem ar 2. tipa CD un aptaukošanos polinepiesātināto taukskābju (omega-3) tauki klīniskajos pētījumos pēcmaltītes lipīdu profilu ietekmē vienlīdz efektīvi kā mononepiesātināto taukskābju tauki [8]. Būtiskākie omega-3 taukskābju avoti ir zivis un vēžveidīgie.

Pacients jāinformē par tauku lomu vielmaiņas procesos, vienlaikus uzsverot arī to augsto enerģētisko vērtību jeb kalorāžu.

Uztura proteīni

Pacientiem ar pierādītu diabētisku nefropātiju jebkurā no stadijām rekomendē ierobežot olbaltumvielu daudzumu uzturā līdz 0,8 g/kg dienā (piemēram, 100 g vistas krūtiņas ir 22 g proteīna). Ierobežojums pamatots ar klīnisko pētījumu metaanalīzes datiem, ka mazāks olbaltumvielu daudzums uzturā nedaudz samazina hroniskas nieru mazspējas progresēšanu 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, kam 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 plāns, jo līdztekus olbaltumvielām svarīgi kalkulēt kālija, kalcija, fosfora un citu minerālvielu daudzumu.

Alkohols

Tā kā alkohols samazina glikoneoģenēzi aknās, pacientiem, kas injicē insulīnu, alkoholu pieļaujams lietot nelielā daudzumā un tikai kopā ar ogļhidrātus saturošu maltīti. Alkohols apvienojumā ar lielu fizisku slodzi var veicināt hipoglikēmiju attīstību pat tiem pacientiem, kas lieto GLP-1 receptoru agonistus, DPP-4 inhibitorus vai glinīdus.

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

Fiziskās aktivitātes

Pacientu apmācībā un motivācijā der uzsvērt, ka arī sadzīves fiziskajām aktivitātēm ir būtiska nozīme muskuļu masas uzturēšanā un cukura diabēta metabolās kompensācijas uzlabošanā. Pētot cilvēkus, kam darbā jāsēž vidēji 9 h dienā, katra papildu stunda, kas pavadīta sēžot, palielināja cukura diabēta attīstības risku par 22%.

Aeroba fiziska slodze jeb 2. pulsa zonas aktivitātes. Tad, kad pietiekami ilgi – vismaz 45–60 minūtes – mūsu pulss ir 60–70% no maksimālā pulsa (to rēķina, no 220 atņemot vecumu gados), mēs pamatā metabolizējam taukus, resp., mazinām svaru, bet svarīgākais – veidojas jauni kapilāri un mitohondriji [11]. Septiņu dienu aerobā slodze uzlabo insulīna atkarīgo glikozes asimilāciju muskuļos un uzlabo insulīna jutību aknās. Metaanalīzes apstiprina, ka regulāra aerobā fiziskā slodze uzlabo glikēmijas rādītājus un samazina HbA_{1c} par 0,5–0,7%, vienlaikus uzlabojot asinsspiedienu, asins lipīdu rādītājus un darbspējas pat tad, ja nav būtiska svara samazinājuma [12]. Aerobas slodzes piemēri ir mundra pastaiga, nūjošana, riteņbraukšana, peldēšana, dejas un ūdens aerobika. Lai uzlabotu glikēmijas rādītājus, efektīvāka ir fiziskā aktivitāte pēc ēšanas, savukārt svara mazināšanai – fiziskā aktivitāte tukšā dūšā.

Spēka treniņi uzlabo muskuļu spēku, mazina muskuļu masas zudumu, uzlabo kaulu minerālo blīvumu un insulīna jutību muskuļos. Spēka treniņi ietver vingrošanu ar hantelēm, svariem, TRX piekares sistēmām, un jāveic vismaz 8–10 vingrinājumi lielajām muskuļu grupām. Interesanti, ka regulāri spēka treniņi trīs reizes efektīvāk mazina glikēto hemoglobīnu nekā kaloriju ierobežošana diētā [13]. Pētījumu metaanalīzes tomēr uzsver, ka īpaši efektīvi ir augstas intensitātes spēka treniņi, bet tiem nepieciešama noteikta sagatavošanās pakāpe [14].

Kombinēti aerobie un spēka treniņi pētījumos izrādījušies pārāki par kādu vienu fizisko aktivitāšu veidu, tomēr treniņu laiks un vingrinājumu daudzums kombinēto aktivitāšu grupā bija lielāks. Tāpat ļoti svarīgi ir savā

fizisko aktivitāšu rutīnā ietvert līdzsvara treniņus, kas būtiski mazina kritienu risku [15].

Pacientiem, kuri cukura diabēta ārstēšanai lieto neinsulinotropos medikamentus (metformīns, GLP-1 RA, SGLT-2i, tiazolidīndioni), hipoglikēmiju risks ir minimāls un medikamentu devas nav jāsamazina. Pacientiem, kuri lieto insulīna vai sulfonilurīnvielas preparātus, individuāli jāiesaka mazināt devu pirms plānotās fiziskās aktivitātes.

Miegs

Nepietiekama miega kvalitāte ne tikai palielina risku saslimt ar 2. tipa CD, bet ir saistīta ar sliktāku 2. tipa CD kontroli. 2021. gadā veikta pētījumu metaanalīze, kurā apkopoti 17 pētījumu dati par 737 002 dalībniekiem, parādīja, ka viszemākais 2. tipa CD risks ir indivīdiem, kas guļ 6–9 stundas diennaktī. Cilvēkiem, kas gulēja mazāk vai vairāk par 6–9 stundām, risks saslimt ar 2. tipa cukura diabētu attiecīgi palielinājās par 22 un 26 procentiem [16]. Līdzīgi 15 pētījumu metaanalīzē konstatēts, ka vislabākā 2. tipa cukura diabēta metabolā kompensācija tika novērota indivīdiem ar optimālu miega ilgumu un kvalitāti. Indivīdiem ar īsāku vai ilgāku miegu HbA_{1c} rādītāji bija augstāki [17]. Obstruktīva miega apnoja ir neatkarīgs 2. tipa CD riska faktors, palielinot izredzes saslimt ar 2. tipa CD vairāk nekā trīs reizes. Turklāt, jo smagāka ir miega apnojas pakāpe, jo lielāks 2. tipa CD risks [18]. No otras puses, 2. tipa CD ir miega apnojas riska faktors. Ārstējot obstruktīvu miega apnoju ar pastāvīga pozitīva gaisa spiediena terapiju (CPAP), tiek novērots HbA_{1c} un glikozes līmeņa, tāpat kā asinsspiediena samazinājums [19]. Papildus nepietiekamam miegam, pārāk garam miegam un nakts miega apnojai neregulārs miegs un maiņu darbs, tāpat kā bieža laika joslu maiņa arī ir saistīta ar metabolo traucējumu risku, izjaucot cirkadiānos ritmus un salāgotu neirohumorālās sistēmas darbību organismā.

Sliktu miega kvalitāti, 2. tipa CD risku un metabolo kompensāciju saista vairāki mehānismi. Tie ietver gan hipotalāma-hipofīzes-virsnieru ass darbību, gan cirkadiāno ritmu traucējumus, taukaudu metabolismu, simpātiskās nervu sistēmas aktivāciju, oksidatīvo stresu un zemas pakāpes iekaisumu. Nakts miega apnojas gadījumā loma ir arī intermitējošai

hipoksijai un miega fragmentācijai, kas ietekmē vielmaiņas procesus muskuļos, aknās, taukaudos un aizkuņģa dziedzerī [20].

Ņemot vērā 2. tipa cukura diabēta un miega apnojas ciešo saistību, ir ieteicams regulāri iztaujāt pacientu ar mērķi identificēt miega apnojas seku pazīmes un tās riska faktorus (miegainība dienā, krākšana, aptaukošanās, liels kakla apkārtmērs u.c.). Ja ir aizdomas par miega apnoju, pacients jānosūta uz polisomnogrāfiju.

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. Diabetologe, 2009;5(6):442-52.
11. Phielix E, Meex R, Moonen-Kornips E, Hesselink MK, Schrauwen P. Exercise training increases mitochondrial content and ex vivo mitochondrial function similarly in patients with type 2 diabetes and in control individuals. Diabetologia, 2010;53(8):1714–21.

12. Snowling NJ, Hopkins WG. Effects of different modes of exercise training on glucose control and risk factors for complications in type 2 diabetic patients: a meta-analysis. Diabetes Care, 2006;29(11):2518–27.
13. Dunstan DW, Daly RM, Owen N, Jolley D, De Courten M, Shaw J, et al. High-intensity resistance training improves glycemic control in older patients with type 2 diabetes. Diabetes Care, 2002;25(10):1729–36.
14. Liu Y, Ye W, Chen Q, Zhang Y, Kuo CH, Korivi M. Resistance Exercise Intensity is Correlated with Attenuation of HbA_{1c} and Insulin in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. Int J Environ Res Public Health, 2019;16(1).
15. Morrison S, Simmons R, Colberg SR, Parson HK, Vinik AI. Supervised Balance Training and Wii Fit-Based Exercises Lower Falls Risk in Older Adults With Type 2 Diabetes. Journal of the American Medical Directors Association. 2018;19(2):185.e7–.e13.
16. Lu et al. A Meta-Analysis of a Cohort Study on the Association between Sleep Duration and Type 2 Diabetes Mellitus. J Diabetes Res., 2021 Mar 24:2021:8861038. doi: 10.1155/2021/8861038
17. Lee et al. The impact of sleep amount and sleep quality on glycemic control in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. Sleep Med Rev., 2017 Feb:31:91-101. doi: 10.1016/j.smrv.2016.02.001.
18. Wang et al. Obstructive sleep apnea, prediabetes and progression of type2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. J Diabetes Investig., 2022 Aug;13(8):1396-1411. doi: 10.1111/jdi.13793
19. Shang et al. Benefits of continuous positive airway pressure on glycaemic control and insulin resistance in patients with type 2 diabetes and obstructive sleep apnoea: A meta-analysis. Diabetes Obes Metab., 2021 Feb;23(2):540-548. doi: 10.1111/dom.14247
20. Briançon-Marjollet A. et al. The impact of sleep disorders on glucose metabolism: endocrine and molecular mechanisms. Diabetol Metab Syndr., 2015, Mar 24:7:25. doi: 10.1186/s13098-015-0018-3

2 MEDIKAMENTOZĀ 2. TIPA CUKURA DIABĒTA ĀRSTĒŠANA

2.1. METFORMĪNS

Metformīns pieder biguanīdu grupas antidiabētiskajiem medikamentiem, kuru, pateicoties labam glikēmiju mazinošam efektam, neitrālam efektam uz ķermeņa svaru vai pat svaru mazinošam efektam, zemajām izmaksām un salīdzinoši labam drošuma profilam, ilgstoši uzskatīja par pirmās izvēles antidiabētisko medikamentu. Pēdējo gadu laikā klīniskie pētījumi pierādījuši citu grupu antidiabētisko medikamentu priekšrocības mirstības mazināšanā, modificējot kardiorenālo slimību progresiju. Tādējādi metformīns pašlaik aplūkojams vairāk kā medikaments, ko sāk lietot agrīnā kombinētā terapijā un iesaka saglabāt terapijā arī visās turpmākajās kompleksajās terapijas stratēģijās, ja vien nav kontrindikāciju. Rekomendācija pamatota ar pārliecinošiem pētījumu datiem, kuros metformīns samazina ne tikai mikrovaskulārās un makrovaskulārās komplikācijas, bet arī mirstību.

Metformīna molekulārie **darbības mehānismi** ir visai sarežģīti, no tiem svarīgākais ir adenozīnmonofosfātkināzes (AMPK) paaugstināšanās, kas ir svarīgākais šūnu enerģētisko metabolismu regulējošs enzīms. Galvenie metformīna klīniskie efekti ir glikoneoģenēzes un glikogenolīzes samazināšanās, palielināta glikozes asimilācija un izmantošana muskuļos, kā arī palielināta tauku ß oksidācija, vienlaikus kavējot taukskābju sintēzi intracelulāri, tā samazinot tauku uzkrāšanos šūnas iekšienē. Kopumā šie darbības mehānismi samazina insulīna rezistenci un uzlabo lipīdu spektra sastāvu.

Metformīns ir svara neitrāls, tas pat samazina svara pieaugumu, ja to lieto kompleksā antidiabētiskajā terapijā, tostarp ar insulīnu.

Metformīnu var lietot gan monoterapijā, gan kombinācijā ar jebkuru antidiabētisko medikamentu. Kombinācija ar gliptīnu grupas medikamentiem pat potencē inkretīnu efektu.

Monoterapijā vai kompleksā antidiabētiskajā terapijā ar neinsulinotropiem medikamentiem (gliptīni, SGLT-2 inhibitori, GLP-1 receptoru agonisti) metformīns neizraisa hipoglikēmijas.

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

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

Pareizi lietojot un pakāpeniski titrējot tā devu, metformīnam ir laba panesība. Iesaka sākt terapiju ar 500–850 mg metformīna, 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.

Metformīns izdalās no organisma neizmainītā veidā caur nierēm, tādējādi nieru funkcija vistiešākajā veidā ietekmē metformīna koncentrāciju organismā. Tā kā metformīns 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 metformīna terapijas komplikācija 1–5/100 000 populācijas, tomēr mirstība tās gadījumā ir augsta – 30–50% un parasti saistīta ar situācijām, kad nieru funkcija pēkšņi mainījusies kāda faktora ietekmē, kas visbiežāk ir strauja šķidruma zaudēšana. Tāpēc, sākot metformīna terapiju, svarīgi pacientiem ieteikt pārtraukt medikamenta lietošanu, ja sākusies masīva vemšana vai caureja.

Metformīna deva stingri jāadaptē nieru funkcijai. Pacientiem ar GFĀ 59–45 ml/min jāapsver metformīna devas mazināšana, ja blakusslimību dēļ iespējama hipoksija vai hipoperfūzija. Savukārt, ja GFĀ ir 44–30 ml/min, ieteicams lietot ne vairāk kā pusi no metformīna vidējās terapeitiskās devas. Lai gan literatūrā parādās publikācijas, kas pieļauj 500 mg metformīna lietošanu arī pacientiem ar GFĀ 29–15 ml/min, Latvijas Endokrinologu asociācija to neiesaka, un tas pieļaujams retos gadījumos.

Meformīns var pazemināt B_{12} vitamīna līmeni, tādēļ, saņemot metformīna terapiju ilgāk nekā 4 gadus, periodiski jāapsver B_{12} vitamīna līmeņa kontrole serumā.

Vecums nav uzskatāms par noteiktu kontrindikāciju metformīna lietošanai, tomēr jāatceras, ka lielā vecumā biežāka ir inapatence un dehidratācija, kas var palielināt ar terapiju saistītos riskus.

Pēc bariatriskās ķirurģijas metformīna biopieejamība pieaug par 50%.

Metformīns pētīts arī pacientiem ar vēzi, un, lai arī ne visos pētījumos pierādīts metformīna efekts, pacients ar 2. tipa CD un onkoloģisku diagnozi var turpināt metformīna lietošanu, kamēr inapatence vai nieru funkcija to atļauj. Pozitīvs metformīna efekts uz blakusslimību gaitu/ terapijas komplikācijām pierādīts pētījumos, kur CD asociēts ar psoriāzi, šizofrēniju vai kognitīvu deficītu.

Metformīna terapija neuzlabo histoloģisko ainu pacientiem ar taukaino hepatozi, tomēr ilgtermiņā samazina hepatocelulāru karcinomu attīstību.

Literatūra

1. Davies M.J., et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia, (2022) 65:1925–1966.
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. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. Senior PA. Type 2 diabetes, metformin and lactic acidosis-defining the risk and promoting safe practice. Diabet Med, 2012;29(2):161-3.
8. 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.

2.2. SULFONILURĪNVIELAS GRUPAS MEDIKAMENTI

SU grupas medikamentus var izmantot 2. tipa CD pacientu ārstēšanā, jo tie efektīvi samazina glikozes līmeni asinīs un samazina mikrovaskulāro komplikāciju (nefropātijas, retinopātijas) risku.

SU rekomendējami kā 3. izvēles medikamenti kombinētā antidiabētiskā terapijā. Agrīnāk lietojami, ja ir ierobežojumi lietot SGLT-2i vai GLP-1 RA preparātus [11].

SU rekomendējami pacientiem bez kardiālām un renālām komplikācijām [11].

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

Zāļu vispārīgais nosaukums	Medikamenta nosaukums	Deva
Gliclazidum	*Diaprel MR*	60 mg
	Gliclada, ilgstošas darbības tabletes	30 mg, 60 mg, 90 mg
	Gliclazide MR Servier	60 mg
	Gliclazide Actavis, ilgstošas darbības tabletes	60 mg
Gliquidonum	*Glurenorm*	30 mg
Glimepiridum	*Amaryl*	4 mg

Darbības mehānisms

SU antihiperglikēmiskā efekta pamatā ir insulīna sekrēcijas stimulēšana aizkuņģa dziedzera ß šūnās.

SU saistās ar ß šūnu SUR1 receptoriem un inhibē ATF jutīgos K^+ kanālus, kā rezultātā notiek ß šūnas depolarizācija. Tiek atvērti Ca^{++} kanāli, Ca^{++} pastiprināti iekļūst šūnās, kas inducē insulīna atbrīvošanu no ß šūnām [3, 7, 12].

SU ekstrapankreatiskie efekti

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

- tiek nomākta glikoneoģenēze aknās;
- samazinās glikotoksicitāte, kā rezultātā uzlabojas insulīna jutība muskuļaudos un taukaudos [3, 6, 12].

Piesardzība lietošanā

Joprojām turpinās debates par SU un kardiovaskulāro drošību.

SU kardiovaskulāro risku nosaka:

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

SU pacientiem ar KSS jālieto ļoti piesardzīgi, izvērtējot hipoglikēmiju risku un kardiovaskulāro drošību.

ADVANCE pētījumā 2. tipa cukura diabēta pacientiem piecus gadus ilga 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:

- par 10% zemāku mikrovaskulāro un makrovaskulāro iznākumu risku;
- par 14% zemāku mikrovaskulāro notikumu risku;
- par 21% zemāku nefropātijas attīstības un progresēšanas risku;
- par 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 – nav gaidāmi neparedzami blakus efekti.

Blaknes:

- hipoglikēmiju risks;
- svara pieauguma risks.

Kontrindikācijas:

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

Medikamentu mijiedarbība

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

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

Medikaments	Lietošana (reizes dienā)	Sākumdeva	Terapeitiskās devas robežas	Izdalīšanās*	Saistīšanās pie SUR 2A receptoriem**
Gliklazīds	1	30 mg	30–120 mg	Ar urīnu ~65% metabolītu neaktīvi	Zema afinitāte
Glimepirīds	1	1 mg	1–6 mg	Ar urīnu ~60% metabolītu neaktīvi	Augsta afinitāte
Glikvidons	2–3	15–30 mg	15–120 mg	Ar žulti ~ 95% metabolītu 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. Sākšanas deva – puse no standarta sākumdevas, lēnāka devas titrēšana [7].

Lietošana 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 dialize
Gliclazidum	Jāsāk ar mazāku devu, un ik pēc 1–4 nedēļām jāveic devu titrēšana					
Glimepiridum	Deva jāsamazina līdz 1 mg/dienā				Jāizvairās no lietošanas	
Gliquidonum	Nav nepieciešams pielāgot devu					

Pacientiem, kas lieto SU, jānodrošina glikēmijas paškontroles iespējas, lai verificētu asimptomātisku hipoglikēmiju [11].

Iespējamā kombinētā terapija

Iespējams lietot divkāršā vai trīskāršā kombinācijā ar metformīnu, TZD, DPP-4i, SGLT-2i, GLP-1 RA, bazālo 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 rewiev 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 hiher (eGFR <45 ml/min). Nephrol. Dial. Transplant. 2015 30: ii I-ii I 42.
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. Konrāde I. Iekšējās sekrēcijas dziedzeri un ar tiem saistītās slimības. No: prof. Lejnieka redakcijā. Klīniskā medicīna. 1. nodaļa.
10. Matthael S., Bierwirth R., Fritsche A., Gallwitz B., Häring H.U., Joost H.G., Kellerer M., Kloos Ch, Kunt T., Nauck M., Schernthaner 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.
11. Khader J et al. Position of Sulfonylureas in the Current ERA: review of national and International Guidelines, Clinical madicine Insights: Endocrinology and Diabetes, February 14, 2022
12. Kalra S, et al. Glucocrinology of Modern Sulfonylureas: Clinical Evidence and practice-Based Opinion froman International Expert Group, Diabetes Ther (2019) 10:1577-1593, https;//doi.org/10.1007/s13300-019-0651-1

2.3. MEGLITINĪDI JEB GLINĪDI

Meglitinīdi tika izstrādāti strukturāli un farmakoloģiski neatkarīgi no SU ar mērķi nodrošināt maksimāli fizioloģisku insulīna atbrīvošanu no ß šūnām. Paredzēti lietošanai tikai pirms maltītes (lielāka brīvība maltīšu plānošanā). Parasti izmanto kombinētā terapijā, ja dominē pēcmaltītes hiperglikēmija.

Īss eliminācijas pusperiods, lieto ar mērķi samazināt hipoglikēmiju risku.

Latvijā pieejams: repaglinīds.

Preparāts: *Repaglinide Elvim* 1 mg, 2 mg [2].

Darbības mehānisms

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

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

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

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

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

Repaglinīda maksimālā koncentrācija plazmā – pēc 1 h.

Lietojot kopā ar maltīti, neietekmē maksimālas 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} samazināšanās par 1,7%;
- monoterapijā – HbA_{1C} samazināšanās par 0,7–1,5%;
- kombinācijā ar insulīnu (2 injekcijas dienā) – HbA_{1C} samazināšanās 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 vielu, 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:
  - GFĀ ≥15 ml/min – devas pielāgošana nav nepieciešama;
  - GFĀ <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, SGLT-2i [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.Matthael, 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 <45 ml/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.

2.4. TIAZOLIDĪNDIONI

Pašlaik ES reģistrēts viens medikaments – pioglitazons.

1. tabula. Latvijā pieejamie medikamenti [1]

Medikaments	Deva	Lietošana
Pioglitazone Accord (pioglitazonum)	30 mg	1 x dienā
Zipion (pioglitazonum)	30 mg	1 x dienā
Incresync *(alogliptinum/pioglitazonum)* *(alogliptinum/pioglitazonum)*	 12,5/30 mg 25/30 mg	 1 x dienā 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.
- Ilgstoši lietojot, β šūnu protekcija – samazina glikolipotoksicitāti.

- Palielina ABL holesterīnu.
- Samazina iekaisuma citokīnus (piemēram, CRO) [2–4].

Lietošana

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

Varētu tikt lietots kā 1. izvēles preparāts pacientiem ar metabolisko disfunkciju saistītu steatotisko aknu slimību (MASLD) [15].

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

Dozēšana

Terapiju sāk ar pioglitazona devu 15 mg vai 30 mg reizi dienā neatkarīgi no maltītes.

Devu var pakāpeniski palielināt līdz 45 mg reizi dienā.

Ja pioglitazons ir kombinētā preparātā ar metformīnu, lieto 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 tūsku, medikaments atceļams);

- makrohematūrija, anamnēzē urīnpūšļa vēzis vai esošs urīnpūšļa vēzis [7, 11].
- Lai gan preparāts ir efektīvs, blaknes un kontrindikācijas būtiski ierobežo pioglitazona lietošanu plašam 2. tipa CD pacientu lokam [2].

Pioglitazons un aknas

2. tipa cukura diabēta pacientiem globālā ar metabolisko disfunkciju saistīta steatotiskās aknu slimības (MASLD) prevalence ir 55,5% [15].

Šobrīd nav pieejami apjomīgi un ilgstoši pētījumi pacientiem ar metabolisko disfunkciju saistītu steatotisko aknu slimību, taču pieejamos pētījumos novērots, ka pioglitazons uzlabo aknu funkciju un aknu histoloģiskos rādītājus (samazina steatozes pakāpi, samazina iekaisuma pakāpi, samazina hepatocītu balonveida distrofijas pakāpi), kā arī klīniskā pieredze liecina par labu efektu uz glikēmiju šīs grupas pacientiem [12–15].

Lielākajā daļā 2. tipa cukura diabēta un aknu slimību ārstēšanas slimību vadlīnijās ietverta rekomendācija, ka pioglitazonu var lietot pacienti ar MASLD, ar metabolisko disfunkciju saistītu steatohepatītu (MASH) un kliniski nozīmīgu fibrozi (pierādītu aknu biopsijā) ar un bez cukura diabēta [12–15].

Uzmanību! Ņemot vērā pioglitazona blaknes, sākot ārstēšanu, jāizvērtē iespējamo ieguvumu un risku balanss [12–15].

Literatūra

1. Kompensējamo zāļu saraksts, 2024. gada jūlijs, SIA Medikamentu informācijas centrs.
2. Vora J, Buse J. Evidence based Management of Diabetes. 2012; 149-173.
3. Saltiel A, Olefsky J. Thiazolidinediones in the treatment of insulin resistance and type II diabetes. Diabetes. 1996;45:1661-9.
4. Pavo I. et al. Effect of Pioglitazone Compared with Metformin on Glycemic Control and Indicators of Insulin Sensitivity in Recently Diagnosed Patients with Type 2 Diabetes. 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, 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.
7. Matthael S, Bierwirth R, Fritsche A, Gallwitz B, Häring H.-U., Joost H.-G., Kellerer M, Kloos Ch, Kunt T, Nauck M, Schernthaner 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 <45 ml/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. Lewis JD, et al. Pioglitazone Use and Risk of Bladder Cancer and Other Common Cancers in Persons With Diabetes. JAMA 2015;314(3):265-277.
12. Paternostro R, Trauner M. Current Treatment of Non-alcoholic Fatty Liver Disease. Journal of Internal Medicine, Volume 292, Issue 2, August 2022, P. 190-204.
13. Mantovani, A, Dalbeni A. Treatment for NAFLD: State of Art. International Journal of Molecular Sciences, 26.February 2021.
14. Simran Kaur at All. Efficacy of SGLT2 Inhibitors versus Pioglitazone in the Treatment of Non-alcoholic Fatty Liver Disease or Non-alcoholic Steatohepatitis: A Systematic Review (September 22, 2023 Cureus 15(9) e45789. Doi:10.7759/cureus.45789
15. Lian, J, Fu J. Pioglitazone for NAFLD Patients with Prediabetes or Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis. Front Endocrinol. 28.April 2021, Sec.Clinical Diabetes, Volume 12-2021/ https://doi.org/10.3389/fendo.2021.615409

2.5. DIPEPTILPEPTIDĀZES-4 INHIBITORI

DPP-4 inhibitori ir perorālo antidiabētisko medikamentu grupa, ko 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 gadiem) un hroniskas nieru slimības gadījumos [1, 2].

DPP-4 inhibitori savā starpā atšķiras pēc molekulārās struktūras, metabolisma un ekskrēcijas. ES tie pieejami gan kā monomolekulas, gan kombinācijā ar metformīnu, SGLT-2 inhibitoriem vai pioglitazonu [1, 4].

1. tabula. DPP-4 inhibitoru raksturojums

Medikaments	Deva	DPP-4i grupas medikamenta izdalīšanās
Sitagliptīns Sitagliptīns/metformīns	100 mg x 1 50/850 mg vai 50/1000 mg x 2	Prevalē izdalīšanās ar urīnu
Vildagliptīns Vildagliptīns/metformīns	100 mg x 1 vai 50 mg x 2 50/850 mg vai 50/1000 mg x 2	Prevalē izdalīšanās ar urīnu
Linagliptīns (*Trajenta*) Linagliptīns/metformīns (*Jentadueto*)	5 mg x 1 2,5/850 mg vai 2,5/1000 mg x 2	Prevalē izdalīšanās ar fēcēm
Saksagliptīns (*Onglyza*) Saksagliptīns/metformīns (*Komboglyze*)	5 mg x 1 2,5/850 mg vai 2,5/1000 mg x 2	Prevalē izdalīšanās ar urīnu
Alogliptīns (*Vipidia*) Alogliptīns/metformīns (*Incresync*)	25 mg x 1 12,5/850 mg vai 12,5/1000 mg x 2	Prevalē izdalīšanās ar urīnu
Empagliflozīns/linagliptīns (*Glyxambi*)	10/5 mg x 1 25/5 mg x 1	Prevalē izdalīšanās ar fēcēm
Saksagliptīns/dapagliflozīns (*Qutern*)	5/10 mg x 1	Prevalē izdalīšanās ar urīnu
Ertugliflozīns Ertugliflozīns/sitagliptīns (*Steglujan*)	5 mg vai 15 mg x 1 5/100 mg x 1 vai 15/100 mg x 1	Prevalē izdalīšanās ar urīnu

* Par DPP-4i lietošanu un devu titrēšanu pacientiem ar HNS sīkāk skat. 4.5. nodaļu.

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 bēta šūnu jutība pret glikozi un sekojoši arī insulīna sekrēcija no aizkuņģa dziedzera bēta 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 bēta 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 zemais hipoglikēmiju risks, jo tie darbojas no glikozes atkarīgā veidā, respektīvi, stimulējot insulīna sekrēciju tikai tad, kad glikozes līmenis paaugstinās [2, 3].

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

DPP-4i ir svara 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). [3, 9]

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

Blaknes un piesardzība

- 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, kuriem ir >3x paaugstināts transamināžu līmenis.
- Saksagliptīnu neiesaka pacientiem ar HSM III–IV funkcionālo klasi pēc NYHA [1, 2, 5, 6].

Iespējamā kombinētā terapija

DPP-4 inhibitorus var izmantot gan monoterapijā, gan divkāršā kombinācijā, gan trīskāršā kombinācijā ar citām perorālās medikamentu terapijas grupām (MF, SU, TZD, SGLT-2), kā arī iespējama kombinācija ar insulīnu. [1, 4]

Ņemot vērā, ka 2. tipa cukura diabēts ir progresējoša slimība, lielākajai daļai pacientu glikēmijas mērķu sasniegšanai nepieciešama agrīni sākta kombinēta terapija. VERIFY pētījums, kurā novērtēja vildagliptīna un metformīna kombinācijas efektivitāti pirmreizēji diagnosticēta 2. tipa cukura diabēta pacientiem, pierādīja, ka kombinētai terapijai ir priekšrocības salīdzinājumā ar pakāpenisku medikamentu pievienošanu, īpaši pacientiem, kuru sākotnējais HbA_{1C} līmenis ir 1,5–2% virs rekomendējamās normas. [11]

Kā iepriekš minēts, DPP-4 inhibitoriem raksturīga laba panesība un minimāls hipoglikēmiju risks, tāpēc tie ir lietderīgi augsta riska grupām, piemēram gados veciem pacientiem un pacientiem ar hronisku nieru slimību (skat. 4.4. nodaļu par HNS). Piemēram, 6 mēnešus ilgais atklātais randomizētais klīniskais pētījums, kas salīdzināja DPP-4i un bazālo insulīnu glargīnu ilgstošā 2. tipa cukura diabēta ārstēšanā, pierādīja, ka abu grupu

medikamentiem ir līdzvērtīgs hipoglikemizējošais efekts, bet DPP-4i bija mazāks hipoglikēmiju risks [10]. Savukārt DPP-4 inhibitoru kombinācija ar bazālo insulīnu ir drošāka nekā *basis bolus* (intensificēta) insulīna terapija gados vecākiem 2. tipa cukura diabēta pacientiem, jo samazina hipoglikēmiju un glikēmijas svārstību risku. [12]

Literatūra

1. American Diabetes Association. Approaches to glycemic treatment. Sec. 7. In Standards of Medical Care in Diabetes d2015. 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, 2012, vol 34;6.
3. B. Ahren, A. Schweizer, S. Dejager, E.B. Villhauer, B.E. Drunnij, J.E.Foley. Mechanisms of action of the DPP-4 inhibitor Vildagliptin in humans. Diabetes, Obesity and Metabolism, 2011, 13;775-783.
4. K. Goosen, S.Graber. Long term safety of DPP4 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: system review and meta-analysis. Diabetes, Obesity and Metabolism, 2012, 14;1061-1072.
5. D. Dicker. DPP4 inhibitors: impact on glycemic control and cardiovascular risk factors. Diabetes Care, 2011, Vol 43; S276-S278.
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: Expierence from the observational OREDIA study. Diabetes Metab Syndr Obes, 2015 Jul 3;8:303-313.
10. Matthews DR, Paldanius PM, Proot P, Chiang, Stumwoll M. Glycaemic durability of an early combination therapy with vildagliptin and metformin versus sequential metformin monotherapy in newly diagnosed type 2 diabetes (VERIFY): a 5-year, multicentre, randomised, double-blind trial. Lancet, 2019 Oct 26;394(10208):1519-1529.
11. Umpierrez GE, Cardona S, Chachkhiani D, et al. A randomized controlled study comparing a DPP4 inhibitor (linagliptin) and basal insulin (glargine) in patients with type 2 diabetes in long- term care and skilled nursing facilities: linagliptin- LTC trial. J Am Med Dir Assoc, 2018;19:399– 404.e3.

12. Batule S, Ramos A, Perez-Montes de Oca A, et al. Comparison of glycemic variability and hypoglycemic events in hospitalized older adults treated with basal insulin plus vildagliptin and basal-bolus insulin regimen: a prospective randomized study. J Clin Med, 2022;11:2813.

2.6. NĀTRIJA-GLIKOZES KOTRANSPORTVIELAS-2 INHIBITORI

Nātrija-glikozes kotransportvielas-2 (*Sodium/glucose cotransporter 2* – (SGLT-2)) inhibitori ir antidiabētisko medikamentu grupa 2. tipa CD ārstēšanai ar unikālu darbības mehānismu, kas efektīvi mazina hiperglikēmiju un kam ir pierādīta kardioprotektīva un renoprotektīva darbība [1]. Pašlaik ES un Latvijā ir pieejami vairāki SGLT-2 inhibitori – gan kā monopreparāti, gan kombinācijā ar metformīnu un DPP-4 inhibitoriem (skat. 1. tabulu).

