

LATVIJAS UNIVERSITĀTE  
MEDICĪNAS FAKULTĀTE  
ĀRSTNIECĪBAS PROGRAMMA  
IEKŠĶĪGO SLIMĪBU KATEDRA  
PERSONALIZĒTĀS MEDICĪNAS LABORATORIJA

**SLĀPEKĻA OKSĪDA METABOLISMA ĪPATNĪBAS FIZISKI  
AKTĪVIEM 1. TIPA CUKURA DIABĒTA PACIENTIEM  
DIPLOMDARBS**

Darba autors:

Rihards Mallons

Studenta apliecības nr.: rm11032

Darba vadītājs:

Prof. Valdis Pīrāgs

Darba konsultants:

Dr. med. Jeļizaveta Sokolovska

Rīga, 2017

# SATURA RĀDĪTĀJS

KOPSAVILKUMS .....	3
SUMMARY .....	4
APZĪMEJUMU SARAKSTS .....	5
IEVADS .....	7
1. LITERATŪRAS APSKATS .....	10
1.1. 1. tipa cukura diabēta epidemioloģija .....	10
1.2. 1. tipa cukura diabēta etioloģija un patoģenēze .....	11
1.3. 1. tipa cukura diabēta klīniskā aina .....	14
1.4. 1. tipa cukura diabētā vēlīnās komplikācijas .....	15
1.5. 1. tipa cukura diabēta diagnostika .....	17
1.6. 1. tipa cukura diabēta ārstēšana .....	18
1.7. Slāpekļa oksīda un to metabolītu loma 1. tipa cukura diabēta patoģenēzē .....	19
1.8. Fizisko aktivitāšu nozīme 1. tipa cukura diabēta attīstībā un norisē .....	22
1.9. Fizisko aktivitāšu ietekme attiecībā uz glikozes homeostāzi 1. tipa cukura diabēta pacienti .....	23
1.10. Fizisko aktivitāšu, slāpekļa oksīda un to metabolītu savstarpējā saistība .....	25
2. MATERIĀLI UN METODES .....	27
2.1. Pētījuma norise .....	27
2.1. Pētījuma nepieciešamo datu ieguve .....	28
2.2. Datu statistiskā apstrāde .....	30
3. REZULTĀTI .....	31
3.1. Pētījuma grupu raksturojums .....	31
3.2. NO asinīs un NO <sub>2</sub> -/NO <sub>3</sub> - serumā/ urīnā līmeņi pētījuma dalībnieku grupās .....	34
3.3. Pētījuma dalībnieku raksturojums atkarībā no fizisko aktivitāšu ietekmes .....	36
3.4. Iegūto mērījumu saistība ar 1. tipa cukura diabēta tieši vai netieši saistītiem rādītājiem .....	37
DISKUSIJA .....	44
SECINĀJUMI .....	48
PATEICĪBAS .....	49
LITERATŪRAS SARAKSTS .....	50
PIELIKUMI .....	55

## KOPSAVILKUMS

1. tipa cukura diabēta (1TCD) pacientiem fiziskas aktivitātes (FA) ir spējīgas uzlabot endotēlija funkciju, uzlabojot slāpekļa oksīda (NO) metabolismu un bioaktivitāti. Darba mērķis bija izvērtēt un salīdzināt NO un tā metabolītu līmeņus serumā un urīnā starp fiziski aktīviem un neaktīviem 1TCD pacientiem, kā arī spriest par iegūto rezultātu saistību ar cukura diabēta (CD) vēlīnajām komplikācijām.

**Metodes:** Pētījumā tika iesaistīti 295 dalībnieki ar diagnosticētu 1TCD un 70 dalībnieki bez glikozes tolerances traucējumiem. Dalībnieku FA noteikta aizpildot brīvā laika fiziskās aktivitātes (BLFA) anketas, kurās piedāvāta 21 dažāda aktivitāte, pie kuras pacientiem bija jānorāda biežums (reizes mēnesī), katras epizodes ilgums un intensitāte (0-3), kas tika veiktas pēdējā gada laikā. NO radikāļu koncentrācija asinīs noteikta izmantojot elektronparamagnētisko spektrometriju. NO<sub>2</sub>-/ NO<sub>3</sub>- koncentrācijas serumā un urīna noteiktas spektrofotometriski.

**Rezultāti:** Statistiski ticama atšķirība bija starp NO asinīs ( $26,13 \pm 7,01$  1TCD grupā/ $22,68 \pm 3,48$  kontroles grupā;  $p < 0,001$ ) un seruma NO<sub>2</sub>-/NO<sub>3</sub>- ( $33,58 \pm 24,99$  1TCD grupā/ $46,35 \pm 41,72$  kontroles grupā;  $p = 0,002$ ). Atkarībā no kopējā BLFA daudzuma, slodzes intensitātes un BLFA veikšanas biežuma netika novērotas statistiski ticamas atšķirības starp NO asinīs, seruma un urīna NO<sub>2</sub>-/NO<sub>3</sub>- līmeņiem 1TCD grupā, bet kontroles grupā tika statistiska ticamība bija starp NO līmeņiem asinīs ( $p = 0,031$ ) atkarībā no kopējā BLFA daudzuma. Pieaugot slodzes intensitātei, tika iegūta nozīmīgāka korelācija starp seruma  $\lg[\text{NO}_2\text{-}/\text{NO}_3\text{-}]$  un urīna  $\lg[\text{NO}_2\text{-}/\text{NO}_3\text{-}]$  līmeņiem (dalībniekiem, kas veikuši FA ar vieglu intensitāti-  $\text{PKK} = 0,483$ ,  $p < 0,001$ , dalībniekiem, kas veikuši FA ar vidēju intensitāti-  $\text{PKK} = 0,527$ ,  $p < 0,001$ , dalībniekiem, kas veikuši FA ar augstu intensitāti-  $\text{PKK} = 0,628$ ,  $p < 0,001$ ).

**Secinājumi:** 1TCD pacientiem fizisko aktivitāšu intensitātei ir nozīme seruma un urīna NO metabolītu paaugstinājumam, kā arī nieru funkcijas uzlabošanai.

Atslēgas vārdi: 1. tipa cukura diabēts, fiziskās aktivitātes, slāpekļa oksīds, nitrīdioni, nitrātijoni.

## SUMMARY

Physical activities may improve endothelial function in diabetes mellitus type 1 (DMT1) patients with an improvement in NO metabolism and NO bioactivity. The goal of this study was to compare the levels of NO and its metabolites between physically active and physically inactive type 1 diabetes patients, and to discuss about the significance of these results in association with diabetes complications.

**Methods:** This study included 295 patients with DMT1 and 70 healthy controls. Participants leisure time physical activities (LTPA), its intensity and frequency were assessed using a previously validated self-reported questionnaire. NO radical production in blood was evaluated using the electron paramagnetic resonance method. NO<sub>2</sub><sup>-</sup>/NO<sub>3</sub><sup>-</sup> in serum and urine were determined spectrophotometrically.

**Results:** There was statistically significant difference between NO in blood ( $26,13 \pm 7,01$  DMT1 patients/  $22,68 \pm 3,48$  healthy controls;  $p < 0,001$ ) and NO<sub>2</sub><sup>-</sup>/NO<sub>3</sub><sup>-</sup> in serum ( $33,58 \pm 24,99$  DMT1 patients/  $46,35 \pm 41,72$  healthy controls;  $p = 0,002$ ). Depending on total LTPA, intensity and frequency there was no statistical significance between NO levels in blood, NO<sub>2</sub><sup>-</sup>/NO<sub>3</sub><sup>-</sup> in serum/ urine in patients with DMT1, but in healthy controls there was a statistical significance between NO levels in blood depending on total LTPA. A statistically significant correlation was between lg[NO<sub>2</sub><sup>-</sup>/NO<sub>3</sub><sup>-</sup>] in serum and urine depending on LTPA intensity- higher intensity, better correlation (low intensity-  $PKK = 0,483$ ,  $p < 0,001$ ; moderate intensity-  $PKK = 0,527$ ,  $p < 0,001$ ; high intensity-  $PKK = 0,628$ ,  $p < 0,001$ ).

**Conclusions:** In DMT1 patients LTPA intensity was associated with better NO metabolism and renal function.

Keywords: diabetes mellitus type 1, physical activities, nitric oxide, nitrite, nitrate.

## APZĪMEJUMU SARAKSTS

1TCD- 1. tipa cukura diabēts

2TCD- 2. tipa cukura diabēts

AH- arteriālā hiperensija

ABL- augsta blīvuma lipoproteīni

ACR- *albumin/ creatinine ratio* (albumīna- kreatinīna attiecība)

BLFA- brīvā laika fiziskās aktivitātes

CD- cukura diabēts

DCCT- *Diabetes Control and Complications Trial* (Diabēta Kontroles un Komplikāciju pētījums)

DKA- diabētiskā ketoacidoze

eGDR- *estimated glucose disposal rate* (aprēķinātais glikozes absorbcijas līmenis)

ED- endotēlija disfunkcija

eNOS- *endothelial nitric oxide synthase* (endoteliālā slāpekļa oksīda sintāze)

FA- fiziskās aktivitātes

GAD65- *glutamic acid decarboxylase- 65* (glutamīnskābes dekarboksilāze- 65)

GFĀ- glomeruļu filtrācijas ātrums

HbA1c- glikozētais hemoglobīns

HLA- *human leukocyte antigen* (cilvēka leikocītu antigēns)

iNOS- *inducible nitric oxide synthase* (inducējamā slāpekļa oksīda sintāze)

IA2- *tyrosine phosphatase- related islet antigen- 2* (tirozīnfosfatāzes saliņu antigēns- 2)

IFN- *interferon* (interferons)

IL-2- *interleukin- 1* (interleikīns- 2)

IL2RA- *interleukin- 2 receptor alpha* (interleikīna- 2 alfa receptors)

IL2RB- *interleukin- 2 receptor beta* (interleikīna- 2 beta receptors)

KH- kopējais holesterīns

ĶMI- ķermeņa masas indekss

LTPA- *leisure time physical activities* (brīvā laika fiziskās aktivitātes)

MHC- *major histocompatibility complex* (audu saderības komplekss)

NO- *nitric oxide* (slāpekļa oksīds)

NO<sub>2</sub>- - nitrīti

NO<sub>3</sub>- - nitrāti

NO<sub>x</sub>- slāpekļa oksīda metabolīti

NOS- slāpekļa oksīda sintāze

nNOS- *neuronal nitric oxide synthase* (neironālā slāpekļa oksīda sintāze)

O<sub>2</sub>- skābeklis

O<sub>2</sub><sup>-</sup> superoksīda anjons

OGTT- perorālais glikozes tolerances tests

ONOO- - peroksinitrīts

PTPN2- *preotein tyrosine phosphatase non-receptor type 2* (proteīna tirozīna fosfatāzes 2. tipa receptoru tips)

ROS- *reactive oxygen species* (reaktīvie skābekļa produkti)

SAS- sistoliskais arteriālais asinsspiediens

SOD- *superoxide dismutase* (superoksīda dismutāze)

TG- triglicerīdi

TGF- β- *transforming growing factor- β* (transformējošais augšanas faktors- beta)

VEGF- *vascular endothelial growing factor* (vaskulārais endoteliālais augšanas faktors)

ZnT8- *zinc transporter- 8* (cinka transportieris- 8)

ZBL- zema blīvuma lipoproteīni

XOR- *xanthine oxidoreductase* (ksantīna oksireduktāze)

## IEVADS

1. tipa cukura diabēts (1TCD) ir hroniska autoimūna saslimšana. 1TCD pacientu skaits sastāda aptuveni 5-10% no visiem cukura diabēta (CD) pacientiem (Maahs D. M., 2010). Slimības incidence turpina pieaugt visā pasaulē, tai skaitā arī Latvijā (Slimības profilakses un kontroles centrs, 2015). Vēsturiski galvenokārt 1TCD ir tikusi uzskatīta par saslimšanu bērniem un pusaudžiem, tomēr šis viedoklis 21. gadsimtā ir mainījies, un vecumam, kā diagnostiskajam kritērijam mūsdienās ir mazāka nozīme (Atkinson M. A., 2014).

Lai arī 1TCD ir saslimšana, ar kuru cilvēks var sadzīvot, ievērojot atsevišķus noteikumus un darbības attiecībā uz savu ikdienu, tiek uzskatīts, ka diagnozes esamība nozīmē līdz pat 10 reizēm augstāku mirstības risku salīdzinājumā ar vispārējo populāciju. Šis risks atkarīgs no ļoti daudziem faktoriem- sākot no cilvēka ģenētiskajiem faktoriem un slimības diagnosticēšanas brīža līdz pat efektīvas terapijas lietošanai un cilvēka līdzestībai attiecībā uz to. Galvenie mirstības cēloņi saistāmi ar slimības mikro- un makrovaskulāro bojājumu komplikācijām (McCulloch D., 2016).

1TCD ļoti daudz tiek pētīts un mūsdienās galvenie jautājumi ir par slimības epidemioloģiju, attīstības mehānismiem, esošās terapijas efektivitāti un iespējām to uzlabot, kā arī citiem veidiem, kā bez esošās terapijas palīdzības būtu iespējams gan apstādināt slimības attīstību, gan ārstēt pašu slimību (Atkinson M. A., 2014).

Aizvien vairāk tiek izzināta fizisko aktivitāšu (FA) nozīme 1TCD slimības gaitā. Tā kā vēl joprojām jaunākajās CD ārstēšanas vadlīnijās un rekomendācijās nav skaidri definēts FA veids, ilgums, intensitāte un biežums, kas būtu jāveic, lai tas radītu ieguvumus 1TCD pacientam, tiek uzskatīts, ka fiziski aktīvs dzīvesveids spēj apturēt slimības un ar to saistīto komplikāciju progresēšanu (American Diabetes Association, 2017). Neskatoties uz to, ka daudzos pētījumos ir pierādīta FA pozitīvā ietekme, 1TCD pacienti salīdzinoši maz nodarbojas ar tām, galvenokārt dēļ tā, ka, lai slimnieks būtu fiziski aktīvs, viņa terapijai un diētai jābūt pareizi pielāgotai, kas var būt sarežģīti (Galassetti P. et al., 2016).

Jaunākā literatūra liecina, ka tiek biežāk aplūkoti molekulārie mehānismi procesiem, kas rastu atbildes un izpratni par FA ietekmi un nozīmi 1TCD patofizioloģijā. Vairākos pētījumos ir aprakstīts, ka, piemēram, fiziski aktīvākiem 1TCD pacientiem novērots mazāk komplikāciju, taču šādos gadījumos rodas jautājums, vai tas ir FA iespaidā vai pacienti bez komplikācijām ir vienkārši spējīgāki tās veikt. Ir zināms, ka FA spēj uzlabot glikēmijas kontroli, insulīna sensitivitāti, arteriālo asinsspiedienu, kā arī, protams, samazināt lipīdu līmeņus, taču tiek uzskatīts, ka tās spēj uzlabot endotēlija funkciju. (Waden J. et al., 2007). Funkcionālas endotēlija izmaiņas 1TCD pacientiem var rasties jau diez gan agrīni un tām ir

cieša saistība ar dažādu mikrovaskulāru komplikāciju attīstību, piemēram, mikroalbuminūrijas parādīšanos. Viens no veidiem kā spriest par endotēlija funkciju ir izvērtēt slāpekļa oksīda (NO) un tā metabolītu koncentrācijas.

NO signālceļu regulācijas pārmaiņām ir zināma saistība dažādu kardiometabolisku traucējumu patoģenēzes, tomēr attiecībā uz ITCD viennozīmīgu datu par NO un to metabolītu koncentrācijām nav (Levine A. B. et al., 2012). Jaunākā literatūra liecina, ka hroniska hiperglikēmija rada NO darbības un aktivitātes pavājināšanos, ko apzīmē ar terminu „samazināta NO biopieejamība”. Hiperglikēmija ķīmisku reakciju rezultātā rada oksidatīvo stresu audos. Tas savukārt veicina peroksinitrīta (ONOO-) veidošanos, kas ir toksisks oksidants, kas, bojājot nozīmīgas bioloģiskas molekulas, rada audu bojājumu. ONOO- pārmērīga produkcija ievērojami samazina NO biopieejamību. (Assmann T. S. et al., 2016)

Ir novērots, ka FA ietekmē uzlabojas endotēlija vazodilatatorā funkcija, kam par iemeslu varētu būt pieaugošā NO biopieejamība, kas rodas no pieaugošās eNOS ekspresijas un aktivitātes, kā arī no samazinātās NO degradācijas (Bertolucci M. C., 2015). Tomēr datu par šo tēmu nav daudz un tie pārsvarā attiecas uz eksperimentāliem pētījumiem.

**Darba mērķis:** veikt NO metabolisma izvērtēšanu un salīdzināšanu starp fiziski aktīviem un neaktīviem 1. tipa cukura diabēta pacientiem un spriest par to saistību ar cukura diabēta vēlīnajām komplikācijām.

**Darba uzdevumi:**

1. Apskatīt un izvērtēt literatūru par ITCD, īpašu uzmanību vēršot tā saistībai ar fiziskajām aktivitātēm, NO un tā metabolītiem.
2. Veikt pacientu apzvanīšanu un piesaistīšanu „LatDiane: Latvijas diabētiskās nefropātijas pētījumam”.
3. No pētījuma anketām analizēt ITCD pacientu, kontroles dalībnieku rekrutēšanas formas, fizisko aktivitāšu anketu un bioķīmiskos datus, un raksturot pētījuma dalībnieku grupas- gan ITCD, gan kontroles.
4. Noteikt un izvērtēt fizisko aktivitāšu (kopējā daudzuma, biežuma un slodzes intensitātes) sadalījumu starp visiem ITCD, kā arī veikt šo grupu raksturojumu, izmantojot bioķīmiskos datus.
5. Sadarbībā ar Latvijas Organiskās sintēzes institūta un LU MF Bioķīmijas katedras pētniekiem noteikt NO koncentrāciju pacientu asinīs un nitrāta (NO<sub>2</sub>-)/ nitrīta (NO<sub>3</sub>-) summāro koncentrāciju pacientu serumā.
6. Izanalizēt iegūtos asins NO, kā arī seruma un urīna NO<sub>2</sub>-/ NO<sub>3</sub>- rezultātus, salīdzināt tos starp pacientu grupām atkarībā no kopējās fiziskās aktivitātes, slodzes intensitātes un tās biežuma.

7. Analizēt NO un tā metabolītu korelāciju ar diabētiskajām komplikācijām un to biomarķieriem.

# 1. LITERATŪRAS APSKATS

## 1.1. 1. tipa cukura diabēta epidemioloģija

CD ir heterogēniska vielmaiņas slimība, kuras raksturīgākā pazīme ir hroniska hiperglikēmija saistībā ar ogļhidrātu, tauku un olbaltumu maiņas traucējumiem. Ilgstošā laika periodā hroniska hiperglikēmija ir cieši saistīta ar specifisku audu bojājumu attīstību, kas rada attiecīgo orgānu – nieru, acu, nervu, sirds un asinsvadu – disfunkciju vai mazspēju (Konrāde I., 2012).

Kā vēsta Pasaules Veselības organizācijas ziņojums, tad kopumā pasaulē CD prevalence katru gadu pieaug, īpaši, vidēju ienākumu valstīs (*middle-income countries*) (World Health Organisation, 2016).

Starptautiskās Diabēta federācijas 2015. gada ziņojumā teikts, ka pasaulē ir ap 415 miljoniem pieaugušo ar diabētu, taču tiek prognozēts, ka līdz 2040. gadam šis skaitlis sasnies 642 miljonus. 1TCD sastāda 5-10% no visiem diabēta gadījumiem pasaulē, taču ir visbiežāk sastopamais diabēta veids bērniem un pusaudžiem. Augstu ienākumu valstīs (*high-income countries*) šis skaitlis ir pat 7-12%. Vecuma posmā zem 20 gadiem 1TCD diagnosticē vairāk nekā 85% gadījumu no visiem diabēta tipiem pasaulē, savukārt starp visiem 1TCD gadījumiem aptuveni 25% tas tiek diagnosticēts pieaugušo vecumā (Maahs D. M., 2010). Lai arī 1TCD ir retāk sastopams, tā incidence pieaug par aptuveni 3% gadā, galvenokārt starp bērniem, kas jaunāki par 15 gadiem. 2015. gadā kopumā reģistrēti aptuveni 542 tūkstoši bērnu ar 1TCD, no kuriem vislielākais skaits konstatēts Eiropas kontinentā (International Diabetes Federation, 2015).

Saslimstība ar 1TCD pēdējo 20 gadu laikā Eiropā (īpaši Ziemeļeiropā) ir divkāršojusies, sevišķi vecuma grupā līdz 5 gadiem (Maahs D. M., 2010). Latvijā kopš 2010. līdz 2015. gadam 1TCD pacientu skaits absolūtos skaitļos, kā arī uz 100 000 iedzīvotāju ir pieaudzis salīdzinoši nedaudz (ja salīdzina, piemēram, ar 2. tipa cukura diabētu (2TCD)), attiecīgi 2010. gadā- 3891/ 188 un 2015. gadā- 4169/ 212 pacienti (Slimības profilakses un kontroles centrs, 2015).

