



NACIONĀLAIS
ATTĪSTĪBAS
PLĀNS 2020



EIROPAS SAVIENĪBA
Eiropas Sociālais
fonds

I E G U L D Ī J U M S T A V Ā N Ā K O T N Ē

**Eiropas Sociālā fonda projekta Nr. 9.2.6.0/17/I/001 “Ārstniecības un ārstniecības
atbalsta personāla kvalifikācijas uzlabošana”**

OGĻHIDRĀTU VIELMAIŅAS TRAUCĒJUMI UN DISLIPIDĒMIJA

Rīga

2019

ANOTĀCIJA

Metodiskais materiāls paredzēts kā teorētiskā bāze kursa “Ogļhidrātu vielmaiņas traucējumi un dislipidēmija” apgūšanai. Programmas mērķis ir izglītības procesa rezultātā paredzēt attīstīt un nostiprināt kursu dalībnieku zināšanas par tādām būtiskām mūsdienu kardioloģijas un endokrinoloģijas niansēm kā 2. tipa cukura diabēta patoģenēze, diagnostika un terapijas efekta kontrole, lipīdu metabolisms, dislipidēmija un to klīniskās sekas, kā arī racionālas dzīvesveida izmaiņas dislipidēmijas un 2. tipa cukura diabēta terapijā, dislipidēmijas terapijas aspekti, medikamentu grupas, ieguvumi, novitātes un orālo antidiabētisko līdzekļu grupas un to raksturojums.

Metodiskajā materiālā tiek apskatīts, kā diagnosticēt cukura diabētu, atpazīt tā agrīnās izpausmes, kāda loma kardiovaskulārā riska samazināšanai ir racionālam uzturam un dzīvesveidam, kā arī plaši aplūkoti jaunākie dislipidēmijas un 2. tipa cukura diabēta korekcijā pielietojamie medikamenti. Kursa laikā šīs zināšanas tiks nostiprinātas lekcijās un pielietotas praktiskajās semināru nodarbībās.

Mācību materiāls veidots, pamatojoties uz jaunākajām Eiropas un pasaules profesionālo asociāciju vadlīnijām un ekspertu praktiskajām rekomendācijām, piemēram, *2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD, European Heart Journal (2019) 00, 1(69)*, *2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes, Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables*, *2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias*.

Metodiskā materiāla autori: RSU asociētā profesore *Dr. med. Ilze Konrāde* un LU docētāja kardioloģe *Dr. med. Iveta Mintāle*.

SATURA RĀDĪTĀJS

IEVADS	5
1. OTRĀ TIPĀ CUKURA DIABĒTA PATOĢENĒZE, DIAGNOSTIKA UN TERAPIJAS EFEKTA KONTROLE	6
1.1. Glikozes līmeņa asinīs regulācija normā un patoloģijā	7
1.2. Cukura diabēta un prediabēta sijājošā diagnostika	8
1.3. Cukura diabēta kompensācijas rādītāji	10
2. LIPĪDU METABOLISMS, DISLIPIDĒMIJA UN TO KLĪNISKĀS KONSEKVENCES ..	12
3. RACIONĀLAS DZĪVESVEIDA IZMAIŅAS DISLIPIDĒMIJAS UN OTRĀ TIPĀ CUKURA DIABĒTA TERAPIJĀ	14
3.1. Būtiskākās diētas stratēģijas	14
3.2. Fizisko aktivitāšu ietekme uz metabolismu un veselību kopumā.....	21
4. DISLIPIDĒMIJAS TERAPIJAS ASPEKTI, MEDIKAMENTU GRUPAS, IEGUVUMI, NOVITĀTES.....	24
5. ORĀLO ANTIDIABĒTISKO LĪDZEKĻU GRUPAS UN TO RAKSTUROJUMS	33
5.1. Metformīns.....	35
5.2. Nātrija-glikozes kotransportvielas 2 inhibitori	37
5.3. Inkretīnu medikamenti	39
5.4. Tiazolidīndioni.....	41
5.5. Kombinētas antidiabētiskās terapijas principi	42
6. INSULĪNA TERAPIJA	43
6.1. Insulīna terapijas stratēģijas	45
6.2. Cukura diabēta pacienta sagatavošana ķirurģiskām operācijām, radioloģiskiem un endoskopiskiem izmeklējumiem.....	49
7. HIPOGLIKĒMIJA	54
IZMANTOTĀS LITERATŪRAS UN AVOTU SARAKSTS.....	60

SAĪSINĀJUMUN UN NOSACĪTO APZĪMĒJUMU SARAKSTS

ABL – augsta blīvuma lipoproteīni

AKS – akūts koronārs sindroms

BRT – brīvās taukskābes

CD – cukura diabēts

CETP – holesterīna esteru transporta proteīns (angl. *cholesterol ester transfer protein*)

EAS – *European Atherosclerosis Society*

EASD – *European Association of the Study of Diabetes*

ESC – *European Society of Cardiology*

GFĀ – glomerulu filtrācijas ātrums

HbA1c – glikētais hemoglobīns

HNS – hroniska nieru slimība

KH – kopējais holesterīns

KK – kreisais kambaris

KKH – kreisā kambara hipertrofija

KSS – koronārā sirds slimība

KVS – kardiovaskulārās slimības

ĶMI – ķermeņa masas indekss

ĻZBL – ļoti zema blīvuma lipoproteīni

MI – miokarda infarkts

OGTT – orālās glikozes tolerances tests

SCORE – kardiovaskulārā riska novērtēšanas sistēma (angl. *Systematic Coronary Risk Evaluation*)

TG – triglicerīdi

TIL – transitorā išēmiska lēkme

UKPDS – *United Kingdom Prospective Diabetes Study*

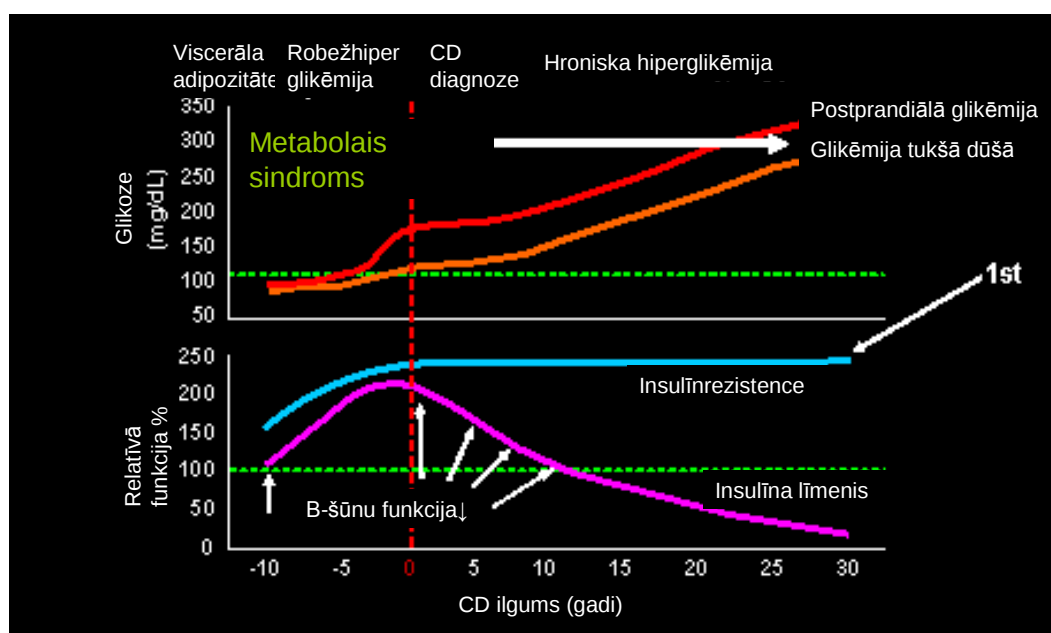
ZBL – zema blīvuma lipoproteīni

IEVADS

Ogļhidrātu vielu maiņas traucējumi un dislipidēmija mūsdienās ir ļoti būtisks faktors kardiovaskulāro notikumu attīstībā, un izpratne par šiem faktoriem ļauj agrīni atpazīt un iespēju robežās novērst nelabvēlīgu klīnisko notikumu risku un to attīstību. Metodiskajā materiālā tiek apskatīts, kā diagnosticēt CD, atpazīt tā agrīnās izpausmes, kāda loma kardiovaskulārā riska samazināšanai ir racionālam uzturam un dzīves veidam, kā arī plaši aplūkoti jaunākie dislipidēmijas un 2. tipa cukura diabēta korekcijā pielietojamie medikamenti. Kurša laikā šīs zināšanas tiks nostiprinātas lekcijās un pielietotas praktiskajās semināru nodarbībās.

1. OTRĀ TIPA CUKURA DIABĒTA PATOĢENĒZE, DIAGNOSTIKA UN TERAPIJAS EFEKTA KONTROLE

Cukura diabēts (CD) ir heterogēna vielmaiņas slimību grupa, kuras raksturīgākā pazīme ir hroniska hiperglikēmija. Patogēnētiski slimības cēlonis ir traucēta insulīna sekrēcija, samazināta insulīna darbības efektivitāte mērķa audos (resp., insulīnrezistence) vai abu faktoru kombinācija [21] (skat. 1.1. attēlu).



1.1. attēls. 2. tipa CD patoģenēze un evolūcija [2]

Insulīna rezistenci var definēt kā insulīna nespēju veseliem cilvēkiem atbilstošās fizioloģiskās koncentrācijās realizēt savus bioloģiskos efektus.

Glikozes metabolisma kontekstā insulīna rezistences dēļ [31]:

- aknās pilnvērtīgi netiek nomākta glikoneoģenēze – ne tukšā dūšā, ne pēc maltītēm (šajā gadījumā glikoze gan tieši uzsūcoties asinīs, gan caur inkretīnu mehānismu, stimulē insulīna sekrēcijas pirmo fāzi, kuras uzdevums ir nomākt glikozes producēšanos aknās);
- samazinās perifērisko audu spēja asimilēt glikozi enerģētiskiem mērķiem. Galvenā nozīme šajā patoloģiskajā procesā ir muskulatūrai, jo pat izteiktas postprandiālas hiperinsulīnēmijas gadījumā iekšējie orgāni asimilē 5–10%, bet taukaudi tikai 1–2% glikozes.

1.1. Glikozes līmeņa asinīs regulācija normā un patoloģijā

Glikozes līmenis asinīs ir viena no organisma svarīgākajām homeostāzes konstantēm ar sarežģītu regulāciju. Lietojot jauktu uzturu, ar uzturu uzņemam vairāk nekā 50% organisma enerģētiskajam metabolismam nepieciešamās glikozes.

Lai nodrošinātu pietiekamu glikozes līmeni asinīs arī starp ēdienreizēm vai badojoties:

- 1) daļa uzņemtās glikozes tiek uzkrāta organisma šūnās glikogēna veidā, kas nepieciešamības gadījumā, var sašķelties glikolīzes ceļā līdz glikozei;
- 2) glikoze veidojas aknās un nierēs glikoneoģenēzes ceļā no glikogēnajām aminoskābēm, laktāta un glicerīna (resp., uzņemtajiem taukiem) [40].

Fizioloģiski **insulīns** ir organisma vissvarīgākais anabolais hormons, kas stimulē glikozes, aminoskābju un K transportu šūnā, aktivē glikolīzes un glikogēna sintēzes enzīmus, tā samazinot glikozes līmeni asinīs (*skat 1.1. tabulu*). Galvenais faktors, kas stimulē insulīna sekrēciju, ir glikozes līmeņa pieaugums arteriālajās asinīs, mazākā mērā arī aminoskābes, hormoni (piem., GLP-1) un medikamenti (piem., sulfonilurīnvielas atvasinājumi, glinīdi). Līdztekus metabolajiem efektiem, insulīns regulē arī noteiktu gēnu ekspresiju, kas stimulē šūnu augšanu, tādēļ insulīna rezistence ar lielu kompensatoru insulīna līmeni tiek saistīta ar lielāku audzēju attīstību [1].

1.1. tabula

Insulīna bioloģiskie efekti aknās, muskuļaudos un taukaudos [5]

Efekts	Aknas	Muskuļaudi	Adipocīti
Veicina glikozes nokļūšanu šūnās	Pasīvs mehānisms	+	+
Glikolīzes enzīmu aktivācija	+	0	0
Glikogēna sintēze	+	+	+
Aminoskābju transports šūnā	Pasīvs mehānisms	+	+
Transporta olbaltumu, enzīmu, miofibrillu un citu olbaltumvielu sintēze	+	+	0
Adipoģenēze	+	0	+
Lipolīze	0	kavē	kavē
Ketoģenēze	kavē	0	0

Gadījumos, kad organismam enerģētiskiem mērķiem nepieciešama papildu glikoze (piem., tukšā dūšā, badojoties vai fiziskas slodzes laikā), asinīs pieaug glikagona, kateholamīnu, somatotropā hormona un kortizola koncentrācija, kas darbojas pretēji: intensificē glikogenolīzi un glikoneoģenēzi, palielinot glikozes līmeni asinīs, tādēļ tos sauc par kontrinsulārajiem vai katabolajiem “stresa” hormoniem. Insulīna deficīts visagrīvāk izpaužas nespējā mazināt kontrinsulāro hormonu sekrēciju un kāpināto glikoneoģenēzi aknās,

par spīti jau tā paaugstinātajam glikozes līmenim asinīs, vēl vairāk veicinot katabolos procesus.

Glikagons – sekrēciju galvenokārt regulē glikozes līmenis ekstracelulārajā telpā, bet, pretēji insulīnam, spēcīgākais glikagona sekrēcijas stimulants ir glikozes līmeņa samazināšanās asinīs. Glikagona sekrēcija pieaug arī uzturā lietojot olbaltumvielas. Bioloģiskais mērķis, visticamāk, ir novērst aminoskābju inducētas insulīna sekrēcijas stimulācijas izraisītas hipoglikēmijas novēršana. Glikagona galvenā darbības vieta ir aknas, kur tas stimulē glikogenolīzi, vienlaikus kavējot iegūtās glikozes oksidēšanu (glikolīzi) enerģētiskiem mērķiem, bet stimulējot glikoneoģenēzi.

Kateholamīni – evolucionāri to hipersekrēcija stresa situācijās saistīta ar palielinātu enerģijas patēriņu, tādēļ pamatefekti vērsti uz organisma enerģētisko rezervju mobilizāciju. Tā tiek stimulēta glikogenolīze un lipolīze, nomākta insulīna sekrēcija. Asinīs strauji pieaug glikoze, laktāts un brīvās taukskābes, kas ir substrāts glikoneoģenēzei, tā nodrošinot enerģētiskās vajadzības vitāli svarīgajiem audiem [40].

1.2. Cukura diabēta un prediabēta sījājošā diagnostika

Klasiskie cukura diabēta klīniskie simptomi ir poliūrija, slāpes, redzes izmaiņas un svara zudums, tomēr šādi klīniskie simptomi galvenokārt raksturīgi 1. tipa cukura diabēta (1. tipa CD) manifestācijai vai dekompensācijai, kā arī 2. tipa cukura diabēta (2. tipa CD) pacientiem ar relatīvu insulīna deficītu un smagām blakusslimībām un bieži saistīti ar diabētisku ketoacidozi vai hiperosmolāru neketotisku komu. Lielākoties hiperglikēmijai raksturīgie klīniskie simptomi ir maz izteikti un attīstās ļoti pakāpeniski vai iztrūkst vispār, tādēļ cukura diabēts ar vieglu vai mērenu hiperglikēmiju tiek diagnosticēts novēloti, kad jau attīstījušās specifiskās vēlīnās komplikācijas [1]. Minētie apsvērumi nosaka aktīvas 2. tipa CD skrīninga un prevencijas programmas nepieciešamību katrā valstī.

Glikozes līmenis venozo asiņu plazmā (mmol/l) tukšā dūšā jānosaka visiem, ja [38]:

1. $\text{KMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$ un ir ≥ 1 no sekojošiem cukura diabēta riska faktoriem:

- 1. pakāpes radniekam diagnosticēts CD;
- KSS un/vai TIL un/vai insults anamnēzē;
- arteriālā hipertensija;
- ABL holesterīns $< 0,90 \text{ mmol/l}$ un/vai triglicerīdi $> 2,82 \text{ mmol/l}$;
- policistisko olnīcu sindroms;
- mazkustīgs dzīvesveids (fiziskā aktivitāte $< 30 \text{ min/dienā}$ vai $< 4 \text{ h/nedēļā}$);

- stāvokļi, kas saistāmi ar insulīnrezistenci (abdominālā aptaukošanās – vēdera apkārtmērs siev. > 80 cm, vīr. > 94 cm; *acanthosis nigricans*, taukainā hepatoze).
2. Gestācijas diabēts anamnēzē.
 3. Konstatē šādas sūdzības vai simptomus: oliūrija, polifāģija, polidipsija un svara zudums pie saglabātas apetītes.

Rādītāju izvērtēšana un cukura diabēta diagnozes noteikšana [38]

< 6,1 mmol/l, ja $\text{KMI} < 25 \text{ kg/m}^2$ un nav CD riska faktoru, veic testu ik pēc 3 gadiem;

< 6,1 mmol/l, ja $\text{KMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$ un ≥ 1 no cukura diabēta riska faktoriem, veic testu 1x gadā;

$\geq 6,1$ bet < 7,0 mmol/l, veic testu 1x gadā, tad ir prediabēta diagnoze;

$\geq 7,0$ mmol/l, atkārtoti veic plazmas glikozes līmeņa noteikšanu tukšā dūšā vai orālās glikozes tolerances testu (OGTT) un nosaka HbA1c.

- Ja atkārtoti plazmas glikozes līmenis $\geq 7,0$ mmol/l vai OGTT $\geq 11,1$ mmol/l, tad nosaka cukura diabēta diagnozi.
- Ja atkārtoti plazmas glikozes līmenis < 7,0 mmol/l vai OGTT < 11,0 mmol/l, tad veic testu 1x gadā.

Cukura diabēta patoģenētiskā tipa noteikšanai nereti jāizmanto **C-peptīds**.

Veidojas β -šūnu Goldži kompleksa sekretoro granulu enzīmiem sašķeļot proinsulīnu par insulīnu un C-peptīdu, kas tādējādi asinīs nonāk ekvimolāros daudzumos. Rekombinantie insulīna preparāti, kurus lietojam CD terapijā, C-peptīdu nesatur, tādējādi C-peptīds raksturo endogēnā insulīna sekrēcijas kapacitāti. Pretstatā insulīnam, C-peptīds tikpat kā nedeģradējas aknās, tam ir 10 reizes garāks $T_{1/2}$ un augstāka stabilitāte bioloģiskajos materiālos (piemēram, to neietekmē hemolīze), tādējādi klīniskajā praksē, vērtējot aizkuņģa dziedzera sekrēciju, biežāk nosaka tieši C-peptīdu.

Samazināts C-peptīda līmenis vienlaikus ar paaugstinātu glikēmiju ir raksturīgs CD patoģenētiskajiem tiem ar absolūtu insulīna deficītu, piemēram 1. tipa CD, pankreatogēnam CD, ilgstošs 2. tipa CD vai β -šūnu sekretoru defektu (MODY);

Lai iegūtu optimālu diagnostisko informāciju par β -šūnu funkciju un izvērtētu optimālo terapijas stratēģiju, pacientiem ar ilgstošu hiperglikēmiju (piem., glikēmija tukšā dūšā > 12 mmol/l, HbA1c > 10%) vispirms 2–4 nedēļas jārealizē insulīnterapija, lai samazinātu glikotoksicitāti (β -šūnu pārstimulāciju) [1; 21].

1.3. Cukura diabēta kompensācijas rādītāji

Glikozes līmenis asinīs

Te būtiskākais aspekts ir glikēmijas **paškontrole**, ko rekomendē veikt visiem CD pacientiem. Paškontrole sniedz informāciju par aktuālo glikēmiju un ļauj pieņemt lēmumu par medikamentu devu maiņu, insulīna devas adaptāciju, palīdz identificēt neatpazītas hipoglikēmijas. Lai gan pirmajā brīdī paškontrole saistās ar dūrienu pirkstā un teststrēmeļu izmaksām, ilgākā laika periodā tā ir izmaksu efektīva un nodrošina labāku dzīves kvalitāti, sniedz drošības sajūtu.