1. tabula. SGLT-2 inhibitoru raksturojums [2, 3]

Zāļu vispārīgais nosaukums	Medikamenta nosaukums	Deva	Lietošana
Dapagliflozinum	*Forxiga*	5 mg, 10 mg	Ieteicamā deva 10 mg 1 reizi dienā jebkurā dienas laikā neatkarīgi no maltītes
Dapagliflozinum/ metforminum	*Xigduo*	5/850 mg, 5/1000 mg	1 tablete 2 reizes dienā ēdienreizes laikā
Saxagliptinum/ dapagliflozinum	*Qtern*	5/10 mg	1 tablete 1 reizi dienā jebkurā dienas laikā neatkarīgi no maltītes
Empagliflozinum	*Jardiance*	10 mg, 25 mg	Sākuma deva 10 mg dienā jebkurā dienas laikā neatkarīgi no maltītes. Devu var palielināt līdz 25 mg 1 reizi dienā
Empagliflozinum/ metforminum	*Synjardy*	5/850 mg, 5/1000 mg 12,5/850 mg 12,5/1000 mg	1 tablete 2 reizes dienā ēdienreizes laikā. Ja empagliflozīns iepriekš nav lietots, ieteicams sākt ar 5 mg formu un attiecīgu iepriekš lietotā metformīna devu. Devu palielina, ja nepieciešams
Empagliflozinum/ linagliptinum	*Glyxambi*	10/5 mg, 25/5 mg	1 tablete 1 reizi dienā jebkurā dienas laikā neatkarīgi no maltītes. Ieteicamā sākuma deva ir 10 mg/5 mg. Devu palielina līdz 25/5 mg, ja nepieciešams
Ertugliflozinum	*Steglatro*	5 mg 15 mg	Sākuma deva 5 mg dienā no rīta neatkarīgi no maltītes. Devu var palielināt līdz 15 mg 1 reizi dienā
Ertugliflozinum/ sitagliptinum	*Steglujan*	5/100 mg 15/100 mg	1 tablete 1 reizi dienā no rīta neatkarīgi no maltītes. Ieteicamā sākuma deva ir 5 mg/100 mg. Devu palielina līdz 15/100 mg, ja nepieciešams
Canagliflozinum*	*Invokana*	100 mg, 300 mg	Sākuma deva 100 mg dienā, vēlams pirms pirmās dienas maltītes. Devu var palielināt līdz 300 mg 1 reizi dienā
Canagliflozinum/ metforminum*	*Vokanamet*	50/850 mg, 150/850 mg, 50/1000 mg, 150/1000 mg	1 tablete 2 reizes dienā ēdienreizes laikā. Ieteicams sākt ar 50 mg formu un attiecīgu iepriekš lietotā metformīna devu

* Reģistrēts ES, nav iekļauts 2024. gada 1. novembra Latvijas Kompensējamo zāļu sarakstā.

Darbības mehānisms

SGLT-2 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 ekskrēcija ar urīnu līdz 80 g/dienā, rezultātā samazinās glikozes līmenis plazmā. Turklāt SGLT-2 inhibitori palielina nātrija izdali, izraisot osmotisko diurēzi un samazinot intravaskulāro tilpumu [1; 4].

Efektivitāte un ieguvumi

SGLT-2 inhibitori efektīvi samazina HbA_{1C}, pateicoties hiperglikēmijas mazināšanai gan pirms maltītes, gan pēc maltītes. Monoterapijā SGLT-2 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. SGLT-2 inhibitoru izraisītā glikozūrija ir saistīta ar kaloriju zudumu, kas veicina svaru mazinošu efektu – vidēji 2 kg [5].

Papildu terapeitiskie ieguvumi

SGLT-2 inhibitori – empagliflozīns un kanagliflozīns – samazina lielos kombinētos kardiovaskulāros notikumus (miokarda infarktu, insultu, kardiovaskulāru nāvi) 2. tipa CD pacientiem. EMPA-REG OUTCOME pētījumā empagliflozīns samazināja kardiovaskulārās mirstības, nefatāla miokarda infarkta, nefatāla insulta risku par 14%, kā arī mazināja kardiovaskulāro mirstību par 38% pacientiem ar zināmu kardiovaskulāru slimību [6]. Savukārt kanagliflozīns CANVAS programmā samazina lielos kombinētos kardiovaskulāros notikumus 2. tipa CD pacientiem ar augstu KV risku [7, 8].

Kardiovaskulārās drošības pētījumi norāda, ka visi SGLT-2 inhibitori (kanagliflozīns, dapagliflozīns, empagliflozīns, ertugliflozīns) var samazināt hospitalizācijas risku sirds mazspējas dēļ par 27–39% [6–10]. Klīniskajos pētījumos pacientiem ar zināmu HSM no II līdz IV funkcionālai klasei pēc NYHA, kuros piedalījās arī 2. tipa CD pacienti, dapagliflozīns un empagliflozīns samazināja hospitalizācijas risku sirds mazspējas dēļ un kardiovaskularo mirstību gan pacientiem ar izsviedes frakciju (IF) ≤40%

(DAPA-HF un EMPEROR-Reduce), gan pacientiem ar IF >40% (DELIVER un EMPEROR-Preserved) [11–14].

Randomizētos klīniskos pētījumos SGLT-2 inhibitoru (dapagliflozīna, empagliflozīna, kanagliflozīna) lietošana demonstrē nozīmīgu HNS progresēšanas samazinājumu, tostarp samazina nopietnus hroniskas nieru slimības iznākumus – hronisku dialīzi un nieru transplantāciju [6–9]. Divu lielu randomizētu klīnisko pētījumu – DAPA-CKD un EMPA-KIDNEY – dati attiecīgi ar dapagliflozīnu un empagliflozīnu parādīja, ka, lietojot norādīto SGLT-2 inhibitoru terapiju, pacientiem ar HNS var panākt ne tikai nozīmīgu nieru slimības progresēšanas samazinājumu, bet arī mazināt kardiovaskulāro mirstību [16, 17]. DAPA-CKD, EMPA-KIDNEY pētījumu rezultāti, kā arī kardiovaskulāro pētījumu datu sekundārā analīze pierāda, ka SGLT-2 inhibitoru kardioprotektīvais un renoprotektīvais efekts nav atkarīgs no HbA_{1c} līmeņa asinīs [17].

Blaknes un piesardzība lietošanā

SGLT-2 inhibitoru lietošana var būt saistīta ar uroģenitālu infekciju (vulvovaginītu, balanītu, vulvovaginālu niezi, urīnceļu infekciju) paaugstinātu risku. Galvenokārt tās ir vieglas vai vidēji smagas. Biežāk šīs infekcijas novēro sievietēm un pacientiem, kuriem anamnēzē jau ir bijušas urīnceļu vai dzimumorgānu infekcijas [18, 19].

Pacientiem, lietojot SGLT-2 inhibitorus, glikozūrijas un nātrijurēzes dēļ iespējama diurēzes palielināšanās, kas var veicināt šķidruma zudumu, izraisot dehidratāciju, hipotensiju, hipovolēmiju, ortostatisku hipotensiju [18]. Šie medikamenti piesardzīgi jālieto pacientiem, kas vecāki par 65 gadiem, īpaši, ja tiek papildus jau lietoti diurētisko līdzekļu grupas preparāti. Ja eivolēmiskam pacientam ar cilpas diurētisko līdzekļu terapiju uzsāk SGLT-2 inhibitoru terapiju, jāapsver cilpas diurētisko līdzekļu devas samazināsana par 30–50% [20]. Vēlams pacientiem atgādināt par adekvātu šķidruma uzņemšanu dienas laikā atkarībā no pacienta individuālā veselības stāvokļa.

SGLT-2 inhibitoru lietošana ir saistīta ar paaugstinātu eiglikēmiskās diabētiskas ketoacidozes (DKA) attīstības risku CD pacientiem. Pēc randomizēto klīnisko pētījumu datiem eiglikēmiskās DKA incidence ir

<0,1–0,3% [19]. Biežāk DKA novēroja pacientiem, kas vienlaikus ar SGLT-2 inhibitoriem lietoja insulīna terapiju un kam bija samazināta endogēnā insulīna sekrēcija. **Lai izvairītos no eiglikēmiskās DKA attīstības, SGLT-2 inhibitoru lietošana jāpārtrauc jebkuras akūtas slimības laikā, kā arī 2–3 dienas pirms plānotas ķirurģiskas ārstēšanas vai manipulācijas.** Ja pacientam, kas lieto insulīna terapiju, ir samazināta endogēnā insulīna sekrēcija (zems C peptīda līmenis asinīs) un HbA_{1c} ir <8%, sākot SGLT-2 inhibitoru terapiju, insulīna devu ieteicams samazināt ne vairāk kā par 10–20% no kopējās dienas devas [20].

SGLT-2 inhibitoru lietošana var izraisīt īslaicīgu GFĀ samazināšanos par aptuveni 15–25%, kas parasti izzūd 1–3 mēnešu laikā. GFĀ izmaiņas ir gaidāmas, un tās izraisa SGLT-2 inhibitoru radītais intraglomerulārā spiediena samazinājums. Šis fenomens nav akūta nieru bojājuma pazīme, tāpēc terapija nav jāpārtrauc [20].

Kanagliflozīna lietotājiem CANVAS pētījumu programmā novēroja augstāku kāju amputāciju risku, tomēr pašlaik nav pierādīts, ka SGLT-2 inhibitoru lietošana kopumā palielinātu amputācijas risku. Kanādas Kardiovaskulāro slimību asociācija iesaka atturēties no SGLT-2 inhibitoru lietošanas pacientiem ar esošu perifēro artēriju slimības izraisītu čūlu [20].

SGLT-2 inhibitoru hipoglikemizējošā efektivitāte ir atkarīga no nieru darbības. Ja GFĀ ir <45 ml/min/1,73 m^2, glikozi mazinošais efekts samazinās un glikēmijas kontrolei jāapsver papildterapija ar citu antidiabētisko medikamentu. Pacientiem ar 2. tipa CD un HNS, lai aizkavētu turpmāku nieru slimības pasliktināšanos un novērstu kardiovaskulāros notikumus, SGLT-2 inhibitoru lietošana pieļaujama, ja GFĀ ir ≥20 ml/min/1,73 m^2 [17]. Pašlaik nav pieejami dati par SGLT-2 inhibitoru drošu lietošanu, ja GFĀ ir <20 ml/min/ 1,73 m^2.

Pacientiem, kuri lieto SGLT-2, ziņots par starpenes nekrotizējošo fascītu jeb Furnje gangrēnu. Tā novērota reti, bet uzskatāma par nopietnu un, iespējams, dzīvībai bīstamu blakni. Ja parādās sāpes vai apsārtums starpenes rajonā, pacients ir nekavējoties jāstacionē.

Iespējamā kombinētā terapija

SGLT-2 inhibitorus var kombinēt ar metformīnu, GLP-1 RA, DPP4 inhibitoriem un TZD. SGLT-2 inhibitorus kombinējot ar SU vai insulīnu, jāapsver SU vai insulīna devas samazināšana, lai izvairītos no hipoglikēmiju riska. SGLT-2 inhibitorus var nozīmēt gan divkāršā, gan arī trīskāršā antidiabētisko medikamentu kombinācijā, piemēram, MF + SGLT-2i + GLP-1 RA, MF + SGLT-2i + TZD, MF + SGLT-2i + DPP-4i, MF + SGLT-2i + insulīns [19].

Literatūra

1. Thomas MC, Cherney DZI. The actions of SGLT2 inhibitors on metabolism, renal function and blood pressure. Diabetologia, 2018; 61: 2098–2107.
2. http://www.ema.europa.eu
3. Kompensējamo zāļu saraksts no 2024. 1. novembra, Nacionālais Veselības dienests, http://www.vmnvd.gov.lv
4. O'Hara DV, Lam CSP, McMurray JJV, Yi TW, Hocking S, Dawson J, Raichand S, Januszewski AS, Jardine MJ. Applications of SGLT2 inhibitors beyond glycaemic control. Nat Rev Nephrol., 2024 Aug;20(8):513-529.
5. Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and metaanalysis. 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. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al.; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. N Engl J Med, 2017;377:644–657.
8. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al.; CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med, 2019;380:2295–2306.
9. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al.; DECLARE–TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med, 2019;380:347–357.
10. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, et al.; VERTIS CV Investigators. Cardiovascular outcomes with ertugliflozin in type 2 diabetes. N Engl J Med, 2020;383:1425–1435.
11. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al.; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. N Engl J Med, 2019;381:1995–2008.
12. Packer M, Anker SD, Butler J, et al.; EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. N Engl J Med, 2020;383:1413–1424.
13. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al.; EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. N Engl J Med, 2021;385:1451–1461.

14. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, et al.; DELIVER Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. N Engl J Med, 2022;387:1089–1098.
15. Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa Rotter R, et al.; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. N Engl J Med, 2020;383: 1436–1446.
16. Herrington WG, Staplin N, Wanner C, et al.; The EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. N Engl J Med, 2023;388:117–127.
17. American Diabetes Association Professional Practice Committee; 11. Chronic Kidney Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes 2024. Diabetes Care, 1 January 2024; 47 (Supplement_1): S219–S230.
18. Lupsa BC, Inzucchi S. Use of SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes: weighing the risks and benefits. Diabetologia, 2018; 61: 2118–2125.
19. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2022: a consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care, 2022;45:2753–2786.
20. Mancini, G.B. John et al. 2022 Canadian Cardiovascular Society Guideline for Use of GLP-1 Receptor Agonists and SGLT2 Inhibitors for Cardiorenal Risk Reduction in Adults. Canadian Journal of Cardiology, Volume 38, Issue 8, 1153 – 1167.

2.7. GLIKAGONAM LĪDZĪGĀ PEPTĪDA-1 RECEPTORU AGONISTI

GLP-1 receptoru agonisti efektīvi samazina gan tukšās dūšas glikēmiju, gan pēcmaltītes hiperglikēmiju un HbA_{1C}, turklāt šai medikamentu grupai ir zems hipoglikēmiju risks [1, 2].

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

1. tabula. GLP-1 receptoru agonisti un duālās darbības inkretīnu receptoru agonistu raksturojums [3, 4]

Medikamenta vispārīgais nosaukums	Medikamenta komercnosaukums	Lietošana	T½
Dulaglutidum	*Trulicity*, šķidums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē 0,75 mg/0,5 ml; 1,5 mg/0,5 ml	1 reizi nedēļā 0,75 vai 1,5 mg s/c	5 dienas
Liraglutidum	*Victoza*, šķidums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē 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
Semaglutidum	*Ozempic*, šķidums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē 0,25 mg vai 0,5 mg, vai 1,0 mg	Sākuma deva 0,25 mg s/c 1 reizi nedēļā – 4 nedēļas, pēc tam 0,5 mg s/c 1 reizi nedēļā – 4 nedēļas, pēc tam, ja nepieciešams, devu palielina 1,0 mg s/c 1 reizi nedēļā	1 nedēļa
Semaglutidum	*Rybelsus*, tabletes 1,5 mg vai 4 mg, vai 9 mg	Sākuma deva 1,5 mg 1x dienā – 1 mēnesi, pēc tam 4 mg 1x dienā – 1 mēnesi, pēc tam 9 mg 1x dienā	1 nedēļa
*Tirzepatide**	*Mounjaro*, šķidums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē vai flakonos 2,5; 5; 7,5; 10; 12,5; 15 mg	Sākuma deva ir 2,5 mg vienreiz nedēļā. Pēc 4 nedēļām deva jāpalielina līdz 5 mg vienreiz nedēļā. Ja nepieciešams, pēc tam, kad vismaz 4 nedēļas lietota pašreizējā deva, to var palielināt par 2,5 mg leteicamās uzturošās devas ir 5 mg, 10 mg, un 15 mg Maksimālā deva ir 15 mg vienreiz nedēļā	5 dienas

* GLP-1 / GIP receptoru agonists

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, samazina apetīti un svaru.

Efektivitāte

GLP-1 RA ir visizteiktākie glikozes līmeņa un svara samazinošie efekti no šobrīd pieejamiem antidiabētiskajiem medikamentiem.

Metaanalīze ar 453 pētījumu apkopojumu, kurā salīdzinātas deviņas antidiabētisko medikamentu klases, demonstrē, ka visefektīvākais HbA_{1c} samazinājums iespējams ar insulīna terapiju un GLP-1 RA. Efektīvākais svara samazinājums ar semaglutīdu zemādas injekcijās, kuram seko citi GLP-1 RA un SGLT-2i. Jaunākajam kombinētajam medikamentam tirzepatīdam (GIP + GLP-1RA) ir vēl izteiktāks efekts uz glikozes līmeņa un svara samazinājumu, salīdzinot ar semaglutīdu 1 mg/nedēļā. [5]

Papildu terapeitiskie ieguvumi

GLP-1 RA samazina lielos kombinētos kardiovaskulāros notikumus (miokarda infarktu, insultu, kardiovaskulāro nāvi) 2. tipa CD pacientiem ar zināmu kardiovaskulāru slimību (dulaglutīds, liraglutīds, semaglutīds) vai ar multipliem kardiovaskulāriem riska faktoriem (dulaglutīds) [5, 6].

Kardiovaskulārās drošības pētījumi norāda, ka dulaglutīds, liraglutīds, semaglutīds un efpeglenatīds var samazināt kombinētos nieru gala rezultātus (no jauna atklātu makroalbuminūriju, nieru funkcijas pasliktināšanos, nieru slimības progresēšanu gala stadijās un nieru nāvi) par 15–36% [6].

Pacientiem ar 2. tipa CD un HNS pētījumā FLOW semaglutīda terapija 1,0 mg nedēļā 3,4 gadu periodā statistiski ticami par 24% samazināja kombinētos nieru iznākumus (dialīzi, transplantāciju vai GFĀ samazināšanos <15 ml/min/1,73 m^2). Lietojot semaglutīdu, GFĀ samazināšanās notika lēnāk, salīdzinot ar placebo grupu, par 18% zemāks bija lielo kardiovaskulāro notikumu risks un par 20% zemāks jebkura iemesla nāves risks. [7]

GLP-1 RA ir svara un apetītes samazinošie efekti, kas ir ļoti nozīmīgi pacientiem ar 2. tipa CD un adipozitāti (ĶMI >30 kg/m^2).

Pēdējie pētījumi parāda, ka ar lielākām devām var sasniegt labākus glikozes līmeņa un svara samazinājuma rezultātus. Dulaglutīda lielākas devas (3,0 mg un 4,5 mg nedēļā), salīdzinot ar devu 1,5 mg nedēļā, AWARD-11 pētījumā demonstrēja lielāku HbA_{1c} samazinājumu -1,77% pret 1,54% un svara samazinājumu -4,6 kg pret -3,0 kg pacientiem ar 2. tipa CD, kuriem metformīna monoterapija nebija pietiekami efektīva. SUSTAIN FORTE pētījumā semaglutīds 2,0 mg pret 1,0 mg nedēļā demonstrēja HbA_{1c} samazinājumu -2,1% pret -1,9% un svara samazinājumu -6,4 kg pret 5,6 kg [5].

Iespējamā kombinētā terapija

GLP-1 RA var kombinēt ar metformīnu, SGLT-2 inhibitoriem, TZD un SU, izmantojot gan divu, gan trīs antidiabētisko medikamentu kombināciju (piemēram, GLP-1 RA + MF + SGLT-2i; GLP-1 RA + MF + TZD; GLP-1 + MF + SU). Sākot kombinētu terapiju ar SU, ir jāapsver SU devas samazināšana, lai mazinātu hipoglikēmiju risku.

Pirms insulīna terapijas sākšanas vienmēr jāapsver GLP-1 RA lietošana.

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 bazālai insulīna terapijai, ar papildu ieguvumiem – svara samazināšanos un mazāku hipoglikēmiju risku (skat. 3. nodaļu) [1, 8–10]. Pētījumi demonstrē, ka 2. tipa CD pacientiem, kam ir neapmierinoša diabēta kompensācija, lietojot bazālo insulīnu vai GLP-1 RA, mainot terapiju uz šo medikamentu fiksēto kombināciju, tiek panākti nozīmīgi glikozes līmeņa uzlabojumi ar mazāku hipoglikēmiju risku, nekā lietojot tikai bazālo insulīnu [5]. Pašlaik pieejamas divas GLP- 1 RA un bazālā insulīna fiksētās kombinācijas: liraglutīds un degludeka insulīns (*Xultophy* 1,8 mg/50 DV) un liksizenatīds un glargīna insulīns (*Suliqua* 20 mcg/40 DV; 20 mcg/60 DV) [4].

Piesardzība lietošanā un blaknes

- GLP-1 RA lietošana var būt saistīta ar kuņģa un zarnu trakta blakusparādībām, tostarp sliktu dūšu, vemšanu un caureju.

Galvenokārt šīs blakusparādības novēro, sākot terapiju un devu palielinot, bet parasti šie blakusefekti laika gaitā samazinās. Tādēļ, lai uzlabotu panesību, tiek rekomendēta pakāpeniska un elastīga devas palielināšana. Nav pietiekamas pieredzes lietošanai pacientiem ar iekaisīgām zarnu slimībām un diabētisku gastroparēzi, tāpēc šiem pacientiem GLP-1 RA neiesaka lietot. 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, salīdzinot ar placebo. GLP-1 RA nenozīmēt pacientiem, kuriem anamnēzē ir bijis akūts vai hronisks pankreatīts. Sākot 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 [11, 12].
- GLP-1RA lietošanai ir saistība ar augstāku žultsakmeņu slimības un žultsceļu slimību risku [5].
- GLP-1 RA kontrindicēti pacientiem, kuriem personīgā vai ģimenes anamnēzē ir medulārs vairogdziedzera vēzis vai multiplas endokrīnas neoplāzijas sindroms 2 (MEN2) [12, 13].

Jaunākie inkretīnu grupas medikamenti

Reģistrāciju ASV un Eiropā saņēmis medikaments tirzepatīds - GLP-1/ GIP receptoru agonists, kas injicējams s/c 1 x nedēļā. Tirzepatīds 5 mg, 10 mg un 15 mg devā nedēļā demonstrē HbA_{1c} samazinājumu attiecīgi par 1,91% (21 mmol/mol), 1,93% (21 mmol/mol) un 2,11% (23 mmol/mol). Salīdzinot ar placebo, s/c semaglutīdu 1,0 mg devā nedēļā, degludeka insulīnu un glargīna insulīnu, tirzepatīdam ir izteiktāks glikozes līmeni samazinošais efekts. Medikamenta papildu metabolie ieguvumi – samazina tauku daudzumu aknās, kā arī samazina viscerālo un subkutāno taukaudu daudzumu. Metaanalīzes dati, salīdzinot ar citiem medikamentiem, tostarp ilgstošas darbības GLP-1 RA, parāda, ka šis medikaments ir pārāks attiecībā uz glikozes līmeņa un ķermeņa svara samazinājumu, bet tā

lietošana biežāk saistīta ar kuņģa un zarnu trakta blakusefektiem, īpaši – sliktu dūšu [5].

Notiek pētījumi arī ar divkāršu kombināciju GLP-1 RA + glikagons un trīskāršu kombināciju GLP-1 RA + glikagons + GIP ar daudzsološiem rezultātiem. GLP-1 RA tiek pētīti dažādās kombinācijās ar GLP-2, leptīnu, gastrīnu, amilīnu, peptīdu YY, holecistokinīnu, adrenomedulīnu, fibroblastu augšanas faktoru 2 u.c.

Literatūra

1. Davies M.J. et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018: A Consensus Report by the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care, 2018. https://doi.org/10.2337/dci18-0033
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. 2024.gada aprīlis. SIA Medikamentu informācijas centrs.
5. Davies M.J. et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. Consensus report by American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia, 2022; 65:1925-1966.
6. Solini A., Trico D., Del Prato S. Incretins and cardiovascular disease: to the heart of type 2 diabetes. Diabetologia 2023. Oct;66(10):1820-1831. doi: 10.1007/s00125-023-05973-w.
7. Perkovic V. et al. Effects of Semaglutide on Chronic Kidney Disease in Patients wth Type 2 Diabetes. NEJM, 2024; DOI:10.1056/NEJM oa2403347.
8. 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, 2014, 11 Sepember. 2014 Dec 20; 384(9961): 2228-34. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61335-0.
9. 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.
10. 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.
11. Egan A.G. et al. Pancreatic Safety of Incretin-Based Drugs – FDA and EMA Assessment. NEJM, 2014;370(9),794-79.

12. Meier Juris J. GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus. Nature Reviews Endocrinology. (2012) 8(12),728-742.
13. Ahren Bo GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes. Diabetes Management, 2013; 3(5),401-413.

3 INSULĪNS 2. TIPA CUKURA DIABĒTA ĀRSTĒŠANĀ

Indikācijas insulīna terapijai 2. tipa CD pacientiem:

- izteikta hiperglikēmija (glikozes līmenis asinīs ir ≥16,7 mmol/L un/vai HbA_{1C} ≥10%), poliūrija, polidipsija, svara zudums, ketoze (izmantojama intensīvā insulīna terapija, skat. 3.3. nodaļu);
- aizkuņģa dziedzera endogēnā insulīna sekrēcijas izsīkums, kam klīniski raksturīga neapmierinoša CD kompensāciju, svarā krišanās, laboratoriski – zems C peptīds (izmantojama intensīvā insulīna terapija, skat. 3.3. nodaļu, vai terapija ar kombinētas darbības insulīnu, skat. 3.2. nodaļu);
- 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 vēlīnie sarežģījumi;
- ja ir citu antidiabētisko medikamentu nepanesība vai kontrindikācijas;
- 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 sākt 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 ilgas darbības insulīna

preparātu (NPH tipa insulīnu) vai ilgstošas darbības insulīna analoga injekciju vienu reizi dienā (skat. 1. tabulu, lasīt 3.1. nodaļu) [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 pirmsmaltītes insulīns, vai jāizvēlas insulīna terapija ar kombinētas darbības (*premixed*) insulīnu 2 reizes dienā (skat. 1. attēlu, 1. tabulu, 3.2. un 3.3. nodaļu). Īslaicīgas darbības insulīnu sāk lietot pirms lielākās ēdienreizes 4 DV vai 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 ir sasniegti paškontroles mērījumu glikozes līmeņa mērķa lielumi. Lejuptitrāciju veic, ja ir hipoglikēmija (glikozes līmenis <4,0 mmol/L vai hipoglikēmijas simptomi, skat. 4.4. nodaļu), tad jāprecizē hipoglikēmijas iemesli un deva jāmazina par 10–20% (skat. 1. attēlu, skat. 3.3. nodaļu) [2]. Nakts hipoglikēmiju risks ir ievērojami zemāks, ja terapijā izmanto garas darbības insulīna analogus (*glargine, glargine 300 DV/ml, detemir, degludec*) [2–5].

Insulīns kombinētā terapijā ar GLP-1 receptoru agonistu

Pētījumi parāda, ka bazālā insulīna terapijas kombinēšana ar GLP-1 RA ir līdzvērtīga vai pat nedaudz efektīvāka, salīdzinot ar prandiālā insulīna pievienošanu bazālai insulīna terapijai, ar papildu ieguvumiem – svara samazināšanos un mazāku hipoglikēmiju risku [2, 6, 7]. 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 (ĶMI ≥30 kg/m²) un augstu kardiovaskulāro risku. Jāņem vērā, ka ir pieejamas divas fiksētas insulīna un GLP-1 RA kombinācijas: *glargine/lixisenatidum* un *degludec/liraglutide*. Pēc 2024. gada Kompensējamo zāļu saraksta nosacījumiem, fiksētās kombinācijas var sākt lietot pacienti, kam 6 mēnešu terapija ar bazālo insulīnu nav nodrošinājusi pietiekamu glikēmijas kontroli (HbA_{1c} <7%). Ja

GLP-1 RA pievienošana nedod vēlamo efektu, tad izmantojama intensīvāka insulīna terapija. (Skat. 3.3. nodaļu.)

Ja insulīna terapija tiek intensificēta, t.i., bazālam insulīnam pievienots īslaicīgas darbības insulīns pirms maltītēm vai tiek izmantoti kombinētas darbības (*premixed*) insulīni, tad insulīna sekrēciju stimulējošie līdzekļi (SU, glinīdi) parasti tiek terapijā atcelti, jo šāda kombinētā terapija ievērojami paaugstina hipoglikēmiju un svara pieauguma risku [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 augšuptitrācija samazina HbA_{1C}, bet bieži saistāma ar lielāku blakusefektu risku (hipoglikēmijas, svara pieaugums).
- Ilgstošas darbības insulīna analogiem ir zemāks nakts hipoglikēmiju risks, salīdzinot ar vidēji ilgas 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 regulāro insulīnu) [1, 5, 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 [1].** 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].

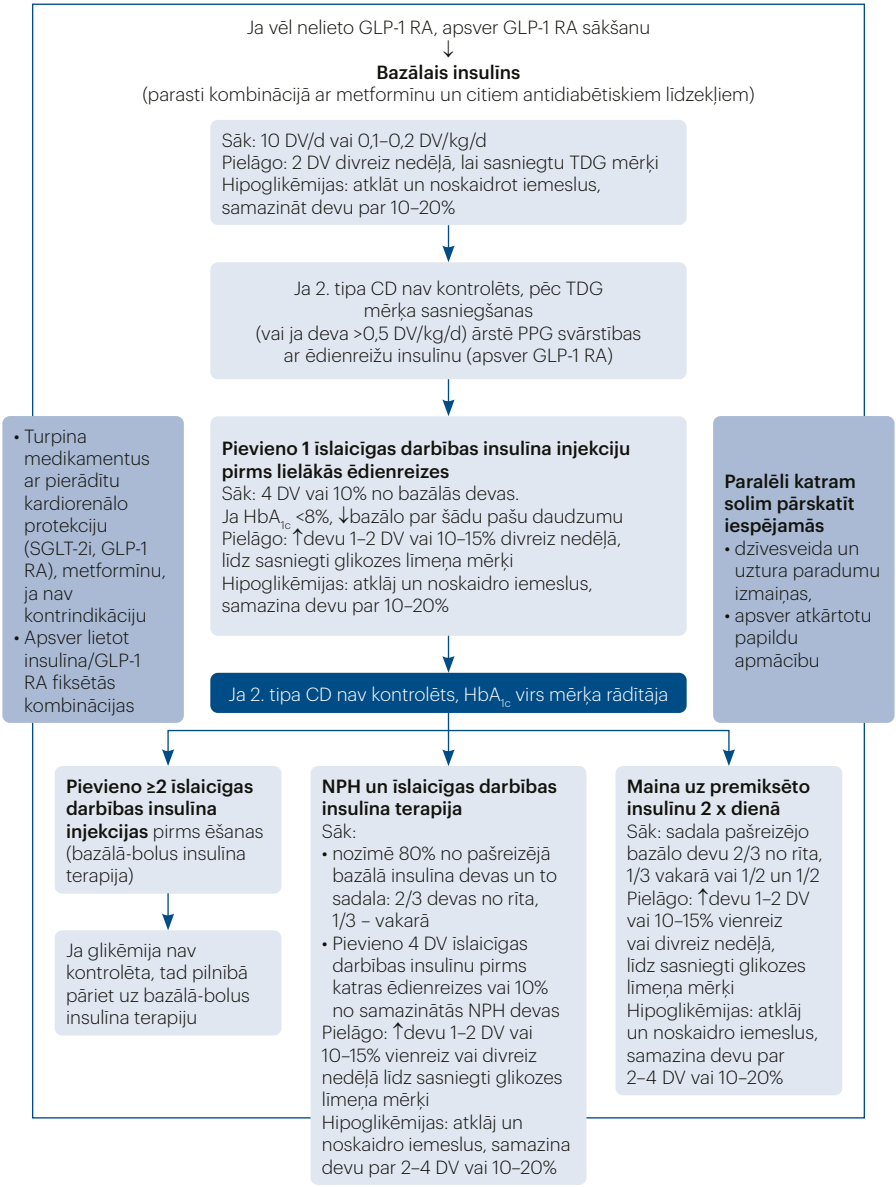
1. tabula. Insulīnu veidi un darbība [9, 10]

Insulīna veids	Insulīna preparātu nosaukumi	Starptautiskais nosaukums	Darbības sākums pēc s/c injekcijas	Darbības maksimums pēc s/c injekcijas (h)	Darbības ilgums pēc s/c injekcijas (h)
Īslaicīgas darbības insulīns	***Humulin R*** 100 DV/ml šķīdums injekcijām kārtridžā	*Insulinum human*	30–60 min	2–3	6–8
Īslaicīgas darbības insulīna analogs	***Apidra*** **100 DV/ml** šķīdums injekcijām kārtridžā ***Apidra SoloStar*** **100 DV/ml** šķīdums injekcijām pilnšļircē	*Insulinum glulisine*	5–15 min	1–3	3–4
	Humalog KwikPen **100 DV/ml** šķīdums injekcijām pilnšļircē ***Humalog KwikPen*** **200 DV/ml** šķīdums injekcijām pilnšļircē	*Insulinum lispro*			
	Novo Rapid FlexPen **100 DV/ml** šķīdums injekcijām pilnšļircē ***NovoRapid Penfill*** **100 DV/ml** šķīdums injekcijām kārtridžā ***Insulin aspart Sanofi*** **100 DV/ml** šķīdums injekcijām kārtridžā ***Insulin aspart Sanofi SoloStar*** **100 DV/ml** šķīd. inj. pilnšļ.	*Insulinum aspart*			
	Lyumjev **100 DV/ml** šķīdums injekcijām pilnšļircē ***Lyumjev*** **200 DV/ml** šķīdums injekcijām pilnšļircē	*Insulinum lispro*	Ultra ātras darbības – par 4–5 min ātrāk nekā citiem īslaicīgas darbības analogiem	1	
	Fiasp FlexTouch **100 DV/ml** šķīdums injekcijām pilnšļircē	*Insulinum aspart*			
Vidēji ilgas darbības insulīns (NPH)	***Humulin N KwikPen*** **100 DV/ml** suspensija injekcijām pilnšļircē ***Protaphane FlexPen*** **100 DV/ml** suspensija injekcijām pilnšļircē	*Insulinum human*	2–4 h	4–10	10–16
Ilgstošas darbības insulīna analogs	***Lantus*** **100 DV/ml** šķīdums injekcijām kārtridžā ***Lantus SoloStar*** **100 DV/ml** šķīdums injekcijām pilnšļircē ***Abasaglar**** **100 DV/ml** šķīdums injekcijām	*Insulinum glargine*	1–1,5 h		22–24
	Toujeo SoloStar **300 DV/ml** šķīdums injekcijām ***Toujeo DoubleStar*** **300 DV/ml** šķīdums injekcijām	*Insulinum glargine*			24–36
	Levemir FlexPen **100 DV/ml** šķīdums injekcijām pilnšļircē	*Insulinum detemir*			22–24
	Tresiba **100 DV/ml** šķīd. inj. ***Tresiba*** **200 DV/ml** šķīd. inj.	*Insulinum degludec*			42
	Awiqli* **700 DV/ml** šķīdums injekcijām pilnšļircē	*Insulinum icodec*			196

Insulīna veids	Insulīna preparātu nosaukumi	Starptautiskais 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 KwikPen* 100 DV/ml** susp. inj. pilnšļ. ***Humalog Mix50 KwikPen* 100 DV/ml** susp. inj. pilnšļ.	*Insulinum lispro*	2–4 h	2–6	8–12
	***NovoMix 30 FlexPen* 100 DV/ml** suspensija injekcijām pilnšļircē	*Insulinum aspart*			
	Ryzodeg* **100 DV/ml 70/30** suspensija injekcijām	*Insulinum degludec/ aspart*			
Ilgstošas darbības insulīna analoga un GLP-1 RA kombinēts medikaments	***Xultophy* 100 DV/3,6 mg/ml** šķīdums injekcijām pilnšļircē	*Insulinum degludec/ liraglutide*			
	***Suliqua* 100 V/ml/ 0,033 mg/ml** šķīdums injekcijām pilnšļircē ***Suliqua* 100 V/ml/ 0,05 mg/ml** šķīdums injekcijām pilnšļircē	*Insulinum glargine/ lixisenatidum*			

* Reģistrēts ES, nav iekļauts Latvijas Kompensējamo zāļu sarakstā

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



3.1. BAZĀLĀ INSULĪNA TERAPIJA

To realizē, papildus esošiem antidiabētiskiem medikamentiem pievienojot vidēji ilgas 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 62. lpp.). Devu titrē lēni, palielinot par 10–15% vai 2–4 DV 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 svarīgs nosacījums šajā laika posmā. Lejuptitrāciju veic, ja ir hipoglikēmija – glikozes līmenis <4,0 mmol/L vai hipoglikēmijas simptomi (skat. nodaļu par hipoglikēmijām). Tādos gadījumos jāprecizē hipoglikēmijas iemesli un deva jāmazina par 10–20% (skat. 1. attēlu) [2]. Gadījumos, kad ir paaugstināts nakts hipoglikēmiju risks, tad priekšroka dodama ilgstošas darbības insulīna analogiem (*detemir, glargine*) [2–5]. Jāuzmanās no pārlieku lielas bazālā insulīna devas lietošanas, t.i., bazālā insulīna deva >0,5 DV/kg, īpaši pacientiem ar hipoglikēmijām un/vai to nejušanu, kā arī izteiktas glikēmijas variabilitātes gadījumos. Šādās situācijās nepieciešama ārstēšanas plāna pārskatīšana.