Kopumā tiek uzskatīts, ka 1TCD epidemioloģija ir ļoti heterogēna un atkarīga, piemēram, no ģeogrāfiskā novietojuma, kur to diagnosticē, kā arī no rases un tautības. Vēsturiski visaugstākā 1TCD izplatība bijusi Eiropā un emigrantiem no Eiropas, bet slimības prevalencei ir tendence pieaugt arī citās etniskajās grupās. Uzskaitītie fakti liecina par ārvides faktoru būtisku nozīmi slimības patoģenēzē. Mūsdienās ļoti aktīvi tiek diskutēts par iemesliem attiecībā uz saslimstības pieaugumu. Lai arī ģenētiskajai predispozīcijai ir būtiska nozīme ģeogrāfiskā novietojuma nozīmei attiecībā uz slimības patoģenēzi, tā pilnībā vēl

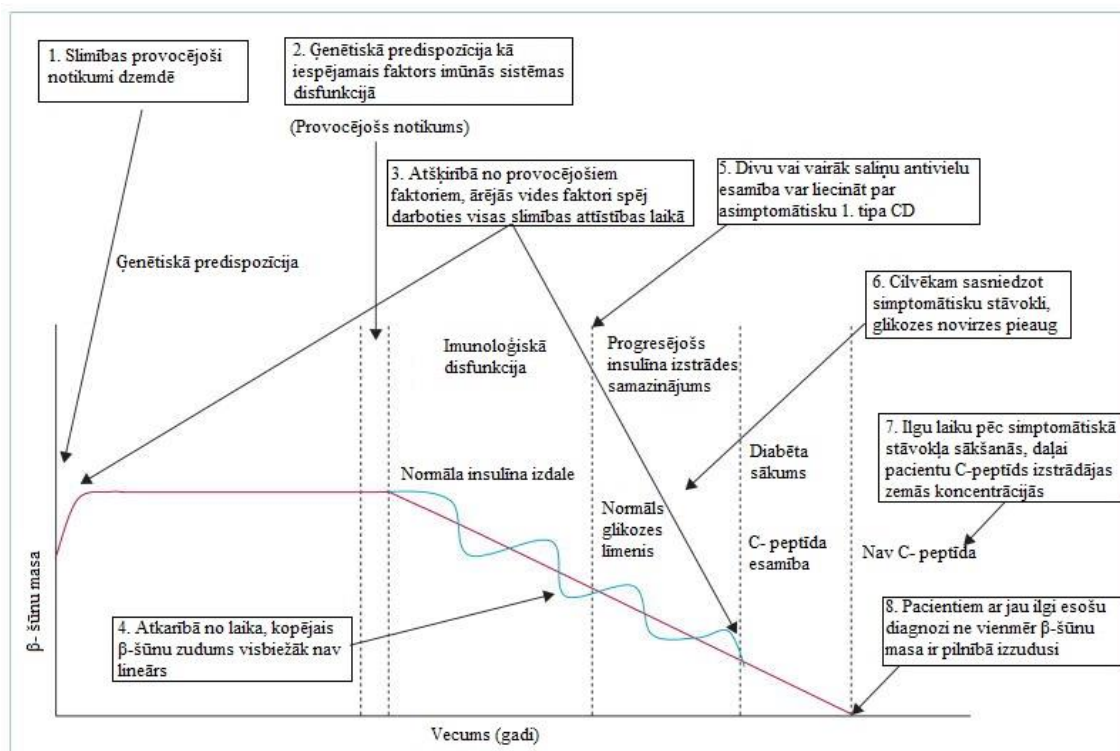
nepēj izskaidrot incidences pieaugumu. Tiek uzskatīts, ka populācijas vecuma pieaugumam arī ir saistība ar 1TCD kopējās prevalences pieaugumu. Tāpat tiek izvirzīta teorija, ka, samazinoties dabiskajai izlasei populācijā, pieaug slimības sastopamība, tomēr vēl ir nepieciešams to pārbaudīt dažādās vecuma grupās (You W. P. et al., 2015).

Līdz ar ģenētikas attīstību aktīvi turpinās meklējumi attiecībā uz dažādu gēnu, signālceļu, kā arī ierosinošo jeb *trigger* faktoru nozīmi 1TCD attīstībā. Piemēram, dažādos epidemioloģiskajos pētījumos ir secināta D vitamīna nozīme- samazinātai D vitamīna koncentrācijai dzemdē ir saistība ar 1TCD attīstību bērnībā. Tāpat tiek postulēts, ka samazinātai D vitamīna uzņemšanai ir nozīme attiecībā uz palielināto slimības incidenci, īpaši, Somijā, kur slimības sastopamības pieaugums ir viens no lielākajiem pasaulē. To saista ar D vitamīna spējām  $\beta$ - šūnu aizsardzībā un imūnmodulācijas procesos. Šajā sakarā tiek veikti pētījumi, lai noskaidrotu vai agrīni uzņemtas lielas holekalciferola devas var novērst CD attīstības risku (Vehik K. et al., 2013).

### **1.2. 1. tipa cukura diabēta etioloģija un patoģenēze**

1TCD ir hroniska autoimūna saslimšana, kas raksturojas ar aizkuņģa dziedzera Langerhansa saliņu  $\beta$ - šūnu destrukciju, kas rezultējas ar insulīna deficīta un līdz ar to arī hiperglikēmijas veidošanos (Van Belle T. L. et al., 2011). Autoimūno slimību patoģenēze saistīta ar imunoloģiskās tolerances zudumu. 1TCD gadījumā zūd imunoloģiskā tolerance pret aizkuņģa dziedzera  $\beta$ - šūnām. Šajā procesā nozīme ir kā ģenētiskiem, tā ārvides faktoriem un to mijiedarbībai (Konrāde I., 2012).

1TCD patoģenēzi mūsdienās var raksturot ar slimības patoģenēzes modeli, kas atkarīgs no laika, ko oriģināli ieviesa G. Eisenbarth (1.2.1. attēls).



### 1.2.1. 1TCD attīstības posmi. 25 gadus veca modeļa uzlabota versija, balstoties uz jaunāko pieejamo informāciju par slimības attīstību (Atkinson M. A. et al., 2014)

Šis modelis raksturojas ar to, ka ģenētiski predisponēti cilvēki ir pakļauti riskam, ka imunoloģiskie *trigger* faktori ierosinās autoimūno procesu, kas tālāk radīs pakāpenisku  $\beta$ -šūnu destrukciju. Laika posms no autoimunitātes procesa sākuma līdz diabēta klīniskajām izpausmēm ir individuāli atšķirīgs. Chatenoud L., Bluestone J. A. (2007) izteica domu, ka mijiedarbības starp ģenētiskiem un ārējās vides faktoriem var būt ļoti dažādas, kas arī rada šo individuālo atšķirību. Mūsdienās ļoti aktuāls jautājums ir par to, kas ģenētiski predisponētajiem cilvēkiem ierosina autoimūno procesu. Tā kā ģenētiskie faktori pilnībā nespēj izskaidrot saslimstības sākšanos, kā arī slimības pieaugumu ciešā saistībā ar industrializāciju, var domāt, ka liela nozīme ir dažādiem ārējās vides faktoriem (Todd J. A., 2010).

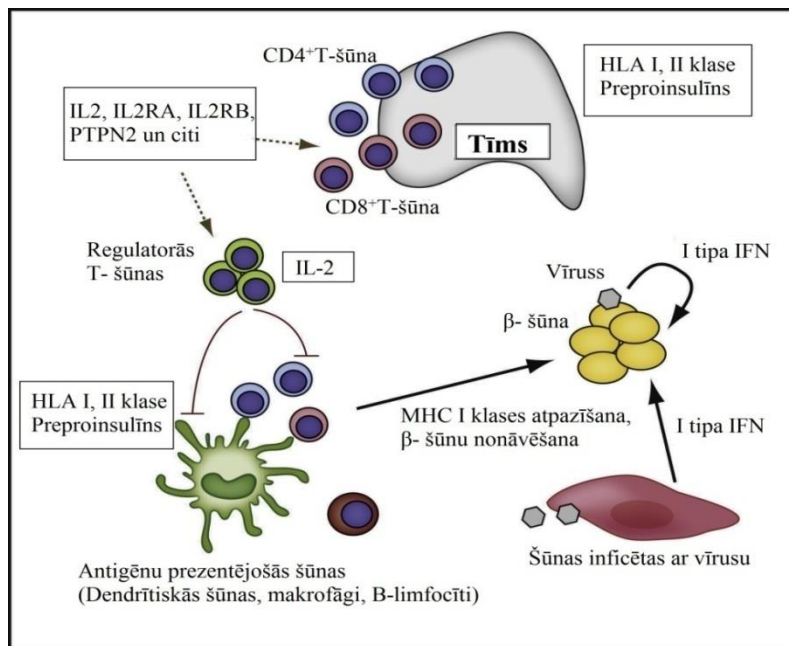
Etiopatogēnētiskos faktoros var iedalīt mātes faktoros, autoimunitāti ierosinošajos un autoimunitāti veicinošajos faktoros, un katra no šīm faktoru grupām ir saistīta ar slimības attīstības stadijām, attiecīgi intrauterīnās attīstības stadiju, prediabētu un klīniski manifestu CD. Pie mātes faktoriem pieder: vīrusinfekcijas grūtniecības laikā, mātes vecums, ABO asinsgrupu nesaderība, dzemdību skaits, stress. Pie autoimunitāti ierosinošajiem faktoriem pieder: vīrusinfekcijas, D vitamīna deficīts, diēta (govs piens agrīnā vecumā, augsts proteīna līmenis, glutēni), dažādi toksīni. Pie autoimunitāti veicinošajiem faktoriem pieder: infekcijas, insulīnrezistence, pubertāte, ķermeņa masas palielināšanās, stress, uzturs ar augstu enerģētisko vērtību (Holt R. I. G., 2012).

Pēdējos gados visvairāk ir pētīta tieši vīrusu kā etioloģisko faktoru ietekme. Vīrusi caur membrānām spēj iekļūt šūnās, mainot tajās to ģenētisko materiālu un veidu, kādā imūnsistēma reaģē uz pārveidotām šūnām. Tiek uzskatīts, ka vīrusu infekcija ierosina autoimūnu reakciju, tai izraisot šūnas membrānas pārrāvumu, līdz ar to spējot prezentēt intracelulāros antigēnus imūnsistēmai (Konrāde I., 2012). Nozīme ir pikornavīrusiem (no kuriem Koksaki vīrusi, iespējams, ir visnozīmīgākie 1TCD attīstībā), togavīrusiem un paramiksovīrusiem. Tiek arī postulēti priekšlikumi par bērnu agrīnu vakcinēšanu pret vīrusinfekcijām, taču tā kā nav skaidrības par to, kuriem vīrusiem ir tieksme visaktīvāk veicināt autoimūnās reakcijas, tad pagaidām šie priekšlikumi nav realizējami (Todd J. A., 2010).

Kā citi iespējamie ārējās vides faktori, kas var veicināt un ierosināt autoimūno reakciju sākumu, ir dažādi uztura faktori, kā govs piens, kviešu proteīni, D vitamīna deficīts. Tāpat ir virkne citu faktoru, par kuriem ir ļoti maz pierādījumu un pašlaik tās var dēvēt tikai par spekulācijām (Van Belle T. L. et al., 2011).

Liela nozīme 1TCD attīstībā ir ģenētiskajiem faktoriem. Līdz šim zināmi aptuveni 40 lokusi, kas ietekmē slimības attīstību. Lielākā daļa no gēnu lokusiem, kas saistīti ar slimības risku, ir atbildīgi par imūnajām atbildes reakcijām (Atkinson M. A. et al., 2014). Nozīmīgākie gēni, kas nosaka pat vairāk nekā 50% ģenētiskās varbūtības saslimt ar 1TCD, atrodas sestās hromosomas HLA reģionā. Šajā reģionā esošie gēni kodē proteīnus, kas atrodas uz mūsu imūnsistēmas šūnu membrānām un piedalās antigēna prezentācijā (gan I, gan II klases HLA molekulas). Lai arī slimnieku radiniekiem ir desmit reizes lielāks risks iegūt 1TCD, kopējais risks ir salīdzinoši zems: 3-4%, ja kādam no vecākiem ir 1TCD, bet 5-15%, ja brālim vai māsai ir 1TCD (risks atkarīgs no HLA halotipu pārmantotības). Līdz ar to var teikt, ka lielākajai daļai cilvēku ar 1TCD nav pirmās pakāpes radnieku ar šo patoloģiju (Jameson L. et al., 2013).

Kopumā, mijiedarbojoties ģenētiskajiem un ārējās vides faktoriem, rodas šūnu imunitātes traucējumi. 1.2.2. attēlā attēlots šūnu imunitātes mehānisma patoģenēzes modelis, kur parādīti gan gēni, kuru kodētie proteīni ir nozīmīgi slimības attīstībā, gan ārējo faktoru (šajā gadījumā- vīrusu) iesaiste. Rodas novirzes antigēnu prezentācijā, T- limfocītu regulatorajās funkcijās, dendrītisko šūnu aktivācijā, kas gala rezultātā rada situāciju, kad imūnajām šūnām ir tieksme iznīcināt saliņu  $\beta$ - šūnas (Todd J. A., 2010).



1.2.2. attēls. **1TCD patoģenēzes modelis, kā pamatā ir ģenētiski etioloģiskie faktori**  
(Todd J. A., 2010)

Lielākajā daļā gadījumu imunoloģiskie marķieri parādās pēc *trigger* faktoru iedarbības, taču pirms vēl klīniski slimība ir izpaudusies. Līdz ar  $\beta$ - šūnu destrukciju, insulīna sekrēcija pakāpeniski samazinās, lai gan glikozes tolerances spēja ir saglabāta. Klīniskās izpausmes parādās, kad aptuveni 70- 80 % no  $\beta$ - šūnām ir aizgājušas bojā un atlikušās  $\beta$ - šūnas nespēj kompensēt iznīcinātās šūnas. Pirmajos divos gados pēc klīnisko pazīmju parādīšanās var novērot tā saukto medus mēness fāzi („*honeymoon*” *phase*), kura laikā glikēmiskā kontrole var tikt sasniegta ar nelielu insulīna daudzumu vai pat citreiz papildus insulīns nemaz nav nepieciešams, jo sakarā ar insulīnterapijas uzsākšanu rodas īslaicīga remisija attiecībā uz  $\beta$ - šūnu iznīcināšanu. Daļai cilvēku pēc ilgstoša 1TCD esamības insulīns nelielos daudzumos tiek sekretēts (to apstiprina C- peptīda produkcija) (Jameson L. et al., 2013).

### 1.3. 1. tipa cukura diabēta klīniskā aina

Atkarībā no insulīna samazināšanās ātruma un pakāpes 1TCD pacientiem klīniskā aina slimības diagnosticēšanas brīdī var būt atšķirīga. Raksturīgi, ka klīniskās ainas anamnēzes ilgums nav liels- parasti viena līdz četras nedēļas, retāk- daži mēneši (Holt R. I. G., 2012).

Galvenokārt 1TCD pacienta klīnisko ainu nosaka absolūts endogēnā insulīna deficīts. Fizioloģiski insulīns ir organisma vissvarīgākais anaboliskais hormons, kas simulē glikozes, aminoskābju un kālija pārnešanu šūnās un aktivē glikolīzes un glikogēna sintēzes enzīmus, pazeminot glikozes līmeni asinīs. Insulīna deficīta pirmā izpausme ir tā nespēja mazināt kontrinsulināro jeb katabolisko hormonu (glikagons, kateholamīni, somatotropais hormons,

kortizols) sekrēciju un pieaugošo glikoneoģenēzi pēc tam, kad vajadzības pēc papildus glikozes vairs nav, tāpēc kontrinsulinārie hormoni turpina darboties, tādējādi paaugstinot glikozes līmenis asinīs vēl vairāk (Konrāde I., 2012).

Hiperglikēmija rada osmotisku efektu šūnās, kas rada tādus simptomus, kā pieaugošas un pastāvīgas slāpes (polidipsija), biežu urinēšanu, kas diennaktī var pārsniegt pat trīs litrus attiecībā pret izdertā šķidrums daudzumu (poliūrija) un kas rodas arī nakts laikā (niktūrija), radot dehidratācijas stāvokli organismā. Nespēja pietiekamā daudzumā šūnām saņemt enerģijas substrātu glikozi rada pastiprinātu ēstgribu (polifāģija) (raksturīgi, ka pieaug vēlme pēc saldumiem). Rodas svara zudums, galvenokārt uz muskuļaudu degradācijas jeb proteolīzes rēķina dēļ organisma nepieciešamības pēc enerģijas substrātiem. Tas rada arī nespēku, darba spēju zudumu. Sabrūk arī taukaudi jeb notiek pastiprināti lipolīze. Pieaugot taukskābju oksidācijai, intensīvi sāk veidoties ketonvielas, radot ketonēmiju. Tai progresējot, ēstgriba pasliktinās, un slimniekam parādās slikta dūša un vemšana, ar laiku radot pilnīgu ēstgribas trūkumu. Hiperglikēmijas apstākļos organismam rodas mazinātas pretestības spējas pret dažādām infekcijām (galvenokārt pret bakteriālām un sēnīšu infekcijām), radot biežas akūtas infekcijas (Holt R. I. G., 2012).

Insulīna trūkums un palielinātā kontrregulatoro hormonu koncentrācija organismā rada apstākļus diabētiskās ketoacidozes (DKA) attīstībai. Tas ir potenciāli bīstams stāvoklis, kas prasa savlaicīgu diagnostiku un ārstēšanu. Kādā Eiropas populācijas izvērtēšanas pētījumā tika noskaidrots, ka aptuveni 9% 1TCD slimnieku saskaras ar DKA gada laikā, no kuriem 25 % gadījumu iepriekš vēl nav ticis konstatēts 1TCD (Holt R. I. G., 2012).

#### **1.4. 1. tipa cukura diabētā vēlinās komplikācijas**

Hroniska hiperglikēmija ilgākā laikposmā ir saistīta ar specifisku audu bojājumu attīstību, kuri rada orgānu (nieru, acu, nervu, sirds un asinsvadu) disfunkciju vai mazspēju. Šīs klīniskās manifestācijas, kuras rodas dēļ patoloģiskajām pārmaiņām, dēvē par CD vēlinajām komplikācijām (Konrāde I., 2012).

Līdz ar cukura diabēta prevalences pieaugumu pasaulē, pieaug arī ar CD saistītu hronisku komplikāciju skaits. Jau vairākus gadus ir skaidrs, ka tieši komplikāciju attīstība nozīmīgi ietekmē CD pacientu dzīves kvalitāti un kopējo prognozi un ka tas ir galvenais slimnieku invaliditātes, hospitalizācijas un nāves cēlonis. Cukura diabēta komplikācijas iedala mikrovaskulārās (retinopātija, nefropātija, neiropātija) un makrovaskulārās (kardiovaskulārā slimība, cerebrovaskulārā slimība un perifēro asinsvadu slimība). ASV CD ir galvenais akluma un nieru mazspējas iemesls vecumā no 20- 74 gadiem, kā arī sastāda aptuveni 60 % gadījumu no netraumatiskas etioloģijas amputācijām (Melendez- Ramirez L. Y. et al., 2010).

Epidemioloģiskie pētījumi pirmie parādīja ciešo saistību starp sliktu glikēmijas kontroli un mikrovaskulārām komplikācijām. Viens no tiem bija prospektīvs pētījums DCCT, kurš ziņoja, ka adekvāta terapija uzlabo glikēmijas līmeņus, kas savukārt samazina mikrovaskulāro komplikāciju attīstības risku. Ne tik izteikti, taču glikēmijas kontrolei ir arī svarīga nozīme attiecībā uz makrovaskulārām komplikācijām (McCulloch D., 2016).

Hronisko komplikāciju attīstības patoģenēze ir multifaktoriāla. Pagaidām divi galvenie faktori, kas, iespējams, vistiešākajā mērā nosaka šo attīstību ir dziļās glikēšanās gala produktu uzkrāšanās organismā un sorbitola ceļa aktivēšana. Tāpat nozīmīga loma ir dažādu intracelulāro kināžu (piemēram, proteīnkināze C) un citokīnu (piemēram, TGF- $\beta$ , VEGF) aktivācijai. Papildus šiem sistēmiskajiem faktoriem arī dažādiem specifiskiem orgānu faktoriem ir nozīme. Piemēram, nierēs hiperglikēmija stimulē mezangija matricas produkciju, kā arī rada intraglomerulārā spiediena pieaugumu, kas kopumā veicina glomerulāro bojājumu. Tāpat nozīmīgs faktors ir ģenētiskā predispozīcija. Jau pieminētajā DCCT pētījumā tika noskaidrots, ka retinopātijas attīstība bija trīs reizes biežāka pacientiem, kuru radiniekiem arī bijusi diagnosticēta retinopātija. Ģimenes saistība bija arī novērota starp diabētiskās nefropātijas slimniekiem (McCulloch D., 2016).

Ievērojams gadījumu skaits no pāragrām nāvēm 1TCD pacientiem ir saistāms ar DKA attīstību, savukārt vēlāk radušies nāves iemesli (pacientiem ar lielāku cukura diabēta stāžu) visbiežāk saistāmi ar vēlīnām komplikācijām, kā kardiovaskulārās slimības un diabētiskā nefropātija. 1TCD slimniekiem mirstības rādītāji no kardiovaskulārām slimībām ir astoņas līdz 40 reizes augstāki salīdzinājumā ar vispārējo populāciju. Risks, protams, atkarīgs no daudziem faktoriem, kā diagnosticēšanas brīdis, glikēmijas kontrole, citi kardiovaskulārie riska faktori u.t.t. (Holt R. I. G., 2012).

Epidemioloģiski galvenais iemesls pārgrai mirstībai 1TCD pacientiem ir diabētiskā nefropātija ar nieru slimības gala stadijas attīstību. Neskatoties uz renoprotektīvās terapijas attīstību pēdējo 25 gadu laikā, kā arī mēģinājumiem uzlabot pacientiem glikēmijas kontroli, diabētiskās nefropātijas ar nieru slimības gala stadiju attīstības risks pieaug (Krolewski A. S., 2015). Līdz šim pirmais bioķīmiskais marķieris, kas nosaka diabētiskās nefropātijas attīstību tiek uzskatīts albumīna parādīšanās urīnā, taču pēdējos gados parādījušies ziņojumi, kuri liecina, ka ir pacientu daļa bez albuminūrijas, kuriem attīstās nieru funkcijas traucējumi. Līdz ar to mūsdienās aizvien vairāk literatūrā parādās dažādi pētījumi, kas ziņo par dažādiem sensitīvākiem biomarķieriem, kas spētu savlaicīgāk atklāt nieru patoloģisko iesaisti 1TCD pacientiem, tādējādi savlaicīgāk būtu iespējams uzsākt attiecīgu terapiju (Krolewski A. S., 2015).

Cik novērots, tad visvairāk pētījumi, kas saista 1TCD un FA ir veikti saistībā ar to ietekmi uz diabētisko nefropātiju. Šī paša pētījuma (LatDiane) kolēģi no Somijas (FinDiane) ziņo, ka fiziskām aktivitātēm, īpaši, fizisko aktivitāšu intensitātei ir ietekme uz diabētiskās nefropātijas attīstību. Tāpat šajā pētījumā minēts- jo zemākā līmenī fiziskās aktivitātes tiek veiktas, jo vairāk pacientam ir diabētiskās komplikācijas. Tomēr nav skaidrības par kauzalitāti šajā saistībā, jo ir sarežģīti izolēti noteikt fizisko aktivitāšu ietekmi (Waden J. et al., 2015).

