

LATVIJAS UNIVERSITĀTE
MEDICĪNAS FAKULTĀTE

**HIPERANDROGENĒMIJAS UN INSULĪNA
REZISTENCES KLĪNISKĀS IZPAUSMES
PACIENTĒM AR 2. TIPA CUKURA DIABĒTU**

DIPLOMDARBS

Autors: **Jana Ozola**

Studenta apliecības Nr.: jo16015

Darba vadītājs: profesors, dr. med. Valdis Pīrāgs

RĪGA 2022

KOPSAVILKUMS

CD ir plaši izplatīta saslimšana, kas skar cilvēkus visā pasaulē. Pēdējo 30 gadu laikā, CD pacientu skaits ir divkāršojies, padarot to par vienu no svarīgākajām sabiedrības veselības problēmām visā pasaulē. Lai gan agrāk slimība tika diagnosticēta pēc 40 gadu vecuma, šobrīd gados jaunāku pacientu skaits ir palielinājies.

Ir zināmi vairāki 2.tipa CD attīstības cēloņi, bet vieni no galvenajiem ir aptaukošanās, inulīna rezistence un ģenētiskā predispozīcija.

Pacientiem ar 2.tipa CD tiek piedāvāta dažāda veida terapija, kura tiek piemērota katram pacientam individuāli. Lai gan slimība nav pilnībā izārstējama, bet terapija sniedz pacientiem iespēju dzīvot pilnvērtīgāku dzīvi, un samazināt iespējamo ilgtermiņa komplikāciju biežumu un to smaguma pakāpi.

Darba mērķi. Noteikt hiperandrogenemijas un inulīna rezistences klīniskās izpausmes pacientēm ar 2. tipa cukura diabētu.

Materiāli un metodes. Darba ietvaros tika pētīti 100 respondenti sievietes dzimumā ar diagnosticētu 2. tipa CD. Tika izveidota darba anketa, kurā tika iekļauti jautājumi, par respondentu vispārējo stāvokli, CD ārstēšanai pielietojamo terapiju un hiperandrogenēmijas un inulīna rezistences klīniskām izpausmēm. Statistiskā apstrāde tika veikta, izmantojot Microsoft Excel un SPSS programmu.

Rezultāti: Pētījumā iekļauto pacientu vidējais vecums 54,52 gadi $\pm 13,32$ gadi. Lielākai daļai respondentu, kuri piedalījās pētījumā bija palielināts KMI . Vidējais rādītājs bija $32,75 \text{ kg/m}^2 \pm 7,99$.

Analizējot pētījumā iegūtos rezultātus biežākās klīniskās izpausmes respondentu vidū ir dislipidēmija, kas ir sastopama 67 pacientiem (67%). Citas biežāk sastopamās klīniskās izpausmes: matu izkrišana - 60 respondentiem (60%), hirstisms – 50 (50%), liekais svars – 63(63%) un palielināts asinsspiediens 64 (64%),

Apkopojot iegūtos dzīves kvalitātes vērtējuma rezultātu, mazākais dzīves kvalitātes novērtējums ir 3 balles, savukārt lielākais - 10 balles. Vidējais dzīves kvalitātes novērtējums, starp visiem 100 respondentiem, sastādīja $6,55 \pm 1,47$ balles.

Veicot datu analīzi, apstiprinājās, ka eksistē statistiski nozīmīga korelācijas sakarība starp mainīgajiem, HbA1c un dzīves kvalitātes rādītājiem ($p=0,006$)

Secinājumi:

1. Biežāk sastopamā klīniskā izpausme respondentu vidū ir dislipidēmija, kas ir sastopama 67% gadījumos. Citas biežāk sastopamās klīniskās izpausmes: matu

izkrišana - 60%, hirsutisms – 50%, liekais svars – 63% un palielināts arteriālais asinsspiediens 64% gadījumos.

2. Tika atrasta statistiski ticama korelācija starp HbA1c un respondentu vidējo glikozes līmeni asinīs ikdienā. ($p=0,011$)
3. Vidējais dzīves kvalitātes novērtējums, starp visiem 100 respondentiem, sastādīja 6,55 $\pm 1,47$ balles.
4. Salīdzinot HbA1c un dzīves kvalitāti, tika atrasta statistiski ticama korelācija starp šiem rādītājiem. ($p=0,006$)

Atslēgas vārdi: 2.tipa cukura diabēts, insulīna rezistence, hiperandrogēmija, sievietes.

SUMMARY

Diabetes is a widespread disease that affects people all over the world. Over the last 30 years, the number of people with diabetes has doubled, making it one of the most important public health problems worldwide. While the disease used to be diagnosed after the age of 40, the number of younger patients has increased.

There are several known causes of the development of type 2 diabetes, but obesity, insulin resistance and genetic predisposition are among the main ones.

Patients with type 2 diabetes are offered different types of therapy, which are tailored to each individual patient. Although the disease is not completely curable, the therapies enable patients to live a fuller life and reduce the incidence and severity of potential long-term complications.

Aims of the study. To determine the clinical manifestations of hyperandrogenaemia and insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus.

Materials and methods. The study included 100 female respondents diagnosed with type 2 diabetes mellitus. A questionnaire was developed, which contained questions about the general condition of the respondents, the treatment used for diabetes mellitus and clinical manifestations of hyperandrogenaemia and insulin resistance. Statistical processing was performed using Microsoft Excel and SPSS software.

Results. The mean age of the patients included in the study was 54.52 years \pm 13.32 years. The majority of the study respondents had an elevated BMI. The average was 32.75 kg/m² \pm 7.99.

Analysing the results of the study, dyslipidaemia was the most common clinical manifestation among the respondents, occurring in 67 patients (67%). Other common clinical manifestations included hair loss in 60 respondents (60%), hirsutism in 50 (50%), overweight in 63 (63%) and increased blood pressure in 64 (64%).

Summarising the scores obtained, the lowest quality of life score is 3 points, while the highest is 10 points. The average quality of life score among all 100 respondents was 6.55 \pm 1.47 points.

Data analysis confirmed that there was a statistically significant correlation between the variables, HbA1c and quality of life scores ($p=0.006$).

Conclusions:

1. Dyslipidaemia is the most common clinical manifestation among respondents, occurring in 67% of cases. Other common clinical manifestations: hair loss - 60%, hirsutism - 50%, overweight - 63% and increased arterial blood pressure - 64%.

2. A statistically significant correlation was found between HbA1c and the average daily blood glucose level of the respondents. (p=0,011)
3. The mean quality of life score among all 100 respondents was 6.55 ± 1.47 points.
4. A statistically significant correlation was found between HbA1c and quality of life. (p=0,006)

Keywords: type 2 diabetes, insulin resistance, hyperandrogenaemia, women.

SATURA RĀDĪTĀJS

KOPSAVILKUMS	2
APZĪMĒJUMU SARAKSTS	8
IEVADS	9
1. LITERATŪRAS APSKATS	11
1.1 2. tipa cukura diabēts	11
1.1.1 Epidemioloģija.....	11
1.1.2 Etioloģija.....	12
1.1.3 Patogēnēze.....	15
1.1.4 Klīniskās izpausmes.....	16
1.1.5 Diagnostika.....	18
1.1.6 Ārstēšana.....	19
1.2. Insulīna rezistence	23
1.2.1 Epidemioloģija.....	23
1.2.2 Saistība ar CD.....	24
1.2.3 Etioloģija.....	24
1.2.4 Patogēnēze.....	25
1.2.5 Klīniskās izpausmes.....	26
1.2.6 Diagnostika.....	27
1.3. Hiperandrogēnisms	27
1.3.1 Saistība ar CD.....	27
1.3.2 Epidemioloģija.....	28
1.3.3 Etioloģija.....	29
1.3.4 Patogēnēze.....	29
1.3.5 Klīniskās izpausmes.....	30
1.3.6 Diagnostika.....	31
2. DARBA MATERIĀLI UN METODES	33
2.1 Pētījuma dizains.....	33
2.2 Pētījuma populācija.....	33
2.3. Pētījuma metodes.....	34
2.4 Datu statistiskā apstrāde.....	34
3. REZULTĀTI	35
3.1 Respondentu vecuma analīze.....	35
3.2 Ķermeņa masas indekss.....	36
3.3 Vēdera apkārtmēra rezultāti.....	37
3.4 CD ilgums.....	38
3.5 Terapijas izvēle CD pacientiem.....	38
3.6 Glikozes līmeņa asinīs kontrole.....	39
3.7 Glikozes līmenis asinīs.....	40
3.8 HbA1c analīze.....	40
3.9 Klīniskās izpausmes.....	41

3.10 Vīrišķo hormonu analīzes.....	43
3.11 Dzīves kvalitāte	44
4. DISKUSIJA.....	46
5. SECINĀJUMI.....	48
PATEICĪBA.....	49
IZMANTOTĀ LITERATŪRA.....	50
PIELIKUMI.....	55

APZĪMĒJUMU SARAKSTS

AKTH – adenokortikotropais hormons

ASV – Amerikas Savienotās Valstis

CD – cukura diabēts

CT – datortomogrāfija

DHEA – dehidroepiandrosterons

DHEAS - dehidroepiandrosterona sulfāts

DV – darbības vienības

FSH – folikulstimulējošais hormons

GLUT-1 – glikozes transportētājs - 1

HbA1c – glikozētais hemoglobīns

IDF – Starptautiskā Diabēta Federācija (no angļu val.: *International Diabetes Federation*)

IGF-1 – Insulīnam līdzīgais augšanas faktors - 1 (no angļu val.: *Insulin-like growth factor 1*)

IGT – traucēta glikozes tolerance (no angļu val.: *Impaired glucose tolerance*)

KSS – koronārā sirds slimība

KVS – kardiovaskulārā slimība

ĶMI – ķermeņa masas indekss

LADA – Latents autoimūns diabēts pieaugušajiem

LH – lutenizējošais hormons

MI – miokarda infarkts

mmol/l- milimoli litra

MODY – (no angļu val.: *Maturity-onset diabetes of the young*)

MR – magnētiskā rezonanse

MV – maizes vienība

NICE – (no angļu val.: *The National Institute for Health and Care Excellence*)

OGTT – glikozes tolerances tests (no angļu val.: *Oral glucose tolerance test*)

PAI-1 - Plazminogēna aktivatora inhibitori - 1

PCOS – policistisko olnīcu sindroms

piem. – piemēram

PVO – Pasaules Veselības organizācija

SHBG – dzimumhormonu saistošais globulīns (no angļu val.: *Sex-hormone-binding globulin*)

t.s. – tā saucamais

u.c. – un citi

ZBL – zema blīvuma lipoproteīni

IEVADS

CD ir hroniska metabola saslimšana, kura raksturojas ar hiperglikēmiju. CD ir globāla veselības problēma, kuras izplatība pēdējos gados ir tik augsta, ka šobrīd tas ir arī viens no galvenajiem mirstības cēloņiem visā pasaulē. Slimība var būt saistīta ar nepietiekamu insulīna sekrēciju no aizkuņģa dziedzera eksokrīnās daļas vai ar perifēro audu rezistenci pret insulīnu, kā arī var būt abu attīstības faktoru kombinācija.

Hroniska hiperglikēmija kombinācijā ar citām vielmaiņas aberācijām var izraisīt dažādu orgānu sistēmu bojājumus, izraisot invaliditāti izraisošus un dzīvībai bīstamu veselības komplikāciju attīstību. No šīm komplikācijām visizteiktākās ir mikrovaskulāras un makrovaskulāras komplikācijas, kas izraisa 2-4 reizes lielāku sirds un asinsvadu slimību risku.