Pārejot no NPH tipa insulīna uz ilgstošas darbības insulīna analogu (*glargine, detemir*), ilgstošas darbības insulīna analoga deva ir pielāgojama 1:1 ar 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. Ilgstošas darbības insulīna analogiem – *degludec* (vidējās eliminācijas pusperiods 25,4 h) un *glargine* 300 DV/ml (vidējās eliminācijas pusperiods 19,0 h), salīdzinot ar *glargine* 100 DV/ml, – ir vēl zemāks nakts hipoglikēmiju risks un zemāka glikēmijas variabilitāte. Kad ilgstošas darbības insulīna analogs (*glargine* 100/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 vai *degludec*, to ieteicamā sākuma deva ir 80% no aizstājamā bazālā insulīna kopējās diennakts devas. Savukārt,

pārejot no insulīna *glargine* uz insulīnu *degludec*, jāapsver tā devas samazināšana par 20%, pēc tam veicot individuālu devas pielāgošanu [9]. Tuvākajā laikā būs pieejams ultragaras darbības insulīns *icodec*, kura darbības ilgums ir vairāk nekā 196 stundas, un to nepieciešams injicēt reizi nedēļā, būtiski uzlabojot pacientu līdzestību terapijai.

Izmantojot bazālā insulīna terapiju, līdz 60% gadījumu var sasniegt glikēmijas mērķus, tā priekšrocības ir mazāks svara pieaugums un mazāks hipoglikēmiju risks, salīdzinot ar intensīvākiem insulīna terapijas veidiem [11].

3.2. INSULĪNA TERAPIJA AR KOMBINĒTAS DARBĪBAS INSULĪNU

Kombinētas darbības (*premixed*) insulīns ir rūpnieciski sagatavots insulīnu maisījums, kurā vidēji ilgas darbības insulīns kombinēts ar īslaicīgas darbības insulīnu. Kombinētas darbības insulīna preparātu nosaukumā ir iekļauti skaitļi, kas norāda uz īslaicīgas darbības insulīna proporciju preparātā, atlikusī daļa no 100% ir vidēji ilgas vai ilgstošas darbības insulīna proporcija preparātā (*aspart mix 30, lispro mix 25, lispro mix 50*) (skat. 1. tabulu 62. lpp.). Pārejot no bazālās insulīna terapijas uz kombinētas darbības 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 paškontroles mērījumos ir sasniegti glikozes līmeņa mērķa lielumi. Lejuptitrāciju veic, ja ir hipoglikēmija, tad jāprecizē hipoglikēmijas iemesli un deva jāmazina par 2–4 DV vai 10–20% (skat. 1. attēlu) [2]. Šī terapija ir piemērota pacientiem, kas nevar realizēt intensīvo insulīna terapiju, bet kam ar bazālo insulīna terapiju nevar sasniegt terapeitiskos mērķus. Kombinētas darbības insulīnu parasti injicē divas reizes dienā – pirms brokastīm un pirms vakariņām. Ja pacients ēd pusdienas, kas ir 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, tāpēc nepieciešamas precīzas diētas rekomendācijas. Kāpinot kombinētas darbības insulīnu devas, palielinās hipoglikēmiju un ķermeņa svara pieauguma risks [12, 13]. Kombinētas darbības insulīnu ieteicams kombinēt ar metformīnu un medikamentiem ar kardiorenālu protekciju, ja nav to nepanesības vai kontrindikāciju.

3.3. BAZĀLĀ – *BOLUS* JEB INTENSĪVĀ INSULĪNA TERAPIJA

Šis insulīna terapijas veids ir viselastīgākais un visprecīzāk var nodrošināt maltītei atbilstošu insulīna daudzumu. Intensīvā insulīna terapija ir efektīva, bet ar to var 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 ēdienreižu laika, porcijas un fiziskās slodzes. Nepieciešama biežāka glikozes līmeņa paškontrole (3–5 reizes dienā), lai nodrošinātu stabilu un labu glikozes līmeņa kompensāciju. Šiem pacientiem apsverama arī nepārtrauktās glikozes monitorēšanas sistēmas lietošana. Terapijā izmanto vidēji ilgas 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 divām vai trim galvenajām ēdienreizēm.

Īslaicīgas darbības insulīnu sāk 4 DV 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% divas reizes nedēļā, līdz ir sasniegti glikozes līmeņa paškontroles mērījumu mērķa lielumi.

Lejuptitrāciju veic, ja ir hipoglikēmija, tad jāprecizē hipoglikēmijas iemesli un deva jāmazina par 10–20% (skat. 1. attēlu) [2]. Gadījumos, kad ir paaugstināts nakts hipoglikēmiju risks, priekšroka ir ilgstošas darbības insulīna analogiem (*glargine, glargine* 300 DV/ml, *detemir, degludec*) [4, 14, 15].

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 pirmsmaltīšu insulīna dienas deva, kura sadalās uz 2–3 ēdienreizēm. Klīnicistiem ir jābūt uzmanīgiem, ja pirmsmaltīšu insulīna kopējā dienas deva pārsniedz 0,5 DV/kg svara, un 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 un medikamentiem ar pierādītu kardiorenālo protekciju, ja nav tā nepanesības vai kontrindikāciju. [1, 2]

Literatūra

1. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, Rosas SE, Del Prato S, Mathieu C, Mingrone G, Rossing P, Tankova T, Tsapas A, Buse JB. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care, 2022 Nov 1; 45(11):2753-2786.
2. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes-2024. Diabetes Care, 2024 Jan 1; 47(Suppl 1):S158-S178.
3. Mannucci E, Caiulo C, Naletto L, Madama G, Monami M. Efficacy and safety of different basal and prandial insulin analogues for the treatment of type 2 diabetes: a network metaanalysis of randomized controlled trials. Endocrine, 2021;74:508–517.
4. Russell-Jones D, Gall MA, Niemeyer M, Diamant M, Del Prato S. Insulin degludec results in lower rates of nocturnal hypoglycaemia and fasting plasma glucose vs. insulin glargine: A meta-analysis of seven clinical trials. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2015;25:898–905.
5. Madenidou AV, Paschos P, Karagiannis T, Katsoula A, Athanasiadou E, Kitsios K, Bekiari E, Matthews DR, Tsapas A. Comparative Benefits and Harms of Basal Insulin Analogues for Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Network Meta-analysis. Ann Intern Med., 2018 Aug 7;169(3):165-174. doi: 10.7326/M18-0443. Epub 2018 Jul 10. PMID: 29987326.

6. Castellana M, Cignarelli A, Brescia F, Laviola L, Giorgino F. GLP-1 receptor agonist added to insulin versus basal-plus or basal-bolus insulin therapy in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Diabetes Metab Res Rev, 2019;35: e3082
7. McCarty D, Olenik A, McCarty BP. Efficacy and safety of basal insulin/GLP-1 receptor agonist used in combination for type 2 diabetes management. J Pharm Pract, 2019; 32:671–678.
8. Raskin P., Guthrie RA, Leiter L., et al. Use of insulin aspaert, a fasting-acting insulin analog, as the mealtime insulin in the management of patients with type 1 diabetes. Diabetes Care, 2000;23(5):583-588.
9. http://www.ema.europa.eu
10. Kompensējamo zāļu saraksts, 2024.gada jūlijs. SIA Medikamentu informācijas centrs.
11. 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.
12. Fritshe et all.Comparison between a basal-bolus and premixed insulin regimen in individuāls with type 2 diabetes – results of GINGER study. Diabetes Obes. Metab., 2010;12:115-123.
13. Ilag LL, Kerr L, Malone JK, Tan MH. 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.
14. Semlitsch T, Engler J, Siebenhofer A, Jeitler K, Berghold A, Horvath K. (Ultra-)long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for adults with type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev, 2020;11: CD005613
15. Mannucci E, Caiulo C, Naletto L, Madama G, Monami M. Efficacy and safety of different basal and prandial insulin analogues for the treatment of type 2 diabetes: a network metaanalysis of randomized controlled trials. Endocrine, 2021; 74:508–517.

4 PERSONALIZĒTA 2. TIPA CUKURA DIABĒTA ĀRSTĒŠANA – IEVADS

Personalizētās terapijas jēdziena rašanos mūsdienu izpratnē saista ar cilvēka genoma atšifrēšanu un pirmajiem visa genoma asociācijas pētījumiem (GWAS) pēc 2005. gada. Lai gan jau 20. gadsimta pirmajā pusē vairāki izcili ārsti uzsvēra individualizētas un integratīvas ārstēšanas nepieciešamību, lai "katram cilvēkam piemītošie potenciālie dzimumieciskie faktori spētu nodrošināt tālāko izveseļošanās procesu" (Mārtiņš Zīle, 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. Arī šīs grāmatas autori ir izmantojuši personalizētās diabēta terapijas pamatprincipus, apskatot 2. tipa cukura diabēta kā heterogēnas slimību grupas (nevis vienas slimības) ārstēšanu.

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. 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. Agrāk 2. tipa cukura diabēta ārstēšanas vadlīnijās aprakstītās terapijas shēmas vienmēr bijušas balstītas uz mēģinājumu un kļūdu metodi, proti, visiem pacientiem medikamentozo ārstēšanu sāka ar metformīnu, ja tā nebija pietiekami efektīva, tad pievienoja sufonilurīnvielas preparātus, ja arī ar šo kombināciju nesasniedza glikēmijas mērķus, tad pievienoja citus orālos pretdiabēta preparātus (piemēram, tiazolidīndionu vai DPP-4 inhibitoru grupas preparātu) vai arī sāka insulīnterapiju. Arī mūsdienās šo tradicionālo shēmu var lietot tajos gadījumos, ja pacientam nav nopietnu sirds un/vai nieru slimību, īpaši naudas grūtību apstākļos.

Savukārt personalizētas 2. tipa cukura diabēta ārstēšanas vadlīnijas piedāvā visus pacientus sadalīt klīniskās apakšgrupās, proti, pacientiem ar zināmu aterosklerotisku koronāro sirds slimību un pacientiem ar sirds vai nieru mazspēju metformīnam jau pirmajā kārtā pievienojams GLP-1 receptoru agonists, GLP-1/GIP receptoru agonists vai SGLT-2 inhibitors, tieši tā pati taktika piemērojama arī pacientiem ar lieko svaru un aptaukošanos. Savukārt pacientiem ar augstu hipoglikēmiju risku (īpaši gados veciem pacientiem ar diabēta komplikācijām) ieteicams izvēlēties metformīna kombināciju ar DPP-4 inhibitoru, tiazolidīndionu, SGLT-2 inhibitoru vai GLP-1 receptoru agonistu. Dažādu grupu preparātus var kombinēt, vienīgi DPP-4 inhibitoru un GLP-1 receptoru agonistu kombināciju uzskata par bezjēdzīgu, jo tā iedarbojas uz to pašu diabēta patoģenēzes komponentu.

Tomēr personalizētās medicīnas mērķis būs sasniegts tikai tad, kad katra diabēta pacienta individualizētu terapiju varēs izvēlēties, vadoties no fenotipiskiem klīniskajiem un molekulārajiem biomarķieriem un ģenētiskiem polimorfismiem, kas precīzāk raksturo konkrētā diabēta gadījuma patoģenēzes vadošo 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.

Personalizētā 2. tipa cukura diabēta ārstēšanā jāņem vērā arī lokālās veselības aprūpes sistēmas īpatnības un psihosociālie faktori, kas ir atšķirīgi, piemēram, Rīgā un Sēlijas mazpilsētās. Ir zinātniski pierādīti pieci diabēta ārstēšanu ietekmējošie sociālie faktori: sociālekonomiskais statuss (izglītība, ienākumi un nodarbošanās), dzīves un darba apstākļi, kultūras tradīcijas un sabiedriskās normas.

Tāpat arī dažādi psihosociālie faktori ietekmē ārstēšanas mērķu sasniegšanu un pacientu psiholoģisko labklājību. Tādējādi iepriekš minētie faktori (individuālo īpašību neviendabīgums, sociālie faktori un psihoemocionālie faktori) ļoti ietekmē gan diabēta pacienta personalizētu

ārstēšanu, gan sadarbību ar viņa piederīgajiem, gan mēģinājumus integrēt diabēta aprūpi pacientu ikdienas dzīvē.

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.

4.1. AGRĪNI ATKLĀTA 2. TIPA 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]. Agrīni konstatēta 2. tipa CD gadījumā iespējams aizkavēt un ierobežot sirds un asinsvadu slimības attīstību, laikus identificējot arī citus riska faktorus, piemēram, pārtraucot smēķēt, sākot hiperlipidēmijas un/vai arteriālās hipertensijas ārstēšanu.

Lai agrīni atklātu 2. tipa CD, Amerikas Diabēta asociācijas vadlīnijas iesaka veikt tukšas dūšas glikozes līmeņa vai OGTT ar 75 g glikozes vai HbA_{1c} profilaktisku pārbaudi ikvienam iedzīvotājam, sākot no 35 gadu vecuma [2]. Latvijas iedzīvotājiem, ja nav CD riska faktoru, valsts apmaksātu glikozes līmeņa noteikšanu venozo asiņu plazmā tukšā dūšā uzsāk 40 gadu vecumā un turpina reizi trijos gados pēc 45 gadiem [3]. Ja pacienta ĶMI ≥25 kg/m^2 un ir vēl vismaz viens no CD riska faktoriem (skat. 1. tabulu), pārbaudes agrīnai CD diagnostikai jāveic neatkarīgi no pacienta vecuma [2].

1. tabula. Cukura diabēta riska faktori

1. pakāpes radiniekam diagnosticēts CD
Sirds un asinsvadu slimības anamnēzē
Hipertensija (≥130/80 mmHg vai lieto antihipertensīvo terapiju)
ABL holesterīns <0,90 mmol/L un/ vai triglicerīdi >2,82 mmol/L
Policistisko olnīcu sindroms
Mazkustīgs dzīvesveids (<30 min/dienā vai <4 stundām/nedēļā)
Stāvokļi, kas saistāmi ar insulīnrezistenci (piemēram, izteikta aptaukošanās, *acanthosis nigricans*)

Glikēmijas mērķi 2. tipa CD pacientiem

Lielākai daļai pacientu ar 2. tipa CD glikēmijas mērķis ir HbA_{1C} ≤7%. Tomēr agrīni atklāta cukura diabēta gadījumā pacientiem ar prognozējamu ilgu dzīvi, bez nopietnām blakusslimībam, t.s., bez sirds un asinsvadu slimībām, lai samazinātu HNS un retinopātijas risku, glikēmijas mērķis var būt arī zemāks – 6,5%, lai gan vienmēr jāapsver hipoglikēmiju attīstības risks [4, 5].

Nefarmakoloģiskā terapija

Diabēta pacientu apmācība. Pacientiem pēc 2. tipa CD atklāšanas vēlama 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, veicina pacientu līdzdalību diabēta ārstēšanā, samazina stacionēšanas gadījumu skaitu un visu iemeslu mirstības risku [4, 6, 7]. Pacientiem ar 2. tipa CD un lieko svaru (ĶMI ≥25–29,9) vai aptaukošanos (ĶMI ≥30) galvenais mērķis ir individuāli pielāgot uztura rekomendācijas un palielināt fiziskās aktivitātes, lai veicinātu svara redukciju (sīkāku informāciju skat. nodaļā "Uzturs un fiziskās aktivitātes").

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. [8]. Tādēļ laikus saņemta psihologa konsultācija vai psihoterapija var palīdzēt mazināt spriedzi, it īpaši pacientiem ar jau zināmu depresiju.

Farmakoterapija

Farmakoterapija ir jāuzsāk, līdzko diagnosticē 2. tipa CD, vienlaikus nodrošinot strukturētu diabēta pacientu apmācību. 2. tipa CD gadījumā antidiabētiskās terapijas izvēle ir individuāla, un to nosaka: pacienta blakusslimības (piemēram, KVS, HNS vai HSM); klīniskie dati – HbA_{1c} līmenis, ķermeņa svars; iespējamais antidiabētisko medikamentu izraisītais blakņu risks, pacienta izvēle u.c. [4]. Holistiskā, uz pacientu vērstā ārstēšanas pieeja ietver četrus vienlīdz svarīgus pamatprincipus:

- glikēmijas kontrole un uzraudzība;
- svara kontrole un uzraudzība;
- kardiovaskulāro riska faktoru korekcija (piemēram, arteriālās hipertensijas un dislipidēmijas aktīva ārstēšana, smēķēšanas pārtraukšana);
- kardiorenālā protekcija ar antidiabētiskiem medikamentiem.

Medikamentozās terapijas izvēle pacientiem, kam nepieciešama svara kontrole vai kardiorenāla protekcija, apskatīta atsevišķās nodaļās (skat. nodaļas par aptaukošanos, KVS, HNS).

Lielākajai daļai 2. tipa CD pacientu hiperglikēmijas terapijai metformīns joprojām ir pirmās izvēles preparāts, ņemot vērā tā plašo pieejamību, efektivitāti, zemo hipoglikēmiju risku un neitrālo ietekmi uz ķermeņa svaru [4; 9]. Ja metformīna lietošana ir kontrindicēta, jāizvēlas citas antidiabētiskās grupas medikaments, piemēram, SGLT-2 inhibitors, GLP-1 RA, DPP-4 inhibitors, SU, pioglitazons, individuāli izvērtējot iespējamos ieguvumus, terapijas riskus, izmaksas un pieejamību. Gados jaunākiem pacientiem ar 2. tipa CD ir ļoti augsts diabēta komplikāciju risks, tāpēc ieteicami zemāki glikēmijas mērķi un agrīna kombinētās terapijas uzsākšana. Kā pierādīja VERIFY pētījums, agrīni sākta kombinēta terapija ar vildagliptīnu un metformīnu pacientiem ar nesen atklātu cukura diabētu spēja nodrošināt nozīmīgāku un noturīgāku glikēmijas kontroli gan pacientiem vecumā <40 gadiem, gan vecākiem pacientiem nekā metformīna monoterapija [10]. Agrīna kombinēta terapija vai arī medikamenti ar augstu glikēmiju mazinošo efektivitāti jāsāk, ja sākotnējais pacienta HbA_{1c} ir ≥1,5 % virs individuālā mērķa (skat. attēlu 110. lpp. "Ārstēšanas algoritms 2. tipa diabēta pacientiem") [4, 9].

Pacientiem, kuri, lai gan saņem nozīmēto antidiabētisko terapiju, pēc trim mēnešiem nesasniedz mērķa HbA_{1C}, jāapsver ārstēšanai pievienot citas grupas antidiabētisko medikamentu.

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 mēnešiem un nepieciešamības gadījumā jāapsver antidiabētiskās terapijas korekcija vai insulīna uzsākšana [4].

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 šīm pazīmēm [9]:

- pacientam ir hiperglikēmijas simptomi;

- slikta diabēta metabolā kompensācija – HbA_{1C} ≥10%; tukšas dūšas glikēmija ≥16,7 mmol/L;
- nejaušā analīzē glikēmija ≥16,7 mmol/L;
- ketonūrija;
- sākotnēji grūtības diferencēt 1. tipa cukura diabētu no 2. tipa CD.

Pētījumi liecina, ka sākotnēja īslaicīga intensīva insulīna terapija (2–3 nedēļas) nodrošina labāku endogēnā insulīna sekrēciju un uzlabo jutību pret insulīnu, vēlāk ļaujot ilgāk uzturēt labu glikēmijas kontroli, lietojot citus antidiabētiskos medikamentus [11, 12].

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. American Diabetes Association Professional Practice Committee; 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes 2024. Diabetes Care, 1 January 2024; 47 (Supplement_1): S20–S42.
3. Nacionālais Veselības dienests. https://www.vmnvd.gov.lv/lv/cukura-diabeta-savlaiciga-atklasana.
4. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2022: a consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care, 2022; 45: 2753–2786.
5. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Diabetes Canada 2018 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. Can J Diabetes, 2018;42(Suppl 1): S1-S325.
6. American Diabetes Association Professional Practice Committee; 5. Facilitating Positive Health Behaviors and Well-being to Improve Health Outcomes: Standards of Care in Diabetes 2024. Diabetes Care 1 January 2024; 47 (Supplement_1): S77–S110.
7. He X, Li J, Wang B, et al. Diabetes self management education reduces risk of all-cause mortality in type 2 diabetes patients: a systematic review and meta-analysis. Endocrine, 2017;55: 712–731.
8. 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.

9. American Diabetes Association Professional Practice Committee; 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes 2024. Diabetes Care 1 January 2024; 47 (Supplement_1): S158–S178.
10. Chan JCN, Paldanius PM, Mathieu C, Stumvoll M, Matthews DR, Del Prato S. Early combination therapy delayed treatment escalation in newly diagnosed young-onset type 2 diabetes: a subanalysis of the VERIFY study. Diabetes Obes Metab, 2021; 23: 245-251.
11. Ryan EA, Imes S, Wallace C. Short-term intensive insulin therapy in newly diagnosed type 2 diabetes. Diabetes Care, 2004; 27:1028.
12. 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.

4.2. APTAUKOŠANĀS UN 2. TIPA CUKURA DIABĒTS

Lielākajai daļai 2. tipa CD pacientu ir liekais svars vai aptaukošanās (~80%). 2. tipa CD ārstēšanas pamatā ir veselīga dzīvesveida rekomendācijas: veselīgs uzturs, regulāras fiziskās aktivitātes, pietiekams miegs un smēķēšanas pārtraukšana, ja pacients smēķē [1].

Katrā 2. tipa CD pacienta vizītē jāprecizē pacienta svars un regulāri jāveic ĶMI aprēķins: svaru (kg) dalot ar augumu (m)². PVO lieko svaru definē kā ĶMI ≥25 kg/m², aptaukošanos kā ĶMI ≥30 kg/m². Kopš 1980. gada pasaulē ir dubultojies cilvēku skaits ar aptaukošanos.

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

Paaugstināts ĶMI saistās ar šādu slimību riskiem: kardiovaskulārām slimībām (sirds slimībām, insultu), 2. tipa cukura diabētu, skeletomuskulārām slimībām (osteoartrītu), miega apnoju un vēzi (piemēram, ar endometrija, krūts, resnās zarnas vēža risku) [2]. Ar aptaukošanos saistītās slimības ievērojami var pasliktināt dzīves kvalitāti un prognozi.

Vīriešiem 40–59 gadu vecumā, ĶMI paaugstinoties par 1 kg/m², 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 (≥6,1<7,0 mmol/l) un/vai glikozes tolerances izmaiņas 2 stundas pēc OGTT ar 75 g glikozes (≥7,8<11,1 mmol/l)) vai nesen diagnosticētu 2. tipa cukura diabētu uzturs ar samazinātu kaloriju daudzumu un regulāras fiziskās aktivitātes var novērst diabēta attīstību [4]. Pacientiem ir jāizskaidro veselīga uztura pamatprincipi (skat. nodaļu par uzturu). Iespēju robežās ir jāpiedāvā individualizēta medicīniskā uztura terapija. Svarīgi ir samazināt laiku, kas pavadīts sēžot (ik pēc 1 stundas sēdēšanas vēlams piecelties un 5 min veikt fiziskas aktivitātes). Mērķis aktīvām fiziskām aktivitātēm ir vismaz 150 min/nedēļā.

Pacientiem ar 2. tipa CD un aptaukošanos ir raksturīga insulīna rezistence, kad bēta šūnas, lai samazinātu glikozes līmeni, spiestas kompensējoši pastiprināti ražot insulīnu augstā koncentrācijā. Palielinoties ķermeņa svaram un insulīna rezistencei, kompensējošās spējas izsīkst un glikozes līmenis asinīs paaugstinās [6].

Svara kontrole ir viens no svarīgākajiem mērķiem 2. tipa CD ārstēšanā pacientiem ar lieko svaru un aptaukošanos. Svara samazinājuma mērķis 5% gadā lielākajai daļai pacientu ir optimāls, un šādam svara samazinājumam ir gaidāmi klīniskie ieguvumi. Lielāks svara samazinājums (>10% gadā), īpaši 2. tipa CD sākumā, palielina slimības remisijas iespējas [1]. Pacientiem ar 2. tipa CD un aptaukošanos noturīgs svara samazinājums uzlabo glikēmijas kontroli un samazina nepieciešamību pēc antidiabētiskajiem medikamentiem [5].

Ļoti svarīgs faktors diabēta un aptaukošanās ārstēšanā ir ārsta un pacienta komunikācija. Komunikācijai ir jābūt atbalstošai un konstruktīvai. Specifiski, izmērāmi un noteiktā laika periodā sasniedzami izvirzītie mērķi efektīvāk palīdz sasniegt veselīgas uzvedības izmaiņas, salīdzinot ar nespecifiskām rekomendācijām.

Antidiabētiskās terapijas apsvērumi pacientiem ar aptaukošanos

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

GLP-1 RA ir pirmās izvēles medikamenti pacientiem ar 2. tipa CD, kuru galvenais mērķis ir samazināt svaru.

GLP-1 RA ir visizteiktākais glikozes līmeņa, svara un apetīti samazinošais efekts no pašlaik pieejamiem antidiabētiskajiem medikamentiem. Efektīvākais svara samazinājums novērots semaglutīdam zemādas injekcijās, kuram seko citi GLP-1 RA. Jaunākajam duālas darbības medikamentam tirzepatīdam (GIP + GLP-1 RA) novērots vēl izteiktāks efekts uz glikozes līmeņa un svara samazinājumu, salīdzinot ar semaglutīdu 1 mg/nedēļā [1].

Jaunākie pētījumi parāda, ka ar lielākām GLP-1 RA devām var sasniegt labākus glikozes līmeņa un svara samazinājuma rezultātus. Dulaglutīda lielākas devas (3,0 un 4,5 mg nedēļā), salīdzinot ar devu 1,5 mg nedēļā, AWARD-11 pētījumā demonstrēja lielāku HbA_{1c} samazinājumu -1,77% pret 1,54% un svara samazinājumu -4,6 kg pret -3,0 kg pacientiem ar 2. tipa CD, kuriem metformīna monoterapija nebija pietiekami efektīva. SUSTAIN FORTE pētījumā semaglutīds 2,0 mg pret 1,0 mg nedēļā demonstrēja HbA_{1c} samazinājumu -2,1% pret -1,9% un svara samazinājumu -6,4 kg pret 5,6 kg [1].

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

TZD samazina insulīna rezistenci, samazina aknu taukaino hepatozi 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.

SGLT-2 inhibitoru lietošana ir saistīta ar svara samazinājumu (vidēji -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 – pacientiem ar nopietnu aptaukošanos gastrointestinālā trakta operācijas aptaukošanās slimības ārstēšanai pasaulē kļūst arvien populārākas. 2. tipa CD pacientiem bariatriskā ķirurģija ir ārstēšanas izvēles metode, ja ĶMI ≥40 kg/m² vai gadījumos, kad ĶMI ≥35–39,9 kg/m² un cukura diabētu neizdodas labi kontrolēt ar dzīvesveida korekciju un medikamentiem, ja pacientam ir blakusslimības, kuras saistītas ar aptaukošanos, kas pacientu invalidizē un būtiski pasliktina viņa dzīves kvalitāti [9, 10]. 2. tipa CD kompensācija bieži pēc šīm operācijām uzlabojas, daļa pacientu var pārtraukt antidiabētiskos medikamentus vai arī samazināt medikamentu devas un skaitu [8]. SOS pētījumā 2. tipa CD pacientiem pēc bariatriskās ķirurģijas 72% CD remisija bija divus gadus, 36% CD remisija bija 10 gadus [11]. ASV veiktā pētījumā triju 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 gadījumā [9].

Literatūra

1. Davies M.J. et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. Consensus report by American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia 2022; 65:1925-1966.
2. www.who.int/health-topics/obesity#tab=tab_1
3. 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
4. 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.
5. Obesity Management for the Treatment of Type 2 Diabetes. Diabetes Care 2016;39 (Suppl. 1):S47-S51. DOI:2337/dc16-S009
6. Steven E.K et al. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes perspectives on the past, present, and future. Lancet 2014; 383:1068-83.
7. Scheen A.J., Luc F Van Gaal. Combating the dual burden: therapeutic targeting of common pathways in obesity and type 2 diabetes. Lancet Diabetes Enocrinol 2014;2:911-22.
8. Davies M.J. et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018: A Consensus Report by the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care, 2018,41(12):2669–2701. https://doi.org/10.2337/dci18-0033
9. NICE guideline. Obesity: identification, assessment and management (2014). www.nice.org.uk/guidance/cg189
10. 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
11. Sjöstrom L. et al. Swedish Obese Subjects Study. NEJM 2004;351:2683-2693.
12. Inge T.H. et al. Weight Loss and Health Status 3 Years after Bariatric Surgery in Adolescents. NEJM, 2016. Vol.374, No 2:113.

4.3. HIPOGLIKĒMIJAS PACIENTIEM AR 2. TIPA CUKURA DIABĒTU

Hipoglikēmija ir viens no biežāk sastopamajiem cukura diabēta ārstēšanas sarežģījumiem, tāpēc katrā pacienta vizītē ārstam jāizvērtē to esamība un iespējamais risks. Patoģenētiski hipoglikēmija 2. tipa CD gadījumā parasti ir saistīta ar kompleksu terapijas stratēģiju, kas ietver SU vai insulīna terapiju. Pacientiem ar izteiktu insulīna rezistenci, sākot intensīvas dzīvesveida izmaiņas, var novērot reaktīvas hipoglikēmijas (hipoglikēmijas simptomi pie relatīvi normālas glikēmijas). Hipoglikēmiju biežums un to smaguma pakāpe pasliktina diabēta pacientu dzīves kvalitāti un var veicināt bailes no turpmākām hipoglikēmiju epizodēm. Hipoglikēmijas var mazināt pacienta motivāciju sasniegt glikēmijas mērķa rādītājus, tā pasliktinot diabēta kompensāciju, un palielināt kardiovaskulāro un neiroloģisko sarežģījumu risku.

Epidemioloģija

2. tipa CD pacientiem hipoglikēmijas ir ievērojami retāk nekā pacientiem ar 1. tipa CD [1, 2]. Tomēr tiem pacientiem, kas 2. tipa CD ārstēšanā lieto insulīnu, sulfonilurīnvielas vai meglitinīdu grupas medikamentus, smagas hipoglikēmijas iespējamas biežāk nekā pacientiem, kas terapijā lieto citus injicējamos vai orālos medikamentus [3]. Randomizētos, kontrolētos pētījumos smagu hipoglikēmiju incidence variē no 0,7 līdz 12 uz 100 persongadiem atkarībā no antidiabētiskās terapijas veida. 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 klīnisks sindroms. Ar hipoglikēmiju saprot glikozes līmeni asinīs <3,9 mmol/L [4]. Tā var būt gan simptomātiska, gan asimptomātiska. 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 [5].

Sākotnējie hipoglikēmijas simptomi parasti ir adrenerģiskie jeb autonomie, kam seko neiroglikopēnijas simptomi (skat. 1. tabulu).

1. tabula. Hipoglikēmijas simptomi un klīniskā aina

Adrenerģiskie jeb autonomie simptomi	Neiroglikopēnijas simptomi
Trīce	Koncentrēšanās grūtības
Tahikardija	Apjukums
Svīšana	Muskuļu vājums
Nemiers	Miegainība
Izsalkums	Redzes izmaiņas
Slikta dūša	Galvassāpes
	Krampji
	Bezsamaņa

Savukārt pacientiem ar traucētu kontrinsulāro hormonu reakciju un hipoglikēmiju nejušanu samazināta glikozes līmeņa gadījumā var nebūt brīdinošu adrenerģisku simptomu pirms neiroglikopēnijas simptomiem.

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

Hipoglikēmijas smaguma pakāpi nosaka atkarībā no tās klīniskās ainas un glikozes līmeņa asinīs.

2. tabula. Hipoglikēmijas smaguma pakāpes [6]

1. pakāpe	2. pakāpe	3. pakāpe
Viegla hipoglikēmija	Vidēji smaga hipoglikēmija	Smaga hipoglikēmija
Glikozes līmenis samazināts (bieži <3,9 mmol/L un ≥3,0 mmol/L)	Glikozes līmenis samazināts (bieži <3 mmol/L)	Glikozes līmenis parasti ir ievērojami zem 3 mmol/L
Raksturīgi autonomie simptomi	Raksturīgi autonomie un neiroglikopēnijas simptomi	Galvenokārt neiroglikopēnijas simptomi ar apziņas traucējumiem
CD pacienti paši hipoglikēmiju spēj novērst	Pārsvarā CD pacienti paši hipoglikēmiju spēj novērst	CD pacientiem nepieciešama citu cilvēku palīdzība hipoglikēmijas novēršanai

Ja hipoglikēmiju neārstē un glikozes līmenis turpina pazemināties, var attīstīties hipoglikēmiska koma un nāve. 2. tipa CD pacientiem, kuriem ir pierādīta aterosklerotiska kardiovaskulāra slimība vai ir augsts kardiovaskulārais risks, 3. pakāpes jeb smagas hipoglikēmijas paaugstina mirstības risku, tostarp veicina dzīvībai bīstamu aritmiju attīstību [7].

Hipoglikēmiju risks

Klīniskajā praksē ir svarīgi laikus atpazīt 2. tipa CD pacientus ar augstu hipoglikēmiju risku. Pacienta hipoglikēmijas riska novērtējums ietver ne tikai klīniskos datus, bet arī informāciju par pacienta sociālajiem un ekonomiskajiem apstākļiem (3. tabula).