### **1.5. 1. tipa cukura diabēta diagnostika**

CD diagnoze vienmēr jāapstiprina laboratoriski. Ir četri kritēriji, kuri diagnozi var apstiprināt:

- Glikozes līmenis tukšā dūšā  $\geq 7$  mmol/l 2 atkārtotos mērījumos (ar noteikumu, ja pacients nav ēdis pēdējās 8 h);
- Glikozes līmenis 2h pēc orālā glikozes tolerances testa (OGTT)  $\geq 11,1$  mmol/l. Tests tiek veikts no rīta tukšā dūšā, kura laikā pacientam ir jāizdzer 75g glikozes, kas izšķīdināta 250 ml siltā ūdenī. Glikēmiju nosaka testa sākumā un pēc divām stundām;
- Pacientam ir raksturīgi klasiskie hiperglikēmijas simptomi (polūrija, polidipsija, neizskaidrojams ķermeņa masas zudums u.c.), kā arī tiek nejauši konstatēts (neatkarīgi no pēdējās ēdienreizes) paaugstināts glikozes līmenis asins plazmā ( $\geq 11,1$  mmol/l);
- Glikozētais hemoglobīns (HbA1c)  $\geq 6,5$  %. HbA1c ir laboratorisks mērījums, ko klīniskajā praksē izmanto CD diagnostikai un integrālās metaboliskās kompensācijas vērtēšanai pēdējām 90- 120 dienām. Aptuveni 50 % no HbA1c vērtības nosaka glikēmijas pārmaiņas tieši pēdējā mēneša laikā, kamēr, piemēram, hiperglikēmija pirms 90- 120 dienām nosaka tikai 10 % HbA1c vērtības. Īslaicīgas glikēmijas svārstības HbA1c neietekmē.

Jāņem vērā, ka CD diagnozi nevar noteikt, balstoties uz glikēmijas noteikšanu ar glikometru (Konrāde I., 2012; American Diabetes Association, 2017).

Papildus laboratoriskie testi, kas var palīdzēt diferencēt 1TCD no 2TCD ir:

- Autoantivielas- lielākajai daļai 1TCD pacientiem ir iespējams noteikt tās pret GAD65, IA2, insulīna molekulu, kā arī ZnT8. Jāņem vērā, ka autoantivielu esamība nepierāda 1TCD diagnozi, jo arī 2TCD pacientiem dzīves laikā tās var parādīties (autoimūna diabēta pakāpeniska progresēšana);

- Insulīna un C- peptīda līmeņi- laboratoriskie izmeklējumi, kas raksturo aizkuņģa dziedzera endogēno sekrēciju. Klīniskajā praksē aizvien mazāk izmanto insulīna, bet biežāk tieši C- peptīda noteikšanu, jo tam ir augstāka stabilitāte bioloģiskajos materiālos, kā arī tam ir ilgāks pussabrukšanas periods. Pazemināta C- peptīda vērtība kombinācijā ar noteiktu hiperglikēmiju liecina par CD tipu, kam raksturīgs absolūts insulīna deficīts (Levitsky L. L. et al., 2017).

### **1.6. 1. tipa cukura diabēta ārstēšana**

Insulīna terapija ir galvenā un efektīvākā 1TCD pacientu ārstēšanas metode. Pirms insulīna atklāšanas (1921. gadā) 1TCD attīstība cilvēkam nozīmēja ļoti sliktu prognozi attiecībā uz dzīvildzi pēc diagnozes noteikšanas brīža. Kopš tā laika, kad tika atklāts insulīns, šo pacientu prognoze ir ievērojami uzlabojusies, tomēr neskatoties uz to, 1TCD pacientiem ir līdz 10 reizēm augstāks pāragras mirstības risks salīdzinājumā ar vispārējo populāciju (Holt R. I. G., 2012).

Mūsdienās ārstēšana tiek īstenota vai nu ar intensificēto insulīnterapiju vai arī nepārtrauktās darbības insulīna infūzijām, izmantojot insulīna sūkni. Ārstēšanas pamatā ir individualizēti pielāgot pacientam insulīna terapiju atkarībā no viņa dzīvesveida un dienas režīma, aizstājot fizioloģisko insulīna nepieciešamību, līdz ar to uzturot normoglikēmijas stāvokli. Bazālā insulīna sekrēcija var tikt aizstāta ar vidējas vai garas darbības insulīna injekcijām vienu līdz divas reizes dienā, vai ar ātras darbības insulīna ar nepārtrauktās darbības infūzijām, izmantojot insulīna sūkni. Savukārt prandiālo insulīna sekrēciju aizstāj ar īslaicīgās darbības insulīna injekcijām. Šajā gadījumā injekciju deva ir atkarīga glikozes līmeņa pirms ēdienreizes, ogļhidrātu daudzuma ēdienreizē un paredzamā aktivitāšu līmeņa pēc ēdienreizes. DCCT pētījums atklāja, ka jo ātrāk tiek uzsākta fizioloģiska insulīna imitēšana ar aizstājterapiju pēc diagnozes noteikšanas brīža, jo vairāk tiek saglabāta endogēna insulīna sekrēcija, kas ir saistīts ar zemāku HbA1c līmeni un zemāku smagu hipoglikēmiju risku (McCulloch D., 2016). Tāpat arī šis bija pētījums, kurš atklāja, ka, neskatoties uz to, ka intensificēta insulīna terapija ievērojami uzlabo pacientu prognozi, tā ir saistīta arī salīdzinoši augstu hipoglikēmijas risku. Kopš tā laika vēlāk terapijā parādījās insulīna analogi, kuru galvenā darbības īpašība bija saistīta ar zemāku hipoglikēmijas risku (American Diabetes Association, 2017). Tomēr pilnībā imitēt endogēnā insulīna sekrēciju un darbību ar eksogēnā insulīna terapiju nevar. Par to liecina gan akūtu, gan laika gaitā arī hronisku komplikāciju parādīšanās diabēta pacientiem (Levitsky L. L. et al., 2017).

Kā liecina dažādi pētījumi (jāņem vērā, ka šo pētījumu skaits ir neliels un tie ir bijuši salīdzinoši īslaicīgi), tad starp intensificēto insulīnterapiju un nepārtrauktās darbības

subkutāno insulīna infūzijas terapiju ir atšķirības HbA1c vērtībās- terapijā izmantojot insulīna sūkņus, šīs vērtības bija zemākas (American Diabetes Association, 2017).

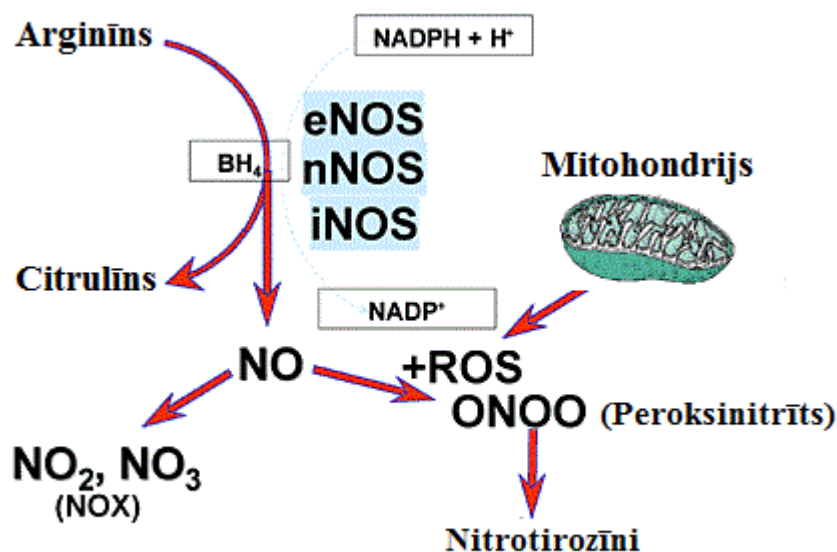
2017. gada CD ārstēšanas rekomendācijās minēts, ka lielākajai pacientu daļai būtu nepieciešama ārstēšana ar multiplām prandiālā un bazālā insulīna injekcijām dienā vai arī ar nepārtrauktās darbības subkutānām insulīna infūzijām. Tāpat tiek ieteikts lietot ātras darbības insulīna analogus, lai samazinātu hipoglikēmijas risku (American Diabetes Association, 2017).

## **1.7. Slāpekļa oksīda un to metabolītu loma 1. tipa cukura diabēta patoģenēzē**

Kopš tika atklāta NO nozīme šūnu signalizācijas procesos, tā kļuvusi par vienu no pētāmākajām molekulām pēdējos gados. NO signālceļu regulācijas pārmaiņām ir zināma saistība dažādu kardiometabolisku traucējumu patoģenēzes. NO ir brīvais radikālis, ko sintezē NOS no L- arginīna. Šo procesu regulē gan gēni, kas kodē konkrēto NOS, gan dažādi kofaktori, kā  $O_2$ , tetrahidrobiopterīns, nikotīnamīda- adenīdinukleotīda fosfāts, flavīn-adenīn- dinukleotīds, flavīn- mononukleotīds. Ir zināmas trīs NOS izoformas- nNOS jeb NOS-1, iNOS jeb NOS-2 un eNOS jeb NOS-3. NO ir ļoti svarīgs bioloģiskais mediators organismā, piedaloties nozīmīgos bioloģiskajos procesos (Levine A. B. et al., 2012).

Ir pierādīts, ka zemās koncentrācijās NO ir labvēlīgi efekti organismam, taču augstās koncentrācijās tas var būt kaitīgs. No vienas puses NO veicina asinsvadu relaksāciju, samazinot asinsspiedienu, novēršot trombocītu adhēziju un agregāciju, ierobežojot ZBL oksidāciju, kavē gludo muskuļu šūnu proliferāciju, kā arī samazina to pre- iekaisuma gēnu ekspresiju, kas iesaistās ateroģenēzes procesos. Tomēr NO var arī saistīties ar superoksīda anjonu ( $O_2^-$ ), kas rada NO inaktivāciju un peroksinitrīta (ONOO-) produkciju, kas spēj modificēt dažādus proteīnus, negatīvi ietekmējot to funkciju. Jo aktīvāk norit šis process audos, jo zemāka ir NO biopieejamība, kas rada iekaisuma mediatoru produkcijas stimulāciju un lipīdu peroksidāciju, un līdz ar to tiek veicināta endotēlija disfunkcijas (ED) rašanās (Assmann T. S. et al., 2016). Kopumā NO biopieejamība ir atkarīga no balansa starp enzimatisku un neenzimatisku NO produkciju un NO sabrukšanu dēļ mijiedarbības starp NO un ROS. ROS veidošanās galvenokārt atkarīga no NADPH un ksantīna oksidāzes aktivitātes mitohondrijos. NO enzimatiskajā produkcijā L- arginīns darbojas kā substrāts NOS. Otrs veids kā galvenokārt NO veidojas ir enzimatiski vai neenzimatiski šūnām to veidojot no nitrītiem vai nitrātiem ar šo metabolītu reduktāžu palīdzību. Tiek arī uzskatīts, ka galvenais

NO avots ir S- nitrosotioli. Tieši pārmērīga ROS veidošanās samazina NO biopieejamību (Dyakova J. Y. et al., 2015). Duāli iespējamā NO darbība attēlota 1.7.1. attēlā.



1.7.1. attēls. NO pozitīvie un negatīvie efekti audos (Vinik A. I., 2017)

Tādējādi ED noteicošais faktors ir vazokonstriktoro faktoru pārsvars pār vazodilatatorajiem faktoriem uz samazinātā NO pieejamības rēķina, ko atbrīvo pats endotēlijs. ED veicina virkni faktoru attīstību, kas veicina ateroģenēzes procesa veidošanos (Bertolucci M. C., 2015). Mūsdienās ir atrastas saistības starp seruma/ plazmas NO līmeņiem un dažādām slimībām un sindromiem, ieskaitot kardiovaskulāras slimības, CD, vairogdziedzera slimības, metabolo sindromu. Piemēram, ir noskaidrots, ka pārmērīga NO produkcija nomāc β- šūnu funkciju, radot to bojāeju, savukārt eNOS ir nozīme insulīna rezistences veidošanā (Khazan M. et al., 2014). Ir novērots, ka, piemēram, 2TCD pacientiem ar diabētisko nefropātiju glomerulu endotēlijā ir pastiprināta eNOS ekspresija. No šiem pacientiem tā bija izteiktāka makroalbuminūrijas salīdzinājumā ar mikroalbuminūrijas pacientiem (Takahashi T. et al., 2014).

Hiperglikēmija endotēlijā rada nozīmīgas funkcionālas izmaiņas un pacientiem ar CD raksturīga ED, līdz ar to radot NO darbības un aktivitātes pavājināšanos jeb samazinātu biopieejamību. Hiperglikēmija veicina pārmērīgu elektronu plūsmu no oksidatīvās ķēdes, kuri pēc tam, savienojoties ar O<sub>2</sub>, veido superoksīdu. Pārmērīga superoksīda veidošanās ierobežo eNOS darbību, kas, savukārt ierobežo NO produkciju. Šis efekts ir kā atbildes reakcija, lai ierobežotu patoloģisko stresu iekšējā asinsvadu sienīņā. Tāpat hiperglikēmija stimulē dziļās

glikēšanas gala produktu veidošanos, kā arī veicina dažādu signālceļu (poliola, proteīnkināzes C, heksoamīna) aktivēšanos, kā rezultātā kopumā minētie procesi rada oksidatīvo stresu. Tas rada apstākļus reaktīvo skābekļa produktu (ROS) veidošanai, kā  $O_2^-$ , kas ļoti ātri spēj reaģēt ar NO, veidojot ONOO- anjonu- toksisku oksidantu, kas, bojājot nozīmīgas bioloģiskas molekulas, rada audu bojājumu. ONOO- pārmērīga produkcija ievērojami samazina NO biopieejamību (Assmann T. S. et al., 2016; Bertolucci M. C., 2015).

ITCD pacientiem funkcionālas izmaiņas endotēlijā rodas jau ļoti agri, un CD stāžam ir liela nozīme ED progresēšanā, apgriezti korelējot ar endotēlija atkarīgo dilatāciju. Galvenokārt to novēro pēc aptuveni četriem slimības gadiem, taču pēdējos gados ir aprakstīts, ka tā var attīstīties jau agrāk un ka tai ir saistība ar mikroalbuminūrijas agrīnāku veidošanos (Bertolucci M. C., 2015).

Bioloģiskajās vidēs NO pussabrukšanas periods ir ļoti īss (īsāks par sekundi) (Khazan M., 2015). NO tiekot oksidētam, ļoti strauji rodas tā metabolīti (NOx)- nitrījoni ( $NO_2^-$ ) un nitrātijoni ( $NO_3^-$ ). Galvenie sabrukšanas produkti, kas ir arī stabilākie cilvēka organismā ir nitrīti. Tiek uzskatīts, ka ir cieša saistība starp NO un tā seruma metabolītiem, savukārt NOx koncentrācijas var liecināt par NO biopieejamības efektivitāti (Assmann T. S. et al., 2016). Līdz ar to seruma/ plazmas NOx koncentrāciju noteikšanai ir nozīme, lai spriestu par endotēlija funkciju (Khazan M., 2015). Tas liecina, ka pēc pieejamās literatūras varētu izteikt secinājumu, ka pacientiem ar CD būtu jābūt zemākai NO biopieejamībai ar samazinātu NOx koncentrāciju, taču ir mehānismi organismā, kas apšaubā šo teoriju, liekot saprast, ka viss tik vienkārši nemaz nav- iekaisuma, hiperglikēmijas inducētā oksidatīvā stresa un hipoksijas apstākļos palielinās iNOS ekspresija audos, kas rada NOx pieaugumu. Tas ir apstiprināts dažādos eksperimentālos pētījumos. Tāpat NO produkciju caur nitrītu redukciju CD pacientiem var paaugstināt pastiprinātā ksantīna oksireduktāzes (XOR) darbība. Tādējādi šie abi mehānismi var paaugstināt NO koncentrāciju līdz tādām līmenim, kad rodas NO pārpalikums pēc reakcijām ar  $O_2^-$ , tādējādi atlikušais NO CD pacientu serumā var akumulēties kā NOx (Assmann T. S. et al., 2016).

Mūsdienās informācija par NO līmeņiem CD pacientiem ir ierobežotā skaitā un tie ir pretrunīgi- ir pētījumi, kas liecina, ka CD pacientiem ir paaugstinātas NO koncentrācijas, bet ir pētījumi, kas liecina pretējo. Attiecībā uz NO biopieejamību, tad tā tiek aprakstīta kā samazināta dzīvnieku modeļos, kuriem ir CD vai aptaukošanās (Assmann T. S. et al., 2016). Savino et al. (2006) novēroja, ka seruma un urīna NOx koncentrācijas pozitīvi korelē ar HbA1c. Savukārt Caimi et al. (2012) noteica NOx koncentrācijas pacientiem ar metabolo sindromu, no kuriem daļai ir CD, bet daļai nav. Tika novērots, ka NOx koncentrācijas ir augstākas pacientiem ar metabolo sindromu, neskatoties uz CD esamību un salīdzinājumā ar

kontroles grupu. NOx koncentrācijas pozitīvi arī korelēja ar metabolā sindroma rādītājiem (Assmann T. S. et al., 2016).

Vairākos pētījumos ir novērots, ka gan urīna, gan seruma NOx ir paaugstinātā koncentrācijā pacientiem bez albuminūrijas vai pacientiem ar zemu albuminūriju, un ka tam ir saistība ar glomeruļu filtrācijas ātruma (GFĀ) paaugstinājumu (Takahashi T. et al., 2014).

## **1.8. Fizisko aktivitāšu nozīme 1. tipa cukura diabēta attīstībā un norisē**

2TCD pacientiem fizisko aktivitāšu (FA) pozitīvā nozīme jau ilgāku laiku ir skaidra, par ko liecina to aprakstīšana CD ārstēšanas vadlīnijās. Tomēr īsta skaidrība vēl nav par FA pozitīvu ietekmi uz 1TCD attīstības gaitu. Pagaidām vēl literatūrā atrodami pretrunīgi un atšķirīgi dati par FA veidu, tā intensitāti, ilgumu, ko būtu jārekomendē pacientiem ar 1TCD.

Kopumā tiek uzskatīts, ka vidēja vai augsta līmeņa aerobas FA un augsta līmeņa kardiorespiratorās spējas ir saistītas zemāku saslimstību un mirstību gan vīriešiem, gan sievietēm, un gan 2TCD, gan arī 1TCD pacientiem. Kādā kohorta tipa pētījumā tika noskaidrots, ka septiņu gadu mirstība bija par 50 % zemāka tiem 1TCD pacientiem, kuriem FA režīms nedēļas bija lielāks par 2000 kcal salīdzinājumā ar tiem, kuriem tas bija mazāks par 1000 kcal (Sigal R. J. et al., 2013).

Martinez Ramonde T. et al. (2014) ziņo, ka FA 1TCD sākumstadijā (šajā gadījumā- pirmajos divos gados kopš diagnosticēšanas brīža) uzlabo slimības kontroli attiecībā uz glikēmijas, reziduālo β- šūnu masu, kā arī nepieciešamību pēc insulīna.

FA pēc definīcijas ir jebkādas ikdienas aktivitātes, kurām nepieciešamas ķermeņa kustības. Literatūrā bieži tiek lietots arī termins „treniņš jeb vingrinājums” (ang.- *exercise*), kas ir FA sadaļa, kas raksturojas ar plānotu un mērķtiecīgu aktivitāšu veikšanu (Galassetti P. et al., 2016). Aptuveni 60 % pacientu nerasniedz FA rekomendēto līmeni un viņiem novēro zemu fizisko aktivitāti (Yardley J. E., 2014). Pašlaik 1TCD vadlīnijas rekomendē nedēļas laikā veikt vismaz 150 min vidēja (50- 70 % no personas maksimālā sirdsdarbības ritma) līdz augsta (>70% no personas maksimālā sirdsdarbības ritma) līmeņa FA, kas veiktas vismaz trīs dienu laikā tā, lai nebūtu vairāk kā divas dienas starpā starp FA veikšanas dienām. Tāpat 1TCD pacientiem tiek ieteikts veikt rezistences tipa vingrinājumus (piemēram, izmantojot papildus smagumu) divas līdz trīs reizes nedēļā. Tomēr jāņem vērā, ka šīm rekomendācijām ir C pierādījumu līmenis (salīdzinājumam- pašreizējām 2TCD FA rekomendācijām ir B pierādījumu līmenis) (American Diabetes Association, 2017).

Lai arī ir pierādījumi, ka 1TCD pacientiem regulāras FA var uzlabot tādus aspektus slimības vadīšanā, kā insulīna sensitivitāte (tādējādi samazinot prasību pēc eksogēna insulīna nepieciešamības), ķermeņa svara un lipīdu profila labāka kontrole, pašapziņas paaugstināšana

un kopējā psiholoģiskā stāvokļa uzlabošana, sistēmiskā iekaisuma samazināšana un galvenais- ilgstošāka pasargāšana no kardiovaskulārām slimībām, tomēr tām ir arī savas negatīvās puses. Pacienti ar ITCD ir ierobežotāki attiecībā uz FA salīdzinājumā, piemēram, ar cilvēkiem bez šīs saslimšanas. Respektīvi, šādam pacientam rodas jautājumi par insulīna ievadi (tā veidu, to daudzumu, laiku, kad jāievada), barības uzņemšanas daudzumu gan pirms, gan pēc FA, kā arī par to, vai neradīsies negaidītas hipo-/ hiperglikēmijas epizodes FA laikā vai pēc tām. Tas savukārt var radīt psihoemocionālu barjeru, lai vispār veiktu un nodarbotos ar FA (Galassetti P. et al., 2016). McCarthy M. M. et al. 2015. gada darbā, aptaujājot 7153 ITCD pacientus, ziņoja, ka no šiem pacientiem 12 % vispār nenodarbojas ar FA, 55 % to veic vienu līdz četras reizes nedēļā, bet 33 %- vairāk nekā piecas reizes nedēļā. Tika noskaidrots, ka FA veikšanas ierobežojošie faktori bija vecums, vispārējais veselības stāvoklis, paaugstināts ķermeņa masas indekss (KMI), CD ilgums un depresijas simptomātika. Savukārt Somijas Diabētiskās neiropatijas pētījumā tik noskaidrots, ka 21% no pacientiem veic mazāk kā vienu treniņu vai vingrinājumu kompleksu nedēļā (Lascar N. et al., 2014). Tāpat viens no svarīgākajiem iemesliem, kādēļ pacienti neveic FA ir zināšanu trūkums gan par diabēta kontroli, gan par FA nozīmi viņiem kā ITCD pacientiem (Lascar N. et al., 2014).