CD ir vairāki tipi, kuri atšķiras pēc patoģenētiskā mehānisma. Biežāk sastopamais tips ir 2.tipa CD. Citi tipi: 1. tipa CD, gestācijas CD, MODY, LADA u.c. Pēdējo 50 gadu laikā dzīvesveida izmaiņas ir izraisījušas dramatisku 2. tipa CD izplatības pieaugumu visā pasaulē.

2. tipa CD raksturo nejutīgums pret insulīnu, insulīna rezistence, insulīna ražošanas samazināšanās un iespējamā aizkuņģa dziedzera β -saliņu šūnu mazspēja. Tas noved pie glikozes transportēšanas samazināšanās aknās, muskuļu un tauku šūnās.

Pēc literatūras datiem, 50% pacientiem, kuriem ir 2. tipa CD, tas netiek laicīgi diagnosticēts, asimptomātiskas klīniskās gaitas dēļ. Bet, kā zināms, arī 2.tipa CD ar asimptomātisku klīnisko gaitu var radīt neatgriezeniskus kaitējumus pacienta veselībai, ja laicīgi netiek koriģēts paaugstinātās glikozes līmenis.

Hiperandrogēnisms ir viens no visbiežāk sastopamajiem endokrīnās sistēmas traucējumiem reproduktīvā vecumā. Insulīna rezistence ir sastopama ievērojamai daļai pacientu ar hiperandrogēniem traucējumiem, tomēr arī β -saliņu šūnu funkcijas traucējumi, pat ja nav klīniski acīmredzamas glikozes nepanesības, ir bieža atradne, īpaši pacientiem, kuriem ģimenes anamnēzē ir 2. tipa CD.

Svarīgi ir laicīgi diagnosticēt, gan 2. tipa CD, gan iespējamās blakusslimības, kuras ir provocējis CD, lai nozīmētu nepieciešamo terapiju, kas samazinās klīniskās izpausmes, kā rezultātā uzlabosies pacientu dzīves kvalitāte.

Darba hipotēze: Pacientēm, kurām ir ilgstoši augsta glikēmija, risks attīstīties hiperandrogēnijas un insulīna rezistences klīniskām izpausmēm ir lielāks, salīdzinājumā ar pacientēm, kurām ir labi kontrolēta glikēmija.

Darba mērķis: Izvērtēt hiperandrogēnijas un insulīna rezistences klīniskās izpausmes pacientēm ar 2. tipa cukura diabētu, kā arī izvērtēt, vai 2. tipa CD pacienti pietiekami kontrolē glikozes līmeni asinīs ikdienā.

Darba uzdevumi:

1. Analizēt jaunāko literatūru par 2.tipa CD, insulīna rezistenci un hiperandrogēnismu.
2. Izpētīt, vai ir statistiski nozīmīga korelācija sakarība starp hiperandrogēnijas un insulīna rezistences klīniskām izpausmēm un glikozes līmeni ikdienā.
3. Noskaidrot, kādas ir biežākās hiperandrogēnijas un insulīna rezistences klīniskās izpausmes pacientēm ar 2. tipa CD.
4. Izanalizēt vai ir novērojama korelācija starp HbA1c un vidējo glikozes līmeni asinīs.
5. Noskaidrot 2.tipa CD pacientu vidējos dzīves kvalitātes novērtējumu, kā arī analizēt sakarību starp HbA1c un dzīves kvalitātes novērtējumu.

1. LITERATŪRAS APSKATS

1.1 2. tipa cukura diabēts

2. tipa CD, kuru dēvē arī par insulīnneatkarīgo cukura diabētu ir visizplatītākā forma, ko raksturo hiperglikēmija, insulīna rezistence un relatīvs insulīna deficīts. 2. tipa CD rodas ģenētisko, vides un uzvedības riska faktoru mijiedarbības rezultātā.

Cilvēki, kas dzīvo ar 2. tipa CD, ir neaizsargātāki pret dažāda veida īstermiņa un ilgtermiņa komplikācijām, kas bieži izraisa priekšlaicīgu nāvi. Šī paaugstinātas saslimstības un mirstības tendence ir novērojama pacientiem ar 2. tipa CD, jo šis diabēta veids ir plaši izplatīts visā pasaulē un tam ir raksturīgs mājīgs sākums un novēlota atpazīšana. [5]

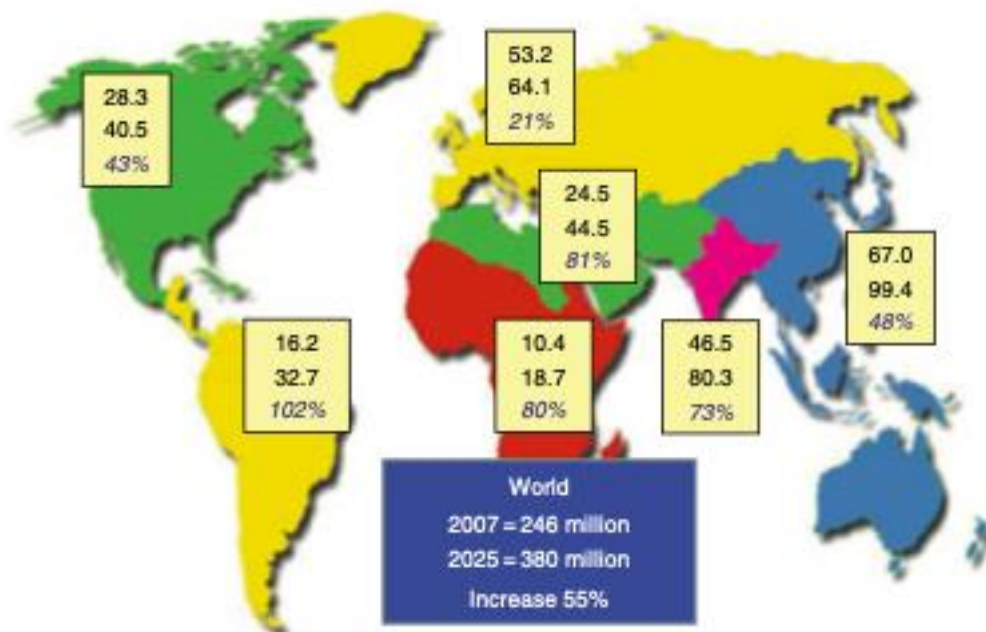
1.1.1 Epidemioloģija

Pēdējo 50 gadu laikā dzīvesveida izmaiņas ir izraisījušas dramatisku 2. tipa CD izplatības pieaugumu visā pasaulē. Fizisko aktivitāšu samazināšanās, neveselīga uztura daudzuma palielināšana un iedzīvotāju novecošana ir galvenie faktori šo straujo pārmaiņu ieviešanā. Uztura un citu dzīvesveida aspektu rietumnieciskums jaunattīstības valstīs ir atklājis lielas ģenētiskas atšķirības dažādu etnisko grupu uzņēmībā pret 2. tipa CD. Tas vislabāk ir novērojams starp Klusā okeāna salu iedzīvotājiem un pamatiedzīvotājiem Ziemeļamerikā un Austrālijā, kuru vidū 2. tipa CD ir kļuvis no gandrīz nedzirdēta pirms 100 gadiem un šodien skar līdz pat 30% pieaugušo iedzīvotāju. [27]

Pieaugot 2. tipa CD izplatībai, ir samazinājies arī slimības sākuma vecums. Tradicionāli 1. tipa CD, kas skar bērnus vai jauniešus, un 2. tipa CD - skar pusmūža un vecāka gadagājuma cilvēkus. Parādās arvien vairāk jaunu pieaugušo un pat bērnu, kuri slimo ar 2. tipa CD, tiek izjaukta atšķirība starp diviem diabēta veidiem, tas liecina par daudz ilgāku laiku cilvēkiem ar 2. tipa CD, lai attīstītos hroniskas komplikācijas.

Pēc IDF datiem, apmēram 415 milj. pieaugušajiem, vecuma no 20-79 gadiem, ir diagnosticēts CD. Pasaulē 1 no 11 pieaugušajiem ir CD, 90% no slimniekiem ir diagnosticēts 2. tipa CD. CD ir nopietna problēma mūsdienu pasaulē, jo tiek paredzēts, ka slimnieku daudzums pieaugs vēl par 200 milj. līdz 2040.gadam. 2. tipa CD visbiežāk novēro personām, kas vecākas par 45 gadiem. Apmēram 25% iedzīvotāju, kas vecāki par 65 gadiem, slimo ar

diabētu. Tomēr to arvien biežāk novēro bērniem, pusaudžiem un jaunākiem pieaugušajiem, pieaugošā aptaukošanās līmeņa, samazināto fizisko aktivitāšu un enerģētiskā uztura dēļ. [45]



1. att. Globālās prognozes attiecībā uz diabēta epidēmiju: 2007–2025. (avots: Jonathan E. Shaw and Richard Sicree. Epidemiology of Type 2 Diabetes. TYPE 2 DIABETES MELLITUS An Evidence-Based Approach to Practical Management. Chapter 1. 2008, Pages 1-16.)

1.1.2. Etioloģija

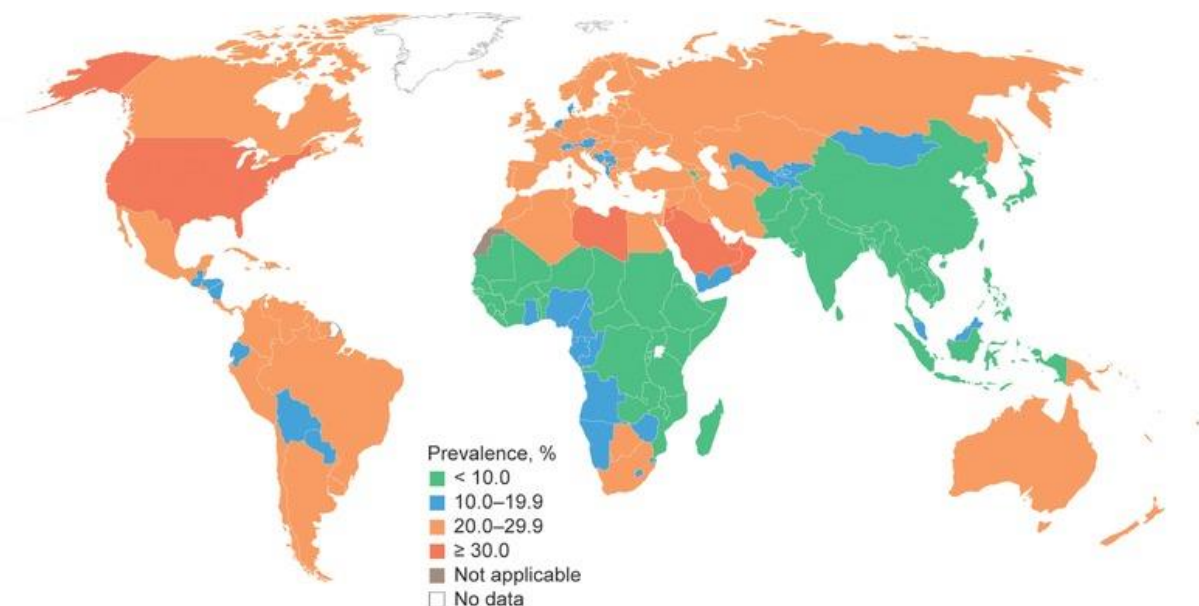
2. tipa CD rodas ģenētisko un vides faktoru mijiedarbības rezultātā. Gēni un vide kopā ir svarīgi insulīna rezistences un β -šūnu disfunkcijas noteicēji. Tā kā izmaiņas gēnos nevar izskaidrot straujo 2. tipa CD izplatības pieaugumu pēdējo desmitgažu laikā, vides izmaiņas ir būtiskas epidēmijas izpratnei. [43]

2. tipa CD attīstībā lielu loma spēlē riska faktori, kas provocē slimības attīstību dažādos vecumos. Galvenie riska faktori: aptaukošanās, neveselīgs uzturs, mazaktīvs dzīvesveids, zems sociālekonomisks stāvoklis, ģenētiskā predispozīcija, pārmērīga alkohola lietošana, smēķēšana u.c.