3. tabula. Hipoglikēmijas riska faktori pacientiem ar sulfonilurīnvielas preparātu vai insulīna terapiju [4, 8]

Riska faktors
Iepriekš bijušas 2. vai 3. pakāpes hipoglikēmijas anamnēzē
Aktuālais HbA_{1c} zem 6,5% (saņemot kompleksu terapiju)
Hipoglikēmiju nejušana
Ilgstoša, īpaši – intensificēta insulīna terapija
Autonoma neiropātija
Hroniska nieru slimība
Zemāks sociāli ekonomiskais stāvoklis, nepietiekams uzturs
Zema veselībpratība
Grūtniecība
Gados vecāki pacienti (īpaši ≥75 g.v.) ar trauslu veselību
Kognitīvais deficīts vai demence
Alkohola lietošana

Hipoglikēmiju diagnostika

Lai diagnosticētu hipoglikēmiju, glikozes līmeni nosaka 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 krampju, bezsamaņu, komatozo stāvokļu ātra diferenciāldiagnostika ir nozīmīga. Jāatceras,

ka šajos gadījumos asins paraugi obligāti jānosūta arī uz laboratoriju hipoglikēmijas diagnozes apstiprināšanai.

Pierādīts, ka 2. tipa CD pacientiem ar augstu hipoglikēmiju risku, kas ārstēšanā saņem insulīna terapiju, nepārtrauktās glikozes monitorēšanas (*Continuous Glucose Monitoring* – CGM) sistēmu lietošana samazina hipoglikēmju biežumu [9, 10]. Lai samazinātu asimptomātisku nakts hipoglikēmiju risku, pacienti, kas lieto insulīnterapiju, var periodiski izmantot CGM, lai izvērtētu glikozes līmeņa svārstības nakts laikā.

Hipoglikēmiju saistība ar sulfonilurīnvielas un glinīdu grupas medikmentu lietošanu

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, kas ārstēšanā lieto insulīna preparātus [11]. Hipoglikēmija saistīta ar nopietnām un akūtām klīniskām situācijām, īpaši gados vecākiem CD pacientiem ar hronisku nieru slimību.

Hipoglikēmiju risks, lietojot gliklazīda ilgstošās darbības tabletes monoterapijā vai kombinētā terapijā, salīdzinot ar citiem SU, ir neliels, ko atspoguļo ADVANCE pētījums [12]. Lai gan metformīns, TZD, DPP-4 inhibitori, GLP-1 receptoru agonisti, duālie GLP-1 un GIP receptoru analogi, SGLT-2 inhibitori monoterapijā hipoglikēmiju neizraisa, tomēr kombinētā terapijā šie medikamenti kopā ar insulīnpreparātiem vai SU un glinīdu grupas medikamentiem palielina hipoglikēmiju risku.

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, kas ārstēšanā sāk lietot insulīna preparātus vai insulīna sekrēciju veicinošus medikamentus, 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, veicot intensīvu fizisko slodzi, badošanās, gavēņa un ramadāna laikā.

Hipoglikēmiju saistība ar insulīna preparātu lietošanu

Visi CD pacienti, kas sāk insulīna terapiju, vai pacienti, kas 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 naktīs, jāapsver nepieciešamība pāriet uz insulīna terapiju ar ilgstošas darbības insulīna analogiem (piemēram, glargīna insulīns, glargīns 300 DV/ml, detemira, degludeka insulīns), ja ir izslēgti citi hipoglikēmiju izraisoši iemesli.

Izmantojot intensificēto insulīna terapiju, var panākt labāku CD metabolo 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. Īpaši svarīgi ir identificēt CD pacientus ar smagu hipoglikēmiju risku, t.i., pacientus ar:

- autonomu diabētisku neiropātiju;
- hipoglikēmiju nejušanas jeb neatpazīšanas sindromu;
- anamnēzē 3. pakāpes un/vai atkārtotām hipoglikēmijām;
- CD pacienti ar relatīvi zemu HbA_{1c} (piemēram, HbA_{1c} <6%).

Hipoglikēmiju riska samazināšanai nepieciešama periodiska glikēmijas paškontrole naktīs un/vai uzkoda pirms naktsmiera, uzņemot 12–15 g ogļhidrātu ar zemu glikēmisko indeksu un/vai ar olbaltumvielām bagātas uzkodas.

Hipoglikēmiju ārstēšana

Hipoglikēmijas ārstēšana ietver:

- glikozes līmeņa noteikšanu (ja tā nav pieejama, bet ir hipoglikēmijai atbilstoši simptomi, rīcība kā ārstējot hipoglikēmiju);
- 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, kas 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 metabolo kompensāciju, ja glikēmija diennakts laikā kādā brīdī nepietuvojas glikozes līmeņa normas apakšējai robežai vai pat nedaudz zem tās.

1. un 2. pakāpes (vieglu un vidēji smagu) hipoglikēmiju gadījumos jāpārtrauc sāktās fiziskās aktivitātes un jāuzņem ap 15 g viegli asimilējamo ogļhidrātu (skat. 4. tabulu).

4. tabula. Piemēri 15 g viegli asimilējamo ogļhidrātu uzņemšanai [8]

15 g glikozes tablešu (aptuveni 3 glikozes tabletes)
15 ml (3 tējkarotes) vai 3 paciņas cukura, izšķīdinot ūdenī
5 cukura graudi
150 ml augļu sulas vai saldināta dzēriena
15 ml (2 tējkarotes) medus

Pacients jābrīdina, ka hipoglikēmijas novēršanai nav nepieciešama pārāk liela ogļhidrātu deva, jo tādā gadījumā, iespējams, sekos pārmērīga glikēmijas paaugstināšanās un svara pieaugums ilgtermiņā. Pēc 15 g ogļhidrātu uzņemšanas miera stāvoklī jānogaida apmēram 15 min un jānosaka glikozes līmenis. Ja glikēmija ir <4,0 mmol/L, atkārtoti jāuzņem 15 g ogļhidrātu [4, 8].

Pētījumi pierāda, ka CD pacientiem ar ķermeņa svaru 75 kg tukšā dūšā 15 g glikozes uzņemšana 20 min laikā paaugstina glikēmiju par 2,1 mmol/L. Pat ja hipoglikēmija ir novērsta (sevišķi, ja to izraisījusi pārlieku liela ilgstošas darbības insulīna vai insulīna analoga deva), vēlama ārpuskārtas uzkoda ar aptuveni 12–15 g salikto ogļhidrātu vai jāietur nākamā plānotā ēdienreize [8]. Tas nepieciešams, jo hipoglikēmijas novēršanai uzņemto ātri asimilējamo ogļhidrātu ietekme var būt īslaicīga un hipoglikēmija var atkārtoties.

3. pakāpes (smaga) hipoglikēmija var apdraudēt gan paša CD pacienta, gan arī apkārtējo cilvēku dzīvību un veselību, ja pacienti hipoglikēmijas laikā veic noteiktas darbības vai atrodas īpašos apstākļos, piemēram, vada transporta līdzekli, apkalpo mehāniskos līdzekļus, strādā lielā augstumā. Smagas pakāpes hipoglikēmiju gadījumos neiroglikopēnijas rezultātā pacients nespēj uzņemt ogļhidrātus vai ir bezsamaņā, ir nepieciešama līdzcilvēku palīdzība, piemēram, ievadot 1 mg glikagona muskulī vai zemādā [4, 8]. Pētījumi pierāda, ka 1 mg glikagona ievade muskulī vai zemādā paaugstina glikēmiju 60 min laikā no sākotnējā glikēmijas līmeņa 3,0 mmol/L līdz 12,0 mmol/L [13]. Ja pēc glikagona ievadīšanas CD pacienti atgūst samaņu, nekavējoties papildus jāuzņem ogļhidrāti, jāplāno ēdienreize vai uzkoda.

Ja glikagons nav pieejams vai ar tā ievadi nav izdevies novērst hipoglikēmiju un tā ieilgst, nekavējoties jāizsauc neatliekamā medicīniskā

palīdzība un 1–3 min laikā vēnā jāievada 40–80 ml (nepieciešamības gadījumā – vairāk) 40% glikozes šķīduma. Pacients jāhospitalizē.

Ja CD pacientam ir augsts smagu hipoglikēmiju risks, tad viņa radinieki un/vai līdzcilvēki noteikti jāapmāca ievadīt glikagonu.

Jāatceras, ka glikagons kontrindicēts CD pacientiem ar feohromocitomu. Tas nav efektīvs alkohola izraisītas hipoglikēmijas gadījumā, kā arī pēc ilgstošas fiziskās slodzes vai badošanās izraisītas hipoglikēmijas novēršanai.

Hipoglikēmiju ārstēšana pacientiem, kuri lieto sulfonilurīnvielas vai glinīdu grupas medikamentus

1. un 2. pakāpes hipoglikēmiju novērš tāpat kā tiem pacientiem, kas ārstēšanā lieto insulīna preparātus. Pēc 2. pakāpes hipoglikēmijas novēršanas jāizvērtē tās iemesli un jāpārskata terapija.

3. 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 divām stundām, 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, esošās blakusslimības, CD sarežģījumi un līdzšinējā antidiabētiskā terapija.

Hipoglikēmiju profilakse

Sākot terapiju ar insulīnu, SU vai glinīdiem, ikviens pacients un/vai viņa piederīgie jāapmāca izvērtēt hipoglikēmijas riska faktorus un atpazīt hipoglikēmijas simptomus, kā arī jāinformē par pareizu rīcību tās gadījumā. Vislabāk to veikt kompleksas diabēta pacienta apmācības ietvaros, kas ietver arī informāciju par uztura plānošanu, fiziskām aktivitātēm un

glikēmijas paškontroli. Tieši regulāra glikēmijas paškontrole ir svarīga hipoglikēmiju profilaksei. Pacientiem ar augstu hipoglikēmiju risku un izteikti variablu glikēmiju, kas ārstēšanā saņem insulīna terapiju, var apsvērt nepārtrauktās glikozes monitorēšanas (*Continuous Glucose Monitoring* – CGM) sistēmu lietošanu.

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.

Literatūra

1. 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 insulintreated type 2 diabetes: a population-based study. Diabetic Medicine, 2005; 22: 749–755.
2. 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.
3. Frier BM. Hypoglycaemia in diabetes mellitus: epidemiology and clinical implications. Nat Rev Endocrinol., 2014 Dec;10(12):711-22..
4. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes-2024. Diabetes Care, 2024 Jan 1;47(Suppl 1):S158-S178.
5. Hepburn DA, Deary IJ, MacLeod KM, Frier BM. Structural equation modeling of symptoms, awareness and fear of hypoglycemia, and personality in patients with insulin-treated diabetes. Diabetes Care, 1994;17:1273–1280.
6. International Hypoglycaemia Study Group. Glucose concentrations of less than 3,0 mmol/L (54 mg/dL) should be reported in clinical trials: A joint position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care, 2017;40:155-157.
7. Stahn A, Pistrosch F, Ganz X, et al. Relationship between hypoglycemic episodes and ventricular arrhythmias in patients with type 2 diabetes and cardiovascular diseases: Silent hypoglycemias and silent arrhythmias. Diabetes Care, 2014;37:516–20.
8. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee; Yale JF, Paty B, Senior PA. Hypoglycemia. Can J Diabetes, 2018 Apr;42 Suppl 1:S104-S108.
9. Haak T, Hanaire H, Ajjan R, Hermanns N, Riveline JP, Rayman G. Flash Glucose-Sensing Technology as a Replacement for Blood Glucose Monitoring for the Management of

Insulin-Treated Type 2 Diabetes: a Multicenter, Open-Label Randomized Controlled Trial. Diabetes Ther., 2017 Feb;8(1):55-73.

10. Bergenstal RM, Mullen DM, Strock E, Johnson ML, Xi M. Randomized comparison of self-monitored blood glucose (BGM) versus continuous glucose monitoring (CGM) data to optimize glucose control in type 2 diabetes. J Diabetes Complications, 2022;36:108106.
11. 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.
12. ADVANCE Collaborative Group; Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Liu L, Mancia G, Mogensen CE, Pan C, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Bompoint S, de Galan BE, Joshi R, Travert F. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med., 2008 Jun 12;358(24):2560-72.
13. Cryer PE, Fisher JN, Shamoon H. Hypoglycemia. Diabetes Care, 1994 Jul;17(7):734-55.

4.4. 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] Viens no galvenajiem nāves iemesliem no hroniskas nieru slimības (HNS) ir cukura diabēts. Diabētiskā nefropātija sākuma stadijās ir asimptomātiska, tāpēc nereti netiek laikus atklāta un ārstēta. Lai laikus atklātu HNS, 2. tipa CD diagnostikas brīdī jānosaka gan albuminūrija, gan GFĀ (GFĀ aprēķināšanu skat. 2. pielikumā).

GFĀ noteikšana ir svarīga arī tādēļ, lai mazinātu medikamentu nozīmēšanas kļūdas un izvairītos no iespējamiem blakusefektiem.

Hroniskas nieru slimības klasifikācija balstīta uz trim galvenajiem vērtēšanas kritērijiem: iemesls, kas izraisījis HNS, GFĀ pakāpe, albuminūrijas pakāpe.

1. tabula. HNS stadijas, GFĀ un albuminūrijas kontroles biežums atkarībā no HNS stadijas [2]

				Albuminūrijas pakāpe Raksturojums un izteiktība		
				A1	A2	A3
				Normāla vai viegli paaugstināta	Vidēji paaugstināta	Nopietni paaugstināta
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30–299 mg/g 3–29 mg/mmol	≥300 mg/g ≥30 mg/mmol
GFĀ pakāpes (ml/min/1,73m²) Raksturojums un pakāpe	1	Normāls vai paaugstināts	≥90	Skrīnings 1	Ārstēt 1	Ārstēt 3
	2	Viegli samazināts	60–89	Skrīnings 1	Ārstēt 1	Ārstēt 3
	3a	Viegli līdz vidēji samazināts	45–59	Ārstēt 1	Ārstēt 2	Ārstēt 3
	3b	Vidēji izteikti vai nopietni samazināts	30–44	Ārstēt 2	Ārstēt 3	Ārstēt 3
	4	Nopietni samazināts	15–29	Ārstēt 3	Ārstēt 3	Ārstēt 4+
	5	Nieru mazspēja	<15	Ārstēt 4+	Ārstēt 4+	Ārstēt 4+

Albuminūrijas un GFĀ attiecības tabulā norāda uz HNS progresēšanas risku, ko atspoguļo krāsas. Zaļā krāsa – zems risks, ja nav citu faktoru, kas norādītu uz nieru slimību, nav HNS. Dzeltenā krāsa – nedaudz paaugstināts risks. Oranžā krāsa – augsts risks. Sarkanā un izteikti sarkanā krāsa – ļoti augsts risks. Skaitlis krāsainajā ailītē norāda rekomendēto kontroles biežumu gadā.

Medikamenti, kas no organisma izdalās caur nierēm, HNS gadījumā var akumulēties, un tāpēc medikamentu devas jāpielāgo atbilstoši nieru funkcijai.

Metformīns

Metformīns (MF) ir izmantojams 2. tipa CD terapijā pacientiem ar HNS un GFĀ ≥30 ml/min/1,73 m^2. MF ir efektīvs antidiabētiskais medikaments ar zemu hipoglikēmiju risku, potenciāli labvēlīgu ietekmi uz svaru un kardiovaskulāro risku. MF nav pierādījumu par nefroprotekciju. 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 jāpielāgo nieru funkcijai. MF terapijas laikā visiem pacientiem ir jākontrolē nieru funkcija, nosakot GFĀ. Pacientiem ar GFĀ 59–45 ml/min jāapsver MF devas mazināšana, ja blakusslimību dēļ iespējama hipoksija vai hipoperfūzija. Savukārt, ja GFĀ ir 44–30 ml/min, ieteicams lietot ne vairāk kā pusi no metformīna vidējās terapeitiskas devas. GFĀ turpmāk jākontrolē ik pēc 3–6 mēnešiem. Ja GFĀ <30 ml/min/1,73 m^2, tad MF lietošana jāpārtrauc [3]. 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 uzsāk tikai pēc nieru funkcijas normalizācijas [4].

SGLT-2 inhibitori

SGLT-2 inhibitori ir pirmās izvēles medikamenti pacientiem ar 2. tipa CD un HNS, jo randomizētos klīniskos pētījumos SGLT-2i lietošana demonstrē nozīmīgu HNS progresēšanas samazinājumu, tostarp SGLT-2i samazina smagus nieru slimības iznākumus – hronisku dialīzi un nieru transplantāciju. SGLT-2i rekomendējami pacientiem ar 2. tipa CD, HNS un GFĀ ≥20 ml/min/1,73 m^2.

Divi lieli randomizēti klīniskie pētījumi EMPA-KIDNEY un DAPA-CKD demonstrē nozīmīgu nieru slimības progresēšanas samazinājumu, lietojot SGLT-2i. Metaanalīze, kurā iekļauti šie divi pētījumi un vēl 11 citi pētījumi (kopā ar vairāk nekā 90 000 randomizētu dalībnieku), salīdzinot ar placebo, demonstrē, ka, lietojot SGLT-2i, par 37% samazinās nieru slimības progresēšanas risks, par 23% samazinās akūta nieru bojājuma risks neatkarīgi no diabēta stāvokļa.

SGLT-2i pozitīvie ieguvumi, mazinot kombinētos kardiovaskulāros notikumus, kardiovaskulāro nāvi vai hronisku sirds mazspēju, kā arī kombinētos nieru iznākumus (nieru funkcijas samazināšanos, nieru slimību progresēšanu gala stadijās vai nāvi nieru slimības dēļ), nav nozīmīgi atšķirīgi pacientiem ar dažādu GFĀ.

SGLT-2i sākšanu ieteicams atlikt vai īslaicīgi lietošanu pārtraukt, ja pacientam ir paredzama ilgstošāka badošanās, ķirurģiskas operācijas vai ir cita kritiska slimība (šādās situācijās ir augsts ketoacidozes risks). [3]

GLP-1 RA

Pacientiem ar 2. tipa CD un HNS, kuri nesasniedz individualizētus glikēmijas mērķus, lai gan terapijā saņem SGLT-2i un metformīnu, vai kuri nevar lietot šos medikamentus, terapijā izmantojami ilgstošas darbības GLP-1 RA. GLP-1 RA ir dodama priekšroka, salīdzinot ar insulīna terapiju. Izvēles medikamenti ir GLP-1 RA ar pierādītiem kardiovaskulāriem ieguvumiem – dulaglutīds, liraglutīts, semaglutīds. Kardiovaskulārās drošības pētījumi norāda, ka, terapijā izmantojot dulagutīdu, liraglutīdu un semaglutīdu, kombinētie nieru gala iznākumi (no jauna atklāta makroalbuminūrija, nieru

funkcijas pasliktināšanās, nieru slimības progresēšana gala stadijās un nieru nāve) samazinās par 15–36% [5].

Pacientiem ar 2. tipa CD un HNS pētījumā FLOW semaglutīda terapija 1,0 mg nedēļā 3,4 gadu periodā statistiski ticami par 24% samazināja kombinētos nieru iznākumus (dialīzi, transplantāciju vai GFĀ samazināšanos <15 ml/min/1,73 m^2). Lietojot semaglutīdu, GFĀ samazināšanās notika lēnāk, salīdzinot ar placebo grupu, par 18% zemāks bija lielo kardiovaskulāro notikumu risks un par 20% zemāks jebkura iemesla nāves risks. [6]

2. tabula. GLP-1 RA devas pielāgošana atkarībā no HNS stadijas [3; 10; 11]

Medikaments	Komercnosaukums	Devas	Ievadīšana	Eliminācijas pusperiods	Devas pielāgošana atkarībā no GFĀ (ml/min/1,73 m^2)
Injicējamie GLP-1 RA					
Liraglutīds	*Victoza*	0,6; 1,2; 1,8 mg	1 x dienā s/c	~13 h	Deva nav jāpielāgo, nerekomendē, ja GFĀ<15
Dulaglutīds	*Trulicity*	1,5 mg	1 x nedēļā s/c	~5 dienas	Deva nav jāpielāgo, nerekomendē, ja GFĀ<15
Semaglutīds	*Ozempic*	0,25; 0,5; 1,0 mg	1 x nedēļā	~1 nedēļa	Deva nav jāpielāgo, ierobežoti dati smagas HNS gadījumos
Duālas darbības inkretīnu receptoru agonisti (GLP-1 RA + GIP)					
Tirzepatīds	*Mounjaro*	2,5; 5; 7,5; 10; 12,5; 15 mg	1 x nedēļā	~5 dienas	Deva nav jāpielāgo, ierobežoti dati smagas HNS gadījumos
Orālie GLP-1 RA					
Semaglutīds	*Rybelsus*	3; 7; 14 mg	1 x dienā p.o.		Deva nav jāpielāgo
GLP-1 RA fiksētās kombinācijas ar insulīnu					
Liksizenatīds+ glargīns	*Suliqua*	20 µg/40 DV; 20 µg/60 DV	1 x dienā s/c	~3 h	Monitorēt pacientus ar GFĀ 15–30, nerekomendē, ja GFĀ <15
Liraglutīds+ degludeks	*Xultophy*	1,8 mg/50 DV	1 x dienā s/c	~13 h	Nerekomendē, ja GFĀ<15; nav pētījumu par smagu nieru mazspēju

Sulfonilurīnvielas grupas medikamenti

SU grupas medikamenti metabolizējas aknās, tos nedrīkst lietot pacientiem ar nopietnu aknu mazspēju. Pacientiem ar HNS, ja tiek nozīmēti SU grupas medikamenti, regulāri nepieciešams kontrolēt nieru funkciju un izvēlēties

medikamentus, kuru metabolizāciju pēc iespējas mazāk ietekmē nieru funkcija. SU grupas medikamentu lietošana pacientiem ar HNS paaugstina hipoglikēmiju risku, tāpēc tie jālieto piesardzīgi un pēc iespējas mazākā devā.

3. tabula. Sulfonilurīnvielas grupas medikamentu raksturojums [7]

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

Meglitinīdi

Meglitinīdu eliminācija galvenokārt notiek aknās. Repaglinīds metabolizējas aknās inaktīvās substancēs un izvadās ar žulti, tā izvadi neietekmē nieru funkcijas traucējumi. Repaglininīda reizes deva ir 0,5–4 mg, ko parasti lieto 3 reizes dienā pirms galvenajām ēdienreizēm, medikamenta eliminācijas pusperiods ir 1 stunda. Cukura diabēta pacientiem ar hronisku nieru mazspēju pieaug jutība pret insulīnu, un tāpēc šādiem pacientiem medikamenta devas augšuptitrācija jāveic uzmanīgāk [8].

Tiazolidīndioni

Tiazolidīndions – pioglitazons metabolizējas aknās, galvenokārt caur citohromu P4502C8, identificēti seši aktīvi metabolīti, kas eliminējas 55% fēcēs, 45% urīnā. Pioglitazona deva pacientiem ar HNS nav jāpielāgo (kreatinīna klīrenss >4 ml/min/1,73 m^2). Nav informācijas par lietošanu dialīzes pacientiem, tāpēc šiem pacientiem pioglitazonu nelieto [9].

DPP-4i

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

4. tabula. DPP-4i devu pielāgošana pacientiem ar HNS [10]

Medikaments, pieejamās devas vienā tabletē [10]	Izdales veids no organisma	Devas pielāgošanas rekomendācijas atkarībā no GFĀ (ml/min/1,73 m²)		
Alogliptīns 12,5; 25 mg	Nieru 60–70%	>50 līdz ≤80 deva nav jāpielāgo	≥30 līdz ≤50 lietot pusi devas (12,5 mg 1 x dienā)	<30 lietot ceturtdaļdevu (6,25 mg 1 x dienā)
Linagliptīns 5 mg	Aknu un žultsceļu, tikai 5% nieru	Deva nav jāpielāgo		
Saksagliptīns 5 mg	Nieru 75% (29% neizmainīts, 21–51% metabolīts)	≥45 deva nav jāpielāgo	<45 lietot pusi devas (2,5 mg 1 x dienā)	
Sitagliptīns 50; 100 mg	Nieru 87% (79% neizmainītā veidā), 13% ar fēcēm	≥45 deva nav jāpielāgo	≥30<45 lietot pusi devas (50 mg 1 x dienā)	<30 lietot ceturtdaļdevu (25 mg 1 x dienā)
Vildagliptīns 50 mg	Nieru 85% (22% neizmainīts, 55% metabolīts), 15% ar fēcēm	≥50 deva nav jāpielāgo	<50 lietot pusi devas (50 mg 1 x dienā)	

Insulīns

HNS palēnina insulīna degradāciju, un līdz ar to pieaug hipoglikēmiju risks. 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. Ilgstošas darbības insulīna analogiem ir zemāks nakts hipoglikēmiju risks, tāpēc tiem dodama priekšroka, salīdzinot ar vidēji ilgas darbības insulīnu (NPH).

2. tipa CD kompensācijas mērķi pacientiem ar HNS

Galvenie nosacījumi, lai 2. tipa CD pacientam neprogresētu diabētiska nefropātija, ir laba CD metabolā kompensācija un arteriālās hipertensijas kontrole [12; 13]. Lai novērstu CD vēlīnās komplikācijas, HbA_{1c} mērķis kopumā sasniedzams <7% (<53 mmol/mol), tomēr jāņem vērā, ka mērķis ir nosakāms individuāli atkarībā no HNS stadijas un citiem faktoriem (skat. 5. tabulu). Ja droši tiek sasniegts HbA_{1c} mērķis <6,5%, tas samazina HNS un albuminūrijas rašanās un progresēšanas risku. HbA_{1c} jākontrolē 2 x

gadā vai 4 x gadā, ja mērķis nav sasniegts vai tiek mainīta antidiabētiskā terapija. Jāņem vērā, ka HbA_{1c} precizitāte samazinās HNS IV–V gadījumos un pacientiem ar dialīzi, jo šo rādītāju ietekmē anēmija, transfūzijas, eritropoetīnu terapija un dzelzs preparātu lietošana.

Ja pacienti saņem medikamentus, kam ir paaugstināts hipoglikēmiju risks (piemēram, SU grupas medikamentus, meglitinīdus, insulīnu), tad jānodrošina regulāra glikozes līmeņa paškontrole ar glikometru, kā arī pacienti jāapmāca, kā rīkoties hipoglikēmijas gadījumā [3]. Var rekomendēt lietot nepartrauktās glikozes monitorēšanas sistēmu. (Skat. 7. nodaļu)

5. tabula. Individualizēti HbA_{1c} mērķi pacientiem ar 2. tipa CD un HNS [3]

<6,5%	HbA_{1c}	<8%
HNS I	Nieru slimības pakāpe	HNS V
Nav/maznozīmīgas	Mikrovaskulārās komplikācijas	Ir/nopietnas
Dažas/maz	Blakusslimības	Daudz
Garš	Paredzamais dzīves ilgums	Īss
Ir	Hipoglikēmiju sajušana	Traucēta
Pieejami	Resursi hipoglikēmiju novēršanai	Nepietiekami
Zems	Terapijas veids, ar kuru iespējams hipoglikēmiju risks	Augsts

Literatūra

1. Larsen P.R. et al. Williams Textbook of Endocrinology. Saunders an Imprint of Elsevier Science 2003, 1537–1540.
2. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kindney Diseases. Kidney Int 2024, Vol 105, issue 45. www.kidney-internatonal.org
3. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kindney Diseases. Kidney Int 2022, Vol 102, issue 22. www.kidney-internatonal.org
4. Turner H.E., Wass J.A.H. Oxford Handbook of Endocrinology and Diabetes. Oxford University Press 2009, 756–764.
5. Solini A., Tricio D., Del Prato S. Incretins and cardiovascular disease: to the heart of type 2 diabetes? Diabetologia 2023. Oct;66(10):1820–1831. doi: 10.1007/s00125-023-05973-w.
6. Perkovic V. et al. Effects of Semaglutide on Chronic Kidney Disease in Patients with Type 2 Diabetes. NEJM 2024; DOI:10.1056/NEJM oa2403347
7. Pickup J.C., Williams G. Textbook of Diabetes. Blackwell Publishing 2005.
8. Inkster B. et al. Drug-induced hypoglycaemia in type 2 diabetes. Informa UK 2012.
9. Duncan R., Coleman J.R., Aronson J. Oxford Handbook of Practical Drug Therapy. Oxford University Press 2011, 464–477.

10. Medikamentu instrukcijas. http://www.ema.europa.eu
11. Kompensējamo zāļu saraksts. SIA Medikamentu informācijas centrs. 2024.g. aprīlis.
12. Holman R.R. et al. 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes. NEJM 2008; 359:1577–1589.
13. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. NEJM 2008; 358:2560–2572.

4.5. HRONISKA AKNU SLIMĪBA UN 2. TIPA CUKURA DIABĒTS

2. tipa CD gadījumā novēro paaugstinātu hroniskas aknu slimības (HAS) risku [1]. No otras puses, dažas aknu slimības predisponē indivīdu 2. tipa cukura diabētam. Piemēram, 2. tipa CD risks ir paaugstināts ar hronisku C hepatītu slimojošām personām [2]. 2. tipa CD gadījumā insulīna rezistence un metabolais sindroms veicina ar metabolisko disfunkciju saistītās steatotisko aknu slimības (MASLD) attīstību (iepriekš lietots termins – nealkohola taukaino aknu slimība). MASLD ir pārmērīga triglicerīdu uzkrāšanās aknās indivīdam ar vismaz vienu kardiometabolo riska faktoru (skat. 1. tabulu). [3]

1. tabula. Kardiometabolie riska faktori MASLD definīcijā

Kardiometabolais riska faktors	Pieaugušo kritērijs
Liekais svars vai aptaukošanās	Ķermeņa masas indekss ≥25 kg/m^2 (≥23 kg/m^2 Āzijas izcelsmes cilvēkiem) Vidukļa apkārtmērs ≥94 cm vīriešiem un ≥80 cm sievietēm (Eiropas izcelsmes) ≥90 cm vīriešiem un ≥80 cm sievietēm (Dienvidāzijas un Ķīnas izcelsmes) ≥85 cm vīriešiem un ≥90 cm sievietēm (japāņu izcelsmes)
Hiperglikēmija vai 2. tipa cukura diabēts	Prediabēts: HbA_{1c} 5,7–6,4%, glikoze tukšā dūšā 5,6–6,9 mmol/L vai glikoze plazmā 2. stundā OGTT laikā 7,8–11 mmol/L vai 2. tipa diabēts: HbA_{1c} ≥6,5% vai glikoze tukšā dūšā ≥7,0 mmol/L vai glikoze plazmā 2. stundā OGTT laikā ≥11,1 mmol/L vai 2. tipa diabēta terapija
Triglicerīdi plazmā	≥1,7 mmol/L vai dislipidēmijas terapija
Augsta blīvuma lipoproteīnu holesterīns	≤1,0 mmol/L vīriešiem un ≤1,3 mmol/L sievietēm vai dislipidēmijas terapija
Asinsspiediens	≥130/85 mm Hg vai hipertensijas terapija

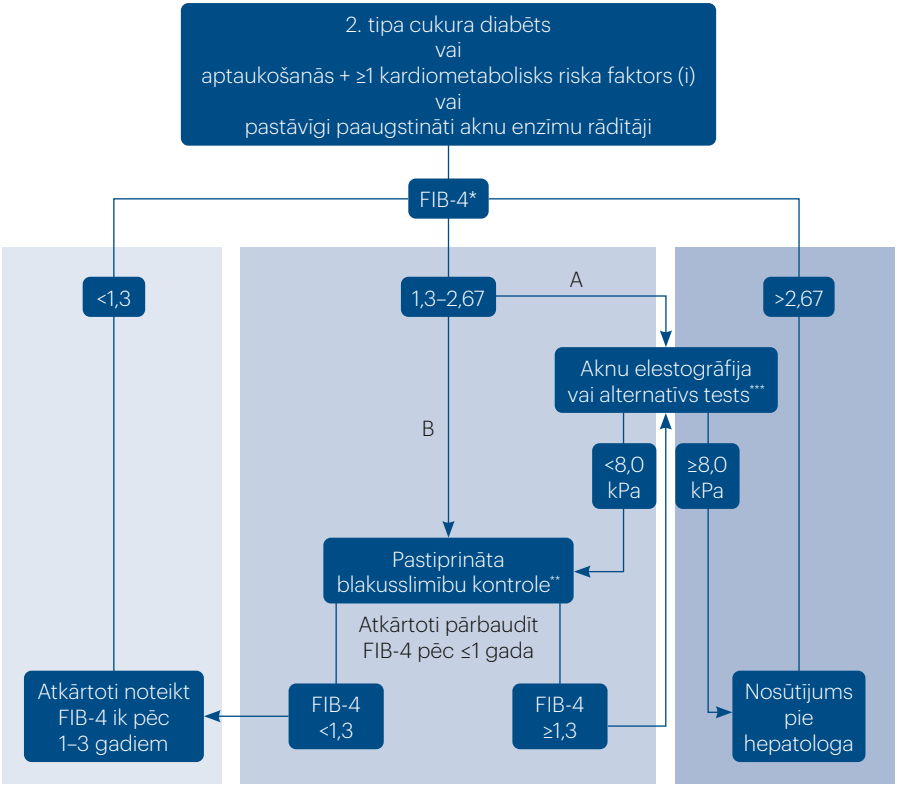
MASLD ietver gan izolētu aknu steatozi (steatotiskas aknas metaboliskās disfunkcijas dēļ (MASL)), gan ar metabolisko disfunkciju saistītu steatohepatītu (MASH), kā arī fibrozi un cirozi. Pacientiem ar MASLD pieaug risks saslimt ar hepatocelulāru karcinomu. 2. tipa CD pacientiem >55,5% gadījumu konstatē MASLD, >37% gadījumu – MASH un 17% gadījumu – aknu fibrozi. [4] Kā biežākie HAS un cirozes iemesli jāmin alkohola aknu slimība, MASLD, hronisks C vīrushepatīts un hemohromatoze [5].

MASLD skrīnings un diagnostika

Pacientiem ar 2. tipa CD nepieciešams veikt MASLD skrīningu, lai atklātu personas ar MASLD un aknu fibrozi. Agrīna fibrozes atklāšana ar sekojošu adekvātu terapiju potenciāli var novērst cirozi un tās komplikācijas. [3, 4, 6]

Pieaugušajiem ar MASLD jāizmanto neinvazīvas skalas, kas balstās uz asins analīžu un/vai attēldiagnostikas rezultātu raksturlielumiem, jo to precizitāte ir augstāka nekā alanīnaminotransferāzes (AlAT) un aspartātaminotransferāzes (AsAT) noteikšanai. Priekšroka tiek dota FIB-4 skalai, lai lemtu par pacienta nosūtīšanu pie hepatologa (1. attēls).

1. attēls. Aknu fibrozes novērošanas algoritms, izmantojot FIB-4 skalu, adaptēts pēc [3]



* FIB-4 sliekšņi, kas derīgi vecumam līdz 65 gadiem (ja pacientam ir >65 gadiem: zemākais slieksnis 2,0).
** piemēram, dzīvesveida maiņa, blakusslimību ārstēšana (GLP-1 RA), bariartriskā ķirurģija.
*** piemēram, magnētiskās rezonanses elastogrāfija, augstākas intensitātes ultraskaņas (*shear wave*) elastogrāfija.

Lai aprēķinātu FIB-4, ir pieejami kalkulatori tīmeklī. To aprēķina pēc sekojošas formulas:

FIB-4 (*Fibrosis-4 index*) = vecums x AsAT/(trombocīti x √ALT)

(vecums gados, AlAT un AsAT mērvienība – U/L, trombocīti – 10^9/L) [7].