### **1.9. Fizisko aktivitāšu ietekme attiecībā uz glikozes homeostāzi 1. tipa cukura diabēta pacientiem**

Kā zināms, tad veselīgiem cilvēkiem glikozes koncentrācijas izmaiņām ir šauršāns intervāls, ko fizioloģiski uztur dažādi mehānismi- veicināti gan centrāli no hipotalāma, gan perifēri no aizkuņģa dziedzera endogēnās daļas un virsnierēm. Hormonālie mehānismi nostrādā, kad glikozes līmenis ir pārāk augsts (insulīna darbība) un kad pārāk zems (kontr- regulatorie hormoni- kortizols, glikagons, epinefrīns, norepinefrīns). FA laikā šie homeostatiskie mehānismi pakļauti lieliem stresiem, kā rezultātā izmainās insulīna sensitivitāte, nepieciešamība pēc enerģijas substrātiem. ITCD pacientiem šo homeostatisko mehānismu darbība ir izmainīta, līdz ar to rodas liels risks uz krasām glikozes koncentrācijas izmaiņām- vai nu hipoglikēmijas epizodēm FA laikā vai pēc tām (parasti submaksimālas intensitātes FA laikā), vai arī akūtām hiperglikēmijas epizodēm (visbiežāk ļoti intensīvu FA laikā).

Miera stāvoklī veselam cilvēkam ir salīdzinoši nemainīgs glikozes absorbcijas līmenis, ko nosaka aptuveni nemainīga insulīna koncentrācija asinīs. Lai nerastos situācija, kad ar laiku visa glikoze tiek uzņemta šūnās (ja eksogēni netiek uzņemtas barības vielas), fizioloģiski darbojas pretēji mehānismi glikozes koncentrācijas samazināšanai- glikogēnolīze un glikoneoģenēze. Ilgstošas, submaksimālas intensitātes (zem anaerobā sliekšņa, kas

raksturojas ar aptuveni 50- 60 % no maksimālās aerobo spēju kapacitātes) fiziskas slodzes laikā glikozes absorbcijas līmenis var pieaugt divas līdz trīs reizes, galvenokārt dēļ skeleta muskuļu audu paaugstinātās nepieciešamības pēc glikozes. Fiziskas slodzes laikā endogēnā glikozes produkcija pieaug, savukārt insulīna līmenis samazinās (to rada pieaugošais alfa-adrenerģisko eferento impulsu skaits uz aizkuņģa dziedzera endogēno daļu). Insulīna koncentrācijas krišanās ir fizioloģiski nepieciešams process, jo slodzes laikā insulīna jutība krasi pieaug un tiek aktivēti insulīna atkarīgie glikozes transporta mehānismi skeleta muskuļu šūnās. Ja šī bāzes insulīna koncentrācija netiktu samazināta, glikoze tiktu pārmērīgi transportēta muskuļu šūnās, radot glikozes līmeņa krišanos. Tā kā 1TCD pacientiem endogēnais insulīns vairs netiek regulēts, slodzes atkarīgās hipoglikēmijas epizožu parādīšanas/ novēršanas ir atkarīgas no pareizas eksogēnā insulīna lietošanas. Pacientiem, lietojot insulīna infūzijas pumpjus, ir vieglāk kontrolēt insulīna infūziju fiziskas slodzes laikā. Savukārt pacientiem ar multiplu insulīna injekcijas režīmu ir sarežģītāk samazināt viņu bazālā insulīna līmeni- ir gadījumi, kad subkutāni injicētajam insulīnam ir paātrināti absorbcijas rādītāji FA laikā, radot pretēju efektu. Reizēm pēc insulīna injekcijām (īpaši, ja tas tiek veikts augšstilbā) daļa no tā tiek aizturēta zemādas kabatās, tiekot mobilizētam asins plūsmā pēc kāda laika, piemēram, fiziskas slodzes laikā, kas izpaužas kā neliels insulīna pieaugums. Šajā gadījumā paaugstinātais insulīna līmenis pārlietu veicina glikozes uzņemšanu skeleta muskuļu šūnās, kā arī nomācot endogēnās glikozes produkciju. Šo procesu kumulatīvais rezultāts ir iespējama hipoglikēmijas epizode.

Pavisam atšķirīgas fizioloģiskās atbildes reakcijas rodas, kad FA ir ļoti intensīvas, respektīvi, virs indivīda anaerobā sliekšņa un pat tuvu maksimālajai aerobajai kapacitātei. Ar šo jāsaprot, ka slodze ilgst relatīvi īsu laiku (ne ilgāk par 20- 30 min). Šādas slodzes laikā strauji ļoti aktīva kļūst adrenerģiskā sistēma. Šī aktivācija palielina endogēnās glikozes produkciju (pat līdz tādām līmenim, kas pārsniedz perifēro audu metaboliskās prasības). Tas rada mērenas, pārejošas hiperglikēmijas veidošanu (normāli ne vairāk kā 140 mg/dL), ko cilvēks bez CD ātri vien var labot, ja fiziskā slodze tiek pārtraukta. Tā kā cilvēkam ar 1TCD insulīns kā atbildes reakcija uz hiperglikēmijas epizodi netiek sekretēts, glikozes līmenis bieži vien turpina pieaugt arī pēc fiziskās slodzes, pat pārsniedzot 400 mg/dL (Galassetti P., 2013).

Tā kā galvenokārt vispārēji cilvēkiem FA sastāv no vieglas līdz mērenas un augstas intensitātes slodzes apvienojuma (komandu sporta spēles, aerobika u.tml), tad iepriekš minētās glikozes homeostāzes atbildes reakcijas var būt ļoti atšķirīgas. No fizioloģijas viedokļa, atrodot balansu starp dažādām slodzēm, 1TCD pacients varētu izvairīties no pārlietu lielām glikozes līmeņa svārstībām. Pamatojoties uz šo, mūsdienās ir veikti daudzi pētījumi, lai meklētu piemērotākās FA 1TCD pacientiem. Piemēram, kādā pētījumā

austrāliešu zinātnieku grupa noskaidroja, ka īsi un intensīvi sprinti, kas tika veikti tieši pirms parastām sporta nodarbībām, lielākajā daļā gadījumu spēja novērst pēcslodzes hipoglikēmijas epizodes bērnu grupā ar 1TCD (Bussau V. A. et al., 2007).

Ir nepieciešama individualizēta ārstēšanas pieeja pacientiem ar 1TCD atkarībā no dažādiem faktoriem, ieskaitot sporta veidu, ar ko cilvēks nodarbojas. Kādā pētījumā, pētot 20 profesionālus sportistus ar 1TCD, no kuriem puse (n = 10) nodarbojas ar izturības sporta veidiem, bet puse (n = 10) ar sporta veidiem, kas neprasa izturību (sportisti abās grupās bija līdzīgi sadalīti pēc dzimuma, vecuma, ĶMI un CD stāža). Šajā pētījumā apliecinājās tas, ka lielākā daļa no atlētiem piedzīvoja hipo- un hiperglikēmijas epizodes (biežāk hipoglikēmijas epizodes), tomēr kopumā tika secināts, ka abās grupās sporta veida ietekme uz katru cilvēku un viņa metabolismu ir citādāka, tādēļ arī ir nepieciešama individualizēta terapijas pieeja katram 1TCD pacientam (Ratjen I. et al., 2015).

### **1.10. Fizisko aktivitāšu, slāpekļa oksīda un to metabolītu savstarpējā saistība**

Teorētiski regulāras FA spēj novērst pāragru diabētisko komplikāciju attīstību ne tikai uzlabojot glikēmijas kontroli, insulīna sensitivitāti, arteriālo asinsspiedienu un lipīdu profilu, bet arī endotēlija funkciju (Waden J. et al., 2007).

Vairākkārt ir novērots, ka FA ietekmē uzlabojas endotēlija vazodilatatorā funkcija. Visticamāk, ka galvenais mehānisms tam ir pieaugošā NO biopieejamība, kas rodas no pieaugošās eNOS ekspresijas un aktivitātes, kā arī no samazinātās NO degradācijas sakarā ar ROS darbību (Bertolucci M. C., 2015).

Salīdzinoši maz pētījumu ir veikti, kas saistīti ar FA ietekmi uz NO metabolismu 1TCD dzīvnieku organismiem. Vairāk šādu pētījumu ir veikti ar dzīvniekiem. Pētījumi liecina, ka FA laikā skeleta muskuļu šūnās pieaug eNOS aktivitāte. Ir novērts, ka FA laikā uzlabojas insulīna darbība, tādējādi pieaug glikozes pieejamība skeleta muskuļu šūnās. Savulaik tika atklāts, ka FA laikā NO iesaistās glikozes transporta singnāl- transdukcijas mehānismā skeleta muskuļos. No otras puses literatūrā atrodama informācija, kas liecina, ka akūti veiktas FA varētu inducēt audu oksidatīvo bojājumu paaugstinātā visa ķermeņa un audu O<sub>2</sub> daudzuma patēriņa dēļ, savukārt rutīnā veiktās FA paaugstina antioksidantu aizsardzības spējas dažādos orgānos (Rodrigues A. M. et al., 2011).

Ochodnicky P. et al. 2006. gada publikācijā izteica domu, ka potenciālais mehānisms saistībā ar FA ietekmi pret albuminūrijas attīstību varētu būt saistīts ar vaskulārā endotēlija darbības uzlabošanu, iespējams, tieši ar NO starpniecību. Viņš novēroja, ka bojāts nieru

asinsvadu endotēlijs ir saistīts ar pieaugošu urīna albumīna ekskreciju. Kādā 2007. gada publikācijā kurā tika aprakstīts, ka NOS inhibīcija žurkām rada albuminūriju (Robinson E. S. et al., 2010), savukārt Rodrigues A. M. et al. (2011) eksperimentālā pētījumā secināja, ka rutīnas fiziskie treniņi žurkām uzlabo glikēmiju, tajā pašā laikā paaugstinot NO biopieejamību un oksidatīvā stresa kontroli, kas kopumā var novērst diabētiskās nefropātijas progresēšanu.

Jau šī gadsimta sākumā parādījās pētījumu rezultāti, kur tika vērota FA ietekme uz endotēliju 1TCD pacientiem. Fuchsjäger- Mayrl G. et al. (2002) secināja, ka aerobā intensitātē veiktas FA spēj uzlabot endotēlija funkciju pacientiem, kuri bija pakļauti lielam riskam ar diabētisko angiopātiju.

Ir novērots, ka FA efekti attiecībā uz NO ir atkarīgi gan no intensitātes, gan no pavadītā FA laika. Mērenas intensitātes FA (25- 75 % no maksimālā O<sub>2</sub> patēriņa) spēj paaugstināt seruma/ plazmas NO<sub>2</sub>- un NO<sub>3</sub>- līmeņus, uzlabojot superoksīda dismutāzes (SOD) aktivitāti, kā arī endoteliālo funkciju. Viegļā intensitātē veiktām FA nav ietekmes, taču augstā intensitātē veikti treniņi (>75 % no maksimālā O<sub>2</sub> patēriņa) var paaugstināt oksidatīvo stresu, iespējams, tādā veidā mazinot FA pozitīvo efektu. Turpretim īsā laika periodā veiktas FA uzlabo endotēlija funkciju caur NO mediētu vazodilatāciju, taču, ja FA veiktas ilgā laika periodā (nedēļas līdz pat gadi), tad endotēlija funkcijas uzlabošana notiek dēļ NO mediētas asinsvadu remodelācijas, kas rada asinsvadu diametra palielināšanu (Levine A. B. et al., 2012).

Murias J. N. et al. žurkām novēroja, ka augstas intensitātes izturības treniņi bija visefektīvākais treniņu veids (salīdzinājumā ar pretestības treniņiem) attiecībā uz diabēta radīto vaskulārās atbildes reakcijas atjaunošanu. Tika secināts, ka šīs atbildes reakcijas vistīcāmāk ir endotēlija atkarīgas, jo šī treniņu veida laikā tika novērots vislielākais eNOS saturs audos. Līdzīgi ziņoja arī citi pētnieki, kas novēroja, ka pieaugot treniņu intensitātei, pieaug NO koncentrācija (Murias J. N. et al., 2013). Savukārt ir pētnieki, kas ziņojuši, ka jauniem un veseliem cilvēkiem augstas intensitātes treniņiem nav labvēlīga efekta attiecībā uz endotēlijatkarīgo apakšdelma vazorelaksācijas atbildes reakciju. Viņi postulēja domu, ka inducējot lielāku oksidatīvo stresu ar augstas intensitātes treniņiem ar domu paaugstinot NO produkciju un biopieejamību, šis oksidatīvais stress veselos audos, sasniedzot kādu noteiktu līmeni, var darboties pret darbībā. Savukārt pacientiem ar CD oksidatīvais stress jau ir ļoti augsts un NO produkcija ir ierobežota dēļ paaugstinātā superoksīda veidošanās. Tas varētu nozīmēt, ka augstas intensitātes treniņi tomēr varētu būt efektīvākais veids kā uzlabot NO produkciju, tādējādi uzlabojot asinsvadu atbildes reakciju (Murias J. N. et al., 2013).

## 2. MATERIĀLI UN METODEDES

### 2.1. Pētījuma norise

Tika veikts pētījums, kas ir „LatDiane: Latvijas diabētiskās nefropātijas pētījums” sastāvdaļa. LatDiane pētījums ir prospektīvs 1. tipa cukura diabēta (1TCD) pētījums, kura mērķis ir identificēt ģenētiskos, vides un bioķīmiskos faktorus, kuri ietekmē 1TCD komplikāciju attīstību. Pētījums ir daļa no starptautiska konsorcijs „InterDiane”, kurš tika uzsākts 1997. gadā Somijā. Pētījums veikts saskaņā ar Helsinku deklarāciju, un to ir apstiprinājusi Latvijas Centrālā Medicīnas Ētikas Komiteja (atzinums Nr. 01-29.1/3, 10.07.2013). Pacientu iesaistīšanu finansē Valsts Iedzīvotāju Genoma datu bāzes projekts un Latvijas Endokrinologu asociācija. No katra pētījuma dalībnieka saņemta parakstīta informētas piekrišanas veidlapa, pirms tam paskaidrojot pacientiem pētījuma būtību un viņu tiesības. Pētījums uzsākts 2013. gada oktobrī un tiek turpināts.

Pētījuma dalībnieki bija gan stacionāra, gan ambulatorie pacienti. Daļa no pētījumā iesaistītajiem pacientiem ir „Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas” (PSKUS) Endokrinoloģijas nodaļā vai Endokrinoloģijas stacionārā iestājušies pacienti. Otrā daļa no pacientiem tika iesaistīti pēc pacientu apzvanīšanas un uzaicināšanas iesaistīties pētījumā. Daļa pacientu personas datu (vārds, uzvārds, personas kods) iegūti no PSKUS Ambulatoro pakalpojumu centra reģistratūrā esošajām pacientu ambulatorajām medicīniskajām kartēm, vadoties pēc Starptautiskās statistiskās slimības un veselības problēmu klasifikācijas 10. redakcijas (SSK- 10) diagnožu koda E10.1- E10.9. Pacientu datu izmantošana saskaņota ar PSKUS Izglītības un zinātnes departamenta vadību. Daļa no pacientu datiem iegūta pateicoties Rīgā nodarbināto endokrinologu atbalstam, iesaistot viņu uzskaitē esošos pacientus. Personas datu aizsardzība tika nodrošināta atbilstoši Latvijas Republikas normatīvajiem aktiem.

Šis ir šķērsgrīzuma tipa pētījums, kurā tika iesaistīti 295 1TCD pacienti un 70 dalībnieki bez glikozes tolerances traucējumiem laika posmā no 2013. gada oktobra līdz 2016. gada decembrim. Katram pacientam piešķirts personas identifikācijas kods. Pētījumā iesaistīti 1TCD pacienti, kuru saslimšanas vecums ir līdz 40 gadu vecumam, C- peptīda līmenis ir zem 0,3 nmol/l un ārstēšana ar insulīnu uzsākta pirmā gada laikā kopš slimības diagnosticēšanas brīža. Tika izslēgti pacienti ar nieru slimības gala stadiju. Tika noteikti izslēgšanas kritēriji, lai pētījumam piemeklētu kontroles grupas dalībniekus: CD vai glikozes tolerances traucējumi, hroniska nieru slimība pretendētājam vai viņa pirmās pakāpes radniekam, akūts miokarda infarkts, insults, koronārās revaskularizācijas procedūras (koronārā angioplastija, stentēšana, šuntēšana, perifēro asinsvadu slimība ar veiktām perifērās revaskularizācijas procedūrām

(angioplastija, šuntēšana). Kontroles un ITCD pacientu grupas salīdzinātas 3.1.1. tabulā rezultātu sadaļā.

Pacientu rekrutēšanā ir iesaistīti vairāki LatDiane pētnieki, kā arī LU MF Internās medicīnas katedras Personalizētās medicīnas laboratorijas laborante Mārīte Cirse. Es esmu pētījumā darbojies vairāk nekā 3 gadus, būdams aktīvi iesaistīts pacientu rekrutēšanā un statistiskajā datu analīzē.

## 2.1. Pētījuma nepieciešamo datu ieguve

Pacientu anketēšana, izmeklēšana un analīžu paņemšana notika PSKUS 10. korpusā LU MF Internās medicīnas katedras Personalizētās medicīnas laboratorijā un PSKUS 9. nodaļā. Lai veiktu pētījumu un iegūtu nepieciešamos datus tā realizācijai, no LatDiane pētījuma anketām tika izmantots: pacienta rekrutēšanas formas (1. un 2. pielikums), brīvā laika fizisko aktivitāšu anketa (3. pielikums) un bioķīmisko analīžu lapa (4. pielikums).

Nieru funkcija klasificēta, pamatojoties vai nu uz albumīna ekskreciju 24 stundu urīnā (albuminūrija normas robežās jeb normoalbuminūrija- <30mg/ 24h; mikroalbuminūrija- 30-300 mg/ 24h; makroalbuminūrija- >300 mg/ 24h), vai uz albumīna/ kreatinīna attiecību (ACR) rīta urīna porcijā (normoalbuminūrija- <2,5 mg/mmol vīriešiem, <3,5 mg/ mmol sievietēm; mikroalbuminūrija- 2,5-25 mg/ mmol vīriešiem, 3,5-35 mg/ mmol sievietēm; makroalbuminūrija- >25 mg/ mmol vīriešiem, >35 mg/ mmol sievietēm). Nieru funkcija tika noteikta, izmantojot glomerulu filtrācijas ātrumu (GFĀ), kurš tika aprēķināts izmantojot CKD-EPI formulu (Levey A. S., 2009).

Bioķīmiskie rādītāji tika noteikti E. Gulbja laboratorijā, izmantojot attiecīgas metodes: ALAT, ASAT (kinētiskās reakcijas), LH, ZBL, HDL, TG (enzimātiskās krāsu reakcijas), HbA1c (augsta spiediena šķīduma hromatogrāfija), ACR urīnā (imunoturbidimetriskais tests un enzīmātiskās kinētiskās reakcijas).

eGDR tika aprēķināts pēc formulas:  $24.4 - 12.97$  (vidukļa/gurnu apkārtmērs) –  $3.39$  (arteriālā hipertensija) –  $0.60$  (HbA1c), kur hipertensija tika atzīmēta kā 0 vai 1 atkarībā vai asinsspiediens ir  $\geq 140/90$  mm/Hg un/ vai tiek lietota antihipertensīvā terapija (Waden J., 2005).

Metabolais sindroms tika apstiprināts, ja tika sasniegti vismaz 3 no minētajiem kritērijiem:

- Vidukļa apkārtmērs vīriešiem  $\geq 94$  cm, sievietēm  $\geq 80$  cm;
- TG  $\geq 1,7$  mmol/l;
- HDL vīriešiem  $< 1,0$  mmol/ l, sievietēm  $< 1,3$  mmol/ l;

- SAS  $\geq$  130 mm/Hg, DAS  $\geq$  85 mmHg un/vai lieto antihipertensīvo terapiju;
- Glikoze (tukšā dūšā)  $\geq$  5,6 mmol/l.

Metabolā sindroma esamība tika noteikta pamatojoties uz *International Diabetes Federation/ American Heart Association* 2009. gada paziņojuma kritērijiem (Alberti K. G., 2009).

Izmantojot FA anketu, tika noteiktas pacientu brīvā laika fiziskās aktivitātes (BLFA). Anketā piedāvāta 21 dažāda aktivitāte, pie kuras pacientiem bija jānorāda biežums (reizes mēnesī), katras epizodes ilgums un intensitāte (0-3), kas tika veiktas pēdējā gada laikā. BLFA daudzums ir izteikts metabolajās ekvivalentajās vienībās (MET), kas FA atšķiras atkarībā no konkrētās tās intensitātes. MET pasaulē tiek plaši lietota dažādos FA pētījumos. To definē kā attiecību: vielmaiņas ātrums slodzes laikā pret vielmaiņas ātrumu miera stāvoklī (1 MET = 1kcal x kg<sup>-1</sup> x h<sup>-1</sup> no enerģijas patēriņa). Kopējais BLFA MET vienību skaits tika aprēķināts, reizinot aktivitātē pavadīto laiku ar intensitāti, kas izteikta MET vienībās. Kopējā BLFA tiek atspoguļota kā MET h/nedēļā. Atkarībā no BLFA tika izveidotas 3 grupas: mazaktīvi (<10 MET h/nedēļā), mēreni aktīvi (10-40 MET h/nedēļā), aktīvi (>40 MET h/nedēļā). FA rekomendācijās minēts, ka mazaktīvs pacients ir tāds, kurš vidējas intensitātes BLFA veic <2h/ nedēļā (piemēram, 2 h iet ar 5 MET intensitāti). Pacienti arī novērtēja savu ikdienas FA režīma intensitāti un biežumu. Intensitātes izvērtēšanai pacienti atbildēja uz 3. pielikumā esošās anketas 1.5. jautājumu, taču FA biežuma izvērtēšanai pacienti atbildēja uz 3. pielikumā esošās anketas 1.1. jautājumu.