Tiem 2. tipa CD pacientiem, kuri vismaz 2 reizes dienā injicē insulīnu, glikozes līmeņa paškontrole jāveic katru dienu vismaz 3–4 reizes dienā, bet lietojot orālos antidiabētiskos medikamentus – vismaz 2 dienas nedēļā, tāpat nosakot glikozes līmeni asinīs 3 reizes dienā. Biežāka glikēmijas kontrole var būt nepieciešama pacientiem, kuri hipoglikēmiju nejūt, vai arī mainot terapijas stratēģiju, risinot kādu hronisku kompensācijas problēmu, piem., augsta glikēmija no rīta, vai akūtās situācijās.

Izšķir [1; 38]:

- glikozes līmenis tukšā dūšā: parasti no rīta, pacients nav ēdis pēdējās 8–10 h. Mērķa glikēmija ir 4,0–7,2 mmol/l;
- glikozes līmenis preprandiāli: glikozes līmenis pirms ēdienreizes, kad cukura diabēta pacients aprēķina nepieciešamo insulīna devu; mērķa glikēmija ir 4,0–7,2 mmol/l
- glikozes līmenis postprandiāli: glikozes līmenis 2 h pēc ēdienreizes sākuma. Izmanto antidiabētiskās terapijas efekta vērtēšanai. Mērķa glikēmija ir < 10 mmol/l (agresīvāku terapijas mērķu gadījumā < 7,8 mmol/l).

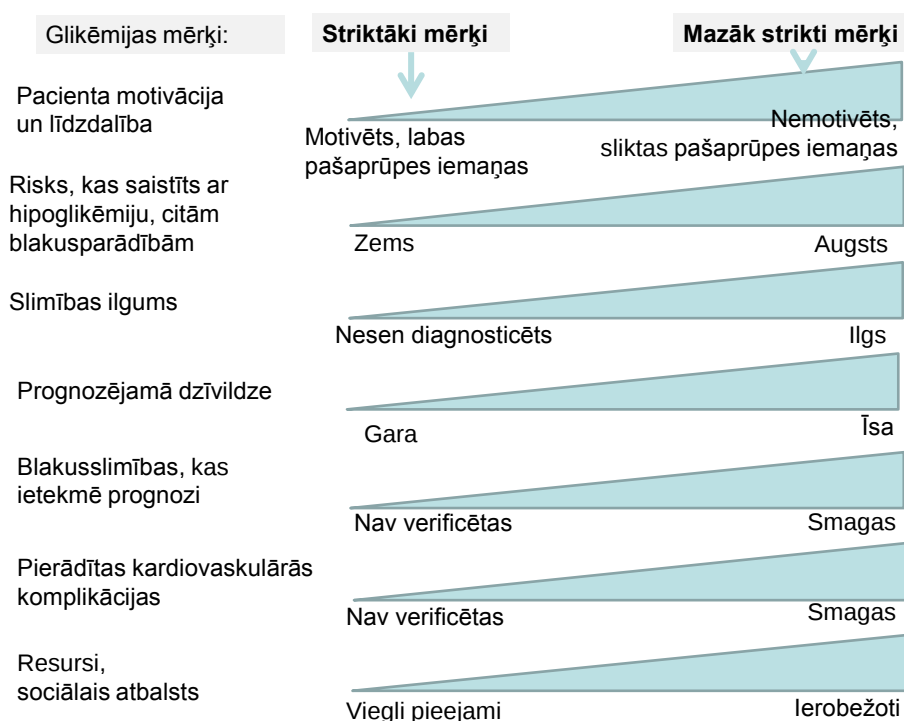
Glikētais hemoglobīns (HbA1c)

Glikēšanās ir glikozes vai citas cukura molekulas neenzimātiska piesaistīšanās pie olbaltumiem nejauši kādā no olbaltuma molekulas aminoskābju atlikumiem jebkurā peptīda ķēdē. Glikēšanās vieta hemoglobīna molekulā ir abu β ķēžu galu aminoskābes valīna aminogrupas atlikums un HbA1c veidošanās ir tieši proporcionāla glikozes līmenim asinīs, tādēļ to klīniskajā praksē izmanto CD diagnostikai un integrālās metabolās kompensācijas vērtēšanai par pēdējām 90–120 dienām [41]. Tai pat laikā svarīgi, ka ~ 50% no HbA1c vērtības nosaka glikēmijas izmaiņas tieši pēdējā mēneša laikā, kamēr, piem., hiperglikēmija pirms 90–120 dienām nosaka tikai 10% no HbA1c vērtības. Īslaicīgas glikēmijas svārstības HbA1c neietekmē.

Glikētā hemoglobīna mērķi ir individuāli [19; 38]:

- $HbA1c \leq 6,5\%$, ja agrīni diagnosticēts 2TCD, bez nopietnām blakusslimībām, nav hipoglikēmijas;
- $HbA1c \leq 7,0$ līdz $7,5\%$, ja gados vecs pacients (> 65 g. v.), ja ir blakusslimības, ja ir komplikācijas, ja saņem intensīvu insulīna terapiju;
- $HbA1c \leq 7,5$ līdz 8% , ja gados vecs pacients (> 65 g. v.), ja ir nopietnas blakusslimības, ja ir nopietnas komplikācijas, ja saņem intensīvu insulīna terapiju.

Faktori, kas jāņem vērā glikēmijas kompensācijas mērķu sasniegšanā uzskatāmības paaugstināšanai apkopti 1.2. attēlā.



1.2. attēls. Faktori, kuri ietekmē glikēmijas mērķa izvēli [19]

2. LIPĪDU METABOLISMS, DISLIPIDĒMIJA UN TO KLĪNISKĀS KONSEKVENCES

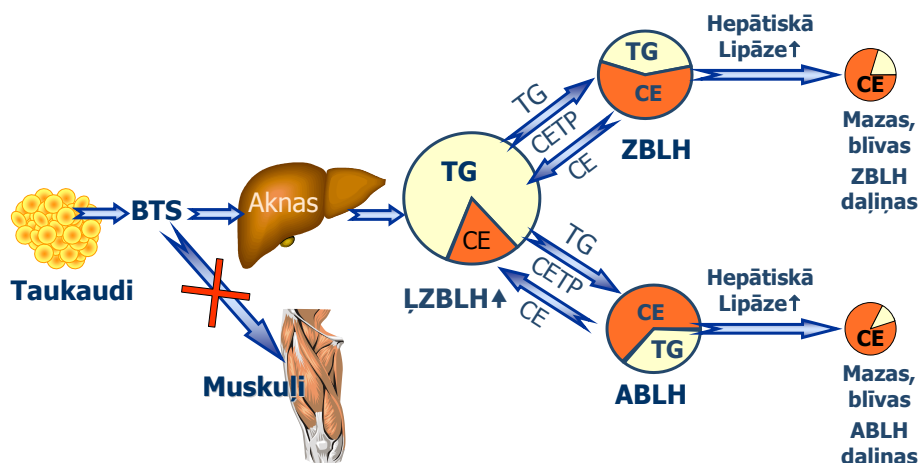
Dislipidēmijas prevalence un kardiovaskulārais risks cukura diabēta (CD) pacientu vidū ir divas reizes lielāki nekā pacientiem bez CD [7]. Viens no svarīgākajiem aspektiem 2. tipa CD patoģenēzē ir insulīnrezistence. Lai gan insulīnrezistenci parasti definē kā samazinātu insulīnatkarīgo glikozes asimilāciju perifērajos audos, tādējādi primāri pasvītrojot izmaiņas ogļhidrātu vielmaiņā, tikpat būtiskas izmaiņas insulīnrezistence izraisa arī lipīdu vielmaiņā. [31]

Galvenās izmaiņas insulīnrezistences gadījumā ir saistītas ar triglicerīdiem (TG) bagāto lipoproteīnu vielmaiņu. Kā zināms, insulīnrezistence visbiežāk saistīta ar palielinātu viscerālo tauku daudzumu. Lielās, metaboli inertās viscerālās tauksūnas brīvās taukskābes enerģētiskiem mērķiem var oksidēt tikai nedomaz, turklāt insulīnrezistences dēļ insulīns nevar efektīvi nomākt TG lipolīzi, tādēļ pieaug brīvo taukskābju (BTS) līmenis asinīs. Arī muskuļos insulīnrezistences gadījumā BTS enerģētiskiem mērķiem var izmantot tikai nelielā mērā, tādēļ lielākā daļa BTS nokļūst aknās. Līdztekus tauku hepatozes attīstībai aknās pastiprināti veidojas lielas, ar TG bagātas, ļoti zema blīvuma lipoproteīnu holesterīna (LZBL H) daļiņas. Minētās TG bagātās lipoproteīnu molekulas metabolizējas, lēni un ilgstoši cirkulē plazmā, tādēļ daudz ilgākā laikā nekā parasti ar holesterīna esteru transporta proteīna (CETP, angl. *Cholesteryl ester transfer protein*) starpniecību LZBL H atdod TG prom ZBL H un ABL H daļiņām, pretī saņemot holesterīna esterus. Tādēļ sākumā veidojas ar TG bagātas, bet maz holesterīna esterus saturošas ZBL H un ABL H molekulas.

Kā jau iepriekš minēts, insulīnrezistences gadījumā enzīma hepatiskās lipāzes (HL) aktivitāte ir pastiprināta un tās darbības rezultātā ZBL H un ABL H molekulas TG atkal zaudē, veidojot mazas un blīvas ZBLH un ABLH daļiņas, radot diabētiskai dislipoproteīnēmijai raksturīgās **kvalitatīvās izmaiņas**, kuras ar rutīnas klīniskajām analīzēm noteikt nav iespējams; tam nepieciešama elektroforēze (*skat. 2.1. attēlu*) [36; 44].

Lai novērtētu lipīdu kvalitatīvās izmaiņas, pēdējos gados daudz runāts par apolipoproteīniem, kas saista lipīdus, veidojot lipoproteīnus, bet tiem ir daudzpusīgas funkcijas kā lipolīzes enzīmu kofaktoram vai receptoru ligandam, nodrošinot daļiņas saistību ar šūnu virsmas receptoriem. Katrai daļiņai, neatkarīgi no tās lieluma apolipoproteīna daudzums ir determinēts [36]. Tātad, nosakot apolipoproteīnu līmeni, mēs varētu spriest par lipīdu kvalitatīvajām izmaiņām. Latvijā varam noteikt 2 apolipoproteīnus: apoA, kas ir ABL H apolipoproteīns, un apoB, kas ir hilomikronu, LZBL H un ZBL H veidojošais apolipoproteīns.

Svarīgi, ka pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu ir raksturīga arī ilgstoša pēcēšanas (postprandiāla) hipertrigliceridēmija pat gadījumos, kad tukšā dūšā TG līmenis ir normāls. Aptuveni 80% minētā efekta nosaka pastiprinātā L_ZBL H sintēze aknās pie substrāta pārmērības. No otras puses – L_ZBL H metabolisms ir daudz lēnāks, jo insulīnrezistences gadījumā lipoproteīnlipāzes aktivitāte samazinās gan tieši, gan netieši pēc konkurences mehānisma, jo enzīms nepieciešams arī no zarnām asimilēto hilomikronu šķelšanai [44].



2.1. attēls. Diabētiskas dislipidēmijas patoģenēze [36]

(Adaptēts pēc Schwandt P., Parhofer K. G. *Handbuch der Fettstoffwechselstörungen*. Schattauer 2007, 208–210.)

BTS – brīvās taukskābes; TG – triglicerīdi; CE – holesterīna esteri (angl. *Cholesteryl ester*); CETP – holesterīna esteru transporta proteīns (enzīms); ABL H – augsta blīvuma lipoproteīna holesterīns; ZBL H – zema blīvuma lipoproteīna holesterīns

Diabētiskai (aterogēnai) dislipidēmijai raksturīgs [1; 10; 11]:

- paaugstināts TG līmenis tukšā dūšā un pēc ēšanas;
- pazemināts ABL H un ApoA līmenis;
- normāls vai nedaudz paaugstināts ZBL H līmenis, paaugstināts ApoB;
- kvalitatīvi atšķirīgas ABL H un ZBL H daļiņas- tās ir mazāka diametra un blīvākas;
- mazajām, blīvajām ZBL H daļiņām raksturīgs augstāks oksidēšanās potenciāls, zemāka saistīšanās ar ZBL H receptoriem un augstāka transendoteliālā penetrācija asinsvada sienā, tādējādi – augstāka atherogenitāte;
- mazās, blīvās ABL H daļiņas noārdās daudz ātrāk, tādējādi nelabvēlīgās kvantitatīvās un kvalitatīvās izmaiņas samazina antiaterosklerotisko potenciālu, netieši veicinot aterosklerozi.

3. RACIONĀLAS DZĪVESVEIDA IZMAIŅAS DISLIPIDĒMIJAS UN OTRĀ TIPĀ CUKURA DIABĒTA TERAPIJĀ

3.1. Būtiskākās diētas stratēģijas

Uztura ogļhidrāti

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

Lai gan nav precizēts optimālais ogļhidrātu daudzums un struktūra optimālam uztura plānojumam, kas ir individuāls, tajā vienmēr iesaka iekļaut tāds svarīgus ogļhidrātu avotus kā pilngraudu produktus, dārzeņus, pākšaugus, vājpiena produktus un mērenā daudzumā arī svaigus augļus. Pēc iespējas jāsamazina rafinēti, pārstrādāti ogļhidrāti un vienkāršie cukuri [7].

Šobrīd sabiedrībā ļoti populāras ir zema ogļhidrātu satura diētas, piem., Atkinsa un Dikāna (tā sauktās ketogēnās, kur ogļhidrātu daudzums < 50 g dienā). Amerikas Diabēta asociācija savās rekomendācijās uzsver, ka nav labas kvalitātes klīnisko pētījumu, kas pamatotu zema ogļhidrātu satura (< 130 g/dienā) diētu ilgtermiņa efektivitāti un drošību 2. TCD pacientiem, tomēr šīs stratēģijas akceptē [7].

Īslaicīgos pētījumos iezīmējas gan pozitīvi, gan negatīvi efekti zema ogļhidrātu satura diētas aspekti [45]:

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

Pacientiem, kuriem nav nepieciešamas insulīna injekcijas, jāzina galvenās uzturvielu grupas, kuras satur ogļhidrātus. Gados vecākiem pacientiem ērti lietojams “šķīvja princips”, kur izskaidrots jēdziens par porciju, tā ierobežojot pārmērīgu ogļhidrātu patēriņu [3].

Tiem 2. tipa CD pacientiem, kuri kādā no ēdienreizēm injicē insulīnu, jānovērtē ogļhidrātu daudzums uzturproduktos, 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) [1].

Glikēmiskais indekss raksturo ogļhidrātus saturoša produkta ietekmi uz pēcmalītēs glikēmiju. Visas starptautiskās vadlīnijas iesaka pēc iespējas izvairīties no produktiem ar ļoti augstu glikēmisko indeksu, piemēram, no saldumiem, cukuru saturošiem dzērieniem (saharoze ne vairāk kā 10% no kopējās diennakts enerģētiskās vērtības), tomēr kopumā teorētiski atzīstamo terapeitisko efektu neapstiprina līdz šim veiktie klīniskie pētījumi [16].

Dzīvesstila izmaiņas pacientiem pēc akūta koronāra sindroma [6]: ieguvums, pareizi ēdot, regulāri nodarbojoties ar fizisko slodzi, atmetot smēķēšanu, papildus konvencionālai terapijai, spēj mazināt pacientu KVS risku jau 6 mēnešu laikā. Tika analizēti 18 809 pacienti no *Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes* (OASIS) pētījuma. Pacienti ziņoja par saviem ēšanas paradumiem, ikdienas slodzes intensitāti un smēķēšanas paradumiem 30 dienās pēc AKS. MI, insulta, kardiovaskulāras nāves un kopējās mirstības dati tika analizēti pēc 6 mēnešiem. Atmetot smēķēšanu, pacientu MI risks mazinājās par 50%, salīdzinot ar tiem, kas turpināja smēķēt (varbūtību attiecība 0,57; 95% CI 0,36–0,89). Diēta un regulāra fiziska aktivitāte samazināja MI risku par 50%, (varbūtību attiecība 0,52; 95% CI 0,40–0,69). Pacientiem, kuri gan turpināja smēķēt, gan neievēroja diētu un nesportoja, bet lietoja medikamentus, konstatēja 3,8 reizes (95% CI 2,5–5,9) augstāku MI, insulta vai nāves risku 6 mēnešu laikā, salīdzinot ar nesmēķētājiem, kas pareizi ēda un sportoja.

Kas jādara, lai neslimotu ar sirds slimībām, insultu, vēzi, cukura diabētu

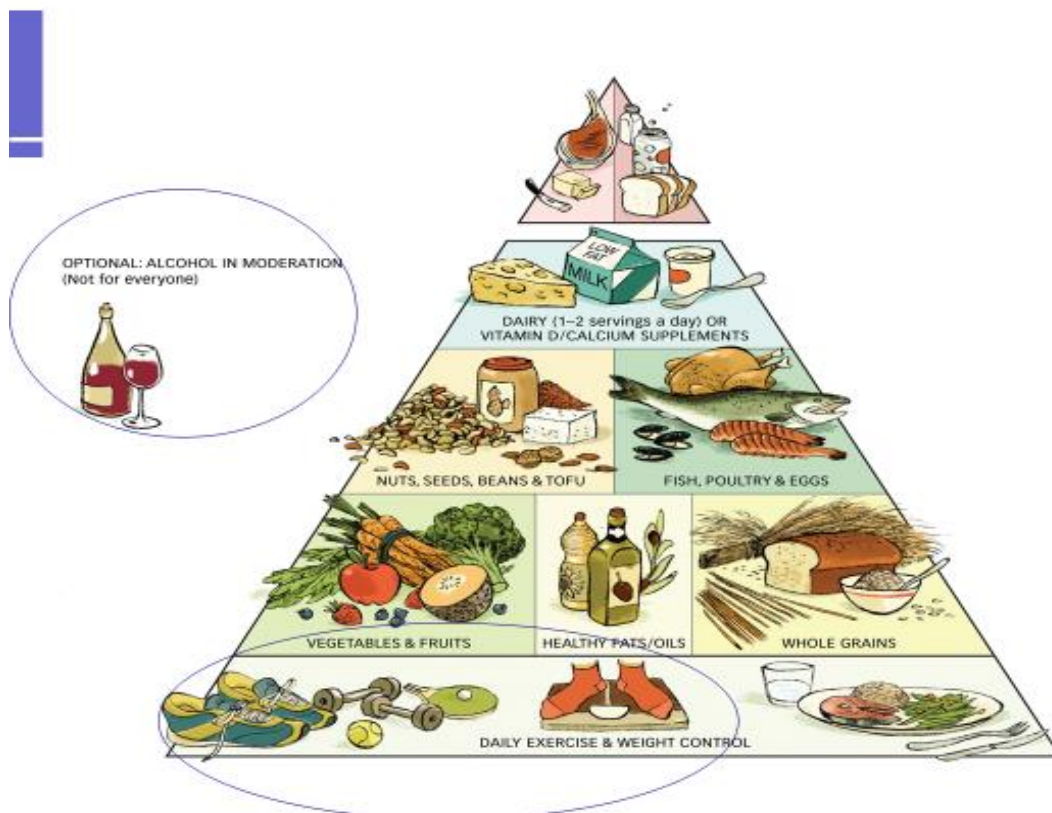
- Asinsspiediena kontrole.
- Holesterīna līmeņa kontrole.
- Cukura līmeņa kontrole.
- Mazināts stresa līmenis.

Un tas nozīmē:

- Nesmēķēt!
- Regulāra fiziska slodze.
- Pareizs uzturs (*sk. 3.1. attēlu*).
- Optimāls svars.