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 [8]. Turklāt 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. 2. tabulu). Tāpēc terapijas izvēle katram pacientam ir piemērojama individuāli (skat. 2. tabulu).

2. tabula. Aknu cirozes novērtējums pēc Čailda-Pjū (*Child-Pugh*)

Simptoms	Punkti*		
	1	2	3
Albumīns (g/L)	>35	28–35	<28
Bilirubīns (µmol/L)	<34,2	34,2–51,3	>51,3
Encefalopātija	Nav	1. vai 2. pakāpe	3. vai 4. pakāpe
Ascīts	Nav	Neliels	Mērens
Protrombīna laiks sekundēs vai INR	Protrombīna laiks mazāks par 4 sekundēm vai INR <1,7	Protrombīna laiks ir 4–6 sekundes vai INR 1,7–2,2	Protrombīna laiks ir vairāk par 6 sekundēm vai INR virs 2,2

*Ja ir 5–6 punkti – Čailda–Pjū A klase (laba aknu funkcija), 7–9 punkti – Čailda–Pjū B klase (mēreni traucēta aknu funkcija); 10–15 – Čailda–Pjū C klase (izteikta aknu disfunkcija). [9]

Dzīvesveida korekcija un liekā svara samazināšana

Pieaugušajiem ar MASLD rekomendē svara samazināšanu, lai mazinātu aknu bojājumu. Lai to sasniegtu, jāizmanto uztura uz fizisko aktivitāšu režīma korekcija. Indivīdiem ar MASLD un palielinātu svaru svara zuduma pakāpe korelē ar pozitīvo ietekmi uz aknām: >5%, lai mazinātu tauku saturu aknās, 7–10%, lai mazinātu iekaisumu, >10%, lai mazinātu fibrozi. Pacientiem

ar 2. tipa CD, metabolo sindromu un MASLD būtu jāievēro uztura rekomendācijas, ierobežojot viegli asimilējamo ogļhidrātu produktus, piesātinātos taukus un vārāmo sāli. Ieteicama regulāra fiziskā slodze: >150 minūtes nedēļā mērenas intensitātes vai 75 minūtes nedēļā intensīva fiziskā slodze. 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. Kafijas (ar vai bez kofeīna) lietošana novērojuma pētījumos ir saistīta ar uzlabojumiem aknu bojājuma pakāpē un samazinātu negatīvu aknu iznākumu risku [3, 10].

Antidiabētiskā terapija

Metformīns aknās nemetabolizējas un izdalās no organisma neizmainītā veidā. Nozīmējot MF, noteikti jānosaka GFĀ un jāņem vērā iespējamās blaknes (skat. nodaļu par metformīnu). Čailda–Pjū (*Child-Pugh)* B klases cirozes gadījumā rekomendējamā MF deva ir 1500 mg/d, bet dekompensētas C klases cirozes gadījumā MF lietot nav ieteicams [11]. Pētījumi liecina, ka MF terapija mazina hepatocelulāras karcinomas risku [12].

SU un meglitinīdi HAS gadījumā jālieto piesardzīgi, jo tie metabolizējas aknās un to darbības ilgums var pagarināties, provocējot hipoglikēmijas epizodes. Turklāt pacientiem ar hepātisku encefalopātiju ir samazinātas spējas atpazīt hipoglikēmijas. Tāpēc Čailda–Pjū B klases aknu cirozes gadījumā SU un meglitinīdu devu iesaka samazināt uz pusi, savukārt C klases cirozes gadījumā – pārtraukt [11]. Pacientiem jāveic bieža glikēmijas paškontrole, nedrīkst lietot alkoholu.

Tiazolidīndioni. Nelielos klīniskos pētījumos ir novērots, ka tiazolidīndionu (TZD) terapija labvēlīgi ietekmē aknu steatozi un MASLD, uzlabojot aknu histoloģisko ainu, tomēr to neizdevās pierādīt lielos trešās fāzes pētījumos [13]. Tomēr, sākot lietot 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. 2.4. nodaļu par TZD). Ieteicamā maksimālā pioglitazona deva HAS gadījumā ir 30 mg/d, regulāri kontrolējot aknu enzīmus. Ja TZD terapijas laikā AlAT līmenis trīs 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 steatozi un MASH [14], kā arī hroniska C vīrushepatīta izraisītas cirozes gadījumā [1]. Pierādīts, ka vildagliptīna, saksagliptīna, linagliptīna farmakodinamiskās un farmakokinētiskās īpašības būtiski nemainās pacientiem ar Čailda–Pjū B un C klases aknu cirozi, tāpēc to devas adaptācija nav nepieciešama [12]. Dati par alogliptīna lietošanu pacientiem ar HAS nav pietiekami.

SGLT-2 inhibitori. Pacientiem ar izteiktāku aknu cirozi novēro SGLT-2 inhibitoru koncentrācijas pieaugumu, kas ir atkarīgs arī no GFĀ. Tomēr medikamentu grupa ir labi panesama, un līdz šim nav datu par hepatotoksicitāti [12]. SGLT-2 inhibitorus var lietot pacienti ar Čailda–Pjū A un B klases cirozi

GLP-1 receptoru agonisti. Vienīgi liraglutīds ir pētīts pacientiem ar HAS. Liraglutīds kombinācijā ar sitagliptīnu vai pioglitazonu pacientiem ar nealkohola taukaino aknu slimību un cukura diabētu efektīvi samazināja glikēmiju un svaru, kā arī uzlaboja aknu histoloģisko ainu [15].

GLP-1 receptoru agonistus var lietot pieaugušajiem ar dažādām MASLD pakāpēm, iekļaujot Čailda–Pjū A klases cirozi. Ierobežotās klīniskās pieredzes dēļ smagas aknu cirozes gadījumā GLP-1 RA nav ieteicami. Semaglutīds uzlabo steatohepatīta histoloģisko ainu aknās, bet neietekmē fibrozi, kā parādīja 18 mēnešus ilgs randomizēts dubultakls pētījums. Lielāki pētījumi ar semaglutīdu MASLD pacientiem vēl turpinās. [16] Tirzepatīds (duālais GLP-1-GIP agonists), duālie GLP-1 glikagona agonisti (kotadutīds, survodutīds, efinopegdutīds) un trīskāršie GLP-1-GIP-glikagona agonisti (retatrutīds u.c.) tiek pētīti kā MASLD modificējošie medikamenti ar daudzsološiem prelimināriem rezultātiem. [17–21]

Insulīns. Ja citu medikamentu lietošana ir kontrindicēta, insulīns ir visefektīvākā un drošākā terapija pacientiem ar Čailda–Pjū B un C klases aknu cirozi. HAS gadījumā vajadzība pēc insulīna var būt izteikti variabla. Pacientiem ar Čailda–Pjū B un C klases aknu cirozi raksturīga samazināta

glikoneoģenēze un palēnināts insulīna metabolisms aknās, tāpēc pastāv paaugstināts hipoglikēmiju risks, un insulīna devas var būt niecīgas. Savukārt, ja prevalē insulīnrezistence, insulīna devas var būt lielākas. Tāpēc, lietojot insulīnu, ieteicama biežāka glikēmijas paškontrole (katru dienu vismaz 2–3 x dienā) un individuāla insulīna devu adaptācija [11].

2. tabula. Antidiabētisko medikamentu lietošanas iespējas aknu cirozes gadījumā [11, 22]

Medikamentu grupa	Čailda–Pjū A klase (laba aknu funkcija)	Čailda–Pjū B klase (mēreni traucēta aknu funkcija)	Čailda–Pjū C klase (izteikta aknu disfunkcija)	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
Tiazolidīndioni	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)
SGLT-2 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 MASH, iespējams, samazina hepatocelulārās karcinomas risku.

2 – noteikti jākontrolē GFĀ!

4 – mazina aknu steatozi un MASH.

Literatūra

1. 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.
2. Lin YJ, Shaw TG, Yang HI, Lu SN, Jen CL, Wang LY, Wong KH, Chan SY, Yuan Y, L'Italien G, Chen CJ, Lee MH; R.E.V.E.A.L.-HCV Study Group. Chronic hepatitis C virus infection and the risk for diabetes: a community-based prospective stud. Liver Int. 2017 Feb;37(2):179-186. doi: 10.1111/liv.13194. Epub 2016 Jul 21.
3. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD).European Association for the Study of the Liver (EASL). Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO); European Association for the Study of the Liver (EASL).J Hepatol., 2024 Jun 5: S0168-8278(24)00329-5. doi: 10.1016/j.jhep.2024.04.031. Online ahead of print.PMID: 38851997
4. Younossi ZM. et al. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. J Hepatol. 2019 Oct;71(4):793-801. doi: 10.1016/j.jhep.2019.06.021. Epub 2019 Jul 4
5. 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.
6. Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities: Standards of Care in Diabetes—2024. Diabetes Care, 2024;47(Suppl. 1):S52–S76 | https://doi.org/10.2337/dc24-S004
7. Vallet-Pichard A, et al. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. comparison with liver biopsy and fibrotest. Hepatology, 2007, Jul;46(1):32-6. PMID: 17567829
8. Garcia-Compean D, Jaquez-Quintana JO, Gonzalez-Gonzalez JA, et al. Liver cirrhosisand diabetes: risk factors, pathophysiology, clinical implications and management. World J Gastroenterol, 2009;15:280-8.
9. Goldberg E., Chopra S. Cirrhosis in adults: Overview of complications, general management, and prognosis. 2023. https://www.uptodate.com/contents/cirrhosis-in-adults-overview-of-complications-general-management-and-prognosis?search=child%20pugh%20score&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1
10. 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.

11. Khan R, Foster GR., Chowdhury TA. Managing Diabetes in Patients with Chronic Liver Disease Postgraduate Medicine 2012, Volume 124, Issue 4:130-137.
12. 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.
13. 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.
14. Yilmaz Y, Yonal O, Deyneli O, et al. Effects of sitagliptin in diabetic patients with nonalcoholic steatohepatitis. Acta Gastroenterol Belg, 2012;75:240-4.
15. D'Amico E. Efficacy of liraglutide in a patient with type 2 diabetes and cryptogenic cirrhosis. Acta Biomed 2011;82:160-1.
16. Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, et al. A placebo-controlled trial of subcutaneous semaglutide in nonalcoholic steatohepatitis. N Engl J Med 2021;384(12):1113–1124.
17. Bluher M, Rosenstock J, Hoefler J, et al. Dose-response effects on HbA(1c) and bodyweight reduction of survodutide, a dual glucagon/GLP-1 receptor agonist, compared with placebo and open-label semaglutide in people with type 2 diabetes: a randomised clinical trial. Diabetologia 2024;67(3):470–482.
18. Gastaldelli A, Cusi K, Fernandez Lando L, et al. Effect of tirzepatide versus insulin degludec on liver fat content and abdominal adipose tissue in people with type 2 diabetes (SURPASS-3 MRI): a substudy of the randomised, open-label, parallel-group, phase 3 SURPASS-3 trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2022;10(6):393–406.
19. Nahra R, Wang T, Gadde KM, et al. Effects of cotadutide on metabolic and hepatic parameters in adults with overweight or obesity and type 2 diabetes: a 54-week randomized phase 2b study. Diabetes Care 2021;44(6):1433–1442.
20. Romero-Gomez M, Lawitz E, Shankar RR, et al. A phase IIa activecomparator-controlled study to evaluate the efficacy and safety of efinopegdutide in patients with non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol 2023;79(4):888–897.
21. Sanyal AJ, Bedossa P, Fraessdorf M, et al. A phase 2 randomized trial of survodutide in MASH and fibrosis. N Engl J Med 2024 (in press).
22. 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.

4.6. SIRDS UN ASINSVADU SLIMĪBAS UN 2. TIPA CUKURA DIABĒTS

Pacientiem ar 2. tipa CD ir 2–4 reizes lielāks sirds un asinsvadu slimību, insultu attīstības risks nekā pacientiem bez CD vai līdzvērtīgs kā pacientiem pēc miokarda infarkta [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 nediagnosticēts 2. tipa CD [6].

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

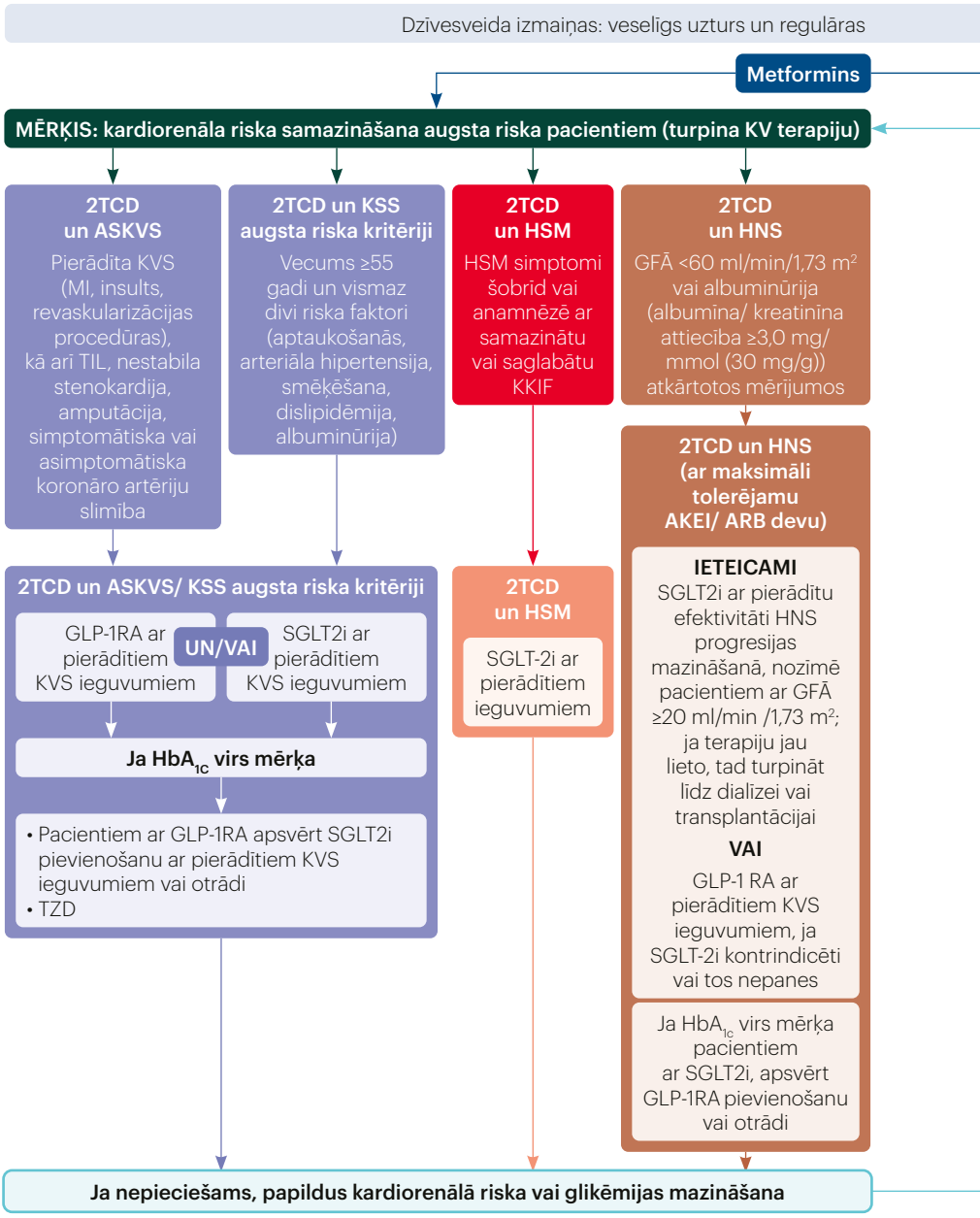
Tomēr ACCORD un VADT pētījumos, panākot ļoti labu CD kompensāciju ar intensīvu 2. tipa CD terapiju (HbA_{1C}<6,0%), palielinājās mirstība no kardiovaskulārajiem notikumiem. Nāves un kardiovaskulāro notikumu risks palielinājās pacientiem ar biežākām hipoglikēmijām un ilgāku 2. tipa CD stāžu [8]. **Vidēji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

2018. gada ADA/EASD vienotā ziņojumā un 2019. gada vadlīniju atjaunotajā izdevumā pieņemts, ka 2. tipa cukura diabēta pacientiem ar apstiprinātu KVS vai augstu KVS risku neatkarīgi no diabēta metabolās kompensācijas pirmās izvēles medikamenti ir GLP-1 RA ar pierādītiem

klīniskiem ieguvumiem. To nepanesības vai kontrindikāciju gadījumos terapijā rekomendē SGLT-2 inhibitorus. HSM un HNS gadījumos savukārt pirmā izvēle ir SGLT-2 inhibitori ar pierādītiem klīniskiem ieguvumiem; to nepanesības vai kontrindikāciju gadījumos terapijā rekomendē GLP-1 RA [12] (skat. 1. attēlu).

1. attēls. Ārstēšanas algoritms 2. tipa cukura diabēta pacientiem



fiziskās aktivitātes, diabēta apmācība, paškontrole.

Lai izvairītos no klīniskās inerces, regulāri izvērtēt un pielāgot ārstēšanas taktiku (ik 3–6 mēn.)

MĒRĶIS: glikēmijas un/vai svara kontroles sasniegšana un uzraudzība

Glikēmijas kontrole: izvēlēties līdzekli, kas efektīvi nodrošina mērķu sasniegšanu:
Metformīns VAI medikaments(-ti), tai skaitā terapijas KOMBINĀCIJAS

Individualizēta pieeja
Jāizvairās no hipoglikēmijām

Antidiabētisko medikamentu glikozes līmeni mazinošais efekts:

Vidējs:
DPP-4i

Augsts:
Dulaglutīds, liraglutīds, liksizenatīds, metformīns SGLT-2i, SU, TZD

Ļoti augsts:
Semaglutīds, tirzepatīds, dulaglutīds (augsta deva)
Insulīns
Perorālā kombinācija
Injekciju kombinācija (GLP-1 RA/Insulīns)

Noteikt individuālus svara mērķus

Atkārtoti pārskatāmi dzīvesveida ieteikumi: uztura terapija/ ēšanas paradumi/ fiziska aktivitāte

Antidiabētiskie medikamenti ar neitrālu vai svaru mazinošu efektu

Antidiabētisko medikamentu svaru mazinošais efekts:

Neitrāls:
DPP-4i
Metformīns

Vidējs:
Liksizenatīds
SGLT2i

Augsts:
Dulaglutīds, liraglutīds

Ļoti augsts:
Semaglutīds, tirzepatīds

Apsvērt bariatrisko ķirurģiju

Ja HbA_{1c} virs mērķa

Identificēt šķēršļus mērķa sasniegšanā:
- Apsvērt diabēta apmācību mērķu sasniegšanai
- Apsvērt tehnoloģisko atbalstu (CGM) terapijas nepilnību noteikšanai/ korekcijai
- Identificēt veselību noteicošos sociālos faktorus, kas ietekmē mērķu sasniegšanu

Pēdējo gadu pētījumi pierāda, ka GLP-1 RA un SGLT-2 inhibitoru ierosinātie kardioprotektīvie un renoprotektīvie ieguvumi ir neatkarīgi no metformīna lietošanas, tāpēc abas šīs medikamentu grupas ir pirmās izvēles preparāti pacientiem ar augstu kardiovaskulāro risku, apstiprinātu aterosklerotisku kardiovaskulāru slimību, HSM un HNS. [13–15]

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	Potenciāli pozitīvs efekts uz aterosklerotisku KVS Pasliktina HSM
GLP-1 RA	Samazina	Nē	Samazina
DPP4 inhibitori	Neitrāla	Nē	Neitrāla
SGLT2 inhibitori	Samazina	Nē	Samazina
Insulīns	Palielina	Jā	Neitrāla/ netieši palielina

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) [16, 17].

1. Stingrāki HbA_{1C} mērķi ≤6,5% ir rekomendējami pacientiem ar nesen atklātu 2. tipa CD bez esošas sirds un asinsvadu slimības, kuri ārstēšanā lieto antidiabētiskos medikamentus ar zemu hipoglikēmiju risku (skat. 1. tabulu).
2. Lielākai daļai 2. tipa CD pacientu ar sirds un asinsvadu slimībām rekomendējam sasniegt HbA_{1C} ≤7%.

3. Pacientiem ar smagām mikrovaskulārām vai makrovaskulārām komplikācijām, ilgstošu diabētu vai nopietnām blakusslimībām, kā arī tiem, kuriem grūti sasniegt glikozes kontroles mērķus, HbA_{1C} ≤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 mmol/L, gan tad, ja tā ir >8 mmol/L [17]. Pacientiem intensīvajā terapijā hiperglikēmija jākoriģē ar intravenozu insulīna terapiju [17].

Literatūra

1. Haffner S.M. et al. 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 ishemia. 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 om cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlles 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 Patiemts. 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. Davies M. J., Aroda V.R. et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care, 2022, Vol 45, November.
13. Crowley MJ, McGuire DK, Alexopoulos AS, et al. Effects of liraglutide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes patients with and without baseline metformin use: post hoc analyses of the LEADER trial. Diabetes Care, 2020;43: e108–e110.
14. Neuen BL, Arnott C, Perkovic V, et al. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors with and without metformin: a meta-analysis of cardiovascular, kidney and mortality outcomes. Diabetes Obes Metab, 2021;23:382–390.
15. Masson W, Lavalle-Cobo A, Lobo M, Masson G, Molinero G. Novel antidiabetic drugs and risk of cardiovascular events in patients without baseline metformin use: a meta-analysis. Eur J Prev Cardiol, 2021;28:69–75.
16. 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.
17. Zoungas S. et al. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. NEJM, 2008;358:2560-72.9.

4.7. 2. TIPA CUKURA DIABĒTS GADOS VECĀKIEM PACIENTIEM

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

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

Glikēmijas mērķiem ir 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 vēlīnās komplikācijas, būtiska uzmanība ir jāpievērš faktoriem, kas veicina kustību traucējumus, – progresējošiem redzes traucējumiem, galvas reiboņiem, pavājinātai jušanai, svara izmaiņām. Pastiprināta uzmanība jāvelta regulārai pēdu apskatei un aprūpei. [2].

Blakusslimību (kardiovaskulāro slimību, hipertensijas, dislipidēmijas u.c.) un diabēta komplikāciju skrīningam un terapijai jābūt individualizētai un jābalstās prognozējamā dzīves ilgumā [2]. Visiem gados vecākiem pacientiem (>65 gadiem) ir jāizvērtē depresijas iespējamība (skat. 4. pielikumu) 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} <7,0%. Zemāks HbA_{1C} (<6,5%) mērķis var tikt noteikts individuāli, ja to sasniedz bez atkārtotām un smagām hipoglikēmijām;

- vidēja dzīves prognoze (multiplas hroniskas slimības vai smagi funkcionāli traucējumi, kuriem nepieciešamas tehniskas palīgierīces, vidēji izteikts kognitīvs deficīts) – HbA_{1C} <8,0%;
- slikta prognoze (jebkuras hroniskas slimības beigu stadija, skābekļa atkarība, metastātisks vēzis, smags kognitīvs deficīts) – HbA_{1C} <8,5%, taču nepieļaujot akūtu 2. tipa CD dekompensāciju, 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 CKD-EPI formulas – skat. 2. 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. Metformīna terapija ir pieļaujama, tikai ja sākotnējais GFĀ >30 ml/min, pielāgojot devu atkarībā no GFĀ (skat. nodaļas par HNS vai metformīnu). Ja terapijas laikā GFĀ samazinās <30 ml/min, terapija ir jāpārtrauc. Pacientiem ar dekompensētu HSM (III–IV FK pēc NYHA) 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 paškontrole 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 antibiotiskiem līdzekļiem utt.), kas arī var veicināt glikēmijas pazemināšanās risku [3, 5].

SGLT-2 inhibitori samazina glikozes atpakaļuzsūkšanos nierēs, veicinot tās ekskrēciju ar urīnu, tāpēc īpaša piesardzība jāievēro pacientiem ar recidivējošām urīnceļu un ģenitālām infekcijām. SGLT-2i veicina ne tikai glikozes, bet arī nātrija ekskrēciju urīnā, var palielināties diennaktī izdalītā urīna apjoms, un gados vecākiem pacientiem, kuri diennaktī neuzņem pietiekamu šķidruma daudzumu, šie medikamenti var palielināt hipotensijas (arī ortostatiskas hipotensijas) risku. SGLT-2 inhibitoriem ir zems hipoglikēmiju risks, tie pozitīvi ietekmē arteriālo asinsspiedienu un ķermeņa svaru [9].

DPP-4 inhibitori ir laba terapijas izvēle gados vecākiem 2. tipa CD pacientiem, jo tiem ir minimālas blaknes, laba panesība, zems hipoglikēmiju risks un tos var ordinēt pacientiem ar hronisku nieru mazspēju. (Sīkāk skat. nodaļā par 2. tipa CD terapiju pacientiem ar HNM un DPP-4i.) Pašreizējie pētījumu rezultāti demonstrē, ka DPP-4i grupas medikamenti nepalielina kardiovaskulāro notikumu risku [2, 5, 8].

GLP-1 receptoru agonisti ir rekomendēti pacientiem ar apstiprinātu aterosklerotisku kardiovaskulāru slimību vai augstu kardiovaskulāro risku, kas kombinējas ar virssvaru vai adipozitāti. Metaanalīžu rezultāti apstiprina, ka GLP-1 RA samazina kombinēto kardiovaskulāro notikumu risku (kardiovaskulāru nāvi, nefatāla miokarda infarkta un insulta risku) arī pacientiem >65 gadiem [11]. Lielākā daļa no šīs grupas medikamentiem ir pieejami injekciju veidā, tāpēc nepieciešamas saglabātas vizuālās, motorās un kognitīvās funkcijas. GLP-1 RA nav ieteicami vecāka gadagājuma pacientiem ar progresējošu svara zudumu. [11]

Multicentru randomizētu klīnisko pētījumu rezultāti apstiprina, ka GLP-1 RA un SGLT-2i veicina kardiovaskulāros un nieru ieguvumus dažādām vecuma grupām, arī pacientiem >65 gadiem, un vecums nav jāuzskata par šķērsli to lietošanas sākšanai, bet ir jāizvērtē individuālie riska faktori [11].

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

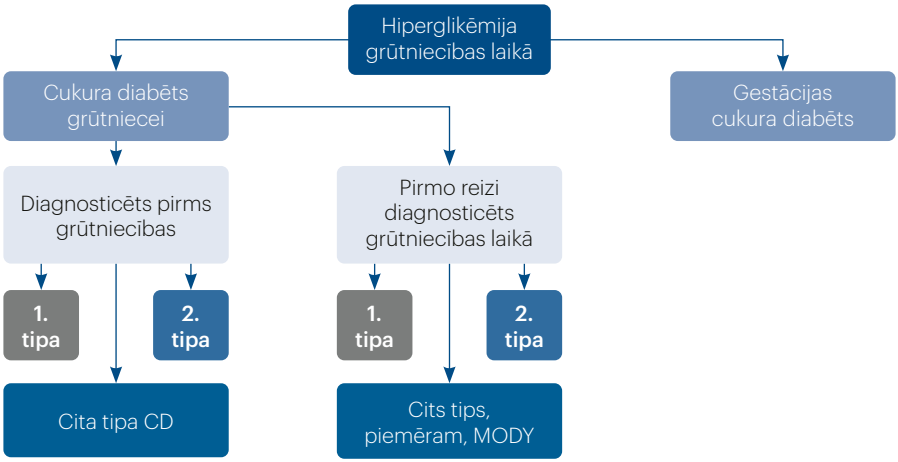
1. Kirkman MS, Briscoe VJ, Clark N, et al. Diabetes in older adults. Diabetes Care, 2012;35: 2650–2664.
2. American Diabetes Association. Older adults. Sec. 10. In Standards of Medical Care in Diabetes 2015. Diabetes Care, 2015; 38(Suppl. 1):S67–S69.
3. Bonds DE et al. The association between symptomatic, 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. SGLT-2 in the treatment of type 2 diabetes mellitus. Diab Res Clin Pract, 2014, Jun;104(3): 297-322.
10. Inzucchi SE, Lipska KJ, Mayo H et al. Metformin in patients with type 2 diabetes and Kidney disease: a systemic review. JAMA, 2012, 6658-26754; 312.
11. Karagiannis T, Tsapas A, Athanasiadou E, et al. GLP-1 receptor agonists and SGLT2 inhibitors for older people with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Diabetes Res Clin Pract, 2021;174: 108737.

4.8. GRŪTNIECĪBA UN 2. TIPA CUKURA DIABĒTS. GESTĀCIJAS CUKURA DIABĒTS

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

- jebkura tipa cukura diabēts, kurš pirmoreiz diagnosticēts grūtniecības laikā (*diabetes mellitus in pregnancy*) un kura patoģenēze atšķiras no gestācijas cukura diabēta;
- gestācijas cukura diabēts (GCD).

1. attēls. Cukura diabēts grūtniecei



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

1. tabula. Atšķirības starp cukura diabētu grūtniecei un gestācijas cukura diabētu

Cukura diabēts grūtniecei	Gestācijas cukura diabēts
CD diagnosticēts jau pirms grūtniecības vai agrīni grūtniecības laikā	Hiperglikēmija tikai grūtniecības laikā
Hiperglikēmija, kas pirmo reizi diagnosticēta grūtniecības laikā un atbilst PVO CD diagnostiskajiem kritērijiem	Hiperglikēmija grūtniecības laikā, kas atbilst GCD diagnostiskajiem kritērijiem
Var manifestēties jebkurā grūtniecības trimestrī	Var manifestēties 2. un 3. grūtniecības trimestrī, tomēr biežāk pēc 22. gestācijas nedēļas

CD diagnostiskie kritēriji saskaņā ar PVO gan grūtniecības laikā, gan arī bez grūtniecības [3]

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 ≥7,0 mmol/L;
- 2 h pēc OGTT ar 75 g glikozes glikēmija plazmā ≥11,1 mmol/L;
- glikēmija plazmā jebkurā diennakts laikā ≥11,1 mmol/L vienlaikus kopā ar CD simptomiem [3];
- HbA_{1C} ≥6,5% (HbA_{1C} <6,5% neizslēdz CD diagnozi) [4].

Gestācijas CD diagnostiskie kritēriji

Lai diagnosticētu GCD, visām grūtniecēm 22.–24. 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 ≥5,1–6,9 mmol/L;
- 1 h pēc OGTT ar 75 g glikozes glikēmija plazmā ≥10,0 mmol/L;
- 2 h pēc OGTT ar 75 g glikozes glikēmija plazmā ≥8,5–11,0 mmol/L.

Hiperglikēmija grūtniecības laikā var nelabvēlīgi ietekmēt dzemdību un pēcdzemdību iznākumu. Laikus nekompensēta hiperglikēmija paaugstina augļa iedzimtu anomāliju risku, kā arī grūtniecības un dzemdību riskus: spontānu abortu, augļa makrosomiju (>4,0 kg), pleciņa nespēju piedzimt jeb pleciņa distociju, dzemdību traumas, priekšlaicīgas dzemdības, jaundzimušā hipoglikēmiju pirmo 72 stundu laikā. Bērnam, 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]. Sievietei ar GCD anamnēzē GCD attīstības risks nākamajās grūtniecībās palielinās par 30–50% [7].

GCD riska faktori ir:

- sievietes ar ĶMI ≥30 kg/m²;
- makrosomija iepriekšējā grūtniecībā (piemēram, iepriekšējā grūtniecībā jaundzimušā svars 4,0 kg vai vairāk) un/vai makrosomija esošajā grūtniecībā;
- gestācijas CD iepriekšējā grūtniecībā;
- 2. tipa CD ģimenes anamnēzē (pirmās pakāpes radiniekiem);
- multiparitāte;
- preeklampsija un daudzaugļu grūtniecība;
- pārmērīgs ķermeņa svara pieaugums iepriekšējā grūtniecībā;
- nelabvēlīgs grūtniecības iznākums anamnēzē (piemēram, aborts, priekšlaicīgas dzemdības, iepriekšējā grūtniecībā nenoskaidrotu iemelsu dēļ nedzīvi dzimis bērns);
- piederība etniskai grupai ar augstu diabēta attīstības risku (piemēram, Indijas, Apvienoto Arābu Emirātu, Pakistānas, Ķīnas, Bangladešas izcelsme);
- sievietes ar policistisko olnīcu sindromu.

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

Sievietēm ar GCD vēlākajā dzīves laikā ir paaugstināts 2. tipa CD un agrīns sirds un asinsvadu slimību attīstības risks. Pēc GCD ar katru nākamo gadu pēc grūtniecības 2. tipa CD risks palielinās par 12%, tas palielinās arī saistībā ar lieko svaru – par 18% uz katru ĶMI vienību. [8]

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

Sievietēm ar 2. tipa CD, kas plāno grūtniecību, CD metabolās kompensācijas uzlabošana, veselīgs uzturs, aktīvāks dzīvesveids un pakāpeniska liekā ķermeņa svara samazināšana jāuztver kā pamata

ārstēšanas metodes, kas uzlabo fertilitāti un grūtniecības iznākumu, kā arī novērš iedzimtu 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, ar piesardzību ir apsverama vienīgi metformīna turpināšana [9]. Ja netiek sasniegti glikēmijas mērķi, nekavējoties jāsāk insulīna terapija. Jāatceļ hipolipidemizējošā terapija un jāmaina antihipertensīvā terapija, jo potenciāli teratogēni medikamenti ir, piemēram, AKE inhibitori, statīni.

Metformīna lietošana grūtniecības laikā

Metformīns nav pirmās izvēles medikaments grūtniecības laikā. Pirms tā nozīmēšanas vienmēr ar pacienti jāpārrunā iespējamie terapijas riski un ieguvumi.

Ja klīniski nepieciešams, metformīna lietošanu grūtniecības laikā un pirms apaugļošanās un pēcapaugļošanās fāzē var apsvērt kā insulīna papildinājumu vai alternatīvu.

Metformīns šķērso placentu tādā līmenī, kas var būt tikpat augsts kā koncentrācija mātes organismā.

Liels datu apjoms par lietošanu grūtniecības laikā (vairāk nekā 1000 iedarbības iznākumu) no reģistrā balstīta kohortas pētījuma un publicētajiem datiem (metaanalīzes, klīniskie pētījumi un reģistri) neliecina par paaugstinātu iedzimtu anomāliju risku vai augļa/jaundzimušo toksicitāti pēc metformīna iedarbības pirms un pēcapaugļošanās fāzē un/vai grūtniecības laikā.

Ir ierobežoti un nepārliecinoši pierādījumi par metformīna ietekmi uz ilgtermiņa ķermeņa masas iznākumu bērniem, kas pakļauti iedarbībai *in utero*. Nav pārliecinošu pētījumu datu, ka metformīns ietekmē motorisko un sociālo attīstību līdz 4 gadu vecumam bērniem, kas tika pakļauti iedarbībai grūtniecības laikā, lai gan dati par ilgtermiņa rezultātiem ir ierobežoti.