- Aptaukošanās

PVO lieko svaru un aptaukošanos definē, kā patoloģisku vai pārmērīgu tauku uzkrāšanos, kas apdraud veselību. $\text{KMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$ parasti tiek uzskatīts par lieko svaru, savukārt aptaukošanās tiek uzskatīta par $\text{KMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$. Ir labi zināms, ka aptaukošanās un

liekais svars ir ne tikai pieaugošo, bet arī bērnu un pusaudžu problēma visā pasaulē, un tā ir augsta gan attīstītajās, gan jaunattīstības valstīs. [39]



2. att. **Pasaules aptaukosanās epidēmija 2015. gadā** (avots: Sharon M. Obesity: Risk factors, complications, and strategies for sustainable long-term weight management. 2017)

ĶMI ir cieša saistība ar diabētu un insulīna rezistenci. Personām ar aptaukošanos palielinās neesterificēto taukskābju, glicerīna, hormonu, citokīnu, iekaisuma marķieru un citu vielu daudzums, kas ir iesaistītas insulīna rezistences attīstībā.

CD attīstības patoģenēze ir balstīta uz to, ka aizkuņģa dziedzera β -saliņu šūnas ir bojātas, izraisot glikozes līmeņa asinīs kontroles trūkumu. CD attīstība kļūst neizbēgamāka, ja aizkuņģa dziedzera β -saliņu šūnu darbības traucējumu pavada insulīna rezistence.

Svara pieaugumam un ķermeņa masai ir galvenā nozīme 1. un 2. tipa CD veidošanā un pieaugošajā sastopamības biežumā. [23]

Ir konstatēts, ka aptaukošanās veicina aptuveni 55% 2. tipa CD gadījumu. Tiek uzskatīts, ka bērnu aptaukošanās pieauguma līmenis no 1960. gada līdz 2000.gadam izraisīja 2. tipa CD pieaugumu bērniem un pusaudžiem. Ir prognozējams, ka tendence uz pieaugumu saglabāsies arī nākotnē. [6]

Daudzos pētījumos ir aprakstīts, ka, apmēram, 80-90% 2.tipa CD pacientu ir aptaukošanās. Aptaukošanas palielina CD attīstības risku vairākkārt. Pie I aptaukošanās pakāpes risks pieaug par 2 reizēm, II pakāpes – 5 reizēm, III pakāpes – vairāk par 10 reizēm. [29]

- Zems sociālekonomisks stāvoklis

Ir veikti vairāki pētījumi, kas sniedz pārliecinošus pierādījumus par zemāku izglītības līmeni un augstāku 2. tipa CD risku. Izglītības līmenis ir sociāli ekonomiskā statusa sastāvdaļa. Zemāks sociālekonomiskais stāvoklis ir saistīts ar augstāku stresa līmeni, kas izraisa endokrīnās funkcijas traucējumus, neiroendokrīnās sistēmas traucējumu dēļ. Turklāt cilvēki ar zemu sociālekonomisko stāvokli ir vairāk pakļauti neveselīgam dzīvesveidam, aptaukošanai un viņiem ir ierobežota piekļuve veselības aprūpes iestādēm. [43]

- Ģenētiska predispozīcija

Daudzos pētījumos ir plaši pierādīts, ka 2. tipa CD ģimenes anamnēzē ievērojami palielina slimības risku, īpaši pirmās pakāpes radniekiem.

Ir konstatēti augsti atbilstības rādītāji 2. tipa CD monozigotiskiem dvīņiem, paaugstināts 2. tipa CD risks pēcnācējiem, kuriem ir vismaz viens vecāks ar šo diagnozi, un atšķirības diabēta izplatībā starp etniskajām grupām liecina, ka pārmantojamības skaits pārsniedz 50%. [21]

Noskaidrots, ka saslimt ar CD lielāka iespēja ir indivīdiem, kuri ir HLA-DQ2-DR3 vai HLA-DQ8-DR4 pozitīvi, jo tieši šo haplotipu pārstāvji veido 90% no CD slimniekiem. [1]

- Pārmērīga alkohola lietošana

Alkohola lietošana ir potenciāli svarīgs, maināms 2. tipa CD riska faktors, ņemot vērā datus, ka vairāk par pusi pasaules iedzīvotāju regulāri lieto alkoholu, ne tikai svētkos bet arī ikdienā.

Tika veikti vairāki pētījumi, kuru rezultāti liecina par to, ka mērena alkohola lietošana ikdienā nerada draudus CD attīstībai, pat otrādi, nelielas alkohola devas, kas ir 25 g dienā, uzlabo jutību pret insulīnu un mazina insulīnrezistenci. [41]

Pārmērīga alkohola lietošana ietver sevī diabetogēnās sekas, piem., pārmērīgs kaloriju daudzums un aptaukošanos, pankreatīta indukciju, aknu darbības traucējumus, ogļhidrātu un glikozes metabolisma traucējumus.

Pētījumi liecina, ka alkohola iedarbība uz β -saliņu šūnām ir saistīta ar samazinātu insulīna sekrēciju. Ir pierādīts, ka akūta etanola ievadīšana samazina glikozes izvadīšanas ātrumu, izraisa akūtu insulīna rezistenci pacientiem, kuriem nav CD, un pasliktina insulīna rezistenci CD pacientiem, savukārt hroniska alkohola lietošana ir saistīta arī ar β -saliņu šūnu disfunkcijas izraisīšanu. [44]

- Smēķēšana

Smēķēšana ir labi pierādīta kā KSS un insulta cēlonis. Tomēr, tā nav dokumentēta, kā riska faktors 2 tipa CD attīstībai, lai gan diabētam un kardiovaskulārām slimībām ir daudz kopīgu cēloņsakarību.

Tomēr ir perspektīvi pētījumi, kas liecina, ka smēķēšana ir saistīta ar 2. tipa CD attīstību vīriešiem un sievietēm, kura cēlonis ir insulīna rezistences attīstība pacientiem, kuri smēķē regulāri. [37] Ir atklāta saistība starp izsmēķēto cigarešu skaitu un 2. tipa CD attīstības risku. Smēķētājiem CD attīstības risks ir par 45% lielāks, nekā nesmēķētājiem. Kā arī augsts pasīvās smēķēšanas līmenis ir saistīts ar CD attīstību. [41]

Pētījumos pacientiem tika piedāvāts atmet smēķēšanu un izvērtēt 2. tipa CD attīstības risku laika gaitā. Rezultāti bija neviennozīmīgi, jo pacientiem, kuri atmeta smēķēšanu, risks strauji pieauga, jo sāka celties pacientu svars uz palielinājās ĶMI. Laika gaitā, pacientiem tika piedāvāta diēta un fiziskas aktivitātes, kas labvēlīgi ietekmēja svara samazināšanos. Pacientiem, kuri turpināja ievērot visas nozīmētas rekomendācijas 2. tipa CD risks mazinājās, salīdzinot ar pacientiem, kuri turpināja smēķēt.

1.1.3 Patoģenēze

2. tipa CD patoloģiskā secība ir sarežģīta un ietver daudzus dažādus elementus, kas darbojas saskaņoti, lai izraisītu šo slimību. Ir jābūt ģenētiskai predispozīcijai, lai gan līdz šim ļoti maz ir zināms par šīs slimības specifiskiem ģenētiskiem defektiem. Samazināta β -saliņu šūnu masa vai ģenētisku un/vai β -saliņu šūnu citotoksisku faktoru dēļ rada noslieci uz glikozes nepanesamību. [41]

2. tipa CD raksturo nejutīgums pret insulīnu, insulīna rezistence, insulīna ražošanas samazināšanās un iespējamā aizkuņģa dziedzera β -saliņu šūnu mazspēja. Tas noved pie glikozes transportēšanas samazināšanās aknās, muskuļu un tauku šūnās. [5]

Tā kā glikozes līmenim asinīs nedaudz paaugstinoties virs normas, rodas iegūti glikozes homeostāzes sistēmas defekti. Sākotnēji, lai pasliktinātu β -saliņu šūnu glikozes reakciju uz ēdienreizēm, pasliktinās pirmās fāzes insulīna reakcija, izraisa glikozes līmeņa paaugstināšanos asinīs. [22] Tiek traucēts glikozes tolerances (IGT) diapazons. Šis glikozes līmeņa pieaugums asinīs, kopā ar taukskābju pārpalikumu, kas ir tipiska aptaukošanās un insulīna rezistences iezīme, izraisa papildu β -saliņu šūnu funkciju pasliktināšanos, kā arī turpmāku insulīna rezistenci, un glikozes līmenis asinīs paaugstinās. [41]

1.1.4 Klīniskās izpausmes

Pacientiem ar 2. tipa CD klīniskā aina var atšķirties, tā ir katram individuāla. Tas ir saistīts ar pamata esošo slimības patofizioloģiju, slimības ilgumu un citiem iespējamajiem faktoriem, kas var ietekmēt CD attīstību un progresēšanu.

Daudzi pacienti diagnozes uzstādīšanas laikā ir asimptomātiski, tas ir izskaidrojams ar to, ka pacienti spēj kontrolēt savu cukura līmeni, izmantojot tikai ierobežojumus uzturā un fiziskām aktivitātēm. Kaut gan cukura līmenis asinīs ir paaugstināts, pacienti neizjūt simptomus, jo slimība ir kompensēta.

Klīniskā aina pacientiem var atšķirties, parasti tā korelē ar glikozes līmeni asinīs. Jo līmenis ir lielāks, jo izteiktāka ir simptomātika. Pacientiem ar 2.tipa CD biežāk ir novērojama polidipsija, polifāģija un poliūrija. Citi simptomi varētu būt: svara palielināšanās, enerģijas trūkums, nogurums. Ilgstošas slimības gadījumā, pacientiem attīstās komplikācijas, kuru gadījumā pievienojās papildus simptomi un blakussaslimšanas, kuras nopietni ietekme pacientu dzīves kvalitāti. [26]

Komplikācijas ir ļoti plaši izplatītas slimnieku vidū, tās ir sastopamas līdz pat 50% pacientu. Jo ilgāk pacientiem ir CD, jo vairāk pastāv risks attīstīties smagākai simptomātikai, kas ir saistīta ar komplikācijām. CD komplikācijas tradicionāli iedala makrovaskulārajās un mikrovaskulārajās.

- Makrovaskulāras komplikācijas

Makrovaskulāro komplikāciju galvenais attīstības patofizioloģisks mehānisms ir aterosklerozes process, kas noved pie artēriju lumena sašaurināšanos visos lielajos asinsvados. Tiek uzskatīts, ka aterosklerozi izraisa hronisks iekaisums un artēriju sienīņu bojājums. Endotēlija sienīnā reaģējot uz bojājumu un iekaisumu, uzkrājas ZBL daļiņas, veidojot ateromu. Šī procesa rezultātā asinsvada sienīņa sabiezē un lumens sašaurinās, mazinot asins plūsmu noteiktajiem orgāniem. Asinsvada plūsuma gadījumā, notiek orgāna infarkts, kas ir bīstams stāvoklis.

