

LATVIJAS UNIVERSITĀTE
MEDICĪNAS FAKULTĀTE
ĀRSTNIECĪBAS PROGRAMMA
INTERNAS MEDICĪNAS KATEDRA

METFORMĪNA INTOLERANCES PATOĢENĒZE

Diplomdarbs

Autors: Jana Masloša

Studenta apliecības Nr.: jr13043

Darba vadītājs: Dr. med. Jelizaveta Sokolovska

RĪGA 2019

KOPSAVILKUMS

Aktualitāte: Pētījums par metformīna intolerances patoģenēzi ir svarīga un aktuāla tēma, jo katru gadu būtiski pieaug pacientu skaits ar 2. tipa cukura diabētu. Metformīns ir pirmās izvēles preparāts 2. tipa cukura diabēta ārstēšanā, tomēr to lietošanu samērā bieži ierobežo blakusparādības. Iespējamie faktori, kas var ieteikmēt metformīna intoleranci, nav pietiekami izpētīti.

Pētījuma mērķis: Noskaidrot, kādi faktori var ietekmēt metformīna intolerances attīstīšanos, izmantojot pētījuma OPTIMED datus.

Metodes un materiāli: OPTIMED ir prospektīvs pētījums, kurā tika iekļauti 384 2. tipa cukura diabēta pacientu dati. 340 pacienti lietoja metformīnu, bet 42 pacienti metformīna terapiju nesaņēma. 36 pacientiem, kuri lietoja metformīnu, bija novērotas blakusparādības, šī pacientu grupa bija pētāmā grupa, savukārt 304 pacienti, kuriem nebija blakusparādību no metformīna lietošanas, tika iekļauti kontrolgrupā. Kontrolgrupā un pētāmajā grupā tika analizēti un salīdzināti dažādi pacientu faktori, lai noteiktu to ietekmi uz blakusparādību rašanos.

Lai analizētu pētījuma grupu un kontrolgrupu, tika izmantotas speciālas anketas, kurās tika iekļauti šādi dati: vecums, dzimums, arteriālais asinsspiediens, citas blakusslimības un lietotie medikamenti, to devas un blaknes, medikamentu deva, pie kuras parādījās blaknes. Pacientiem tika veiktas asins analīzes, lai novērtētu glikozi, glikozēto hemoglobīnu, C-peptīdu, kreatinīnu un lipīdu frakcijas, kā arī papildus bija ņemtas analīzes, lai noteiktu ģenētisko transportproteīnu mutāciju.

Lai veiktu datu analīzi un apstrādi, bija apkopotas visas anketas, ievadītas elektroniskā formā, pēc tam tika veikta statistiskā analīze un izrēķināts loģistiskās regresijas koeficients, kas atspoguļo, kā dažādi faktori var ietekmēt blakusparādību risku.

Rezultāti: Pētījums balstās tikai uz anketās norādītajiem datiem un transportproteīnu mutāciju ģenētisko analīzi. Citi specifiski izmeklējumi netika veikti. Rezultāti rāda, ka blakusparādību rašanos ietekmē pacienta blakusdiagnozes, beta adreno-blokatoru, kuri darbojas kā metformīna inhibitori, un sulfonilurīnvielas grupas preparātu lietošana. Savukārt, veicot ģenētisko analīzi, bija konstatētas, ka ģenētika neietekmē blakusparādību.

Atslēgas vārdi: 2. tipa cukura diabēts, metformīns, intolerance, inhibitori.

SUMMARY

Author: Jana Maslosha, 6th year student of the Medical Faculty of the Faculty of Medicine, University of Latvia.

Supervisor: Dr.med. Jelizaveta Sokolovska, Pauls Stradins Clinical University Hospital.

Topicality: Research on metformin intolerance pathogenesis is a very important topic, as every year there is a significant increase in the number of patients with type 2 diabetes as well as the high possibility to cure diabetic patients for any physician of every speciality. Therefore, it is very important to know the correct combination of the main antidiabetic agent metformin and other drugs to avoid side effects.

Purpose of the study: Identify the factors that may cause metformin intolerance.

Methods and Metals: OPTIMED is a prospective study that included 384 patients with type 2 diabetes. 340 patients were receiving metformin and 42 were not taking metformin. 36 patients who were taking metformin and had side effects, these patients were in the study group, while 304 patients who had no side effects from metformin were included in the control group. In both groups various patient factors were analyzed and compared to determine the occurrence of side effects.

In order to analyze the study group and control group, special questionnaires were created, where all the necessary information was recorded: age, gender, arterial blood pressure, additional drugs used and other illnesses, side effects and the dose of medication at which the side effects were seen. Blood tests were performed to evaluate glucose, glycolysed hemoglobin, C-peptide, kreatinine and lipid fractions, as well as genetic analysis of the transport protein mutation.

All the questionnaires were concluded in an electronic form, which was followed by a descriptive statistical analysis and logistic regression coefficient was determined, which shows how previously mentioned factors can influence the occurrence of adverse reactions to malignancy.

Results: The result is that the patient's side effects are influenced by the patient's additional diagnoses, usage of beta-adrenal-blockers and sulphonylurea medication. Genetic analysis does not affect side effects.

Keywords: Type 2 diabetes, metformin, intolerance, inhibitors

SATURS

APZĪMĒJUMU SARAĶSTS	4
IEVADS	5
1. LITERATŪRAS APSKATS	7
1.1. 2.tipa cukura diabēta etioloģija.....	7
1.2. 2.tipa cukura diabēta patoģenēze	9
1.3. 2.tipa cukura diabēta diagnostika.....	12
1.4. 2.tipa cukura diabēta ārstēšanas vadlīnijas	13
1.5. Metformīna preparāta darbības mehānisms.....	14
1.6. Metformīna blakus parādības un kontrindikācijas.....	17
1.7. Metformīna medikamentozie inhibitori	18
1.8. Ģenētiskā ietekme uz metformīna intoleranci	19
2. MATERIĀLI UN METODES	21
2.1. Materiāli.....	21
2.2. Metodes.....	22
3. REZULTĀTI	24
3.1. Statistiskā analīze.....	24
3.2. Loģistiskās regresijas koeficients.....	47
3.3. Ģenētiskā analīze.....	48
4. DISKUSIJA	53
5. SECINĀJUMI	57
PATEICĪBAS	58
IZMANTOTĀ LITERATŪRA	59

Apzīmējumu saraksts

CD - cukura diabēts

2TCD - 2 tipa cukura diabēts

ĶMI - ķermeņa masas indekss

GFĀ - glomeruļu filtrācijas ātrums

Hb – hemoglobīns

SGLT - nātrija-glikozes transporta olbaltumvielas inhibitors

GLUT – glikozes transportieris

OCT – organisko katjonu transportieris

MĀTE – multidrug and toxin extrusion

DPP-4 – dipeptidilpeptidāzes 4 inhibitori

ZBL – zema blīvuma holesterīns

ABL – augsta blīvuma holesterīns

HbA1c – glikolizētais hemoglobīns

NADH – nikotīnamīda adenīdinukleotīds

ATP – adenozintrifosforskābe

LKB1 – serine/threonine kinase 11

SERT – serotonīna transportproteīns

HNM – hroniska nieru mazspēja

SD – standartnovirze

P – statistiskās analīzes rezultāta ticamība jeb nozīmīgums

P_χ – kontingences tabulas testa statistiskā ticamība

P_{MV} – Mann – Vitnija nozīmē testa statistisko ticamību

η – saistības rādītājs

V – Krāmera V saistības rādītājs

SNP – viena nukleotīda polimorfisms

OR - rāda, cik reižu katra alēle ietekmē iespējamību iegūt ģenētisko mutāciju

Ievads

Cukura diabēts ir hroniska vielmaiņas slimība, kurai raksturīga insulīna rezistence insulīna atkarīgos audos un insulīna sekrēcijas traucējumi aizkuņģa dziedzerī no β šūnām, kas izpaužas kā cukura līmeņa paaugstināšanās asinīs jeb hiperglikēmija. (*2. tipa cukura diabēta ārstēšanas klīniskās rekomendācijas, 2016*). Cukura diabēts ir plaši izplatīta slimība pasaulē un lielākai daļai no visiem cukura diabēta pacientiem ir tieši 2.tipa cukura diabēts (90%).

Ar noteiktām slimībām slimojošo pacientu reģistra dati liecina, ka laika posmā no 2012. līdz 2017. gadam kopējais pacientu skaits ar cukura diabētu bija 90 922 iedzīvotāju, no kuriem 4283 bija 1. tipa cukura diabēts, bet 86639 iedzīvotājiem bija konstatēts 2.tipa cukura diabēts. Vecums bija no 10 līdz 80 gadi, bet jāņem vērā, ka daudzi diabēta pacienti nebija šajā uzskaitē, tas nozīmē, ka šis skaitlis varētu būt 2 reizes lielāks. (*Slimību profilakses un kontroles centrs, 2017.*)

2. tipa cukura diabēta ārstēšanai visā pasaulē kā pirmās izvēles perorālo antidiabētisko līdzekli lieto metformīnu. Metformīna aktīvā viela ir guanidīna atvasinājums un tas pieder pie hipoglikemizējošo (glikozes līmeni pazeminošo) līdzekļu grupas. Metformīns samazina aknās glikozes produkciju, uzlabo insulīna-neatkarīgo glikozes transportu šūnās, samazina apetīti, kā rezultātā samazinās svars. Tā ir viena no ilgstoši lietotajām un visplašāk pētītajām aktīvajām vielām orālajā antidiabētiskajā terapijā. (*Rena G et al. 2017*)

Aktualitāte: 2. tipa cukura diabēta pamata ārstēšana ir metformīns, kas vienai trešdaļai pacientu rada nepanesību. Metformīns pagaidām ir galvenais orālais antidiabētiskais medikaments, kas visefektīvāk samazina glikozes līmeni asinīs. Tāpēc ir svarīgi pētīt, kādi faktori ietekmē nepanesību, jo noteikts pacientu procents cieš no tās izpausmēm. Pētījumā (*Pakkir Maideen NM et al, 2017*) bija atklāts, ka ir medikamenti, kuri samazina metformīna elimināciju un palielina to koncentrāciju plazmā, no kuras rodas blakusparādības. Pētījumā (*Dujic T et al. 2015*) bija atklāts, ka homozigotiskas OCT-1 transportproteīnu mutācijas palielina metformīna intoleranci septiņas reizes.

Metodes: Prospektīva dizaina pētījums OPTIMED pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu. Nepieciešamā informācija tika fiksēta speciāli izveidotās anketās. Pētījuma ilgums bija 9 mēneši. Vidējo vizīšu skaits bija 4-7 vizītes ārstēšanās kursa laikā. Papildus bija ņemtas asins analīzes, lai veiktu transportproteīnu gēnu (divu OCT-1, OCT-2 un MATE-1) mutācijas parbaudi.

Hipotēze: Metformīna intoleranci ietekmē citu medikamentu lietošana, iedzimtie faktori un blakusslimības.

Darba mērķis: Identificēt faktorus, kas ietekmē metformīna intoleranci, izmantojot pētījuma OPTIMED datu bāzi.

Darba uzdevumi:

1. Izmantojot pētījuma OPTIMED datu bāzi, veidotas 2 pētījuma grupas: pacientu grupa ar metformīna nepanesību un kontroles grupa.
2. Salīdzināt pētāmo un kontrolgrupu pēc šādiem parametriem: dzimums, vecums, svars, augums, KMI, vidukļa apkārtmērs, sistoliskais un diastoliskais asinsspiediens, metformīna devas un tīrēšanas shēmas, citas ģenēzes papildus saslimšanas, ar kurām var slimot pacienti, vizīšu skaits pētījumā, laboratoriskie radītāji, citi lietotie papildus medikamenti un transportproteīnu gēnu (OCT-1, OCT-2 un MATE-1) polimorfismi.
3. Veikt iegūto rezultātu statistisko analīzi, izdarīt secinājumus par faktoriem, kas asociēti ar metformīna intoleranci.

1. LITERATŪRAS APSKATS

1.1.2. tipa cukura diabēta etioloģija

2. tipa cukura diabēts (2TCD) pieder pie hroniskām slimībām, kuru patoģenēzes pamatā ir insulīna rezistence un insulīna sekrēcijas traucējumi no aizkuņģa dziedzera β šūnām, tādējādi cilvēkā organismā palielinās glikozes līmenis un attīstās heperglikēmija.

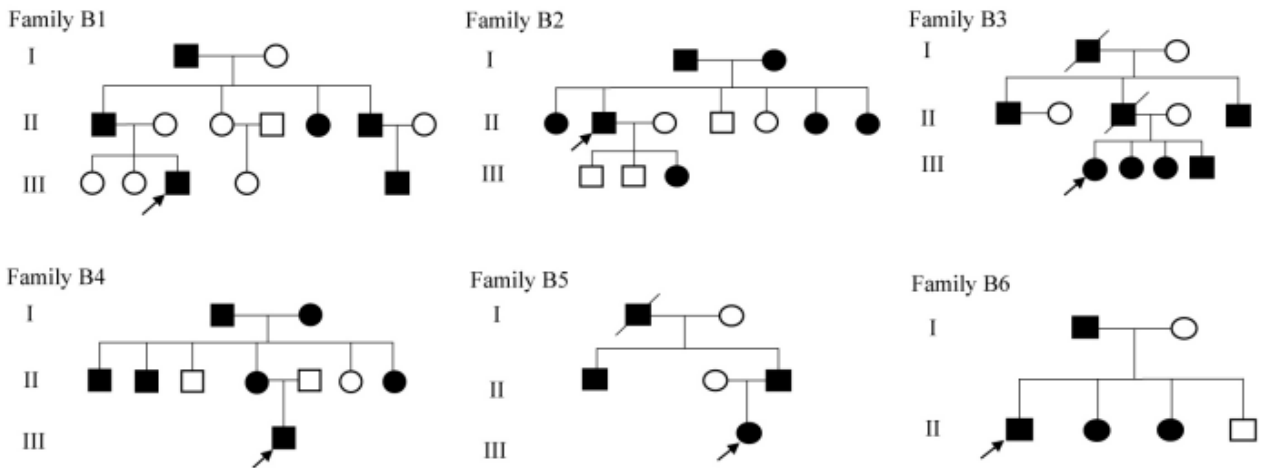
Ir pierādīts, ka cukura diabēta incidence strauji palielinās attīstītajās valstīs, tādās kā ASV un Japāna, kā arī vidēji attīstītajās valstīs: Kīnā, Pakistānā, Brazīlijā, Krievijā, Bangladēšā, Indonēzijā un Indijā. (Wu Y et al. 2014)

2TCD etioloģijai ir multifaktoriāls process, ko ietekmē mazkustīgs dzīvesveids, smēķēšana, alkohola lietošana, piesātināto tauku uzņemšana uzturā, bet svarīgākie no visiem etioloģiskajiem faktoriem ir vecums, kas pārsniedz 45 gadus. Pēdējo gadu laikā veiktajos pētījumos ir pierādīts, ka 2TCD arvien biežāk diagnosticē arī jauniem cilvēkiem (Khardori R et al. 2019.), kas ir jauna sabiedrības veselības problēma (Wu Y et al. 2014). Palielināts KMI ($>25 \text{ kg/m}^2$) palielina diabēta risku vismaz par 50%, tomēr ne visiem 2TCD pacientiem ir palielināts KMI , tāpēc ASV speciālisti rekomendē ārstiem pievērst uzmanību intraabdominālajam tauku apjomam, kas arī būtiski palielina risku 2TCD attīstībai. (STANDARDS OF MEDICAL CARE IN DIABETES, 2017)

Policistisku olnīcu sindroms izraisa rezistenci pret insulīnu. (STANDARDS OF MEDICAL CARE IN DIABETES, 2017). Tādi medikamenti kā glikokortikoīdi, antidepresanti, tiazīdu diurētiskie līdzekļi un netipiski antipsihotiskie līdzekļi arī palielina cukura diabēta risku.

Grūtniecēm, kurām novērota preeklampsija un gestācijas hipertensija, ir palielināts risks saslimt ar 2TCD pēc dzemdībām. (STANDARDS OF MEDICAL CARE IN DIABETES, 2017)

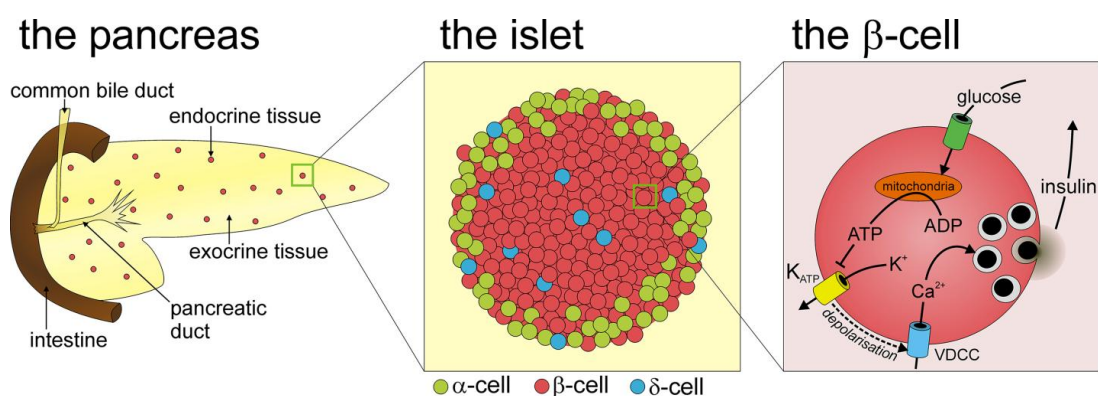
Ģenētiskā ietekme 2TCD etioloģijā nav skaidra un pilnībā izpētīta. Ķīnas Centrālās Dienvidu universitātes Otrajā „Xiangya” slimnīcā tika veikts pētījums, kurā pierādīja, ka pacientiem, kuriem ir 2TCD, ģimenes anamnēzē ir radnieki ar cukura diabētu, un tas atbilda autosomālajam dominējošajam pārmantošanas modelim (skat.1.att.). (Wu HX et al. 2019) Tika konstatēts, ka ģenētiskā riska rādītāja izmantošana dod iespēju veikt aptuvenu 8 gadu riska prognozi diabēta attīstībai. Šo rādītāju labāk aprēķināt jauniem pacientiem, kuriem agrīni uzsākta profilakse var aizkavēt diabēta sākuma procesu, nekā pacientiem, kas vecāki par 50 gadiem. Citi pētījumi arī apliecina, ka ir iedzimta ģenētiska korelācija starp pirmās pakāpes radniekiem, kuriem ir diagnosticēts 2TCD. (Wu Y et al. 2014)



1. *attēls. Ģimenes B1–6, kur ir diagnosticēts autosomāli dominanti pārmantots 2TCD* (Wu HX, Tang J, Li L, Liu SP, Zhou ZG, Yang JX, Yan DW, Zhou HD. Body mass index and C-peptide are important for the promptly differential diagnosis of maturity-onset diabetes from familial type 2 diabetes in outpatient clinic, 2019., p.5)

1.2.2. tipa cukura diabēta patoģenēze

2TCD diabēts ir progresējoša vielmaiņas slimība, kurai raksturīgs relatīvs insulīna deficīts, insulīna rezistence un aknu insulīna rezistence (Markowicz-Piasecka M et al. 2017). Lai aktivētu aizkuņģa dziedzeru šūnas, kuras izdala enzīmus, kas darbojas gan endokrīni, gan eksokrīni, barībai nepieciešams nonākt no kuņģa uz divpadsmitpirkstu zarnu, kur holecistokinīns, arginīna vazoaktīvais intestinālais peptīds un glikoze veicina aizkuņģa dziedzeru eksokrīno un endokrīno šūnu aktivāciju un enzīmu izdali (Gremošanas bioķīmija un holesterīna metabolisms, Hormonu darbības mehānismi. LUMF Medicīnas bioķīmijas materiāli. Medi2060) (skat. 2. att.).



2. attēls. Endokrīnas aizkuņģa dziedzeru šūnas (Endocrine - Pancreas Development. Pieejams: https://embryology.med.unsw.edu.au/embryology/index.php/Endocrine_-_Pancreas_Development [11.02.2019])

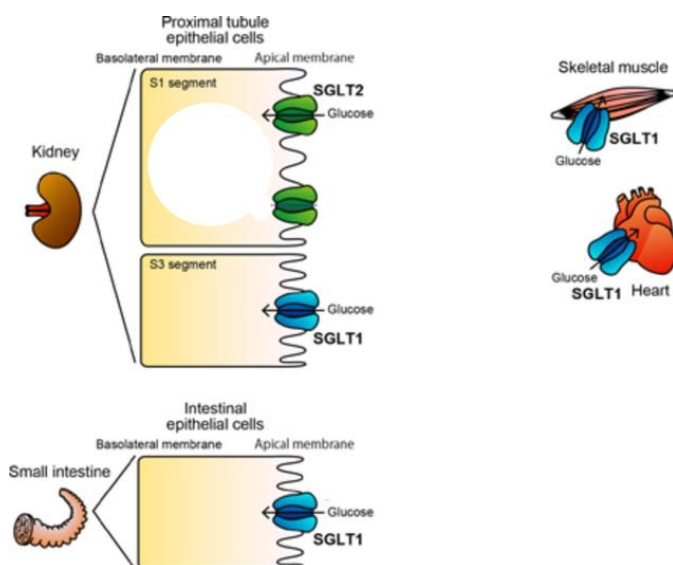
Langerhansā saliņās ir vairāku veidu endokrīnās šūnas. No β šūnām izdalās insulīns, no α šūnām izdalās glukagons, no D šūnām izdalās somatostatīns. Ir arī G šūnas, no kurām izdalās gastrīns un PP šūnas, no kurām izdalās aizkuņģa dziedzeru polipeptīds.