Metformīns izdalās cilvēka pienā. Ar krūti barotiem jaundzimušajiem/zīdaiņiem nav novērota nevēlama iedarbība. Taču, tā kā pieejami tikai ierobežoti dati, zīdīšana metformīna terapijas laikā nav ieteicama. [9]

Pacientēm ar GCD un 2. tipa CD grūtniecības laikā ir nepieciešama apmācība par uzturu un glikēmijas paškontroli. Glikēmijas mērķa lielumus sākumā jācenšas sasniegt ar nefarmakoloģiskiem līdzekļiem – diētas terapiju un fiziskām aktivitātēm. Sievietes ar GCD, nodarbojoties ar fiziskām aktivitātēm 30 minūtes dienā, var samazināt glikozes līmeni par 1,3 mmol/L. Fiziskajām aktivitātēm grūtniecības laikā piemīt aizsargājošs efekts pret GCD attīstību. Ja vien nav dzemdniecības kontrindikāciju, tad visām grūtniecēm ar 2. tipa CD un GCD ir ieteicamas regulāras fiziskās aktivitātes. Ar sabalansētu diētu grūtniecei ir jāsasniedz glikēmijas mērķi, nepieļaujot ketozi un nodrošinot adekvātu augļa augšanu un mātes pieņemšanos svarā. Diētas terapijā galvenie ierobežojumi attiecas uz ogļhidrātiem – jāiesaka produkti ar zemu glikēmisko indeksu, lai samazinātu pēcmaltītes glikēmiju. Uzturs ar zemu glikēmisko indeksu dod priekšrocības, samazinot augļa makrosomiju. Grūtniecei jārekomendē veselīgs uzturs, kura sastāvā ir vismaz 175 g ogļhidrātu dienā, kas sadalīti trīs galvenajās ēdienreizēs un 2–3 uzkodās (viena no tām pirms nakts miera) (sīkāk par uzturu skat. 5. pielikumu). Nepietiekama ogļhidrātu uzņemšana var izraisīt ketozi, tāpēc ieteicams regulāri veikt urīna analīzi, paraugu savācot no rīta tukšā dūšā. Paaugstināts ketonvielu daudzums liecina par bada ketozi jeb pārmērīgi ierobežotu ogļhidrātu daudzumu uzturā [10].

Pēcmaltītes glikozes līmenis ciešāk nekā glikozes līmenis tukšā dūšā ir saistīts ar makrosomiju. Tā kā pastāv ļoti cieša sakarība starp glikēmiju mātei un augļa makrosomiju [11], glikēmija ar glikometru jānosaka tukšā dūšā, kā arī 1 h vai 2 h pēc galvenajām ēdienreizēm, vidēji 4–6 reizes dienā.

Jāsasniedz mērķa glikēmija:

- tukšā dūšā ≤5,3 mmol/L;
- 1 h pēc ēšanas ≤7,8 mmol/L;
- 2 h pēc ēšanas ≤6,7 mmol/L;

Grūtniecības laikā glikozes līmeņa kontrolei var izmantot arī nepārtrauktās glikozes monitorēšanas sistēmas (skat. 7. nodaļu). Randomizēts klīniskais pētījums, kurā iekļautas 340 pacientes ar GCD, demonstrē, ka pacientēm, kas lietoja nepārtrauktās glikozes monitorēšanas sistēmas, bija mazāka glikozes variabilitāte, retāk glikozes līmenis bija ārpus mērķu robežām, mazāk preeklampsiju, primāru ķeizargriezienu un zemāks jaundzimušā svars. Mērķa lielumi, izmantojot nepārtrauktās glikozes monitorēšanas sistēmas grūtniecēm ar GCD un 2. tipa cukura diabētu, redzami tabulā [10, 12].

2. tabula. Mērķa lielumi, izmantojot nepārtrauktās glikozes monitorēšanas sistēmas grūtniecēm ar GCD un 2. tipa cukura diabētu

Mērķi	Mērķis % no kopējā laika
Laiks mērķa intervālā (3,5–7,8 mmol/L)	>70%
Laiks virs mērķa intervāla (>7,8 mmol/L)	<25%
Laiks zem mērķa intervāla (<3,5 mmol/L)	<4%

Glikēmijas mērķa lielumi jāsasniedz 1–2 nedēļu laikā. Ja mērķi netiek sasniegti, tad jāuzsāk insulīna terapija.

Insulīna terapija grūtniecības laikā

GCD vai cita tipa cukura diabēta ārstēšanā grūtniecei izmanto īslaicīgas darbības insulīna analogus *aspart* un *lispro* pirms pamata ēdienreizēm trīs reizes dienā, kā arī nepieciešamības gadījumā ārstēšanā jāpievieno vidēji ilgas darbības cilvēka insulīna preparāti vai ilgstošas darbības insulīna analogi. [10] Randomizēts pētījums ar ilgstošas darbības insulīna analogu detemiru demonstrē drošumu, un, salīdzinot ar vidēji ilgas darbības insulīnu (NPH), tam ir ievērojami zemāks mātes hipoglikēmiju risks. [13] Vairāki novērojumu pētījumi ar ilgstošas darbības insulīna analogu glargīnu arī demonstrē drošību lietošanai grūtniecības laikā. [10] Laba CD metabolā 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 paaugstināts KVS risks, tad pēc dzemdībām 1–3 mēnešu laikā ieteicams veikt 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. Sievietēm ar GCD anamnēzē nākamās grūtniecības laikā jāievēro veselīga uztura pamatprincipi un agrīni jāsāk regulāra glikēmijas paškontrole.

Literatūra

1. Stephen Colagiuri et al. Strategies for implementing the WHO diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy. Diabetes Researcand 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;Apr5;295(13):1549-1555.
6. Jovanovic L, Pettitt DJ. Gestational diabetes mellitus. JAMA, 2001;Nov 28;286(20):2516-2518.
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. Kautzky-Willer A, Lautner M, Harreiter J. Sex differences in type 2 diabetes. Diabetologia, 2023; 66:986-1002.
9. Metformīna hidrohlorīda (Glucophage) zāļu apraksts, saskaņots ZVA 1-03-2022. Latvijas Zāļu reģistrs. www.zva.gov.lv
10. Feig D.S. et al. Diabetes and Pregnancy. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. https://guidelines.diabetes.ca/cpg/chapter36
11. 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.
12. Battelino T. et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus Time in Range. Diabetes Care, 2019; 42: 1293-1603 https://doi.org/10.2337/dci19-0028
13. 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.

5 PERIOPERATĪVĀ APRŪPE PACIENTIEM AR 2. TIPA CUKURA DIABĒTU

Aprēķināts, ka gandrīz pusei 2. tipa CD 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 vēlīno 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 monitoringu un efektīvi ārstēt sarežģījumus, ja tādi radušies, jo multiplas vēlīnās 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 pārskatītais kardiālā riska indekss – RCRI (*Revised Cardiac risk index*) [2], kas veidojies no agrāk izmantotā Goldmana indeksa.

Perioperatīvā kardiālo notikumu riska izvērtēšana (RCRI)	Punkti
Koronārā sirds slimība anamnēzē (stabila stenokardija, vecs MI)	1
Hroniska sirds mazspēja	1
Galvas smadzeņu asinsrites traucējumi anamnēzē (insults, transitīva išēmiska lēkme)	1
Cukura diabēts ar perioperatīvu insulīna terapiju	1
Hroniska nieru slimība (kreatinīns >176 mmol/L)	1
Paredzēta intraperitoneāla, intratorakāla vai supraingvināla vaskulāra operatīva terapija	1
Perioperatīvu kardiālu notikumu un nāves riska novērtējums: 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 iesaka:

- preoperatīvi sākt bēta blokatoru terapiju miokarda infarkta profilaksei; ja terapija jau ir sākta, tā turpināma. Terapija koriģējama, lai sasniegtu mērķa sirdsdarbības frekvenci 60–80 x min [3]. Sākot terapiju preoperatīvi, priekšroka dodama īsas darbības selektīviem bēta receptoru blokatoriem (metoprolols, atenolols) [7];
- ja pēdējā pusgada laikā pacients pārcietis miokarda infarktu, plānveida operācija atliekama, ja tas iespējams, jo pirmo sešu mēnešu laikā atkārtota infarkta risks perioperatīvajā periodā sasniedz 6% [8];
- mērķa arteriālais asinsspiediens perioperatīvajā periodā ir ≤140/90 mm Hg, ja to nesasniedz, sāk vai pievieno terapijā AKEI grupas medikamentus vai koriģē 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 pirmām kārtām, 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 paškontroles laikā tukšā dūšā ambulatori ir 4,5–8,9 mmol/L.

HbA_{1c} pārsniedzot 8,0%, izteikti pieaug operāciju komplikāciju risks un pagarinās hospitalizācijas ilgums, savukārt HbA_{1c} >8,6% līdz pat četrām reizēm palielina mirstības risku pēc kardiovaskulāras operācijas [9, 11]. Šajos gadījumos, ja vien operācija nav steidzama, pacientam iesaka atlikt ķirurģisku terapiju 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 ir saistīta arī ar brūces dzīšanas 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 nāves risku. Turklāt perioperatīvi lietoto medikamentu (sedatīvie un pretsāpju līdzekļi) izraisītas hipoglikēmijas ir grūtāk atpazīstamas.

Mērķa rādītāji nedaudz atšķiras, taču, apkopojot vairāku pētījumu rezultātus, par zelta vidusceļu perioperatīvajā periodā atzīts glikēmijas mērķis 6,1–10 mmol/L, kas nav saistīts ar mirstības pieaugumu, bet statistiski ticami samazina komplikācijas. Tomēr lielākajai daļai 2. tipa CD pacientu glikēmijas mērķi iesaka paaugstināt līdz 7,8–10 mmol/L [22, 23, 24].

Izmaiņas CD pacienta terapijā perioperatīvajā periodā jāveic, vadoties pēc efektīvākā algoritma, tomēr individuāli izvērtējot katru pacientu, un tām jābūt pēc iespējas mazākām.

Faktori, kas nosaka diabēta terapijas shēmas izvēli perioperatīvajā periodā
Iepriekš lietotā terapija
Cukura diabēta metabolā kompensācija prehospitāli, aktuālā glikēmija stacionāra periodā
Papildus ir nozīmīgas blakusslimības (HNS III–IV, KSS, HSM III–IV funkcionālā klase u.c.)
Izlaisto ēdienreižu skaits, operācijas/izmeklējuma ilgums
Pacienta pašaprūpes līmenis postoperatīvā periodā

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

Stacionārā glikēmijas kontrole jāveic vismaz ik pēc 4–6 stundām preoperatīvajā periodā, ja vairāk nekā vienu reizi tā ir >10 mmol/L, jāsāk i/v insulīna infūzija, glikēmiju kontrolējot ar intervālu 30 min–2 h, atkarībā no rādītāju stabilitātes.

Indikācijas nepārtrauktai insulīna i/v infūzijai ir jebkura akūta patoloģija, kas attīstās perioperatīvā perioda laikā, piemēram, miokarda infarkts, insults, akūts iekaisuma process, operācijas komplikācijas. Pacienta aprūpe tad notiek intensīvās terapijas nodaļā.

1. tabula. Antidiabētiskās terapijas stratēģijas principi perioperatīvajā periodā

	Mazās operācijas		**Lielās operācijas**	
	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
2. tipa CD ar insulīna terapiju	Insulīna terapija – s/c kombinējot īsas un ilgstošas darbības insulīnu vai nepārtraukta i/v insulīna ievade ar perfuzoru			
2. tipa CD bez insulīna terapijas	Atceļ visus orālos antidiabētiskos medikamentus 12 h pirms operācijas SGLT-2 inhibitorus rekomendējams atcelt 2 dienas pirms operācijas Tos atjauno, kad atļauts ēst	Pieļaujama glikēmijas korekcija ar īsas darbības insulīnu s/c Orālos antidiabētiskos līdzekļus atjauno, kad atļauts ēst	Insulīna 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 Orālo antidiabētisko līdzekļu lietošanu atjauno tikai stabilā stāvoklī un kad ēdienreizes ir regulāras	

Orālo antidiabētisko līdzekļu lietošanas izmaiņas perioperatīvi

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 viena stunda, 4 stundas pēc pēdējās devas koncentrācija plazmā ir niecīga, tāpēc dienu pirms operācijas medikamentu lieto, kā ierasts.

Sulfonilurīnvielas grupas preparāti veicina no glikozes neatkarīgu insulīna sekrēciju, taču šo preparātu darbība ir ilgāka, sevišķi jaunāko

paaudžu preparātiem, kas pašlaik tiek 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 pirms 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 glomerulāro filtrāciju, ko perioperatīvajā periodā var veicināt gan 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, un ja pacienta GFĀ ir >50 ml/min, metformīna terapiju līdz operācijas rītam turpināt tāpat kā līdz tam. 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 glikēmiju koriģē ar īsas darbības insulīnu.

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

Inkretīnu medikamentus (DPP-4 inhibitoru un GLP-1 receptoru agonistu) operācijas dienā iesaka atcelt, lai izvairītos no tādām postoperatīvām komplikācijām kā vemšana, aspirācija un ar to saistītajiem sarežģījumiem [20]. Par spīti šīm blaknēm, medikamenta lietošana perioperatīvi ir vilinoša fizioloģiskās darbības (insulīna sekrēcijas pieaugums, glikagona nomākums) un vienkāršās ievadīšanas dēļ (subkutāna injekcija), pašlaik noris vairāki pētījumi efektivitātes un drošuma salīdzināšanai ar insulīnu perioperatīvajā periodā [21]. Par DPP-4 inhibitoru nopietnāko blakni tiek

uzskatīts pankreatīts, taču pagaidām nav pārliecinošu pētījumu datu par lielāku tā attīstības risku perioperatīvajā periodā.

Hipoglikemizējošo medikamentu lietošanas izmaiņas perioperatīvi mazo operāciju gadījumā				
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*, ****
Nātrija-glikozes kotransportiera-2 (SGLT-2) inhibitori	Atceļ jau 2 dienas pirms operācijas	Nelieto	Nelieto	
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 receptoru agonisti (liraglutīds, dulaglutīdss, semaglutīds)	Pēdējā injekcija – nedēļu pirms operācijas	Pēdējā injekcija – nedēļu pirms operācijas	Pēdējā injekcija – nedēļu pirms operācijas	

* 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 lietošanas atsākšanas

** Kardiovaskulāru operāciju gadījumā medikamentu atceļ, tā lietošanu postoperatīvi var atsākt, ja sirds mazspēja nesasniedz II FK pēc NYHA

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

Pacientiem, kam paredzētas mazās operācijas un kam ir laba metabolā diabēta kompensācija (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 mazo operāciju 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 ilgas darbības insulīna injekcija uz nakti	Injicē 2/3 no iepriekš lietotās devas*	Glikēmijas kontrole iestājoties un intraoperatīvi ik pēc 2 h vai atkarībā no glikēmijas	Glikēmijas kontrole, iestājoties 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 un intraoperatīvi ik pēc 1 h vai atkarībā no glikēmijas
Divas ilgstošas darbības insulīna analoga vai vidēji ilgas 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 ilgas darbības insulīna, ja atļauts ēst. Ja vakarā neēd, devu samazina par 15%	No rīta injicē pusi no iepriekš lietotās devas* Glikēmijas kontrole, iestājoties no rīta, un intraoperatīvi ik pēc 1 h vai atkarībā no glikēmijas Vakarā injicē pilnu devu ilgstošas darbības insulīna analoga vai vidēji ilgas 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	
Premiksētais insulīns 2 x dienā (*Humalog Mix, NovoMix*)	Bez izmaiņām	Injicē pusi no iepriekš lietotās rīta devas kā vidēji ilgas 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 premiksētā insulīna, ja atļauts ēst	Injicē pusi no iepriekš lietotās rīta devas kā vidēji ilgas darbības (NPH) insulīnu Glikēmijas kontrole iestājoties un intraoperatīvi ik pēc 1 h vai atkarībā no glikēmijas Vakarā pirms maltītes injicē parasto devu premiksētā insulīna, ja atļauts ēst
>2 injekcijas dienā Intensificētā (*basal+bolus*) **stratēģija**	Uz nakti ilgstošas darbības insulīna devu samazina par 30%*	Atceļ brokastīs un pusdienās paredzēto īsas darbības insulīnu. Injicē 2/3 no iepriekš lietotās ilgstošas darbības insulīna devas* Pusdienu devu atceļ Glikēmijas kontrole iestājoties 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* Premiksētā insulīna brokastu devu samazina uz pusi, pusdienu devu atceļ Glikēmijas kontrole iestājoties un intraoperatīvi ik pēc 2 h vai atkarībā no glikēmijas Pirms vakariņām insulīna devas kā iepriekš

* Devu var atstāt nemainīgu, ja pacientam precizēta adekvāta ilgstošas darbības insulīna deva un nakts glikēmija ir stabila (glikēmijas mērījumu intervāla svārstības starp plkst. 22.00 un plkst. 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 apmierinoša (HbA_{1c} <8%). Iespējama sākotnēja glikēmijas korekcija arī pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētu hiperglikēmiju īsi pirms procedūras vai operācijas laikā, ja tā nepārsniedz 13,8 mmol/L (tad jāsāk insulīna i/v infūzija). Pēc insulīna ievades jānodrošina regulāra glikēmijas kontrole ik pēc 2–4 stundām.

Perioperatīvā perioda hiperglikēmijas korekcijas algoritms, izmantojot īslaicīgas darbības insulīna analogu			
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	Uzsākt insulīna ievadi 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 ir nozīmīgas blakusslimības, perioperatīvajā periodā rekomendējams pāriet uz i/v insulīna ievadi ar perfuzoru, lai gan pacients līdz šim lietojis perorālos hipoglikemizējošos medikamentus.

Insulīna intravenozas infūzijas algoritms

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

Sol. NaCl 0,9% 49,5 ml

Īslaicīgas darbības insulīna analogs 50 DV (0,5 ml)

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

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

Pacientiem, kas iepriekš insulīnu nav lietojuši, starta infūzijas ātrums ir 0,02 DV/kg/h.

Glikēmijas kontroli veic katru stundu, ja 2–3 stundas pēc kārtas tā ir nemainīga un sasniedz mērķi, turpmāk kontroli var veikt ik pēc 2 stundām.

Devu adaptācijā jāņem vērā, ka i/v ievadīta insulīna T1/2 ir 8 minūtes.

Devas korekcija atbilstoši glikēmijai, pacients bez akūtas patoloģijas, glikēmijas mērķis – 6,1–10 mmol/L, augsta riska pacientiem glikēmijas mērķis – 7,8–10,0 mmol/L	
Glikēmija <5,5 mmol/L	Pārtrauc insulīna ievadi, injicē 1/2–1 ampulu 40% glikozes i/v, glikēmijas kontrole ik pēc 30', ja >7,7 mmol/L, atsāk insulīna infūziju, samazinot devu par 50%.

Insulīna infūziju pārtrauc, ja:

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

2 stundas pirms insulīna infūzijas pārtraukšanas jāsāk alternatīva glikēmijas kontroles terapija:

- i/v ievadītā insulīna īsā eliminācijas pusperioda dēļ, pārejot uz s/c insulīna ievadi, tas jāinjicē 30–60 (atkarībā no preparāta veida) minūtes pirms insulīna i/v infūzijas pārtraukšanas;
- ja līdz šim pacients saņēmis insulīnterapiju, taču pēc infūzijas pārtraukšanas vēl nedrīkst ieturēt maltīti, injicē ilgas vai vidēji ilgas darbības insulīnu (NPH, glargīna, detemira insulīnu) 80% no iepriekšējā diennaktī injicēto DV skaita vai pēdējo 6 h DV skaitu x 4 (KDD – kopējā diennakts deva), ja operācijas laikā saņēmis glikozi i/v un infūzija pārtraukta, insulīna devu mazina līdz 60% no KDD;
- ja pacients drīkst uzņemt vismaz pusi no ierastā maltītes apjoma, injicē ilgas vai vidēji ilgas darbības insulīnu 50% no KDD un atsāk īsas darbības insulīna analoga injekcijas pirms maltītes (50% no KDD dalot uz trim ēdienreizēm);

- ja prehospitāli insulīna devu aprēķina algoritms bijis stabils un ar labiem glikēmijas rādītājiem, injekcijas atsāk, vadoties pēc tā.

Ja pacients iepriekš nav saņēmis insulīnterapiju un metabolā 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. Current perioperative management of diabetic patients from general surgery wards. Acta Medica Transilvanica, (2014) II (3):243-247.
2. Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM, et al. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. Circulation (1999), 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, John F. Robb. 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, (2014), 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, 2012, 29(4):420-433.
6. Perk, J., De Backer, G., et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). European Heart Journal, 2012, Sep;33(17):2126.
7. Auerbach AD, Goldman L. Beta-Blockers and reduction of cardiac events in noncardiac surgery: scientific review. JAMA (2002), 287:1435-44.
8. Plodkowski, R. A., Edelman, S. V. Pre-Surgical evaluation of diabetic patients. Clinical Diabetes, (2001), 19(2):92-95.
9. Underwood P, Askari R, Hurwitz S, Chrmanthi B, Garg R. Preoperative A1C and clinical outcomes in patients with diabetes undergoing major noncardiac surgical procedures. Diabetes Care, 2014, 37:611-616.
10. Duncan A.E. Hyperglycemia and perioperative glucose management. Curr Pharm Des, 2012, 18(38): 6195-6203.

11. Fox K et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris. ESC Guidelines. Eur Heart J, 2006, 27: 1341-1381.
12. Meier, J. J., Gallwitz, B., Schmidt, W. E., Mügge, A., & Nauck, M. A. Is impairment of ischaemic preconditioning by sulfonylurea drugs clinically important? Heart, (2004), 90(1), 9–12.
13. Juurlink DN, Gomes T, Shah BR, Mamdani MM. Adverse cardiovascular events during treatment with glyburide (glibenclamide) or gliclazide in a high-risk population. Diabet Med. 2012, 12;29(12):1524-8.
14. Perioperative diabete management guidelines (2012). Australian diabetes society https://diabetessociety.com.au/documents/PerioperativeDiabetesManagementGuidelinesFINALCleanJuly2012.pdf
15. American Diabetes Association. Nephropathy in diabetes. Diabetes Care, 2004, 27;supl1: S79-S83.
16. Inzucchi SE, Lipska KJ, Mayo H, Bailey CJ, McGuire DK. Metformin in Patients With Type 2 Diabetes and Kidney Disease: A Systematic Review. JAMA, (2014) 312(24):2668-2675.
17. Aldam P, Levy V, Hall G M. Perioperative management of diabetic patients: new controversies. British Journal of anesthesia, 2014, July, p1-4
18. Kang, H. Current therapeutic agents and anesthetic considerations for diabetes mellitus. Korean Journal of Anesthesiology, (2012), 63(3), 195–202. doi:10.4097/kjae.2012.63.3.195
19. Polderman, J. A., Houweling, P. L., Hollmann, M. W., DeVries, J. H., Preckel, B., & Hermanides, J. Study protocol of a randomized controlled trial comparing perioperative intravenous insulin, GIK or GLP-1 treatment in diabetes–PILGRIM trial. BMC Anesthesiology, 2014, 14(1), 91. doi:10.1186/1471-2253-14-91
20. Sathya Bh., Davis R, Taveira T, Whitlatch H, Wu W. Intensity op peri-operative glycemic control and postoperative outcomes in patients with diabetes: a meta-analysis. Diabetes Research and Clinical Practice, (2013), 102: 8-15.
21. Gardner, A. J. 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, 2014, 18(12), 807–813. doi:10.4103/0972-5229.146315
22. Abdelmalak B.B., Lansang M.C. Revising tight glycemic control in perioperative and critically ill patients: when one size may not fit all. Journal Of Clinical Anesthesia, 2013, 25:499-507.

23. Wild S, Roglik G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. Diabetes Care; 2013, 27: 1047-1053.
24. 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.

6 2. TIPA CUKURA DIABĒTS BĒRNIEM UN PUSAUDŽIEM

Hiperglikēmijai raksturīgie klīniskie simptomi (poliūrija, polidipsija, polifāgija un svara zudums) 2. tipa CD gadījumā bērniem un pusaudžiem lielākoties ir maz izteikti un attīstās ļoti pakāpeniski vai arī to nav vispār. Tāpēc 2. tipa CD ar vieglu vai mērenu hiperglikēmiju tiek diagnosticēts novēloti, kad jau attīstījušās specifiskas vēlīnās komplikācijas. Tas nosaka aktīvas 2. tipa CD skrīninga un profilakses programmas nepieciešamību bērniem un pusaudžiem. Saslimstība ar CD pasaulē, arī Latvijā, turpina strauji pieaugt, iegūstot epidēmijas apmērus.

Pasaulē veikti vairāki multicentru pētījumi par 2. tipa diabētu bērniem, kas pierāda atšķirību no pieaugušo 2. tipa diabēta: *Treatment Options for Type 2 Diabetes in Adolescents and Youth (TODAY) clinical trial, the SEARCH for Diabetes in Youth (SEARCH) study and new data from the Restoring Insulin Secretion (RISE) study.*

Riska faktori un 2. tipa cukura diabēta skrīnings

Diabēta attīstības risku ietekmē notikumi, kas notiek pirms vai tūlīt pēc dzimšanas. Slimība biežāk sastopama bērniem, kuru mātēm grūtniecības laikā bijusi aptaukošanās vai diabēts, un bērniem, kas dzimuši mazi gestācijas vecumam, it īpaši, ja agrīnā vecumā tiek novērota strauja augšana. 2. tipa CD risks meitenēm ir augstāks nekā zēniem. Pirmspubertātes vecuma meitenēm ar adrenarhi, pusaudzēm meitenēm un jaunām sievietēm ar olnīcu hiperandrogēnismu un policistisko olnīcu sindromu ir īpaši liels 2. tipa CD attīstības risks. Dažādi antropometriskie un vielmaiņas faktori pusaudžiem un bērniem nosaka 2. tipa CD risku.

1. tabula. Uz riska faktoriem balstīts 2. tipa cukura diabēta skrīnings bērniem un pusaudžiem

Skrīningtesti jāveic līdz ar pubertātes sākumu vai no 10 g.v. bērniem • ar ĶMI ≥85. procentili attiecībā pret vecumu un dzimumu (skat. 6. un 7. pielikumu) un • ar vienu vai vairākiem no šiem riska faktoriem:
Ģimenes anamnēzē pirmās vai otrās pakāpes radiniekiem 2. tipa cukura diabēts
Rase/etniskā piederība (melnādains, indiānis, afrikānis, latīņamerikānis, Āzijas, Tuvo Austrumu Klusā okeāna salu iedzīvotāji, Austrālijas pamatiedzīvotāji, Kanādas pirmtautas)
Insulīna rezistences pazīmes – *acanthosis nigricans*, hipertensija, dislipidēmija, policistisko olnīcu sindroms), zems dzimšanas svars (mazs gestācijas vecumam) vai liels gestācijas vecumam
Diagnosticēts Tērnera, Dauna, Prādera–Vilija, Bekvita–Videmana sindroms; bērni, kuri dzimuši mātēm ar CD vai gestācijas CD; bērni, kas saņem glikokortikosteroīdu vai augšanas hormona terapiju ilgāk par vienu gadu

Papildu riska faktors: svaru veicinošo antipsihotisko līdzekļu lietošana, kuru dēļ pieaug svars konkrētajā brīdī.

Skrīningā veicamie izmeklējumi atbilstoši ĶMI:

- ĶMI 85.–94. procentile: TSH, AlAT, kopējais holesterīns, ZBLH līmenis asinīs, glikēmija tukšā dūšā;
- ĶMI >95. procentile: TSH, AlAT, kopējais holesterīns, ZBLH līmenis asinīs, OGTT, HbA_{1c}, albumīna/kreatinīna attiecība urīnā;
- neatkarīgi no ĶMI – asinsspiediena kontrole.

Ja pirmie skrīningtesti ir normāli, atkārtotu skrīningu vajadzētu veikt ik pēc trim gadiem. Var būt nepieciešama ikgadēja pārbaude, ja ĶMI palielinās, pasliktinās kardiometabolā riska profils, ģimenes anamnēzē 2. tipa cukura diabēts vai pierādījumi par prediabētu.

Aptaukošanās diagnostiskie kritēriji bērniem

- Virssvars – ĶMI attiecībā pret vecumu un dzimumu atbilstoši 85.–94. procentilei*.
- Aptaukošanās – ĶMI attiecībā pret vecumu un dzimumu atbilstoši >95. procentilei vai ķermeņa svara/auguma indekss >115%.

* Procentile – mērījumu vērtība skalā, pie kuras atrodas noteikts uzkrātais relatīvās pazīmes vērtības biežums procentos, sākot ar 1% un beidzot ar 99%. Procentile sadala variācijas rindu 100 vienādās daļās.

2. tipa cukura diabēta diagnostika, diferenciāldiagnostika

2. tipa CD diagnostiskie kritēriji bērniem ir tādi paši kā pieaugušajiem. Pašlaik bērni ar 2. tipa CD parasti tiek diagnosticēti no 10 gadu vecuma, parasti vidējā vai vēlīnā pubertātes stadijā. Bērniem ar 2. tipa CD var būt klīniskas izpausmes, kas neatšķiras no pacientiem ar cita veida cukura diabētu. Tas ir svarīgi, jo, palielinoties bērnu saslimstībai ar 2. tipa cukura diabētu, kļūst arvien svarīgāk pareizi klasificēt cukura diabēta tipu, lai varētu sākt atbilstošu terapiju.

2. tabula. Klīniskais 1. tipa CD, 2. tipa CD un MODY diabēta atšķirību raksturojums

Klīniskais raksturojums	1. tipa CD	2. tipa CD	MODY***
Vecums	Bērni un pusaudži	Galvenokārt pusaudži	MODY 2: jaunieši MODY 3: pusaudži
Aptaukošanās	Nav raksturīga*	Raksturīga	Nav raksturīga
Dzimums	Zēni = meitenes	Zēni < meitenes	Zēni = meitenes
Ģimenē ir CD	5%	75–100%	100%
Populācija	Baltā rase	Āfrikas, Spānijas, Āzijas un Indijas izcelsmes amerikāņi	-
Bēta šūnu antivielas	85–98%	Nav raksturīgi**	Nav raksturīgi
Insulīns, C peptīds	Zems līmenis	Augsts līmenis	Zems vai N līmenis
Ketoacidoze	Bieži	<33%	Nav raksturīga
Asociētas slimības	Autoimūnas slimības: tireoidīts, vitiligo, virsnieru mazspēja, celiakija u.c.	PCOS Metaboliskais sindroms *Acanthosis nigricans*	MODY 5: uroģenitālas malformācijas MODY 8: eksokrīna aizkuņģa dziedzera mazspēja

* Liekā svara izplatība pieaug arī bērniem ar 1. tipa cukura diabētu paralēli aptaukošanās epidēmijai.

** Ir ziņojumi par bērniem ar 2. tipa cukura diabētu un β šūnu autoantivielām.

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

3. tabula. Prediabēta diagnostika bērniem un pusaudžiem

Diagnoze	Laboratoriskie rādītāji
Tukšas dūšas hiperglikēmija	Tukšās dūšas glikēmija 5,6–6,9 mmol/L
Izmainīta glikozes tolerance	Glikozes līmenis asins plazmā 2 h OGTT laikā (pēc 1,75 g/kg (maksimāli 75 g) glikozes perorāli) – >7,8–11,0 mmol/L
Paaugstināts HbA_{1c}	HbA_{1c} 5,7–6,4% (39–47 mmol/mol)

4. tabula. Kritēriji 2. tipa cukura diabēta diagnosticēšanai bērniem un pusaudžiem

Hiperglikēmijas simptomi (var nebūt), viens no šiem laboratoriskajiem rādītājiem (pārsvarā gadījumu – negatīvas autoantivielas pret saliņu šūnām)
Tukšās dūšas glikēmija >7,0 mmol/L
Glikēmija 2 h OGTT laikā >11,1 mmol/L. OGTT: 1,75 g/kg (maksimāli 75 g) glikoze p/o
Nejauši noteikta (neatkarīgi no uztura uzņemšanas) plazmas glikēmija ≥11,1 mmol/L
HbA_{1c} ≥6,5% (48 mmol/mol)

* Hiperglikēmijas simptomi: poliūrija, polidipsija, niktūrija, neizskaidrojams svara zudums un vispārējs vājums. Ja nav nepārprotamu hiperglikēmijas simptomu, glikozes noteikšana asins plazmā (venozais asins paraugs) jāatkārto no jauna asins parauga.

Bērnu ar 2. tipa cukura diabētu aprūpe un apmācība

2. tipa CD aprūpi bērniem nodrošina pediatriska multidisciplināra diabēta komanda: bērnu endokrinologs, diabēta aprūpes māsa, uztura speciālists, psihologs, oftalmologs; nepieciešamības gadījumā pēdu aprūpes speciālists, fizioterapeits, sociālais darbinieks. Efektīvas aprūpes nodrošināšanai un komplikāciju riska mazināšanai diabēta komandas locekļiem jābūt pietiekamai pieredzei diabēta klīniskajos, apmācības, diētas, dzīvesveida, psiholoģiskajos un pēdu aprūpes jautājumos.

Diabēta komandā jāietilpst speciālistiem, kas spēj sniegt psihosociālu atbalstu: psihologs, sociālais darbinieks.

Diagnosticējot cukura diabētu, pacientu un ģimenes locekļu apmācība tiek sākta stacionārā. Diabēta apmācība tiek turpināta ambulatori pēc individuālas nepieciešamības.

Diabēta komandas sadarbībai ar pacienta ģimenes ārstu būtiska nozīme diabēta labas kompensācijas nodrošināšanā un komplikāciju novēršanai.

Uztura rekomendācijas

Tādas pašas kā pieaugušajiem (skatīt 1. nodaļu).

Pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu un lieko svaru vai aptaukošanos un viņu aprūpētājiem katrā vizītē jāiesaka pasākumi svara mazināšanai un jāpiedāvā uztura speciālista konsultācija. Pacientiem jāpiedāvā individuāls dzīvesveida izmaiņu plāns, ņemot vērā katra pacienta iespējas un sociāli ekonomiskos apstākļus.

Pacientiem un viņu aprūpētājiem jāizskaidro veselīga uztura pozitīvie efekti:

- hiperglikēmijas mazināšanās;
- kardiovaskulārā riska mazināšanās;
- svara mazināšanās.

Pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu ieteicams:

- izslēgt no uztura dzērienus ar cukuru un sulas;
- apēst vismaz piecas porcijas dārzeņu, augļu/ogu katru dienu (no tiem augļus/ogas ne vairāk kā 2 porcijas);
- izvairīties no ēdienreizēm ātrās ēdināšanas iestādēs;
- aizvietot balto miltu produktus ar pilngraudu produktiem, baltos rīsus ar brūnajiem rīsiem;
- mainīt ģimenes ēšanas ieradumus (neēst pie datora, televizora; lasīt un izprast ēdienu sastāvu aprakstu).