Papildus ateromas veidošanai ir pārliecinoši pētījumi, kas liecina, ka pacientiem ar 2. tipa CD ir palielināta trombocītu athēzija un hiperkoagulācija, kas rezultējās ar trombu veidošanos.

Makrovaskulāras komplikācijas biežāk skar koronāros un cerebrālos asinsvadus. Ir zināms, ka CD palielina risku saslimt ar KVS. Lai gan precīzs mehānisms nav zināms, kā CD sekmē KVS attīstību, tomēr CD slimniekiem KVS ir primārais nāves cēlonis visa pasaulē. Pacientiem ar 2. tipa CD ir daudz lielāks insulta risks, līdz 4 reizēm lielāks, nekā veseliem

cilvēkiem. Svarīgi ir laicīgi atpazīt makrovaskulāras komplikācijas un nozīmēt nepieciešamo terapiju, lai pacientiem neattīstītos MI vai insults.

Makrovaskulāras komplikācijas skar arī perifēros asinsvadus, attīstoties PAD. Ir veikti vairāki pētījumi kuru rezultātā ir noteikts, ka pacientiem ar CD ir 2-4 reizes lielāks PAD attīstības risks. Ir zināms, ka PAD attīstās gados vecākiem pacientiem, taču CD gadījumā slimība skar arī gados jaunākus pacientus, kuru vecums ir <50 gadiem. Klīniski PAD raksturojās ar sāpēm apakšējās ekstremitātēs pie slodzes, kuras mazinās pēc atpūtas. Daļai pacientu sāpju nav, taču var būt citi simptomi, kā, piem., muskuļu atrofija, vājums ekstremitātē, ekstremitāte kļūst vēsa un bāla. Pacientiem bieži rodas čūlas, sliktas audu perfūzijas dēļ, kuras nedzīst. [31]

- Mikrovaskulāras komplikācijas

Mikrovaskulāras komplikācijas galvenokārt skar sīkos asinsvadus dažādos orgānos. Biežāk tiek skartas acis, kur attīstās retinopātija, nieres - nefropātija un perifērie nervi - neiroopātija.

Retinopātija. Visizplatītākā CD mikrovaskulāra komplikācija. Visā pasaulē retinopātija skar apmēram 28,5% no visiem CD slimniekiem, bet 4,4% no tiem ir attīstīties redzes zudums. Apvienotās Karalistes perspektīvā CD pētījumā diabētiskās retinopātijas attīstība pacientiem ar 2. tipa CD ir saistīta gan ar hiperglikēmijas smagumu, gan ar arteriālās hipertensijas klātbūtni, un lielākajai daļai pacientu ar CD 20 gadu laikā pēc diagnozes noteikšanas rodas retinopātijas pazīmes. Retinopātija var sākt attīstīties jau 7 gadus pirms diabēta diagnozes noteikšanas pacientiem ar 2. tipa CD. Tā, kā mūsdienās ir atrastas vairākas efektīvas ārstēšanas metodes, retinopātijas izplatība ir samazinājusies CD pacientu vidū un aklums ir sastopams daudz retāk. ASV tika veikts pētījums, kur konstatēja, ka CD pacientu skaits ar redzes traucējumiem ir samazinājies no 26% (1997. gadā) līdz 19% (2011. gadā).

Klīniski retinopātija izpaužas, kā neliela asiņošana tīklenes vidējos slāņos. Vizuāli to raksturo, kā "punktus", un tāpēc to bieži dēvē par "punktu asiņošanu". Bieži vien kā pirmā retinopātijas pazīme attīstās mikroaneirisma, kas ir neliela asinsvadu paplašināšanās tīklenē. Tīklenes tūska var rasties mikrovaskulāras noplūdes dēļ, un tas liecina par asins-tīklenes barjeras bojājumu. Pacienti bieži sūdzas par redzes pasliktināšanos, iztrūkst, kāds no redzes laukiem, smagākos gadījumos iestājas aklums. [25]

Nefropātija. Patofizioloģija CD gadījumā ir līdzīga, kā retinopātijai, tostarp bazālās membrānas sabiezēšana un mikroneirismu veidošanās. Turklāt glomerulārā hiperfiltrācija ir saistīta ar ekstracelulārās matricas paplašināšanos un tubulārās, glomerulārās sklerozes progresēšanu. Šīs izmaiņas izraisa albuminūriju. Nefropātiju definē kā olbaltumvielu zudumu >500 mg/d. Pirms tam rodas mikroalbuminūrija, kas definēta kā zudums no 30 līdz 299 mg/d.

Diabētiskā nefropātija ir konstatēta līdz pat 7% 2. tipa CD pacientu diagnozes noteikšanas laikā. 25% pacientu ar 2. tipa CD ir nefropātijas pazīmes 10 gadus pēc diagnozes noteikšanas.

Klīniski simptomātika var atšķirties, tā ir atkarīga no nieru bojājuma smaguma pakāpes. Sākotnēji nefropātija var būt asimptomātiska, taču laika gaitā neārstējoties, simptomi pasliktināsies. Nefropātija raksturojas ar tūsku apakšējās ekstremitātēs, poliūriju, arteriālas hipertensijas attīstību u.c. Ja nefropātija netiek ārstēta laicīgi, pacientiem var attīstīties hroniska nieru mazspēja, kuras rezultātā būs nepieciešama dialīze vai pat nieru transplantācija. 2011. gadā ASV gandrīz 50 000 pacientu ar CD sāka nieru mazspējas ārstēšanu, un vairāk nekā 25 000 pacientu bija nepieciešama dialīze vai nieru transplantācija. [31]

Neiropātija. Diabētiskās neiropātijas attīstība ir saistīta ar vaskulārām un nevaskulārām anomālijām. Papildus bazālās membrānas sabiezēšanai ir pierādījumi par samazinātu kapilāro asins plūsmu uz C šķiedrām, kā rezultātā tiek pavājināta nervu perfūzija un ar to saistīta endoneirālā hipoksija. Neiropātiju raksturo aksonu sabiezēšanās un neironu zudums.

Klīniski diabētiskā neiropātija var izpausties ļoti dažādi, lai gan ir daži galvenie veidi. Visizplatītākā ir hroniska, simetriska, sensoromatora polineiropātija, kas ir saistīta ar hiperglikēmijas smagumu un ilgumu. Pacients aprakstīs dedzināšanu, tirpšanu un “elektriskas” sāpes, bet dažreiz var izjust vienkāršu nejutīgumu. Pacientiem, kuriem ir sāpes, tās var pasliktināties naktī. Gadījumā, ja ir vienkāršs nejutīgums var rasties nesāpīga pēdas čūla, tāpēc ir svarīgi saprast, ka simptomu trūkums neizslēdz neiropātijas esamību. Sensorā neiropātija ir salīdzinoši reta un ir saistīta ar sliktas glikēmijas kontroles periodiem vai ievērojamām cukura līmeņa svārstībām. To raksturo atsevišķi sensori simptomi, bez motorās neiropātijas pazīmēm. Simptomi parasti ir visizteiktākie naktī. Ir arī vairāki citi neiropātijas veidi, kuri ir sastopami daudz retāk. [25]

1.1.5 Diagnostika

2. tipa CD attīstība ir atkarīga no mijiedarbības starp gēniem un vides faktoriem. Lai gan ģimenes anamnēze spēlē lielu lomu CD attīstībā, ar to nevar pilnībā izskaidrot CD attīstības cēloņus. Mūsdienās ir daudz modernu tehnoloģiju un gadiem izstrādātu testu, kuri efektīvi palīdz diagnosticēt dažādas saslimšanas, tajā skaitā arī 2. tipa CD. Agrīna diagnostika

ir ļoti svarīga, no tās ir atkarīga terapijas taktikas izvēle un pacienta dzīves kvalitāte turpmākajos dzīves gados. [3]

Pēc PVO datiem, CD diagnostikai pielieto kritērijus, kur tiek nozīmētas vairākas laboratorās analīzes: glikozes līmenis asinīs tukšā dūšā, OGTT vai HbA1c, kā arī svarīgas ir pacientu sūdzības. Lai tiktu uzstādīta diagnoze CD, ir nepieciešams, lai piepildās vismaz viens no PVO kritērijiem.

PVO kritēriji:

- Glikozes līmenis tukšā dūšā $\geq 7,0$ mmol/l (tukša dūša definējās, kā badošanās, vismaz 8 stundas)
- OGTT testa laikā, 2 stundas pēc glikozes uzņemšanas, glikozes līmenis asinīs $\geq 11,1$ mmol/l
- HbA1c $\geq 6,5\%$
- Klasiskie hiperglikēmijas simptomi, nejauša mērījuma laikā, glikozes līmenis asinīs ir $\geq 11,1$ mmol/l

Visi minētie kritēriji ir vienlīdzīgi piemēroti CD skrīningam, bet ir jāņem vērā, ka ne visi testi būs pozitīvi katram CD slimniekam. [8]

Pacientiem ar 2. tipa CD var būt izmaiņas arī citās analīzēs, piem., urīna analīzēs. Izmaiņas urīna analīzes, kuras norāda uz CD ir glikoze urīna (glikozūrija), ketonvielas urīna (ketonūrija) u.c.

Analīze, kuru nosaka CD slimniekiem ir C peptīds. C peptīda līmeni nosaka asinīs vai urīnā, tā ir viela, ko ražo aizkuņģa dziedzeris kopa ar insulīnu, aptuveni vienāda daudzumā. C peptīda līmenis var norādīt uz to cik liela daudzumā tiek sintezēts insulīns, šī analīze ir vērtīga CD slimniekiem, lai diferencētu vai pacientam ir 1. vai 2. tipa CD. Referentās vērtības C peptīdam ir 0,9 – 7,1 ng/ml [13] 1. tipa CD gadījumā C peptīds būs samazināts, jo insulīna līmenis ir ļoti zems, savukārt 2. tipa CD gadījumā C peptīds būs paaugstināts, vai normas robežas, jo pacientiem ar 2. tipa CD insulīns izdalās no aizkuņģa dziedzera pietiekamā daudzuma, bet insulīna rezistences dēļ, pacientiem attīstās hiperglikēmija. [15]

1.1.6 Ārstēšana

Pacientu ārstēšanas pamatuzdevumi:

- 1) nodrošināt nepieciešamo metabolisko kontroli;
- 2) maksimāli censties novērst iespējamo mikroangiopātijas un makroangiopātijas komplikāciju attīstību;

3) uzlabot pacienta dzīves kvalitāti.

Pamatuzdevuma ietvaros ir jānodrošina, lai pacientam mazinātos diabētam raksturīgi subjektīvie un objektīvie simptomi.

Ārstēšanu var iedalīt medikamentozā un nemedikamentozā terapijā. Pacientiem, kuriem cukura līmenis asinīs ir tuvu normoglikēmijai, medikamentozā terapija var nebūt nepieciešama. [1]

Pirms tiek uzsākta pacientu ārstēšana, svarīgi ir noskaidrot, kurš CD tips ir noteiktam pacientam. Svarīgi ir noteikt arī normoglikēmijas sasniegšanas iespēju pielietojot tikai diētu un fiziskas aktivitātes. Ir veikti pētījumi, kas liecina, ka normoglikēmiju ar diētu un fiziskām aktivitātēm var sasniegt pacienti, kuriem glikozes līmenis asinīs tukšā dūšā nepārsniedz 10-11 mmol/l. Augstāki glikēmijas rādītāji nozīmē, ka pacientam obligāti būs jāpielieto medikamentozā hipoglikemizējoša terapija.