Pēc barības uzņemšanas glikoze nonāk tievajās zarnās, kur ar glikozes transportiera-2 (GLUT-2) un SGLT-1 palīdzību tā tiek transportēta no zārnū enterocītiem uz asinīm. GLUT-2 atrodas daudzos orgānos, bet vissvarīgākā lokalizācija ir aizkuņģa dziedzeru β šūnās, kur insulīns caur GLUT-2 receptoru iekļūst β šūnās un aktivē tās. Pēc aktivācijas sekundāru mesendžeru darbības rezultātā no β šūnām izdalīsies insulīns.

Papildus GLUT transportproteīniem, kuri palīdz transportēt glikozi, darbojas arī SGLT transportproteīni. Pasaulē ir atklātas vairākas SGLT formas, bet vissvarīgākās ir SGLT-1 un SGLT-2 (skat.1.tab.). Ir atklāts, ka SGLT-1 pārsvarā atrodas zarnās un nierēs, taču tie atrodami arī šķērsvītrotajos muskuļos un kardiomiocītos (skat.3.att.), bet SGLT-2 atrodas tikai nierēs.(Gremošanas bioķīmija un holesterīna metabolisms, Hormonu darbības mehānismi. LUMF Medicīnas bioķīmijas materiāli. Medi2060)

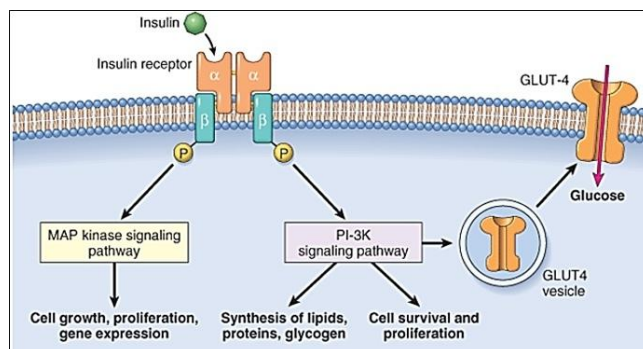
SGLT-1 un SGLT-2 atšķirības (Gremošanas bioķīmija un holesterīna metabolisms, Hormonu darbības mehānismi. LUMF Medicīnas bioķīmijas materiāli. Medi2060)

SGLT-1	SGLT-2
Atrodas enterocitos apikālajā virsmā un nierēs. Ņemot vērā, ka zarnās glikozes koncentrācijas gradients ir zemāks, SGLT-1 transportē glikozi pret koncentrācijas gradientu.	Atrodas tikai nierēs. Darbojas tikai augsta glikozes koncentrācijas gradienta virzienā.

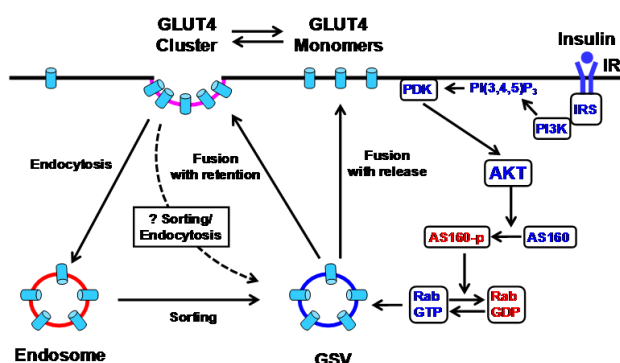


3. attēls. **SGLT1 (zarnās un nierēs) un SGLT2 (tikai nierēs) receptoru atrašanās vietas.** (Interaction of the Sodium/Glucose Cotransporter (SGLT) 2 Inhibitor Canagliflozin with SGLT1 and SGLT2: Inhibition Kinetics, Sidedness of Action, and Transporter-Associated Incorporation Accounting for its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Features. Pieejams: <http://jpet.aspetjournals.org/content/358/1/94>[13.03.2019])

Tālāk izdalītais insulīns saistās pie insulīnatkarīgajām šūnām, uz kuru virsmas ir tirozīnkināzes atkarīgie receptori, kuri sastāv no divām α un β subvienībām (skat.4.att.). Pēc insulīna piesaistīšanās notiek subvienību aktivācija, fosforilēšanās un tālāka gēnu transkripcija, kur galvenā šūnu atbildes reakcija ir GLUT-4 parādīšanās uz šūnas citoplazmatiskās membrānas (*Gremošanas bioķīmija un holesterīna metabolisms, Hormonu darbības mehānismi. LUMF Medicīnas bioķīmijas materiāli. Medi2060*) (skat.5.att.).



4. attēls. Insulīna receptora uzbūve ar tālāko šūnu atbildi (Insulin Receptor anatomy. Pieejams: <https://edu.glogster.com/glog/insulin-receptor-9032/20uhj1vtgps?=&glogpedia-source> [14.02.2019])



5. attēls. Insulīna izraisīta glikozes uzņemšana šūnā (Role of clusters in insulin-regulated GLUT4 trafficking in adipose cells: A new paradigm? 2010. Pieejams: <http://www.ijbs.com/v06p0716.htm> [14.02.2019])

Lai rastos 2TCD, ir jābūt gan insulīna tirozīnkināzes receptoriem rezistencei perifērajos audos (muskulaudos un taukaudos), gan nepietiekamai insulīna sekrēcijai no β šūnām aizkuņģa dziedzerī. Tas nozīmē, ka šūnu receptoru GLUT-2, kas palīdz glikozei ieplūst β šūnās, funkcija ir nepilnvērtīga, un insulīna tirozīnkināzes receptori nedarbojas pietiekami, lai tie aktivētu GLUT-4 receptoru, kas ļauj glikozei ieplūst šūnā.

No tā, ka glikoze nevar iekļaut šūnās, rezultātā veidojas daudzi patoloģiskie procesi dzudzos orgānos (2. tipa cukura diabēta ārstēšanas klīniskās rekomendācijas, 2016):

- β un α šūnu disfunkcija;
- aktīva glikoneoģenēze aknās;
- samazinās glikozes uzņemšana šķērsvītrotajos muskuļos;
- pastiprinās lipolīze;
- neurotransmiteri samazina savu funkciju nervu sistēmā;
- pastiprinās glikozes atpakaļ uzņemšana nierēs;

1.3. 2.tipa cukura diabēta diagnostika

Lai diagnosticētu cukura diabētu, nepieciešams noskaidrot galvenos cukura diabēta riska faktorus (*Type 2 Diabetes Screening and Treatment Guideline, 2017*):

- vecums virs 45 gadiem;
- liekais svars vai aptaukošanās ($\text{KMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$);
- policistisku olnīcu sindroms (sievietēm);
- augsts aterosklerotisko sirds un asinsvadu slimību risks;
- dažas rasu / etniskās izcelsmes.

Ja pacientam ir kāds no šiem riska faktoriem, tad tiek rekomendēts noteikt glikozes līmeni tukšā dūšā vai HbA1c pēc 3 gadiem. Sievietēm, kurām anamnēzē konstatēts gestācijas diabēts, ieteicams veikt ikgadēju skrīningu. Asimptomātiska pacienta diagnosticēšanai ir nepieciešami divi testi, kas var tikt veikti tajā pašā dienā vai citās dienās. Ja vienam no testiem ir konstatētas novirzes no normas, tad šis tests jāatkārto citā dienā. Ja rezultāti ir mainījušies, atkārtojot izmeklējumu arī citā dienā, tad apstiprinās cukura diabēta diagnoze (*Type 2 Diabetes Screening and Treatment Guideline, 2017*).

Simptomātiskiem pacientiem ar klasiskiem hiperglikēmijas simptomiem (poliūrija, polidipsija, svara zudums) var pārbaudīt diabētu ar vienu rādītāju, kas ir palielināta glikozes koncentrācija plazmā 200 mmol/l, kas uzreiz apstiprin diagnozi un atkārtots mērījums nav nepieciešams (*Type 2 Diabetes Screening and Treatment Guideline, 2017*) (skat.2.tab.).

2.tabula

2.tipa cukura diabēta diagnostikas kritēriji (*Type 2 Diabetes Screening and Treatment Guideline, 2017*).Pieejams:

<https://wa.kaiserpermanente.org/static/pdf/public/guidelines/diabetes2.pdf> [18.02.2019]

Tests	Rezultāti	Interprētācija
HbA1c	6,5% vai vairāk	Diabēts
	5.7–6.4%	Samazināta glikozes tolerance
	Mazāks par 5,7%	Normāls
Glikozes līmenis plazmā	200 mmol/l vai vairāk	Diabēts
	140–199 mmol/l	Samazināta glikozes tolerance
	Zemāks par 140 mmol/l	Normāls
Glikozes līmenis tukšā dūšā	126 mmol/l vai lielāks	Diabēts
	100–125 mmol/l	Samazināta glikozes tolerance
	Zemāks par 100 mmol/l	Normāls

Pacientiem ar 2TCD visbiežāk ir liekais svars, nogurums, neskaidra redze, polidipsija un poliūrija, bet ir gadījumi, kad šo simptomu nav, tāpēc šiem pacientiem papildus ir rekomendēts veikt GADA antivielu analīzi, lai diferencētu 1. tipa cukura diabētu no 2TCD. Tests veicams šādām pacientu grupām:

- bērniem un pusaudžiem, lai atšķirtu agrīno 1. tipa diabētu no 2. tipa diabēta.
- pieaugušajiem, kam nav liekā svara un kuri nereaģē uz perorālo terapiju un dzīvesveida maiņu (diētu / vingrošana) (*Type 2 Diabetes Screening and Treatment Guideline, 2017*).

1.4. 2.tipa cukura diabēta ārstēšanas vadlīnijas

Cukura diabēta pacienta efektīvai un kvalitatīvai ārstēšanai liela nozīme ir ārstu komandai. Svarīgi kontrolēt asinsspiedienu, ZBL holesterīnu, glikozēto hemoglobīnu un glikozes līmeni asinīs (skat.3.tab.). Ja šie rādītāji ir normas robežās, iespējams samazināt miokarda infarkta risku, hipoglikēmiju un svara pieaugumu. Gados vecākiem pacientiem HbA1c normas robežas ir no 7,0 līdz 9,0%. (*Type 2 Diabetes Screening and Treatment Guideline, 2017*)

3.tabula

Cukura diabēta riska faktoru normas rādītāji (*Type 2 Diabetes Screening and Treatment Guideline, 2017*). Pieejams:

<https://wa.kaiserpermanente.org/static/pdf/public/guidelines/diabetes2.pdf> [18.02.2019]

Riska faktors	Mērķis
Asinsspiediens	Zemāks par 130/80 mm/Hg
ZBL holesterīns	Zemāks par 100 mmol/l
HbA1c	7,0–8,0% 1
Glikozes līmenis tukšā dūšā	80–130 mmol/l

Daudzās vadlīnijās pirms farmakoloģiskās ārstēšanas uzsākšanas tiek rekomendēta dzīvesveida maiņa, tas nozīmē diētas ievērošanu un regulāras fiziskās aktivitātes. Ir daudzi pierādījumi, kas veikti pacientu grupā ar glikozes līmeņa izmaiņām tukšā dūšā, kas pierāda, ka dzīvesveida izmaiņas ļoti efektīvi samazina 2TCD sastopamību.

Pacientu dzīvesveida maiņa ietver vairākus uzdevumus:

- atrast līdzsvaru starp pārtikas uzņemšanu un fizisko aktivitāti;
- dienas laikā veikt mērenas fiziskās aktivitātes vismaz 30 minūtes. Ja patients nevar tās izpildīt 30 minūtes dienā, tad iesaka veikt regulāras aktivitātes 10 līdz 15 minūtes dienā;

- ieteicama Vidusjūras reģiona diēta, kas bagāta ar augļiem, dārzeņiem, riekstiem, graudiem, pākšaugiem, zivīm. Ir pierādījumi, kas liecina, ka šāda veida diēta uzlabo pacientu vispārējo veselības stāvokli, mazina iespējamus kardiovaskulāros riskus un būtiski samazina glikozes līmeni asinīs (*Type 2 Diabetes Screening and Treatment Guideline, 2017*).

Ja dzīvesveida maiņa nepalīdz sasniegt vēlamos rezultātus un glikozētais hemoglobīns saglabājas paaugstināts, tad nepieciešams uzsākt farmakoloģisko terapiju. Pirmais preparāts, ar kuru uzsāk 2TCD farmakoloģisko ārstēšanu, ir metformīns. Lai izvērtētu ārstēšanas efektivitāti, ik 3 mēnešus tiek noteikts glikozētā hemoglobīna līmenis asinīs (*Type 2 Diabetes Screening and Treatment Guideline, 2017*).

Ja ar metformīna terapiju nav iespējams sasniegt glikozētā hemoglobīna samazināšanos, tad nepieciešams pievienot kādu no otrās līnijas medikamentiem (*Type 2 Diabetes Screening and Treatment Guideline, 2017*):

- Tiazolidīndioni;
- Sulfonilurīnviela;
- Inkretīni;
- DPP-4 inhibitori;
- SGLT2 inhibitori
- Meglitinīdi;
- Insulīna analogi.

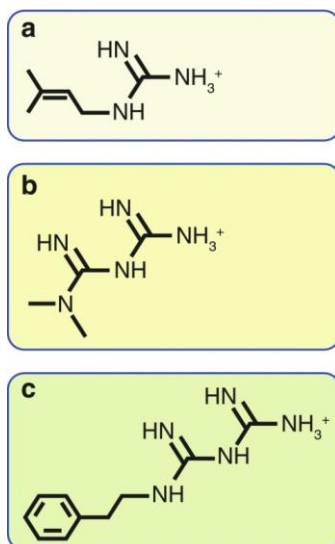
Bez perorālās terapijas iespējams izmantot arī insulīna sūkni, kurā iespējams pielāgot insulīna devu un ievades režīmus.

Pacientiem ir rekomendēts veikt nepieciešamos izmeklējumus, lai savlaicīgi diagnosticētu kādu no cukura diabēta komplikācijām, piemēram, retinopātiju, nefropātiju, perifēro neiropātiju un citas. Pie rekomendācijām pieskaita arī imunizāciju pret gripu, pneimokokiem un B hepatītu (*Type 2 Diabetes Screening and Treatment Guideline, 2017*).

1.5. Metformīna darbības mehānisms

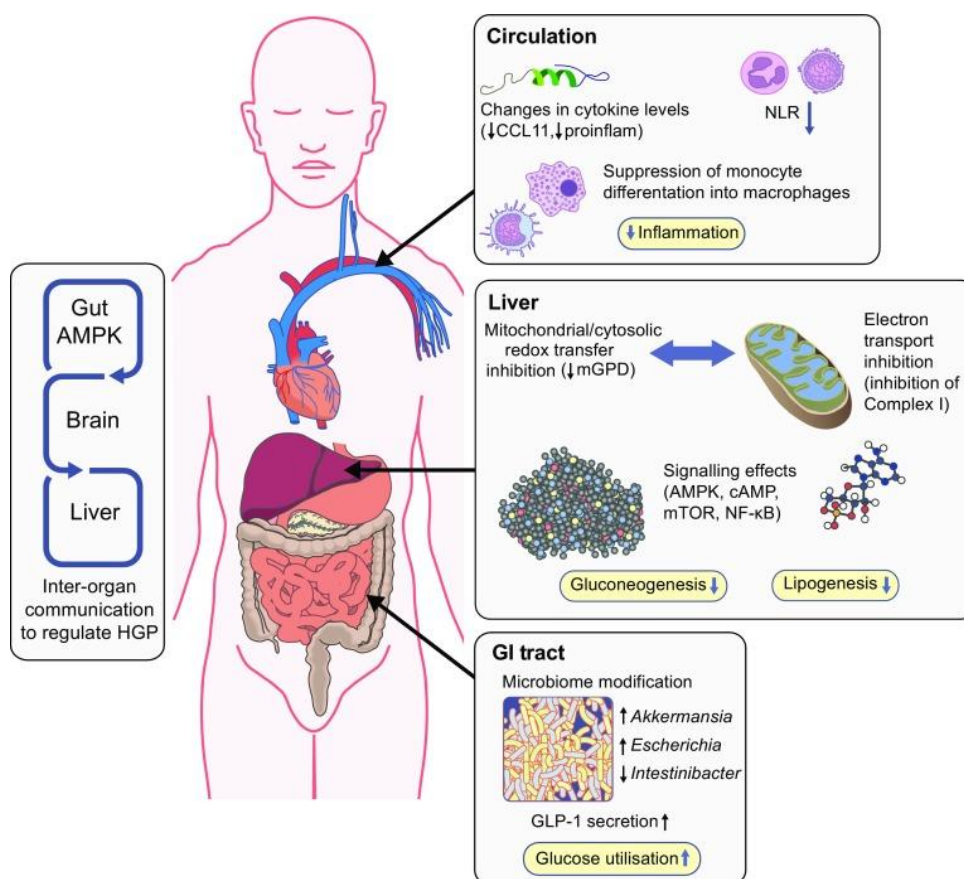
Metformīns ir plaši izmantots medikaments, kuru lieto miljoniem cilvēku visā pasaulē, lai ārstētu dažādas slimības, piemēram, 2TCD, gestācijas diabētu, policistisko olnīcu sindromu (PCOS), aptaukošanos u.c. Metformīnu galvenokārt lieto kā pirmās līnijas medikamentu 2TCD ārstēšanā pacientiem ar lieko svaru. Metformīns ir nepieciešams glikozes sintēzes nomākšanai aknās un glikozes uzņemšanas stimulēšanai skeleta muskuļos. (*Pakkir Maideen NM et al. 2017*)

Metformīns ir iegūtas no galegīna, kas ir dabisks produkts no augs *Galega officinalis*. Ir konstatēts, ka *Galega officinalis* ir pārāk toksisks augs, tāpēc tika sintezēts galegīns, no kura tika iegūti divi sintētiskie atvasinājumi. Ķīmiski galegīns ir guanidīna izoprenila atvasinājums, bet metformīns un fenformīns ir biguanīdi, kas satur divas saistītās guanidīna molekulas ar papildu aizvietojumiem.(skat.6.att.) (Rena G et al. 2017).



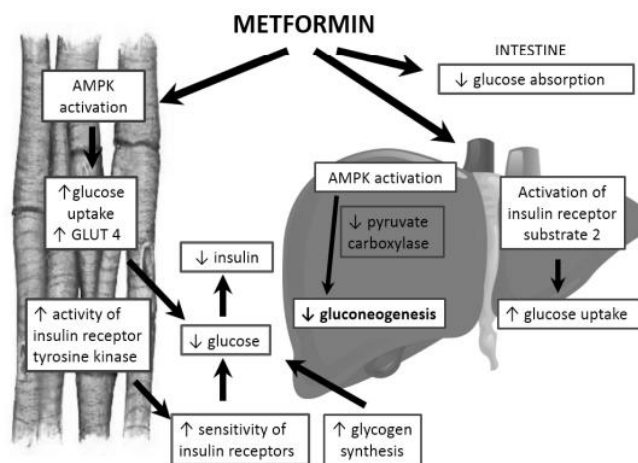
6. attēls. (a) galegīns, (b) metformīns un (c) fenformīns ir biguanīdi, kas satur divas saistītās guanidīna molekulas ar papildus aizvietojumiem (attēls no „The mechanisms of action of metformin, Graham R at el. 2017”)

Pēc perorālas metformīna ievadīšanas aptuveni 70% no tā tiek absorbēts tievajā zarnā, bet atlikusī daļa nonāk resnajā zarnā pirms izdalīšanas ar fēcēm. Pēc ķīmiskās struktūras metformīns ir biguanīds (1,1-dimetilbiguanīda hidrohlorīds). Polārās guanidīna struktūras dēļ metformīns ir ļoti hidrofilis un iekļūst šūnā ar minimālu pasīvo difūzijas mehānismu. Metformīns nesaistās ar plazmas olbaltumvielām, bet brīvi pārvietojas asins cirkulācijā. Daudzi pētījumi apstiprina, ka pēc vienas perorālas devas metformīna koncentrācija serumā, nierēs, virsnieru dziedzerī, aizkuņģa dziedzerī un aknās pārsniedz septiņas reizes. Zemākā metformīna koncentrācija novērota plaušās un muskuļos (Magdalena Markowicz-Piasecka at el. 2017). Cilvēka farmakokinētikas dati apliecina, ka galvenie metformīna mērķa orgāni ir aknas, nieres un zarnas (skat.7.att.).