Katrā ārsta vizītē pacientiem ar 2. tipa diabētu jānosaka svars, augums un ĶMI un rezultāti jāizvērtē pēc vecumam un dzimumam atbilstošām līknēm. Svara mērījumi jāveic, neaizskarot pacienta privātumu.

Ikdienas aktivitātes

Fiziskās aktivitātes ir ļoti ieteicamas bērniem ar 2. tipa cukura diabētu ≥60 min. katru dienu. Fiziskās aktivitātes un uztura plānošana (dzīvesveida izmaiņas) ir 2. tipa cukura diabēta ārstēšanas pamats. Fiziskās aktivitātes ilgtermiņā palīdz mazināt kardiovaskulāro slimību risku.

Vēlams izvēlēties mērenu vai vidēji aktīvu fizisko slodzi. Vēlams iesaistīties visai ģimenei, mainot ikdienas ieradumus (kāpt pa kāpnēm, neizmantojot liftu, braukt ar velosipēdu, nevis autobusu, izvēlēties aktīvu brīvā laika pavadīšanu).

Fizisko aktivitāšu ieteikumi tādi paši kā pieaugušajiem (skatīt 1. nodaļu).

Īpaša uzmanība jāpievērš ar izglītību nesaistīta laika pavadīšanai pie viedierīcēm, to ierobežojot līdz 2 stundām dienā.

Miega rekomendācijas

Svarīgi ievērot vecumam atbilstošu miega higiēnu un miega ilgumu:

- 5–13 gadus veciem bērniem miegam jābūt 9–11 stundas ilgam;
- 14–18 gadus veciem pusaudžiem miegam jābūt 8–10 stundas ilgam.

2. tipa cukura diabēta glikēmijas mērķi

Regulāra glikēmijas paškontrole (glikozes noteikšana kapilārajās asinīs ar glikometru) ir būtiska diabēta ārstēšanas sastāvdaļa visiem bērniem ar 2. tipa cukura diabētu.

Glikēmijas noteikšanas biežuma nepieciešamība atkarīga no 2. tipa cukura diabēta ārstēšanas veida. Jāveic regulāra un ikdienas glikēmijas paškontrole:

- 2 reizes dienā 3 reizes nedēļā, t.i., tukšā dūšā un 2 stundas pēc vakariņām, ārstējot bērnus ar orālajiem antidiabētiskajiem medikamentiem;
- vismaz 4 reizes dienā katru dienu, ārstējot bērnus ar insulīnu.

Glikēmijas mērķi ir:

- tukšas dūšas mērķa glikozes līmenis plazmā 4–6 mmol/L;
- 2 h pēcmaltītes mērķa glikozes līmenis asinīs 4–8 mmol/L;
- HbA_{1c} mērķis ir <7%, un vairumā gadījumu var būt <6,5%;
- kad glikēmijas mērķi ir sasniegti, mazina paškontroles biežumu atkarībā no ārstēšanas shēmas. Ja ir pastāvīgas hiperglikēmijas, paškontrole nepieciešama biežāk;
- akūtas slimības laikā, kad rodas hiperglikēmijas vai hipoglikēmijas simptomi, jāveic biežākas pārbaudes un jāsazinās ar diabēta aprūpes komandu, lai saņemtu padomu;
- bērniem, kas lieto insulīnu (vai sulfonilurīnvielas atvasinājumus), jāveic glikēmijas paškontrole biežāk, lai uzraudzītu, vai nav asimptomātiskas hipoglikēmijas, īpaši naktī.

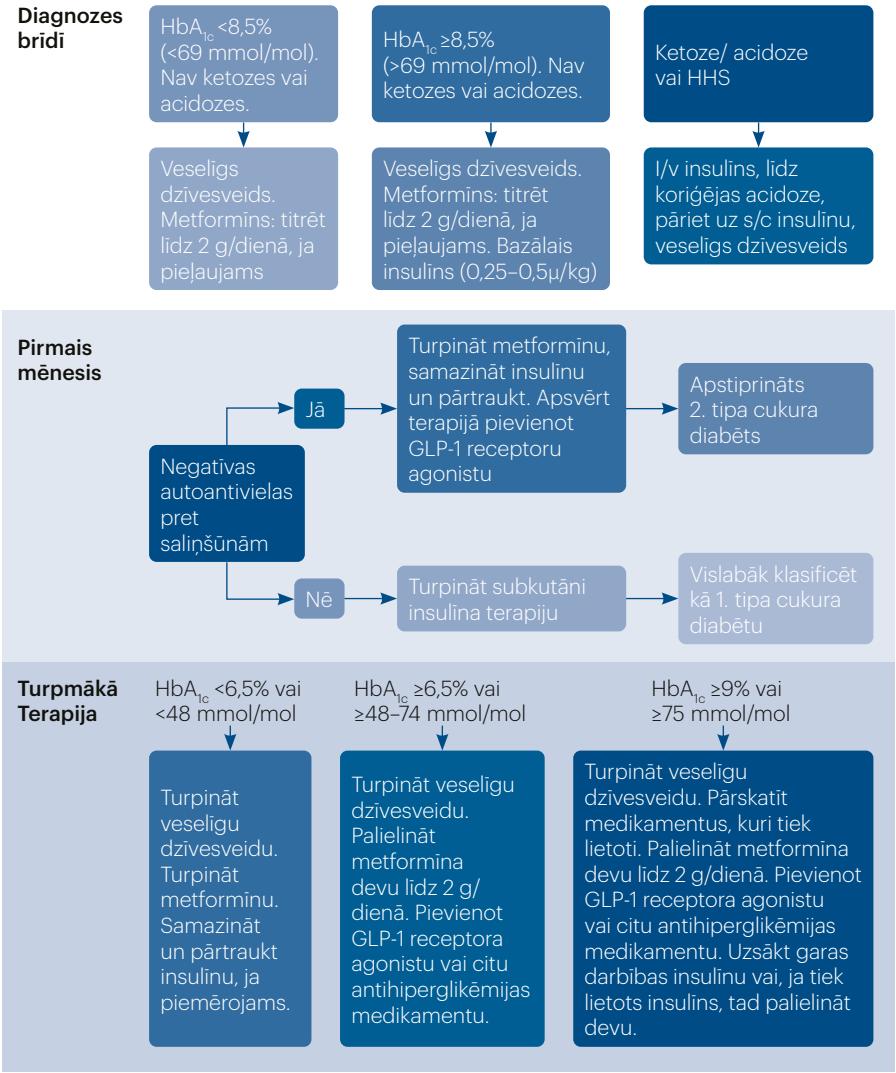
Ārstēšanas mērķa sasniegšana ir tieši saistīta ar diabēta komplikāciju riska mazināšanu. Pacientam un viņa aprūpētājiem jāizskaidro ārstēšanas mērķa sasniegšanas iespējas un pozitīvā ietekme uz tālāko veselību. Katram pacientam mērķi jāizvēlas individuāli.

Pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu HbA_{1C} vēlams noteikt reizi trīs mēnešos vai vismaz divreiz gadā. HbA_{1C} jānosaka sertificētā laboratorijā.

Ja ir pieejama, tad izmantojama arī nepārtrauktās glikozes monitorēšanas sistēma.

Farmakoterapija

1. shēma. 2. tipa cukura diabēta ārstēšana bērniem un pusaudžiem. Sākotnējā taktika un turpmākā terapija



HHS – hiperosmolārais hiperglikēmiskais stāvoklis

- Pozitīvas diabēta autoantivielas – jāapsver insulīna terapijas nepieciešamība, kā arī tas paaugstina citu autoimūnu slimību attīstības risku. Jāpārbauda diabēta autoantivielas bērniem ar lieko svaru/aptaukošanos un ar 1. tipa cukura diabēta klīnisko ainu (svara zudums, ketoze/ketoacidoze).
- Ja 2. tipa cukura diabēts, kas šķiet viegli noritošs, nav saistīts ar klasiskiem 2. tipa cukura diabēta riska faktoriem vai blakusslimībām un nereaģē uz metformīna terapiju, vajadzētu izslēgt MODY iespējamību.
- Metformīns ir pirmās izvēles medikaments ar apstiprinātu indikāciju lietošanai bērniem no 10 gadu vecuma. Tā maksimālā deva ir 2000 mg /diennaktī.
- Insulīnterapija. Devu nepieciešams pielāgot individuāli, izmantojot atbilstošu insulīnterapijas shēmu. Par optimālu insulīnterapiju liecina normāla fiziskā, psihiskā un dzimumattīstība, izvairoties no biežām un smagām hipoglikēmijām. Insulīna terapiju sāk vienīgi stacionārā pēc bērnu endokrinologa nozīmējuma un veicot atbilstošu apmācību.
- Metformīna lietošana jāsāk vienlaikus ar insulīnu, un devu titrē, līdz nav acidozes. Pāreja uz metformīna monoterapiju parasti var ilgt 2–6 nedēļas, samazinot insulīna devu par 30–50% katru reizi, kad tiek kāpināta metformīna deva, līdz sasniegti glikēmijas mērķi.
- Ja HbA_{1c} mērķis <7,0% (53 mmol/mol) (ADA mērķis) vai <6,5% (48 mmol/mol) nav sasniegts, 4 mēnešus saņemot metformīna monoterapiju, papildus jāapsver iespēja pievienot otru preparātu.
- Bazālā insulīna sākuma deva ir 0,25–0,5 DV/kg svara, un devu titrē, pamatojoties uz glikēmijas paškontroles rezultātiem. Ja glikēmiskais mērķis nav sasniegts, kombinējot metformīnu un bazālo insulīnu devā līdz 1,5 DV/kg/dienā, jāapsver īsas darbības insulīna lietošanas sākšana pirms ēdienreizēm, lai sasniegtu mērķa HbA_{1c} <7,0% (53 mmol/mol) vai <6,5% (48 mmol/mol), ievērojot hipoglikēmiju profilaksi.

- Saņemot metformīna terapiju, periodiski jāapsver B_{12} vitamīna līmeņa kontrole serumā bērniem, it sevišķi tiem, kas ievēro veģetāro diētu (lietojot metformīnu, ir risks attīstīties B_{12} vitamīna deficītam, tas tika novērots pētījumos pieaugušajiem).
- Kuņģa un zarnu trakta blakusparādības ir galvenais lietošanu ierobežojošais faktors metformīna terapijai.
- Liraglutīds apstiprināts lietošanai pusaudžiem, vecākiem par 12 gadiem, ilgstošās darbības eksenatīds – bērniem vecumā no 10 gadiem, dulaglutīds – no 12 gadu vecuma.
- Rosiglitazona terapija apsverama pusaudžiem ar smagu insulīna rezistenci un normālu sirds funkciju, ja metformīna terapijai ir blaknes. Pioglitazons – rekomendējamā izvēle no tiazolidīndioniem. Lielāks svara pieauguma risks, īpaši, ja to lieto kopā ar insulīnu, var būt ierobežojošs faktors tiazolidīndionu lietošanai.
- Vadlīnijas iesaka apsvērt bariatriskās ķirurģijas iespēju pusaudžiem pēc pubertātes beigām ar 2. tipa cukura diabētu un ĶMI ≥35 kg/m^2, kuriem ir nekontrolēta glikēmija un/vai blakusslimības, lai gan ir modificēts dzīvesveids un tiek saņemta farmakoloģiskā ārstēšana.

2. tipa cukura diabēta asociēto slimību un komplikāciju skrīnings

5. tabula. Ieteikumi blakusslimību/komplikāciju, veselību noteicošo sociālo faktoru un augsta riska uzvedības skrīningam bērniem un pusaudžiem ar 2. tipa cukura diabētu

Blakusslimības/ komplikācijas	Skrīningu intervāli	Skrīningtests
Arteriāla hipertensija	Diagnosticējot cukura diabētu un katrā ārsta vizītē	Asinsspiediena mērīšana, izmantojot vecumam atbilstoša izmēra manšeti
Dislipidēmija	Katru gadu, sākot no diabēta diagnosticēšanas (ideālā gadījumā pēc glikēmijas mērķa sasniegšanas vai 3 mēnešu laikā pēc diagnozes noteikšanas)	Lipīdu līmenis asinīs tukšā dūšā (kopējais holesterīns, ZBLH)
Nefropātija	Katru gadu, sākot no diabēta diagnosticēšanas	Albumīna/kreatinīna attiecība
MASLD	Katru gadu, sākot no diabēta diagnosticēšanas	AlAT, AsAT līmenis asinīs
Obstruktīva miega apnoja	Katru gadu, sākot no diabēta diagnosticēšanas	Simptomi: krākšana, miega kvalitāte, apnoja, rīta galvassāpes, miegainība dienas laikā
Policistisko olnīcu sindroms (PCOS)	Katru gadu meitenēm (ja vien nav menstruāciju traucējumu), sākot no pubertātes vecuma	Menstruālā cikla anamnēze un hiperandrogēnisma pazīmes
Retinopātija	Katru gadu, sākot no diabēta diagnosticēšanas	Visaptveroša acu pārbaude ar paplašinātām zīlītēm un tīklenes fotografēšana
Neiropātija	Katru gadu, sākot no diabēta diagnosticēšanas	Simptomi: nejutīgums, sāpes, krampji, parestēzijas un vibrācijas sajūtas, gaismas testi, pieskārienu un potītes refleksu pārbaude
Psihoemocionālā veselība	Diagnosticējot cukura diabētu, pēc tam katrā pacienta vizītē pie ārsta	Depresijas un ēšanas traucējumu simptomi; izmantot apstiprinātas skrīninga anketas, lai izvērtētu, vai nepieciešama psihiatra/ psihoterapeita konsultācija
Sociālie veselību noteicošie faktori	Diagnosticējot cukura diabētu, pēc tam katrā pacienta vizītē pie ārsta	Novērtēt nodrošinātību ar pārtiku, finansiālās problēmas, sociālo/skolas un kopienas atbalstu
Smēķēšana, veipošana, medikamentu un alkohola lietošana	Diagnosticējot cukura diabētu un pēc tam katrā pacienta vizītē pie ārsta	Klīnisks izvērtējums, balstoties uz anamnēzi
Konsultācijas pirms grūtniecības iestāšanās	Diagnosticējot cukura diabētu, pēc tam katrā pacienta vizītē pie ārsta	Dzimumdzīves anamnēze

- Jauniešiem ar 2. tipa cukura diabētu, salīdzinot ar 1. tipa cukura diabētu, ir 2–4 reizes lielāka iespēja attīstīties nieru mazspējai.
- Albuminūrijas skrīnings jāveic, diagnosticējot cukura diabētu un katru gadu pēc tam, izmantojot trīs pirmās rīta urīna porcijas. Paaugstināta atsevišķa vērtība var būt sekundāra piesārņojuma, fiziskās aktivitātes, smēķēšanas, menstruāciju, infekcijas un ortostāzes dēļ. Tāpēc, lai apstiprinātu albuminūriju, ir jādokumentē divas no trim secīgi iegūtām urīna porcijām. Urīns jāievāc no rīta uzreiz pēc piecelšanās.
- Ja ir apstiprināts, ka albumīna/kreatinīna attiecība urīnā ir >30 mg/g (3 mg/mmol), un ir paaugstināts asinsspiediens vai ja urīna albumīna/kreatinīna attiecība ir >300 mg/g (30 mg/mmol) neatkarīgi no asinsspiediena, tad jāsāk AKE inhibitora vai ARB terapija, asinsspiediens jānormalizē.
- Ja ir izteikta albuminūrija (makroalbuminūrija ar albumīna/kreatinīna attiecību >300 mg/g vai 30 mg/mmol vai hipertensija), ir jāapsver nieru slimību cēloņi, kas nav saistīti ar diabētu, un jākonsultējas ar bērnu nefrologu.
- Var būt noderīga atkārtota urīna albumīna/kreatinīna attiecības noteikšana 6 mēnešus pēc AKE inhibitoru vai ARB terapijas sākuma, lai pārliecinātos, vai albuminūrija mazinājusies. Ja albuminūrija saglabājas, jānovērtē kālija līmenis serumā un nieru darbība reizi gadā. Nieru funkciju var novērtēt, izmantojot aprēķināto glomerulārās filtrācijas ātrumu (eGFĀ). Novērtēšanai tiek izstrādātas apstiprinātas formulas eGFĀ jauniešiem ar 2. tipa cukura diabētu, iespējams, agrīnā nefropātijas stadijā būs hiperfiltrācija.
- Ir svarīgi optimizēt diabēta kontroli, samazināt lieko svaru un ārstēt dislipidēmiju.
- MASLD ir visizplatītākais hroniskas aknu slimības cēlonis jauniešiem. MASLD parasti ir asimptomātisks stāvoklis, ko raksturo tauku uzkrāšanās (vismaz 5% hepatocītu), kas redzama ar attēldiagnostikas metodēm vai aknu biopsijā, un nav citu aknu slimību cēloņu. MASLD var pāriet uz smagāku formu, ko sauc par MASLD, kas var rasties ar progresējošu fibrozi vai bez tās un var progresēt līdz cirozei. Aknu

biopsija ir zelta standarta tests visu nealkohola aknu taukainās slimības stadiju diagnostikai. Aknu fibrozes izvērtējums bērniem ar nealkohola aknu taukaino slimību, izmantojot neinvazīvus attēlveidošanas testus, piemēram, pārejoša elastogrāfija ar *FibroScan*®, ir daudzsološa, bet rezultātu interpretācija ir sarežģīta, jo trūkst validētu datu, ar kuriem salīdzināt rezultātus.

- Jaunībā pacientiem, kam ir MASLD un diabēts, ir novērots, ka ir palielināts risks attīstīties nealkohola steatohepatītam, un pastāv risks tam progresēt līdz cirozei.
- Aknu enzīmi (alanīnaminotransferāze, aspartātaminotransferāze) jānosaka 2. tipa cukura diabēta diagnozes laikā, un pēc tam tos novērtē reizi gadā, iespējams, ātrāk, ja ir izmaiņas. Ja aknu enzīmu līmenis 6 mēnešu laikā saglabājas vairāk nekā 3 reizes virs normas augšējās robežas, tad pacients jānosūta pie bērnu gastroenterologa, lai izslēgtu citus aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās cēloņus (ar attēldiagnostikas metodēm un/vai aknu biopsiju). Lai adekvāti pārvaldītu nealkohola taukaino aknu slimību, ir nepieciešams optimizēt glikozes līmeni asinīs un samazināt lieko svaru.
- Jauniešiem ar 2. tipa cukura diabētu ir jājautā par obstruktīvas miega apnojas simptomiem reizi gadā vai biežāk, ja ir liekā svara pieaugums.
- Obstruktīva miega apnoja sākotnēji var būt novērtēta, izmantojot vispārīgus jautājumus par krākšanu, miega kvalitāti, apnoju, rīta galvassāpēm, dienas miegainību, niktūriju un enurēzi. Nav skrīninga anketu, lai precīzi prognozētu obstruktīvas miega apnojas diagnozi bērniem. Ja simptomi liecina par obstruktīvu miega apnoju, tad jānosūta pie miega speciālista, lai izvērtētu nepieciešamību veikt miega izmeklējumus.
- Menstruāciju vēsture ir jāuzzina katrai meitenei ar 2. tipa cukura diabēta diagnozi un jājautā par to katrā pārbaudē. Policistisko olnīcu sindroma (PCOS) skrīnings jāveic 2. tipa cukura diabēta diagnozes laikā meitenēm pubertātes vecumā un katru gadu pēc tam ar menstruāciju novērtēšanu (primārā vai sekundārā amenoreja) un pierādījumiem par hiperandrogenēmiju (hirsūtisms

un/vai vidēji smagas vai smagas pūtītes, un/vai brīvā testosterona līmeņa noteikšana). PCOS tiek diagnosticēts, pamatojoties uz oligomenorejas vai amenorejas klātbūtni ar klīnisku vai bioķīmisku pierādījumu par hiperandrogenēmiju (brīvais testosterons) pēc citu iespējamo cēloņu izslēgšanas. Priekšroka tiek dota brīvajam testosteronam, kopējais testosterons var būt normāls, ja ir zems dzimumhormonu saistošā globulīna līmenis. Iegurņa orgānu ultraskaņas izmeklējums nav ieteicams PCOS diagnosticēšanai astoņu gadu laikā pēc menarhes.

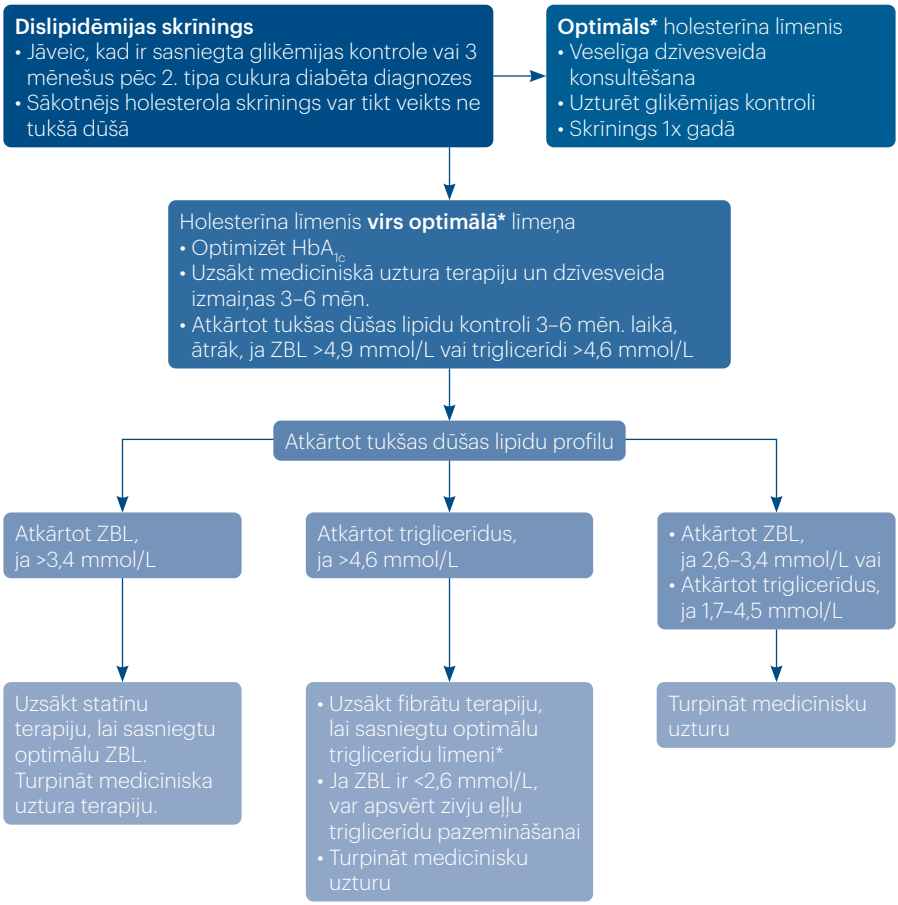
- Sākotnējas 2. tipa cukura diabēta diagnozes noteikšanas laikā pusaudžiem ir jābūt visaptverošai acu pārbaude ar paplašinātām zīlītēm vai tīklenes fotogrāfiju, ko veic oftalmologs vai optometrists. Biežākas pārbaudes pie oftalmologa ir nepieciešamas, ja ir retinopātija vai tā progresē. Retinopātijas ārstēšanā jāiekļauj arī glikozes līmeņa asinīs optimizācija, kā arī dislipidēmijas/hipertensijas ārstēšana.

- Lielākā daļa perifēro neiropātiju ir asimptomātiskas. Perifērā neiropātija palielina pēdu komplikāciju risku, tostarp amputāciju. Perifērās neiropātijas novērtējums klīnikā jāveic ar rūpīgu mazo šķiedru funkcijas pārbaudi (pārbaude ar adatiņu vai temperatūras izjūtas pārbaude), un pārbauda vibrācijas sajūtu, izmantojot 128 Hz kamertoni (lielo šķiedru funkcija). Visiem jauniešiem vajadzētu veikt 10 g monopavedienu testēšanu, lai identificētu pēdas, kurām ir čūlas un amputācijas risks. Citas izmantotās metodes ietver Mičiganas neiropātijas skrīninga instrumentu (MNSI) un bioteziometru (ierīce, kas pārbauda vibrācijas uztveri). Novērtējumiem jābūt veiktiem 2. tipa cukura diabēta diagnozes sākumā un pēc tam katru gadu. Pacientiem ir jāmāca pareiza pēdu kopšana. Ārstēšana jāpielāgo individuāli atbilstoši simptomiem, un jāapsver nosūtījums pie neirologa, ja tiek atklātas patoloģiskas neiroloģiskas pazīmes.

Dislipidēmija

Medikamentoza hipolipidimizējoša terapija apstiprināta bērniem no 10 gadu vecuma.

2. shēma. Dislipidēmijas skrīnings un ārstēšana pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu. Shēmā iekļauts sākotnējais skrīnings, taktika un turpmākā terapija



* Optimāls holesterīna līmenis:
ZBL <2,6 mmmol/L; ABL >0,9 mmol/L; triglicerīdi <1,7 mmol/L, ne-ABL <3,4 mmol/L

- Jāsāk ārstēšana ar statīniem ar mazāko pieejamo devu. Jākontrolē 4–12 nedēļas pēc sākšanas un pēc devas maiņas. Ja ZBL holesterīna mērķa līmenis joprojām netiek sasniegts pēc vismaz 3 mēnešus ilgas statīnu lietošanas, tad devu var vēl vairāk palielināt par vienu soli (parasti par 10 mg). Alternatīvi – otrs līdzeklis, piemēram, žultsskābes sekvestrants, vai var pievienot holesterīna absorbcijas inhibitoru. Statīnu blakusparādības ir aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās un toksiska ietekme uz muskuļiem.
- ZBL >4,9 mmol/L var liecināt par ģimenes hiperholesterinēmiju.
- Sākotnēji paaugstināto triglicerīdu pazemināšanas taktika ir optimizēt glikozes līmeni asinīs, kontrolēt svaru un ierobežot tauku un vienkāršo cukuru uzņemšanu ar uzturu.
- Ja triglicerīdi tukšā dūšā >4,6 mmol/L vai ne tukšā dūšā >11,3 mmol/L, nekavējoties jāizvērtē sekundāri hipertrigliceridēmijas cēloņi, ievērojami palielināta pankreatīta riska dēļ jāapsver ārstēšana ar fibrīnskābi. Var apsvērt koncentrētas zivju eļļas lietošanu, bet jāseko līdzi ZBL, jo lielas dokozaheksaēnskābes (DHA) devas var palielināt ZBL līmeni. Statīnu un fibrātu kombinētā terapija parasti netiek piemērota. Zems ABL līmenis jauniešiem netiek ārstēts ar medikamentiem, bet gan fiziskām aktivitātēm, izvairīšanos no smēķēšanas un veicinot veselīgu uzturu.

6. tabula. Uztura terapija un dzīvesveida izmaiņas dislipidēmijas mazināšanai

Uztura terapija un dzīvesveida izmaiņas dislipidēmijas mazināšanai
Ierobežot kopējo tauku apjomu līdz 25–30% no ikdienā uzņemamo kaloriju apjoma.
Ierobežot piesātināto tauku apjomu līdz <7% no ikdienā uzņemamo kaloriju apjoma.
Ierobežot holesterīnu līdz <200 mg holesterīna no ikdienā uzņemamo kaloriju apjoma.
Izvairīties no transtauku uzņemšanas.
Ja ZBL līmenis ir virs optimālā, apsver augu sterolu un stanolesteru uztura bagātinātāja lietošanu līdz 2 g/dienā, pievienojot ūdenī šķīstošas *psyllium* šķiedras 6 g/dienā bērniem 2–12 gadu vecumā un bērniem no 12 gadiem –12 g/dienā.
Ja triglicerīdu līmenis ir virs optimālā, apsver samazināt uzņemtā cukuru apjomu, aizvietojot vienkāršos ogļhidrātus ar kompleksiem ogļhidrātiem, izvairīties no dzērieniem, kas bagātināti ar cukuru, un palielināt zivju uzņemšanu uzturā, lai palielinātu omega-3 taukskābju uzņemšanu.
Iedrošināt vismaz stundu ilgu vidēju vai izteiktu fizisko aktivitāti ikdienā un ierobežot pie ekrāniem pavadīto laiku <2 h/dienā.

- Jāsamazina mazkustīgi pavadītā laika apjoms (televizora skatīšanās, pavadītais laiks pie datora, mobilajā telefonā pavadītais laiks, videospēles) – mazāk nekā 2 h dienā.
- Veicināt fiziskās aktivitātes kā ģimenes pasākumu, tostarp ikdienas centienus būt fiziski aktīvākam, piemēram, izmantojot kāpnes, nevis liftu, ejot kājām vai ar velosipēdu uz skolu un iepirkšanos, kā arī veicot dažādus darbus mājās un pagalmā.
- Jāveicina visu sasniegumu slavēšana un jāizvairās no kauninašanas.

Arteriāla hipertensija

Asinsspiediena mērījumus vērtē pēc bērna vecumam un dzimumam atbilstošām procentiļu līknēm, pēc kurām asinsspiediens tiek definēts kā:

1.) prehipertensija – ja vidējā sistoliskā vai diastoliskā asinsspiediena mērījums atbilst 90.–95. procentilei;

2.) arteriāla hipertensija – ja vidējā sistoliskā un/vai diastoliskā asinsspiediena mērījums ir vairāk par 95. procentili vismaz 3 atkārtotos mērījumos:

   - 1. pakāpes arteriāla hipertensija – asinsspiediens >95. procentile + 5 mm Hg un <99. procentile;
   - 2. pakāpes arteriāla hipertensija – asinsspiediens >99. procentile + 5 mm Hg.

Pašlaik aptaukošanās ir kļuvusi par galveno arteriālās hipertensijas un prehipertensijas iemeslu bērniem un pusaudžiem.

- Arteriālā asinsspiediena pārbaude jāveic katrā ārsta vizītē.
- Hipertensiju apstiprina, ja vidējais sistoliskais un/vai diastoliskais spiediens 3 vai vairāk atsevišķos mērījumos trīs dažādās dienās ir ≥95. procentilei atbilstoši vecumam, dzimumam un augumam (no 13 gadu vecuma ≥129/80 mm Hg). Hipertensiju vēlams papildus apstiprināt ar ambulatori veiktu 24 stundu asinsspiediena Holtera monitorēšanu.

6. tabula. Diētas ieteikumi hipertensijas gadījumā

(DASH-Dietary approaches to stop hypertension)

Pārtikas grupa	Porciju skaits dienā
Augļi un dārzeņi	4–5
Zema tauku satura piena produkti	≥2
Pilngraudu produkti	6
Zivis, mājputni, liesa sarkanā gaļa	≤2
Pākšaugi un rieksti	1
Eļļa un tauki	2–3
Pievienots cukurs un saldumi (ieskaitot saldinātu cukuru dzērieniem)	≤1
Sāls	<2300 mg/dienā

7. tabula. Asinsspiediena mērījumu rezultātu iedalījums un taktika bērniem un pusaudžiem ar 2. tipa cukura diabētu

Diagnoze	<13 g.v. (izmanto asinsspiediena diagrammas/tabulas atbilstoši vecumam, dzimumam un ķermeņa garumam)	Vecums ≥13 gadiem	Sākotnējā terapija	Turpmākā terapija
Norma	<90. procentile	<120/8 mm Hg	Veselīgs dzīvesveids. Mērīt asinsspiedienu katrā vizītē	Veselīgs dzīvesveids. Mērīt asinsspiedienu katrā vizītē
Paaugstināts asinsspiediens vai prehipertensija	>90. procentile vai 120/80 mm Hg (neatkarīgi, kas ir zemāks) līdz <95. procentilei	120/<80 mm Hg–129/<80 mm Hg	Svara zudums, ierobežot uzturā uzņemamo sāls apjomu <2300 mg dienā un palielināt fiziskās aktivitātes	Ja saglabājas paaugstināts asinsspiediens pēc 6 mēn., tad apsvērt medikamentozu terapiju
1. pakāpes hipertensija	≥95. procentile vai 130/80 mm Hg līdz <95. procentilei +5 mm Hg vai 139/89 mm Hg (neatkarīgi, kurš zemāks)	No 130/80 mm Hg līdz 139/89 mm Hg		Ja saglabājas paaugstināts asinsspiediens pēc 6 mēn., tad sāk AKEI vai ARB
2. pakāpes hipertensija	≥99. procentile+5 mm Hg vai ≥140/90 mm Hg	≥140/90 mm Hg		Izvērtē sekundārus hipertensijas cēloņus un sāk farmakoloģisko terapiju, kad ir apstiprināts cēlonis

- Hipertensija ir jāapstiprina divās atšķirīgās vizītēs.
- Sākotnējai hipertensijas farmakoloģiskai ārstēšanai jābūt monoterapijai ar AKE inhibitoru vai ARB, devu palielinot, lai sasniegtu asinsspiedienu normālā diapazonā.
- AKE inhibitoru vai ARB lietošana seksuāli aktīvām pusaudzēm ir rūpīgi jāapsver un skaidri jāapspriež riski, jo šīs zāles ir potenciāli teratogēnas un nav apstiprinātas lietošanai grūtniecības laikā. Ja hipertensija nereaģē uz sākotnējo medicīnisko terapiju, jāveic hipertensijas sekundāro cēloņu izvērtējums.

Literatūra

1. Shah AS, Zeitler PS, Wong J, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Type 2 diabetes in children and adolescents. Pediatr Diabetes, 2022; 23(7):872-902. doi:10.1111/pedi.13409
2. TODAY Study Group. Effects of metformin, metformin plus rosiglitazone, and metformin plus lifestyle on insulin sensitivity and ß-cell function in TODAY. Diabetes Care, 2013;36(6):1749-1757.
3. RISE Consortium. Metabolic contrasts between youth and adults with impaired glucose tolerance or recently diagnosed type 2 diabetes: II. Observations using the oral glucose tolerance test. Diabetes Care, 2018;41(8):1707-1716.
4. Utzschneider KM, Tripputi MT, Kozedub A, et al. ß-Cells in youth with impaired glucose tolerance or early type 2 diabetes secrete more insulin and are more responsive than in adults. Pediatr Diabetes, 2020;21(8):1421-1429.
5. Sam S, Edelstein SL, Arslanian SA, et al. Baseline predictors of glycemic worsening in youth and adults with impaired glucose tolerance or recently diagnosed type 2 diabetes in the restoring insulin secretion (RISE) study. Diabetes Care, 2021;44(9):1938-1947.
6. Dabelea D, Sauder KA, Jensen ET, et al. Twenty years of pediatric diabetes surveillance: what do we know and why it matters. Ann N Y Acad Sci. 2021;1495(1):99-120.
7. Bendor CD, Bardugo A, Rotem RS, et al. Glucose intolerance in pregnancy and offspring obesity in late adolescence. Diabetes Care, 2022;45(7):1540-1548.
8. Classification and Diagnosis of Diabetes. Standards of medical care in diabetes-2021. Diabetes Care, 2021;44(1):S15-s33.
9. Kelsey MM, Zeitler PS, Drews K, Chan CL. Normal hemoglobin A1c variability in early adolescence: adult criteria for prediabetes should be applied with caution. J Pediatr., 2020;216:232-235.