Uzsvars uz augu valsts produktiem:

- Augļi, dārzeņi, graudi, rieksti, pākšaugi.
- Olīveļļa sviesta vietā, zema tauku satura piena produkti.
- Zivis un putni, limitēta sarkanā gaļa.
- Sarkanvīns nelielos daudzumos.



3.1. attēls. Uzskatāms attēls par sabalansēta veselīga uztura principiem

Zema tauku satura diētas ietekme uz KVS risku

Nav pierādīti sirds asinsvadu sistēmas ieguvumi no zema tauku satura diētas, tās vieta KVS riska mazināšanā ir ierobežota [6].

Vidusjūras diēta

Lietojot Vidusjūras diētu 2 gadus, nozīmīgi iespējams [33; 35]:

- samazināt svaru, mazināt cukura vielmaiņas traucējumus (mazināt cukura diabēta risku!);
- mazināt iekaisuma un audzēju marķierus;
- mazināt infarkta, insulta, sirds mazspējas un nieru mazspējas risku.

Efektivitātes pierādījumi Vidusjūras diētai [6]

PREDIMED – primārās profilakses pētījums cilvēkiem bez KVS diagnozes, bet ar augstu KVS risku (publicēts 2013. gada februārī):

- augsts risks – CD, hipertensija, hiperlipidēmija, aptaukošanās;
- Vidusjūras diēta + daudz olīveļļas un riekstu vs samazināta tauku satura diēta (Spānija);
- 7447 cilvēki 55–80 g. vecumā, pētījuma ilgums – 4,8 gadi;

- pētījums pārtraukts priekšlaicīgi, jo Vidusjūras diētas grupā konstatēts par 30% mazāks MI, insulta un KV nāves risks;
- PREDIMED pētījumā iekļaušanas kritēriji [6]:
Vīrieši: 55–80 gadi, sievietes: 60–80 gadi;
- *augsts KVS risks* bez iepriekš pierādītas slimības ar 2. tipa CD vai 3+ KVS riska faktoriem: smēķēšana, hipertensija, augsts ZBLh un zems ABLh līmenis, palielināts svars / aptaukošanās, ģimenes anamnēzē agrīna KVS;
- Randomizēti N = 7447.

KVS profilakses pētījumi [17]

Vecākiem indivīdiem ar augstu KVS risku Vidusjūras diēta, bagātināta ar nepiesātinātajām taukskābēm, piemēram, olīveļļu (MUFA) vai riekstiem (MUFA + PUFA):

- samazina asinsspiedienu, uzlabo lipīdu profilu, samazina insulīna rezistenci, samazina oksidāciju un iekaisumu, veicina karotīdu aterosklerozes regresu;
- metabolā sindroma un diabēta profilakse, kā rezultātā samazinās KVS incidence.

Jo diēta vairāk atbilst Vidusjūras diētai, jo mazāks ir aterosklerotisko pangu skaits asinsvados, par ko ziņots Eiropas Aterosklerozes kongresā 2017. gadā. Par tās efektivitāti jau 2012. gadā liecināja *Aragon Worker's Health Study* (Spānija) pētījuma rezultāti, kur iekļauti 2588 vidēja vecuma (51 gads) strādnieki bez KVS anamnēzē.

Diētas novērtēšanai izmantots Vidusjūras diētas indekss, kontrolēta *a. femoralis* ateroskleroze. Augstāks Vidusjūras diētas indekss saistīts ar 40% aterosklerotisko plāksņu samazināšanos ($p = 0,045$), jo īpaši smēķētājiem – par 61% ($p = 0,001$). [4]

Diētā ļoti svarīga ir vārāmās sāls saistība ar asinsspiedienu:

- pārmērīga sāls lietošana ir viens no svarīgākajiem paaugstināta asinsspiediena iemesliem;
- ja samazina sāls patēriņu par 6 g/dn, asinsspiediens mazinās par 7/4 mmHg hipertensīviem pacientiem un par 4/2 mmHg normotensīviem cilvēkiem;
- rezultātā par 24% mazinās insulta incidence, par 18% – KSS incidence;
- samazinot sāls patēriņu par 3 g/dn, mēs iegūtu tādu pašu efektu, kā izskaužot smēķēšanu. [37]

Nevēlami ir arī industriāli ražotie produkti ar garu derīguma termiņu.

Lielākie ienaidnieki sirds veselībai, visticamāk, nav vienkārši uztura tauki, bet nepareiza to proporcija, tomēr transtaukskābes nozīmīgi paaugstina kardiovaskulāro notikumu biežumu.

Taukiem jā sastāda 25% no kopējās uztura enerģijas:

- piesātinātās taukskābes – 10%;
- mononepiesātinātās taukskābes – 10–15%;

- Polinepiesātinātās taukskābes – 5–8%;
- Neaizvietojamās taukskābes – 3%;
- Transtaukskābes – ne vairāk kā 2% (0%).

Uzturā ir svarīga arī gaļas kvalitāte:

- industriāli audzētu lopu gaļā ir paaugstināts palmitīnskābes līmenis, kurš strauji paaugstina ZBLH līmeni, savukārt labturētu lopu gaļa satur stearīnskābi, kas ZBLH praktiski neietekmē;
- labturētu liellopu piens satur vitamīnus un dabiskās transtaukskābes, kas spēj paaugstināt ABLH līmeni;
- ēdot lielos daudzumos industriālus gaļas izstrādājumus, paaugstinās vēža risks (urīnpūšļa, prostatas u. c.);
- PURE reabilitē piena produktus un gaļu (neapstrādātu!).

Taukskābes

Omega-6 taukskābes (linolēnskābe, arahidonskābe):

- neaizvietojamās taukskābes, piedalās prostaglandīnu un tromboksāna sintēzē, veido šūnu membrānu;
- lielos daudzumos veicina iekaisumu, artrītu, aterosklerozi, trombozi un vēzi(!!!);
- atrodamas vīnogu kauliņu, sojas, kukurūzas, rapšu, linu eļļā.

Daudz omega-6 cilvēki iegūst, apēdot industriāli audzētus liellopus un putnus (kas baroti ar soju, kukurūzu u.c.); “normāli” audzēta liellopu (zālēdāju) gaļa satur augstāku omega-3 un zemāku omega-6 līmeni [32].

Taukskābju attiecība: omega-3 vai omega-6. Tipiskā mūsdienu diētā omega-3 vai omega-6 ir 1 : 20, bet mūsu senču diētā attiecība bija 1 : 6 (pat 1 : 4). Protams, jāēd omega-3, bet noteikti jāsamazina omega-6. Jāizvairās no dažādu sēklu eļļām lielos daudzumos: rapšu, kukurūzas, saulespuķu, linsēklu, kokvilnas u.c., jo tajās ir augsts omega-6 līmenis. Arī sojas un valriekstu eļļa satur daudz omega-6, bet tās tiek balansētas ar atbilstoši augstu omega-3 līmeni. Omega-3 trūkums pastiprina iekaisumu, depresiju, palielina svaru, tā ietekmē pieaug CD risks, palielina alerģiju un ekzēmu skaitu, var izraisīt atmiņas traucējumus.

Transtaukskābes

Transtaukskābes neapšaubāmi ir kaitīgākas sirds veselībai nekā piesātinātās taukskābes. Piesātinātās taukskābes (visbiežāk ir produktos, kas satur arī holesterīnu) palielina KH un ZBLH līmeni, bet tās ir dabiskas (kvantitatē!). Piesātināto taukskābju negatīvā ietekme uz asinsvadiem tiek pārskatīta! Svarīga ir produktu kvalitāte (nepiesātinātās taukskābes, dabiskās transtaukskābes!).

Transtaukskābes palielina ZBLH un pazemina ABLH līmeni, kā arī palielina TG un kopējā holesterīna līmeni asinīs! Aizvietojo 2% ogļhidrātu ar transtaukskābēm no kopējā kaloriju daudzuma, mirstība no sirds-asinsvadu slimībām pieaug par 29% [23]. Transtaukskābes palielina arī pēkšņas nāves, Alcheimera slimības, cukura diabēta risku, neauglības iespējamību.

Transtaukskābju avoti:

- margarīns – cepumi, kūkas, pīrāgi, saldās tāfelītes;
- dzīvnieku izcelsmes produkti – piena produktu izstrādājumi, cīsiņi, desas, pastētes;
- brokastu pārsļas, kartupeļu un kukurūzas čipši, popkorns;
- konfektes;
- iepriekš saldēti “frī” kartupeļi;
- gatavās salātu mērces, buljona kubiciņi u. c.

“Labie” tauki

Olīveļļa ir mononepiesātināto taukskābju un flavonoīdu avots:

- samazina lipīdu līmeni;
- tai piemīt izteiktas antioksidatīvās īpašības, ar ko tiek uzlabota endotēlija funkcija, mazinot iekaisuma attīstību (PREDIMED pētījums) [13], kas pierāda, ka olīveļļa samazina oksidētā ZBLH līmeni asinīs.
- Aizvietojo ogļhidrātus ar mononepiesātinātajām taukskābēm, samazinās TG līmeni, ZBLH, C reaktīvā proteīna līmeni, samazinās asinsspiediens, palielinās ABLH līmeni.
- Aizvietojo polinepiesātinātās taukskābes ar mononepiesātinātajām, mazinās TG līmeni un asinsspiediens, stabilizējas glikēmijas kontroles rādītāji [34].
- *EUROLIVE Study*: ABLH līmeņa paaugstināšanās, tāpat kā TG un ZBL holesterīna līmeņa pazemināšanās, ir atkarīga no polifenolu koncentrācijas olīveļļā [42].
- *SOLOS Study*: oksidētā ZBL holesterīna līmeņa pazemināšanās ir proporcionāla polifenolu koncentrācijai olīveļļā [15].
- Rafinētā eļļā polifenolu nav!
- *Extra virgin* olīveļļa ir viena no stabilākajām eļļām, karsējot tās degšanas punkts tiek sasniegts pie 210 °C (pat fritējot ēdienu, temperatūra nav augstāka par 190 °C). Augstais mononepiesātināto taukskābju saturs olīveļļu pasargā no zemas molekulas masas aldehīdu (onkogēnas vielas) veidošanās augstā temperatūrā.

Ko teikt pacientam?

- Uzturā jālieto produkti dažādām krāsām un tekstūru visdabiskākajā to formā – neapstrādāts ēdiens.
- Uzturā jāsamazina vai pēc iespējas jāizslēdz rūpnieciski pārstrādāti produkti.
- Izvēlēties reālas un sabalansētas diētas svara zaudēšanai.
- Lietot veselīgas eļļas – olīveļļu, avokado, zivis.
- Samazināt gaļas lietošanu.
- Lietot fermentētus produktus / probiotikas un šķiedrvielas.

3.1. tabula

Praktiska anketa “Vai jūsu ēšanas paradumi ir sirdij draudzīgi”

Nr	Jautājums	1 punkts
1.	Vai lietojat olīveļļu kā galveno taukvielu (arī cepšanai)	jā
2.	Cik daudz olīveļļas (ēdamkarotes) lietojat ikdienā	> 4 ēd k
3.	Cik porcijas dārzeņu lietojat /dn (1 porcija 200 g)	> 2 (1–svaigi)
4.	Cik porcijas augļu lietojat /dn (dabīgas augļu sulas)	> 3
5.	Cik porcijas gaļas vai izstrādājumu/dn (1 porcija 100–150 g)	< 1
6.	Cik porcijas sviesta, margarīna vai krējuma/dn	< 1
7.	Cik daudz gāzētos vai saldinātos dzērienus/dn	< 1
8.	Cik daudz vīna izdzerat nedēļā	> 7 glāzes
9.	Cik porcijas pākšaugu/nedēļā (1 porcija 150 g)	> 3
10.	Cik porcijas zivju vai vēžveidīgo/nedēļā (100–150g vai 200 g)	> 3
11.	Cik reizes nedēļā lietojat komercsaldumus	< 3
12.	Cik porcijas riekstu/nedēļā (1 porcija 30 g)	> 3
13.	Vai priekšroku dodat putniem un trusim, nevis liellopam, cūkai un desām	jā
14.	Cik reizes nedēļā lietojat pastu un rīsus (ar <i>sofrito</i>)	> 2

3.2. Fizisko aktivitāšu ietekme uz metabolismu un veselību kopumā

Primārie efekti:

- endotēlija funkcijas uzlabošanās;
- asinsvadu dzīšanas sekmēšana;
- aterosklerotiskas pangas stabilizācija;
- trombocītu aktivitātes mazināšanās;
- pretiekaisuma efekts;
- antioksidatīvā mehānisma veicināšana;
- kolaterāļu veidošanās;
- samazināta miokarda prasība pēc skābekļa.

Sekundārie efekti:

- uzlabots kardiovaskulārā riska profils:
 - svara kontrole;
 - asinsspiediena kontrole;
 - lipīdu profila uzlabošanās;
 - insulīna rezistences mazināšana;
- psihosociāla labsajūta.

Terciārie efekti:

- apkārtējā vide un transports;
- gaisa piesārņojums;
- klimata izmaiņas;
- darbavieta;
- migrācija.

Fiziskās aktivitātes ietekme uz mirstību:

- *veseliem indivīdiem* fiziska slodze samazina kopējās nāves un kardiovaskulāras nāves risku par 20–30%;
- *pacienti ar esošām sirds slimībām* (pēc akūta miokarda infarkta, KAŠ, PCI, ar stabilu stenokardiju) fiziska aktivitāte samazina kardiovaskulāras nāves risku par 30–35%;
- fiziskā aktivitāte ir viens no galvenajiem nefarmakoloģiskajiem pasākumiem sirds un asinsvadu slimību primārajā un sekundārajā profilaksē.

Kopējie fiziskās slodzes ieteikumi (arī KVS pacientiem)

1. Enerģiskas pastaigas (nūjošana), skriešana (*jogging*), ritenbraukšana, peldēšana, dejošana, kāpšana pa kāpnēm.
2. 150 min/ned. vidējas intensitātes slodze vai 75 min/ned intensīva fiziskā slodze.
3. Primārajā profilaksē – papildus ieguvumi, ja fizisko slodzi palielina līdz 300 min vidējai intensitātei vai 150 min intensīvai slodzei.
 - *vismaz 20–30 min katru dienu vai 40–60 min 3 dn/ned;*
 - ar treniņa sirdsdarbības frekvenci 50–80% no *submax* pulsa;
 - regulāra kontrole (fiziskās slodzes tests) katrus 3–6 mēnešus atkarībā no KVS diagnozes un klīniskā stāvokļa.

Pacienti ar KSS

1. Fiziskās aktivitātes jāiesaka visiem pacientiem (IB).
2. Pat ar implantējamiem defibrilatoriem pēc sirds transplantācijas, pēc KAŠ un vārstuļu operācijām, pie sirds mazspējas.
3. Agrīna, ilgstoša, katram pacientam individuāla fiziskās slodzes treniņu programma, kas tiek uzsākta jau hospitālajā etapā. [20]

Iesakot fiziskās aktivitātes, jāņem vērā:

- slimības vēsture;
- iepriekšēja fiziskā sagatavotība;
- darba un ikdienas režīms;
- pacienta vēlēšanās mainīt dzīvesveidu;
- ģimenes atbalsts u. c.;
- fiziskās aktivitātes – individuāli, atbilstoši vecumam, diagnozei, blakus saslimšanām, ārstēšanas mērķiem;
- kontroles slodzes tests palīdz uzlabot līdzestību un parāda klīnisko situāciju.

Nedrīkst aizmirst – ārstiem jābūt par piemēru fiziskās aktivitātes veicināšanā

Savukārt ilgstoša augstas intensitātes slodze var izraisīt **patoloģiskas strukturālas sirds muskuļa un lielo artēriju izmaiņas:**

- sākumā rodas pārejoša priekškambaru un labā kambara tilpuma pārslodze, samazinās labā kambara izsviedes frakcija, paaugstinās biomarkieru līmenis (troponīns, BNP);
- pamazām veidojas miokarda fibroze (saistaudi starp muskuļa šūnām) priekškambaros un labajā kambarī, kas var izraisīt aritmijas, atriju fibrilāciju;
- paātrinās artēriju kalcifikācija, sieniņas kļūst rigīdas, parādās miokarda diastoliska disfunkcija.

Pētījums: Copenhagen City Heart Study (*Journal American College of Cardiology*)
2015. gadā:

- novēroti 5048 veselīgi cilvēki kopš 2001. gada: 1098 *skrējēji* un 3950 *mazkustīga dzīvesveida piekritēji*;
- pētīta skriešanas intensitātes, ilguma un biežuma sakarība ar mirstību;
- pētījumā iegūta U veida līkne – vieglas un vidējas intensitātes skrējējiem konstatēta zemāka mirstība nekā mazkustīgajiem;
- augstas intensitātes skrējējiem mirstības risks pieaug, tas līdzinās mirstībai kā mazkustīgajiem!

Visveselīgāk ir skriet:

- 10 km nedēļā;
- 3 skriešanas dienas nedēļā;
- bez aizelšanās...

Tieši šāds skriešanas veids mazina mirstību!

Secinājumi:

- pastāv U veida līkne fiziskās slodzes “devai” vīriešiem (sievietēm vēl nav īstas skaidrības!) – mazkustīgums, tāpat kā ilgstoša *augstas intensitātes slodze*, ir ar augstu aritmiju risku;
- brīvā laika fiziskās aktivitātes izklausās “veselīgāk” nekā maratona skriešana (*going over the limit*);
- regulāra fiziskā slodze ir *vislētākā terapija*, ko ārsts var parakstīt savam pacientam, lai samazinātu sirds slimību risku.

Liels starptautisks pētījums izdarīts *Population Health Research Institute McMaster University Hamilton*, Ontario (publicēts 2016. gada oktobrī *Heart Association Journal Circulation*), kurā:

- ziņots par **trīskāršu sirdslēkmes risku** cilvēkiem, kas sporto ar augstu intensitāti stresa situācijā;
- iesaistīti 12 461 cilvēki no 52 valstīm, kuriem konstatēta pirmā sirdslēkme mūžā;
- šoo cilvēku vidējais vecums – 58 gadi, un ¾ no tiem bija vīrieši.

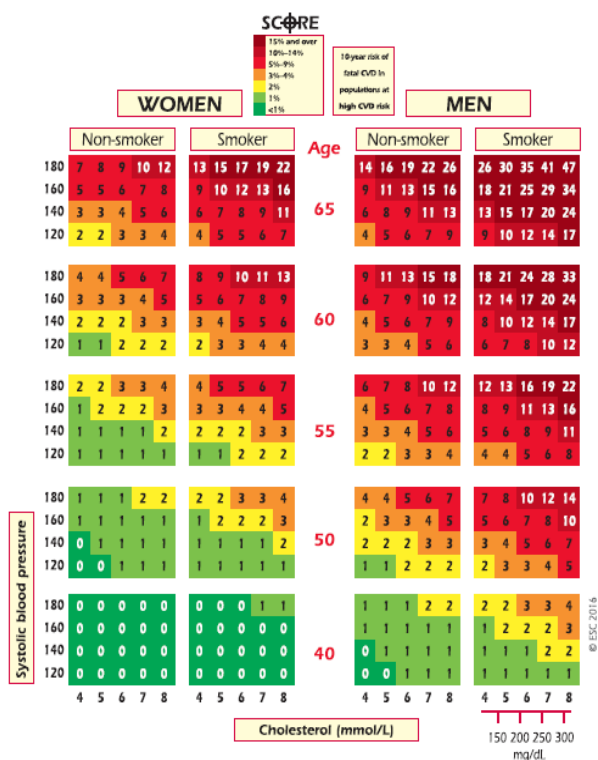
4. DISLIPIDĒMIJAS TERAPIJAS ASPEKTI, MEDIKAMENTU GRUPAS, IEGUVUMI, NOVITĀTES

Šobrīd dislipidēmijas korekcija praksē tiek balstīta 2016. gada Eiropas Kardiologu biedrības un Eiropas aterosklerozes biedrības kopēji izstrādātajās rekomendācijās.