Nemedikamentozā terapija

- Diēta

CD slimnieka uzturam ir jābūt pilnvērtīgam, tāpat kā veselam cilvēkam, taču ir daži, nosacījumi, kas būtu jāievēro slimniekam, lai neprovocētu hiperglikēmiju. Lai izvairītos no bīstamām cukura līmeņa svārstībām, pacientiem ir nepieciešams rūpīgi sekot ēdienreizēm, porciju izmēriem un ievērot režīmu.

Ir dažas rekomendācijas, kas būtu jāievēro CD slimniekiem. No taukiem labāk būtu lietot produktus, kas satur mononepiesātinātas taukskābes, jo ir pierādīts, ka tieši šīm taukskābēm ir labvēlīgs efekts uz asins lipīdu spektru – paaugstinās augsta blīvuma lipoproteīnu koncentrācija. Ogļhidrātus ir ieteicams lietot samazinātā daudzumā, jo tieši no viņiem ir atkarīgs glikēmijas rādītājs pacientiem. Lai optimizētu patērēto ogļhidrātu daudzumu un atvieglotu pacientiem skaitīt ogļhidrātu daudzumu ir ieviestas t.s. maizes vienības (MV). 1 MV ir pielīdzināma pārtikas daudzumam, kas satur 12g ogļhidrātu. Daudzi CD slimnieki ir pieraduši skaitīt ogļhidrātus šādā veidā un laika gaidā ir iemācījušies, kā pielīdzināt dažādus produktus noteiktam MV, piem., pus šķēles pilngraudu maizes, 1-2 vidēja izmēra kartupeļu pankūkas, 1 šķēle arbūza u.c. [35]

Runājot par olbaltumvielu daudzumu uzturā, ierobežojumi ir tikai pacientiem, kuriem ir zināmi nieru funkciju traucējumi. Pacientiem ar veselām nierēm, kuras veic visas nepieciešamās funkcijas, dienā ir jālieto aptuveni 50-60g olbaltumvielu. CD pacientiem šis daudzums ir jāsamazina, jo pārmērīga olbaltumvielu lietošana veicina nieru bojājumu progresēšanu.

- Fiziskās aktivitātes

CD pacientiem fiziskās aktivitātes ir nepieciešamas, tāda pašā apjomā, ka veseliem cilvēkiem, tomēr pieeja pie katra pacienta ir individuāla, kas ir saistīta ar katra pacienta personīgām spējām veikt noteiktās fiziskās aktivitātes. Ir rekomendēts papildus ikdienas darbiem, pievienot 30-60 minūšu garas intensīvas pastaigas.

Pacientiem ar CD ir jābūt ļoti uzmanīgiem ar smagu fizisko slodzi, jo gadījumā, ja pirms fiziskās slodzes, pacientam ir bijusi hiperglikēmija, pēc fiziskās slodzes tā var pieaugt vēl vairāk, kas ir saistīts ar pastiprinātu noradrenālīna izdalīšanos virsnierēs, kā rezultātā tiek stimulēta glikoneoģenēze un glikogenolīze. [45]

- Medikamentoza terapija

Glikēmijas normalizēšanai CD pacientiem izmanto vairāku grupu hipoglikemizējošos preparātus, taču visiem preparātiem ir atšķirīgs darbības mehānisms. Svarīgi ir izvērtēt pacienta vajadzības un nozīmēt pareizo medikamentu. Ja pacientam ir palielināts HbA_{1c} , tad nevajadzētu nozīmēt medikamentu, kurš palielinās svaru vēl vairāk, priekšroka tiek dota svaru mazinošiem medikamentiem, piem., biguanīdiem.

Biežāk lietotās hipoglikemizējošo preparātu grupas:

1) Sulfonilurea derivāti

Šis medikaments stimulē insulīna izdalīšanos. Saistoties ar aizkuņģa dziedzera β -saliņu šūnu membrānu specifiskiem receptoriem un noslēdzot ATF jutīgo kālija kanālu, rezultātā notiek šūnas depolarizācija un kalcija joni ieplūst šūnā. Kalcija intracelulārās koncentrācijas paaugstinājuma dēļ, rodas insulīna sekrēcijas pieaugums. Medikaments arī samazina glikozes izdalīšanos no aknām un palielina perifēro jutību pret insulīnu.

Biežāk izmantojamie medikamenti: gliklazīds, glipizīds, glimperidīns u.c.

2) Biguanīdi

Hipoglikemizējoša efekta pamatā ir glikoneoģenēzes samazināšana aknās un insulīna stimulēta glikogēna veidošanās un glikozes oksidēšanās muskuļos. Ilgstoši lietojot biguanīdus, samazinās ļoti zemu lipoproteīnu sintēze aknās. Salīdzinot ar citiem hipoglikemizējošiem preparātiem, biguanīdiem ir priekšroka attiecībā pret svara izmaiņām terapijas laikā, jo šie medikamenti neietekmē pacienta svaru, kā arī ir mazāks hipoglikēmijas risks. Biguanīdus nozīmē arī pacientiem, kuriem nav diagnosticēts CD, jo šis medikaments sekmē insulīna rezistences samazināšanos, piem., pacientiem ar PCOS.

Biežāk izmantojamie medikamenti: metformīns, fenformīns.

3) Ne-sulfanilurea insulīna sekretogēni

Darbības mehānisms ir līdzīgs, ka sulfanilurea derivātu medikamentiem, bet salīdzinot tos, ne-sulfanilurea insulīna sekretogēni, ātrāk uzsūcās, sasniedzot maksimālo koncentrāciju 1

stundas laikā. Šos preparātus var lietot pirms katras ēdienreizes, lai mazinātu hiperglikēmiju, tas ir saistīts ar to farmakokinētiku. Preparāts retāk izraisa svara pieaugumu un hipoglikēmiju.

Biežāk izmantojamie medikamenti: meglitinīds, netaglinīds.

4) Tiazolidinedions

Medikaments paaugstina insulīna receptoru jutību pret insulīnu, uzlabojot glikozes metabolismu. Samazina glikoneoģenēzi aknās.

Tā, ka preparāts paaugstina zema blīvuma lipoproteīnu koncentrāciju asinīs, nereti veicina arī ķermeņa masas pieaugumu.

Biežāk lietotais medikaments: troglitazons

5) Alfa glikozidāzes inhibitori

Pie alfa glikozidāzes inhibitoriem pieder akarboze, kas ir oligosaharīds. Tā darbojās tievajās zarnās, kur bloķē alfa glikozidāzes enzīmu, rezultātā tiek kavēta disaharīdu šķelšanās par monosaharīdiem, tiek samazināta cukuru uzsūkšanās.

Preparātam ir daudz iespējamo blakusparādību, piem., apmēram 50% no pacientu ir novērojams meteorisms, caureja, sāpes vēderā, taču samazinot devu, mazinās arī blakusparādību biežums un smaguma pakāpe.

Biežāk lietotie medikamenti: akarboze, vogliboze. [1]

Ja medikaments monoterapijā nesniedz vēlamos rezultātus, ir iespējams tos kombinēt, piem., biguanīdi kombinācija ar sulfonilurea derivātiem. Gadījumos, kad normoglikēmija netiek sasniegta pielietojot tikai medikamentozu terapiju, var pievienot arī insulīnterapiju. Ārstēšana katram pacientam ir jānozīmē individuāli, ka arī svarīgi ir regulāri kontrolēt terapijas efektivitāti, lai nepieciešamības gadījumā, to varētu koriģēt.

- Insulīnterapija

Insulīnterapija, 2. tipa CD gadījumā ir jānozīmē vairākām pacientu grupām:

- Ja pacients, lietojot hipoglikemizējošos medikamentus vai to kombinācijas, 3-6 mēnešu laika nerasniedz apmierinošu glikēmijas mērķi.
- Pacienti ar jaunu diagnosticētu 2. tipa CD, kuriem diagnozes uzstādīšanas laikā HbA1c līmenis ir >10%, jo šādiem pacientiem sasniegt normoglikēmiju, pielietojot medikamentozo terapiju, būs apgrūtināti.
- Pacienti, kuriem ir kontrindicēti lielāka daļa no hipoglikemizējošiem medikamentiem, blakusslimību vai iespējamo blakusparādību dēļ.

Mūsdienās ir liela izvēle ar insulīnu, katram insulīna veidam ir savas indikācijas, darbības ilgumi, priekšrocības un trūkumi, tāpēc katram pacientam insulīns ir jānozīmē individuāli, balstoties uz pacienta vajadzībām. [30]

Insulīna veidi:

- Ātras darbības insulīns – sāk darboties dažu minūšu laika un darbība ilgst līdz vairākām stundām, to parasti injicē pirms ēdienreizēm.
- Īsas darbības insulīns – pirms tas sāk iedarboties, pāriet, apmēram, 30 minūtes. Darbības ilgums ir dažāds, svārstās starp 3 stundām un 6 stundām.
- Vidējās darbības insulīns – līdz tas pilnībā iedarbojās ir nepieciešams pāriet 2-4 stundām, savukārt iedarbība ilgst līdz 18 stundām. Šādu insulīnu var injicēt 2 reizes dienā, no rīta un pirms gulēt iešanas.
- Ilgstošas darbības insulīns – darbojās visu dienu un ir nepieciešama 1 injekcija dienā, kuru var veikt pirms gulēt iešanas.

Parasti pacienti kombinē dažādus insulīna veidus, piem., injicē ilgstošas darbības insulīnu 1 reizi dienā un pirms ēdienreizēm izmanto īsas darbības insulīnu, 3 reizes dienā.

Lai ievadītu insulīnu, pacients ir jāiemāca, kā pareizi aprēķināt insulīna devu. Insulīna deva ir jāaprēķina pēc pacienta svara, jo pielietojot nepareizu insulīna devu var nesasniegt vēlamu efektu. Insulīna devu mēra DV. Insulīna šļirce ar 1 ml satur 100 DV.

1.2. Insulīna rezistence

Insulīns – peptīdu hormons, kas tiek izdalīts no aizkuņģa dziedzera β -saliņu šūnām. Galvenā funkcija ir uzturēt normālu glikozes līmeni asinīs, veicinot glikozes uzņemšanu šūnās, regulējot ogļhidrātu, tauku un olbaltumvielu metabolismu.

Insulīna rezistence – tā tiek definēta, kā stāvoklis, kurā aizkuņģa dziedzerim ir jāsintezē vairāk insulīna, nekā parasti, lai sasniegtu normoglikēmiju, jo ir samazināta audu jutība vai reakcija uz insulīna bioloģisko aktivitāti. [33]

Insulīna rezistences sindroms – anomāliju kopa ar to saistītām komplikācijām, kas rodas insulīnrezistentiem pacientiem. [20]

1.2.1 Epidemioloģija

Insulīna rezistence ir izplatīta problēma visā pasaulē, taču izplatība dažādās valstīs atšķiras. Tiek uzskatīts, ka $\frac{1}{4}$ pasaules pieaugušo ir metaboliskais sindroms. Visā pasaulē agrīnie pētījumi liecina par nozīmīgāku saistību starp insulīna rezistenci un dažādiem

metaboliskā sindroma komponentiem. Insulīna rezistences sindroma izplatības rādītāji kaukāziešu rases populācijās svārstījās līdz pat 16%. [38]

Ir veikti vairāki pētījumi, kas liecina, ka viszemākā insulīna rezistences izplatība ir Eiropas iedzīvotāju vidū, tā sastāda 15,5%. Ir valstis, kur izplatība ir daudz augstāka, piem., Taizemēs – 23,3% un ASV – 39,1%. [33]

1.2.2 Saistība ar CD

Insulīna rezistence ir centrālai mehānisms 2.tipa CD attīstībā. Hiperglikēmija, 2.tipa CD gadījumā, ir saistīta ar samazinātu glikozes izmantošanu perifēros audos, kā arī ar pastiprinātu glikozes sintēzi aknās, kas izskaidrojama ar samazinātu aknu šūnu jutību pret insulīnu. Insulīns inhibē glikoneoģenēzi aknās.