7. attēls. Vispārēja organisma reakcija uz metformīna nokļūšanu organismā (attēls no „The mechanisms of action of metformin, Graham R et al. 2017”)

Galvenie metformīna mērķorgāni ir aknas un gastrointestinālais trakts (*Metformin: uses, action, dosage, side effect and brand information. Pieejams: <https://www.netdoctor.co.uk/medicines/diabetic/a26612/metformin-uses-and-action/> [14.02.2019]*). Nonākot organismā, metformīns uzkrājas hepatocītu mitohondriju matricā, kur samazina NADH oksidēšanos un ATP sintēzi. Tas izraisa 5'-adenozīna monofosfāta (AMP) aktivāciju, turpmāk reakciju kaskādē iesaistās AMP kināze (AMPK), izmantojot aknu kināzes B1 (LKB1) atkarīgo mehānismu. Rezultātā metformīns inhibē aknu darbību un palielina glikozes patēriņu muskuļos. Jāatzīmē, ka LKB1 un AMPK ir savā starpā neatkarīgas molekulas, kas inhibē aknu glikoneoģenēzi (skat. 8. att.). (*Magdalena Markowicz-Piasecka et al. 2017*)



8. attēls. **Metformīna antidiabētiskais efekts muskuļos un aknās** (Magdalena Markowicz-Piasecka, Kristiina M. Huttunen, Łukasz Mateusiak, Elżbieta Mikiciuk-Olasik and Joanna Sikora. *Is Metformin a Perfect Drug? Updates in Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*, 2017., p. 2536)

1.6. Metformīna blakusparādības un kontrindikācijas

1.6.1. Metformīna nepanesība

Metformīna terapija bieži ir saistīta ar gastrointestinālām blakusparādībām, kas izraisa metformīna lietošanas pārtraukšanu ~ 5% pacientu. Blakusparādības var būt saistītas ar lielo metformīna koncentrāciju zarnu enterocītos. Serotonīna transportēšanas samazināšanās rezultātā tiek izmantots serotonīna transporteris (SERT), kā rezultātā palielinās lūminālais serotonīns. Ģenētiskajos pētījumos ir konstatēts, ka OCT1 un SERT ir svarīga loma metformīna nepanesības attīstībā. Trešais nepanesības mehānisms var būt saistīts ar metformīna ietekmi uz zarnu mikrobiomu. (*Graham Rena et al. 2017*)

1.6.2. Metformīna lietošanas blakusefekti

Metformīns inducē šūnu cikla apstāšanos un samazina proliferāciju, kas var veicināt brūču dzīšanas traucējumus. (*Ewa Klara Stuermer et. al. 2018*)

Metformīna biežākās blakusparādības ir: sāpes vēderā, slikta dūša vai vemšana, vēdera uzpūšanās, gāzes, caureja, aizcietējumi, svara zudums, galvassāpes, nepatīkama garša mutē. Citas metformīna blakusparādības ir:

- laktācidoze ir reta, bet nopietna problēma, kas var rasties sakarā ar metformīna uzkrāšanos organismā;
- anēmija. Metformīns var samazināt B-vitamīna līmeni organismā. Retos gadījumos tas var izraisīt anēmiju (zems sarkano asins šūnu līmenis).

- hipoglikēmija. No visiem pieejamajiem cukura diabēta ārstēšanas medikamentiem metformīns visretāk izraisa hipoglikēmiju (zemu glikozes līmeni asinīs). Hipoglikēmija var attīstīties, ja metformīns tiek kombinēts ar nepietiekamu uztura uzņemšanu vai badošanos, smagu fizisko slodzi, alkohola lietošanu un citu antidiabētisko medikamentu lietošanu. (*Side Effects of Metformin: What You Should Know. Pieejams: <https://www.healthline.com/health/diabetes/metformin-side-effects> [19.02.2019]*)

1.6.3. Metformīna kontrindikācijas

Nieru slimības palielina laktātacidozes risku. Aptuveni 30-50% no perorālās metformīna devas izdalās ar urīnu neizmainītā veidā 24 stundu laikā, un 30% devas tiek izvadīta ar izkārnījumiem. Metformīna eliminācijas pusperiods ilgstošas ārstēšanas laikā pacientiem ar fizioloģisku nieru funkciju ir aptuveni piecas stundas. (*Markowicz-Piasecka M et al. 2017*). Ja GFĀ ir mazāks par 30 ml / min uz 1,73 m², kas ir definēts kā progresējoša nieru slimība, metformīna lietošana ir kontrindicēta (*Prabhu RA et al. 2019*) Ir veikti pētījumi, kuros pierādīts, ka metformīnu var lietot hroniskas nieru slimības 3. stadijā, taču nepieciešams regulāri noteikt plazmas laktātu terapijas laikā.

Latvijas vadlīnijās 2018.gāda par 2TCD ārstēšanu slimniekiem, kuriem ir diagnosticētas nieru slimības, obligāti jāzin GFĀ, jo no tās ir atkarīga metformīna deva. Piemēram: ja GFĀ 59–30 ml/min, tad metformīna devai jābūt 1500–850 mg/d., ja GFĀ ir zemākā par 30 ml/min, tad metformīns ir kontrindicēts, bet atsevišķos gadījumos pacientiem, kuriem pirms ārstēšanas ir GFĀ 29–15 ml/min, ir pieļauts lietot 500 mg metformīna. Tomēr, ja ārstēšanas laikā ar metformīnu GFĀ samazinās mazāk par 30 ml/min, tad terapija obligāti jāpārtauc (*2. tipa cukura diabēta ārstēšanas klīniskās rekomendācijas, 2016*).

1.7. Metformīna medikamentozie inhibitori

Pētījums (*Pakkir Maideen NM et al, 2017*) liecina, ka citu medikamentu mijiedarbība ar metformīnu ir klīniski nozīmīga un var rādīt metformīna intoleranci. Tomēr, zinot tādu pārādību, pagaidām neviens no pētījumiem nevar izskaidrot patofizioloģisko mehānismu, kāpēc rodas metformīna nepanesība. Vienīgais skaidrojums ir tāds, ka notiek metformīna transportētāju MATE-1 un OCT-1 inhibīcija, kas samazina metformīna elimināciju un palielina tā koncentrāciju plazmā.

Medikamentu saraksts, kuri veicina metformīna intoleranci (Pakkir Maideen NM et al,2017):

Jodētie kontrasta materiāli (ICM)

Jodētie kontrastmateriāli (ICM)

Skābes nomācošiem līdzekļi

- *H2 receptoru blokatori*
- *Ranitidīns*
- *Famotidīns*
- *Protonu sūkņa inhibitori*

Antimikrobiāliem līdzekļi

- *Trimetoprims*
- *Cephalexin*
- *Rifampīns*
- *Dolutegravīrs*
- *Pirimetamīns*

Pretvēža zāles

- *Vandetanib*

Beta adrenergiskie blokatori

- *Atenolols*
- *Metoprolols*

Protonu sūkņa inhibitori vienmērīgi stipri inhibē OCT1, OCT2 un OCT3 transportētājus, kas liecina par to, ka PPI ir visspēcīgākais metformīna inhibitors.

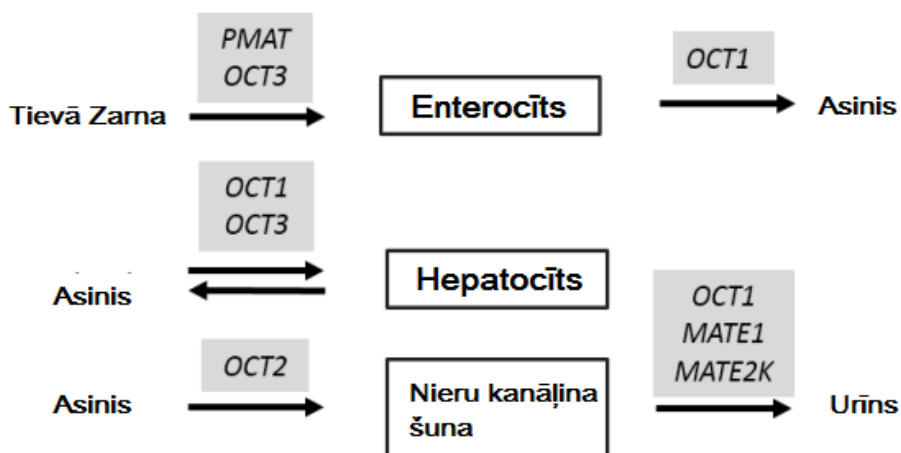
Repaglinīds un Rosiglitazons selektīvi inhibē tikai OCT1 transporteri.

Cimetidīns un trimetoprims ievērojami samazina metformīna uzņemšanu OCT1-, OCT2-, MATE-1 un MATE2-K. (Markowicz-Piasecka M et al. 2017)

1.8. Ģenētiskā ietekme metformīna intolerances attīstībā

Pētījumā (Zhou et al.2007) atklāja, ka plazmas membrānas monoamīna transporteris (PMAT) un OCT3, kas ir lokalizēts enterocītu lūminālajā pusē, pārvada metformīnu no zarnām uz enterocītiem. Pētījumā (Kimura et al. 2009) atklāja, ka OCT2 darbojas nieru proksimālajos kanāliņos. Metformīna uzņemšanu aknās galvenokārt veicina OCT1 un mazākā

mērā OCT3, šie pārvadātāji ir lokalizēti hepatocītu bazolaterālajā pusē. (Shu et al. 2008)
(skat.9. att.)



9. attēls. **Transportproteīnu izvietošana** (Magdalena Markowicz-Piasecka, Kristiina M. Huttunen, Łukasz Mateusiak, Elżbieta Mikiciuk-Olasik and Joanna Sikora. Is Metformin a Perfect Drug? Updates in Pharmacokinetics and Pharmacodynamics, 2017.,p. 2533)

Pētījumā tika pierādīts, ka pastāv būtiska OCT1 genotipa ietekme uz nepanesību: pacientiem, kuriem ir divas homozigotiskas pazeminātas OCT1 alēļu funkcijas, bija vairāk nekā divas reizes lielāka nepanesības iespējamība nekā heterozigotiskajām alēlēm vai alēlēm bez deficīta. Tika noskaidrots, ka homozigotiskas mutācijas OCT 1 alēlēs un to medikamentu lietošana, kas inhibē OCT1, piemēram, verapamils, palielina metformīna nepanesību septiņas reizes. (Dujic T et al. 2015)

Medikamenti, kuri inhibē OCT, ir verapamils, rosiglitazons, PPI un klopidogrels, tomēr diltiazems, doksazosīns un citaloprams tika klasificēti kā spēcīgi OCT1 inhibitori, bet hinīns un tramadols bija vājāki inhibitori. (Dujic T et al. 2015)

8% iedzīvotāju ir divas neaktīvas OCT1 alēles, un šiem pacientiem nepanesība var attīstīties vairāk nekā četras reizes biežāk, ja, saņemot metformīna terapiju, vienlaikus tiek lietoti OCT1 inhibējoši medikamenti. Šiem pacientiem tiek rekomendēts izvairīties no OCT1 inhibējošiem medikamentiem un aizvietot tos ar otrās līnijas medikamentiem. (Dujic T et al. 2015)

Vēl viens iespējamais intoleroances veidošanās mehānisms ir enterocītu OCT1 bojājums, kas izpaužas kā palielināta metformīna koncentrācija enterocītos, un veicina metformīna ilgstošu izdalīšanos asinīs, no kā atīstās kuņģa-zarnu trakta blakusparādības. (Tarasova L et al. 2012)

2. MATERIĀLI UN METODEDES

2.1. Materiāli

Biomedicīnas pētījumu un studiju centrs veica prospektīva dizaina pētījumu starp Latvijas pacientiem ar 2TCD, lai pētītu metformīna intoleranci (METFOGENE) un efektivitāti (OPTIMED). Visus pētījuma dalībniekus Valsts iedzīvotāju genoma datu bāzē (VIGDB, valsts dibināta biobanka ar, galvenokārt, šķērsriezuma dizainu) iesaistīja medicīniskais personāls Latvijas slimnīcās un vispārējās ārstu praksēs. Biobankas protokolu apstiprināja Latvijas Centrālā Medicīnas Ētikas Komiteja (Protokola Nr. A-30, 2005 un A-7, 2007), kontroles grupas izmantošanu pētījumā apstiprināja Latvijas Centrālā Medicīnas Ētikas Komiteja (Protokols Nr. A-3,2008) (Protokols Nr. A-3,2008) (*Rovite V, Wolff-Sagi Y, Zaharenko L, Nikitina-Zake L, Grens E, Klovins J. Genome Database of the Latvian Population (LGDB): Design, Goals, and Primary Results. J Epidemiol. 2018 Aug 5;28(8):353-360.*)

Visi pacienti bija atlasīti pēc projekta iekļaušanas kritērijiem (skat.4.tab.), kur pēc pacientu atlases no 507 pacientiem 384 bija iekļauti pētījumā.

4. tabula

Pacientu iekļaušanas kritēriji (tabula no „OPTMED anketas 2.lpp.” (1.pielikums))

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none">1) Pirmreizējs 2TCD un uzsākama perorālā antidiabētiskā terapija;2) 2TCD, 3 mēnešus nav lietota perorālā vai insulīna terapija;3) Pirmreizējs 2TCD, stacionārā akūti uzsākta intensificētā insulīna terapija, kas tālāk netiek turpināta. |
|---|

Visa nepieciešamā informācija bija fiksēta speciāli izveidotajās grāmatiņās-anketās. (1. Pielikums.) Ārsti no Latvijas slimnīcām katrā vizītē fiksēja nepieciešamo informāciju par pacientu. Pētījuma ilgums, kurā katrs patients piedalījās, turpinājās 9 mēnešus. Vidējo vizīšu skaits bija no 4 līdz 7, kuru laikā pacientiem tika veiktas asins analīzes, arteriālā spiediena un vidukļa mērījumi. Galvenais bija fiksēt (skat. 10.att.) blaknes, pielietojot antidiabētiskos preparātus, un fiksēt devas, pie kuras blaknes rodas. Papildus tika ņemtas analīzes, lai veiktu ģenētisko analīzi uz transportproteīnu mutāciju.

5. Vai Jums ir bijušas blaknes, lietojot medikamentus, kas pazemina cukura līmeni asinīs?

Jā Nē Nezinu

Kādas blaknes Jūs novērojāt pēc tablešu antidiabētiskās terapijas uzsākšanas?

Biguanīdi (metformīns)

Nelabums Caureja(4X) Vemšana Šķidra vēdera izeja (2Xdienā)
Atraugas Meteorisms Vājums Cits _____

Tiazolidīndioni/glītažoni (Actos, u.c.)

Galvassāpes Muskulu sāpes Tūskas Saaukstēšanās simptomi
Slikta dūša Dubultošanās Aizdusa Cits _____

Sulfonilurea (Amaryl, Diaprel, Glucotrol, u.c.)

Hipoglikēmija* Svara pieaugums Cits _____

*pazemināts cukura līmenis asinīs; simptomi: pēkšņs izsalkums, galvassāpes, apjukums, slikta dūša, svīšana, paātrināta sirdsdarbība, miegainība

Ja pacients ir lietojis kombinētos preparātus (Avandamet, Competact, u.c.) un ir novērotas blaknes, atzīmēt, kādas: _____

10. attēls. Blakņu konstatēšanas piemērs anketā (attēls no „OPTMED anketas 6.lpp.”

(1.pielikums))

Pacientu dati tālāk tika sagrupēti pēc metformīna lietošanas un tika konstatēts, ka 42 pacienti nelietoja metformīnu, bet izvēlējās 2.rindas antidiabētiskos preparātus, tāpēc turpmāk viņi netika iekļauti datu analīzē, pārējie 340 pacienti, kuri lietoja pētāmo 1.rindas antidiabētisko preparātu-metformīnu, bija sagrupēti pēc blakusparādības esamības. Tika konstatēts, ka 36 pacientiem bija blakusparādības, viņi tika ievietoti pētāmajā grupā, bet 304 pacientiem nebija blakusparādību – šie pacienti tika ievietoti kontrolgrupā. Kontrolgrupa un pētījuma grupa turpmāk tiks vienādi analizēta, lai fiksētu, kādi faktori ietekmē blakņu rašanos.

Papildus bija ņemtas analīzes uz ģenētisko transportproteīnu mutāciju, kur pētāmā grupā tikai 23 no 36 pacientiem izdevās paņemt analīzes, bet kontrolgrupā 223 no 304 pacientiem bija paņemtas analīzes.

2.2. Metodes

Lai veiktu statistisko datu analīzi, bija izmantota statistiskā programma „IBM SPSS Statistics version 25.0”.

Lai raksturotu lielumus - vidējo un standartnovirzi, tika izreķināts 95% ticamības koeficients (CI 95%).

Tika izmantoti arī Šapirova – Vilka un Kolmogorova – Smirnova testi, lai noteiktu pacientu sadalījumu pēc skaitliskajiem rādītājiem. Ja pētāmās un kontrolgrupas lielums bija $n < 50$, tad tika izmantots Šapirova – Vilka tests, bet, ja $n > 50$, tad Kolmogorova – Smirnova.

Lai noteiktu statistiski nozīmīgu atšķirību un korelāciju starp pētāmo grupu un kontrolgrupu, tika izmantota hī kvadrātā (h_i^2 vai χ^2) kritērija metode vai Fišera tiešais tests.

Krāmēra V rādītājs tika izmantots, lai atrastu saistību starp nominālajiem vai ordinārajiem datiem.

Ja grupas dati bija normosadalījumā, tika izmantots T tests, bet, lai salīdzinātu vairākas grupas, kuras ir normosadalījumā, tika izmantots ANOVA tests. Grupām, kuras nebija normosadalījumā, tika izmantota Mann-Vitnija metode, bet, lai salīdzinātu vairākas grupas, kuras arī nebija normosadalījumā, tika izvēlēta Kruskala-Valisa metode.

Eta (η) ir lielums, lai analizētu saistības starp faktoriāliem lielumiem un rezultatīviem lielumiem, kurš ir robežās no 0 līdz 1 un vienmēr ir pozitīvs. No 0,2 (ļoti vājas) līdz 1,00 (saistība ir ideāla). (*Arhipova Irina, Bāliņa Signe. Statistika ekonomikā. Risinājumi ar SPSS un Microsoft Excel. Risinājumi ar SPSS un MS Excel. 2. izdevums. Rīga: Datorzinību centrs., 2006*).

Veicot SNP analīzi, no sākuma tika noteikts polimorfismu līdzsvars pēc Hārdija –Veinberga vienādojuma: $h = (1 - \sum p_i^2)$. Lai noteiktu nobīdi no vienādojuma, tika izmantots hī kvadrāta kritērijs (χ^2).

Krustu rēķina (*crosstab*) analīze tika izmantota, lai noteiktu sadalījumu, vai ir statistiski nozīmīga atšķirība. Analīze tika aprēķināta, izmantojot hī kvadrāta (χ^2) kritēriju jeb Pīrsona χ^2 metodi, Fišerta tiešo testu un MonteCarlo metodi.

Iegūtās korelācijas tika noteiktas pēc Krāmēra V metodes: kur no 0,10 saistība ir ļoti vāja līdz > 0,50, kur saistības noteikšana ir ideāla. (*Arhipova Irina, Bāliņa Signe. Statistika ekonomikā un biznesā. Risinājumi ar SPSS un MS Excel. 2. izdevums. Rīga: Datorzinību centrs., 2006*)

Lai noteiktu polimorfisma ietekmi uz iegūto ģenētisko defektu iespējamību, tika noteikta starpība OR un CI 95%, alēlēm un visiem genotipiem, izmantojot statistiskas programmu PAST (*PAlaentologicalStatistics, ver. 3.12; Hammeretaletal., 2001*).

OR rāda, cik reižu katra alēle ietekmē iespējamību iegūt divu OCT-1, OCT2 un MATE-1 ģenētisko mutāciju. OR vērtību rēķina pēc formulas $OR = ad/bc$.

3. Rezultāti

3.1.1. Statistiskā analīze

Kopā tika analizēti 340 pacienti, kas tika iedalīti divās grupās: ar blaknēm (36 pacienti) un bez blaknēm (304 pacienti), lietojot ārsta ieteikto medikamentozo terapiju.

No visiem pacientiem 136 jeb 40,12% ir vīrieši, bet 203 jeb 59,88% sievietes (par vienu pacientu nav informācijas). Dzimumu sadale atkarībā no pacientu grupas ar vai bez blaknēm nav statistiski nozīmīga ($P_{\chi} = 0,38$; $V = 0,05$). Precīzāk apskatot grupas (skat. 5. tab.), ir redzams, ka grupā ar blankēm ir 24 jeb 67% sievietes un 12 jeb 33% - vīrieši, bet grupā bez blaknēm, attiecīgi 179 jeb 59% sievietes, bet 124 jeb 40,92% vīrieši. Tātad varam secināt, ka analizētās grupas ir līdzīgas pēc dzimuma sadalījuma.