10. Magge SN, Silverstein J, Elder D, Nadeau K, Hannon TS. Evaluation and treatment of prediabetes in youth. J Pediatr., 2020;219:11-22.
11. Tamborlane WV, Bishai R, Geller D, et al. Once-weekly exenatide in youth with type 2 diabetes. Diabetes Care, 2022;45(8):1833-1840.
12. Tamborlane WV, Laffel LM, Shehadeh N, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in children and young adults with type 2 diabetes: a prospective, multicentre, randomised, parallel group, phase 3 study. Lancet Diabetes Endocrinol., 2022;10(5):341-350.
13. Shankar RR, Zeitler P, Deeb A, et al. A randomized clinical trial of the efficacy and safety of sitagliptin as initial oral therapy in youth with type 2 diabetes. Pediatr Diabetes, 2022;23(2):173-182.
14. Group TS. Longitudinal changes in cardiac structure and function from adolescence to young adulthood in participants with type 2 diabetes mellitus: the TODAY follow-up study. Circ Heart Fail., 2020; 13(6):e006685.
15. Bjornstad P, Drews KL, Caprio S, et al. Long-term complications in youth-onset type 2 diabetes. N Engl J Med., 2021;385(5):416-426.
16. Brady RP, Shah AS, Jensen ET, et al. Glycemic control is associated with dyslipidemia over time in youth with type 2 diabetes: the SEARCH for diabetes in youth study. Pediatr Diabetes, 2021;22(7): 951-959.
17. Sellers EAC, Dart AB, McGavock J, Wicklow BA. Cardiovascular comorbidity associated with albuminuria in youth-onset type 2 diabetes: analyses from the iCARE study. Can J Diabetes, 2021;45(5): 458-465.
18. Hudnut-Beumler J, Kaar JL, Taylor A, et al. Development of type 2 diabetes in adolescent girls with polycystic ovary syndrome and obesity. Pediatr Diabetes, 2021;22(5):699-706.
19. McKee J, et al. Experiences of first nations adolescents living with type 2 diabetes: a focus group study. CMAJ, 2021;193(12):E403-E409.
20. Fernandez G, de Alba I, Gimeno-Miguel A, et al. Association between mental health comorbidity and health outcomes in type 2 diabetes mellitus patients. Sci Rep., 2020;10:19583.
21. Association AD. Children and adolescents: standarts of medical care in diabetes 2021. Diabetes Care, 2021;44:S180-S199.
22. White PH, Cooley WC. Transitions clinical report authoring group; American Academy of Pediatrics; American Academy of family physicians; American College of Physicians. Supporting the health care transition from adolescence to adulthood in the medical home. Pediatrics, 2019;143(2):e20183610.

7 DIABĒTA PAŠKONTROLE UN TEHNOLOĢIJAS

2. tipa cukura diabēta pacientiem ir nepieciešama individualizēta pieeja glikozes līmeņa kontrolei. Glikozes līmeņa pārbaude kapilārajās asinīs ar glikometru noteikti jāveic pacientiem, kas saņem insulīna terapiju, kā arī pacientiem, kuri terapijā saņem sulfonilurīnvielas grupas preparātus.

Glikēmijas kontroles biežums

Glikēmijas kontroles biežums atkarīgs no noteiktajiem glikēmijas mērķiem, kas ir individuāli, un to nosaka antidiabētiskās terapijas veids. (Skat. 8. pielikumu.)

Insulīna terapija

Intensificēta insulīna terapija – ieteicams glikēmiju kontrolēt vismaz četras reizes dienā – pirms ēdienreizēm un pirms gulētiešanas.

Insulīna terapija ar kombinētas darbības insulīna preparātiem – ieteicams glikēmiju kontrolēt vismaz divas reizes dienā – pirms brokastīm un vakariņām. Biežāk, ja glikēmija nesasniedz mērķus.

Bazālais insulīns vai insulīns kombinācijā ar GLP-1 agonistu – ieteicama glikēmijas kontrole vismaz reizi dienā tukšā dūšā un periodiski arī pirms vakariņām vai naktsmiera. Glikēmija noteikti jākontrolē arī tad, ja tiek justi hipoglikēmijai raksturīgi simptomi. Ja netiek sasniegti noteiktie diabēta kontroles mērķi, ieteicams glikozes līmeni pārbaudīt arī 2–3 stundas pēc ēšanas.

Orālie antidiabētiskie līdzekļi

Medikamenti, kas var izraisīt hipoglikēmiju (SU vai meglitinīdi), – pacientiem, kas terapijā saņem šo grupu medikamentus, glikēmijas līmeni vajadzētu kontrolēt 1–2 reizes dienā devu titrēšanas periodā. Kad sasniegts

mērķis, glikēmijas kontroli var veikt dažas reizes nedēļā no rīta vai pirms vakariņām, kā arī ja ir aizdomas par hipoglikēmiju, akūtas slimības gadījumā vai ja ir izmaiņas ēdienreižu un fizisko aktivitāšu režīmā.

Medikamenti, kas neizraisa hipoglikēmiju vai nemedikamentoza terapija, – šajā gadījumā pacienti var kontrolēt glikēmiju 1–2 reizes nedēļā. Pacienti, kas ir sasnieguši terapijas mērķi, var samazināt glikēmijas paškontroles biežumu. Savukārt situācijās, kad glikēmija pasliktinās un terapija tiek mainīta, nepieciešama biežāka paškontrole.

Injicējamie GLP-1 receptoru agonistu preparāti – kontroles biežums pielīdzināms orālo antidiabētisko līdzekļu ieteikumiem.

Glikozes līmeņa pārbaude ar glikometru

Kapilāro asiņu glikozes līmeņa noteikšanai nepieciešamas teststrēmeles un glikometrs.

Glikometri – tirgū pieejami dažādu ražotāju glikometri. Lielākā daļa no tiem ir gana precīzi (± 10%), un tiem nepieciešams neliels asins piliens, ko iegūst no pirksta gala.

Lielai daļai glikometru pieejama arī programmatūra datoram vai viedierīcei, kurā lejuplādēt mērījumu datus to ērtākai analīzei. Izvērtējot šos datus, jāpievērš uzmanība, vai glikometrā iestatīts pareizais laiks un datums.

Iespējamās kļūdas

Visbiežāk kļūdas mērījumos rodas, ja glikometrs nav lietošanas kārtībā (piemēram, tas ir netīrs), testrēmeles ir nepareizi uzglabātas, mērījuma vieta ir nepareizi sagatavota (netīras rokas vai izmantots dezinfekcijas līdzeklis) vai teststrēmelēm ir beidzies derīguma termiņš. Dažādas vielas, piemēram, urīnskābe, acetaminofēns, levodopa, ksiloze un askorbīnskābe, var mainīt glikozes mērījumus, jo ķīmiski ietekmē glikēmijas teststrēmeles. [2] Pacienti, kas mērījumus ar glikometru veic regulāri, mērījumu kļūdas novēro retāk.

Pacientiem, kam tiek veikta peritoneālā dialīze, jālieto vienīgi tie glikometri un teststrēmeles, kuru lietošanas instrukcija to pieļauj.

Nepārtrauktās glikozes monitorēšanas (*Continuous Glucose Monitoring – CGM*) sistēmas

Ierīces

Nepārtrauktās glikozes monitorēšanas ierīces mēra glikozes līmeni starpšūnu šķidrumā, kas labi korelē ar plazmas glikozes līmeni. Ja glikozes līmenis strauji mainās, tas reģistrējas ar 10–15 minūšu kavēšanos, salīdzinot ar glikozes līmeni kapilārajās asinīs. Glikozes līmenis tiek mērīts ik pēc 5–15 minūtēm atkarībā no ierīces.

Lielākā daļa nepārtrauktās glikozes monitorēšanas sistēmu starpšūnu šķidrumam piekļūst ar elektroķīmisku sensoru, ko pacients ievieto zemādā un nomaina ik pēc 7–14 dienām. Glikozes mērījumi tiek automātiski pārraidīti uz ierīces uztvērēju, viedtālruni, viedpulksteni vai citu viedierīci. Raidītāji ir jānomaina pēc noteikta intervāla, ko nosaka ražotājs.

Nepārtrauktās glikozes monitorēšanas sistēmas nodrošina aktuālā glikozes līmeņa vizualizāciju, kā arī tendenču analīzi, kas parāda, kurā virzienā mainās glikozes līmenis. Šī tehnoloģija var palīdzēt pacientiem koriģēt insulīna devas. [7, 8] CGM īpaši ieteicama pacientiem, kuriem ir biežas hipoglikēmijas, vai pacientiem, kas hipoglikēmijas nejūt. [2, 7, 8] Hiperglikēmijas un hipoglikēmijas gadījumā ierīce brīdina pacientu ar skaņas signālu. CGM glikēmijas mērķi pieaugušiem pacientiem ar cukura diabētu apskatāmi 9. pielikumā.

Ir divu veidu CGM sistēmas – "reāllaika" un ierīces, kam nepieciešama intermitējoša skenēšana. Katrs no šiem veidiem ir pieejams personiskai un profesionālai lietošanai.

Reāllaika CGM ierīces

Šīs ierīces mēra un pārraida glikozes līmeni katras 5 minūtes. Lielākā daļa no reāllaika ierīcēm brīdina par hipoglikēmiju vai hiperglikēmiju. Šos datus var automātiski un droši nosūtīt klīnicistam caur mobilo aplikāciju vai diabēta menedžmenta programmatūru. Daudzas CGM ierīces ļauj ar šiem datiem dalīties arī ar ģimeni vai draugiem. Tas var būt noderīgi, lai pacienta aprūpētāju vai draugus brīdinātu par hipoglikēmiju.

Prasības pēc apstiprinošiem glikēmijas mērījumiem ar glikometru atšķiras starp CGM ierīču ražotājiem. Glikometru var būt nepieciešams izmantot, kamēr organismam pielāgojas tikko ievietots sensors, brīžos, kad glikozes līmenis strauji mainās, kā arī kad pacientam ir aizdomas par hipoglikēmiju vai neprecīzu sensora mērījumu.

Intermitējošās ierīces

Intermitējošās skenēšanas ierīces (sauktas arī par "*flash CGM*") mēra glikozes līmeni katru minūti un fiksē mērījumus ik pēc 15 minūtēm. Lai nolasītu glikozes mērījumus un tendences, pacientam nepieciešams pieskarties ar uztvērēju pie pacienta sensora/raidītāja. Ierīcē vai viedtālrunī tiek atspoguļoti tikai pēdējo 8 stundu mērījumi.

Glikozes mērījumu atspoguļošanā tiek rekomendēta standartizācija, iesaka izmantot ambulatoro glikozes profilu (AGP), kas ļoti detalizēti palīdz izvērtēt glikēmijas kontroli. Lai iegūtu korektus AGP datus, ierīci nepieciešams lietot vismaz 14 dienas un tai jābūt savienotai vismaz 70% laika. (Skat. 10. pielikumu).

Iespējamās kļūdas

Glikozes līmenim strauji paaugstinoties, starpšūnu šķidruma glikozes sensors parāda zemāku glikozes līmeni nekā venozo asiņu plazmā, kas saistāms ar novēlotu līdzsvara sasniegšanu starp dažādām fizioloģiskajām vidēm. [5] CGM mērījumi ir mazāk precīzi ļoti zema (2,2 mmol/L) un augsta (22 mmol/L) glikozes līmeņa gadījumos. Šādās situācijās ieteicams pārbaudīt glikēmiju kapilārajās asinīs ar glikometru.

Pacienti, kas lieto acetaminofēnu vai C vitamīnu augstās devās, var novērot viltus augstus glikēmijas rādījumus ar dažām CGM ierīcēm. [6]

Literatūra

1. Ruth S. Weinstock. Glucose monitoring in the ambulatory management of nonpregnant adults with diabetes mellitus. UpToDate, Apr-2024
2. Nuha A. ElSayed, Grazia Aleppo, Vanita R. Aroda, Raveendhara R. Bannuru, Florence M. Brown, Dennis Bruemmer, Billy S. Collins, Marisa E. Hilliard, Diana Isaacs, Eric L. Johnson, Scott Kahan, Kamlesh Khunti, Jose Leon, Sarah K. Lyons, Mary Lou Perry, Priya Prahalad, Richard E. Pratley, Jane Jeffrie Seley, Robert C. Stanton, Robert A. Gabbay; on behalf

of the American Diabetes Association, 7. Diabetes Technology: Standards of Care in Diabetes–2023. Diabetes Care, 1 January 2023; 46 (Supplement_1): S111–S127.

3. Aleppo G, Laffel LM, Ahmann AJ, Hirsch IB, Kruger DF, Peters A, Weinstock RS, Harris DR. A Practical Approach to Using Trend Arrows on the Dexcom G5 CGM System for the Management of Adults With Diabetes. J Endocr Soc., 2017 Nov 20;1(12):1445-1460. doi: 10.1210/js.2017-00388. PMID: 29344577; PMCID: PMC5760210.
4. Kudva YC, Ahmann AJ, Bergenstal RM, Gavin JR 3rd, Kruger DF, Midyett LK, Miller E, Harris DR. Approach to Using Trend Arrows in the FreeStyle Libre Flash Glucose Monitoring Systems in Adults. J Endocr Soc., 2018 Nov 14;2(12):1320-1337. doi: 10.1210/js.2018-00294. PMID: 30474069; PMCID: PMC6243139.
5. Monsod TP, Flanagan DE, Rife F, Saenz R, Caprio S, Sherwin RS, Tamborlane WV. Do sensor glucose levels accurately predict plasma glucose concentrations during hypoglycemia and hyperinsulinemia? Diabetes Care, 2002 May;25(5):889-93. doi: 10.2337/diacare.25.5.889. PMID: 11978686.
6. Maahs DM, DeSalvo D, Pyle L, Ly T, Messer L, Clinton P, Westfall E, Wadwa RP, Buckingham B. Effect of acetaminophen on CGM glucose in an outpatient setting. Diabetes Care, 2015 Oct;38(10):e158-9. doi: 10.2337/dc15-1096. Epub 2015 Aug 12. PMID: 26269199; PMCID: PMC4876736.
7. McCall AL, Lieb DC, Gianchandani R, MacMaster H, Maynard GA, Murad MH, Seaquist E, Wolfsdorf JI, Wright RF, Wiercioch W. Management of Individuals With Diabetes at High Risk for Hypoglycemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab., 2023 Feb 15; 108(3):529-562. doi: 10.1210/clinem/dgac596. Erratum in: J Clin Endocrinol Metab. 2022 Dec 22;: PMID: 36477488.
8. Torres Roldan VD, Urtecho M, Nayfeh T, Firwana M, Muthusamy K, Hasan B, Abd-Rabu R, Maraboto A, Qoubaitary A, Prokop L, Lieb DC, McCall AL, Wang Z, Murad MH. A Systematic Review Supporting the Endocrine Society Guidelines: Management of Diabetes and High Risk of Hypoglycemia. J Clin Endocrinol Metab., 2023 Feb 15; 108(3):592-603. doi: 10.1210/clinem/dgac601. PMID: 36477885.
9. American Diabetes Association Professional Practice Committee; 6. Glycemic Goals and Hypoglycemia: Standards of Care in Diabetes—2024. Diabetes Care, 1 January 2024; 47 (Supplement_1): S111–S125. https://doi.org/10.2337/dc24-S006
10. American Diabetes Association Professional Practice Committee; 13. Older Adults: Standards of Care in Diabetes–2024. Diabetes Care, 1 January 2024; 47 (Supplement_1): S244–S257. https://doi.org/10.2337/dc24-S013

1. PIELIKUMS
CUKURA DIABĒTA DIAGNOSTISKIE KRITĒRIJI

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

- glikozes līmenis tukšā dūšā divās analīzēs venozajā plazmā ≥7,0 mmol/L;
- OGTT laikā 2 stundas pēc 75 g glikozes šķīduma izdzeršanas, glikozes līmenis venozajā plazmā ≥11,1 mmol/L;
- CD klasiskie simptomi (piemēram, polidipsija, poliūrija, neizskaidrojams svara zudums) un glikozes līmenis jebkurā diennakts laikā venozajā plazmā ≥11,1 mmol/L;
- HbA_{1C} ≥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 PĒC CKD-EPI FORMULAS

2021. gada CKD-EPI vienādojums tagad ir ieteicamais standarts GFĀ aprēķinam.

GFĀ aprēķināšana pieaugušajiem: 142 x $(S_{Kr}/A)^{B}$ x $0{,}9938^{vecums}$ x (1,012, ja sieviete), kur S_{Kr} ir seruma kreatinīns (µmol/L), bet *A* un *B* ir norādīti tabulā:

Sieviete		Vīrietis	
S_{Kr} ≤0,7	*A* = 0,7 *B* = -0,241	S_{Kr} ≤0,9	*A* = 0,9 *B* = -0,302
S_{Kr} >0,7	A = 0,7 B = -1,2	S_{Kr} >0,9	*A* = 0,9 *B* = -1,2

Šajā formulā nav iekļauta rase.

Literatūra

1. Stevens, Paul E. et al. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney International, Volume 105, Issue 4, S117 - S314.

3. PIELIKUMS
HbA_{1c} KONVERSIJAS (NO % UZ MMOL/MOL) TABULA

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}(%)x10,929

DCCT – *Diabetes Control and Complications Trial;* IFCC – *International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*

4. PIELIKUMS
DEPRESIJAS DIAGNOSTISKIE KRITĒRIJI PĒC SSK-10

Depresijas diagnozi apstiprina vismaz 2 no pamata simptomiem un 4 papildu simptomi, kas pastāv dienas lielāko daļu vismaz 2 nedēļas ilgi.

Depresijas pamatsimptomi:

- nomākts garastāvoklis lielāko dienas daļu bez noteikta iemesla;
- interešu zudums un nespēja izjust prieku;
- nogurdināmība, enerģijas trūkums.

Depresijas papildu simptomi:

- miega traucējumi;
- pašapsūdzības domas, neadekvāta vainas sajūta;
- neizlēmība, grūtības plānot vai koncentrēties;
- apetītes izmaiņas (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 šādām problēmām?

		Nemaz	Vienu vai dažas dienas	Vairumā dienu	Katru vai gandrīz katru dienu
1.	Interešu un dzīvesprieka trūkums	0	1	2	3
2.	Slikts/nomākts garastāvoklis, nospiestība 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.	Samazināta ēstgriba vai pārēšanās	0	1	2	3
6.	Neapmierinātība ar sevi – sajūta, ka esat neveiksminieks/-ce vai arī esat pievīlis/-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

Summē kopā visus atzīmēto punktu vērtējumus un izvērtē:

0–4 Nav depresijas

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

10–14 Viegla depresija, nepieciešama ārsta konsultācija

15–19 Vidēji smaga depresija, obligāta konsultācija pie ārsta

20–27 Smaga depresija, nekavējoties konsultējieties pie ārsta

www.depresija.lv

5. PIELIKUMS
UZTURA IETEIKUMI GRŪTNIECĒM AR CUKURA DIABĒTU

Uztura porcijās vēlams ievērot šķīvja principu, kuru veido 50% dārzeņu un zaļumu, 25% olbaltumvielu produktu, piemēram, gaļa, zivis, olas, biezpiens, siers (vēlams – ar mazāku tauku saturu), un 25% ogļhidrātu, piemēram, maize, kartupeļi, rīsi, griķi, auzas.



Galvenā uzmanība jāpievērš ogļhidrātiem

- No uztura jāizslēdz cukurs un produkti, kam tas pievienots, piemēram, konfektes, smalkmaizītes, kūkas, saldie ēdieni un dzērieni. Kā arī ļoti ierobežoti lietojami produkti, kas satur dabīgos cukurus, tādi kā medus un saldi augļi.
- Jāizvēlas ogļhidrātus saturoši produkti ar zemu glikēmisko indeksu, piemēram, pilngraudu produkti, pākšaugi.

Kopējais ogļhidrātu daudzums ieteicams 175 g ogļhidrātu dienā, kas sadalīti trīs galvenajās ēdienreizēs un 2–3 uzkodās (viena no tām pirms naktsmiera).

Ogļhidrātu novērtēšanai ērti lietojamas maizes vienības (1 MV ir pārtikas produkta daudzums, kas satur ~12 g izmantojamo ogļhidrātu).

1 MV, piemēram, ir aptuveni:

- viens vidēja izmēra vārīts kartupelis;
- 1 neliela šķēle rupjmaizes;
- 1/2 šķēles baltmaizes;
- 2 ēdamkarotes vārītu griķu, rīsu, auzu u.c. putraimu;
- 1/2 glāzes zirņu, pupu;
- 1 glāze piena;
- 1+1/2 glāzes kefīra;
- 1 ābols; 10 zemenes; 1 sauja aveņu.

Vēlamais maizes vienību sadalījums:

- Brokastis 2–3 MV
- Otrās brokastis 1–2 MV
- Pusdienas 3–4 MV
- Launags 1–2 MV
- Vakariņas 3–4 MV
- Otrās vakariņas 1–2 MV

Kopumā ne mazāk par 14 MV diennaktī.

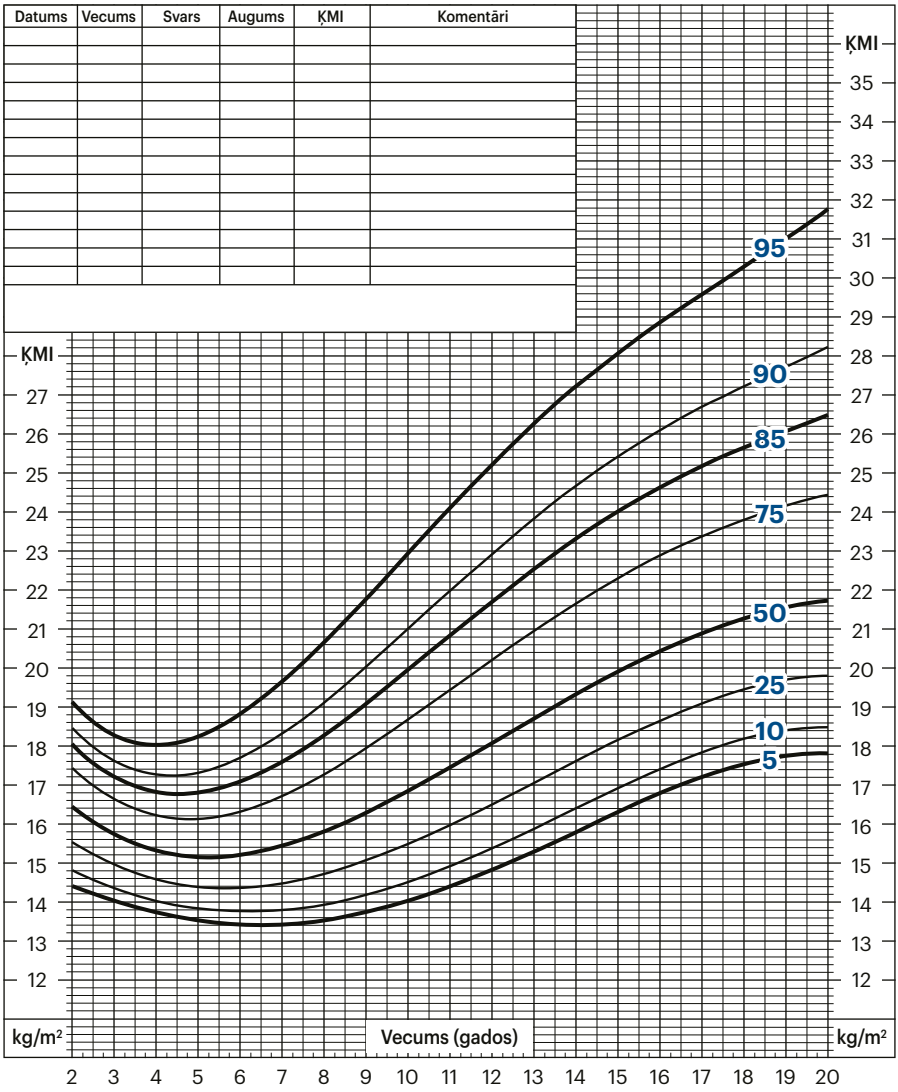
Glikozes līmeni kontrolēt tukšā dūšā, mērķis ≤5,3 mmol/L. 1 vai 2 stundas pēc galvenajām ēdienreizēm vismaz 3 x dienā, mērķis 1 stundu pēc ēšanas ≤7,8 mmol/L, 2 stundas pēc ēšanas ≤6,7 mmol/L.

6. PIELIKUMS

SAFER • HEALTHIER • PEOPLE ™

2–20 gadi: Meitenes

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

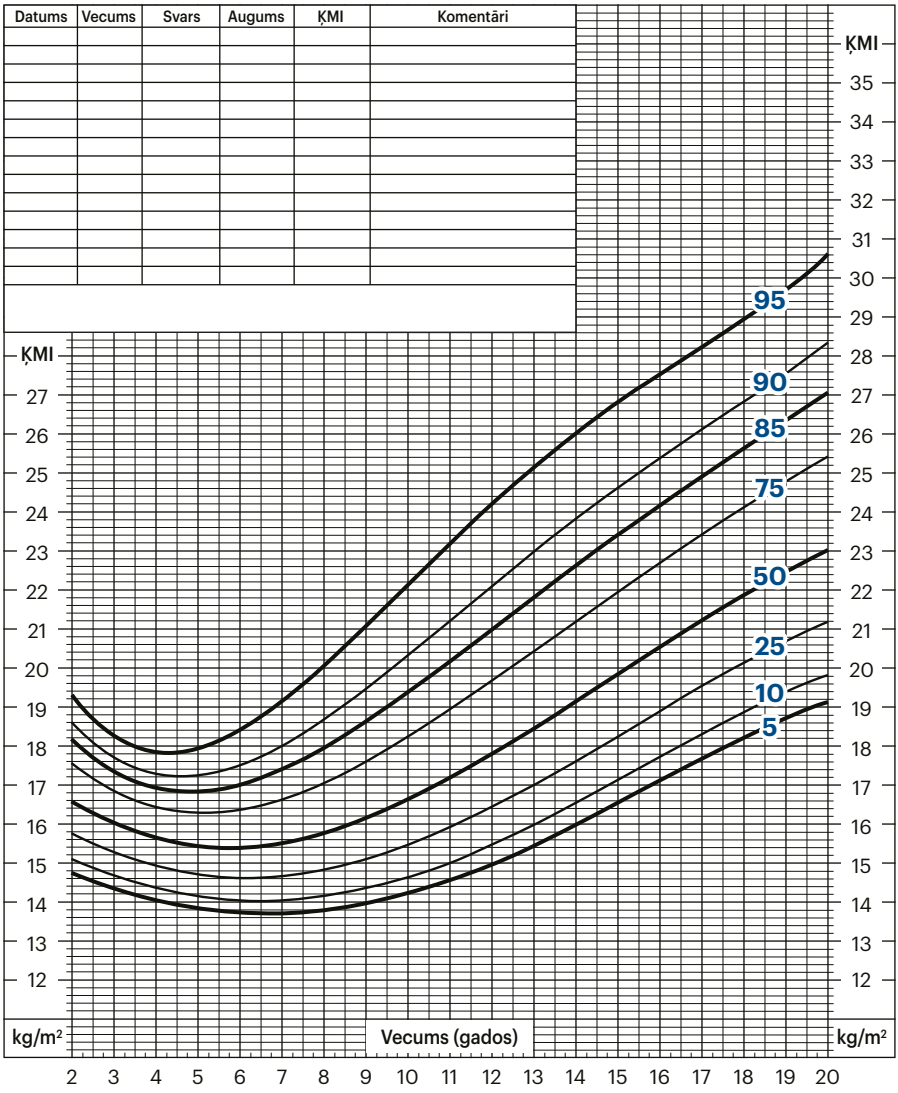


7. PIELIKUMS

SAFER • HEALTHIER • PEOPLE ™

2–20 gadi: Zēni

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



8. PIELIKUMS
GLIKĒMIJAS KONTROLES MĒRĶI

	HbA_{1c} mērķis	Tukšas dūšas glikēmija, mmol/L	Pēcmaltītes glikēmija, mmol/L	Glikēmija pirms naktsmiera, mmol/L
Jauni pacienti	<6,5%	4,4–7,2 (6,1)	<10 mmol/L	4,4–10,0
Vecāki pacienti:				
Labs vispārējais stāvoklis (maz blakusslimību, saglabāta kognitīvā funkcija un funkcionālās spējas)	<7,0–7,5%	4,4–7,2		4,4–10,0
Vidējs vispārējais stāvoklis (vairākas blakusslimības vai divi vai vairāki funkcionēšanas ierobežojumi vai viegls līdz vidējs kognitīvs deficīts)	<8,0%	5,0–8,3		5,6–10,0
Nopietns vispārējais stāvoklis (aprūpējami pacienti, blakusslimības galējā stadijā vai smags kognitīvs deficīts)	Neiesaka izvērtēt	5,6–10,0		6,1–11,1

Literatūra:

1. American Diabetes Association Professional Practice Committee; 6. Glycemic Goals and Hypoglycemia: Standards of Care in Diabetes—2024. Diabetes Care, 1 January 2024; 47 (Supplement_1): S111–S125. https://doi.org/10.2337/dc24-S006
2. American Diabetes Association Professional Practice Committee; 13. Older Adults: Standards of Care in Diabetes–2024. Diabetes Care, 1 January 2024; 47 (Supplement_1): S244–S257. https://doi.org/10.2337/dc24-S013

9. PIELIKUMS
CGM MĒRĶI PIEAUGUŠIEM PACIENTIEM AR CUKURA DIABĒTU

Rādījums	Interpretācija	Mērķis (% no laika)
Glikozes limeņa variabilitāte		≤36% (33%)
Laiks virs mērķa intervāla (>13,9 mmol/L)	Ļoti augsts	<5% <10% (vecākiem pacientiem)
Laiks virs mērķa intervāla (10,1–13,9 mmol/L)	Augsts	<25% <50% (vecākiem pacientiem)
Laiks mērķa intervālā (3,9–10,0 mmol/L)	Mērķis	>70% >50% (vecākiem pacientiem)
Laiks zem mērķa intervāla (3,0–3,8 mmol/L)	Zems	<4% <1% (vecākiem pacientiem)
Laiks zem mērķa intervāla (<3,0 mmol/L)	Ļoti zems	<1%

Literatūra:

1. American Diabetes Association Professional Practice Committee; 6. Glycemic Goals and Hypoglycemia: Standards of Care in Diabetes—2024. Diabetes Care, 1 January 2024; 47 (Supplement_1): S111–S125. https://doi.org/10.2337/dc24-S006

10. PIELIKUMS
AMBULATORAIS GLIKOZES PROFILS (AGP)

Ambulatorais glikozes profils

14 dienas | Pk 2023. gada 20. okt - C 2023. gada 2. nov

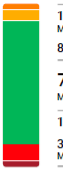
dexcom CLARITY | captūrAGP v. 5.0

[redacted] | DOB: 2000. gada 23. feb

Laiks diapazonos

Mērķi 1. un 2. tipa cukura diabētam

Katrs 5% pieaugums mērķa diapazonā ir klīniski nozīmīgs.
Katrs 1% laiks diapazonā = aptuveni 15 minūtes vienā dienā



1% Ļoti Augsti
Mērķis: <5%
8% Augsts
9%
Mērķis: <25%

77% Diapazonā
Mērķis: >70%

11% Zems
3% Ļoti Zemi
Mērķis: <1%
14%
Mērķis: <4%

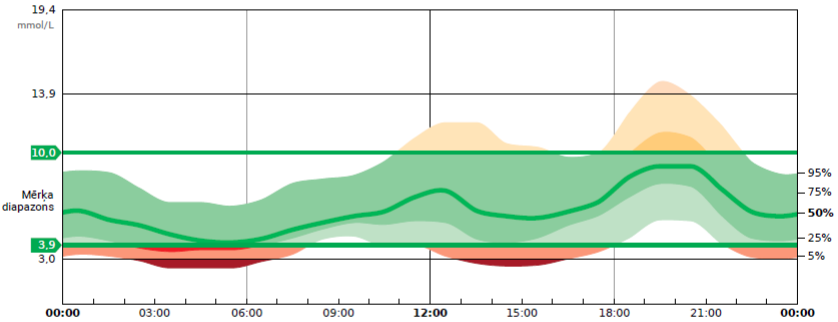
Mērķa diapazons: 3,9-10,0 mmol/L
Ļoti augsts: Virs 13,9 mmol/L
Ļoti zems: Zem 3,0 mmol/L

Glikozes rādītāji

Vidējā glikoze Mērķis: <8,5 mmol/L	6,3 mmol/L
GMI Mērķis: <7%	6,0%
Variācijas koeficients Mērķis: <36%	39,3%
CGM aktīvais laiks	99,6%

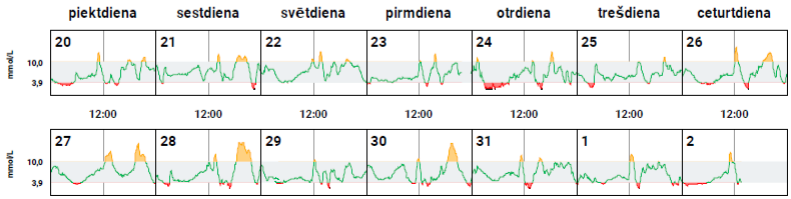
Ambulatorais glikozes profils

AGP ir glikozes vērtību kopsavilkums no atskaites perioda, kurā mediāna (50%) un citas procentiles ir parādītas tā, it kā tās būtu notikušas vienā dienā.



Dienas glikozes profils

Katrs dienas profils atspoguļo periodu no pusnakts līdz pusnaktij.



Patents gaida - HealthPartners Institute dba International Diabetes Center - Visas tiesības aizsargātas. ©2022

Šeit redzami grafiki, kā arī dažādi glikozes rādītāji: vidējais glikozes līmenis, laiks (procentuāli) mērķa intervālā (3,9–10 mmol/L), laiks (procentuāli), kas pavadīts ar zemu glikozes līmeni (<3,9 mmol/L; <3,0 mmol/L), un laiks (procentuāli), kas pavadīts ar paaugstinātu glikozes līmeni (>10 mmol/L un >13,9 mmol/L). Mērķa intervāli var tikt pielāgoti specifiskām populācijām (piemēram, samazināti grūtniecēm un paaugstināti vecākiem cilvēkiem). Glikozes variabilitāti parāda kā standartdeviāciju un variācijas procentkoeficientu. Glikozes metabolās kompensācijas indikatoru (*Glucose Management Indicator* – GMI) var aprēķināt no vismaz 10 dienu laikā iegūtiem CGM datiem. Šis lielums parāda aprēķināto HbA_{1c} no vidējā glikozes līmeņa. Tā noteikšanā tiek izmantota matemātiska formula, kas izveidota, balstoties uz klīnisko pētījumu datiem, un rezultāts var atšķirties no laboratorijā noteiktā HbA_{1c}. [1]

Literatūra:

1. Ruth S. Weinstock. Glucose monitoring in the ambulatory management of nonpregnant adults with diabetes mellitus. UpToDate, Apr-2024.