Veseliem cilvēkiem glikozes līmenis asinīs regulējās ne tikai ar insulīnatkarīgajiem procesiem, bet arī insulīnneatkarīgajiem procesiem. Pie insulīnneatkarīgajiem procesiem pieskaitās glikozes patēriņš, kā enerģijas avots galvas smadzenēm un nervu sistēmai. Abas struktūras autonomi regulē glikozes patēriņu, kā enerģijas avotu ar GLUT – 1 palīdzību. Savukārt, muskuļaudi un taukaudi tiek pieskaitīti pie insulīnatkarīgajiem. Ka enerģijas avots tiek izmantota glikoze un ketonvielas. To, kas tiks izmantots kā enerģijas avots, nosaka insulīna daudzums, tāpēc šie audi tiek saukti par insulīnatkarīgajiem. Pie liela insulīna daudzuma muskuļaudi un taukaudi, kā enerģijas avotu izmanto glikozi, savukārt, ja insulīna līmenis ir samazināts – ketonvielas. [29]

2. tipa CD gadījumā muskuļaudos ir traucēta insulīna receptoru aktivācija. Ir zināms, ka traucēta insulīna receptoru autofosforilēšana var rezultēties ar reakciju kaskādes pārtraukšanu, kas ir nepieciešama pilnvērtīgai insulīna darbībai. Muskuļaudos attīstās insulīna rezistence. [34]

Insulīna rezistences gadījumā, ir traucēta muskuļaudu un taukaudu jutība pret insulīnu. Insulīns sekretējās lielos daudzumos, aknās, ka atbildes reakcija uz hiperinsulinēmiju, notiek glikoneoģenēzes un glikolīzes inhibīcija, rezultātā aknās uzkrājas glikoze, kas noved pie hiperglikēmijas. [29]

1.2.3 Etioloģija

Insulīna rezistences attīstību ietekmē vairāki faktori, piem., vecums palielina insulīna rezistences risku viscerālo tauku lielā īpatsvara, oksidatīvā stresa un mitohondriju disfunkcijas dēļ. Vēdera aptaukošanās un palielināts ķermeņa tauku daudzums ir citi insulīna rezistences

riska faktori, tie ir saistīti ar lielo brīvo taukskābju un pro-iekaisuma citokīnu daudzumu, ko izdala viscerālie taukaudi. [33] Aptaukošanās, kas ir visizplatītākais insulīna rezistences cēlonis, ir saistīta ar samazinātu receptoru skaitu un ar postreceptoru nespēju aktivizēt tirozīna kināzi. Aptaukošanās gadījumā iekaisums ar pastiprinātu imūno šūnu uzkrāšanās notiek dažādos audos, tostarp taukaudos, skeleta muskuļos, aknās, zarnās un aizkuņģa dziedzera salīnās, un tas var veicināt vielmaiņas disfunkciju, kas izraisa insulīna rezistenci un 2. tipa CD. Citi riska faktori ir dzimums, biežāk insulīna rezistence ir novērojama sievietēm, un mazaktīvs dzīvesveids, kurš izraisa ķermeņa svara pieaugumu. [38]

Insulīna rezistencei ir liela patoģenēna loma metaboliskā sindroma attīstībā, kas ietver:

- Hiperinsulinēmiju
- 2. tipa CD vai glikozes nepanesamību
- Centrālo aptaukošanos
- Arteriālo hipertensiju
- Dislipidēmiju, kas ietver augstu triglicerīdu līmeni
- Hiperkoagulāciju, ko raksturo paaugstināts plazminogēna aktivatora inhibitora-1 (PAI-1) līmenis.

1.2.4 Patoģenēze

Insulīna rezistences patoģenēze sastāv no dažādam sastāvdaļām, mijiedarbojoties savā starpā, attīstās stāvoklis, kura gadījumā pacientiem ir samazināta perifēro audu jutība pret insulīnu.

Insulīns saistās un iedarbojas, galvenokārt, caur insulīna un IGF-1 receptoriem. Insulīna darbība šūnās ietver plašu ietekmi uz postsignalizācijas ceļiem mērķa šūnās. Insulīna sekrēcija un jutība ir savstarpēji saistīta, tādējādi insulīna rezistences gadījumā, palielinās insulīna sekrēcija, lai uzturētu normālu glikozes un lipīdu homeostāzi.

Tiek uzskatīts, ka vairāki mediatori dod signālu aizkuņģa dziedzera β -saliņu šūnām reaģēt uz insulīna rezistenci, to nespēja adekvāti pielāgoties insulīna jutībai izraisa neatbilstošu insulīna līmeni, izmainītu glikozes līmeni tukšā dūšā, traucētu glikozes toleranci un 2. tipa CD. [38]

Mehānismi, kas ir atbildīgi par insulīna rezistences sindromu, ietver ģenētiskus vai primāros mērķa šūnu defektus, autoantiviēlas pret insulīnu un paātrinātu insulīna degradāciju. [18]

Ņemot vērā, ka glikozes un lipīdu metabolisms lielā mērā ir atkarīgs no mitohondrijiem, lai šūnās radītu enerģiju, to disfunkcijai var būt svarīga loma insulīna rezistences un ar to saistīto komplikāciju attīstībā. [24]

1.2.5 Klīniskās izpausmes

Insulīna rezistences izpausme ir atkarīga no insulīna rezistences stāvokļa, veida un stadijas. Lielākajai daļai pacientu ir viena vai vairākas insulīnrezistentā stāvokļa klīniskās pazīmes. Daudziem pacientiem neattīstās CD, neskatoties uz ārkārtēju insulīna rezistenci. Citiem pacientiem ir smagas hiperglikēmijas gadījumi, kad nepieciešams liels insulīna daudzums (>200 vienības), šiem cilvēkiem var izpausties klasiski CD simptomi, piem., poliūrija, polidipsija, polifāģija un svara zudums. [28]

Pacientiem var būt novērojams šādas klīniskās izpausmes:

- Aptaukošanās (visbiežākais insulīna rezistences cēlonis) vai pārmērīga ķermeņa masa anamnēzē;
- 2. tipa CD;
- CD komplikācijas: mikrovaskulāras un makrovaskulāras;
- Bioķīmisko anomāliju anamnēze, piem., dislipidēmijas gadījumā, kas atklātas kārtējās skrīninga vai sirds un asinsvadu slimības pārbaudes laikā;
- Arteriālā hipertensija;
- Koronāro artēriju slimības simptomi;
- Hiperglikēmija;
- Virilizācija, kas izpaužas ar hirsutismu;
- Jaunām sievietēm, ir raksturīga smaga hiperinsulinēmija, kas parasti izpaužas ar aptaukošanos un hiperandrogēnijas pazīmēm.

Dažiem pacientiem ir hipoglikēmijas simptomi, piem., svīšana, trīce, aizkaitināmība un izmainīts apziņas līmenis. Hipoglikēmija rodas insulīnomimētisko antivielu un insulīna receptoru mijiedarbības rezultātā. Dažiem pacientiem ir insulīnu saistošas antivielas, kas vērstas pret insulīnu, kas pēc disociācijas var izraisīt hipoglikēmiju. Var rasties arī imunoloģisku slimību saistīti simptomi, piem., artralģija, pietūkuši siekalu dziedzeri, matu izkrišana. [38]

1.2.6 Diagnostika

Klīniskajā praksē insulīna rezistences sindroma diagnosticēšanai neizmanto tikai vienu laboratorijas testu. Diagnoze balstās uz klīniskām izpausmēm, ko apstiprina laboratorijas testi. Diagnostika tiek veikta individuāli, pamatojoties uz blakusslimību klātbūtni. [17]

Laboratorie testi, ko pielieto insulīna rezistences noteikšanai:

- Glikozes līmenis asinīs - tukšā dūšā, OGTT;
- HbA1c - nosaka lai diagnosticētu CD;
- Insulīna līmenis tukšā dūšā;
- Lipidogramma – nosaka visas lipīdu frakcijas;
- Urīna analīzes – nosaka mikroalbuminūriju, kas var liecināt par endotēlija bojājumu;
- PAI-1 — paaugstināts līmenis ir saistīts ar insulīna rezistences sindromu un korelē ar aptaukošanos, vidukļa un gurnu attiecību, hipertensiju, insulīna līmeni tukšā dūšā un pēc ēšanas, proinsulīna līmeni, glikozes līmeni tukšā dūšā un paaugstinātu triglicerīdu un ZBL līmeni, kā arī paaugstināts PAI-1 līmenis norāda uz traucētu fibrinolīzi, tādējādi norādot uz paaugstinātu aterosklerozes risku; [11]
- HOMA-IR – izmanto insulīnrezistences pakāpes novērtēšanai. HOMA indekss tiek aprēķināts matemātiski pēc formulas, izmantojot insulīna un glikozes rādītājus. Ja indekss ir virs 2, tas norāda uz insulīna rezistenci. [2]

1.3. Hiperandrogēnisms

Hiperandrogēnisms – stāvoklis, kas raksturojās ar palielinātu androgēno steroīdu, jeb vīrišķo hormonu daudzumu sievietēm, kas rezultējās ar sieviešu virilizāciju.

Hiperandrogenēmija ir paaugstināta androgēnu koncentrācija asins serumā, kas vairums gadījumu sievietēm izpaužas ar androgenizāciju – hirsutismu, alopēciju, pinnēm u.c.

Androgēni – steroīdie hormoni, kas regulē vīriešu dzimuma īpašību attīstību un saglabāšanu. Androgēni tiek sintezēti, galvenokārt, sēkliniekos, olnīcās un virsnieru dziedzeros.

1.3.1 Saistība ar CD

Daudzi pētījumi liecina par to, ka insulīna rezistence spēle lielu lomu gan hiperandrogenēmijas, gan CD attīstībā. Insulīna rezistence ir novērojama ievērojamai daļai pacientu ar hiperandrogēniem traucējumiem, taču arī β -saliņu šūnu funkcijas traucējumi šādiem pacientiem ir bieža atradne, pat ja klīniski nav acīmredzamas glikozes nepanesamības,

īpaši pacientiem, kuriem ģimenes anamnēzē ir bijis 2. tipa CD. Tāpēc nav pārsteidzoši, ka hiperandrogēnisms un ogļhidrātu metabolisma traucējumi ir bieži saistīti.