NO radikālu noteikšanai tika izmantota NO daudzuma noteikšana pēc elektronparamagnētiskās rezonanses (EPR) spektra intensitātes, EPR spektrometrijas, A.F. Vaņina grupas izstrādātā metodes, aprēķinot NO koncentrāciju uz kalibrācijas līkņu pamata (Vanin A. F., 1998). NO radikālis noteikts Latvijas Organiskās sintēzes institūtā, pateicoties *Dr. chem.* Larisas Baumanes iesaistei pētījumā.

NO<sub>2</sub>- un NO<sub>3</sub>- koncentrācijas serumā un urīnā tika noteiktas izmantojot reaģentu komplektu *Cayman's Nitrate/Nitrite Colorimetric Assay Kit* (kat. Nr. 780001, Cayman Chemical Company, Ann Arbor, Minesota, ASV). Ar šī komplekta palīdzību var noteikt NO stabilo metabolītu – NO<sub>2</sub>- un NO<sub>3</sub>- - kopējo koncentrāciju audos vai šķīdumos. Pirmais solis ir nitrāta redukcija nitrītā, izmantojot baktēriju nitrāta reduktāzi (tās kofaktors – NADPH). Otrais solis ir Grīsa reaģenta (1 g/l sulfanilamīda, 25 g/l fosforskābes un 0,1 g/l N-1-naftiletilēndiamīna dihidrohlorīda) pievienošana, kas pārvērš nitrītu violetas krāsas azosavienojumā. Spektrofotometriski nosakot azosavienojumu koncentrāciju pie 540 nm, var aprēķināt nitrīta koncentrāciju paraugā. Metodei ir augsta jutība – nitrīts nosakāms zemās

koncentrācijās ( $\sim 0.5 \mu\text{M}$ ). Izmantots *Perkin Elmer Lambda 25 UV/UVIS* spektrofotometrs (Perkin Elmer, Waltham, ASV). Nitrīta koncentrācija aprēķināta, izmantojot standartlīkni, kas sagatavota no reaģentu komplekta  $\text{NaNO}_3$  standarta (Sun J. et al., 2003).  $\text{NO}_2^-$  un  $\text{NO}_3^-$  koncentrāciju serumā un urīnā noteica *Mg. Sci.* Kristīne Ošiņa LU MF Bioķīmijas katedrā.

## 2.2. Datu statistiskā apstrāde

Iegūtie dati apkopoti, izmantojot *Microsoft Excel 2007* programmu. Datu apstrādei izmantota SPSS programma (22. versija). Kvantitatīvie mainīgie dati tika noteikti atkarībā no datu sadalījuma. Datu apstrāde tika veikta, izmantojot parametriskos testus. Ja dati neatbilda normālajam sadalījumam (neparametriski), tie tika pārveidoti desmitkārtīgā logaritmiskajā skalā. Mērījumu datu izkliede tika pārbaudīta izmantojot Kolmogorova- Smirnova Z- testu. Lai salīdzinātu kvantitatīvos datu grupas, tika izmantots t- tests neatkarīgām grupām. Lai salīdzinātu kategoriskos mainīgos, tika izmantots Pīrsona Čī kvadrāttests (ja gadījumu skaits bija mazāks par 5, tika izmantots Fišera tests). Korelācijas analīze tika veikta izmantojot Pīrsona vai Spīrmena koeficientus (atkarībā no datu sadales), lai salīdzinātu sakarību starp kvantitatīvajiem mainīgajiem; priekš korelācijas analīzes starp kvantitatīvo un kategorisko mainīgo tika izmantots Spīrmena korelācijas koeficients.

### 3. REZULTĀTI

#### 3.1. Pētījuma grupu raksturojums

Kopumā laika posmā no 2013. gada oktobra līdz 2016. gada decembrim pētījumā piedalījās 365 pacienti. 295 dalībniekiem bija diagnosticēts 1TCD, taču 70 dalībniekiem bija normāls glikozes metabolisms un viņi veidoja kontroles grupu. 1. tabulā ir atspoguļots pētījuma dalībnieku raksturojums starp 1TCD pacientu un kontroles grupām. Starp abām grupām ir statistiski ticamas atšķirības tādos rādītājos, kā vecums ( $36,44 \pm 14,19$  1TCD grupā/  $28,03 \pm 12,75$  kontroles grupā), vidukļa/ gurnu apkārtmēra attiecība ( $0,83 \pm 0,09$  1TCD grupā/  $0,79 \pm 0,08$  kontroles grupā), arteriālās hipertensijas (AH) esamība (47,8 % 1TCD grupā/ 11,4 % kontroles grupā), kopējais holesterīns (KH) ( $4,82 \pm 0,99$  1TCD grupā/  $4,30 \pm 0,84$  kontroles grupā), zema blīvuma lipoproteīni (ZBL) ( $2,72 \pm 0,85$  1TCD grupā/  $2,37 \pm 0,70$  kontroles grupā), triglicerīdi (TG) ( $1,22 \pm 0,68$  1TCD grupā/  $0,79 \pm 0,32$  kontroles grupā), HbA1c ( $8,95 \pm 2,13$  1TCD grupā/  $5,24 \pm 0,34$  kontroles grupā), kreatinīns ( $68,71 \pm 17,48$  1TCD grupā/  $75,88 \pm 15,95$  kontroles grupā), ACR ( $9,69 \pm 37,24$  1TCD grupā/  $0,81 \pm 1,33$  kontroles grupā). Dalībnieku grupas neatšķīrās pēc dzimuma sadalījuma, KMI, augsta blīvuma lipoproteīnu (ABL) līmeņiem, GFĀ.

**Pētījuma dalībnieku raksturojums**

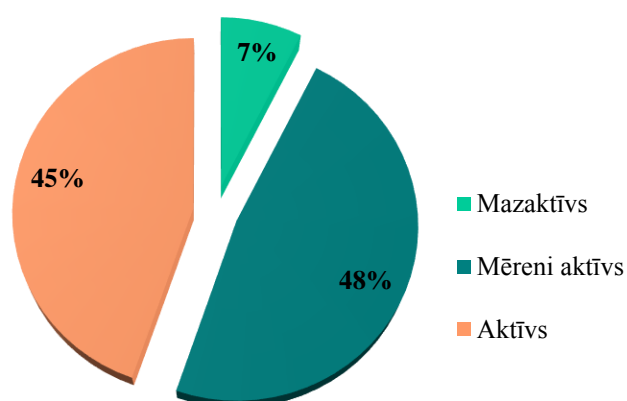
	Gadījumu grupa	Kontroles grupa	P vērtība
Pacientu skaits	295	70	
Dzimums, %			
• Vīrietis	48,1	38,6	0,182
• Sieviete	51,9	61,4	
Vecums, gadi	36,44 ± 14,19	28,03 ± 12,75	<0,001**
ĶMI, kg/m <sup>2</sup>	24,46 ± 4,36	23,93 ± 4,25	0,350
Vidukļa/ gurnu apkārtmēra attiecība, cm	0,83 ± 0,09	0,79 ± 0,08	<0,001**
AH, %	47,8	11,4	<0,001**
KH, mmol/l	4,82 ± 0,99	4,30 ± 0,84	0,002**
ZBL, mmol/l	2,72 ± 0,85	2,37 ± 0,70	0,012*
ABL, mmol/l	1,58 ± 0,48	1,60 ± 0,33	0,812
TG, mmol/l	1,22 ± 0,68	0,79 ± 0,32	<0,001**
HbA1c, %	8,95 ± 2,13	5,24 ± 0,34	<0,001**
Kreatinīns, mmol/l	68,71 ± 17,48	75,88 ± 15,95	0,018*
GFĀ, ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	108,28 ± 20,74	109,38 ± 15,22	0,703
ACR, mg/mmol	9,69 ± 37,24	0,81 ± 1,33	<0,001**

\*- statistiski ticama atšķirība; \*\*- statistiski ļoti ticama atšķirība

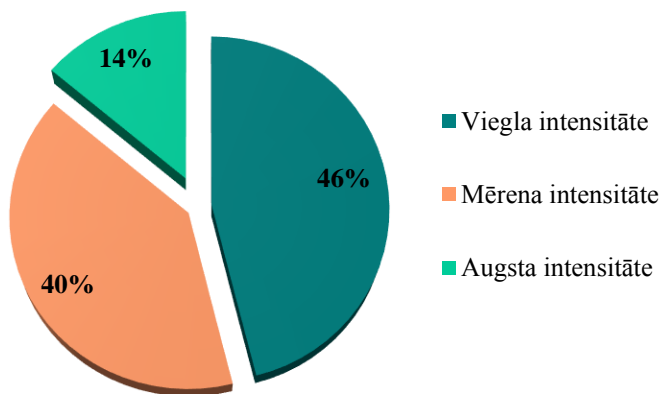
Starp ITCD un kontroles grupām netika novērota statistiski ticamas atšķirības FA veikšanā, analizējot kopējo aktivitāti (BLFA), slodzes intensitāti un FA biežumu, tomēr, apskatot 2. tabulu, ir redzams, ka, salīdzinot abas grupas, kontroles grupā procentuāli vairāk dalībnieku ir, kuri FA veikuši aktīvi (52,2/ 44,7 %), ar augstu intensitāti (20,9/ 13,9 %) un bieži (54,4/ 46,8 %). Grafisks kopējā BLFA daudzuma, slodzes intensitātes un biežuma attēlojums parādīts 3.1.1.-3.1.3. attēlā.

**Pētījuma dalībnieku raksturojums atkarībā no kopējā BLFA daudzuma, slodzes intensitātes un FA biežuma**

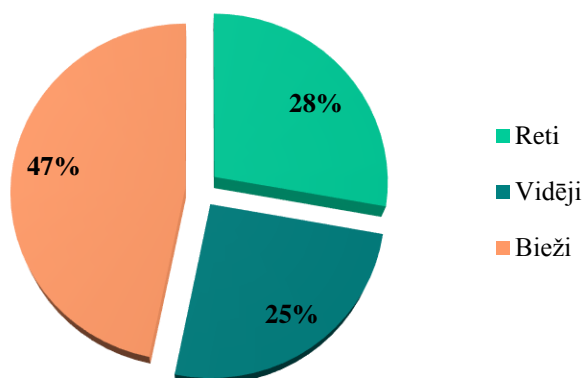
	Gadījumu grupa	Kontroles grupa	P vērtība
Pacientu skaits	295	70	
BLFA, %			
• Mazaktīvs	7,5	3,0	0,306
• Mēreni aktīvs	47,8	44,8	
• Aktīvs	44,7	52,2	
MET, h/nedēļā	49,31 ± 49,69	52,57 ± 45,06	0,602
Fizisko aktivitāšu intensitāte, %			
• Viegla	46,1	34,3	0,151
• Mērena	40,0	44,8	
• Augsta	13,9	20,9	
Fizisko aktivitāšu biežums, %			
• Reti	27,8	19,1	0,317
• Vidēji	25,4	26,5	
• Bieži	46,8	54,4	



3.1.1. attēls. 1TCD grupas sadalījums atkarībā no kopējā BLFA daudzuma



3.1.2. attēls. 1TCD grupas sadalījums atkarībā no BLFA slodzes intensitātes



3.1.3. attēls. 1TCD grupas sadalījums atkarībā no BLFA biežuma

### 3.2. NO asinīs un NO<sub>2</sub>-/NO<sub>3</sub>- serumā/ urīnā līmeņi pētījuma dalībnieku grupās

Starp 1TCD un kontroles grupām tika salīdzināti seruma NO un to metabolītu (gan seruma, gan urīna) koncentrācijas. Statistiski ticama atšķirība bija starp seruma NO ( $26,13 \pm 7,01$  1TCD grupā/  $22,68 \pm 3,48$  kontroles grupā) un seruma NO<sub>2</sub>-/NO<sub>3</sub>- ( $33,58 \pm 24,99$  1TCD grupā/  $46,35 \pm 41,72$  kontroles grupā). Lai arī kontroles grupas vidējā urīna NO<sub>2</sub>-/NO<sub>3</sub>- koncentrācija bija lielāka par gadījuma grupas urīna NO<sub>2</sub>-/NO<sub>3</sub>- koncentrāciju, statistiski ticamu atšķirību tajās nenovēroja. Mērījumu dati (iekavās norādīts kopējais mērījumu skaits) apkopoti 3.2.1. tabulā.

**Asins NO, seruma/ urīna NO<sub>2</sub>-/NO<sub>3</sub>- mērījumu dati 1TCD un kontroles grupās**

	1TCD grupa	Kontroles grupa	P vērtība
NO asinīs, ng/audu (n)	26,13 ± 7,01 (222)	22,68 ± 3,48 (69)	<0,001**
NO <sub>2</sub> -/NO <sub>3</sub> - serumā, μM, (n)	33,58 ± 24,99 (295)	46,35 ± 41,72 (39)	0,002**
NO <sub>2</sub> -/NO <sub>3</sub> - urīnā, μM, (n)	904,63 ± 797,48 (293)	985,77 ± 810,76 (39)	0,529

\*\* - statistiski ļoti ticama atšķirība

Tā kā, izmantojot Kolmogorova- Smirnova Z testu, tika secināts, ka seruma un urīna NO<sub>2</sub>-/ NO<sub>3</sub>- mērījumu datu izkliede neatbilst normālam sadalījumam, tie tika pārveidoti desmitkārtīgā logaritmiskā skalā, lai turpmāk varētu strādāt ar parametriskajiem testiem SPSS programmā. Pārveidotie mērījumu dati atspoguļoti 3.2.2. tabulā.

**Asins NO, seruma/ urīna NO<sub>2</sub>-/NO<sub>3</sub>- mērījumu dati 1TCD un kontroles grupās pēc logaritmiskās pārveidošanas**

	1TCD grupa		Kontroles grupa	
	Vidējais	Pēc logaritmiskās pārveidošanas	Vidējais	Pēc logaritmiskās pārveidošanas
NO asinīs, ng/audu	26,13 ± 7,01	-	22,68 ± 3,48	-
NO <sub>2</sub> -/NO <sub>3</sub> - serumā, μM	33,58 ± 24,99	1,44 ± 0,25	46,35 ± 41,72	1,58 ± 0,24
NO <sub>2</sub> -/NO <sub>3</sub> - urīnā, μM	904,63 ± 797,48	2,82 ± 0,37	985,77 ± 810,76	2,86 ± 0,37

### 3.3. Pētījuma dalībnieku raksturojums atkarībā no fizisko aktivitāšu ietekmes

Tika veikts 1TCD grupas klīniskais raksturojums atkarībā no BLFA, slodzes intensitātes un FA biežuma grupām. Starp BLFA grupām statistiski ticamas atšķirības minētajos parametros un rādītajos nebija. Starp slodzes intensitātes grupām statistiski ticamas atšķirības bija vecumam, CD ilgumam, KMI, metabolā sindroma esamībai, CD komplikāciju esamībai, arteriālās hipertensijas esamībai, samazināta GFĀ (<90) esamībai, kā arī depresijas un traucētas sakarību izjūtas esamībai. Starp FA biežuma grupām vienīgā statistiski ticamā atšķirība bija CD ilgumam. Lai apskatītu raksturojumu skatīt 5.- 7. pielikumu.

Atkarībā no kopējā BLFA daudzuma, FA slodzes intensitātes un biežuma tika noteiktas vidējie asins NO, kā arī seruma un urīna NO<sub>2</sub>-/NO<sub>3</sub>- līmeņi gan 1TCD, gan kontroles grupās. Tika novērots, ka 1TCD grupā, pieaugot kopējām BLFA daudzumam, pieaug gan NO asinīs, gan seruma un urīna NO<sub>2</sub>-/NO<sub>3</sub>-, tomēr statistiski ticamas atšķirības starp visām aktivitāšu grupām nebija. Atkarībā no FA intensitātes gadījumu grupā tiek novērots, ka, pieaugot FA intensitātei, pieaug seruma NO un urīna NO<sub>2</sub>-/NO<sub>3</sub>- (tomēr arī šajā gadījumā statistiskas atšķirības nebija). Sakarības starp FA biežuma grupām 1TCD pacientiem netika novērotas. Statistiski ticama atšķirība tika novērota kontroles grupā starp NO līmeņiem asinīs atkarībā no FA veikšanas biežuma. Rezultāti atspoguļoti 3.3.4- 3.3.6. tabulās.

3.3.4. tabula

#### Asins NO un seruma, urīna NO<sub>2</sub>-/NO<sub>3</sub>- koncentrācijas atkarībā no kopējā BLFA daudzuma 1TCD un kontroles grupās

	1TCD grupa				Kontroles grupa			
	Neaktīvi	Mēreni aktīvi	Aktīvi	P vērtība	Neaktīvi	Mēreni aktīvi	Aktīvi	P vērtība
NO asinīs, ng/audu	23,82 ± 7,42	26,28 ± 6,67	26,30 ± 7,34	0,423	20,85 ± 3,61	23,62 ± 3,60	21,86 ± 3,41	0,113
lg[NO <sub>2</sub> -/NO <sub>3</sub> -] serumā	1,43 ± 0,23	1,43 ± 0,27	1,46 ± 0,24	0,649	1,28 ± -	1,62 ± 0,29	1,56 ± 0,18	0,360
lg[NO <sub>2</sub> -/NO <sub>3</sub> -] urīnā	2,80 ± 0,28	2,81 ± 0,40	2,82 ± 0,35	0,944	2,83 ± -	2,82 ± 0,40	2,92 ± 0,35	0,727

**Asins NO un seruma, urīna NO<sub>2</sub>/NO<sub>3</sub>- koncentrācijas atkarībā no slodzes intensitātes  
1TCD un kontroles grupās**

	1TCD grupa				Kontroles grupa			
	Viegla	Mērena	Augsta	P vērtība	Viegla	Mērena	Augsta	P vērtība
NO asinīs, ng/ audu	25,27 ± 6,91	26,63 ± 6,74	27,44 ± 7,89	0,213	22,18 ± 4,52	23,07 ± 3,37	22,40 ± 1,84	0,665
lg[NO <sub>2</sub> /NO <sub>3</sub> ] serumā	1,47 ± 0,27	1,42 ± 0,24	1,43 ± 0,23	0,394	1,52 ± 0,16	1,60 ± 0,29	1,70 ± 0,31	0,243
lg[NO <sub>2</sub> /NO <sub>3</sub> ] urīnā	2,78 ± 0,41	2,83 ± 0,34	2,87 ± 0,32	0,335	2,76 ± 0,24	2,93 ± 0,47	2,99 ± 0,38	0,290

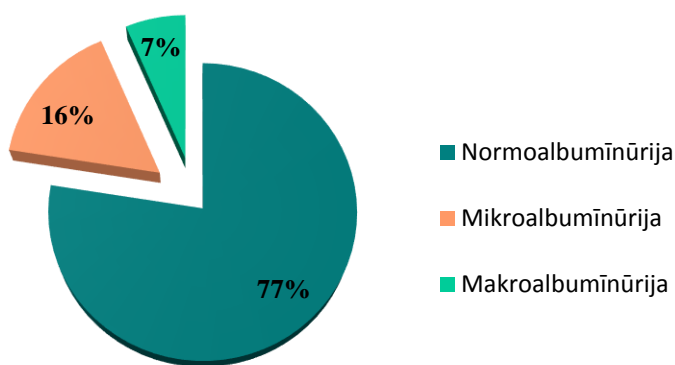
**Asins NO un seruma, urīna NO<sub>2</sub>/NO<sub>3</sub>- koncentrācijas atkarībā no BLFA veikšanas  
biežuma 1TCD un kontroles grupās**

	1TCD grupa				Kontroles grupa			
	Reti	Vidēji	Bieži	P vērtība	Reti	Vidēji	Bieži	P vērtība
NO asinīs, ng/ audu	26,18 ± 7,55	26,94 ± 6,62	25,56 ± 6,97	0,459	22,48 ± 4,95	24,49 ± 2,87	21,75 ± 2,99	0,031*
lg[NO <sub>2</sub> /NO <sub>3</sub> ] serumā	1,44 ± 0,27	1,45 ± 0,25	1,44 ± 0,24	0,960	1,56 ± 0,17	1,52 ± 0,17	1,64 ± 0,31	0,497
lg[NO <sub>2</sub> /NO <sub>3</sub> ] urīnā	2,80 ± 0,42	2,82 ± 0,33	2,82 ± 0,36	0,934	2,81 ± 0,23	2,81 ± 0,50	2,93 ± 0,35	0,634

\*- statistiski ticama atšķirība

### 3.4. Iegūto mērījumu saistība ar 1. tipa cukura diabēta tieši vai netieši saistītiem rādītājiem

3.4.1. attēlā redzams 1TCD grupas sadalījums pēc CD nefropātijas stadijām. 77 % dalībnieku ir normoalbuminūrija, taču mikro- vai makroalbuminūrija tika novērota 23 % dalībnieku. Salīdzinot seruma NO un seruma, urīna NO<sub>2</sub>/NO<sub>3</sub>- starp albuminūrijas grupām, 3.4.1. tabulā redzams, ka statistiski ticama atšķirība bija seruma NO<sub>2</sub>/NO<sub>3</sub>- līmeņiem (p < 0,001)- pieaugot albuminūrijas stadijai, seruma NO<sub>2</sub>/NO<sub>3</sub>- pieaug.