5. tabula

Grupas raksturojums pēc dzimuma sadalījuma

Pētījuma grupa	Pacientu skaits (n, %)
Sievietes	24 (67%)
Vīrieši	12 (33%)
Kopā	36 (100%)

Kontrolgrupa	Pacientu skaits (n, %)
Sievietes	179 (59%)
Vīrieši	124 (41%)
Kopā	304 (100%)

Vidējais vecums grupā ar blankēm ir $56,03 \pm 11,62$ gadi (6.tabula), ar intervālu no 30 līdz 75 gadiem. Ticamības intervāls (CI 95%) vecuma vidējai vērtībai ir no 52,10 – 59,96 gadi. Grupā bez blankēm vidējais vecums ir $58,53 \pm 10,76$ gadi (6.tabula), ar intervālu no 21 līdz 86 gadiem. Ticamības intervāls (CI 95%) vecuma vidējai vērtībai ir no 57,31 – 59,74gadi. Pēc analīzes tika konstatēts, ka vecums statistiski ticami neatšķiras ($P_{MV} > 0,05$) starp pacientu grupām, tātad blakņu esamība vai neesamība nav atkarīga no pacientu vecuma.

Apskatot pārējos skaitliskos datus, (skat. 6.tabulu: Svars, augums, KMI , Vidukļa apkārtmērs, asinsspiediena abi lielumi, vizīšu skaits pētījumā un pētījumā ietvertais laiks dienās un mēnešos) ir redzams, ka dati starp pacientu grupām ar vai bez blaknēm statistiski ticami

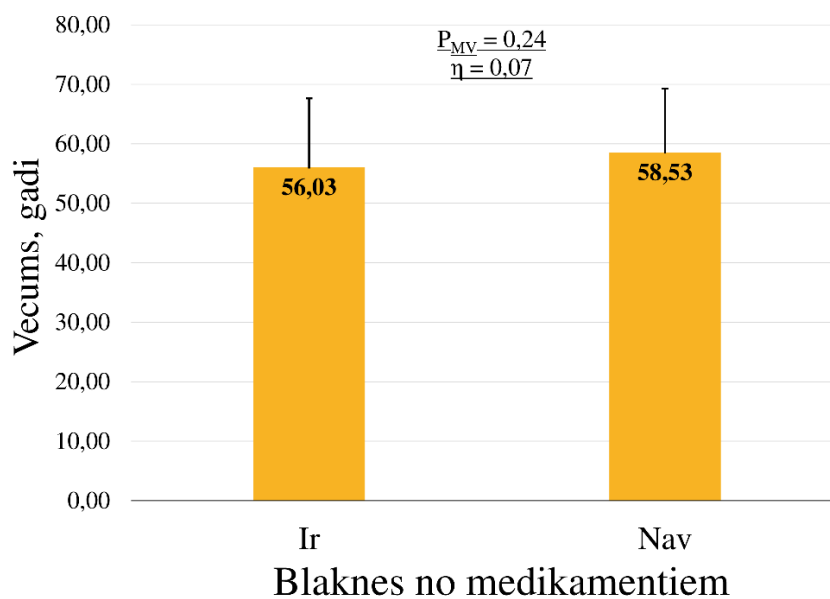
neatšķiras (P_T vai $P_{MV} > 0,05$), tas nozīmē, ka blakņu esamība nav saistīta ar kādu no minētajiem pacientu raksturojošajiem lielumiem.

6. tabula

Skaitlisko datu sadale atkarībā no blakusparādību esamības

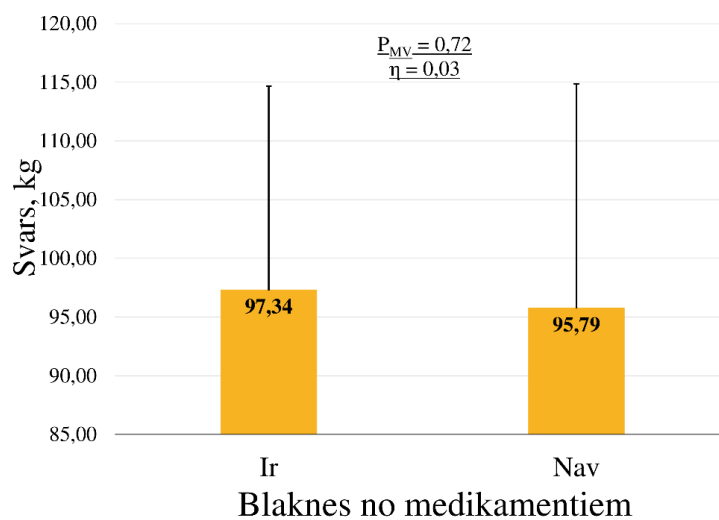
	Pacientu grupa pēc blakņu esamības	Rādītājs					Statistikas analīze		
		Vidējais	SD	Min	Max	CI 95%	Normalitāte (+/-)	P_T vai P_{MV}^*	η
Vecums, gadi	Ir	56,03	11,62	30	75	52,10 – 59,96	+	0,24	0,07
	Nav	58,53	10,76	21	86	57,31 – 59,74	-		
Svars, kg	Ir	97,34	17,32	65	148	91,39 – 103,29	+	0,72	0,03
	Nav	95,79	19,07	58	160	93,62 – 97,97	-		
Augums, cm	Ir	167,50	11,74	146	196	163,40 – 171,60	+	0,78	0,02
	Nav	168,04	10,43	135	203	166,85 – 169,24	-		
KMI, kg/m ²	Ir	34,66	4,73	23,85	44,68	33,01 – 36,31	+	0,23	0,04
	Nav	33,90	6,24	20,90	59,58	33,19 – 34,62	-		
Vidukļa līnija, cm	Ir	106,74	13,64	82	140	102,06 – 111,43	+	0,83	0,01
	Nav	107,25	13,24	65	140	105,72 – 108,79	+		
Sistoliskais spiediens, mm/Hg	Ir	136,38	19,12	112	200	129,71 – 143,05	-	0,17	0,05
	Nav	139,43	17,18	100	235	137,47 – 141,40	-		
Diastoliskais spiediens, mm/Hg	Ir	86,06	9,49	70	110	82,75 – 89,37	-	0,72	0,02
	Nav	86,57	10,39	60	138	85,38 – 87,76	-		
Vizīšu skaits	Ir	3,97	1,78	1	7	3,37 – 4,57	-	0,21	0,06
	Nav	3,60	1,94	1	9	3,38 – 3,82	-		
Laiks pētījumā, dienas	Ir	472,61	315,47	16	1078	365,87 – 579,35	+	0,21	0,07
	Nav	398,35	335,78	0	2671	360,39 – 436,31	+		
Laiks pētījumā, mēneši	Ir	15,17	10,34	0	35	11,67 – 18,67	+	0,19	0,07
	Nav	12,62	10,97	0	87	11,38 – 13,68	+		

* - statistiskās ticamības veids ir atkarīgs no izmantotās metodes: T – T tests, ja dati abi ir normālsadalījumā, vai MV – Mann-Vitnijas tests, ja kaut viens no datiem nav normālsadalījumā.

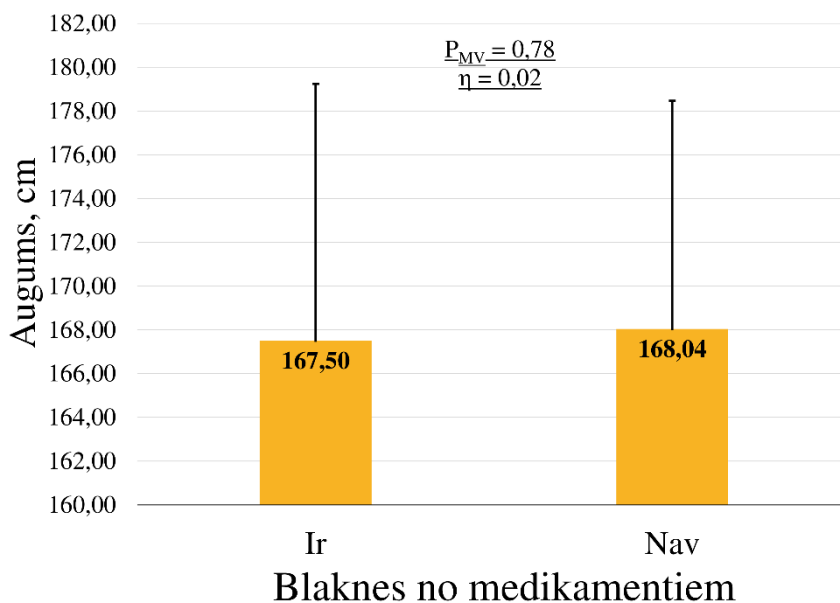


11. attēls. Pacientu vidējais vecums, gadi, atkarībā no blakņu esamības (stabiņi ar nogriežni – apzīmē vidējo lielumu)

Shemātiski ir parādīts, ka blakus parādības nav atkarīgas no vecuma, gadi $P_{MV}=0,24$, $\eta =0,007$ (skat. 11. att.), kā arī blakus parādības nav atkarīgas no svara, kg $P_{MV}=0,72$, $\eta =0,003$ (skat. 12. att.).

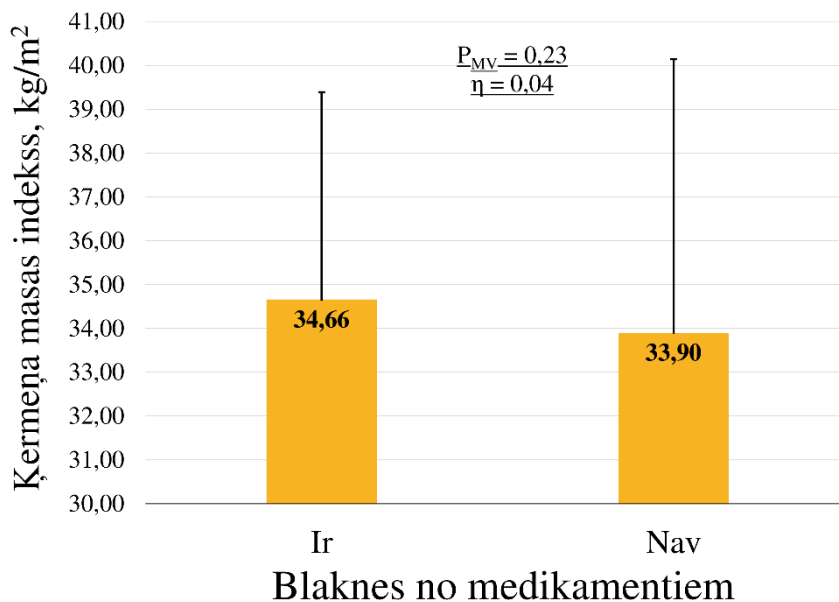


12. attēls. Pacientu vidējais svars, kg, atkarībā no blakņu esamības

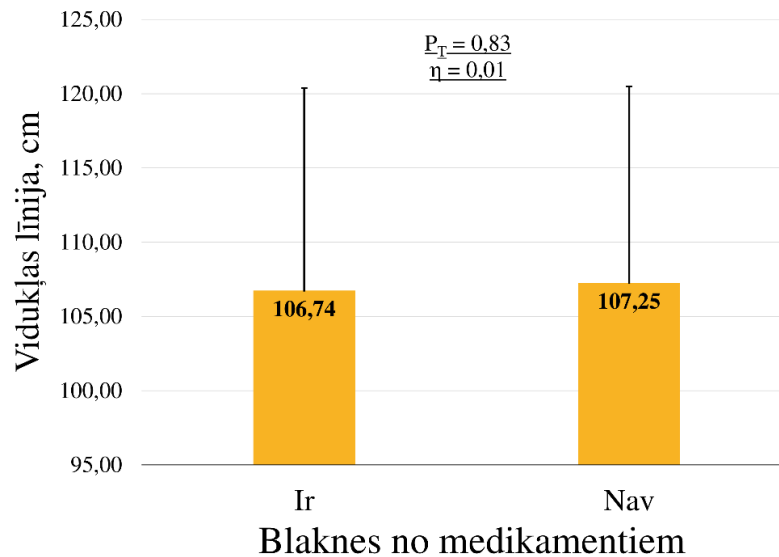


13. attēls. Pacientu vidējais augums, cm, atkarībā no blakņu esamības

Blakus parādības nav atkarīgas no auguma, cm $P_{MV}=0,78$, $\eta=0,002$ (skat. 13. att.), kā arī blakus parādības nav atkarīgas no KMI , kg/m^2 $P_{MV}=0,23$, $\eta=0,004$ (skat. 14. att.).

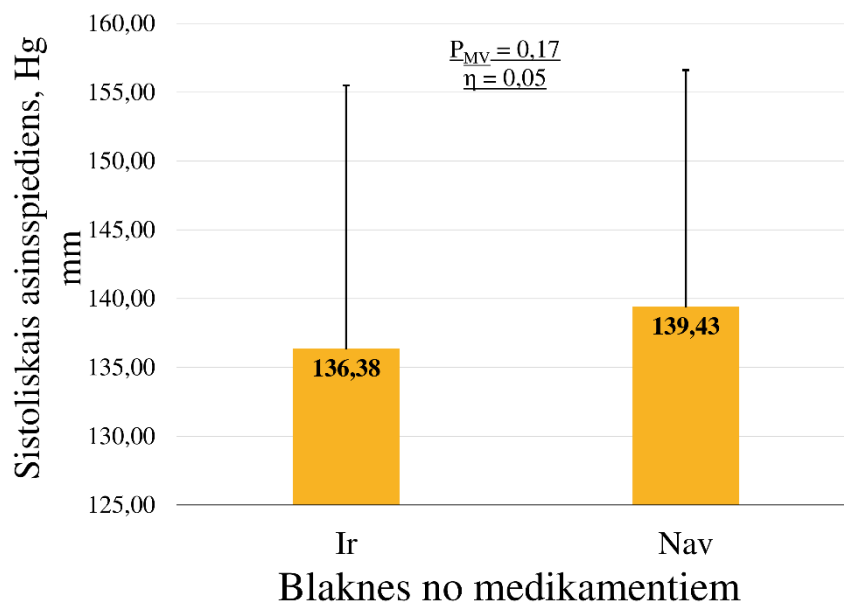


14. attēls. Pacientu vidējais ķermeņa masas indekss, kg/m^2 , atkarībā no blakņu esamības

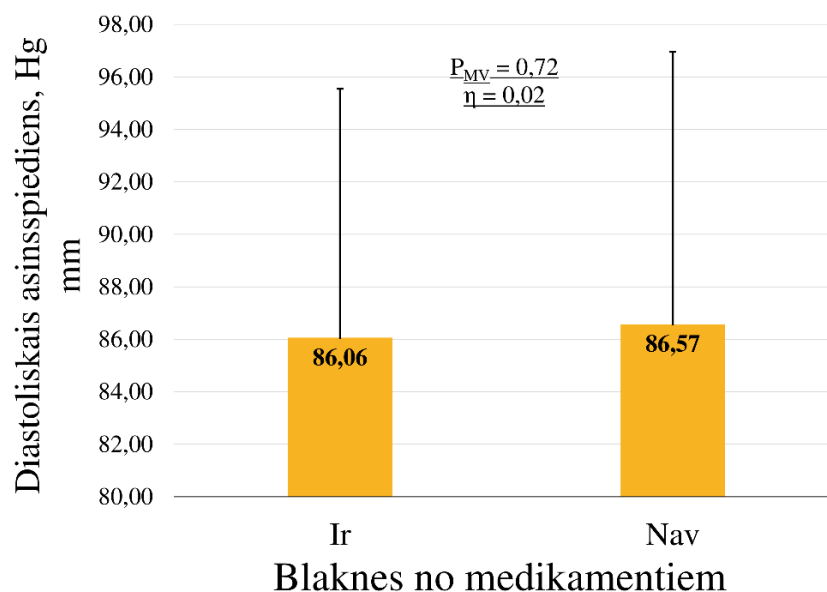


15. attēls. Pacientu vidējā vidukļa līnija, cm, atkarībā no blakņu esamības

Blakus parādības nav atkarīgas no vidukļa apkārtmēra, cm $P_{MV}=0,83$, $\eta=0,001$ (skat. 15. att.), kā arī blakus parādības nav atkarīgas no sistoliskā asinsspiediena mm/Hg $P_{MV}=0,17$, $\eta=0,005$ (skat. 16. att.).

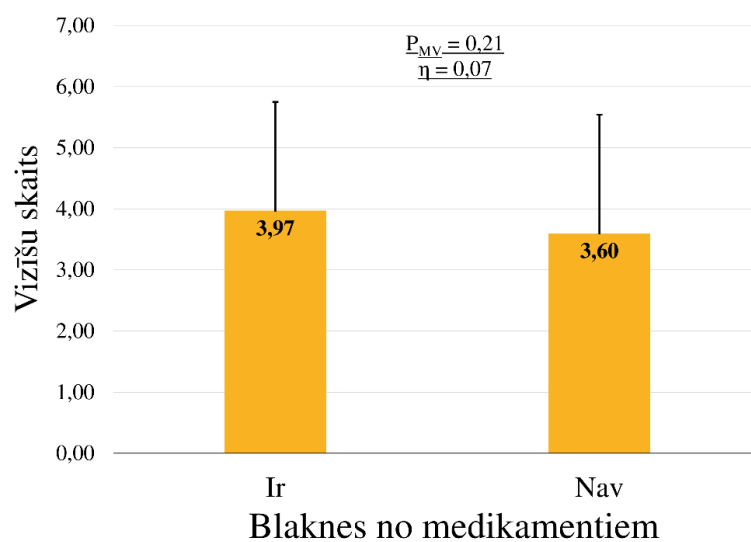


16. attēls. Pacientu vidējais sistoliskais asinsspiediens, Hg mm, atkarībā no blakņu esamības

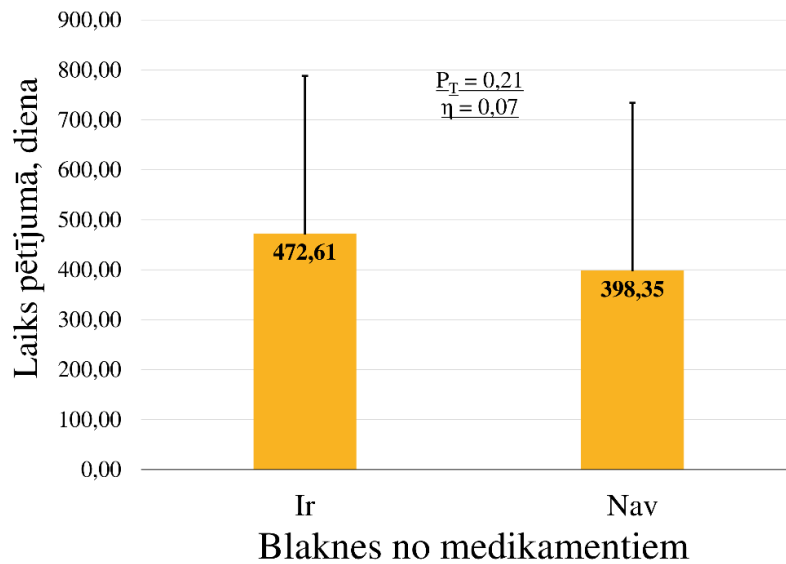


17. attēls. Pacientu vidējais diastoliskais asinsspiediens, Hg mm atkarībā no blakņu esamības

Blakus parādības nav atkarīgas no diastoliskā asinsspiediena, mm/Hg $P_{MV}=0,72$, $\eta =0,002$ (skat. 17. att.), kā arī blakus parādības nav atkarīgas no vizīšu skaita $P_{MV}=0,21$, $\eta =0,007$ (skat. 18. att.).

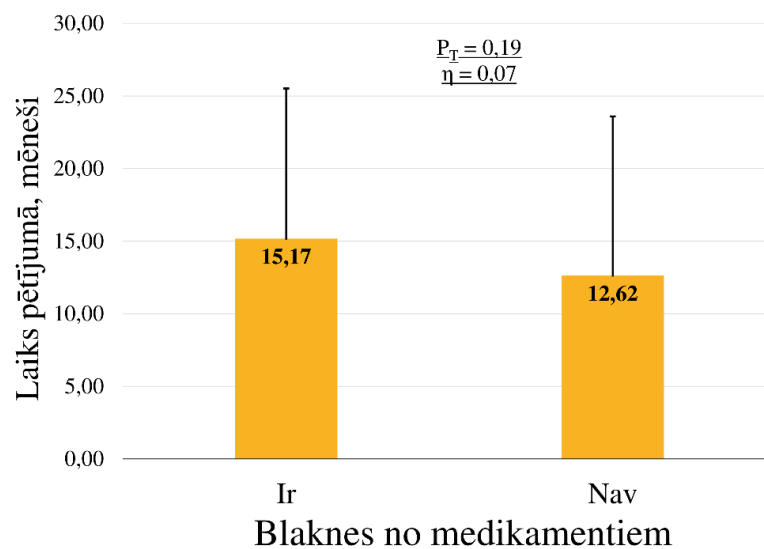


18. attēls. Pacientu vidējais vizīšu skaits atkarībā no blakņu esamības



19. attēls. Pacientu vidējais laiks pētījumā, dienas, atkarībā no blakņu esamības

Blakus parādības nav atkarīgas no piedalīšanās ilguma pētījumā, diena $P_{MV}=0,21$, $\eta=0,007$ (skat. 19. att.), kā arī blakus parādības nav atkarīgas no piedalīšanās ilguma pētījumā, mēneši $P_{MV}=0,19$, $\eta=0,007$ (skat. 20. att.).