Par šo saistību ir veikti daudzi pētījumi, taču atbildīgie mehānismi nav precīzi saprotami, insulīna rezistencei ir svarīga loma abu traucējumu attīstībā. Hiperandrogēnisma gadījumā 2. tipa CD attīstās biežāk nekā sievietēm, bez hiperandrogēnas slimības, un, gluži pretēji, sievietēm ar 2. tipa CD ir lielāks hiperandrogēnisma risks, salīdzinot ar parasto populāciju. [19]

Pie 2. tipa CD pacientiem ir novērojama insulīna rezistence, kuras rezultātā tiek sintezēts palielināts insulīna daudzums, attīstoties hiperinsulinēmijai. Ir zināms, ka insulīns var tieši samazināt aknu SHBG veidošanos. Samazināta cirkulējošā SHBG rezultātā palielinās brīvo un tādējādi bioloģiski pieejamo androgēnu daudzums. Tas palielinātu hiperandrogēnismu sievietēm. [36]

Lai gan 1. tipa CD ir slimība, kurai raksturīga pilnīga endogēnā insulīna sekrēcijas pārtraukšana, var pastāvēt zināma hiperinsulinisma pakāpe, ko izraisa relatīvi pārmērīgas insulīna devas, kas nepieciešamas stingras vielmaiņas kontroles uzturēšanai. Šis eksogēnais hiperinsulinisms var palielināt olnīcu androgēnu sekrēciju, un ir ziņots, ka 1. tipa diabēta sievietēm ir palielināta hiperandrogēno traucējumu izplatība. [41]

1.3.2 Epidemioloģija

Hiperandrogēnisms ir plaši izplatīta endokrinoloģiska saslimšana sievietēm. Saskaņā ar statistikas datiem, hiperandrogēnisms rodas 8% gadījumos pusaudžu vecuma meitenēm un 23% gadījumu sievietēm reproduktīvā vecumā. [12]

Klasiskais PCOS ir visizplatītākais androgēnu hiperprodukcijas iemesls. Tomēr bieži sastopami arī viegli androgēnu sintēzes traucējumi, piem., idiopātisks hiperandrogēnisms. [14]

1.3.3 Etioloģija

Ir zināms, ka sievietēm steroīdie hormoni – androgēni, izstrādājās olnīcās, hipofīzē un virsnieru dziedzeros. Tomēr perifērajiem audiem, piem., taukiem un ādai, ir nozīme vāju androgēnu pārvēršanā par spēcīgākiem. [32]

Palielinātam steroīdo hormonu daudzumam sievietēm, var būt vairāki iemesli, bet visi tie ir saistīti ar kādu no androgēnu sintezējošo orgānu darbības traucējumiem.

Olnīcu darbības traucējumi:

- Policistisko olnīcu sindroms (PCOS);
- Olnīcu labdabīgi vai ļaundabīgi audzēji.

Virsnieru dziedzeru darbības traucējumi:

- Iedzimta virsnieru hiperplāzija, 21-hidroksilāzes deficīts;
- Virsnieru dziedzeru labdabīgi vai ļaundabīgi audzēji.

Hipofīzes darbības traucējumi:

- Kušinga sindroms;
- Akromegālija;
- Prolaktinoma.

Citi iemesli:

- Aptaukošanās un metabolais sindroms;
- Medikamentu izraisīts hiperandrogēnisms. [7]

1.3.4 Patoģenēze

Sieviešu organismā ir vairāki androgēnu avoti un veidi. Endokrīnie dziedzeri izdala 5 veidu androgēnus: testosteronu, DHEAS, DHEA, androstendionu un androstendiolu, no kuriem pēdējiem diviem ir gan androgēna gan estrogēna aktivitāte. Galvenā izejviela androgēnu sintēzei ir holesterīns, no kura fermenta 17 α -hidroksilāzes ietekmē sintezējās visi steroīdie hormoni.

Olnīcas ražo 25% no cirkulējošā testosterona, kas ir atkarīgs no LH, ko izdala adenohipofīze. Olnīcas arī izdala 50% androstendiona un 20% DHEA. Testosterona sintēzi un sekrēciju regulē LH un FSH līmenis. [40]

Virsnieru dziedzeri ražo visus 100% no DHEAS un 80% - DHEA. Virsnieru dziedzeri arī izdala 50% androstendiona un 25% cirkulējošā testosterona. DHEAS un androstendionu neizdala olnīcas, tāpēc tos izmanto, kā virsnieru androgēnu sekrēcijas marķierus. Virsnieru androgēnu sekrēcija ir atkarīga no AKTH, ko izdala adenohipofīze.

Āda, tauki, aknas un uroģenitālā sistēma ir svarīgas androgēnu ražošanas perifērās vietas. Androstendions un daļēji DHEA, ādā tiek pārveidots par testosteronu. [32]

Hiperandrogenēmijas patoģenēze atšķiras atkarībā no cēloņa. Pie PCOS, palielināts androgēnu daudzums ir saistīts ar LH hipersekrēciju, kā rezultātā ir traucēta folikuloģenēze olnīcās. Tā, kā LH ietekmē androgēnu sekrēciju olnīcās, palielināts LH daudzums stimulē androgēnu sekrēciju, attīstoties hiperandrogenēmijai.

Ja hiperandrogenēmijas iemesls ir saistīts ar virsnieru hiperplāziju, kam ir raksturīgs 21-hidroksilāzes deficīts, tiek traucēta kortizola sekrēcija virsnierēs. Rezultātā kortizols izstrādājās mazākā daudzumā un neveic inhibīciju, AKTH turpina izstrādāties lielos daudzumos. AKTH ietekmē virsnieres pastiprināti sāk sintezēt androgēnos hormonu, attīstās hiperandrogenēmija. [4]

1.3.5 Klīniskās izpausmes

Hiperandrogenēmija raksturojās ar simptomu kompleksu, kuri ir sastopami dažādās variācijās: barifonija, jeb balss pazemināšanās, krūts dziedzera atrofija, dismenoreja, anovulācija, amenoreja, neauglība, virilizācija, androgēna alopēcija, ādas izpausmes u.c.

Vienā no biežākām hiperandrogēnisma pazīmēm ir hirsutisms, kas definēts, kā pārmērīga termināla matu augšana sievietēm pēc vīrišķīgā tipa. Matu folikuli bieži tiek skarti pie hiperandrogenēmijas. Androgēni stimulē pūku matu pārveidošanos par terminālajiem matiem. Terminālie mati ir cietāki, garāki un pigmentētāki, nekā pūku mati. Mati sāk pastiprināti augt raksturīgās lokalizācijās: virs augšlūpas, uz zoda, ap krūšu galiem, linea alba apvidū u.c. [4] Vairāk nekā 80% sieviešu ar hirsutismu ir diagnosticēts PCOS, apmēram 10% ir idiopātisks hirsutisms, atlikušos 10% sastāda sievietes ar reti sastopamiem traucējumiem, tostarp neklasiska iedzimta virsnieru hiperplāzija, hiperandrogēnisms ar insulīna rezistenci un acanthosis nigricans, kā arī androgēnus sekretējošie audzēji.[9]

Citas androgenēmijas izpausmes sievietēm ir saistītas ar ādu. Biežākās ādas izpausmes ir pinnes un pūtītes. Palielinās arī sebuma sekrēcijas, kuras dēļ uz epidermas rodas pārmērīgi tauki, āda kļūst taukaina. Dažām sievietēm ādas simptomātika var būt vienīgā hiperandrogēnisma izpausme. [12]

Androgēni stimulē arī alopēcijas attīstību. 95% no sieviešu alopēcijas cēloņiem ir hiperandrogenēmija. Raksturīgi ir matu izkrišana galvas augšdaļā un parietālajā reģionā, ļoti reti alopēcija ir difūza, pa visu galvu.

1.3.6 Diagnostika

Hiperandrogenēmijas diagnostikā ir svarīgi izvērtēt pacienta slimības anamnēzi, kas sniegs iespēju izprast pacienta sūdzības un to ilgumu. Hiperandrogēnisms parasti izpaužas ar spilgtu klīnisko ainu, taču ar to nepietiek, lai uzstādītu diagnozi. Ir nepieciešams izvērtēt pacienta laboratorās analīzes.

Ir vairākas analīzes, ko pārbauda pacientiem, kuriem ir aizdomas par hiperandrogenēmiju. Laboratorijas testus var iedalīt pamata skrīninga testos un diagnostikas testos, kas norādītu uz pazīmēm un simptomiem, kas liecina par konkrētu patoloģiju. Visām sievietēm, kurām ir paaugstināta androgēnu līmeņa pazīmes, jāveic šādi skrīninga testi:

- Kopējais testosterona līmenis serumā - sievietēm ar PCOS bieži ir nedaudz paaugstināts, tāpēc vērtības starp normas augšējo robežu un 8,92 nmol/l var atbilst PCOS. Kopējais testosterona līmenis > 8,92 nmol/l liecina par virilizējošo olnīcu audzēju.
- DHEAS – hormonu izdala tikai virsnieru dziedzeri, un tāpēc tas ir labs virsnieru androgēnu ražošanas marķieris. Nedaudz paaugstināts DHEAS līmenis ir izplatīts sievietēm ar PCOS. Turpretim, krasi paaugstināts DHEAS līmenis liecina par virsnieru audzēju.
- 17-hidroksiprogesterons - neklasiskas iedzimtas virsnieru hiperplāzijas skrīninga tests. Enzīmu defekti (visbiežāk 21-hidroksilāze) izraisa paaugstinātu 17-hidroksiprogesterona līmeni. Sievietes, kuru līmenis pārsniedz 6,05 nmol/l, papildus jānovērtē ar AKTH stimulācijas testu.
- Prolaktīns – ir pierādīta tā asociācija ar hiperandrogenēmiju, taču tā palielināts līmenis var būt saistīts ar hipotireozi. Svarīgi ir izvērtēt vairogdziedzera funkciju. Ja tā nav traucēta, ir jāveic galvas MR, lai izslēgtu hipofīzes audzēju. [32]

Attēldiagnostikas metodes:

- Ultrasonogrāfija - ja vismaz vienā olnīcā ir konstatēti 12 vai vairāk folikulu, kuru diametrs ir < 10 mm, pieņemot, ka tiek izslēgta cita patoloģija, var tikt uzstādīta diagnoze PCOS. Lielas, sarežģītas olnīcu cistas klātbūtne var liecināt par androgēnu sekretējošu olnīcu audzēju. [10]
- CT un MR – metodes pielieto, lai diagnosticētu virsnieru audzējus. CT var diagnosticēt virsnieru mezglu, kas mazāks par 5 mm, savukārt MR var noteikt, vai audzējs ir invadējis asinsvadus.

Citas diagnostikas metodes:

- OGTT – pielieto, lai izslēgtu 2.tipa CD klātbūtni. Jo ir zināms, ka pacientēm ar hiperandrogenismu ir raksturīga insulīna rezistence, kas ir svarīga CD attīstībā.
 - Brīvais kortizols 24 stundu urīnā – Kušinga sindroms ir viens no hiperandrogēnisma cēloņiem, svarīgi ir izslēgt to, ka iespējamo diagnozi. Kušinga sindroma gadījumā, būs palielināta kortizola sintēze virsnierēs.
 - AKTH stimulācijas tests - neklasiskas iedzimtas virsnieru hiperplāzijas diagnostikas tests, kad 17-hidroksiprogesterona līmenis ir $< 6,05$ nmol/l. Šim testam 17-hidroksiprogesteronu nosaka 1 stundu pēc sintētiskā kortikotropīna injekcijas. Līmenis $>30,02$ nmol/l ir neklasiskās virsnieru hiperplāzijas pazīme.
- [32]

2. DARBA MATERIĀLI UN METODES

2.1 Pētījuma dizains

Šķērsriezuma pētījums. Pētījums ietvaros, tika izveidota anonīma anketa, epidemioloģiskas situācijas dēļ, anketas aizpildīšana notika attālināti, izmantojot portālu docs.google.com. Anketa tika izveidota, konsultējoties ar ārstu endokrinologu, aptauja ietvēra dažāda veida jautājumus, kas palīdzētu izprast hiperandrogenēmijas un insulīna rezistences galvenās izpausmes pacientēm ar 2. tipa CD.