3.4.1. attēls. Cukura diabēta nefropātijas stadiju iedalījums starp 1TCD grupas dalībniekiem

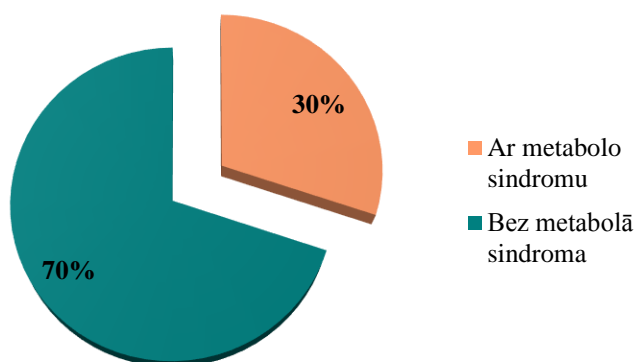
3.4.1. tabula

Asins NO, seruma un urīna NO<sub>2</sub>-/NO<sub>3</sub>- saistība ar cukura diabēta nefropātijas stadijām

	Normoalbuminūrija	Mikroalbuminūrijas stadija	Makroalbuminūrijas stadija	P vērtība
NO asinīs, ng/audu	25,81 ± 6,88	26,39 ± 6,90	27,80 ± 8,27	0,600
Ig[NO <sub>2</sub> -/NO <sub>3</sub> -] serumā	1,41 ± 0,24	1,51 ± 0,23	1,63 ± 0,30	<0,001**
Ig[NO <sub>2</sub> -/NO <sub>3</sub> -] urīnā	2,81 ± 0,37	2,85 ± 0,37	2,64 ± 0,34	0,117

\*\* - statistiski ļoti ticama atšķirība

3.4.2. attēlā redzama metabolā sindroma esamība (%) starp visiem gadījuma grupas dalībniekiem. 30% dalībnieku tika konstatēts metabolais sindroms. Dalībniekiem bez metabolā sindroma seruma un urīna NO<sub>2</sub>-/NO<sub>3</sub>- koncentrācijas ir augstākas, taču statistiski ticama atšķirība tika novērota urīna NO<sub>2</sub>-/NO<sub>3</sub>- koncentrācijām (p = 0,011) (3.4.2. tabula).



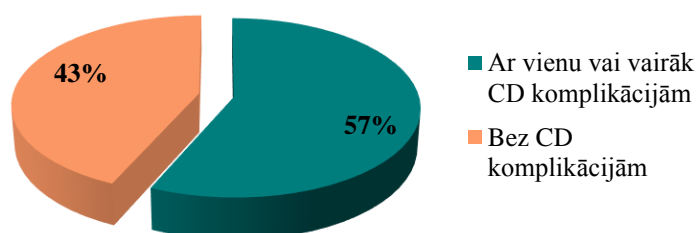
3.4.2. attēls. Metabolā sindroma esamība starp 1TCD grupas dalībniekiem

**Asins NO, seruma un urīna NO<sub>2</sub>-/NO<sub>3</sub>- saistība ar metabolo sindromu**

	Ar metabolo sindromu	Bez metabolā sindroma	P vērtība
NO asinīs, ng/audu	26,68 ± 7,69	26,28 ± 6,72	0,722
lg[NO <sub>2</sub> -/NO <sub>3</sub> -] serumā	1,41 ± 0,23	1,45 ± 0,27	0,196
lg[NO <sub>2</sub> -/NO <sub>3</sub> -] urīnā	2,72 ± 0,38	2,85 ± 0,37	0,011*

\*- statistiski ticama atšķirība

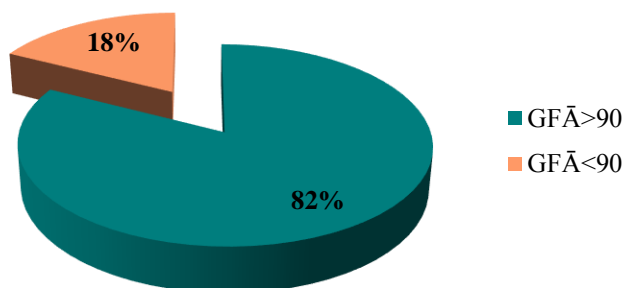
3.4.3. attēlā attēlota CD komplikāciju esamība (%) starp 1TCD grupas dalībniekiem. Vismaz viena konstatēta komplikācija (CD nefropātija, retinopātija, polineuropātija, perifēro asinsvadu slimība, kardiovaskulāra saslimšana) tika konstatēta 57 % dalībnieku. Starp abām pacientu grupām bija statistiski ticama atšķirība ar NO<sub>2</sub>-/NO<sub>3</sub>- urīnā- dalībniekiem bez CD komplikācijām urīna NO<sub>2</sub>-/NO<sub>3</sub>- koncentrācija bija lielāka (p = 0,013) (3.4.3. tabula).

**3.4.3. attēls. Diabētisko komplikāciju esamība starp 1TCD grupas dalībniekiem****Asins NO, seruma un urīna NO<sub>2</sub>-/NO<sub>3</sub>- saistība ar diabētiskajām komplikācijām**

	Ar vienu vai vairāk CD komplikācijām	Bez CD komplikācijām	P vērtība
NO asinīs, ng/audu	25,73 ± 7,11	26,67 ± 6,87	0,321
lg[NO <sub>2</sub> -/NO <sub>3</sub> -] serumā	1,45 ± 0,25	1,44 ± 0,25	0,617
lg[NO <sub>2</sub> -/NO <sub>3</sub> -] urīnā	2,77 ± 0,38	2,88 ± 0,35	0,013*

\*- statistiski ticama atšķirība

3.4.4. attēlā redzams 1TCD grupas dalībnieku sadalījums atkarībā no GFĀ (>/ < 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Lielākajai daļai dalībnieku (82 %) GFĀ ir > 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Salīdzinot NO līmeni asinīs, kā arī seruma un urīna NO<sub>2</sub>-/NO<sub>3</sub>-, tika noteikts, ka starp abām grupām statistiski ticama atšķirība ir NO<sub>2</sub>-/NO<sub>3</sub>- urīnā- dalībniekiem ar GFĀ > 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ir augstāka urīna NO<sub>2</sub>-/NO<sub>3</sub>- koncentrācija (p < 0,001) (3.4.4. tabula).



3.4.4. attēls. 1TCD grupas sadalījums atkarībā no samazināta/ normāla GFĀ

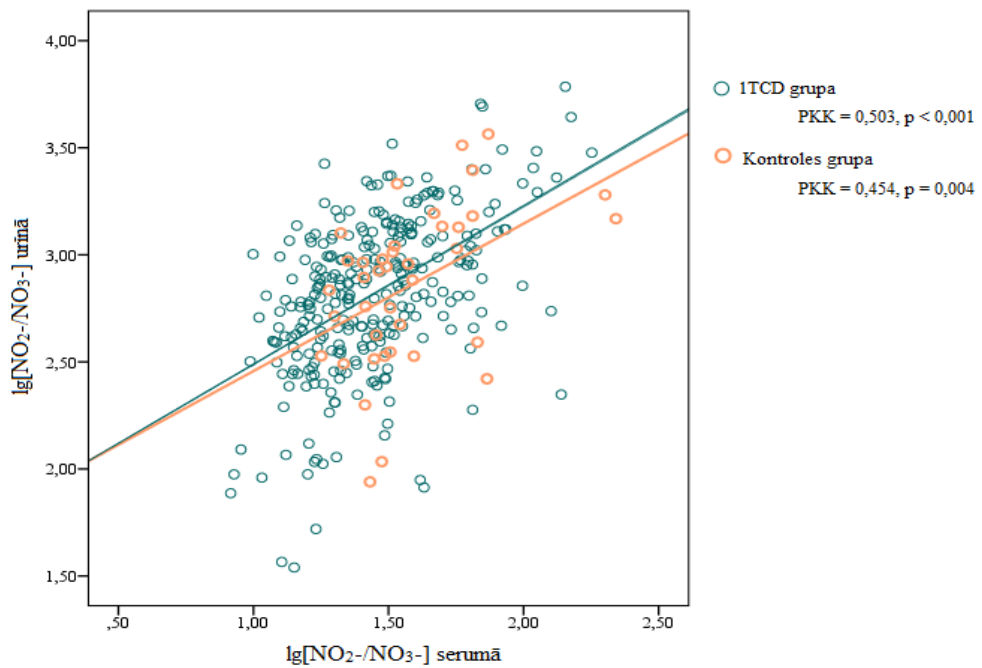
3.4.4. tabula

**Asins NO, seruma un urīna NO<sub>2</sub>-/NO<sub>3</sub>- saistība ar samazinātu GFĀ**

	GFĀ < 90	GFĀ > 90	P vērtība
NO asinīs, ng/ audu	27,78 ± 8,03	25,74 ± 6,69	0,103
lg[NO <sub>2</sub> -/NO <sub>3</sub> -] serumā	1,48 ± 0,30	1,44 ± 0,24	0,352
lg[NO <sub>2</sub> -/NO <sub>3</sub> -] urīnā	2,65 ± 0,40	2,85 ± 0,36	< 0,001**

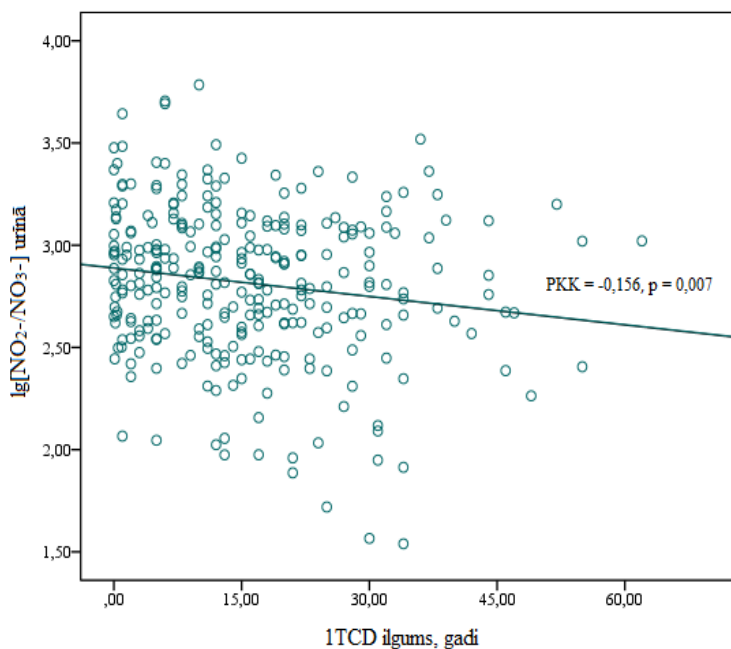
\*\* - statistiski ļoti ticama atšķirība

Lai noteiktu savstarpējo sakarību starp iegūtajiem asins NO, kā arī seruma un urīna lg[NO<sub>2</sub>-/NO<sub>3</sub>-] rezultātiem, tika veikta Pīrsona korelācijas koeficientu noteikšana. Gan gadījuma, gan kontroles grupās tika novērota statistiski ticamas, ļoti nozīmīgas korelācijas starp seruma lg[NO<sub>2</sub>-/NO<sub>3</sub>-] un urīna lg[NO<sub>2</sub>-/NO<sub>3</sub>-] koncentrāciju (attiecīgi gadījuma grupā PKK = 0,503, p < 0,001, bet kontroles grupā- PKK = 0,454, p = 0,004) (3.4.5. attēls). Tuvu statistiskās ticamības robežai bija apgriezti proporcionāla korelācija gadījumu grupā starp seruma NO un urīna lg[NO<sub>2</sub>-/NO<sub>3</sub>-] (PKK = -0,126, p = 0,062).



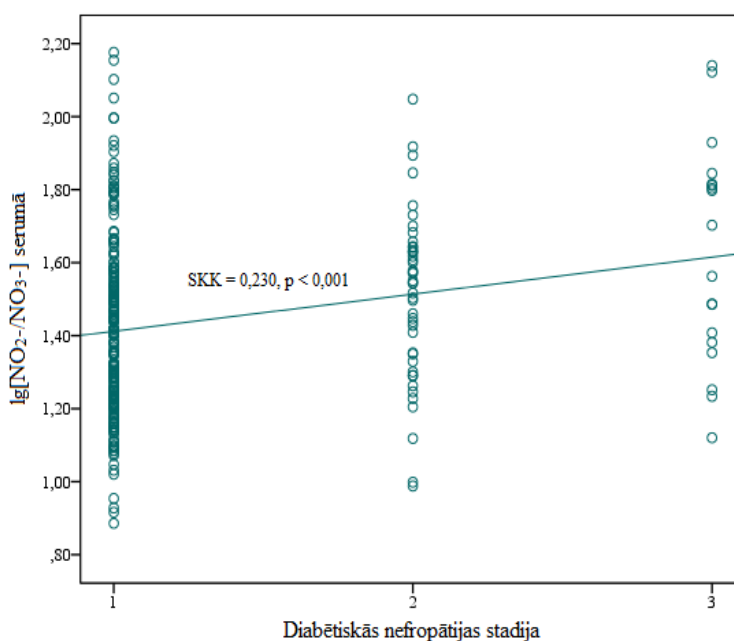
3.4.5. attēls. **Korelācijas starp seruma un urīna lg[NO<sub>2</sub>-/NO<sub>3</sub>-] 1TCD un kontroles grupās**

Salīdzinot savstarpējo sakarību starp iegūtajiem asins NO, kā arī seruma un urīna lg[NO<sub>2</sub>-/NO<sub>3</sub>-] un CD ilgumu, tika noteikta statistiski apgriezti proporcionāla, vāji nozīmīga (PKK = -0,156), ticama (p = 0,007), korelācija CD ilgumam ar urīna lg[NO<sub>2</sub>-/NO<sub>3</sub>-] (3.4.6. attēls).



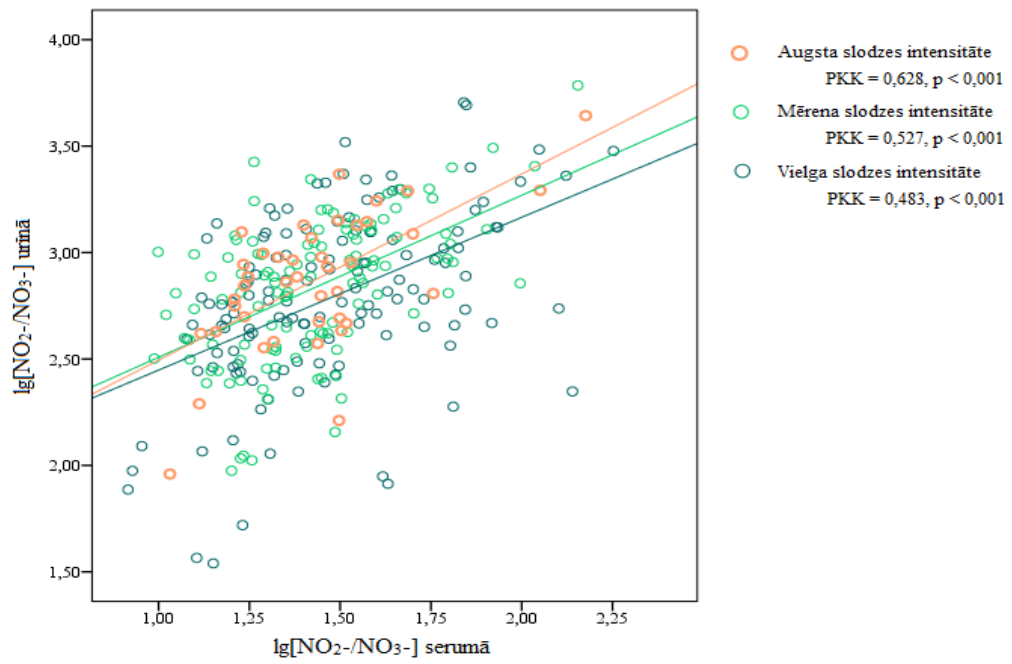
3.4.6. attēls. **Korelācija starp urīna lg[NO<sub>2</sub>-/NO<sub>3</sub>-] un CD ilgumu 1TCD pacientiem**

Apskatot 1TCD grupu, tika novērots, ka dalībniekiem ar  $GF\bar{A} > 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  seruma un urīna  $\lg[\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-]$  koncentrāciju korelācija ir izteiktāka un nozīmīgāka ( $PKK = 0,566$ ,  $p < 0,001$ ) nekā dalībniekiem ar  $GF\bar{A} < 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  ( $PKK = 0,391$ ,  $p = 0,006$ ). Izmantojot Spīrmana korelācijas koeficientu, tika konstatēts, ka diabētiskās nefropātijas stadijām ir vidēji nozīmīga ( $SKK = 0,230$ ), ļoti ticama ( $p < 0,001$ ) korelācija ar seruma  $\lg[\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-]$  (3.4.7. attēls). Savukārt sadalot 1TCD grupas dalībniekus grupās ar diabētisko nefropātiju (konstatēta mikro- vai makroalbuminūrija) un bez diabētiskās nefropātijas (konstatēta normoalbuminūrija), tika novērots, ka dalībniekiem bez diabētiskās nefropātijas šī korelācija ir ļoti nozīmīga un ticama ( $PKK = 0,624$ ,  $p < 0,001$ ), bet dalībniekiem ar diabētisko nefropātiju korelācija netika novērota ( $PKK = 0,102$ ,  $p = 0,438$ ).



3.4.7. attēls. **Korelācija starp seruma  $\lg[\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-]$  un diabētiskajām nefropātijas stadijām 1TCD pacientiem**

Apskatot FA aktivitāšu ietekmi (gan atkarībā no MET, gan intensitātes un biežuma) tiešiem un netiešiem ar 1TCD saistītiem rādītājiem un attiecībā uz PKK noteikšanu, starp iegūtajiem asins NO, kā arī seruma un urīna  $\lg[\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-]$  rezultātiem tika konstatēts, ka pieaugot fizisko aktivitāšu intensitātei, tiek iegūta nozīmīgāka korelācija starp seruma  $\lg[\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-]$  un urīna  $\lg[\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-]$  koncentrācijām (1TCD pacientiem, kas veikuši FA ar vieglu intensitāti-  $PKK = 0,483$ ,  $p < 0,001$ , 1TCD pacientiem, kas veikuši FA ar vidēju intensitāti-  $PKK = 0,527$ ,  $p < 0,001$ , 1TCD pacientiem, kas veikuši FA ar augstu intensitāti-  $PKK = 0,628$ ,  $p < 0,001$ ) (3.4.8. attēls).



3.4.8. attēls. **Korelācijas starp seruma un urīna  $\lg[\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-]$  1TCD pacientiem atkarībā no fizisko aktivitāšu slodzes intensitātes**

## DISKUSIJA

Šajā šķērsgriezuma pētījumā, laika posmā no 2013. gada oktobra līdz 2016. gada decembrim, tika apsekoti 295 dalībnieki ar diagnosticētu 1TCD un 70 dalībnieki bez glikozes tolerances traucējumiem. Ja neskaita vidējo vecumu un ar slimību saistītus parametrus, tad kopumā abas dalībnieku grupas bija līdzīgi izraudzītas. Interesanti, ka GFĀ rezultāti abās grupās ir diez gan līdzīgi, bet tam par iemeslu varētu būt tas, ka organizatorisku iemeslu dēļ aptuveni tikai pusei kontroles grupas dalībnieku tika noteikts kreatinīna līmenis, no kura arī izrieta GFĀ rezultāts.

Gadījumu grupas vidējais vecums bija  $36,44 \pm 14,19$  gadi, CD ilgums-  $15,51 \pm 12,39$  gadi,  $\text{KMI}$ -  $24,46 \pm 4,36 \text{ kg/m}^2$ ,  $\text{HbA1c}$ -  $8,95 \pm 2,13 \%$ . 48,1 % no šīs grupas bija vīrieši. Dalībnieku grupas bija arī līdzīgas pēc BLFA veikšanas daudzuma, FA veikšanas intensitātes un biežuma, lai arī kopumā kontroles grupas dalībnieki bija fiziski aktīvāki, tās veica ar augstāku slodzes intensitāti, kā arī tās veica biežāk. Tas apstiprina literatūrā atrodamo informāciju, ka 1TCD pacienti, salīdzinot ar vispārējo populāciju, ir ierobežotāki attiecībā uz FA veikšanu, kam par iemeslu galvenokārt ir bailes un zināšanu trūkums par FA un to nepieciešamību attiecībā uz viņu saslimšanu (Lascar N. et al., 2014). 1TCD grupā vidējais MET h/nedēļā bija  $49,31 \pm 49,69$ , bet kontroles grupā-  $52,57 \pm 45,06$ . Tādas pašas aptaujas anketas kā šajā pētījumā tika izmantotas Somijas kolēģu (FinnDiane) pētījumā. Tajā iesaistīto dalībnieku vidējais vecums bija  $37,0 \pm 12,4$  gadi, CD ilgums-  $20,4 \pm 12,3$  gadi,  $\text{KMI}$ -  $25,0 \pm 3,4 \text{ kg/m}^2$ ,  $\text{HbA1c}$ -  $8,3 \pm 1,4 \%$ , bet vidējais MET-  $17,9 \text{ h/ nedēļā}$ . 48,3 % bija vīrieši. Salīdzinot abus pētījumus, var teikt, īpašas atšķirības vidējā vecumā, dzimuma sadalījumā un  $\text{KMI}$  nebija, tomēr šī pētījuma pacienti bija ar mazāku CD ilgumu, bet lielāku  $\text{HbA1c}$ . Visizteiktākā atšķirība bija MET vienībās- Somijas pētījuma dalībnieki bija ievērojami neaktīvāki.

Lai noteiktu iespējamo FA ietekmi uz dažādiem ar CD saistītiem parametriem un rādītājiem, tie tika apskatīti un savā starpā salīdzināti grupās atkarībā no kopējā BLFA daudzuma, FA slodzes intensitātes un biežuma. Izteiktākās atšķirības, par ko arī liecina statistiskās ticamības rezultāti, bija starp slodzes intensitātes grupām. Augstāka slodzes intensitāte bija saistīta ar mazāku dalībnieku vecumu un slimības ilgumu, augstāku GFĀ, mazāku slimnieku skaitu ar metabolo sindromu, arteriālo hipertensiju, vienu vai vairāk diabētiskajām komplikācijām, kā arī ar retāk sastopamu depresiju un sliktāku sakarības izjūtu. Kopumā iegūtie rezultāti ir līdzīgi FinnDiane veiktā pētījuma rezultātiem. Tajā tika secināts, ka tieši slodzes intensitātes grupām ir visizteiktākās saistības ar dažādiem ar CD saistītiem parametriem un rādītājiem, un ka tieši augstas intensitātes slodze spēj palēnināt diabētiskās

nefropātijas progresēšanu. Šajā pētījumā netika atrasta statistiska ticamība attiecībā uz FA ietekmi uz diabētiskās nefropātijas stadijām, kā tas tika konstatēts Somijas kolēģu pētījumā (Wadén J. et al., 2015). Tam par iemeslu varētu būt salīdzinoši mazāks aptaujāto dalībnieku skaits.