20. attēls. Pacientu vidējais laiks pētījumā, mēneši, atkarībā no blakņu esamības.

3.1.2. Laboratorisko analīžu dati

Analizējot laboratorisko analīžu rādītājus starp pacientu grupām ar un bez blaknēm (skat. 7.tab.), ir redzams, ka starp analizētajiem laboratoriskajiem lielumiem holesterīns un triglicerīni ir statistiski ticami atšķirīgi starp pacientu grupām ar blaknēm un bez blaknēm, bet abos gadījumos saistība starp grupu un datiem jeb η ir ļoti vāja ($\eta < 0,20$).

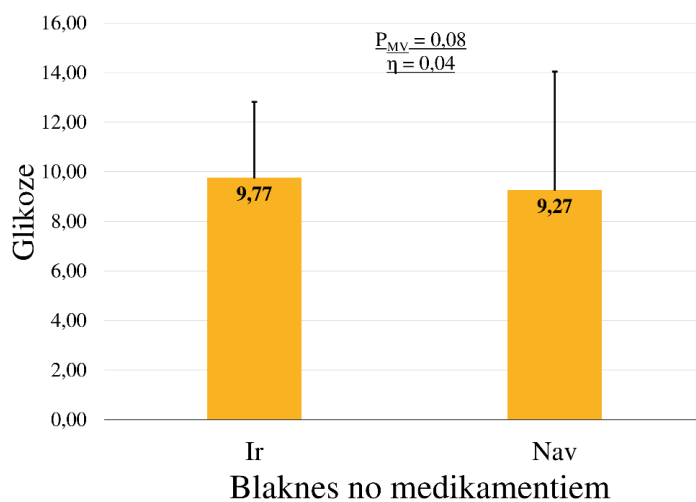
Holesterīna gadījumā (skat. 23.att.) pacientiem ar blaknēm analīzēs vidēji uzradās $5,87 \pm 0,86$ mmol/L, bet pacientiem bez blaknēm nedaudz mazāks jeb $5,57 \pm 1,71$ mmol/L ($P_{MV} = 4,73 \times 10^{-2}$).

Triglicerīna gadījumā (skat. 26.att.) pacientiem ar blaknēm analīzēs vidēji uzradās $2,50 \pm 1,70$ mmol/L, bet pacientiem bez blaknēm nedaudz mazāks jeb $2,09 \pm 1,73$ mmol/L ($P_{MV} = 1,84 \times 10^{-2}$). Pārējie analizētie laboratorijas analīžu rezultāti statistiski ticami ir līdzīgi starp abām grupām (skat. 7.tab.).

7. tabula

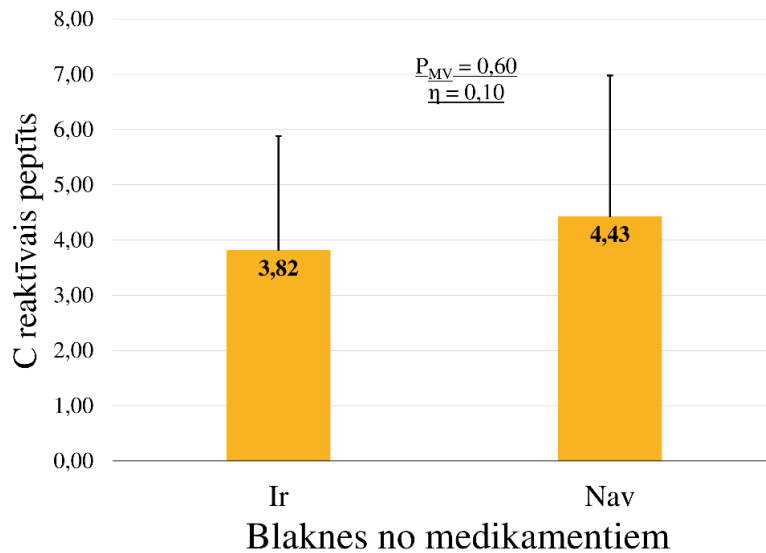
Laboratorisko analīžu datu sadale atkarībā no blakņu esamības

	Pacientu grupa pēc blakņu esamības	Rādītājs					Statistikas analīze		
		Vidējais	SD	Min	Max	CI 95%	Norma-litāte (+/-)	P_T vai P_{MV}^*	η
Glikoze	Ir	9,77	3,05	5,70	17,87	8,72 – 10,81	+	0,08	0,04
	Nav	9,27	4,77	5,00	65,60	8,69 – 9,84	-		
C-peptīds	Ir	3,82	2,06	1,67	7,41	2,24 – 5,40	+	0,60	0,10
	Nav	4,43	2,55	1,07	11,30	3,52 – 5,33	-		
Holesterīns	Ir	5,87	0,86	3,79	7,54	5,57 – 6,17	+	4,73 $\times 10^{-2}$	0,06
	Nav	5,57	1,71	2,65	23,96	5,38 – 5,77	-		
ZBL	Ir	3,65	0,89	2,12	5,43	3,35 – 3,96	+	0,12	0,09
	Nav	3,37	1,05	0,87	6,90	3,25 – 3,49	+		
ABL	Ir	1,20	0,26	0,82	1,76	1,11 – 1,29	+	0,70	0,03
	Nav	1,23	0,32	0,58	2,39	1,19 – 1,27	-		
Triglicerīni	Ir	2,50	1,70	1,12	10,25	1,90 – 3,09	-	1,84 $\times 10^{-2}$	0,08
	Nav	2,09	1,73	0,49	15,41	1,89 – 2,29	-		
Keatinīns	Ir	83,35	55,27	52,00	323,00	58,84 – 107,85	-	0,91	0,12
	Nav	73,92	21,11	0,59	137,00	69,43 – 78,42	-		
Hb _{1c}	Ir	8,37	1,96	5,20	13,00	7,69 – 9,04	+	0,12	0,06
	Nav	8,00	2,08	5,00	14,60	7,76 – 8,24	-		

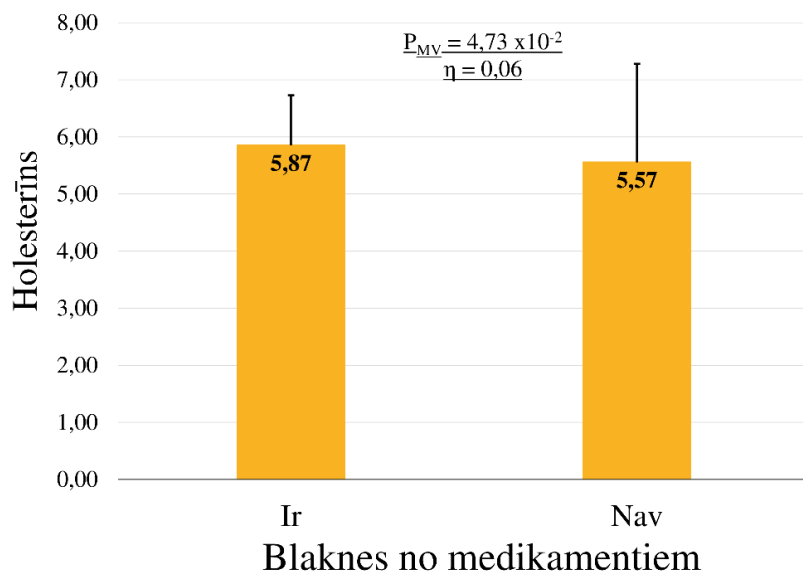


21. attēls. Pacientu vidējais glikozes līmenis atkarībā no blakņu esamības

Shematiski ir parādīts, ka blakus parādības nav atkarīgas no glikozes $P_{MV}=0,08$, $\eta =0,004$ (skat. 21. att.), kā arī blakus parādības nav atkarīgas no C-peptīda $P_{MV}=0,60$, $\eta =0,10$ (skat. 22. att.).

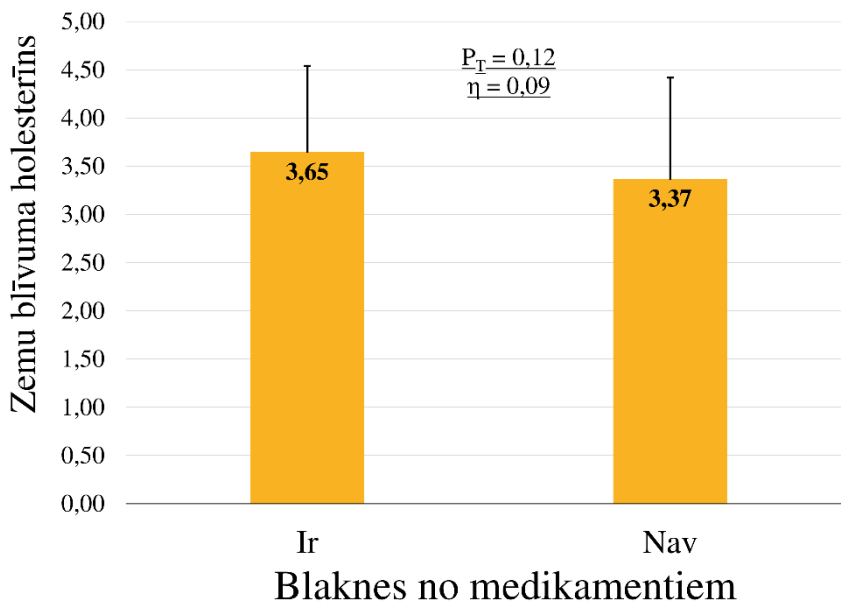


22. attēls. Pacientu vidējais C proteīna līmenis atkarībā no blakņu esamības

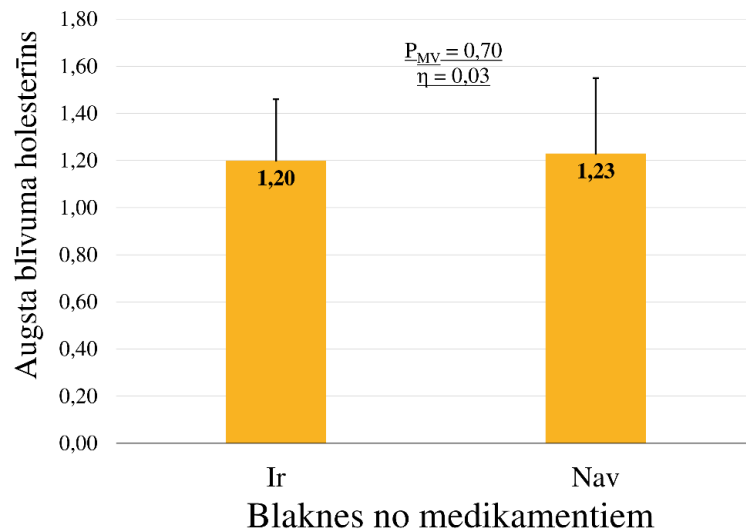


23. attēls. Pacientu vidējais holesterīna līmenis atkarībā no blakņu esamības

Shrmatiski ir parādīts, ka blakus parādības ir atkarīgas no holesterīna $P_{MV}=4,73 \cdot 10^{-2}$, $\eta=0,06$ (skat. 23. att.), bet blakus parādības nav atkarīgas no ZBL $P_{MV}=0,12$, $\eta=0,09$ (skat. 24. att.).

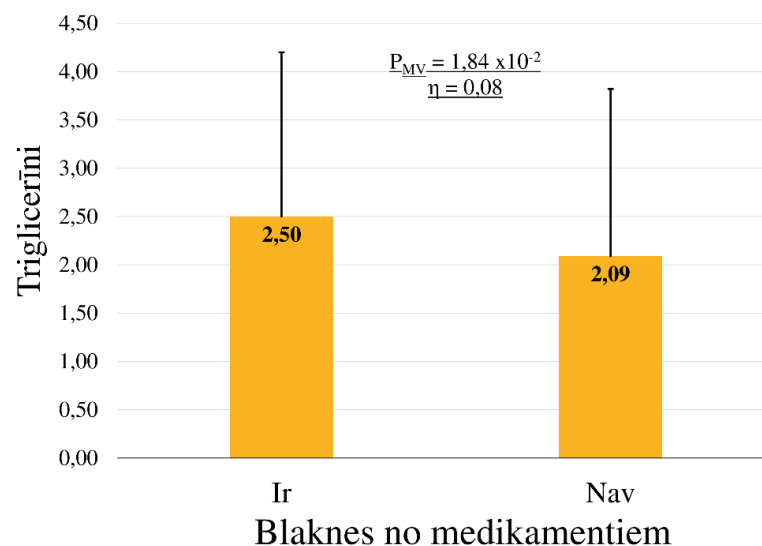


24. attēls. Pacientu vidējais zema blīvuma holesterīna līmenis atkarībā no blakņu esamības

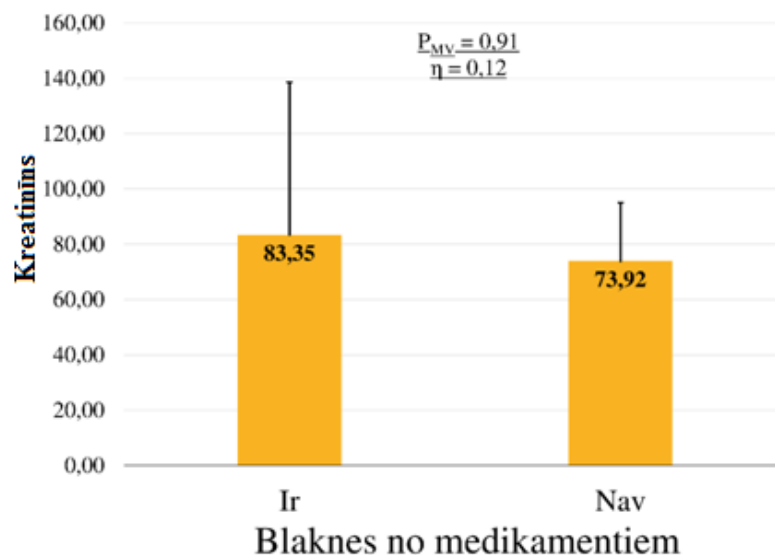


25. attēls. Pacientu vidējais augsta blīvuma holesterīna līmenis atkarībā no blakņuesamības

Shematiski ir parādīts, ka blakus parādības nav atkarīgas no ABL $P_{MV}=0,70$, $\eta =0,03$ (skat. 25. att.), bet blakus parādības ir atkarīgas no triglicerīdiem $P_{MV}=1,84 \cdot 10^{-2}$, $\eta =0,08$ (skat. 26. att.). Neskatoties uz to, ka holesterīns (skat. 23.att) un triglicerīdi (skat. 26.att.) ir statistiski ticami, abos gadījumos saistība starp grupu un datiem jeb η ir ļoti vāja ($\eta < 0,20$).

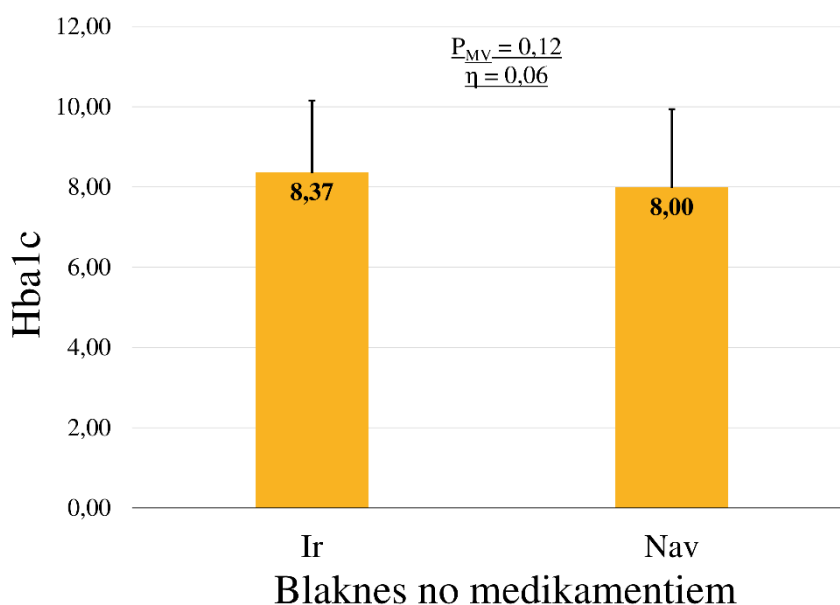


26. attēls. Pacientu vidējais triglicerīna līmenis atkarībā no blakņu esamības



27. attēls. Pacientu vidējais kreatinīna līmenis atkarībā no blakņu esamības

Shematiski ir parādīts, ka blakus parādības nav atkarīgas no kreatinīna daudzuma $P_{MV}=0,91$, $\eta =0,12$ (skat. 27. att.), kā arī blakus parādības nav atkarīgas no Hba1c $P_{MV}=0,12$, $\eta =0,06$ (skat. 28. att.).



28. attēls. Pacientu vidējais Hba1c līmenis atkarībā no blakņu esamības

3.1.3. Vizīšu skaits

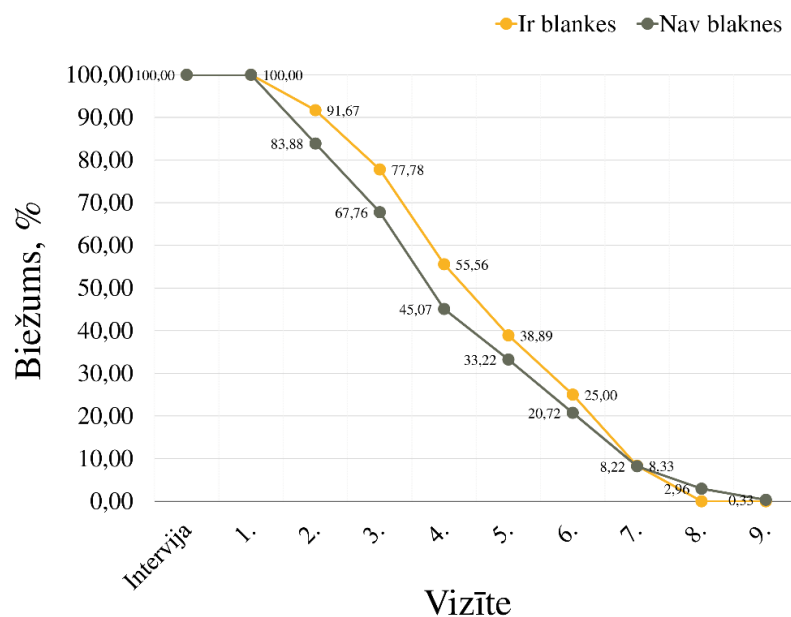
Pacientu grupā ar blaknēm maksimālais vizīšu skaits ir septiņas, ko apmeklēja trīs pacienti, bet pacientu grupā bez blaknēm maksimālais vizīšu skaits ir deviņas, ko apmeklēja viens pacients (skat. 8.tab.). Apskatot pacientu sarukumu, palielinoties vizīšu skaitam, ir redzams, ka pacientu grupā ar blaknēm 5.vizīte jau bija mazāk nekā pusei pacientu, bet pacientu grupā bez blaknēm – tāda jau bija 4.vizīte.

Tomēr ir jāmin, ka analizējot pacientu īpatsvaru katrā vizīšu skaita reizē starp pacientu grupām, netika iegūta statistiski ticama atšķirības starp grupām ($P_{\chi} > 0,05$).

8. tabula

Vizīšu skaits pētījumā atkarībā no blakņu esamības.

Vizīte	Ir blaknes		Nav blaknes		Statistikas analīze	
	Skaitis	Biežums,%, grupā no 36	Skaitis	Biežums,%, grupā no 304	P_{χ}	V
Intervija	36	100,00	304	100,00	-	-
1.	36	100,00	304	100,00	-	-
2.	33	91,67	255	83,88	0,22	0,07
3.	28	77,78	206	67,76	0,22	0,07
4.	20	55,56	137	45,07	0,23	0,06
5.	14	38,89	101	33,22	0,34	0,06
6.	9	25,00	63	20,72	0,55	0,03
7.	3	8,33	25	8,22	0,98	0,00
8.	0	0,00	9	2,96	0,29	0,06
9.	0	0,00	1	0,33	0,73	0,02



29. attēls. Vizīšu skaits pētījumā atkarībā no blakus parādību esamības

3.1.4. Lietotie medikamenti

Kopumā tika apskatītas astoņas medikamentu aktīvo vielu grupas (skat. 9.tab.) un izvērtēti pacientiem dotie medikamenti un deva aktīvajai vielai. Kopumā ir redzams (skat. 9.tab.), ka pacientiem bez blaknēm ir daudz vairāk lietoto medikamentu skaits katrā medikamentu grupā.