Dislipidēmijas korekcija paredzēta dažādās situācijās – pacientiem ar:

- heterozigotu ģimenes hiperholesterinēmiju;
- bērniem, sievietēm, gados vecākiem pacientiem;
- cukura diabētu un metabolo sindromu;
- akūtu koronāro sindromu un PCI;
- sirds mazspēju un valvulārām slimībām;
- hronisku nieru slimību;
- transplantāciju;
- perifēro artēriju slimību;
- insultu;
- HIV;
- mentālām problēmām.

Kopējā riska noteikšana ar SCORE (skat. 4.1. attēlu)



4.1. attēls. SCORE tabulas piemērs lietošanai augsta KVS riska populācijā

Ar SCORE tabulu nosaka 10 gadu kumulatīvo risku pirmajam fatālajam kardiovaskulārajam notikumam (*skat. 4.1. attēlu*). Kopējā kardiovaskulārā riska noteikšana, lietojot SCORE (*skat. 4.1. tabulu*), ir ieteicama, izņemot gadījumus, kad indivīds ir novērtēts kā augsta vai ļoti augsta riska pacients, ņemot vērā dokumentētu KVS, CD un/vai HNS, vai ļoti augstu viena atsevišķa riska faktora līmeni.

4.1. tabula

KV riska kategorijas

Ļoti augsts risks	Augsts risks	Vidējs risks	Zems risks
- Dokumentēta KVS, klīniska vai asimptomātiska noteikta neinvazīvi (<i>on imaging</i>)* - CD ar mērķa orgānu bojājumu – proteinūrija vai lielie riska faktori (smēķēšana, dislipidēmija vai hipertensija) - Smaga HNS (GFĀ < 30 mL/min/1,73 m²) - SCORE ≥ 10%	- Nozīmīgi palielināts kāds no riska faktoriem, īpaši holesterīns > 8 mmol/L; vai AT ≥ 180/110 mmHg - Pacienti ar CD[†] - Vidējas pakāpes HNS (GFĀ 30–59 mL/min/1,73 m²) - SCORE 5 – < 10%	SCORE 1–<5%	SCORE < 1%
Medikamentozā terapija nepieciešama	Dzīvesveida izmaiņas, medikamentozā terapija, ja ZBLh > 1.8 mmol/L	Dzīvesveida izmaiņas, iespējama medikamentozā terapija, ja ZBLh > 1.8 mmol/L	

Faktori, kas modificē SCORE risku

1. Aptaukošanās (gan vispārēja, gan centrāla), mērīta ar ĶMI un vidukļa apkārtmēru.
2. Mazkustīgums.
3. Psihosociāls stress.
4. Agrīna KVS ģimenē (vīriešiem < 55 g., sievietēm < 60 g. vecumā).
5. Autoimūnas saslimšanas vai citi iekaisīgi stāvokļi.
6. Nozīmīgas psihiatriskas problēmas.
7. HIV ārstēšana.
8. Ātriju fibrilācija.
9. Kreisā kambara hipertrofija.
10. Hroniska nieru slimība.
11. Obstruktīvas miega apnojas sindroms.

Ārstēšanas stratēģija

Kopējais KV risks (SCORE), %	ZBLh līmenis (mmol/l)				
	< 1,8	1,8 – < 2,6	2,6 – < 4	4 – < 4,9	≥ 4,9
< 1	Nav jākorrigē lipīdi	Nav jākorrigē lipīdi	Nav jākorrigē lipīdi	Nav jākorrigē lipīdi	Dzīvesveida izmaiņas, apsver medikamentus, ja holesterīns nav kontrolēts
1 – < 5	Nav jākorrigē lipīdi	Nav jākorrigē lipīdi	Dzīvesveida izmaiņas, apsver medikamentus, ja holesterīns nav kontrolēts	Dzīvesveida izmaiņas, apsver medikamentus, ja holesterīns nav kontrolēts	Dzīvesveida izmaiņas, apsver medikamentus, ja holesterīns nav kontrolēts
5 – < 10 vai augsts risks	Nav jākorrigē lipīdi	Dzīvesveida izmaiņas, apsver medikamentus, ja holesterīns nav kontrolēts	Dzīvesveida izmaiņas un medikamentozā terapija	Dzīvesveida izmaiņas un medikamentozā terapija	Dzīvesveida izmaiņas un medikamentozā terapija
≥ 10 vai ļoti augsts risks	Dzīvesveida izmaiņas, apsver medikamentus	Dzīvesveida izmaiņas un medikamentozā terapija	Dzīvesveida izmaiņas un medikamentozā terapija	Dzīvesveida izmaiņas un medikamentozā terapija	Dzīvesveida izmaiņas un medikamentozā terapija

Izmaiņas jaunajās 2016. gada vadlīnijās

- 2011. g. vadlīnijās bija ieteikts nekorrigēt lipīdus pacientiem ar SCORE < 1% un ZBLh < 2,6 mmol/L, bet 2016. gada vadlīnijas iesaka *nekorrigēt* lipīdus pacientiem ar SCORE < 1% un ZBLh < 4,9 mmol/L, SCORE 1 – < 5% un ZBLh < 2,6 mmol/L un SCORE 5 – < 10% (ar augstu risku) un ZBLh < 1,8 mmol/L.
- 2011. g. vadlīnijās pacientiem ar SCORE 5 – < 10% (ar augstu risku) un ZBLh < 2,6 mmol/L vai SCORE ≥ 10% (ar ļoti augstu risku) un ZBLh < 1,8 mmol/L tika ieteikts mainīt dzīvesveidu un *apsvērt medikamentozu terapiju*. 2016. gada vadlīnijās nomainīts ar – *medikamentozā terapija, ja ZBLh nav kontrolēts*.
- 2011. g. vadlīnijās pacientiem ar SCORE 5 – < 10% (ar augstu risku) un ZBLh ≥ 2,6 mmol/L un pacientiem ar SCORE ≥ 10% (ar ļoti augstu risku) and ZBLh ≥ 1,8 mmol/L tika ieteikts *nekavējoties uzsākt medikamentozu ārstēšanu*. 2016. g. vadlīnijās tas nomainīts ar *apsveramu medikamentozu terapiju*.

Ieteikumi lipīdu līmeņa novērtēšanai

Lipīdi	Dislipidēmija pirms ārstēšanas	Ārstēšanas mērķi
ZBLh	Jālieto primārajai lipīdu analīzei	Primārais ārstēšanas mērķis
ABLh	Analizē pirms ārstēšanas	Nav ieteikts
TG	Papildu informācija par risku, ir indicēts diagnozes noteikšanai un ārstēšanas izvēlei	-
Ne ABLh	Jārēķina pacientiem ar augstiem TG	Jāapsver kā sekundārais ārstēšanas mērķis
ApoB	Alternatīva ne ABLh, ja pieejams	Jāapsver kā sekundārais ārstēšanas mērķis, ja pieejams
Lp(a)	Atsevišķos augsta riska gadījumos, reklasifikācijai robežriskā gadījumā un indivīdiem ar agrīnu KVS ģimenes anamnēzē	-
Kopējais holesterīns	Apsverams, ne vienmēr ir nepieciešams	Jāapsver kā ārstēšanas mērķis, ja citi rādītāji nav pieejami

Ļoti augsts KVS risks	ZBLh mērķis <1.8 mmol/L vai > 50% samazinājums, ja sākuma līmenis ir 1,8–3,5 mmol/l
Augsts KVS risks	ZBLH mērķis < 2,6 mmol/l vai > 50% samazinājums, ja sākuma līmenis ir 2,6–5,2 mmol/l
Zems vai vidējs risks	ZBLH mērķis < 3 mmol/l apsverams

4.2. attēls. ZBLH mērķi

- Augsta un ļoti augsta riska pacientiem ZBLh mērķis kopš 2011. g. vadlīnijām nav mainījies.
- 2016. g. vadlīnijās > 50% samazinājums, ja sākuma līmenis ir 1,8–3,5 mmol/l, 2011. g. bija > 50% samazinājums, ja nevar sasniegt mērķi.
- 2016. g. vadlīnijās augsta riska pacientiem pievienots > 50% samazinājums, ja sākuma līmenis ir 2,6–5,2 mmol/l, kas nebija minēts 2011. g. vadlīnijās.
- 2016. gada vadlīnijās ZBLH mērķis < 3 mmol/l jāapsver pacientiem ar zemu vai vidēju risku, 2011. gadā bija tikai pacientiem ar vidēju risku.

KVS profilakses un dislipidēmijas ārstēšanas mērķi

Smēķēšana	Jāizvairās no jebkuras smēķēšanas formas
Diēta	Veselīgs, sabalansēts, pilnvērtīgs labas kvalitātes uzturs (pilngraudu produkti, dārzeņi, augļi, zivis, liesa gaļa, piena produkti)
Fiziskās aktivitātes	2,5–5 stundas vidējas dinamiskas slodzes nedēļā vai 30-60 minūtes dienā
Ķermeņa svars	ĶMI 20–25, Vidukļa apkārtmērs < 94cm (vīriešiem) vai < 80cm (sievietēm)
Asinsspiediens	AT < 140/90 mmHg
Lipīdi: ZBLh Ne-ABLh ABLh TG	<i>Ļoti augsts risks:</i> ZBLH < 1,8mmol/l vai > 50% samazinājums, ja sākuma līmenis ir 1,8–3,5 mmol/l. <i>Augsts risks:</i> ZBLH < 2,6 mmol/l vai > 50% samazinājums, ja sākuma līmenis ir 2,6–5,2 mmol/l. <i>Zems vai vidējs risks:</i> ZBLH < 3 mmol/l < 2,6, < 3,4 un 3,8 mmol/l indivīdiem ar ļoti augstu, augstu un vidēju risku Nav mērķis, bet > 1,0 mmol/l vīriešiem un > 1,2 mmol/l sievietēm nosaka zemāku risku. Nav mērķis, bet < 1,7mmol/l nosaka zemāku risku, augstāki rādītāji nosaka vajadzību meklēt arī citus RF.
Cukura diabēts	HbA1c: < 7%

Ieteicamie ZBLh mērķi - Pacientu piemēri

	Kopējais KV risks	ZBLh līmenis pie lipīdus pazeminošās terapijas	Lipīdus pazeminošā terapija	Ārstēšanas mērķi
Pacients A	Ļoti augsts risks	> 1,8 mmol/L	Statīns	< 1,8 mmol/L
Pacients B	Augsts risks	> 2,6 mmol/L	Statīns	< 2,6 mmol/L
Pacients C	Ļoti augsts risks	1,8–3,5 mmol/L	Nav	≥ 50% samazinājums
Pacients D	Augsts risks	2,6–5,2 mmol/L	Nav	≥ 50% samazinājums
Pacients E	Ļoti augsts risks	> 3,5 mmol/L	Nav	< 1,8 mmol/L
Pacients F	Augsts risks	> 5,2 mmol/L	Nav	< 2,6 mmol/L

Jaunums 2016. gada vadlīnijās – palīdzība izvēlēties ārstēšanas mērķus dažādās pacientu grupās atkarībā no kopējā KV riska, ZBLh līmeņa un lipīdu pazeminošās terapijas.

Medikamenti hiperholesterinēmijas ārstēšanai

Lipīdus pazeminošā terapija	Rekomendācijas
Statīni	Statīns jāizraksta līdz pat augstākajai ieteicamai vai tolerējamai devai, lai sasniegtu ārstēšanas mērķi.
Ezetimībs	Ja ārstēšanas mērķis nav sasniegts ar maksimālo tolerējamo statīna devu, iesaka kombinēt ar ezetimību. Statīnu nepanesības gadījumā jāapsver ezetimību vienu pašu vai kombinācijā ar žultsskābju sekvestrantiem.
Žultsskābju sekvestranti	Ja mērķis nav sasniegts, žultsskābju sekvestrantus var pievienot statīnu terapijai. Statīnu nepanesības gadījumā jāapsver žultsskābju sekvestrantus vienus pašus vai kombinācijā ar ezetimību.
PCSK9 inhibitori	Var apsvērt pacientiem ar ļoti augstu KV risku ar noturīgi augstu ZBLh līmeni, neskatoties uz maksimālām tolerējamām statīnu devām kombinācijā ar ezetimību vai arī pacientiem ar statīnu nepanesību.

PCSK9 inhibitori

- 2016. g. vadlīnijās formulēts jauno medikamentu darbības mehānisms, medikamenta efektivitāte un drošība klīniskajos pētījumos:
 - PCSK9 inhibitori var samazināt ZBLh līmeni par 50–70% papildus pamata lipīdus pazeminošajai terapijai;
 - Sākotnējie III fāzes pētījumu dati liecina par KV notikumu mazināšanos atbilstoši LDLh līmeņa samazinājumam.
- Pacienti ar ļoti augstu kopējo KV risku, pacienti ar heterozigotu ģimenes hiperlipidēmiju (daži arī ar homozigotu ģimenes hiperholesterinēmiju) uz maksimālajām tolerējamām pirmās un otrās rindas līdzekļu devām, vai statīnu nepanesības gadījumā ar ilgstoši augstu ZBLh līmeni var būt apsverami kandidāti terapijai ar PCSK9 inhibitoriem.

Ieteicamā statīnu terapijas stratēģija

- Nosaka kopējo KV risku un tam atbilstošu ZBLh mērķi.
- Nosaka nepieciešamo ZBLh samazinājumu, lai sasniegtu ārstēšanas mērķi.
- Izvēlas statīnu un nepieciešamo devu, lai sasniegtu ZBLh samazinājumu.
- “Atbilde” uz statīnu var būt individuāla, iespējams, nepieciešama statīna devas palielināšana.
- Ja ar lielāko statīna devu nevar sasniegt ārstēšanas mērķi, apsver medikamentu kombinēšanu.

Dislipidēmijas terapija dažādās klīniskajās situācijās

Ārstēšanas rekomendācijas	
Pacienti ar heterozigotu ģimenes hiperlipidēmiju*	Ģimenes hiperholisterinēmijas pacientus ārstē ar augstām statīnu devām , bieži kombinējot ar ezetimību .
	Ārstēšanas mērķis ir ZBLh < 2,6 mmol/l vai KVS gadījumā – < 1,8 mmol/l. Ja mērķi nevar sasniegt, maksimālai ZBLh pazemināšanai jāapsver medikamentu kombinācijas.
	Jāapsver ārstēšana ar PCSK9 inhibitoru pacientiem ar ģimenes hiperholesterinēmiju un KVS, vai ja ir citi riska faktori, kas nosaka ļoti augstu KV risku, vai statīnu nepanesības gadījumā.
Pacienti ar cukura diabētu	Visiem pacientiem ar I tipa CD un mikroalbuminūriju un/vai nieru slimību iesaka ZBLh līmeņa samazināšanu ($\geq 50\%$) ar statīniem kā pirmās izvēles līdzekļiem <i>neatkarīgi no sākotnējā ZBLh līmeņa</i> .
	Pacientiem ar II tipa CD un KVS vai HNS , kā arī pacientiem ar CD, bez KVS > 40 g. vecumā ar ≥ 1 citu KVS riska faktoru vai ar mērķa orgānu bojājumiem, ieteicamais ZBLh mērķis ir < 1,8 mmol/l, sekundārais ne- ABLh mērķis ir < 2,6 mmol/l, apoB ir < 2 mmol/l.
	Visiem pacientiem ar II tipa CD bez citiem KV riska faktoriem un bez mērķa orgānu bojājuma primārais ārstēšanas mērķis ir ZBLh < 2,6 mmol/l. Ne-ABLh < 3,4 mmol/l. L un apoB < 2,59 mmol/l ir sekundārie mērķi.
Ārstēšanas rekomendācijas	
Pacienti ar AKS	AKS gadījumā agrīni pēc hospitalizācijas ir jāuzsāk vai jāturpina lielas statīna devas, ja nav kontrindikāciju vai statīnu nepanesības, <i>neatkarīgi no sākotnējā ZBLh līmeņa</i>
	Ja pacientam pēc AKS netiek sasniegts ZBLh mērķis ar augstāko tolerējamo statīna devu, jāapsver pievienot ezetimību
	Ja netiek sasniegts ZBLh mērķis ar augstāko tolerējamo statīna devu un ezetimību, jāapsver pievienot PCSK9 inhibitoru , vai statīnu nepanesības vai kontrindikāciju gadījumā PCSK9 inhibitors viens vai kombinēts ar ezetimību
Pacienti ar PAS**	PAS ir ļoti augsta riska situācija, šiem pacientiem ieteicama lipīdus pazeminošā terapija, parasti statīns.
	Statīnu terapija jāapsver vēdera aortas aneirismas progresēšanas profilaksei

Insulta primārā un sekundārā profilakse	Statīnu terapija ārstēšanas mērķu sasniegšanai ieteicama pacientiem ar augstu un ļoti augstu KV risku insulta primārai profilaksei
	Lipīdus pazeminoša terapija ieteicama pacientiem ar citām KV izpausmēm insulta primārai profilaksei
	Intensīva statīnu terapija ieteicama pacientiem ar ne kardioembolisku išēmisku insultu vai TIL lēkmi insulta sekundārai profilaksei

* 2011. gada vadlīnijās bija ieteikts uzsākt augstas statīnu devas pirmajās hospitalizācijas dienās (1–4 dn).

** 2011. gada vadlīnijās PAS aprakstīts kā augsta riska stāvoklis.

Ja pacientam ir statīnu izraisītas blaknes – muskuļu simptomi

Jānoskaidro, vai muskuļu simptomu dēļ var turpināt/atjaunot statīnu terapiju		
Jānosaka maksimālā tolerējamā statīna deva		
Ja netiek sasniegts ZBLh mērķis, jāpievieno Ezetimībs		
Pievieno žultsskābju sekvestrantus	Pievieno fibrātu* (bet ne gemfibrozilu)	Pievieno abus
Ja joprojām ZBLh mērķis nav sasniegts, jāapsver PCSK9 inhibitora vai CETP** inhibitora pievienošana		

* Fibrāti 2016. g. vadlīnijās netiek ieteikti hiperholesterinēmijas ārstēšanai.

** CETP – holesterilesterā transfera proteīns.

Dzīvesveida izmaiņas lipīdu profila uzlabošanai

- Pareizs uzturs: dažādība, daudzums, bez transtaukskābēm, margarīna, tropiskajām eļļām, treknajiem piena produktiem.
- Samazināts sāls daudzums uzturā.
- Limitēta saldināto dzērienu lietošana, produkti ar zemu glikēmisko indeksu.

- Samazināts svars.
- Regulāra fizikultūra.
- Samazināts alkohola daudzums.
- Smēķēšanas atmešana.

Stratēģijas pacientu motivēšanai dzīvesveida izmaiņām un lipīdu korekcijai

- Kopā ar pacientu jāapsver motivācija un iespējas mainīt dzīvesveidu.
- Paškontrole.
- Ģimenes iesaistīšana.
- Uzvedības modeļa un rezultātu vērtēšanai ieteikti QUARS un SMART (*Open-ended questions, Affirmation, Reflective listening, Summarising Specific, Measurable, Achievable, Realistic and Timely*).
- Jāņem vērā pacienta kultūras, tradīciju un reālās situācijas aspekti.

Secinājumi

1. KV riska noteikšana principiāli ir galvenais solis pēc 2016 ESC/EAS vadlīnijām, lai ieteiktu pacientam ievērot veselīgu dzīvesveidu un ārstētu dislipidēmiju
2. Intervences stratēģiju nosaka abi – kopējais KV risks un ZBLH līmenis
3. ZBLH ārstēšanas mērķis tiek noteikts atkarībā no kopējā KV riska:
 - *Ļoti augsts risks*: $< 1,8$ mmol/l vai $\geq 50\%$ samazinājums no sākotnējā līmeņa, ja tas ir robežās 1,8–3,5 mmol/l;
 - *Augsts risks*: $< 2,6$ mmol/l vai $\geq 50\%$ samazinājums no sākotnējā līmeņa, ja tas ir robežās 2,6–5,2 mmol/l;
 - *Zems vai vidējs risks*: $< 3,0$ mmol/l.
4. Ieteicamā lipīdus pazeminošā terapija ir: statīni, ezetimībs, žultsskābju sekvestranti un PCSK9 inhibitori
 - PCSK9 inhibitorus iesaka kā 3. izvēles medikamentus *ļoti augsta riska* pacientiem ar augstu ZBLH, neskatoties uz maksimālo panesamo statīna devu, kas kombinēta ar ezetimību vai pacientiem ar *statīnu nepanesību*.
5. Pacientu ārstēšanai un motivēšanai nepieciešama *individuāla pieeja*, ņemot vērā vadlīnijās ieteiktās ārstēšanas taktikas dažādās klīniskajās situācijās.