Turpinot salīdzināt gadījumu un kontroles grupas, tika noteiktas un salīdzinātas savā starpā vidējās NO koncentrācijas asinīs, kā arī seruma/ urīna NO<sub>2</sub>-/NO<sub>3</sub>- rādītāji. Tika konstatēts, ka starp NO koncentrācijām asinīs un seruma NO<sub>2</sub>-/NO<sub>3</sub>- ir ticamas atšķirības- lai arī ITCD pacientu asinīs ir lielāka NO koncentrācija, tā metabolītu koncentrācijas serumā ir mazākas kā dalībniekiem bez glikozes tolerances traucējumiem. Tas liecina par to, ka ITCD pacientiem ir zemāka NO biopiejamība, un līdz ar to NO ir zemākas funkcionālās spējas (Assmann T. S. et al., 2016). Vidējā urīna NO<sub>2</sub>-/NO<sub>3</sub>- koncentrācija nedaudz augstāka bija kontroles grupā, taču tur statistiska ticamība netika novērota. Tas būtu skaidrojams ar līdzīgo GFĀ starp abām grupām, kā rezultātā seruma NO<sub>2</sub>-/NO<sub>3</sub>- filtrācija spēj līdzīgi notikt. Kopumā gan gadījumu, gan kontroles grupām novērojams, ka pieaugot seruma NO<sub>2</sub>-/NO<sub>3</sub>-, pieaug arī urīna NO<sub>2</sub>-/NO<sub>3</sub>- koncentrācijas ( $p < 0,001$ ), kas liecina, ka kopumā iesaistīto ITCD pacientu filtrācijas spējas ir labi saglabātas. To arī apstiprina korelāciju dati, kuros novērojams, ka gan gadījumu, gan kontroles grupās pieaugot GFĀ, pieaug arī urīna NO<sub>2</sub>-/NO<sub>3</sub>- koncentrācija (pozitīvas korelācijas), bet pacientiem ar normālu GFĀ korelācija starp seruma un urīna NO<sub>2</sub>-/NO<sub>3</sub>- ir izteiktāka.

Nosakot NO un NO<sub>2</sub>-/NO<sub>3</sub>- vidējās koncentrācijas starp grupām atkarībā no kopējā BLFA daudzuma, FA slodzes intensitātes un biežuma, tika noteikts, ka tikai kontroles grupā ir viena statistiska ticamība ( $p = 0,031$ )- starp FA biežumu un NO asinīs. Neskatoties uz to, pēc šiem vidējiem rādītājiem var spriest, ka ITCD pacientiem, pieaugot kopējam BLFA daudzumam un slodzes intensitātei, pieaug gan NO koncentrācijas asinīs, gan seruma/ urīna NO<sub>2</sub>-/NO<sub>3</sub>- koncentrācijas. Kontroles grupā šāda sakarība tika novērota starp slodzes intensitātes grupām un seruma/ urīna seruma NO<sub>2</sub>-/NO<sub>3</sub>-. Var spriest, ka ITCD pacientiem, iespējams, palielinoties kopējam BLFA daudzumam un slodzes intensitātei, uzlabojas NO metabolisms un biopiejamība, tomēr statistiskas atšķirības tam nebija. Iespējams, ka tādu varētu novērot, ja dalībnieku skaits būtu lielāks. Tiek uzskatīts, ka FA paaugstina NO biopiejamību, paaugstinot endogēnās antioksidantu spējas un samazinot ROS veidojošo enzīmu ekspresiju (Gliemann L. et al., 2014).

Viens no šī darba uzdevumiem bija apskatīt, kāda ir NO asinīs un seruma/ urīna NO<sub>2</sub>-/NO<sub>3</sub>- rādītāju saistība ar dažādām ar ITCD slimību saistītām pārmaiņām organismā. Pirmkārt, tika konstatēts, ka ir sakarība starp CD ilgumu un urīna NO<sub>2</sub>-/NO<sub>3</sub>- pieaugot tam, urīna NO<sub>2</sub>-/NO<sub>3</sub>- koncentrācija samazinās. Tāpat pēc rezultātiem var redzēt, ka pacientiem ar

vienu vairāk diabētiskajām komplikācijām, samazinātu GFĀ, metabolo sindromu ir statistiski ticami zemāki urīna NO<sub>2</sub>-/NO<sub>3</sub>- rādītāji, taču pacientiem ar diabētisko nefropātiju ir statistiski ticami augstāki seruma NO<sub>2</sub>-/NO<sub>3</sub>- rādītāji, kas varētu liecināt par to, ka sliktāka nieru funkcija rada apstākļus paaugstinātai NO<sub>2</sub>-/NO<sub>3</sub>- uzkrāšanai serumā.

Konkrēti apskatot jau tieši FA ietekmi uz savstarpējām NO un tā metabolītu koncentrācijām, tika noteikts, ka ITCD pacientiem korelācija starp urīna un seruma NO<sub>2</sub>-/NO<sub>3</sub>- rādītājiem kļūst izteiktāka, pieaugot FA slodzes intensitātei, kas var liecināt par to, ka lielākā intensitātē veiktas FA spēj uzlabot nieru funkciju un, iespējams, palēnināt diabētiskās nefropātijas attīstību. Kā jau darbā tika minēts, tad dati par FA efektu ir ļoti pretrunīgi, un ir dati, piemēram, no somu kolēģiem, kas liecina, ka tieši slodzes intensitātei ir nozīme diabētiskās nefropātijas attīstības un progresēšanas apturēšanā, bet ir lieli, retrospektīvi pētījumi kā DCCT, kas neatrod pierādījumus, ka FA uzlabotu mikrovaskulāro komplikāciju iznākumus (Makura C. et al., 2013). Kopumā literatūrā neizdodas atrast šāda veida saistības meklēšanu starp urīna un seruma NO<sub>2</sub>-/NO<sub>3</sub>- līmeņiem, līdz ar to rezultātus ir grūti salīdzināt. Apkopojot datus var secināt, ka pacientiem, kas veic FA ar augstāku slodzes intensitāti ir raksturīgs augstāks GFĀ, mazāk komplikāciju, bet ir tendence uz zemāku albuminūriju, kā arī uz lielāku urīna NO<sub>2</sub>-/NO<sub>3</sub>- paaugstinājumu attiecībā uz seruma NO<sub>2</sub>-/NO<sub>3</sub>- paaugstinājumu. Iegūtie literatūras pierādījumi un šajā darbā iegūtie rezultāti liek domāt, ka fiziskām aktivitātēm, īpaši, ja tās atkarīgas no slodzes intensitātes, ir pozitīvs efekts attiecībā uz NO metabolismu un nieru funkciju.

Literatūrā nav atrodamu pētījumi, kas noteiktu BLFA ietekmi uz NO metabolismu un kopumā šādu publikāciju par BLFA un diabētiskajām komplikācijām ir maz, un tie visi ir šķērsriezuma tipa (Onyenwenyi C. et al., 2015). Šo pētījumu raksturo ne tikai tā aktualitāte medicīnā, bet arī novitāte ne tikai Latvijas, bet arī plašākā mērogā.

Kopumā lielākie trūkumi pētījumam saistāmi ar tā subjektivitāti, respektīvi, dati par pacientu BLFA veikšanu tika uzzināti, apsekojot pacientus pēc viņu sniegtajām atbildēm anketās. Attiecībā uz BLFA anketu, tad, lai to aizpildītu, pacientam detalizēti ir jāatceras par pēdējā gadā veiktajām FA. Domājams, ka dalībniekam, kurš pievērs lielāku uzmanību tām, ir vieglāk atcerēties ko, kad un cik ilgi tās ir veicis. Personāla skaits, kas iesaistījies kopējā LatDiane pētījumā ir bijis pietiekami liels. Tas arī attiecināms uz personālu, kurš uzraudzījis pētījuma dalībniekus anketu pildīšanā. BLFA anketas aizpildīšana sākotnēji var sagādāt problēmas, ja netiek pietiekami saprotami izstāstīts par tā pareizu aizpildīšanu. Tika novērota nejauša likumsakarība starp anketu aizpildīšanas rūpīgumu atsevišķos laika posmos, kad dalībniekus uzraudzīja dažādi personāla dalībnieki. Uzskatu, ka arī šis fakts var nedaudz iespaidot kopējo BLFA daudzuma rezultātu.

Jaunākajā literatūrā saistībā ar ITCD un FA augstvērtīgākie pētījumi ir veikti ar dalībniekiem, kas novēroti konkrētu laika periodu, veicot konkrētas FA attiecīgajā intensitātē, ilgumā un biežumā, un nosakot noteiktus seruma vai urīna biomarkierus (visbiežāk tie ir iekaisuma marķieri), tomēr šādi pētījumi ir veikti ar ļoti mazām dalībnieku grupām. Šajā darbā netika atsevišķi apskatīta dažādu FA veidu ietekme uz NO metabolismu, kam varētu arī būt nozīme.

Svarīga ir pētījuma dalībnieku apsekošana dinamikā, kas ilgst vairākus gadus, lai varētu vērtēt kā notiek komplikāciju, piemēram, diabētiskās nefropātijas attīstība un progresēšana uz konkrētu FA fona. Tas arī vēl viens trūkums, kas netika ievērots šī pētījuma laikā, bet kas būtu ļoti svarīgi, lai precīzāk secinātu par FA nozīmi. Protams, dēļ pētījuma tipa grūti ir spriest par izolētu gan FA, gan NO un tā metabolītu ietekmi un kopējo efektu. Ir daudz citu faktoru, kas var ietekmēt kā FA, tā arī NO metabolismu. Tomēr iegūtie pētījuma rezultāti liecina, ka, iespējams, daudz ticamākus pierādījumus par FA ietekmi uz NO metabolismu un biopieejamību varētu iegūt, veicot intervences tipa pētījumu, noteiktu laika posmu apsekojot kādu pacientu grupu, kura veic noteiktas FA un grupu, kas tās neveic. Tā laikā būtu jāveic NO radikāļu un NO metabolītu noteikšana pirms, pētījuma laikā un pēc pētījuma.

## SECINĀJUMI

1. 1. tipa cukura diabēta pacientiem ir augstāks NO līmenis asinīs, bet zemāki urīna un seruma NO<sub>2</sub>-/NO<sub>3</sub>- līmeņi salīdzinot ar kontroles grupu, kas var liecināt par zemāku NO biopieejamību un aktivitāti.
2. 1. tipa cukura diabēta pacientiem ar metabolo sindromu, vienu vai vairāk diabētiskajām komplikācijām, samazinātu glomerulāro filtrācijas ātrumu ir zemāki urīna NO<sub>2</sub>-/NO<sub>3</sub>- līmeņi.
3. 1. tipa cukura diabēta pacientiem atkarībā no kopējā BLFA daudzuma, slodzes intensitātes un BLFA veikšanas biežuma netika novērotas statistiski ticamas atšķirības starp NO asinīs, seruma un urīna NO<sub>2</sub>-/NO<sub>3</sub>- līmeņiem.
4. 1. tipa cukura diabēta pacientiem, kas veic fiziskās aktivitātes ar augstāku slodzes intensitāti, ir izteiktāka pozitīva korelācija seruma un urīna NO<sub>2</sub>-/NO<sub>3</sub>- līmeņiem, kā arī augstāks GFĀ un tendence uz zemāku albuminūriju.

## PATEICĪBAS

Izsaku pateicību darba vadītājam *Prof. Valdim Pīrāgam* par darba vadīšanu, Latvijas Universitātes MF Internās medicīnas katedras Personalizētās medicīnas laboratorijas vadošai pētniecei internistei *Dr. med. Jeļizavetai Sokolovskai* par iespēju piedalīties šajā pētījumā un darba koordinēšanu, kā arī sniegtajām konsultācijām. Pateicos arī *Mg. scie Kristīnei Ošiņai* par nitrītjonu un nitrātjonu noteikšanu, kā arī Latvijas Organiskās sintēzes institūta vadošajai pētniecei *Dr. chem. Larisai Baumanai* par slāpekļa oksīda radikālu noteikšanu. Tāpat arī pateicos kolēģiem LatDiane pētījumā, kas veikuši ieguldījumu LatDiane pētījuma darbā, līdz ar to arī šī šķērsriezuma pētījuma tapšanā.

## LITERATŪRAS SARAKSTS

### Literatūra

1. Ādamsone I., Keišs J., Konrāde I. un citi. Klīniskā medicīna, Otrā grāmata. Rīga: SIA Medicīnas apgāds, 2012, 213-224. lpp.
2. Holt R. I. G., Hanley N. A. Endocrinology and diabetes 6th Edition. Wiley-Blackwell, 2012, page 257- 284.
3. Jameson L. J., Kasper D. L., Fauci A. S. et. al. Harrison`s Endocrinology 3rd Edition. McGraw- Hill Education, 2013, page 267-269.

### Raksti izdevumos ar aprēķinātu citējamības indeksu

1. Alberti K. G., Eckel R. H., Grundy S. M., et al. Harmonizing the metabolic syndrome. Circulation 2009; 120: 1640-1645.
2. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes- 2017. Diabetes Care 2017; 40.
3. Assmann T. S., Brondani L. A., Bouças A. P., et. al. Nitric oxide levels in patients with diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. Nitric Oxide 61 (2016) 1-9.
4. Atkinson M. A., Eisenbarth G. S., Michels A. W. Type 1 diabetes. Lancet 2014; 383(9911): 69-82.
5. Bertoluci M. C., Gislaine V. C., Silva A. MV., et. al. Endothelial dysfunction as a predictor of cardiovascular disease in type 1 diabetes. World J Diabetes 2015 June 10; 6(5): 679-692.
6. Bussau V. A., Ferreira L. D., Jones T. W., et al. A 10-s sprint performed prior to moderate- intensity exercise prevents early post- exercise fall in glycaemia in individuals with type 1 diabetes. Diabetologia 2007; 50: 1815-1818.
7. Chatenoud L., Bluestone J. A. CD3- specific antibodies: a portal to the treatment of autoimmunity. Nature Review Immunology 2007; 7: 622-632.
8. Chimen M., Kennedy A., Nirantharakumar K., et. al. What are the health benefits of physical activity in type 1 diabetes mellitus? A literature review. Diabetologia 2012; 55:542–551.
9. Dyakova E. Y., Kapilevich L. V., Shylko V. G., et al. Physical exercise associated with NO production: signaling pathways and significance in health and disease. Front in cell and develop biol 2015; 3:19.

10. Fuchsjager-Mayrl G., Pleiner J., Wiesinger G. F., et. al. Exercise Training Improves Vascular Endothelial Function in Patients with Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 1795–1801.
11. Galassetti P., Riddell M. C. Exercise and Type 1 Diabetes (T1DM). *American Physiological Society. Compr Physiol* 2013; 3: 1309-1336.
12. Gliemann L., Nyberg M., Hellsten Y. Nitric oxide and reactive oxygen species in limb vascular function: what is the effect of physical activity? *Free. Radic. Res.* 2014; 48, 71-83.
13. Yardley J. E., Hay J., Abou-Setta A. M., et. al. A systematic review and meta-analysis of exercise interventions in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice* 106 (2014); 393-400.
14. Yeh H. C, Brown T.T., Maruthur N., et al. Comparative Effectiveness and Safety of Methods of Insulin Delivery and Glucosemonitoring for Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Intern Med* 2012; 157: 336–347.
15. You W. P., Henneberg M. Type 1 diabetes prevalence increasing globally and regionally: the role of natural selection and life expectancy at birth. *BMJ Open Diabetes Research and Care* 2016; 4.
16. Khazan M., Hdayati M. The Role of Nitric Oxide in Health and Diseases. *Scimetr.* 2015; 3(1).
17. Krolewski A. S. Progressive Renal Decline: The New Paradigm of Diabetic Nephropathy in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2015; 38: 954–962.
18. Lascar N., Kennedy A., Hancock B., et. al. Attitudes and Barriers to Exercise in Adults with Type 1 Diabetes (T1DM) and How Best to Address Them: A Qualitative Study. *PLoS One.* 2014; 9(9).
19. Levey A. S., Stevens L. A. et al. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med.* 2009; 150: 604-612.
20. Levine A. B., Punahaole D., Levine T. B. Characterization of the Role of Nitric Oxide and Its Clinical Applications. *Cardiology* 2012; 122: 55–68.
21. Makura C., Nirantharakumar K., Girling H. J., et al. Effects of physical activity on the development and progression of microvascular complications in type 1 diabetes: retrospective analysis of DCCT study. *BMC Endocrine disorders* 2013; 13: 37.
22. Martinez-Ramonde T., Alonso N., Cordido F., et. al. Importance of Exercise in the Control of Metabolic and Inflammatory Parameters at the Moment of Onset in Type 1 Diabetic Subjects. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2014; 122: 334-340.

23. McCarthy M. M., Whittemore R., Grey M. Physical Activity in Adults With Type 1 Diabetes. *The Diabetes EDUCATOR* 2016; 42: 108-115.
24. Melendez-Ramirez L. Y., Richards R. J., Cefalu W. T. Complications of Type 1 Diabetes. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 2010; 39: 625-640.
25. Murias J. M., Dey A., Campos D. A., et al. High-Intensity Endurance Training Results in Faster Vessel-Specific Rate of Vasorelaxation in Type 1 Diabetic Rats. *PLoS ONE* 2013; 8(3).
26. Ochodnický P., Henning R. H., van Dokkum R. P. et al. Microalbuminuria and endothelial dysfunction: emerging targets for primary prevention of end-organ damage. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2006; 47 (suppl 2): S151:S162.
27. Onyenvenyi C., Ricardo A., C. Impact of lifestyle modification on diabetic kidney disease. *Current diabetes report* 2015; 15 (9): 60.
28. Ratjen I., Weber K. S., Roden M., et. al. Type 1 Diabetes Mellitus and Exercise in Competitive Athletes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2015; 123: 419-422.
29. Robinson E. S., Fisher N. D., Forman J. P. and Curhan G. C. Physical Activity and Albuminuria. *American Journal of Epidemiology* 2010; 171: 515–521.
30. Rodrigues A. M., Bergamaschi C. T., Araujo R. C., et. al. Effects of training and nitric oxide on diabetic nephropathy progression in type I diabetic rats. *Experimental Biology and Medicine* 2011; 236: 1180–1187.
31. Sigal R. J., Armstrong M. J., Plotnikoff R. C. Physical Activity and Diabetes. *Canadian Journal of Diabetes* 2013; 37: 40-44.
32. Sun Jie, Zhang Xueji, Broderick Mark, Fein Harry. Measurement of Nitric Oxide Production in Biological Systems by Using Griess Reaction Assay. *Sensors*, 2003; 3(8): 276-284.
33. Takahashi T., Harris R. C. Role of Endothelial Nitric Oxide Synthase in Diabetic Nephropathy: Lessons from Diabetic eNOS Knockout Mice. *Journal of Diabetes Research Volume* 2014; 17 pages.
34. Todd J. A. Etiology of Type 1 Diabetes. *Immunity* 2010; 32: 457-467.
35. Van Belle T. L., Coppieters K. T., Von Herrath M. G. Type 1 Diabetes: Etiology, Immunology, and Therapeutic Strategies. *Physiol Rev* 2011; 91: 79–118.
36. Vanin A. F. Dinitrosyl iron complexes and S-nitrosothiols are two possible forms for stabilization and transport of nitric oxide in biological systems. *Biochemistry (Mosc)*, 1998; 63(7): 782-793.

37. Vehik K., Ajami N. J., Hadley D., et. al. The Changing Landscape of Type 1 Diabetes: Recent Developments and Future Frontiers. *Curr Diab Rep*: 2013; 13(5).
38. Waden J., Tikkanen H., et al. Leisure time physical activity is associated with poor glycemic control in type 1 diabetic women: the FinnDiane study. *Diabetes Care*. 2005; 28(4): 777-82.
39. Waden J., Forsblom C., Thorn L. M., et. al. Physical Activity and Diabetes Complications in Patients With Type 1 Diabetes . *Diabetes Care* 2008; 31: 230-232.
40. Waden J., Tikkanen H. K., Forsblom C., et. al. Leisure-time physical activity and development and progression of diabetic nephropathy in type 1 diabetes: the FinnDiane Study. *Diabetologia* 2015; 58: 929–936.