9. tabula

Medikamentu aktīvo vielu grupas

Aktīvas vielas grupa	Medikamentu skaits [^]	
	Ar blaknēm	Bez blaknēm
COMBO: sitagliptīns / metformīna hidrochlorīds	2	6
Biguanīdi	7	5
Sulfonilurīnvielas	6	6
SGLT-2	3	11
DPP-4 Inhibītori	3	9
Glinīdi	1	17
Insulīni	3	7
Tiazolidindioni	0	2

[^] - skaits, cik daudz dažādi medikamenti un/vai devas ir konstatētas no vidējā vizīšu skaita;

Analizējot, cik pacienti ir lietojoši medikamentus no katras aktīvās vielas grupas, ir redzams, ka visbiežāk lietotā grupa ir Biguanīdi – vidēji 77,59% no pacientiem ar blaknēm un 78,68% no pacientiem bez blaknēm (ņemot vērā pacientu skaitu katrā vizītē).

Visretāk lietotie medikamenti pacientiem ar blaknēm ir Tiazolidindioni (0,00%) un Glinīdi (0,35%), bet pacientiem bez blaknēm - Tiazolidindioni (0,74%) un Biguanīdi (0,60%).

No visiem pacientiem ar blaknēm vidēji starp visām vizītēm 70,95% bija ar mono (tikai Biguanīdu grupas) terapiju, bet 29,05% - ar politerapiju (Biguanīdu grupas un cits antidiabētisks medikaments) (skat. 10.tab.). Pacientu grupā bez blaknēm šis sadalījums vidēji starp vizītēm ir attiecīgi, 75,12 un 24,88%.

Mono un politerapijas pacientu sadalījums ir statistiski ticami atšķirīgs ($P_{\chi} < 0,05$) intervijas 2. un 3.vizītes posmā (10.tabula).

Intervijas laikā pacientu grupā ar blaknēm mono terapija bija 72,22%, bet pacientu grupā bez blaknēm – 86,60% ($P_{\chi} = 2,26 \times 10^{-2}$). Tomēr saistība starp terapijas veidu un pacientu grupā intervijas momentā ir vāja ($V_1 = 0,13$).

Otrās vizītes laikā pacientu grupā ar blaknēm mono terapija bija 56,67%, bet pacientu grupā bez blaknēm – 82,55% ($P_{\chi} = 9,17 \times 10^{-4}$). Tomēr saistība starp terapijas veidu un pacientu grupā 2.vizītes momentā ir vāja ($V_1 = 0,20$).

Trešās vizītes laikā pacientu grupā ar blaknēm mono terapija bija 59,09%, bet pacientu grupā bez blaknēm – 81,46% ($P_{\chi} = 2,42 \times 10^{-2}$). Tomēr saistība starp terapijas veidu un pacientu grupā 3.vizītes momentā ir vāja ($V_1 = 0,17$).

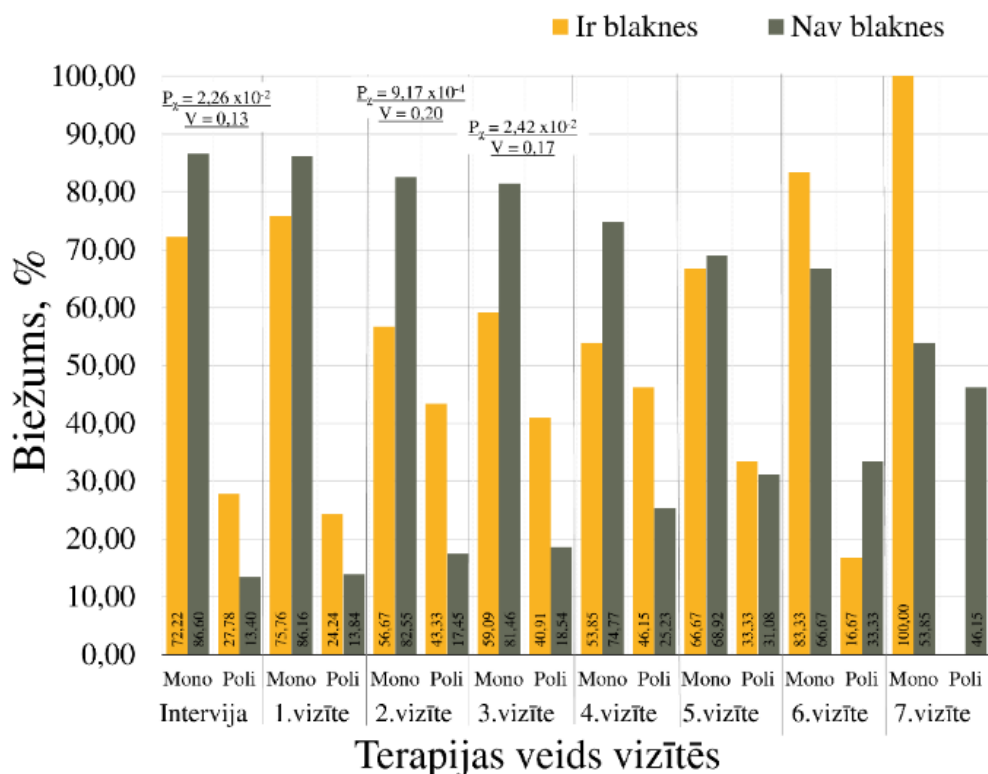
Pārējo vizīšu momentos sadalījums mono un politerapijās abās pacientu grupās nav statistiski ticami atšķirīgs

10. tabula

Pacientu iedalījums pēc terapijas veida: mono (tikai Biguanīdu grupas) vai poli

Vizīte	Terapija	Ar blaknēm		Bez blaknēm		Statistikas analīze	
		Skaitis	%	Skaitis	%	P_{χ}	V_1
Intervija	Mono	26	72,22	252	86,60	$2,26 \times 10^{-2}$	0,13
	Poli	10	27,78	39	13,40		
1.	Mono	25	75,76	249	86,16	0,11	0,09
	Poli	8	24,24	40	13,84		

2.	Mono	17	56,67	194	82,55	$9,17 \times 10^{-4}$	0,20
	Poli	13	43,33	41	17,45		
3.	Mono	13	59,09	145	81,46	$2,42 \times 10^{-2}$	0,17
	Poli	9	40,91	33	18,54		
4.	Mono	7	53,85	83	74,77	0,18	0,14
	Poli	6	46,15	28	25,23		
5.	Mono	6	66,67	51	68,92	1,00	0,02
	Poli	3	33,33	23	31,08		
6.	Mono	5	83,33	28	66,67	0,65	0,12
	Poli	1	16,67	14	33,33		
7.	Mono	2	100,00	7	53,85	0,49	0,32
	Poli	0	0,00	6	46,15		
Vidēji biežums	Mono		70,95		75,12		
	Poli		29,05		24,88		



30. attēls. Pacientu iedalījums pēc terapijas veida: mono (tikai Biguanīdu grupas) vai poli atkarībā no blakņu esamības

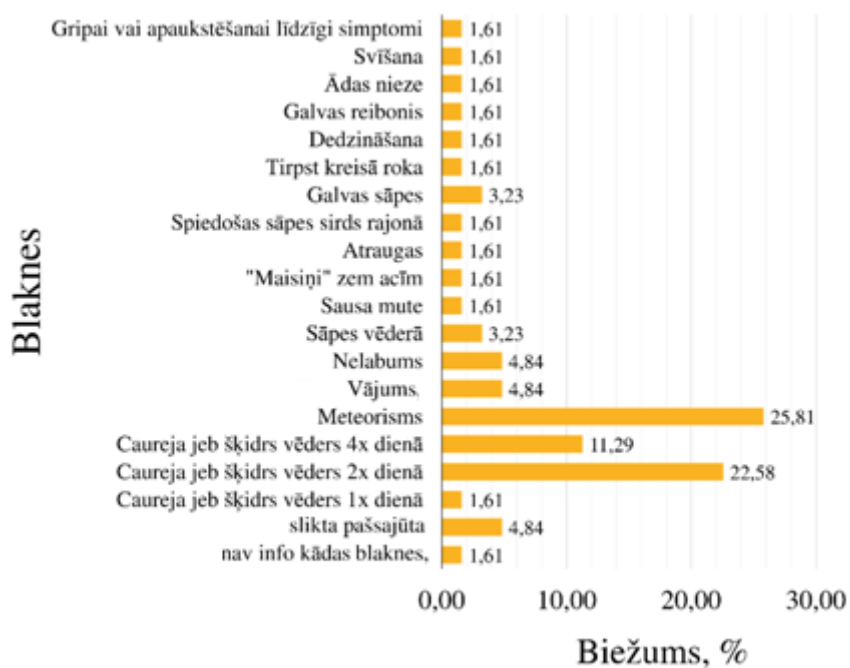
3.1.5. Blaknes

Pētījuma grupā tika ietverti 36 pacienti, kuriem tika konstatētas blaknes pēc antidiabēta medikamentu lietošanas. Visi pacienti kopumā apmeklēja 179 vizītes, ieskaitot intervijas reizi. Attiecīgi tīrās vizītes bija 143 reizes. Šajās reizēs kopumā tika konstatētas 62 blaknes, kuras kopumā var iedalīt 19 dažādos veidos (vienā gadījumā nebija zināma konkrēta blakne) (skat.11.tab.), ņemot vērā arī biežumu, piemēram, caureja vai šķidrums vēders, vienu, divas vai četras reizes dienā. Biežākās sastopamās blaknes ir šķidrums vēders divas reizes dienā (14 reizes jeb 22,58% no visām blaknēm) un meteorisms (16 reizes jeb 25,81%). Attiecīgi minētās blaknes tika konstatētas 37,84 un 43,24% pacientu.

11. tabula

Blakņu veidi un biežumi

Blanke	Skaitis	Biežums,%, no visām	Biežums starp 36 pacientiem
Neprēcizētas blaknes	1	1,61	2,70
Slikta pašsajūta	3	4,84	8,11
Caureja jeb šķidrums vēders 1x dienā	1	1,61	2,70
Caureja jeb šķidrums vēders 2x dienā	14	22,58	37,84
Caureja jeb šķidrums vēders 4x dienā	7	11,29	18,92
Meteorisms	16	25,81	43,24
Vājums	3	4,84	8,11
Nelabums	3	4,84	8,11
Sāpes vēderā	2	3,23	5,41
Sausa mute	1	1,61	2,70
"Maisiņi" zem acīm	1	1,61	2,70
Atraugas	1	1,61	2,70
Spiedošas sāpes sirds rajonā	1	1,61	2,70
Galvassāpes	2	3,23	5,41
Tirpst kreisā roka	1	1,61	2,70
Dedzināšana	1	1,61	2,70
Galvas reibonis	1	1,61	2,70
Ādas nieze	1	1,61	2,70
Svīšana	1	1,61	2,70
Gripai vai apaukstēšanās līdzīgi simptomi	1	1,61	2,70
	62		



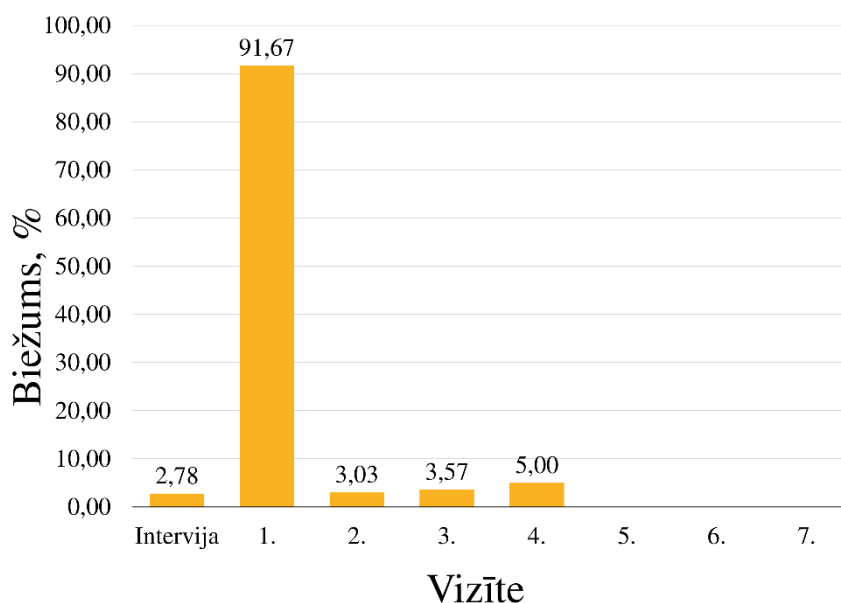
31. attēls. Blakņu veida sadalījums. Stabiņš – biežums, %.

Visas blaknes tika konstatētas pēc Biguanīdu grupas medikamentu lietošanas. Visbiežāk jeb 33 no 37 blaknēm tika konstatētas 1.vizītē (skat. 12.tab.), kad blaknes tika konstatētas 91,67% pacientu. Vienam pacientam blaknes tika konstatētas atkārtoti 1. un 4.vizītē. Vienā gadījumā blaknes jau tika konstatētas intervijas laikā.

12. tabula

Blakņu parādīšanās brīdis (vizīte)

Vizīte	Pacientu skaits ar blaknēm	Biežums,%, grupā	Pacientu skaits, kam bija vizīte	% no visiem
Intervija	1	2,78	36	100,00
1.	33	91,67	36	100,00
2.	1	3,03	33	91,67
3.	1	3,57	28	77,78
4.	1	5,00	20	55,56
5.	0	0,00	14	38,89
6.	0	0,00	9	25,00
7.	0	0,00	3	8,33
Kopā	37			



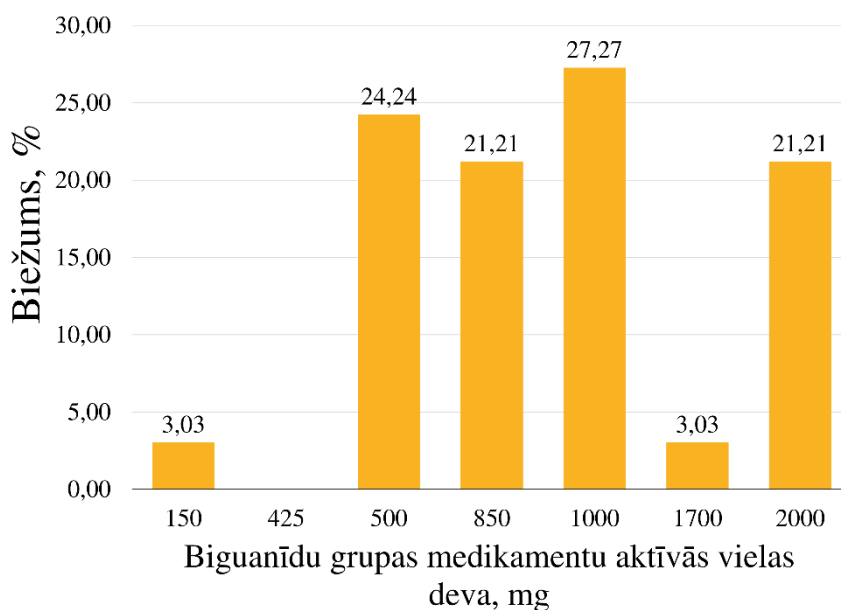
32. attēls. Blakņu parādīšanās vizīte. Stabiņš – biežums, %

Lielākajai daļai jeb 33 pacientiem bija zināmas konkrētas Biguanīdu grupas medikamentu aktīvās vielas deva, mg (skat. 13.tab.). Pēc apkopotajiem datiem ir redzams, ka visbiežāk jeb 9 pacientiem - 27,27% blaknes parādās, ja aktīvās vielas deva ir 1000 mg. Nedaudz mazāk, astoņiem (8 jeb 24,24%) un septiņiem (7 jeb 21,21%) pacientiem, blaknes ir, ja aktīvā viela ir 500 mg, 850 mg un 2000 mg.

13. tabula

Blakņu parādīšanās atkarībā no medikamenta aktīvās vielas devas

Deva, mg	Pacientu skaits ar blaknēm	Biežums, %, grupā
150	1	3,03
425	0	0,00
500	8	24,24
850	7	21,21
1000	9	27,27
1700	1	3,03
2000	7	21,21



33. attēls. Blakņu parādīšanās atkarībā no Biguanīdu grupas medikamentu aktīvās vielas devas, mg

Desmit pacientiem jeb gadījumos (no 37 gadījumiem; 27,02%), blaknēm parādoties, tika lietoti arī citi antidiabētiskie medikamenti.

3.1.6. Papilddiagnozes

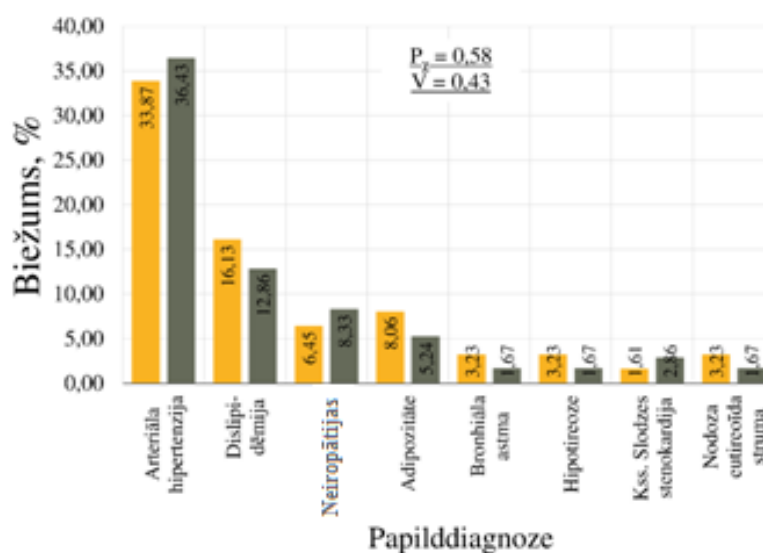
Abās pacientu grupās papildus diabētam tika konstatētas citas slimības. Kopumā ir izdalītas 113 papilddiagnozes.

No visiem pacientiem grupā ar blaknēm deviņiem (9) pacientiem netika konstatētas papilddiagnozes, bet grupā bez blaknēm – 95 pacientiem.

Biežāk sastopamās papildslimības abās pacientu grupās ir vienādas (skat.14.tab.).

Piecas (katrā grupā) biežāk sastopamās papilddiagnozes

Papilddiagnoze	Ir blaknes		Nav blaknes		Statistiskā analīze visām papilddiagnozēm	
	Skaitis	Biežums, %, no visām slimībām	Skaitis	Biežums, %, no visām slimībām	P_{χ}	V_1
Primāra arteriāla hipertenzija	21	33,87	153	36,43	0,58	0,43
Dislipidēmija	10	16,13	54	12,86		
Neiropātijas	4	6,45	35	8,33		
Adipozitāte	5	8,06	22	5,24		
Bronhiāla astma	2	3,23	7	1,67		
Hipotireoze	2	3,23	7	1,67		
KSS. Slodzes stenokardija	1	1,61	12	2,86		
Nodoza eutireoīda struma	2	3,23	7	1,67		



34. attēls. Pacientu iedalījums pēc papilddiagnozes (biežākās 5 katrā grupā) atkarībā no blakņu esamības

3.1.7. Papildmedikamenti

No visiem pacientiem grupā ar blaknēm 31 (81,11%) pacientam bija izrakstīti papildmedikamenti, bet grupā bez blaknēm – 247 (81,25%) pacientiem. Pārējiem pacientiem bija vismaz viens papildmedikaments.

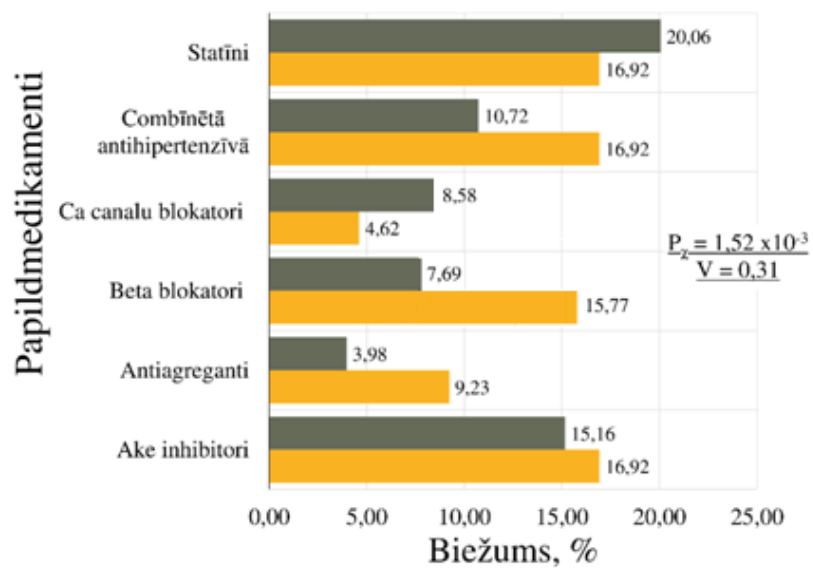
Pacientu grupā ar blaknēm tika konstatēti 43 papildmedikamenti, bet pacientiem bez blaknēm – 200 dažādi medikamenti.