5. ORĀLO ANTIDIABĒTISKO LĪDZEKĻU GRUPAS UN TO RAKSTUROJUMS

Šobrīd cukura diabētu uztuveram ne tikai kā hiperglikēmiju, bet gan kā kompleksu hronisku slimību, kas prasa veidot jaunas ārstēšanas stratēģijas, kuras vienlaicīgi efektīvi mazina vairāku komplikāciju attīstības risku. Pēc šī principa izstrādāts 2019. gada Amerikas Diabēta asociācijas (ADA) un Eiropas Diabēta izpētes asociācijas (EASD) vienošanās dokuments, kuru kopsavilkuma veidā, papildinot ar nozīmīgāko pētījumu datiem izklāstīsim šajā rakstā.

Protams, šāda pieeja nav pilnīgi jauna, virknē liela apjoma pētījumu pierādīts, ka nozīmīgākais 2. tipa cukura diabēta pacientu nāves iemesls ir sirds un asinsvadu slimības, sevišķi pēc 65 gadu vecuma (pat 68%). Jau 1999. gadā publicētajā UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) pētījumā tika konstatēts, ka mazinot arteriālo hipertensiju tiek panākta nozīmīgāka, gan mirstības, gan cukura diabēta vēlīno komplikāciju attīstība, nekā tikai mazinot hiperglikēmiju, taču arī glikētā hemoglobīna (HbA1c) samazinājums par 1% deva būtisku mirstības (21%), mikrovaskulāro komplikāciju (37%) un miokarda infarkta (14%) samazināšanos [1]. Arī nesen veikto pētījumu dati šos rezultātus papildina: arteriālā asinsspiediena samazināšana par 10 mmHg mazina sirds un asinsvadu slimību notikumus par 11%, zema blīvuma lipoproteīdā holesterīna (ZBLH) samazināšana par 1 mmol/L, samazina sirds un asinsvadu slimību skaitu gadā par 20%, taču ķermeņa masas indeksa (KMI) pieaugums par 5 vienībām, palielina šo slimību notikumu risku par 16% [8; 21; 31]. Šie dati dod mums jaunus uzdevumus diabēta terapijas stratēģijas plānošanā.

Šobrīd, izvēloties 2. tipa cukura diabēta pacienta terapijas stratēģiju, jāizvērtē, ne tikai medikamenta spēja mazināt hiperglikēmiju, bet arī ietekme uz sirds un asinsvadu slimību riska mazināšanu. Vienlīdz svarīgi, lai tam būtu pēc iespējas mazāk blakusefektu, t. sk. mazs hipoglikēmiju risks, lai medikaments būtu svara neitrāls vai ar svara zudumu veicinošu ietekmi. Svarīgi izvēlēto medikamentu kombināciju apspriest ar pacientu un ļaut paust savu viedokli, tā palielinot viņa iesaisti taktikas izvēlē, līdz ar to palielinot līdzestību.

Pārskatu par turpmāk minētajām svarīgākajām antidiabētisko medikamentu grupām skat. 5.1. tabulā.

Svarīgāko antidiabētisko medikamentu pārskats [1]

Grupa ar medikamentu piemēriem (starptautiskie nepatentētie nosaukumi)	Galvenais darbības mehānisms	Svarīgākie molekulārie darbības mehānismi
Biguanīdi: Metformīns	Samazina insulīna rezistences konsekvences: samazina glikoneoģenēzi aknās, palielina glikozes asimilāciju un izmantošanu perifērajos audos	Aktivizē virkni insulīna atkarīgus un neatkarīgus mehānismus, t.sk., AMPK
Sulfonilurīnvielas atvasinājumi: gliklazīds, glimepirīds, glipizīds	Stimulē endogēnā insulīna sekrēciju	Saistās ar SUR1 receptoriem uz aizkuņģa dziedzera β-šūnu virsmas
Meglitinīdi jeb glinīdu preparāti: repaglinīds	Stimulē ātru, īslaicīgu insulīna sekrēciju	Saistās ar benzamido grupu pie SUR1 receptoriem uz aizkuņģa dziedzera β-šūnu virsmas
Gliptīni jeb DPP - 4 inhibitori: sitagliptīns, vildagliptīns, saksagliptīns, linagliptīns	Stimulē glikozes atkarīgo insulīna sekrēciju (galvenokārt postprandiālo), samazina glikagona sekrēciju	Kavē DPP-4 enzīma aktivitāti, kas noārda insulīnotropos inkretīnu hormonus (GLP-1 un GIP), pagarinot to aktīvo formu darbību
Tiazolidīnioni (TZD) : pioglitazons	Samazina insulīna rezistenci uzlabojot insulīna darbību perifērajos audos	Aktivizē kodola transkripcijas faktoru PPARγ (galvenokārt taukaudos), samazinot brīvās taukskābes un uzlabojot insulīna jutīgumu
SGLT2 inhibitori (gliflozīni) empagliflozīns, dapagliflozīns, ertugliflozīns	Kavē glikozes reabsorbciju asinīs proksimālā tubuļa SGLT2 kanālos, tādējādi izdalot diennaktī ap 60-70 g glikozes ar urīnu	Darbojas uz Na-H apmaiņas transportieriem, samazina hiperfiltrāciju glomerulos, tādējādi samazinot kardiovaskulāro mirstību un attālinot HNS progresiju
Saīsinājumi: AMPK – adenoīna 5'- monofosfāta aktivētā proteīnkināze; DPP-4 – dipeptidilpeptidāze – 4; PPARγ – peroksisomu proliferatora aktivētais receptors γ; GLP-1 – glikagonam līdzīgais peptīds-1; GIP – glikozes atkarīgais insulīnotropais polipeptīds		

Turpmāk dots detalizēts raksturojums svarīgākajām antidiabētisko medikamentu grupām un insulīnam.

5.1. Metformīns

Metformīns (MF) pieder biguanīdu grupas antidiabētiskajiem medikamentiem.

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

Metformīnu iesaka saglabāt terapijā arī visās turpmākajās kompleksajās terapijas stratēģijās, tai skaitā pievienojot insulīnu, ja vien nav kontrindikāciju. Rekomandācija pamatojas uz pārliecinošiem pētījumu datiem, kuros metformīns samazina ne tikai mikro- un makrovaskulārās komplikācijas, bet arī mirstību. [30]

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

Darbības mehānisms

MF molekulārie darbības mehānismi ir sarežģīti, no kuriem svarīgākais ir adenozinmonofosfātkināzes (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 β oksidācija, vienlaikus kavējot taukskābju sintēzi intracelulāri, tā samazinot tauku uzkrāšanos šūnas iekšienē. Kopumā šie darbības mehānismi samazina insulīna rezistenci un uzlabo lipīdu spektra sastāvu.

MF ir svara neitrāls, tas pat samazina svara pieaugumu, ja to lieto kompleksā antidiabētiskajā terapijā, t. sk. ar insulīnu.

Iespējamā kombinētā terapija

MF var lietot gan monoterapijā, gan kombinācijā ar jebkuru citu antidiabētisko medikamentu, kombinācijā ar gliptīnu grupas medikamentiem pat potencē to efektu.

Monoterapijā vai kompleksā antidiabētiskajā terapijā ar neinsulinotropiem medikamentiem (gliptīniem, SGLT2 i, GLP-1 RA), metformīns neizraisa hipoglikēmijas.

Efektivitāte

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

Lietošana

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

Pareizi lietojot un pakāpeniski titrējot tā devu, MF ir laba panesamība. Terapiju uzsāk ar 500–850 mg MF, lietojot ēdienreizes laikā vai pēc ēšanas, devu palielina ik 5 dienas. Pat tad, ja neizdodas sasniegt vidējo terapeitisko devu, būtiski ir terapijā turpināt maksimāli panesamo devu.

MF izdalās no organisma neizmainītā veidā caur nierēm, tādējādi nieru funkcija vistiešākajā veidā ietekmē MF koncentrāciju organismā. Tā kā MF samazina piruvāt-dehidrogenāzes 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. Laktācidoze (laktāts > 5 mmol/l, pH < 7,35) ir reta MF terapijas koncentrācija 1–5/100000 populācijas, tomēr mirstība tās gadījumā ir augsta (30–50%) un parasti saistīta ar situācijām, kad nieru funkcija mainījies pēkšņi kāda faktora ietekmē.

MF deva stingri jāadaptē nieru funkcijai. MF terapijas laikā visiem pacientiem ir jākontrolē nieru funkcija, nosakot GFĀ. Pacientiem ar GFA 59–30 ml/min metformīna devai jābūt 1500–850 mg/dn. Literatūrā parādās publikācijas, kas pieļauj 500 mg MF lietošanu arī pacientiem ar GFĀ 29–15 ml/min, LEA to neiesaka un tas pieļaujams retos gadījumos [44]. Ja terapijas laikā GFĀ samazinās < 30 ml/min, terapija ir jāpārtrauc. Tāpat pacientiem ar dekompensētu HSM (IV FK pēc NYHA), MF terapija nav pieļaujama.

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

Pēc bariatriskās ķirurģijas metformīna biopieejamība pieaug par 50%.

Papildu ieguvumi

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

MF terapija neuzlabo histoloģisko ainu pacientiem ar tauku hepatozi vai vīrusu hepatīta C izraisītu vieglu aknu cirozi, tomēr ilgtermiņā samazina hepatocelulāru karcinomu attīstību.

5.2. Nātrija-glikozes kotransportvielas 2 inhibitori

Nātrija-glikozes kotransportvielas 2 (*Sodium/glucose cotransporter-2 – (SGLT2)*) inhibitori ir visjaunākā reģistrētā antidiabētiskā medikamentu grupa 2. TCD ārstēšanai ar unikālu darbības mehānismu, kas pieļauj to lietošanu jebkura 2.TCD stadijā, pat ja insulīna sekrēcija ir ievērojami samazināta. Pašlaik ES ir pieejami vairāki SGLT2 inhibitori gan kā monopreparāti, gan kombinācijā ar metformīnu (*skat. 5.2. tabulu*).

5.2. tabula

SGLT2 inhibitoru raksturojums.

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. Hronisku aknu slimību gadījumā uzsākt ar 5 mg 1 reizi dienā, ja laba panesamība, devu palielina uz 10 mg.
Dapagliflozinum/ Metforminum	Xigduo	5/850 mg, 5/1000 mg	1 tablete 2 reizes dienā ēdienreizes laikā. Ieteicams sākt ar 50 mg formu un attiecīgu iepriekš lietotā metformīna devu.
Empagliflozinum	Jardiance	10 mg, 25 mg	Sākuma deva 10 mg dienā jebkurā dienas laikā neatkarīgi no maltītes. Devu var palielināt uz 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. Ieteicams sākt ar 5 mg formu un attiecīgu iepriekš lietotā metformīna devu. Devu palielina, ja nepieciešams.
Ertugliflozīns	Steglatro	5 mg,	Sākuma deva 5 mg dienā, vēlams pirms pirmās dienas maltītes.
Ertugliflozīns/ Metforminum*	Segluromet	2,5/1000 mg, 7,5/1000 mg	1 tablete 2 reizes dienā. Ieteicams sākt ar 2,5 mg formu un attiecīgu iepriekš lietotā metformīna devu.

Darbības mehānisms

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

Efektivitāte un ieguvumi

SGLT2 inhibitori efektīvi samazina HbA_{1c}, pateicoties gan pirms maltītes, gan pēc maltītes hiperglikēmijas mazināšanai. Monoterapijā SGLT2 inhibitori samazina HbA_{1c} vidēji par 0,5–1%. Šai medikamentu grupai ir zems hipoglikēmiju risks, jo tie darbojas neatkarīgi no insulīna sekrēcijas un insulīna darbības. SGLT2 inhibitoru izraisītā glikozūrija ir saistīta

kaloriju zudumu, kas veicina svaru mazinošu efektu – vidēji 2 kg. Papildus terapeitiskie ieguvumi – asinsspiediena pazemināšana, urīnskābes līmeņa samazinājums.

Vienam no SGLT2 inhibitoriem – empagliflozīnam – ir pierādīta labvēlīga ietekme uz kardiovaskulārā riska mazināšanu 2. tipa cukura diabēta pacientiem. EMPA-REG pētījumā empagliflozīns samazināja kardiovaskulārās mirstības, nefatāla miokarda infarkta, nefatāla insulta risku par 14%, kā arī mazināja kardiovaskulāro mirstību par 38% un kopējo mirstību par 32%. [14; 28]

Blaknes un piesardzība lietošanā

SGLT2 inhibitoru lietošana var būt saistīta ar uroģenitālu infekciju (vulvovaginītu, balanītu, vulvovaginalu niezi, urīnceļu infekciju) paaugstinātu risku. Biežāk šīs infekcijas novēro sievietēm un pacientiem, kuriem anamnēzē jau ir bijušas urīnceļu vai dzimumorgānu infekcijas.

Pacientiem, lietojot SGLT2 inhibitorus, iespējama diurēzes palielināšanās, kas var veicināt šķidruma zudumu. Tādējādi, šie medikamenti piesardzīgi jālieto pacientiem, kuri vecāki par 65 gadiem, īpaši, ja tiek papildus jau lietoti diurētiku grupas preparāti. Vēlams pacientiem atgādināt par adekvātu šķidruma uzņemšanu dienas laikā, atkarībā no pacienta individuālā veselības stāvokļa.

SGLT2 inhibitoru efektivitāte ir atkarīga no nieru darbības, tādēļ medikamentu nav ieteicams uzsākt pacientiem ar $G\ddot{F}\ddot{A} < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$. Ja lietošanas laikā, pacientiem ar sākotnēji $G\ddot{F}\ddot{A} > 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$, tas samazinās < 60 un ir $> 45 \text{ ml/min/1,73m}^2$, SGLT2 inhibitoru var turpināt lietot, kontrolējot GFA. SGLT2 inhibitoru lietošana noteikti pārtrauc, ja $G\ddot{F}\ddot{A} < 45 \text{ ml/min}$. [5]

2015. gada jūnijā FDA un EMA izplatīja brīdinājumu par iespējamu eiglikēmiskas diabētiskas ketoacidozes (DKA) attīstību pacientiem, kuri lieto SGLT2 inhibitorus. Tas balstīts uz vairāk kā 20 ziņojumiem par stacionēšanas gadījumiem laika posmā no 2013. gada martam līdz 2014. gada jūnijam. Galvenokārt DKA novēroja pacientiem, kuri paralēli SGLT2 inhibitoriem lietoja insulīnu.

Iespējamā kombinētā terapija ar SGLT2 inhibitoriem.

SGLT2 inhibitorus nozīmē kā otrās izvēles medikamentu pacientiem ar hronisku sirds mazspēju, ja ar metformīnu neizdodas panākt labu 2TCD kompensāciju. Tos var kombinēt arī ar DPP4 inhibitoriem, GLP-1 RA un TZD. SGLT2 inhibitorus kombinējot ar SU vai insulīnu, jāapsver SU vai insulīna devas samazināšana, lai izvairītos no hipoglikēmiju riska. SGLT2 inhibitorus var nozīmēt arī trīskāršā antidibētisko medikamentu kombinācijā, piemēram, MF+SGLT2i+SU; MF+SGLT2i+TZD; MF+SGLT2i+DPP-4i; MF+SGLT2i + insulīns.

5.3. Inkretīnu medikamenti

Pēdējās piecgades laikā aktīvi tiek izmantoti inkretīnu grupas medikamenti, ietverot 2 medikamentu grupas: DPP-4 inhibitorus un GLP-1 receptoru agonistus.

Dipeptidilpeptidāzes 4 (DPP4) inhibitoru tiešais darbības mērķis ir, inhibējot DPP4, panākt ilgāku endogēnā glikagonam līdzīgā peptīda-1 (GLP-1) darbību zarnu traktā, kas aizkuņģa dziedzerī pēc maltītes veicina glikēmijas atkarīgu insulīna sekrēciju un glukagona supresiju, sekojoši mazinot kāpināto glikoneoģenēzi. Šī medikamentu grupa ir svara neitrāla un ar zemu hipoglikēmiju risku, arī citas blaknes novēro reti. DPP4 inhibitoru deva jāpielāgo pacienta nieru funkcijai, samazinot to sākot no $GF\bar{A} < 45$ ml/min, izņēmums ir linagliptīns, kuram ir hepatiska ekskrēcija, līdz ar nieru funkcijas traucējumu gadījumā deva nav jāpielāgo.

Arī šīs grupas medikamenti daudz pētīti saistībā ar aterosklerozes attīstību un sirds un asinsvadu notikumu risku. Trijos liela apjoma pētījumos līdz 2017. gadam pierādīts, ka DPP4 inhibitori nepalielina sirds un asinsvadu notikumu risku [11]. Zināms, ka augstāka DPP4 enzīma ekspresija saistās ar lielāku monocītu un makrofāgu koncentrāciju asinsvada sienā, sevišķi izteikti adipozitātes un insulīna rezistences gadījumā [10]. Dažādu mazāku pētījumu rezultāti rāda, ka DPP4 inhibīcija saistās ar lipīdu līmeņa samazināšanos, iekaisuma reakcijas mazināšanos intracelulāri un vazodilatāciju; novērota arī makrofāgu īpatsvara mazināšanās aterosklerotiskajās pangās un intima media biezuma mazināšanās pēc DPP4 inhibitoru lietošanas kursa [11]. Līdz ar to varam apgalvot, ka DPP4 inhibitoriem ir zināma loma aterosklerozes attīstības aizkavēšanā.

GLP-1receptoru agonisti efektīvi samazina gan TDG, gan pēcēšanas hiperglikēmiju un HbA_{1C} , turklāt šai medikamentu grupai ir zems hipoglikēmiju risks.

Šobrīd ir pieejami vairāki GLP-1 RA (*skat. 5.3. tabulu*).

5.3. tabula

GLP-1 RA medikamentu raksturojums

GLP-1 RA vispārīgais nosaukums	Medikamenta nosaukums	Lietošana	T $\frac{1}{2}$ (h)
Exenatidum, ilgstošas darbības	BYDUREON® – pulv. un šķīdināt. ilgstošas darbības injekc. suspensijas. pagat.	1 reizi nedēļā s/c	
Liraglutidum	Victoza® – šķīd. injekc. pildspavv. pilnšļircei 18 ml/3ml	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

Lixisenatidum	Lyxumia® – šķīd. injekc. 0,01 mg/0,2ml–3ml + + 0,02 mg/0,2ml–3ml; Lyxumia – šķīd. injekc. 0,02 mg/0,2ml–3ml	Sākuma deva 10 mcg s/c 3 h stundas laikā pirms lielākās ēdienreizes 1 reizi dienā pirmās 14 dienas, pēc tam 20 mcg s/c 1 reizi dienā	
Semaglutidum	Ozempic®	0,5 mg 1 reizi nedēļā s/c vai 1 mg 1 reizi nedēļā s/c	5–7 dienas
Dulaglutidum	Trulicity® – 0,75 mg / 0,5 ml 1,5 mg / 0,5 ml	1 reizi nedēļā 0,75 mg vai 1,5 mg s/c	5 dienas

Darbības mehānisms

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

Efektivitāte

Īslaicīgākas darbības GLP-1 RA (liksizenatīdam) ir izteiktāks glikozes līmeņa samazinošais efekts uz pēcēšanas glikēmiju, vājāks uz TDG, jo mazāk nekā garas darbības GLP-1 RA stimulē insulīna sekrēciju tukšā dūšā. Ilgstošas darbības GLP-1 RA (ilgstošas darbības eksenatīds, liraglutīds un albiglutīds) efektīvāk samazina TDG, stimulējot insulīna sekrēciju tukšā dūšā, nedaudz mazāk samazina pēcēšanas glikēmiju, salīdzinot ar īslaicīgas darbības GLP-1 RA. Gan ilgstošas darbības GLP-1 RA, gan īslaicīgas darbības GLP-1 RA līdzvērtīgi samazina glikagona sekrēciju, tiem ir apetīti un savara samazinošs efekts. [2; 18]

Papildus terapeitiskie ieguvumi

GLP-1RA ir svara un apetītes samazinošie efekti, kas ir ļoti nozīmīgi pacientiem ar 2. TCD un adipozitāti ($\text{KMI} > 30 \text{ kg/m}^2$). [25]

Iespējamā kombinētā terapija

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

GLP-1 RA var kombinēt ar bazālo insulīna terapiju un pēdējo gadu pētījumi parāda, ka šī kombinācija ir līdzvērtīgi efektīva vai pat nedaudz efektīvāka, salīdzinot ar insulīna terapijas intensifikāciju t.i. prandiālā insulīna pievienošanu bazālai insulīna terapijai, ar papildus ieguvumiem – svara samazināšanos un mazāku hipoglikēmiju risku. [2; 25]

Piesardzība lietošanā

Patreizējie kardiovaskulārās drošības pētījumu rezultāti ar GLP-1 RA liecina, ka šīs grupas medikamenti ir droši pacientiem ar KVS. Pētījums ar liksizenatīdu (ELIXA) parādīja, ka medikaments ir neitrāls attiecībā uz kardio-vaskulāro risku salīdzinot ar placebo, pētījums ar liraglutīdu (LEADER) parādīja zemāku primāro kardio-vaskulāro galanotikumu (kardio-vaskulāras nāves, nefatāla MI vai nefatāla insulta) risku, salīdzinot ar placebo.