### **Interneta resursi:**

1. International Diabetes Federation, *Diabetes Atlas: Seventh Edition*, 2015. Iegūts no: <http://www.diabetesatlas.org/> [skatīts 20.02.2017]
2. Levitsky L. L., Misra M. Epidemiology, presentation, and diagnosis of type 1 diabetes mellitus in children and adolescents. 2017. Iegūts no: <https://datubazes.lanet.lv:2265/contents/epidemiology-presentation-and-diagnosis-of-type-1-diabetes-mellitus-in-children-and-adolescents?source=machineLearning&search=type%201%20diabetes%20diagnosis&selectedTitle=1~150&sectionRank=1&anchor=H15#H15> [sk. 01.03.2017]
3. Levitsky L. L., Misra M. Management of type 1 diabetes mellitus in children and adolescents. 2017. Iegūts no: [https://datubazes.lanet.lv:2265/contents/management-of-type-1-diabetes-mellitus-in-children-and-adolescents?source=search\\_result&search=type%201%20diabetes&selectedTitle=2~150](https://datubazes.lanet.lv:2265/contents/management-of-type-1-diabetes-mellitus-in-children-and-adolescents?source=search_result&search=type%201%20diabetes&selectedTitle=2~150) [sk. 01.03.2017]
4. McCulloch D. Glycemic control and vascular complications in type 1 diabetes mellitus. 2016. Iegūts no: [https://datubazes.lanet.lv:2265/contents/glycemic-control-and-vascular-complications-in-type-1-diabetes-mellitus?source=search\\_result&search=type%201%20diabetes&selectedTitle=7~150](https://datubazes.lanet.lv:2265/contents/glycemic-control-and-vascular-complications-in-type-1-diabetes-mellitus?source=search_result&search=type%201%20diabetes&selectedTitle=7~150) [sk. 02.03.2017]
5. McCulloch D. Management of blood glucose in adults with type 1 diabetes mellitus. 2016. Iegūts no: [https://datubazes.lanet.lv:2265/contents/management-of-blood-glucose-in-adults-with-type-1-diabetes-mellitus?source=search\\_result&search=type%201%20diabetes&selectedTitle=3~150#H17221321](https://datubazes.lanet.lv:2265/contents/management-of-blood-glucose-in-adults-with-type-1-diabetes-mellitus?source=search_result&search=type%201%20diabetes&selectedTitle=3~150#H17221321) [sk. 02.03.2017]

6. Slimības profilakses un kontroles centrs. Statistikas dati par 2015. gadu, Iedzīvotāju veselība, Cukura diabēts. Iegūts no: <https://www.spkc.gov.lv/lv/statistika-un-petijumi/statistika/veselibas-aprupes-statistika1/get/nid/1> [sk. 21.02.2017]
7. World Health Organization. Global Report on Diabetes. 2016. Iegūts no: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204871/1/9789241565257\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204871/1/9789241565257_eng.pdf) [sk. 21.02.2017]

## **PIELIKUMI**

## 1. pielikums

## KONTROLES GRUPAS REKRUTĒŠANAS FORMA

Pacienta kods: \_\_\_\_\_

Ārstniecības iestāde: _____	Datums (dd/mm/gggg): _____	Māsa/Ārsts: _____
Uzvārds, vārds: _____	Personas kods: _____	
Dzimums (V/S): _____	Tautība: _____	Adrese: _____
E-pasts _____	Telefona nr: _____	
Augums: _____ cm	Viduklis: _____ cm	TA (vizītes sākumā): _____ mmHg
Svars: _____ kg	Gumi: _____ cm	TA (vizītes beigās): _____ mmHg
		SF (vizītes sākumā): _____ /min
		SF (vizītes beigās): _____ /min
<b>Ja atbilde ir pozitīva uz kādu no jautājumiem 1.-8., nevar iekļaut kontroles grupā!!</b>		
1. Vai pacientam ir bijis atklāts diabēts, paaugstināts cukurs asinīs, grūtnieču diabēts?....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Vai pacienta 1. pakāpes radniekam ir diabēts (brāļi, māsas, vecāki, bērni).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ja jā, tad kam un kura tipa diabēts? _____		
3. Vai pacientam ir kāda hroniska nieru slimība?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Vai pacienta 1. pakāpes radniekiem ir hroniska nieru slimība?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Akūts miokarda infarkts?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Koronāra angioplastija, stentēšana, šuntēšana?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Insults (išēmisks vai hemorāģisks)?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Perifēro asinsvadu slimība ar angioplastiju, šuntēšanu?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	JĀ	NĒ No kura gada?
9. Antihipertensīvā terapija? Kad tā tika uzsākta?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> _____
10. Koronārā sirds slimība? .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> _____
11. Paaugstināts holesterīna vai triglicerīdu līmenis?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> _____
12. Medikamenti pret paaugstinātu holesterīnu/triglicerīdiem.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> _____
13. Vairogdziedzera slimība? Ja jā, tad kāda? _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> _____
14. Reimatisma slimība? Ja jā, tad kāda? _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> _____
15. Celiakija?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> _____
16. Podagra?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> _____
17. Psoriāze?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> _____
18. Astma?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> _____
19. Iekaisīgās zarnu slimības? Krona slimība... <input type="checkbox"/> Čūlainais kolīts... <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> _____
20. Onkolģiska slimība?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> _____
Ja jā, tad kāda? _____		
21. Esoša infekcijas slimība? .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> _____
Saukstēšanās..... <input type="checkbox"/> Urīnceļu infekcija..... <input type="checkbox"/> Cita, kāda? _____		
22. Smēķēšana? Pašreiz smēķē..... <input type="checkbox"/> Senāk smēķēja..... <input type="checkbox"/> Nav smēķējis..... <input type="checkbox"/>		
23. Kāda ir Jūsu izglītība? _____ (pamatizglītība, students, medmāsa, inženieris)		
24. Kāda ir Jūsu nodarbošanās? _____ (pārdevējs, lauksaimnieks, medmāsa)		
25. Kāda ir Jūsu šī brīža situācija?		
Man ir darbs... <input type="checkbox"/> Students... <input type="checkbox"/> Esmu mājās ar bērniem... <input type="checkbox"/> Bezdarbnieks... <input type="checkbox"/> Pensionārs... <input type="checkbox"/>		
Invaliditātes pabalsts... <input type="checkbox"/> Slimības lapa uz laiku ... <input type="checkbox"/> Cits, kāds? _____		
26. Vai Jūs lietojat alkoholu? Nemaz... <input type="checkbox"/> Regulāri... <input type="checkbox"/> Es lietoju alkoholu tikai dažreiz... <input type="checkbox"/>		
27. Kādu aptuveno alkohola daudzumu Jūs patērējat nedēļas laikā?		
Alus (Sidrs, "Long drink" u.c.) _____ pudeles/ml		
Vīns _____ glāzes/ml		
Stiprie dzērieni _____ ml		
28. Medikamenti (nosaukums un deva): _____	Medikamentu regulāra lietošana	JĀ <input type="checkbox"/> NĒ <input type="checkbox"/>
_____		
		ĀRSTS: _____

## 2. pielikums

## PACIENTA REKRUTĒŠANAS FORMA

Pacienta kods: \_\_\_\_\_

Ārstniecības iestāde _____	Datums (dd/mm/gggg) _____	Māsa/Ārsts _____	
Uzvārds, vārds: _____			
Personas kods _____	Dzimums (V/S) _____	Tautība _____	
Adrese _____			
epasts _____		Telefons _____	
Augums: _____ cm Viduklis: _____ cm TA (vizītes sākumā): _____ mmHg SF (vizītes sākumā): _____ /min			
Svars: _____ kg Gurni: _____ cm TA (vizītes beigās): _____ mmHg SF (vizītes beigās): _____ /min			
<i>Sekojošo stāvokļu/procedūru vēsture? No kura gada?</i>			
	JA	NĒ	GADS
1. Kad tika diagnosticēts diabēts?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
2. Kad tika uzsākta insulīna terapija?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
3. Vai CD ārstēšanā pielietoti arī orālie hipoglikēmiskie preparāti?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
4. Atklāta diabētiskā nefropātija (makroalbuminūrija)?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
5. Mikroalbuminūrija?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
6. Dialīze?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
7. Nieru transplantācija?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
8. Antihipertensīvā terapija? Kad tā tika uzsākta?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
9. Vai ir bijušas aizdomas par kādu citu nieru saslimšanu?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
10. Retinopātija?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
11. Retinopātijas terapija ar lāzeru (LFK).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
12. Vai pacients ir aklš?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
13. Koronārā sirds slimība? .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
14. Akūts miokarda infarkts?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
15. Koronāra angioplastija, stentēšana, šuntēšana?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
16. Insults (išēmisks vai hemorāģisks)?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
17. Pirksta/pēdas/kājas amputācija?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
18. Perifēro asinsvadu slimība ar angioplastiju, šuntēšanu?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
19. Vai pacientam ir a) brālim/māsai diabēts?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
b) Citam pirmās vai otrās pakāpes radniekam diabēts?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
<i>Ja Jūs uz šo jautājumu atbildējāt ar JĀ, tad, lūdzu, aizpildiet arī otru anketas pusi</i>			
20. Vai pacienta ģimenē sastopama kāda hroniska nieru slimība?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
21. Vai abi vecāki ir dzīvi?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
22. Smēķē?.....	<input type="checkbox"/> Pašreiz smēķē.....	<input type="checkbox"/> Senāk smēķēja.....	<input type="checkbox"/> Nav smēķējis
<i>Insulīna terapija</i>	MED.NOSAUKUMS	BROKASTIS	PUSDIENAS VAKARIŅAS UZNAKTI CITI
Ātras darbības	_____	_____	_____
Garas darbības	_____	_____	_____
Cits	_____	_____	_____
<i>Citi medikamenti (nosaukums un deva) Citu medikamentu regulāra lietošana JĀ <input type="checkbox"/> NĒ <input type="checkbox"/></i>			
_____			
_____			
_____			
_____			
<b>ĀRSTS:</b> _____			

### 3. pielikums

**Fizisko aktivitāšu anketa**  
**Informācija par personu**  
Vārds, Uzvārds \_\_\_\_\_  
Adrese \_\_\_\_\_

Personas kods \_\_\_\_\_  
Ārstniecības iestāde \_\_\_\_\_  
Telefons \_\_\_\_\_  
Datums \_\_\_\_\_

#### 1. Fiziskās aktivitātes brīvajā laikā (tagad un iepriekš)

1.1. Cik bieži ikdienā jūs veicat fiziskas aktivitātes (iešana, pārgājieni, skriešana, orientēšanās, braukšana ar velosipēdu, airēšana, vingrošana, aerobika, sporta zāles apmeklēšana, peldēšana, dejošana, slēpošana, bumbu spēles – basketbols, futbols utt.)?

- 0) Nekad
- 1) Reti (retāk, kā reizi mēnesī)
- 2) 1-3 reizes mēnesī
- 3) Reizi nedēļā
- 4) 2 reizes nedēļā
- 5) 3 reizes nedēļā
- 6) 4-5 reizes nedēļā
- 7) Vairāk, kā 5 reizes nedēļā

1.2. Lūdzu, uzrakstiet trīs fiziskās aktivitātes no

1.1. jautājumā minētajām, ar kurām nodarbojaties visbiežāk.

- 1) Visbiežāk \_\_\_\_\_
- 2) \_\_\_\_\_
- 3) \_\_\_\_\_

1.3. Cik ilgu laiku parasti ilgst viena Jūsu fizisko aktivitāšu nodarbība?

Stundas \_\_\_\_\_  
Minūtes \_\_\_\_\_

1.4. Kā Jūsu fizisko aktivitāšu ilgums ir mainījies pēdējo desmit gadu laikā?

- 0) Krietni samazinājies
- 1) Mazliet samazinājies
- 2) Nav mainījies
- 3) Mazliet palielinājies
- 4) Krietni palielinājies

1.5. Cik intensīvs (spēkietilpīgs) ir jūsu pašreizējais ikdienas fizisko aktivitāšu režīms?

- 0) Ļoti viegls (piem., stiepšanās)
- 1) Viegls (lēna iešana, parasta vingrošana golfs, bouldings, slēpošana pa nogāzi)
- 2) Mērens (ātra iešana, regulāra braukšana ar velosipēdu, regulāra aerobika un sporta zāles apmeklēšana, bumbu sporta spēles, dejošana, slidošana)
- 3) Intensīvs (pārgājieni, skriešana, ātra braukšana ar velosipēdu, intensīva aerobika un treniņi sporta zālē, fitnesa peldēšana, slēpošana, slidošana)
- 4) Ļoti intensīvs (skriešana, intensīvi bumbu sporta spēļu treniņi – basketbols, futbols utt., intensīva slēpošana).

1.6. Cik bieži Jūs veicāt fiziskas aktivitātes vidusskolas laikā (14-17 gadu vecumā)?

- 1) Nekad
- 1) Reti (retāk, kā reizi mēnesī)
- 2) 1-3 reizes mēnesī
- 3) Reizi nedēļā
- 4) 2 reizes nedēļā
- 5) 3 reizes nedēļā
- 6) 4-5 reizes nedēļā
- 7) Vairāk, kā 5 reizes nedēļā

1.7. Vai Jūs kādreiz esat nodarbojies ar profesionālo sportu?

- 0) Nē
- 1) Jā

Cik ilgi? \_\_\_\_\_ gadus  
Kādā vecumā \_\_\_\_\_ gados  
Sporta veids(i) \_\_\_\_\_

## 2. Brīvā laika fiziskās aktivitātes pēdējo 12 mēnešu laikā

Šī tabula ir veidota, lai palīdzētu raksturot slodzes līmeni pie dažādām fiziskām aktivitātēm. Piemēram, ja slodzes līmenis ir 1, Jūs jūtat mērenu piepūli, nenozīmīgu elpas trūkumu, un nesvīstat.

Slodzes līmenis	Piepūle	Elpas trūkums	Svīšana
0	Viegla	Nav	Nav
1	Mērena	Neliels, nenozīmīgs	Nav
2	Izteikta	Mērens	Mērena
3	Ļoti izteikta	Smags	Bagātīga

Ar kurām no zemāk minētajām fiziskajām aktivitātēm vai sporta veidiem esat nodarbojies pēdējo 12 mēnešu laikā? Lūdzu, atzīmējiet, cik reizes mēnesī Jūs veicāt katru no zemāk minētajām aktivitātēm (katru mēnesi), cik bija vidējais epizodes ilgums (priekšpēdējā kolonna), cik lielu piepūli parasti prasa katra no šīm aktivitātēm, izmantojot augstāk doto tabulu (pēdējā kolonna).

	Janvāris	Februāris	Marts	Aprīlis	Maijs	Jūnijs	Jūlijs	Augusts	Septembris	Oktobris	Novembris	Decembris	Vidējais ilgums (min)	Piepūles līmenis (0-3)
Iešana uz darbu														
Ātra iešana, pārgājieni														
Skriešana, orientēšanās														
Distanču slēpošana														
Braukšana uz darbu ar velosipēdu														
Velosports														
Peldēšana														
Aerobika, sporta zāles apmeklēšana														
Darbs dārzā, sniega šķūrēšana														
Medīšana, ogošana, sēņošana														
Makšķerēšana														
Amatniecība, rekonstrukcija														
Airēšana														
Mežsaimniecība, malkas ciršana														
Slaloma slēpošana														
Slidošana														
Treniņi sporta zālē														
Dejošana														
Boulings														
Mājas darbi, tīrīšana														
Citi (norādīt)														

4. pielikums

LatDiane kods: \_\_\_\_\_

Datums \_\_\_\_\_

Vārds, Uzvārds \_\_\_\_\_ Personas kods \_\_\_\_\_

Ārstniecības iestāde \_\_\_\_\_ Ārsts \_\_\_\_\_ Telefons \_\_\_\_\_

*Analīzes par pēdējo gadu(izņemot albuminūriju - )! Trūkstošās analīzes palūdziet pacientam uztaisīt pie ģimenes ārsta vai endokrinologa, un telefoniski sazinieties ar viņu, kad tās gatavas!*

		Vērtība ar vienībām			Datums
1	HbA1c%				
2	C-peptīds				
3	Kreatinīns				
4	Urea (ja ir)				
5	Albuminūrija (3 pēdējie mērījumi obligāti!!!!)	Datums	Datums	Datums	
6	Kopējais holesterīns				
7	HDL holesterīns				
8	LDL holesterīns				
9	triglicerīdi				
10	ASAT (ja ir)				
11	ALAT (ja ir)				
12	CRO				
13	Kālijs				
14	Nātrijs				
15	Hlorīdi (ja ir)				
16	Kalcijs (ja ir)				
17	Fosfors (ja ir)				

**Izmeklējumu rezultāti saistībā ar CD komplikācijām un KVS (atzīmēt ir/nav; ja ir, lūdzu pievienot kopiju vai norakstīt slēdzienu)**

Elektromiogrāfija ir/nav

Neirometrija ir/nav

Cita neiropātijas novērtēšanas metode (precizēt) ir/nav

USG vēdera dobumam ir/nav

Oftalmologa slēdziens un fundus fotogrāfija ir/nav

Podologa konsultācija/podometrija ir/nav

Holtera monitorēšana ir/nav

EKG ir/nav

**Pilna klīniska diagnoze:**

## 5. pielikums

**BLFA grupu klīniskais raksturojums**

	Mazaktīvs	Mēreni aktīvs	Aktīvs	P vērtība
Vecums, gadi	37,09 ± 17,22	35,00 ± 13,53	38,00 ± 14,34	0,234
Cukura diabēta ilgums, gadi	15,55 ± 14,02	14,83 ± 12,63	16,39 ± 11,90	0,339
ĶMI, kg/m <sup>2</sup>	26,51 ± 4,40	24,24 ± 4,03	24,56 ± 4,12	0,056
Vidukļa/ gurnu apkārtmēra attiecība, cm	0,87 ± 0,07	0,83 ± 0,09	0,83 ± 0,08	0,083
TG, mmol/l	1,24 ± 0,45	1,28 ± 0,78	1,14 ± 0,58	0,443
LDL, mmol/l	3,03 ± 1,01	2,66 ± 0,87	2,73 ± 0,80	0,209
HDL, mmol/l	1,42 ± 0,45	1,55 ± 0,47	1,64 ± 0,49	0,124
KH, mmol/l	5,00 ± 1,15	4,79 ± 0,99	4,83 ± 0,98	0,670
HbA1c, %	10,01 ± 2,57	8,80 ± 2,16	8,91 ± 1,96	0,101
eGDR, mg/kg/min	2,39 ± 3,08	3,39 ± 2,88	3,83 ± 2,74	0,076
GFĀ, ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	103,17 ± 21,24	110,86 ± 20,17	106,16 ± 21,10	0,096
ACR, mg/mmol	18,16 ± 72,51	7,66 ± 31,80	10,52 ± 34,63	0,843
Diabētiskā nefropātija, %	20	22,4	23,4	0,998
Metabolois sindroms, %	38,1	35,3	23,7	0,117
Komplikāciju esamība, %	59,1	51,4	62,6	0,174
Arteriālā hipertensija, %	50,0	43,6	52,7	0,336
GFĀ < 90, %	28,6	16,3	17,2	0,376
Depresijas esamība, %	22,7	17,9	12,2	0,242
Traucēta sakarību izjūta, %	60,0	51,4	54,5	0,381

## 6. pielikums

## Grupų raksturojums atkarībā no FA slodzes intensitātes

	Viegla	Mērena	Augsta	P vērtība
Vecums, gadi	40,12 ± 14,87	33,76 ± 13,02	31,98 ± 12,23	<0,001**
Cukura diabēta ilgums, gadi	19,04 ± 13,27	13,17 ± 11,12	10,55 ± 9,41	<0,001**
ĶMI, kg/m <sup>2</sup>	25,17 ± 4,38	23,76 ± 3,78	24,63 ± 3,96	0,025*
Vidukļa/ gurnu apkārtmēra attiecība, cm	0,84 ± 0,09	0,82 ± 0,08	0,83 ± 0,09	0,411
TG, mmol/l	1,30 ± 0,75	1,14 ± 0,62	1,09 ± 0,50	0,296
LDL, mmol/l	2,74 ± 0,87	2,73 ± 0,89	2,63 ± 0,65	0,771
HDL, mmol/l	1,60 ± 0,50	1,60 ± 0,47	1,45 ± 0,41	0,229
KH, mmol/l	4,92 ± 1,02	4,80 ± 1,01	4,54 ± 0,83	0,121
HbA1c, %	9,08 ± 2,21	8,95 ± 2,12	8,56 ± 1,83	0,557
eGDR, mg/kg/min	3,54 ± 2,85	3,64 ± 3,01	3,01 ± 2,34	0,580
GFĀ, ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	104,82 ± 21,70	110,95 ± 19,64	112,43 ± 19,00	0,027*
ACR, mg/mmol	14,05 ± 49,17	6,87 ± 24,24	2,70 ± 6,22	0,205
Diabētiskā nefropātija, %	26,3	17,3	25	0,335
Metabolois sindroms, %	38,7	23,8	19,4	0,018*
Komplikāciju esamība, %	66,9	51,7	36,6	0,001**
Arteriālā hipertensija, %	55,1	43,2	36,6	0,050
GFĀ < 90, %	23,9	12,4	10,3	0,026*
Depresijas esamība, %	24,3	10,2	2,4	<0,001**
Traucēta sakarību izjūta, %	75,6	52,1	52,9	0,022*

\*- statistiski ticama atšķirība; \*\*- statistiski ļoti ticama atšķirība

## 7. pielikums

**Grupu raksturojums atkarībā no fizisko aktivitāšu veikšanas biežuma**

	Reti	Vidēji	Bieži	P vērtība
Vecums, gadi	37,33 ± 12,93	35,12 ± 12,09	36,64 ± 15,90	0,534
Cukura diabēta ilgums, gadi	18,48 ± 13,65	14,68 ± 10,81	14,20 ± 12,20	0,045*
ĶMI, kg/m <sup>2</sup>	24,43 ± 4,28	24,93 ± 4,09	24,37 ± 4,08	0,623
Vidukļa/ gurnu apkārtmēra attiecība, cm	0,84 ± 0,08	0,84 ± 0,10	0,82 ± 0,08	0,419
TG, mmol/l	1,21 ± 0,63	1,22 ± 0,78	1,21 ± 0,65	0,762
LDL, mmol/l	2,64 ± 0,83	2,85 ± 0,92	2,70 ± 0,81	0,308
HDL, mmol/l	1,65 ± 0,45	1,57 ± 0,50	1,54 ± 0,49	0,317
KH, mmol/l	4,81 ± 1,02	4,95 ± 1,03	4,76 ± 0,95	0,440
HbA1c, %	9,16 ± 2,00	8,77 ± 2,11	8,92 ± 2,21	0,391
eGDR, mg/kg/min	3,47 ± 3,03	3,42 ± 2,86	3,59 ± 2,74	0,906
GFĀ, ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	107,89 ± 21,37	108,47 ± 17,81	108,41 ± 21,91	0,980
ACR, mg/mmol	12,46 ± 41,82	6,69 ± 24,74	9,61 ± 39,91	0,296
Diabētiskā nefropātija, %	25,3	18,8	22,8	0,651
Metabolois sindroms, %	29,7	30,9	29,8	1,000
Komplikāciju esamība, %	67,1	50,7	53,6	0,073
Arteriālā hipertensija, %	54,9	41,3	47,1	0,233
GFĀ < 90, %	19,8	12,7	18,7	0,459
Depresijas esamība, %	19,5	16,0	13,0	0,447
Traucēta sakarību izjūta, %	55,8	55,4	56,1	1,000

\*- statistiski ticama atšķirība

## DOKUMENTĀRĀ LAPA

Diplomdarbs „SLĀPEKĻA OKSĪDA METABOLISMA ĪPATNĪBAS FIZISKI AKTĪVIEM 1. TIPA CUKURA DIABĒTA PACIENTIEM” 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: Rihards Mallons \_\_\_\_\_  
(vārds, uzvārds) (paraksts) (datums)

Rekomendēju/nerekomendēju darbu aizstāvēšanai

Vadītājs: Prof. Valdis Pīrāgs \_\_\_\_\_  
(amats, vārds, uzvārds, grāds) (paraksts) (datums)

Recenzents: Dr. med. Kristīne Ducena \_\_\_\_\_  
(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 \_\_\_\_\_2017., prot. Nr. \_\_\_\_\_.

Komisijas sekretāre: \_\_\_\_\_  
(amats, vārds, uzvārds, grāds) (paraksts)