Biežāk sastopamie papildmedikamenti abās pacientu grupās ir līdzīgi (skat. 15.tab.).

15. tabula

Biežāk sastopamie papildmedikamenti

Papilddiagnoze	Ir blaknes		Nav blaknes		Statistiskā analīze visiem papildmedikamentiem	
	Skaits	Biežums, %, no visām slimībām	Skaits	Biežums, %, no visām slimībām	P_{χ}	V_1
Ake inhibitori	11	16,92	99	15,16	1,52 x10 ⁻³	0,31
Antiagreganti	6	9,23	26	3,98		
Beta blokatori	103	15,77	5	7,69		
Ca canalu blokatori	3	4,62	56	8,58		
Combīnētā antihipertensīvā:AKEi un diurētiķi	11	16,92	70	10,72		
Statīni	11	16,92	131	20,06		



35. attēls. Pacientu iedalījums pēc papildmedikamentiem (biežākie 5 katrā grupā) atkarībā no blakņu esamības

3.2. Loģistiskas Regresijas koeficients

16. tabula

Loģistiskas regresijas koeficienta parametri

	Aprēķināts	Standarta klūda	p- vērtība
ĶMI	0.008434	0.03178	0.7907
Dzimums	0.4389	0.4190	0.2948
Vecums	-0.02530	0.01911	0.1856
Vizīšu skaits	0.1163	0.1166	0.3186
Kombinētā antidiabētiskā terapija	-0.3601	0.7061	0.6101
Sulfonilurīnvielas	0.9414	0.4908	0.0551
SGLT-2	-0.2590	0.7037	0.7129
DPP-4 inhibitori	0.9594	0.6103	0.1160
Glinīdi	-1.482	1.095	0.1762
Insulīns	0.8023	0.9683	0.4159
Deva	0.00008086	0.0004118	0.8443
Hba1c	0.02957	0.1040	0.7761
Blakus diagnozes	0.2541	0.1362	0.0621
Papildmedikamenti	-0.2157	0.1173	0.0659

Kodu apzīmējums: 0 “***” 0.001 “**” 0.01 “*” 0.05 “.” 0.1 “ ” 1

17. tabula

Logistiskās regresijas koeficientu parametri ar tendenti uz statistisko ticamību

	Aprēķināts	Standarta klūda	p-vertība
Sulfonilurīnvielas	0.9414	0.4908	0.0551
Blakus diagnozes	0.2541	0.1362	0.0621
Papildmedikamenti	-0.2157	0.1173	0.0659

Dati liecina (skat. 17.tab.), ka „Sulfonilurīnviela” grupas medikamentu lietošana ($0,05 < p < 0,1$), papilddiagnožu skaits, kuras pacientiem tika diagnosticētas, ($0,05 < p < 0,1$) un papildmedikamenti, ko lietoja pacienti ($0,05 < p < 0,1$) – šie trīs mainīgie lielumi palielinās ar tendenci uz blakusparādību rašanos. Pamatojoties uz iegūtajiem koeficientiem, „Sulfonilurīnviela” grupas zāļu patēriņš ir saistīts ar blakusparādību varbūtības palielināšanos. Līdzīgi ir attiecībā uz citu diagnosticētu slimību skaitu: vairāk papildus diagnozes ir saistītas ar blakusparādību varbūtības palielināšanos. No otras puses, papildmedikamentu lietošanas pieaugums ir saistīts ar varbūtību samazināt blakusparādības.

3.3. SNP analīze

Katram SNP ir 3 iespējamie genotipi, apzīmēti ar 0, 1, 2, un attiecīgi divas alēles: biežākā un retākā alēle.

Apskatot alēļu sadali četru (4) SNP gadījumā (skat.18.tab.), ir redzams, ka visos lokusus nav novērojama statistiski nozīmīga atšķirība starp alēļu sadali kontroles un blaknes grupās. Tā kā starp grupām nav statistiski nozīmīgas atšķirības, tad arī OR vērtības nav nozīmīgas.

18. tabula

Alēļu frekvence kontroles un blakņu grupās

Alēles	Kontrole		Blaknes		P_{χ}	OR	CI 95%
	Skaits	Procenti	Skaits	Procenti			
1rs biežākā alēle	368	92,00	34	85,00	0,13	2,03	0,79 – 5,20
1rs retā alēle	32	8,00	6	15,00			
<u>Kopā 1rs</u>	400		40				
2rs biežākā alēle	452	95,76	43	97,73	0,52	0,52	0,07 – 4,02
2rs retā alēle	20	4,24	1	2,27			
<u>Kopā 2rs</u>	472		44				
3rs biežākā alēle	437	92,19	43	97,73	0,18	0,27	0,04 – 2,05
3rs retā alēle	37	7,81	1	2,27			
<u>Kopā 3rs</u>	474		44				

4rs biežākā alēle	292	61,60	26	59,09	0,74	1,11	0,59 – 2,08
4rs retā alēle	182	38,40	18	40,91			
<u>Kopā 4rs</u>	474		44				

Pārbaudot, vai kontroles un blaknes grupas sadalījums ir līdzsvarā jeb vai heterozigotātes iegūtais un sagaidāmais indekss ir līdzīgi (skat. 19 .tab.), var secināt, ka visu četru lokusu gadījumā abas grupas atbilst Hardija-Veinberga vienādojumam, ņemot vērā alēļu sadalījumu.

19. tabula

Heterozigotātes indekss kontroles un blaknes grupās

Lokuss	Kontrole		Blaknes		P_{χ}	
	Iegūtais	Sagaidāmais	Sagaidāmais	Kontrole	Blaknes	
1rs	16,00	14,72	30,00	25,50	0,56	0,80
2rs	8,47	8,12	4,55	4,44	0,88	1,00
3rs	15,61	14,39	4,55	4,44	0,57	1,00
4rs	50,63	47,31	63,64	48,35	0,74	0,52

Trīs SNP gadījumā gan kontroles, gan blakņu grupā tika konstatēti tikai divi no trim genotipiem. Visos trīs gadījumos netika konstatēts retās alēles homozigotai genotips. Attiecīgi arī visos trīs gadījumos biežākais genotips bija biežāks alēles homozigotā forma. Visos trīs lokusus sadale starp kontroles un blaknes grupām nav statistiski nozīmīga ($P_{\chi} > 0,05$).

Ceturrtā SNP gadījumā biežākā genotipa forma abās grupās tika konstatēta heterozigota, kas blakņu grupā tika konstatēta par 13% biežāk. Tomēr atšķirības genotipu sadalē starp kontroli un blaknes grupām nav statistiski nozīmīgas ($P_{\chi} = 0,50$).

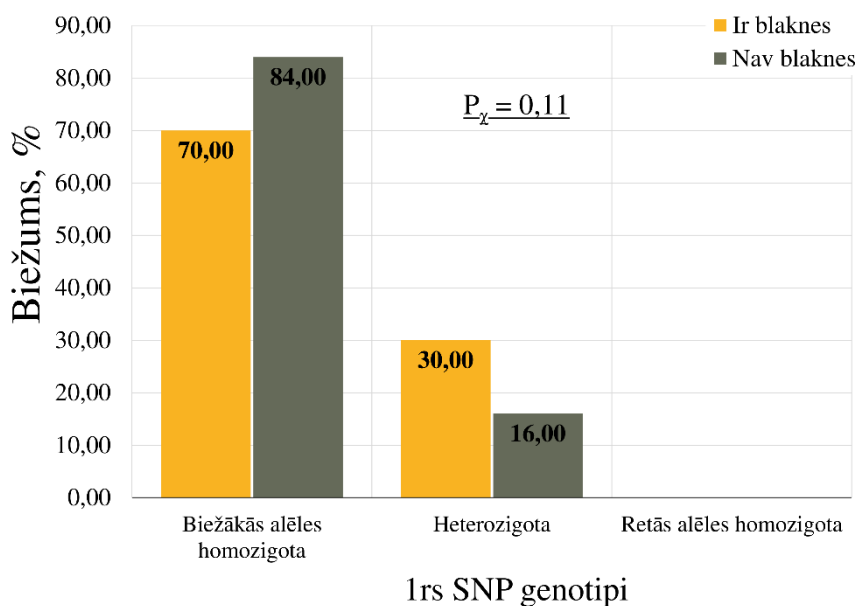
20. tabula

Genotipu frekvence kontroles un blakņu grupās

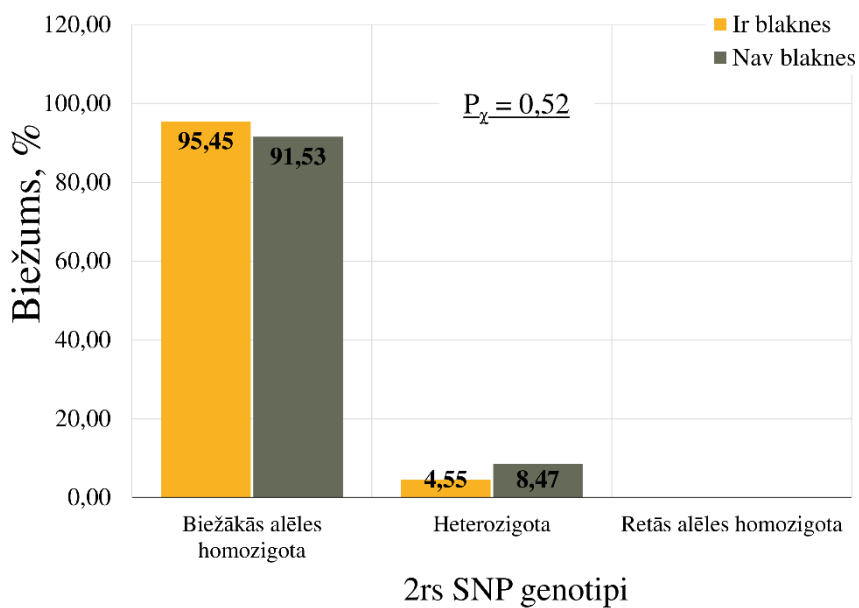
Lokuss (SNP)	Genotips	Kontrole		Blaknes		P_{χ}	OR	OR CI 95%
		Skaits	Procenti	Skaits	Procenti			
1rs	Biežākās alēleshomozigota	168	84,00	14	70,00	0,11	-	-
	Heterozigota	32	16,00	6	30,00		2,25	0,81 – 6,29

	Retās alēleshomozigota	0	0,00	0	0,00		N	N
	<u>Kopā genotipi (paraugi)</u>	200		20				
2rs	Biežākās alēleshomozigota	216	91,53	21	95,45		-	-
	Heterozigota	20	8,47	1	4,55	0,52	0,51	0,07 – 4,03
	Retās alēleshomozigota	0	0,00	0	0,00		N	N
	<u>Kopā genotipi (paraugi)</u>	236		22				
3rs	Biežākās alēleshomozigota	200	84,39	21	95,45		-	-
	Heterozigota	37	15,61	1	4,55	0,16	0,26	0,03 – 1,97
	Retās alēleshomozigota	0	0,00	0	0,00			
	<u>Kopā genotipi (paraugi)</u>	237		22				
4rs	Biežākās alēleshomozigota	86	36,29	6	27,27		-	-
	Heterozigota	120	50,63	14	63,64	0,50	1,67	0,62 – 4,53
	Retās alēleshomozigota	31	13,08	2	9,09		0,92	0,18 – 4,83
	<u>Kopā genotipi (paraugi)</u>	237		22				

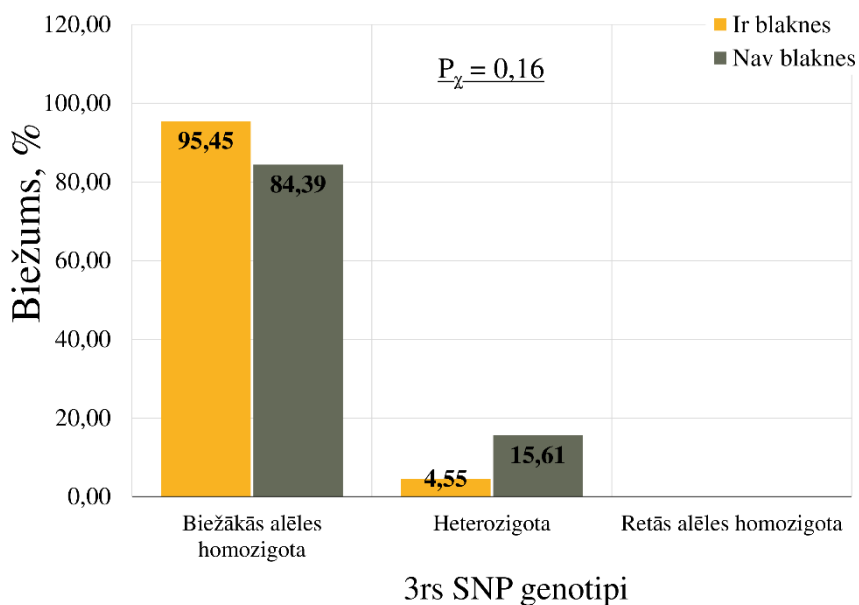
Tātad, var secināt, ka neviens no četriem apskatītajiem SNP nav asociējams ar blakņu parādīšanos.



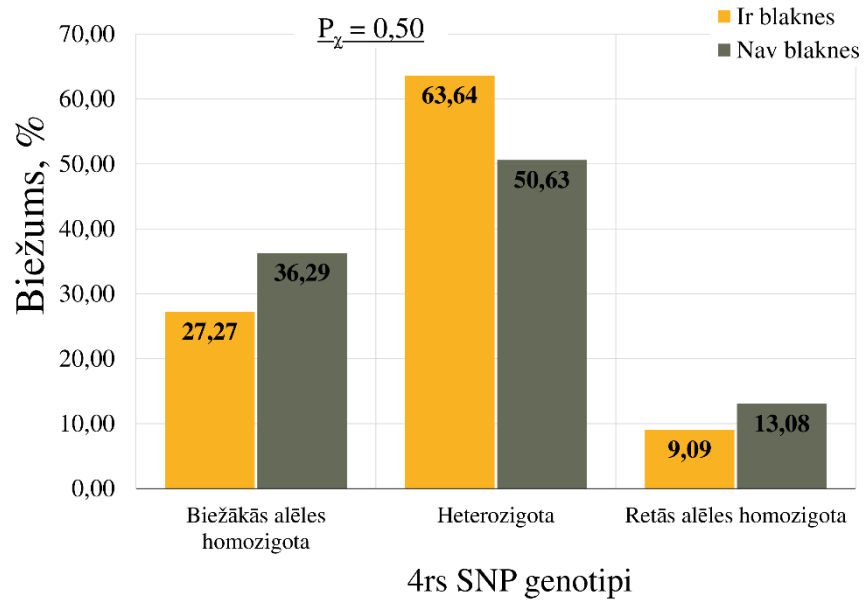
36. attēls. Pacientu iedalījums pēc 1rs SNP genotipa sadales atkarībā no blakņu esamības



37. attēls. Pacientu iedalījums pēc 2rs SNP genotipa sadales atkarībā no blakņu esamības



38. attēls. Pacientu iedalījums pēc 3rs SNP genotipa sadales atkarībā no blakņu esamības



39. attēls. Pacientu iedalījums pēc 4rs SNP genotipa sadales atkarībā no blakņu esamības

4. DISKUSIJA

Veicot laboratorisko datu analīzi, var redzēt, ka ir statistiski nozīmīgs kopējais holesterīna un triglicerīd aradītājs pacientu grupai ar blaknēm un grupai bez blaknēm. Pārējie rādītāji, tādi kā glikoze, C-peptīds, ZBL, ABL, kreatinīns un HB1c, nav statistiski ticami. Veicot statistisko analīzi laboratoriskiem rādītājiem, tika konstatēts, ka tikai pirmajā vizītē bija ņemtas visas nepieciešamas analīzes, bet pārējās vizītēs ne visi rādītāji ir iegūti. No 8 laboratoriskajiem rādītājiem, kurus vajadzēja ņemt katrā vizītē, lai iegūtu precīzākus rezultātus, bija ņemti vidēji tikai 4-3 rādītāji. Līdz ar to laboratorisko analīžu dati bija ņemti no pirmās vizītes, tāpēc nav iespējams objektīvi analizēt un ņemt vērā šos rezultātus. Ja ņemtu vidējo vērtību no katras laboratoriskās analīzes visās vizītēs abās grupās, tad, iespējams, ka rezultātā mēs varētu iegūt vairāk rādītājus, kas varētu būt statistiski ticami.

Apskatot statistiskos datus par vizīšu skaitu (skat. 29.att.), var redzēt, ka kopumā gan pētāmajā grupā, gan kontrolgrupā ir vienāds vizīšu skaits un starp grupām nav statistiski ticamas atšķirības.

Nākamais pētījuma sadalījums ir par blaknēm, no kura var redzēt, ka pārsvarā pacienti pētāmajā grupā anketā atzīmēja, ka viņiem bija novērotas blaknes saistībā ar gastrointersticiālo traktu, tās bija: meteorisms, šķidra vēdera izeja 1-4 reizes dienā, nelabums, vājums, sāpes vēderā. Bija novērots, ka pārsvarā blaknes rodas terapijas sākumā, pirmajā vai otrajā vizītē, un daudziem pacientiem sākotnējā metformīna deva bija 1000 mg/dn. Pētījumā (*Markowicz-Piasecka M et. al. 2017*) ir aprakstīts, ka metformīns uzsūcas no zarnām lēni un nepilnīgi, tāpēc sākotnējās farmakoloģiski aktīvās devas ir salīdzinoši augstas, kas paskaidro, kāpēc ārsti no sākuma nozīmēja lielu devu -1000 mg. Diemžēl ārstēšana ar augstām metformīna devām ir saistīta ar kuņģa-zarnu trakta blakusparādībām, piemēram, sliktu dūšu, vemšanu, caureju, sāpēm, apetītes trūkumu, kas bieži vien ir iemesls, lai terapiju pārtrauktu. Tomēr kopumā metformīns ir labi panesams un pieņemts, ka tas ir vislabākais līdzeklis pret diabētu, jo blakusparādības rodas visbiežāk terapijas sākumā un vairumā gadījumu izzūd spontāni, tāpēc mēs ieteiktu sākt ar metformīna minimālo devu un titrēt to līdz maksimālajai devai, lai izvairītos no blakusparādībām gastrointersticiālajā traktā terapijas sākumā.

Nākamajā pētījuma sadaļā ir aprakstītas papilddiagnozes. Šeit es gribētu pievērst uzmanību biežāk diagnosticētajām slimībām, jo papilddiagnozes ir cieši saistītas ar papildus lietotajiem medikamentiem, ko lietoja pacienti, sakarā ar savām papildus slimībām. Apskatot attēlu par papilddiagnozēm, (skat. 34.att.), var redzēt, ka abās grupās pacienti pārsvarā slimo ar primāro

arteriālo hipertensiju, bet, tālāk analizējot, kādus medikamentus pacienti lieto pret primāro arteriālo hipertensiju, var redzēt (skat. 35.att.), ka pētāmā grupa lietoja Beta -blokatorus 2 reizes vairāk, nekā kontrolgrupa, kuri ietekmē metformīna nepanesību. Pētījumā (*PakkirMaideen NM et 2017*) ir aprakstītas medikamentu grupas, kas var ietekmēt metformīna intoleranci, un viena no medikamentu grupām ir Beta blokatori. Citā pētījumā (*Stage TB et al. 2015*) arī ir aprakstītas tās pašas medikamentu grupas, it īpaši Beta-blokatori, kas arī darbojas kā metformīna inhibitori, kas vēlreiz apstiprina mūsu darba hipotēzi.

Lai redzētu, ka visi rādītāji, kas līdz šim bija aprakstīti, izņemot ģenētisko SNP analīzi, var ietekmēt metformīna intolerances varbūtību, bija speciāli izrēķināts loģistiskās regresijas koeficients. Rezultātā, tika noskaidrots, ka papilddiagnozes un papildus slimības ietekmē metformīna intoleranci ar P-vertību vairāk par 0,005, kas vēlreiz apstiprina darba hipotēzi par metformīna medikamentoziem inhibitoriem, bet papildus tika atklāts, ka arī Sulfonilūrinvielas preparāti pēc izrēķinātās loģistiskās regresijas koeficienta P-vērtības vairāk par 0,005 arī ietekmē metformīna intoleranci. Tāds atklājums bija pārsteidzošs, jo dati par Sulfonilūrinvielas preparātiem, kuri varētu darboties kā metformīna inhibitori, nekur nav publicēti, savukārt ir pētījumi, ka sulfonilūrinviela kopā ar metformīnu ļoti efektīvi samazina organismā glikozes līmeni. Tāpēc, lai apstiprinātu šo rezultātu, ka sulfonilūrinviela varētu darboties, kā metformīna inhibitors, es ieteiktu veikt turpmākus pētījumus, lai uzzinātu, vai ir iespējama tāda parādība.