Blaknes

- GLP-1 RA lietošana var būt saistīta ar kuņģa-zarnu trakta blakusparādībām, ieskaitot sliktu dūšu, vemšanu un caureju. Nav pietiekošas pieredzes lietošanai pacientiem ar iekaisīgām zarnu slimībām un diabētisku gastroparēzi, tādēļ šiem pacientiem GLP-1 RA nelietot. Saistībā ar kuņģa-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. Uzākot GLP-1 RA lietošanu, pacienti jāinformē par akūtam pankreatītam raksturīgiem simptomiem. Ja ir aizdomas par pankreatītu, tad GLP-1 RA lietošana jāpārtrauc. Ja pankreatīts apstiprinās, tad GLP-1 RA lietošanu neatsākt.
- GLP-1 RA kontrindicēti pacientiem, kuriem personīgā vai ģimenes anamnēzē ir medullārs vairogdziedzera vēzis vai multipla endokrīna neoplāzija.

5.4. Tiazolidīndioni

Tiazolidīndionu darbības mehānisms ir sarežģīts, saistoties ar kodola receptoru PPAR γ , tā pamatā ir insulīna rezistences mazināšana taukaudos, muskuļos un aknās uzlabojot insulīna darbību un jutību un mazinot tā kāpināto sekrēciju, kas parasti sastopama 2. tipa cukura diabēta pacientiem, papildus pioglitazons mazina arī tauku hepatozi. Tiazolidīndionu pielikšans terapijā ir agrīnā slimības stadijā, kad dominē insulīna rezistence; parasti medikamentu nozīmē salīdzinoši īslaicīgai lietošanai. Kā nopietnākā blakne, kas būtiski ierobežo šī medikamenta plašu lietošanu ir šķidruma aizture, kas var izraisīt sirds mazspējas (HSM) pasliktināšanos un dekompensāciju, biežāk pacientiem ar kardiovaskulāru anamnēzi. Konstatējot šo blakni, 2007. gadā tika veikta rosiglitazona (otrs grupas medikaments) pētījumu metaanalīze, kura parādīja lielāku miokarda infarkta un kopumā kardiovaskulāras nāves gadījumu pieaugumu lietojot šo medikamentu [27], tāpēc rosiglitazonu šobrīd vairs nelietojam. Arī pioglitazonu šobrīd ieteicams nozīmēt pacientiem bez kardiovaskulāras

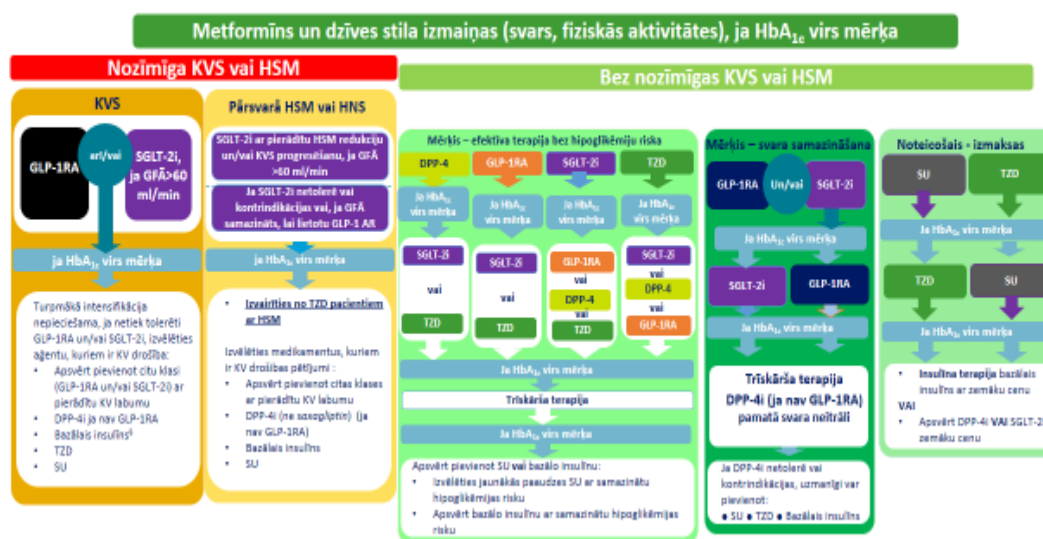
anamnēzes uz laika periodu un rūpīgi izvērtējot risku un ieguvumus, jo zināmi dati arī par biežākiem kaulu lūzumiem un urīnpūšļa vēža attīstību pēc tiazolidīndionu lietošanas.

5.5. Kombinētas antidiabētiskās terapijas principi

Jaunā pieeja diabēta terapijas izvēlē kā nozīmīgāko šobrīd uzsver pacienta sirds un asinsvadu statusu, t. sk. nozīmīgu sirds mazspēju un nieru bojājumu (diabēta pacientu vidū 15–20%), kuru gadījumā kā pirmā izvēle ar labākajiem rezultātiem ir SGLT2 un/vai GLP-1 agonisti. Protams, kā neatņemami papildus nosacījumi ir optimāla glikēmijas kontrole, minimāls hipoglikēmiju un citu blakņu risks.

Pacientiem bez nozīmīgas kardiovaskulāras patoloģijas ieguvums no SGLT2 un GLP-1 nav tik izteikts, tāpēc tie brīvi kombinējami ar metformīnu, DPP4 inhibitoriem vai tiazolidīndioniem veidojot pacientam optimālāko un efektīvāko kombināciju, lai saniegtu HbA_{1c} mērķi ar mazāko blakņu iespējamību [7].

ADA/EASD 2018 vienošanās rekomendācijas par 2. tipa CD terapijas stratēģiju

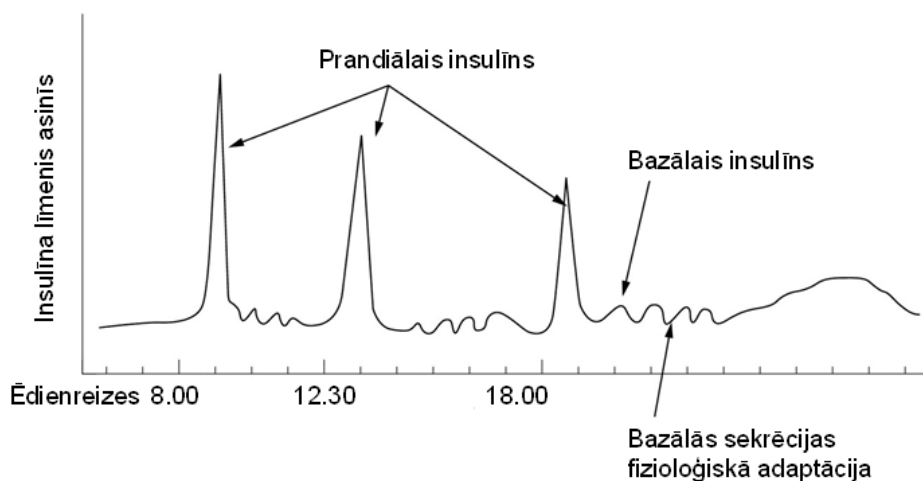


5.3. attēls. Kombinēta antidiabētiskā stratēģija [7]

6. INSULĪNA TERAPIJA

Insulīnterapija vēl joprojām ir efektīvākā, fleksiblākā CD ārstēšanas metode. Tā prasa regulāru, mērķtiecīgu glikēmijas kontroli un personāla zināšanas, pretim solot efektīvu glikēmijas kontroli neatliekamās situācijās. Izšķir divus insulīna sekrēcijas veidus, un tie ir:

- **bazālā insulīna sekrēcija** cilvēkiem bez cukura diabēta ir nepārtraukta un relatīvi pastāvīga – vidēji 1 DV/h. Tā nodrošina pamatmaiņu (resp., to enerģijas daudzumu, kas nepieciešams, lai uzturētu dzīvības funkcijas miera apstākļos starp ēdienreizēm un naktīs), uzturot līdzsvaru starp glikozes asimilāciju šūnā enerģētiskiem mērķiem un glikoneoģenēzi. Tātad asinīs visu laiku ir neliels daudzums insulīna, kas nodrošina glikozes un aminoskābju iekļūšanu šūnās, nodrošinot normoglikēmiju. Virkne faktoru ietekmē bazālā insulīna nepieciešamību: stresa hormoni, “ausmas” fenomens, fiziskā slodze un endogēnā insulīna atlieku sekrēcija;
- **ēdienreizes (prandiālā jeb bola) insulīna sekrēcija** ir mainīga atkarībā no apēstā uztura, tomēr vidēji cilvēkam bez cukura diabēta nepieciešamas 1,5 DV insulīna uz 10 g apēsto ogļhidrātu. [1]



Ja realizē intensificēto konvencionālo insulīnterapiju: bazālo insulīna sekrēciju aizstāj ar 2 vai 3 vidēji ilgas darbības insulīna vai 1–2 ilgstošas darbības insulīna analogu injekcijām, bet ēdienreizes insulīna sekrēciju – ar īslaicīgas darbības insulīna analoga injekciju pirms ogļhidrātus saturošas ēdienreizes. Latvijā lietojamo insulīna preparātu pārskatu skat. 6.1. tabulā.

Latvijā lietojamo insulīna preparāti [1]

Preparāta nosaukums	Ražotājfirma	Injektori	Darbības raksturojums		
			Sākums	Maksimums	Ilgums*
Īslaicīgas darbības insulīna analogi					
Humalog® (insulin lispro)	Eli Lilly	Luxura, KwikPen pilnšļirce	5–15 min	1 h	3–4 h
NovoRapid® (insulin aspart	Novo Nordisk	FlexPen pilnšļirce	10–20 min	1 – 1,5 h	3–5 h
Apidra® (insulin glulisine)	Sanofi	ClikSTAR, AutoPen, SoloStar	5–15 min	1 h	3–4 h
Fiasp® (insulin aspart)	Novo Nordisk	FlexTouch	5 min	1 h	3–4 h
Īslaicīgas darbības insulīns					
Humulin® R (insulinum humanum)	Eli Lilly	HumaPenErgo, Luxura,	30 min	4 h	6–8 h
Vidēji ilgās darbības (NPH) cilvēka insulīnpreparāti					
Humulin® N	Eli Lilly	Luxura, KwikPen pilnšļirce	1–2 h	4–6 h	8–12 h
Protophane®	Novo Nordisk	FlexPen pilnšļirce	1–2 h	4–6 h	8–12 h
Insuman® Basal	Sanofi	SoloStar ClikSTAR	1–2 h	4–6 h	8–12 h
Ilgstošas darbības insulīna analogi					
Lantus® (insulin glargine)	Sanofi	ClikSTAR, SoloStar	3–4 h	5–7 h	20–24 h
Toujeo® (insulin glargine)	Sanofi	SoloStar	3–4 h	-	30 h
Levemir® (insulin detemir)	Novo Nordisk	FlexPen pilnšļirce	2 h	6–8 h	16–24 h
Premiksētie (bifāziskie) insulīni					
Humalog® Mix25	Eli Lilly	Luxura, KwikPen pilnšļirce	10–20 min	1–6 h	8–16 h
Humalog® Mix50	Eli Lilly	Luxura, KwikPen pilnšļirce	10–20 min	1–6 h	8–16 h
NovoMix® 30	Novo Nordisk	FlexPen pilnšļirce	10–20 min	1– 4 h	8–16 h

Ja stacionēts pacients ar 1. tipa cukura diabētu vai 2. tipa cukura diabētu ar absolūtu endogēnās insulīna sekrēcijas izsīkumu, bazālais insulīns nepieciešams vienmēr, arī tad, ja pacients neko neēd!

6.1. Insulīna terapijas stratēģijas

Insulīnterapija var būt īslaicīga vai ilglaicīga.

Īslaicīga insulīnterapija nepieciešama, piem., pacientiem ar augstiem glikēmijas rādītājiem pirmreizēji diagnosticējot 2. tipa CD (pēdējo gadu klīnisko pētījumu rezultāti pierādījuši teorētisko atziņu, ka 2–4 nedēļas ilga insulīnterapija pacientiem ar augstu izejas glikēmiju pirmreizēji diagnosticējot cukura diabētu, turpmākajā slimības gaitā atjauno fizioloģiskai tuvu endogēnā insulīna sekrēciju, tādējādi nodrošinot labāku cukura diabēta metabolo kompensāciju turpmāko gadu laikā), smagu blakusslimību ar iekaisumu, akūta miokarda infarkta vai lielu ķirurģisku operāciju gadījumā.

Ilglaicīga insulīnterapija būs nepieciešama pacientiem, kuriem ar adekvātu orālo antidiabētisko līdzekļu lietošanu netiek sasniegti cukura diabēta kompensācijas mērķa rādītāji (piem., $HbA_{1c} > 7\%$), laboratoriskie izmeklējumi apstiprina endogēnā insulīna atlieku sekrēcijas izsīkumu (piem., C peptīds $< 1,2$ ng/ml) vai ir kontrindikācijas orālo antidiabētisko līdzekļu lietošanai (piem., aktīvs vīrusu hepatīts C).

Insulīnterapiju var uzsākt gan ģimenes ārsts, gan iekšējo slimību speciālists, gan endokrinologs, tādēļ svarīgi izprast atšķirīgo terapijas veidu principus un ārstēšanas pamatmērķus. Tādā gadījumā iespējams izvēlēties katram pacientam patoģenētiski un sociāli vispamatotāko terapiju un veikt adekvātu terapijas korekciju nepieciešamības gadījumā.

2. tipa cukura diabēta pacientiem var izmantot 4, vairāk vai mazāk patofizioloģiski pamatotas, insulīnterapijas stratēģijas:

Bazālā insulīnterapija

Realizē, orālajiem antidiabētiskiem līdzekļiem pievienojot ilgstošas darbības insulīna preparātus uz nakti pirms gulētiešanas. Terapijas pamatmērķis ir uzlabot rīta tukšas dūšas glikēmijas rādītājus, samazinot kāpināto glikozes veidošanos aknās. Pēcēšanas glikēmiju šī terapijas stratēģija ietekmē maz. Galvenā šī terapijas veida priekšrocība ir vienkāršība: insulīnu nepieciešams injicēt tikai vienreiz, nepieciešama tikai vienkārša apmācība, arī hipoglikēmiju risks ir neliels.

Bazālā insulīna substitūciju var realizēt, izmantojot:

- 1) vidēji ilgas darbības (NPH) insulīnu. Trūkums ir samērā izteiktais insulīna darbības maksimums 4–6 h pēc insulīna injekcijas, proti, laikā, kad fizioloģiskā insulīna vajadzība ir viszemākā, tādējādi nedaudz palielinot hipoglikēmiju varbūtību;
- 2) glargīna insulīnu. Insulīna darbības profilam nav raksturīgs nozīmīgs maksimums, tas ir ievērojami plakanāks, tādēļ hipoglikēmiju risks ir mazāks. Lai gan klīnisko pētījumu rezultāti apliecina labu terapeitisko efektu, kas pat salīdzināms ar

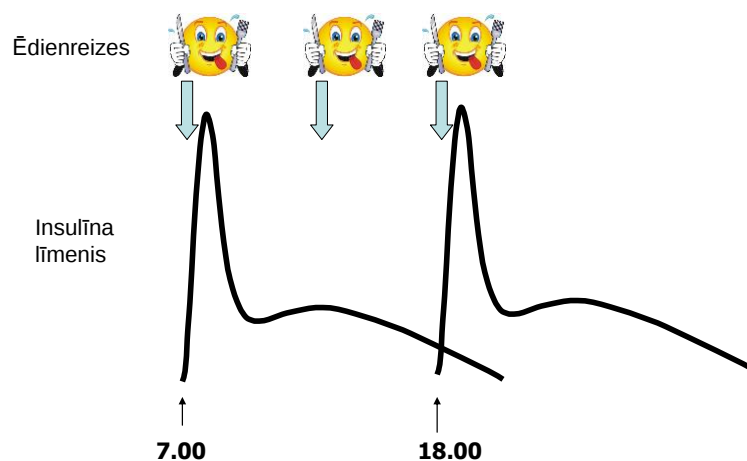
3) detemira insulīnu. Pētījumi apliecina pozitīvu efektu attiecībā uz ķermeņa masu, bet saistībā ar inovatīvo insulīna darbības pagarināšanas principu- minimālas insulīna aktivitātes svārstības, kas ļauj vieglāk tīrēt insulīna devu, nebaidoties no nakts hipoglikēmijām.

6.2. *tabula*

Uzsāk ar 10 DV (vai 0,2 DV/kg) vidēji ilgās darbības insulīna vai ilgstošas darbības analoginsulīna, ko injicē pirms gulētiešanas vai pirms vakariņām (tikai ilgstošas darbības analoginsulīnu).	
Glikēmijas mērķis tukšā dūšā pirms brokastīm: < 6,1 mmol/l	
Insulīna devu titrē pēc 2–3 dienu glikēmijas paškontroles datiem, izslēdzot nakts hipoglikēmijas iespēju	
< 4,4 mmol/l	– 2 DV
4,4–6,1 mmol/l	Insulīna devu nemaina
6,2–7,8 mmol/l	+ 1DV
7,9–10 mmol/l	+ 2DV
> 10 mmol/l	+ 4DV

Konvencionālā insulīnterapija ar premiksētajiem (bifāziskajiem) insulīniem

46



6.1. attēls. Konvencionālās insulīnterapijas princips

Ja vakariņas ierasts ēst agri, vidēji ilgas darbības insulīna deva ir nepietiekama, lai efektīvi nomāktu kāpināto glikozes jaunveidošanos aknās, tādēļ tukšas dūšas glikēmijas rādītāji no rīta var būt augsti. Nereti konstatē arī pozitīvu svārstību dinamiku. Lai uzlabotu konvencionālās insulīnterapijas efektu un mazinātu blaknes, Latvijā bieži terapiju papildina, pievienojot īslaicīgas darbības analoginsulīna injekciju pirms pusdienām. Pēdējo gadu klīniskie pētījumi apstiprina šādas stratēģijas efektivitāti salīdzinot ar bazālo insulīnterapiju, jo uzlabojas pēcešanas glikēmija, iespējams veikt vienkāršas insulīna devas adaptācijas.

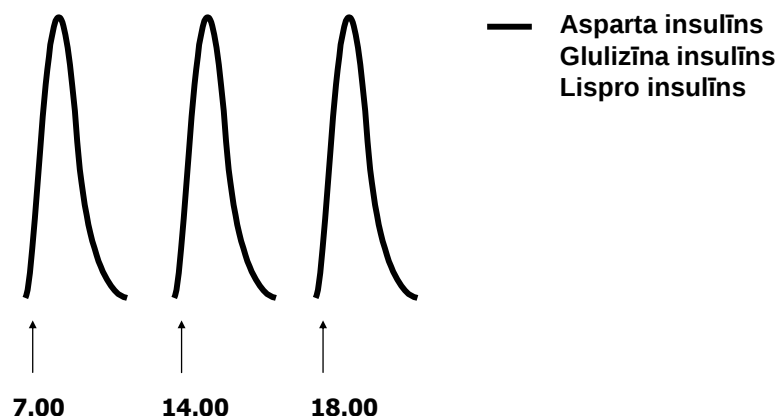
Pēc klīnisko pētījumu datiem, iesaka sākt ar 6–8 DV premiksētā insulīna no rīta un 6 DV premiksētā insulīna pirms vakariņām. Vakara devu adaptē, vadoties pēc rīta tukšas dūšas glikēmijas rādītājiem, rīta devu – pēc glikēmijas rādītājiem pirms vakariņām, ņemot vērā arī hipoglikēmijas iespēju priekšpusdienā.

Izmantojot uzlaboto konvencionālās insulīnterapijas shēmu ar injekciju pusdienlaikā, parasti premiksētā insulīna rīta un vakara devu attiecība ir 1 : 1 vai 3 : 2.

Prandiālā insulīna substitūcija

Būtība ir īslaicīgas darbības analoginsulīna injekcija pirms galvenajām ēdienreizēm (skat. 6.2. attēlu), tādējādi atjaunojot stimulētās insulīnterapijas pirmo fāzi, nomācot glikozes veidošanos aknās un uzlabojot glikēmijas rādītājus pēc ēšanas.

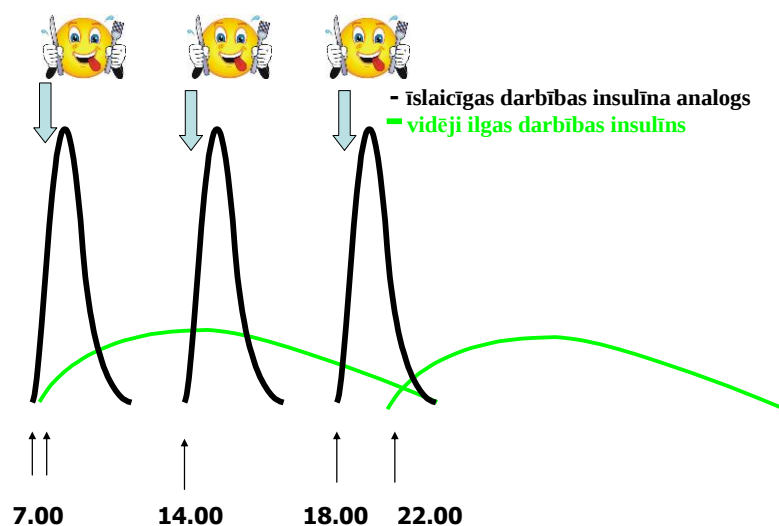
Klīniskajā praksē 3 dažādu īslaicīgas darbības insulīna analogu (Asparta insulīna, Glulizīna insulīna, Lispro insulīna) lietošanā nav būtisku klīnisku atšķirību, tādēļ preparāta izvēli bieži nosaka ievadīšanas ierīču priekšrocības vai trūkumi pacienta skatījumā. Speciālajā literatūrā var atrast vairākas rekomendācijas minētās insulīnterapijas stratēģijas uzsākšanai, piemēram, 12–8–6 DV, attiecīgi brokastīs, pusdienās un vakariņās. Tā kā insulīna devas lielā mērā nosaka pacienta ēšanas ieradumi, MV skaits ēdienreizē un insulīnrezistences pakāpe, tad akli pārņemt kādu algoritmu nav rekomendējams.



6.2. attēls. Prandiālās insulīna substitūcijas princips

Devas adaptē pēc pēcēšanas glikēmijas rādītājiem. Nesasniedzot pēcēšanas mērķa glikēmiju $< 7,8$ mmol/l, devu attiecīgajā ēdienreizē palielina par 10–20%. Ja kāda iemesla dēļ pacients ēdienreizi izlaiž, īslaicīgas darbības analoginsulīna injekcija nav nepieciešama, izņemot gadījumus, kad pacients vēlas veikt hiperglikēmijas korekciju. Šo terapijas stratēģiju bieži izvēlas adipoziem 2. tipa CD pacientiem ar saglabātu endogēnā insulīna sekrēciju, kombinācijā ar orālajiem antidiabētiskajiem medikamentiem vai izteiktas dekompensācijas gadījumā pirmreizēji diagnosticētiem 2. tipa CD pacientiem.

Intensificētā konvencionālā insulīnterapija 2. tipa cukura diabēta pacientiem balstīta uz nedaudz citiem principiem, kā 1. tipa CD gadījumā, tādēļ daži autori to pat sauc par papildinātu prandiālā insulīna substitūcijas terapiju, uzsverot insulīnrezistences un insulīna sekrēcijas disfunkcijas nozīmi terapijas stratēģijas veidošanā. Tas varētu būt pareizi adipoziem 2. tipa cukura diabēta pacientiem ar saglabātu endogēnā insulīna sekrēciju, kuriem prandiālā insulīna substitūcija nodrošina labu postprandiālo kontroli, bet ar orālajiem antidiabētiskajiem medikamentiem neizdodas panākt adekvātu glikozes līmeni asinīs no rīta tukšā dūšā. Izejot no saglabātas endogēnā insulīna atlieku sekrēcijas jāuzsver, ka daudziem 2. tipa cukura diabēta pacientiem testos nekonstatē bazālā insulīna deficītu dienas laikā, tādēļ terapijā pievieno tikai vidēji ilgas darbības insulīnu uz nakti ar mērķi nomākt kāpināto glikozes jaunveidošanos aknās. 2. tipa cukura diabēta pacientiem ar normālu vai pazeminātu ķermeņa svaru, izsīkušu endogēnā insulīna atlieku sekrēciju, terapijas principi ir līdzīgi kā 1. tipa cukura diabēta gadījumā: bazālo insulīna sekrēciju aizstāj ar 2 vai 3 vidēji ilgas darbības insulīna vai 1–2 ilgstošas darbības analoginsulīna injekcijām, bet ēdienreizes insulīna sekrēciju – ar īslaicīgas darbības analoginsulīna injekciju pirms ogļhidrātus saturošas ēdienreizes (skat. 6.3. attēlu).



6.3. attēls. Intensificētās konvencionālās insulīnterapijas princips

Cilvēkiem bez cukura diabēta bazālā insulīna sekrēcija ir nepārtraukta un relatīvi pastāvīga – vidēji 1 DV/h. Tā nodrošina pamatmaiņu (resp., to enerģijas daudzumu, kas nepieciešams, lai uzturētu dzīvības funkcijas miera apstākļos), kavē glikozes jaunveidošanos starp ēdienreizēm un naktīs. Tātad asinīs visu laiku ir nedaudz insulīna, kas nodrošina glikozes un aminoskābju iekļūšanu šūnās, nodrošinot normoglikēmiju. Virkne faktoru ietekmē bazālā insulīna nepieciešamību: stresa hormoni, “ausmas” fenomens, fiziskā slodze un endogēnā insulīna atlieku sekrēcija.

Bazālā insulīna devas nereti nosaka, izmantojot frakcionētas “bada dienas”, bet īslaicīgas darbības analoginsulīna devu adaptācijā galvenā loma ir paškontroles rezultātiem.

6.2. Cukura diabēta pacienta sagatavošana ķirurģiskām operācijām, radioloģiskiem un endoskopiskiem izmeklējumiem

Vidēji aprēķināts, ka dzīves laikā dažāda apjoma ķirurģiskas operācijas tiek veiktas pusei no cukura diabēta pacientiem. Cukura diabēts ir saistīts ar perioperatīvas infekcijas risku, kā arī augstāku kardiovaskulāro morbiditāti un mortalitāti. Pati operācija, anestēzija, ilgstoša neēšana un papildus faktori, piemēram, parenterālā un enterālā barošana, vemšana, sāpes veido kompleksu, kas determinē augstāku mirstību un komplikāciju attīstību.

Metabolā aspektā ķirurģiska iejaukšanās un anestēzija ir saistīta ar relatīvi samazinātu insulīna sekrēciju un lielāku insulīna rezistenci. Paaugstināta simpātiskās nervu sistēmas aktivitāte un paaugstinātais kateholamīnu līmenis samazina insulīna sekretoro atbildi, savukārt kateholamīni kopā ar kortizolu paaugstina insulīna rezistenci, kopumā iezīmējot katabolu vielmaiņas virzienu ar proteīnu degradāciju un kāpinātu glikoneoģenēzi.

Pirms plānveida operācijas obligāts ir preoperatīvais novērtējums (*skat. 6.3. tabulu*), lai novērstu nemotivētas nesagatavotu pacientu hospitalizācijas. Pēdējo 30 gadu laikā klīniskie pētījumi identificējuši riska faktorus, kas saistīti ar kardiālo risku un mirstību, ko raksturo ar Goldmana indeksu.

6.3. tabula

Preoperatīvās novērtējuma shēma

Risks	Pacientu raksturojums	Obligāti veicamie izmeklējumi
Zems risks	Vecums <60 gadiem, Nav koronāras sirds slimības anamnēzē, Nav specifisku izmaiņu EKG	Turpmāki izmeklējumi riska stratifikācijai nav vajadzīgi
Vidējs risks	Visi pacienti, vecāki par 60 gadiem, Stabila stenokardija vai MI anamnēzē, Kompensēta hroniska sirds mazspēja	Novērtējama kapacitāte izmantojot EKG, slodzes testus (ar 81% varbūtību raksturo iespēju atklāt trīs asinsvadu slimību)
Augsts risks	Akūts koronārs sindroms, dekompensēta hroniska sirds slimība, supraventrikulāras aritmijas, zināma hroniska obstruktīva plaušu slimība	Rekomendējama preoperatīva koronāra angiogrāfija

Kardiālu komplikāciju attīstībā nozīme ir arī operācijas veidam, operācijas steidzamībai, ilgumam un asins zudumam operācijas laikā, ko raksturo ar ķirurģisko risku (resp., kardiālas nāves risks 30 dienu laikā pēc operācijas). Ķirurģiska iejaukšanās tiek iedalīta zema riska (< 1%, piem., laparoskopiskas operācijas, acu operācijas), vidēja riska (1–5%, piem., ortopēdiskās operācijas, uroloģiskās operācijas) un augsta riska (> 5%, piem., lielās vēdera dobuma un krūškurvja operācijas ar augstu prognozējamo asins zudumu, aortas un lielo asinsvadu ķirurģija) operācijās.

Pacienta novērtēšana

- Novērtē operācijas apjomu:
 - Mazas operācijas – pacients 4 stundu laikā pēc procedūras varēs ēst.
 - Lielas** operācijas – pacients nevarēs ēst 4 stundu laikā pēc procedūras.
- Pacients saņem **insulīnterapiju** vai orālos **antidiabētiskos līdzekļus**.
- Novērtē diabēta metabolisko kompensāciju:
 - Slikta kompensācija ($HbA_{1c} > 8\%$; resp., tukšas dūšas glikēmija $> 10,2$ mmol/l) – atliek plānveida operācijas un uzsāk insulīnterapiju, ja operācija neatliekama, izmanto **lielo operāciju algoritmu**.
 - Labā kompensācija – lieto to algoritmu, ko nosaka operācijas apjoms (**lielo** vai **mazo** operāciju algoritmu).

Nepieciešamā diabēta kontrole:	
Glikēmijas kontrole • Vismaz reizi 4 stundās pacientiem, kas saņem insulīnterapiju. • Vismaz reizi 8 stundās pacientiem, kas saņem orālos antidiabētiskos līdzekļus. Iepriekšējā vakarā un pirms operācijas nosaka ketonvielas urīnā (katabolisma kontrole). CD pacientus iesakāms operēt pirmajā kārtā. Glikēmijas mērķa lielumi robežās no 5 – 10 mmol/l.	
Mazās operācijas	
1. Pacienti, kuri lieto orālos antidiabētiskos līdzekļus	
Dienā pirms operācijas – nosaka glikēmiju vairākas reizes dienā	< 10 mmol/l – lieto antidiabētisko terapiju kā līdz šim > 10 mmol/l – seko lielo operāciju algoritmam, resp., insulīna – glikozes infūzija
Operācijas dienā	Izlaiz rīta orālo antidiabētisko līdzekļu devu Glikēmiju mēra: • 1 stundu pirms procedūras; • 1 reizi procedūras laikā, ja tā ilgst vairāk par 1 stundu, • Pēc procedūras – ik pēc 2 stundām līdz pacients var ēst
Pēc operācijas	Atsāk orālos antidiabētiskos līdzekļus saskaņā ar ēdienreizi
2. Pacienti, kuri lieto insulīnu	
Šis algoritms piemērots pacientiem, kuru glikēmijas rādītāji pirms procedūras ir < 10 mmol/l, tiks izlaista viena ēdienreize un ir pirmie rindā uz procedūru	
Pirmsoperācijas dienā	Medikamenti kā parasti, izņemot procedūras, kur nepieciešama kuņģa zarnu trakta attīrīšana
Operācijas dienā	Neēd brokastis, neinjicē īslaicīgas darbības insulīnu. Ja intensificētā shēma ar NPH (vidēji ilgas darbības insulīns)- injicē 50% no devas, garos analogus var injicēt pilnu devu vai 75% no devas. Glikēmijas mērījumi – 1 stundu pirms operācijas, (operācijas laikā, ja tā ilgst vairāk par stundu), pēc operācijas – ik pēc 2 stundām, līdz pacients sāk ēst
Pēc operācijas	Tiklīdz pacients var sākt ēst, atsāk parasto insulīnterapijas režīmu un atbilstošu glikēmijas paškontroli
Diagnosticiskie izmeklējumi ar zarnu trakta attīrīšanu CD pacientiem, kuri saņem insulīnu	

Piesakot izmeklējumu ar zarnu trakta attīrīšanu, vienmēr jāatzīmē, ka pacientam ir diabēts, lai izmeklējumu veiktu no rīta.

Diena pirms izmeklējuma:

No rīta – insulīns un uzturs kā parasti

Pusdienās – zupa + 2–3 MV viegli asimilējamu ogļhidrātu (baltmaize, putra, kartupeļu biezenis, salda sula utt.). Izslēgt – gaļas produktus, dārzeņus.

15.00 – zarnu sagatavošana ar Fortran® vai citu līdzekli

Vakariņas – neēd, neinjicē īsas darbības insulīnu, izņēmums, ja nepieciešama korekcija

Ļoti svarīgi lietot pietiekoši daudz (līdz 2 litriem) šķidruma!

Uz nakti – bazālā insulīna devu samazina par 15–20%

Papildu glikēmijas kontrole – pirms gulētiešanas un 2.00 naktī, ja nepieciešams – korekcija.

Izmeklējuma dienā:

6.00 – cukura līmeņa kontrole (ja nepieciešams – glikēmijas korekcija ar papildu MV – tēja ar 3 karotēm cukura, glāze saldas sulas, glikozes tabletes u. c.)

Insulīnu injicē tad, kad izmeklējums ir pabeigts un pacients varēs ēst.

Izmeklējumi, manipulācijas ar jodu saturošas kontrastvielas ievadišanu

Pirms procedūras jāveic nieru funkcijas izmeklēšana:

Nosaka kreatenīnu un GFĀ (glomerulu filtrācijas ātrums) - laboratorija nosaka automātiski, ja kreatenīns ir izmainīts

- Ja GFA < 60 ml/min – relatīva kontrindikācija.
- Ja GFA robežās no 100 līdz 60 ml/min – pacients jāhidratē (p/o šķidrums vai 500 ml NaCl 0,9 % i/v).

Pacienti, kuri lieto orālos antidiabētiskos līdzekļus

Iepriekšējā dienā atceļ Metformīnu!!!

Dienā pirms operācijas:
nosaka glikēmiju vairākas reizes dienā

< 10 mmol/l – lieto antidiabētisko terapiju kā līdz šim
> 10 mmol/l – seko lielo operāciju algoritmam

Operācijas dienā

Izlaiž rīta orālo antidiabētisko līdzekļu devu.

Glikēmiju mēra:

- 1 stundu pirms procedūras,
- 1 reizi procedūras laikā, ja tā ilgst vairāk par 1 stundu,
- Pēc procedūras – ik pēc 2 stundām līdz pacients var ēst

Pēc operācijas	Atsāk orālos antidiabētiskos līdzekļus saskaņā ar ēdienreizi
Pacienti, kuri lieto insulīnu	
Šis algoritms piemērots pacientiem, kuru glikēmijas rādītāji pirms procedūras ir < 10 mmol/l, tiks izlaista viena ēdienreize un ir pirmie rindā uz procedūru	
Pirmsoperācijas dienā	Medikamenti kā parasti, izņemot procedūras, kur nepieciešama kuņģa zarnu trakta attīrīšana
Operācijas dienā	Neēd brokastis, neinjicē insulīnu, pirmie rindā uz procedūru Glikēmijas mērījumi – 1 stundu pirms operācijas, (operācijas laikā, ja tā ilgst vairāk par stundu), pēc operācijas – ik pēc 2 stundām, līdz pacients sāk ēst
Pēc operācijas	Tiklīdz pacients var sākt ēst, atsāk parasto insulīnterapijas režīmu un atbilstošu glikēmijas paškontroli

7. HIPOGLIKĒMIJA

(cēloņi, kontrregulatorie mehānismi, terapija un profilakse)

Glikoze ir svarīgākais nervu šūnu enerģētiskais substrāts, bet centrālajā nervu sistēmā glikoze var uzkrāties tikai ļoti nelielā daudzumā. Tādējādi smadzeņu funkcija ir pilnībā atkarīga no pastāvīga glikozes līmeņa asinīs, un glikēmija evolucionāri ir viena no dzīvībai svarīgākajām konstantēm. Tādēļ gadījumos, kad glikēmija pazeminās zem 4,5 mmol/l, veselam cilvēkam samazinās insulīna sekrēcija. Glikēmijai samazinoties līdz 3,6–3,9 mmol/l, procesā iesaistās glikagons un, darbojoties uz hipotalamiskajiem mehānismiem, aktivizē simpātiskos un simpatoadrenālos eferentos mehānismus, un asinīs strauji pieaug virsnieru serdes hormonu – adrenalīna un noradrenalīna – koncentrācija, kas paaugstina cukura līmeni asinīs, tātad darbojas kontrregulatoriski. Paralēli tiek aktivēti arī vagālie mehānismi. Glikēmijai turpinot pazemināties, tiek stimulēta kortizola un augšanas hormona pastiprināta sekrēcija, kas stimulē glikoneoģenēzi aknās un samazina perifēro glikozes asimilāciju šūnās. Tikai gadījumos, kad glikēmija samazinās zem 2,8–3,0 mmol/l, manifestējas neiroglikopēniski simptomi (skat. 7.1. tabulu).

7.1. tabula

Fizioloģiskie adaptācijas mehānismi, mazinoties glikēmijai [1]

Adaptācijas mehānisms	Glikozes sliekšnis mmol/l	Loma hipoglikēmijas novēršanā
↓ insulīns	4,4 – 4,7	Primārais faktors, pirmā atbildes reakcija (nestrādā insulīna terapijas/ SU terapijas gadījumā!)
↑ glikagons	3,6 – 3,9	Primārais kontrregulatorais faktors, sekundārā atbildes reakcija
↑ kateholamīni	3,6 – 3,9	Svarīgs, ja trūkst glikagona atbildes; terciārā atbildes reakcija
↑ kortizols un STH	3,6 – 3,9	Iesaistīti, bet nav izšķiroši
Simptomi	2,8 – 3,1	Nodrošina strauju biheiviorālo reakciju (uzņem ogļhidrātus)
↓ Kognitīvā funkcija, koma	< 2,8 < 1,5	Samazina aizsargspējas, nav kritiska vērtējuma situācijai

Cilvēkiem bez cukura diabēta hipoglikēmiju definē, ja glikozes līmenis asinīs ir < 2,5 mmol/l, ir hipoglikēmijai raksturīgie simptomi, kas ātri pāriet pēc glikozes ievadīšanas (*Whipple triāde*). Šī definīcija nav izmantojama diabēta pacientiem.