Meklējot, kādi faktori vēl varietekmēt metformīna intoleranci, tika konstatēts, ka liela nozīme ir metformīna veidam. Metformīns XR labāk ietekmē gastrointersticinālo traktu nekā metformīns DR, kas ievērojami samazina caureju un sliktu dūšu (*Fujita Y et. 2017*). Diemžēl mūsu pētījumā nebija atzīmēts, kāds metformīna veids bija piedāvāts pacientam. Redzot, ka ir būtiski zināt, kādu metformīna veidu pacients lieto, jo atkarībā no preparāta veida var konstatēt, vai pacientam rodas blaknes no viņām neatbilstošas formas, kuru nepieciešams mainīt, vai tomēr ir pavisam citi iemesli, no kuriem pacientam rodas blaknes, es ieteiktu turpmāk veikt pētījumus, kuros obligāti būtu atzīmēts metformīna veids.

Kā iepriekš tika noskaidrots, blakus parādības pārsvarā rodas no papildus slimībām un papilddiagnozēm, kā arī no sākuma, pielietojot lielu metformīna devu (1000 mg), lai ātrāk un efektīvāk varētu sasniegt glikozi pazeminošu efektu. Bet ir gadījumi, kad pacients nelieto citus papildus medikamentus, un metformīna sākotnēja deva bija (500 mg), bet blaknes turpinājās, tas var liecināt jau par ģenētisko mutāciju. Pētījumā (*Dujic T et al. 2016*) ir aprakstīts, ka smaga metformīna nepanesība ir tieši saistīta ar OCT1 transportproteīnu

mutāciju. Šādos gadījumos ir vērts ņemt analīzes, lai meklētu homozigotisko OCT1 mutāciju, kas turpmāk palīdzēs šiem pacientiem pielāgot individuālo terapiju.

Šajā pētījumā bija veikta ģenētiskā analīze un bija konstatēts, ka ne visiem pacientiem kontrolgrupā un pētāmajā grupā bija paņemti analīzes paraugi uz ģenētisko transportproteīnu mutāciju, tāpēc es varu secināt, ka tas varēja ietekmēt to, ka neizdevās iegūt statistiski ticamus rezultātus. Pētījumā (*Dawed AY et al. 2019*), kurā pacientu skaits bija vairāk par 1000 cilvēku, bija atklāts, ka OCT1 transport receptoru mutācijām ir liela ietekme uz metformīna nepanesību, tas nozīmē, ka obligāti jāturpina pētījums un no visiem pacientiem jāņem analīzes uz ģenētisko mutāciju.

Pētījumā (*Markowicz-Piasecka M et. al. 2017*) ir ļoti detalizēti aprakstīti OCT 1 un OCT 3 transportproteīni, pētījumā (*Shu et.al 2008.*) ir pierādīts, ka tikai homozigotiskas OCT-1 transportproteīnu mutācijas slikti pārvada metformīnu, veicot medikamenta koncentrācijas palielināšanu, no kuras rodas gastrointersticiālas blakus pārādības. Citā pētījumā (*Markowicz-Piasecka M et al. 2017*) bija aprakstīts, ka tādi receptori kā MATE arī var izraisīt blakusparādības, kā arī izraisīt laktātacidozi, ja ir homozigotiska MATE transportproteīnu mutācija. Vēl viens skaidrojums par transportproteīnu mutācijām ir enterocītu OCT1 bojājums, kas izpaužas kā palielināta metformīna koncentrācija enterocītos, kas izraisa metformīna ilgstošu izdalīšanos asinīs, no tās rodas kuņģa-zarnu trakta blakusparādības. (*Tarasova L et. al. 2012*).

Analizējot šī pētījuma rezultātus, jāņem vērā, ka visi pieraksti bija veikti papīra anketās, manuāli un tādēļ daudzus pierakstus, kurus fiksēja ārsti katrā vizītē, dažreiz nebija iespējams pareizi atšifrēt, nesaprotama rokraksta dēļ, līdz ar to daudzi dati nebija pierakstīti, kā rezultātā daudzi parametri nebija statistiski ticami. Ļoti svarīgi atzīmēt, ka ne visiem pacientiem bija vienāds pētījuma ilgums, ne visiem pacientiem bija veiktas visas laboratoriskās analīzes. Turpmāk ārstiem, veicot pierakstus, obligāti jāpiefiksē, kādu metformīna veidu ir lietojis patients, jo, kā mēs redzam, metformīns XR labāk ietekmē gastrointersticiālo traktu nekā, metformīns DR. Anketas bija izstrādātas 2010. gadā, tajā laikā lietoja nedaudz citus preparātus, tāpēc es ieteiktu obligāti atjaunot medikamentu uzskaitījumu anketās, jo ārsti joprojām aizpilda anketas ar novecojušiem preparātiem, un aizvietot tos ar mūsdienu preparātiem, kurus lieto jau 2019.gadā. Lai apskatītu visus faktorus, es ieteiktu vēl ņemt analīzes zarnu mikrobiomu analizēšanai metformīna lietošanas laikā, jo pētījumā (*Bryrup T et. el. 2019*) ir atklāts, ka metformīns maina cilvēka mikrobiota sastāvu, kas var veicināt kuņģa zarna trakta traucējumus, tāpēc ir svarīgi arī ņemt vērā šīs zināšanas.

Pētījums par metformīnu intolerances patoģenēzi ir ļoti svarīgs un ļoti aktuāls, jo katru gadu būtiski pieaug pacientu skaits ar 2. tipa cukura diabētu un, izvēloties ārstēšanu pēc mūsdienīgām vadlīnijām, visur ir rekomendēts lietot tikai metformīnu kā galveno antidiabētisko preparātu. Cukura diabēta pacientu var satikt jebkuras specialitātes ārsts, tāpēc visiem ārstiem ir ļoti svarīgi zināt, kā ārstēt, kā kombinēt preparātus, lai izvairītos no blakņu rašanās, un ko nepieciešams zināt par pacientu pirms terapijas sākšanas. Pētījums vēlreiz apstiprina to, ka pirms antidiabētiskās terapijas sastādīšanas, ir ļoti svarīgi pievērst uzmanību, kādas ir blakus slimības un kādus papildus medikamentus pacients lieto.

5. SECINĀJUMI

1. Blakus parādību esamība nav atkarīga no pacientu dzimuma, vecuma, svara, auguma, KMI, vidukļa apkārtmēra, systoliska un diastoliska asinsspiediena, metformīna devas un titrēšanas shēmas, citām blakusslimībām, vizīšu skaita pētījumā.
2. Tika atrasta statistiski nozīmīga saistība starp analizētajiem laboratoriskajiem lielumiem, kur pacientiem ar metformīna blakusparādībām, holesterīna un triglicerīdu koncentrācija bija augstāka, nekā kontrolgrupā, bet abos gadījumos saistība starp grupu un datiem jeb η ir ļoti vāja ($\eta < 0,20$).
3. Tika secināts, ka pētāmā grupa lietoja divas reizes vairāk papildmedikamenta – Beta adreno blokatorus, nekā kontrolgrupa, kuri darbojas kā metformīna inhibītri.
4. Veicot loģistiskās regresijas analīzi, tika secināts, ka „sulfonilurīnvielas” grupas antidiabētisko medikamentu lietošana, skaits papilddiagnožu, kas pacientiem tika diagnosticēti, un papildmedikamenti, ko lietoja pacienti, palielināja blakusparādību rašanās iespējamību.
5. Neviens no četriem apskatītajiem gēniem: divi OCT-1, OCT-2 un MATE-1, nav asociējams ar blakņu parādīšanos.

PATEICĪBAS

Gribu izteikt lielu pateicību darba vadītājai *dr.med* Jelizavetai Sokolovskai, ka piedāvāja iespēju piedalīties „OPTIMED” prospektīvā pētījumā un rakstīt savu diplomdarbu par tēmu „Metformīna intolerances patoģenēze”, kas ir šodien ļoti aktuāla tēma. Ļoti pateicos par sniegtām konsultācijām, lielo atsaucību un atbalstu.

Es pateicos Latvijas Biomedicīnas studiju centram un Valsts iedzīvotāju genoma datubāzei par infrastruktūras, paraugu un datu izmantošanu.

Ļoti pateicos pētniecei *MSc.biol.* Lindai Zaharenko, kura strādā Latvijas Biomedicīnas pētījumu un studiju centrā, par konsultācijām, atsaucību un atbalstu.

IZMANTOTĀ LITERATŪRA UN AVOTI

1. **Una Gailiņa, Prof. Ilze Konrāde, Kristīne Geldnere, Inga Balcere, Dace Teterovska, Dr. med. Iveta Dzīvīte-Krišāne, Ingvars Rasa, Dr. med. Kristīne Ducena, Prof. Aivars Lejnieks, Prof. Valdis Pīrāgs.** 2. TIPA CUKURA DIABĒTA ĀRSTĒŠANAS KLĪNISKĀS REKOMENDĀCIJAS. Rīga. Latvijas Endokrinologu asociācija.2016: 8-9p
2. **Kumar, Vinay, 1944-, Abbas, Abul K, Fausto, Nelson, Robbins, Stanley L (Stanley Leonard)1915-2003, Cotran, Ramzi S,** Pathologic basis of disease 7th ed. United States, Philadelphia 2005: 913-926 lpp.
3. **Dr. med. Ilze Konrāde, Dr. med. Ivars Tolmanis, Dr. Ieva Tolmane, profesors Jāzeps Keišs, profesore Baiba Rozentāle, Profesors Ardis Platkājis.** Klīniskā medicīna 2, Rīga, Medicīnas apgāds: 2010. 225-239 lpp.
4. **David S. Strayer, Emanuel Rubin, Raphael Rubin.** Rubin's pathology clinicopathologic foundations of medicine 6th ed,LWW; Sixth, North American edition 1988: 1089-1095 lpp.
5. **B.M. FRIER, A.S. TRUSELL, J.SHEPHERD, A.DE LOOY, R.JUNG.** Diabetes mellitus, and nutritional and metabolic disorder 7th ed. 472-505 lpp
6. **Yanling Wu, Yanping Ding, Yoshimasa Tanaka and Wen Zhang.** Risk Factors Contributing to Type 2 Diabetes and Recent Advances in the Treatment and Prevention. Int. J. Med. Sci. 2014, Vol. 11
7. **Romesh Khardori, MD, PhD, FACP; Chief Editor: George T Griffing, MD.**Type 2 Diabetes Mellitus. Apr 03, 2019
8. **Hui-Xuan Wu, Jun Tang, Long Li, Shi-Ping Liu, Zhi-Guang Zhou, Jian-Xing Yang, De-Wen Yan and Hou-De Zhou.** Body mass index and C-peptide are

important for the promptly differential diagnosis of maturity-onset diabetes from familial type 2 diabetes in outpatient clinic. *Endocrine Journal*. Doi 2019.

9. **Keren Jia, Yingcheng Wu, Jingyi Ju, Liyang Wang, Lili Shi, Huiqun Wu, Kui Jiang, Jiancheng Dong.**The identification of gene signature and critical pathway associated with childhood-onset type 2 diabetes. *PeerJ*. 2019 Feb 6
10. **Stuart H. Ralston & Ian Penman & Mark Strachan & Richard Hobson .** Davidson's Principles and Practice of Medicine 18th Edition. 1999.
11. **Kaiser Permanente Washington (KPWA).**Type 2 Diabetes Screening and Treatment Guideline. May 2017
12. **Naina Mohamed Pakkir Maideen, Abdurazak Jumale, Raj Kapoor Balasubramaniam.** Drug Interactions of Metformin Involving Drug Transporter Proteins. *Adv Pharm Bull*, 2017, 7(4), 501-505 doi: 10.15171/apb.2017.062
13. **Magdalena Markowicz-Piasecka, Kristiina M. Huttunen, Łukasz Mateusiak , Elżbieta Mikiciuk-Olasik and Joanna Sikora.** Is Metformin a Perfect Drug? Updates in Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *Current Pharmaceutical Design*, 2017, 23, 2532-2550
14. **Prabhu RA et al. Int Urol Nephrol.** Lactic acidosis due to metformin in type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease stage 3-5: is it significant? (2019)
15. **Tanja Dujic, Kaixin Zhou, Louise A Donnelly, Roger Tavendale, Colin NA Palmer , Ewan R Pearson.** Association of Organic Cation Transporter 1 with Intolerance to Metformin in Type 2 Diabetes: A GoDARTS Study. 2014. *Diabetes*, 64(5), 1786–1793. doi:10.2337/db14-1388
16. **Linda Tarasovaa , Ineta Kalninaa , Kristine Geldnereb,c, Alda Bumbureb , Rota Ritenbergab , Liene Nikitina-Zakea , Davids Fridmanisa , Iveta Vaivadea, Valdis**

- Piragsb,c and Janis Klovins.** Association of genetic variation in the organic cation transporters OCT1, OCT2 and multidrug and toxin extrusion 1 transporter protein genes with the gastrointestinal side effects and lower BMI in metformin-treated type 2 diabetes patients. 2012. *Pharmacogenetics and Genomics*, 22(9), 659–666. doi:10.1097/fpc.0b013e3283561666
17. **Arhipova I., Bāliņa S. Statistika ekonomikā un biznesā.** Risinājumi ar SPSS un MS Excel. 2. izdevums. Rīga: Datorzinību centrs. 2006: 364 lpp.
18. **Yoshihito Fujita& Nobuya Inagaki.** Metformin: New Preparations and Nonglycemic Benefits . *Curr Diab Rep* (2017) 17: 5 DOI 10.1007/s11892-017-0829-8
19. **Thomas Bryrup & Cæcilie W. Thomsen & Timo Kern & Kristine H. Allin& Ivan Brandslund & Niklas R. Jørgensen & Henrik Vestergaard& Torben Hansen & Tue H. Hansen & Oluf Pedersen& Trine Nielsen.** Metformin-induced changes of the gut microbiota in healthy young men: results of a non-blinded, one-armed intervention study. *Diabetologia*. 2019 Mar 23. doi: 10.1007/s00125-019-4848-7
20. **Tore Bjerregaard Stage, Kim Brøsen, Mette Marie Hougaard Christensen.** A Comprehensive Review of Drug–Drug Interactions with Metformin. *Clin Pharmacokinet* DOI 10.1007/s40262-015-0270-6. Switzerland 2015
21. **Adem Y. Dawed, Kaixin Zhou, Nienke van Leeuwen, Anubha Mahajan, Neil Robertson, Robert Koivula, Petra J.M. Elders, Simone P. Rauh, Angus G. Jones, Reinhard W. Holl, Julia C. Stingl, Paul W. Franks, Mark I. McCarthy, Leen ‘t Hart, and Ewan R. Pearson, for the IMI DIRECT Consortium.** Variation in the Plasma Membrane Monoamine Transporter (PMAT, Encoded inSLC29A4) and Organic Cation Transporter 1 (OCT1, Encoded in SLC22A1) and Gastrointestinal Intolerance to Metformin in Type 2 Diabetes: An IMI DIRECT Study.

22. **T. Dujic, A. Causevic, T. Bego , M. Malenica , Z. Velija-Asimi , E. R. Pearson and S. Semiz.** Organic cation transporter 1 variants and gastrointestinal side effects of metformin in patients with Type 2 diabetes.
23. **Ryuichi Ohgaki, Ling Wei, Kazunori Yamada, Taiki Hara, Chiaki Kuriyama, Suguru Okuda, Kiichiro Ueta, Masaharu Shiotani, Shushi Nagamori and Yoshikatsu Kanai.** Interaction of the Sodium/Glucose Cotransporter (SGLT) 2 Inhibitor Canagliflozin with SGLT1 and SGLT2: Inhibition Kinetics, Sidedness of Action, and Transporter-Associated Incorporation Accounting for its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Features. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* July 2016, 358 (1) 94-102; DOI:
24. **Rovite V, Wolff-Sagi Y, Zaharenko L, Nikitina-Zake L, Grens E, Klovins J.** Genome Database of the Latvian Population (LGDB): Design, Goals, and Primary Results. *J Epidemiol.* 2018
25. **Shu Y, Brown C, Castro RA, et al.** Effect of genetic variation in the organic cation transporter 1, OCT1, on metformin pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 83: 273-80.
26. **Kimura N, Masuda S, Katsura T, Inui KI.** Transport of guanidine compounds by human organic cation transporters, hOCT1 and hOCT2. *Biochem Pharm* 2009; 77: 1429-36.
27. **Sally M. Marshall.** 60 years of metformin use: a glance at the past and a look to the future. *Diabetologia. Journal of the European Association for the Study of Diabetes.* September 2017.
28. **Øyvind Hammer, David A. T. Harper, Paul D. Ryan.** PAST: PALEONTOLOGICAL STATISTICS SOFTWARE PACKAGE FOR EDUCATION AND DATA ANALYSIS. Paleontological Museum, University of Oslo, Sars gate1, 0562 Oslo, Norway, Geological Museum, Øster Voldgade 5-7, University of Copenhagen, DK-1350 Copenhagen K, Denmark, Department of Geology, National University of Ireland, Galway, Ireland. *Palaeontological Association*, 22 June 2001

29. **Zhou M, Xia L, Wang J.** Metformin transport by a newly cloned proton stimulated organic cation transporter (plasma membrane monoamine transporter) expressed in human intestine. *Drug Metab Dispos* 2007; 35: 1956-62.
30. **McCreight LJ, Bailey CJ, Pearson ER.** *Diabetologia*. Metformin and the gastrointestinal tract. (2016)
31. **Stuermer EK, Besser M, Terberger N, Koester V, Bachmann HS, Severing AL.** Side effects of frequently used oral antidiabetics on wound healing in vitro. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2019
32. **Graham Rena, D. Grahame Hardie, and Ewan R. Pearson'** The mechanisms of action of metformin, *Diabetologia*. 2017; 60(9): 1577–1585.
Pieejams: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5552828/>[25.02.2019])
33. Slimību profilakses un kontroles centrs. Statistikas dati par pacientu skaitu sadalījumā pa reģioniem, vecuma grupām, dzimuma, cukura diabēta tipa, terapijas veida, diabēta komplikācijām, klīnisko izmeklējumu rezultātiem no 2012. gada līdz 2017. gadam
34. Gremošanas bioķīmija, holesterīna metabolisms un Hormonu darbības mehānismi. LUMF materiāli. Medicīnas bioķīmija Medi2060
35. Endocrine - Pancreas Development
Pieejams: https://embryology.med.unsw.edu.au/embryology/index.php/Endocrine_-_Pancreas_Development [11.02.2019]
36. Metformin: uses, action, dosage, side effect and brand information
Pieejams: <https://www.netdoctor.co.uk/medicines/diabetic/a26612/metformin-uses-and-action/> [14.02.2019]
37. Side Effects of Metformin: What You Should Know
Pieejams: <https://www.healthline.com/health/diabetes/metformin-side-effects> [19.02.19]

38. Regresijas analīze

Pieejams: https://bookdown.org/delferts/PBB_gramata/regresijas-analize.html [28.02.2019]

39. Multinominālā loģistiskā regresija

Pieejams: http://www.datuapstrade.lv/lat/spss/section_16/5/ [5.03.2019]

40. Zinātniski Praktiskā Medical Journal

Pieejams: <https://lv.the-health-site.com/metformin-1395> [14.03.2019]

41. OCT1 - Transporters - Solvo Biotechnology

Pieejams: <https://www.solvobiotech.com/transporters/oct1> [20.03.2019]

42. Insulin Receptor anatomy

Pieejams: <https://edu.glogster.com/glog/insulin-receptor-9032/20uhj1vtgps?=glogpedia-source> [14.02.2019]

43. Role of clusters in insulin-regulated GLUT4 trafficking in adipose cells: A new paradigm? 2010.

Pieejams: <http://www.ijbs.com/v06p0716.htm> [14.02.2019]

44. Type 2 Diabetes Screening and Treatment Guideline, 2017.

Pieejams: <https://wa.kaiserpermanente.org/static/pdf/public/guidelines/diabetes2.pdf> [18.02.2019])

PIELIKUMS

DOKUMENTĀRĀ LAPA

Diplomdarbs „**METFORMĪNA INTOLERANCES PATOĢENĒZE**” izstrādāts LU Medicīnas fakultātē.

Ar savu parakstu apliecinu, ka pētījums veikts patstāvīgi, izmantoti tikai tajā norādītie informācijas avoti un iesniegtā darba elektroniskā kopija atbilst izdrukai.

Autors: **Jana Masloša** _____

(vārds, uzvārds)

(paraksts)

(datums)

Rekomendēju/nerekomendēju darbu aizstāvēšanai

Vadītājs: **Dr. med. Jelizaveta Sokolovska** _____

(amats, vārds, uzvārds, grāds)

(paraksts)

(datums)

Recenzents: _____

(amats, vārds, uzvārds, grāds)

(paraksts)

(datums)

Darbs iesniegts LU Medicīnas fakultātē _____

(datums)

Vecākā lietvede Juta Bārtule _____

(paraksts)

Diplomdarbs aizstāvēts II līmeņa profesionālās augstākās izglītības studiju programmas „Ārstniecība” Valsts pārbaudījumu komisijas sēdē _____ 2019., prot. Nr. _____.

Komisijas sekretāre: _____

(amats, vārds, uzvārds, grāds)

(paraksts)