Cukura diabēta pacientiem hipoglikēmija ir visbiežākā akūtā komplikācija, un tās definīcijai ir divi aspekti.

Pirmkārt, var teikt, ka diabēta pacientiem hipoglikēmija ir tad, kad rodas hipoglikēmijai raksturīgie simptomi. Konkrētus skaitļus nosaukt ir grūti. Apmēram trešdaļai diabēta pacientu hipoglikēmijas pazīmes rodas, ja glikēmija ir $< 3,4\text{--}3,8$ mmol/l. Glikēmijai samazinoties strauji, kā arī ilgstoši slikti kompensēta cukura diabēta gadījumā hipoglikēmijas simptomus var just pie ievērojami augstākiem glikēmijas rādītājiem, kas principā atbilst mērķa glikēmijai.

No otras puses, daļa pacientu hipoglikēmijas simptomus jūt slikti vai nejūt nemaz pat ļoti stipras hipoglikēmijas gadījumā (piem., $< 2,8$ mmol/l). Hipoglikēmiju tipisko simptomu “nodzišanas” fenomens saistīts ar ilgu cukura diabēta stāžu (izsīkst kontrregulatoro hormonu atbilde uz glikēmijas pazemināšanos), īpaši, ja realizēta terapija ar ļoti zemām mērķa glikēmijas vērtībām un atkārtotām smagām hipoglikēmijām nelielā laika intervālā. Tādēļ gadījumi, kad CD pacientam asinīs noteikta glikēmija $< 3,4$ mmol/l, bet pacients nejūt hipoglikēmijas simptomus, tāpat klasificējami kā hipoglikēmija.

Vipla triāde, kas raksturīga pacientiem bez cukura diabēta, ir:

- simptomi vai klīniskas pazīmes, kas raksturīgi hipoglikēmijai (piem., apmulsums, savāda izturēšanās, neskaidra apziņa, krampji, samaņas zudums);
- šajā laikā zems glikozes līmenis asinīs: $\leq 2,5$ mmol/l;
- pēc glikozes ievadīšanas un normoglikēmijas sasniegšanas simptomi zūd.

Tiem 2. tipa CD pacientiem, kuri cukura līmeni asinīs kompensē ar diētu, hipoglikēmijas ir ļoti retas (0,03%), arī lietojot metformīnu, DPP-4 vai tiazolidīndionu grupas medikamentus monoterapijā vai tos kombinējot, hipoglikēmiju risks ir neliels (0,3%) un galvenokārt šajos gadījumos jāērēķinās ar tā sauktajām funkcionālajām hipoglikēmijām. Tā kā sulfonilurīnvielas preparāti stimulē insulīna sekrēciju, hipoglikēmiju, tai skaitā smagu hipoglikēmiju risks ir lielāks – 0,7%, bet pacientiem, kuri injicē insulīnu, hipoglikēmiju risks ir vislielākais – 2,3%. Pēdējo gadu klīniskie pētījumi pierādījuši faktu, ka efektīva HbA1c samazināšana samazina mikrovaskulāro komplikāciju attīstību, bet limitējošais faktors normoglikēmijas sasniegšanai ir biežākas hipoglikēmijas uzlabojoties metabolajai kompensācijai.

Svarīgi, lai pacientiem veidotos adekvāta attieksme pret hipoglikēmijas iespējamību bez pārspīlētām bailēm un pārgalvības. Par hipoglikēmijas būtību, pazīmēm ieteicams informēt arī pacienta tuviniekus.

Hipoglikēmijas biežākie cēloņi cukura diabēta pacientiem ir:

- novēlota vai izlaista ēdienreize;
- nepietiekams ogļhidrātu daudzums ēdienreizē;
- neplānota vai intensīva fiziskā slodze, nepietiekama adaptācija fiziskajai slodzei;

- alkohola lietošana;
- nepareizi aprēķināta insulīna deva;
- sulfonilurīnvielas grupas medikamentu lietošana pacientiem ar hronisku nieru mazspēju.

Veģetatīvie simptomi, kas rodas hipoglikēmijas gadījumā, patiesībā ir veģetatīvās nervu sistēmas aktivācijas rezultāts, bet otru simptomu grupu veido simptomi, ko rada glikozes deficīts smadzeņu šūnās. Sākot terapiju, pacientam rūpīgi jāizskaidro simptomi, kuri var liecināt par hipoglikēmiju (*skat. 7.2. tabulu*). Katram pacientam gan hipoglikēmijas simptomi var kombinēties mazliet atšķirīgi, tie var mainīties arī vienam cilvēkam dažādos dienas laikos un gadījumos.

7.2. tabula

Hipoglikēmijas klīniskie simptomi

Veģetatīvie simptomi	Simptomi, ko rada glikozes deficīts smadzeņu šūnās
Svīšana	<i>Vispārējie simptomi:</i>
Trīce	• galvassāpes, nespēks, reibonis, lēnīgums, lūpu tirpšana.
Sirdsklauves	<i>Domāšanas un uztveres traucējumi:</i>
Nemiers, bailes	• apmulsums, nespēja koncentrēties, atmiņas traucējumi.
Bālums	<i>Kustību un koordinācijas traucējumi:</i>
Karstuma sajūta	• gaitas traucējumi, grūtības runāt, nespēja veikt ierastas darbības.
Bada sajūta	<i>Daudzveidīgi psihiskie traucējumi:</i>
Slikta dūša	• agresivitāte vai nepamatots aušīgums, uzbudinājums, kritikas trūkums (piem., atteikšanās no palīdzības, pat ar agresīvu palīdzības noraidījums).
Sāpes sirds apvidū	Krampji
Neliela asinsspiediena paaugstināšanās	Bezsamaņa

Tas, cik efektīvi darbosies kontrregulatorā sistēma un cik izteikti būs hipoglikēmijas simptomi, ir atkarīgs no dažiem apstākļiem:

- alkohola lietošana traucē kontrregulatorisko hormonu darbību, jo samazina glikoneoģenēzes enerģētiskos substrātus;
- atkārtotas hipoglikēmijas 24–72 h laikā: samazinās adrenalīna sekrēcija uz glikēmijas pazemināšanās stimulu un ir biežākais hipoglikēmiju neatpazīšanas predisponējošais faktors.

Dažu pētījumu dati liecina, ka mazāk adrenalīna izdalās asinīs miegā (vairāk kā puse hipoglikēmiju ir tieši naktīs!) vai pēc stresa situācijām, kā arī pacientiem, kuri slimo ar cukura diabētu ilgstoši.

Pacienti jāinformē, ka šajās situācijās hipoglikēmiju var just sliktāk, tādēļ mērķa glikēmijas rādītājiem jābūt nedaudz augstākiem. Pacientiem ar hipoglikēmiju neatpazīšanu

vairākas nedēļas strikti jāizvairās no hipoglikēmijām, lai atjaunotu brīdinošos hipoglikēmijas simptomus.

Vieglas un vidēji smagas hipoglikēmijas var novērst, uzņemot 1–2 maizes vienības ogļhidrātu, kuri ātri uzsūcas asinīs, piemēram: 5–6 glikozes tabletes, izdzert glāzi glikozi vai cukuru saturošu dzērienu, sulu, kā arī 2–3 tējkarotes cukura vai medus, 3–4 ledenes (bet ne šokolādes konfektes!). Pēc 15 minūtēm, kad hipoglikēmijas simptomu vairs nav, vēlreiz jāizmēra cukura līmenis asinīs. Ja glikēmija joprojām ir $< 4,5$ mmol/l, jāuzņem vēl viena maizes vienība no iepriekš minētiem produktiem.

Jāizskaidro pacienta piederīgajiem, ka smagos hipoglikēmijas gadījumos, kad diabēta pacients ir bezsamaņā, nekad nav jāmēģina bāzt mutē glikozes tabletes vai ieliet saldu dzērienu, bet, ja iespējams, jāizsauc ātrā medicīniskā palīdzība.

Medicīnas iestādēs smagas hipoglikēmijas gadījumā vēnā jāievada 60–100 ml 40% glikozes šķīduma. Pēc samaņas atgūšanas pacientam jāuzņem lēni asimilējamie ogļhidrāti lai izvairītos no atkārtotas hipoglikēmijas. Ja hipoglikēmijas iemesls bijis sulfonilurīnvielas preparāti (rada protrahētas, recidivējošas hipoglikēmijas, nereti ar atipisku simptomātiku) vai novērtētais atkārtotas hipoglikēmijas risks ir augsts, pacients obligāti jāhospitalizē, lai nodrošinātu pastāvīgu glikozes infūziju un izvērtētu iespējamās hipoglikēmijas radītās komplikācijas (piem., galvas smadzeņu asinsrites traucējumi, akūts miokarda infarkts).

Pacientiem, kuriem smagas, pašnekupējamās hipoglikēmijas ir bieži, rekomendējams izrakstīt glikagonu. Glikagonu smagas pašnekupējamās hipoglikēmijas gadījumā var injicēt pacienta piederīgie. Ievadīts muskulī, intensificē glikogēna šķelšanos aknās, palielinot glikēmiju par 1,1–1,7 mmol/l.

Pacientiem ar biežām recidivējošām hipoglikēmijām:

- jāpārskata terapijas stratēģija (eventuāla sulfonilurīnvielas medikamentu nomaiņa ar gliptīnu grupas medikamentiem vai vidēji ilgas darbības insulīna nomaiņa ar ilgstošas darbības analoginsulīnu);
- meklējiet iespējamās kļūdas terapijas stratēģijas realizācijā (piemēram, nepareizi lietots insulīna injektors);
- īslaicīgi paaugstiniet mērķa glikēmiju.

Eventuāli veiciet glikozes līmeņa nepārtraukto monitorēšanu, lai atklātu slēptas hipoglikēmijas, īpaši naktīs. Jaunās vadlīnijas 2. tipa cukura diabēta ārstēšanā paredz noteiktu plūsmas shēmu hipoglikēmijas riska pacientiem [7].

ADA/EASD 2018 terapijas rekomendācijas 2. tipa cukura diabēta pacientiem bez nozīmīgas kardiovaskulāras slimības



7.1. attēls. ADA/EASO 2018. gada terapijas rekomendācijas 2. tipa cukura diabēta pacientiem bez nozīmīgas KSV

IZMANTOTĀS LITERATŪRAS UN AVOTU SARAKSTS

1. Konrāde, I. (2012). Iekšējās sekrēcijas dziedzeri un ar tiem saistītās slimības. No: A. Lejnieks (red.). *Klīniskā medicīna* (255.–280. lpp.). Rīga: Medicīnas apgāds.
2. Andreadis, P., Karagiannis, T., Malandris, K., et al, Semaglutide for type 2 diabetes mellitus: a systematic review and metaanalysis. (2018). *Diabetes and Obesity Metabolism*, 20, 2255–2263.
3. Brown, M. D., Lackey, H. D. (2001). Controlling Calories – The Simple Approach. *Diabetes Spectrum*, 14(2), 110–112.
4. Casasnovas, J. A., Alcaide, V., Civeira, F. (2012). Aragon workers' health study design and cohort description. *BMC Cardiovasc Disord.* 19(12),45.
5. Chilton, R., Tikkanen, I., Cannon, C. P., Crowe, S., Woerle, H. J., Broedl, U. C., Johansen, O. E. (2015). Effects of empagliflozin on blood pressure and markers of arterial stiffness and vascular resistance in patients with type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 17, 1180–1193.
6. Chow, C., Jolly, S., Rao-Melacini, P., et al. (2010). Association of diet, exercise, and smoking modification with risk of early cardiovascular events after acute coronary syndromes. *Circulation*, 121, 750–758.
7. Davies, M. J., D'Alessio, D. A., Fradkin, J. (2018). Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*, Sep.
8. Del Prato, S., Marchetti, P. (2004). Beta- and alpha-cell dysfunction in type 2 diabetes. *Horm Metab Res.* 36(11–12): 775–781.
9. Diabetes Prevention Program (DPP) Research Group. (2002). The Diabetes Prevention Program (DPP): description of lifestyle intervention. *Diabetes Care.* 25(12), 2165–2171.
10. Diaz, A., Bourassa, M. G., Guertin, M. C., & Tardif, J. C. (2005). Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *European Heart Journal*, 26(10), 967–974. <http://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi190>
11. Duan, L., Rao, X., Xia, C., Rajagopalan, S., & Zhong, J. (2017). The regulatory role of DPP4 in atherosclerotic disease. *Cardiovascular Diabetology*, 16(1), 1–8. <https://doi.org/10.1186/s12933-017-0558-y>
12. Emdin, C. A., Rahimi, K., Neal, B., Callender, T., Perkovic, V., & Patel, A. (2015). Blood Pressure Lowering in Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysisBlood

- Pressure Lowering in Type 2 Diabetes Blood Pressure Lowering in Type 2 Diabetes. *JAMA*, 313(6), 603–615. <http://doi.org/10.1001/jama.2014.18574>
13. Estruch, R., Ros, E., et al. (2018). Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *N Engl J Med*, 378:e34.
 14. Fitchett, D., Zinman, B., Wanner, C et al. (2016). EMPA-REG OUTCOME trial investigators. heart failure outcomes with empagliflozine in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME trial. *European Heart Journal*, 37, 1526–1534.
 15. Fitó, M., Cladellas, M. (2005). Antioxidant effect of virgin olive oil in patients with stable coronary heart disease: a randomized, crossover, controlled, clinical trial. *Atherosclerosis*. 181(1), 149–158.
 16. Greenwood, D. C. & Threapleton, D. E. (2013). Glycemic Index, Glycemic Load, Carbohydrates, and Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* , 36(12), 4166–4171.
 17. Howard, B. V., et al. (2006). Low-fat dietary pattern and risk of cardiovascular disease: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *JAMA*, 295, 655–666.
 18. Htike, Z. Z., Zaccardi, F., Papamargaritis, D., Webb, D. R., Khunti, K., Davies, M. J. (2017). Efficacy and safety of glucagon like peptide 1 receptor agonists in type 2 diabetes: a systematic review and mixed treatment comparison analysis. *Diabetes and Obesity Metabolism*. 9, 524–536.
 19. Inzucchi, S. E. & Bergenstal, R. (2015). Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centred approach. Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia*, 58, 429–442.
 20. Isaksen, K., Morken, I. M., Munk, P. S., Larsen, A. I. (2012). Exercise training and cardiac rehabilitation in patients with implantable cardioverter defibrillators: a review of current literature focusing on safety, effects of exercise training, and the psychological impact of programme participation. *Eur J Prev Cardiol*. 19(4), 804–812.
 21. Kendall, D. M., Cudihhi, R. M., Bergenstal, R. M. (2009). Clinical application of incretin-based therapy: therapeutic potential, patient selection and clinical use. *Am J Med*. 122(6 Suppl), S37–50.
 22. King, P., Peacock, I., & Donnelly, R. (1999). The UK Prospective Diabetes Study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 1–6. <http://doi.org/10.1046/j.1365-2125.1999.00092.x>

23. Kitzman, D. W., Brubaker, ... Nicklas, B. J. (2016). Effect of Caloric Restriction or Aerobic Exercise Training on Peak Oxygen Consumption and Quality of Life in Obese Older Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. *Diet vs Exercise in Obese Older Patients With HFPEF*. *JAMA*, 315(1), 36–46. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.17346>
24. Lindström, J., Louheranta, A., Mannelin, M., Rastas, M., Salminen, V., Eriksson, J., Tuomilehto, J. (2003). The Finnish Diabetes Prevention Study (DPS). *Diabetes Care*, 26(12), 3230–3236. <http://doi.org/10.2337/diacare.26.12.3230>
25. Marso, S. P., Bain, S. C., Consoli, A., et al. (2016). SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 375, 1834–1844.
26. Mozaffarian, D., Katan, M. B., Ascherio, A., Stampfer, M. J., Willett, W. C. (2006). Trans fatty acids and cardiovascular disease. *N Engl J Med*, 354(15), 1601–1613.
27. Nissen, S. E., & Wolski, K. (2007). Effect of Rosiglitazone on the Risk of Myocardial Infarction and Death from Cardiovascular Causes. *New England Journal of Medicine*, 356(24), 2457–2471. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa072761>
28. Paulus, W. J., & Dal Canto, E. Distinct Myocardial Targets for Diabetes Therapy in Heart Failure With Preserved or Reduced Ejection Fraction. (2018). *JACC: Heart Failure*, 6(1), 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2017.07.012>
29. Rao, X., Deiuliis, J. A., Mihai, G., Varghese, J., Xia, C., Frieman, M. B., Zhong, J. Monocyte DPP4 Expression in Human Atherosclerosis Is Associated With Obesity and Dyslipidemia. (2018). *Diabetes Care*, 41(1), e1 LP-e3. <https://doi.org/10.2337/dc17-0672>
30. Ray, K. K., Seshasai, S. R. K., Wijesuriya, S., Sivakumaran, R., Nethercott, S., Preiss, D., ... Sattar, N. (2009). Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *The Lancet*, 373(9677), 1765–1772. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60697-8](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60697-8)
31. Reaven, G. M. (1995). Pathophysiology of insulin resistance in human disease. *Physiol. Rev.* 75, 473–486.

32. Rizzo, L. (2013). *La dieta top energy*. Editoriale Programma.
33. Samieri, C., Feart, C., Letenneur, L., et al. (2011). Low plasma eicosa-pentaenoic acid and ... *Am J Epidemiol*, 174, 1077–1088.
34. Schwingshackl, L., Hoffmann, G. (2012). Monounsaturated fatty acids and risk of cardiovascular disease: synopsis of the evidence available from systematic reviews and meta-analyses. *Nutrients*. 4(12), 1989–2007.
35. Sofi, F., Macchi C., et al. (2014). Mediterranean diet and health status: an updated meta-analysis and a proposal for a literature-based adherence score. *Public Health Nutr.* 17(12), 2769–2782.
36. Stahel, P., Xiao, C. (2018). The Atherogenic Dyslipidemia Complex and Novel Approaches to Cardiovascular Disease Prevention in Diabetes. *Canadian Journal of Cardiology*, 34 (5), 595–604.
37. Strazzullo, P., D'Elia, L., Kandala, N. B., Cappuccio, F. P. (2009). Salt intake, stroke, and cardiovascular disease: meta-analysis of prospective studies. *BMJ*, 339: b4567.
38. Summary of Revisions: Standards of Medical Care in Diabetes. (2019). *Diabetes Care* 42 (1): S4–S6.
39. Tonneijck, L., et al. (2017). Glomerular Hyperfiltration in Diabetes: Mechanisms, Clinical Significance, and Treatment. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, 28(4), 1023–1039.
40. Vargas, E., Carrillo Sepulveda, M. A. (2019) Biochemistry, Insulin Metabolic Effects Stat Pearls.
41. Vlassara, H., Brownlee, M., Cerami, A. (1986). Nonenzymatic glycosylation: role in the pathogenesis of diabetic complications. *Clin Chem*. 32 (10):B37–41.
42. Voskoboynik, A., Simon-Blecher N. (2007). Striving for normality: whole body regeneration through a series of abnormal generations. *FASEB J*, 21(7), 1335–1344.
43. Wang, Q., Zhang, M., Torres, G., et al. (2016). Metformin Suppresses Diabetes-Accelerated Atherosclerosis via the Inhibition of Drp1-Mediated Mitochondrial Fission. *Diabetes*, 66(1), 193–205.
44. Watts, G. F., Karpe, F. (2011). Triglycerides and atherogenic dyslipidaemia: extending treatment beyond statins in the high-risk cardiovascular patient. *Heart*. 97(5), 350–356.
45. Westman, E. C., Tondt, J., Maguire, E., Yancy, WS Jr. (2018). Implementing a low-carbohydrate, ketogenic diet to manage type 2 diabetes mellitus. *Expert Rev Endocrinol Metab*, 13(5), 263–272.