Pētījuma anketa, tika publicēta sociālajos tīklos, piemēram, Facebook u.c. Anketa tiks publicēta 2.tipa cukura diabēta slimnieku atbalsta grupās: “Diabēts ģimenē”, “Cukura diabēts” u.c. Anketa tika piemērota gan latviski, gan krieviski runājošiem respondentiem, kas tika veikts, lai atvieglotu jautājumu izprašanu un piemērotāko atbilžu variantu izvēli. Tās aizpildīšana bija brīvprātīga.

Pētījuma ietvaros, iegūtie rezultāti tiks izmantoti tikai apkopota veidā, tāpēc tiek garantēta anonimitāte.

Informēta piekrišana, tika pievienota anketas sākumā, kur respondenti varēja iepazīties ar to. Uzsakot pildīt anketu un nosūtot savas atbildes, respondents piekrīt piedalīties pētījumā, un sniedz atļauju izmantot datus, apkopotā veidā.

Pētījums saņēma atļauju respondentu anketēšanai 05.05.2022 no Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas atbalsta fonda Medicīnisko un biomedicīnisko pētījumu Ētikas komitejā.

2.2 Pētījuma populācija

Pētījuma piedalījās 100 respondenti. Visi respondenti bija sievietes, dažādās vecuma grupās. Jaunākajam respondentam ir 24 gadi, savukārt vecākajam – 81 gads. 100% respondentu ir apstiprināta diagnoze: 2. tipa cukura diabēts. Anketas aizpildīšana bija brīvprātīga, jebkurā brīdī pētījuma dalībnieki varēja atteikties aizpildīt anketu, aizverot pētījuma aptaujas saiti. Gadījumā, ja pētījuma dalībniekam uzradās, kāds jautājums, jebkurā brīdī bija iespēja sazināties un noskaidrot atbildes uz interesējošiem jautājumiem, kā arī visu nepieciešamo informāciju.

2.3. Pētījuma metodes

Pētījuma anketa sastāvēja no 18 jautājumiem. Daļā no tiem respondents varēja izvēlēties, tikai vienu atbildi, bet daļa jautājumu bija daudzizvēļu, kur varēja izvēlēties sev piemērotāko atbilžu variantu. Galvenokārt jautājumi tiks balstīti uz pacietu klīniskām pazīmēm, simptomātiku, terapiju, ko pacienti pielieto ikdienā.

Anketas jautājumi tika sadalīti vairākas daļās. Pirmajā daļa, respondentiem bija lūgts norādīt vispārējos datus, tādus, kā vecumu, svaru, augumu, vēdera apkārtmēru un dzīves kvalitātes novērtējumu, 10 baļļu sistēmā. Otrā daļa sastāvēja no vairākiem jautājumiem, kuru mērķis bija noskaidrot, 2. tipa CD anamnēzi. Jautājumi bija vērti uz to, lai izprastu cik labi pacients kontrolē savu glikozes līmeni asinīs ikdienā. Ar kādam grūtībām un klīniskam izpausmēm pacients sastopas, un kādas hroniskas saslimšanas iet līdztekus 2. tipa CD. Trešās anketas daļas jautājumi, bija vērsti, lai izprastu, vai pacientam kādreiz tika mērīts androgēnu – vīrišķo hormonu līmenis asinīs, kādi rezultāti tika saņemti, veicot šīs analīzes. Tika noskaidrots, vai pacientiem ir uzstādīta diagnoze: Hiperandrogēnisms, kā arī nozīmēta terapija, kas ir balstīta uz to, lai samazinātu androgēnu līmeni asinīs un raksturīgo simptomātiku.

2.4 Datu statistiskā apstrāde

Pētījuma iegūtie dati tika apkopoti un apstrādāti Microsoft Office Excel 365 programmā. Datu apstrādei un analizēšanai tika izmantota IBM SPSS Statistics V22 programma.

Datu apstrādei un analīzei tika pielietota gan aprakstošā, gan secinošā statistika. Aprakstošā statistika izpaužas, kā datu kvantitatīva ievākšana un analizēšana. Pētījuma datiem, tika aprēķināts vidējais aritmētiskais lielums, moda, mediāna un standartnovirze (SD). Iegūtā informācija tika apkopota tabulu, grafiku un diagrammu veidā.

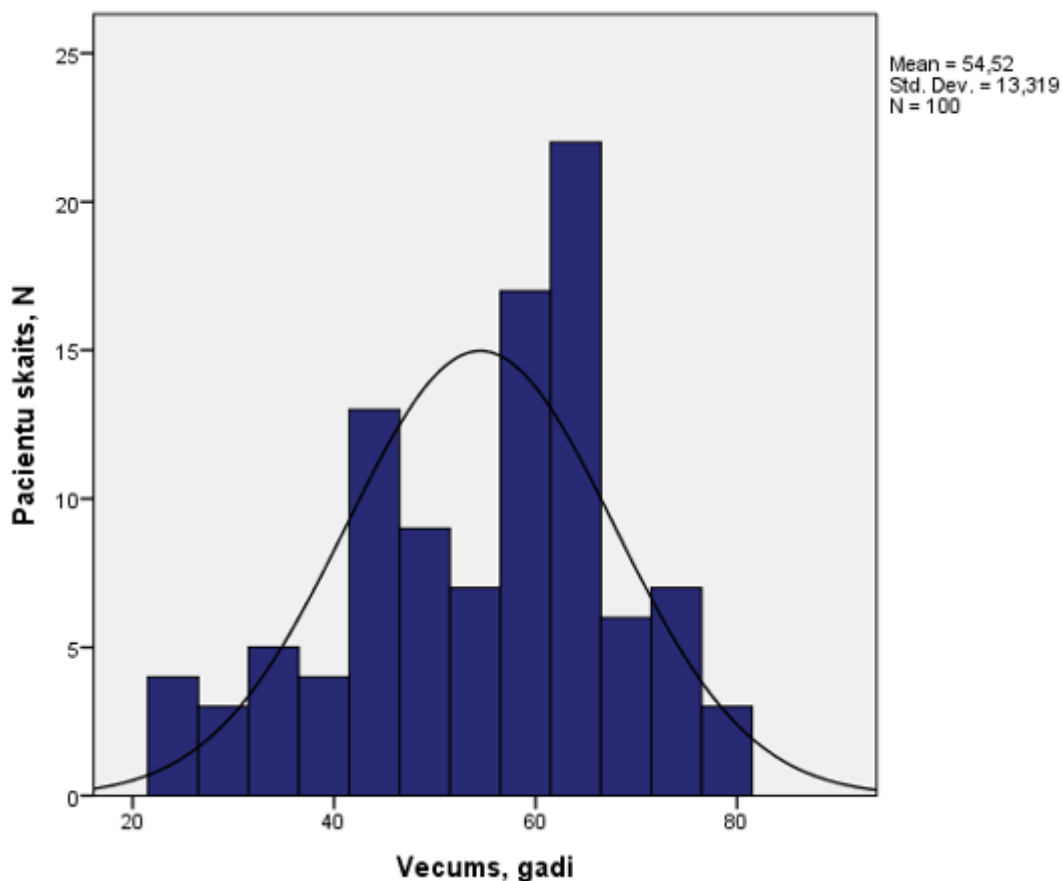
Secinošās statistikas ietvaros, biežāk pielietotās metodes ir Manna – Vitnija U-tests (no angļu val.: Mann – Whitney U test), Pīrsona hī-kvadrāta test un Šapiro – Vilka tests (no angļu val.: Shapiro – Wilk test). Katram no šiem testiem ir savas izmantošanas indikācijas. Mann – Vitnija U-testu pielieto, lai noteiktu, vai pētījumā prevalē neatkarīgas grupas. Pētījuma ietvaros, Pīrsona hī-kvadrāta testu izmanto, lai pārbaudītu, vai ir saistība starp divām vai vairāk relatīvām grupām. Lai pārbaudītu noteiktas grupas normalitāti pielieto Šapiro – Vilka testu.

Lai izvērtētu, vai iegūtie rezultāti ir statistiski nozīmīgi, ir jānosaka p vērtība. Ja p vērtība ir mazāka par 0,05 ($p < 0,05$), tad rezultāti tiek uzskatīti par statistiski ticamiem.

3. REZULTĀTI

3.1 Respondentu vecuma analīze

Pētījumā piedalījās 100 respondenti ar uzstādītu diagnozi 2. tipa CD. No tiem visi 100% bija sieviešu dzimuma pārstāvji. Pētījumā iekļauto pacientu mazākais vecums bija 24 gadi, savukārt lielākais – 81 gads. Vidējais respondentu vecums ir $54,52 \pm 13,32$ gadi. (Skat. 3.att.)



3. att. Respondentu vecums

Pētījuma ietveros respondenti (N=100) tika sadalīti vairākās vecuma grupās: 20-40 gadi, 41-60 gadi, 61-80 gadi un 81-100 gadi.

Vecuma grupā 20-40 gadi piedalījās 15 respondenti (15%), 41-60 gadi – 47 (47%), 61-80 gadi – 37 (37%), 81-100 gadi – 1 respondents (1%). (Skat. 1. tabulu)

Vecuma sadalījums pēc grupām

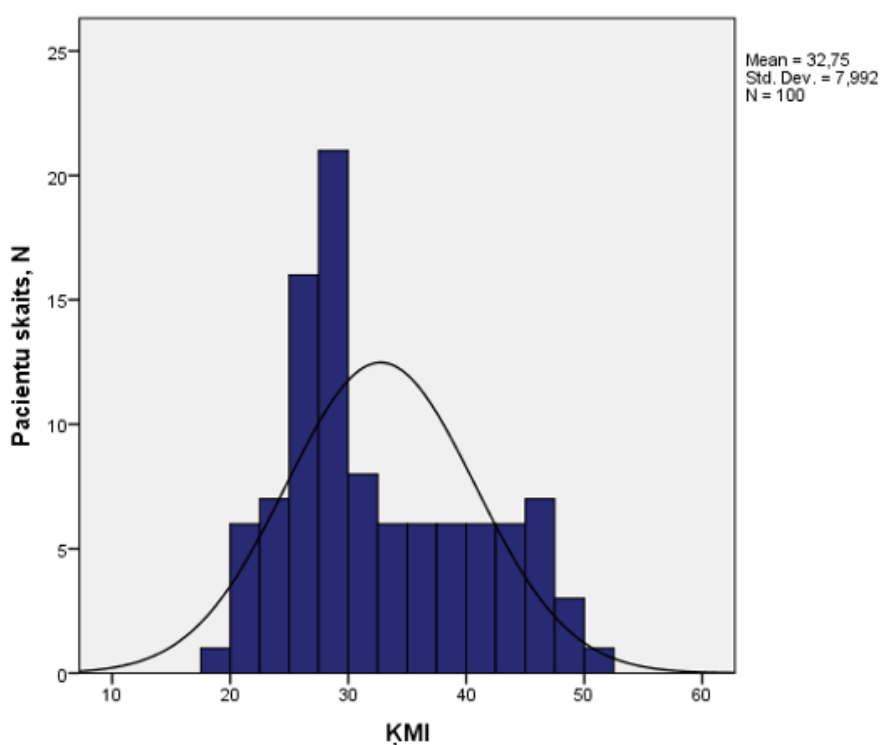
Vecuma grupas	Skaitis (N)	Skaitis (%)
20-40 gadi	15	15%
41-60 gadi	47	47%
61-80 gadi	37	37%
81-100 gadi	1	1%
Kopā:	100	100%

3.2 Ķermeņa masas indekss

Katram pacientam tika noteikts augums un ķermeņa masa, pēc kā tika aprēķināts ķermeņa masas indekss (ĶMI), izmantojot formulu: $\text{svars (kg)} / \text{augums}^2 (\text{m}^2)$.

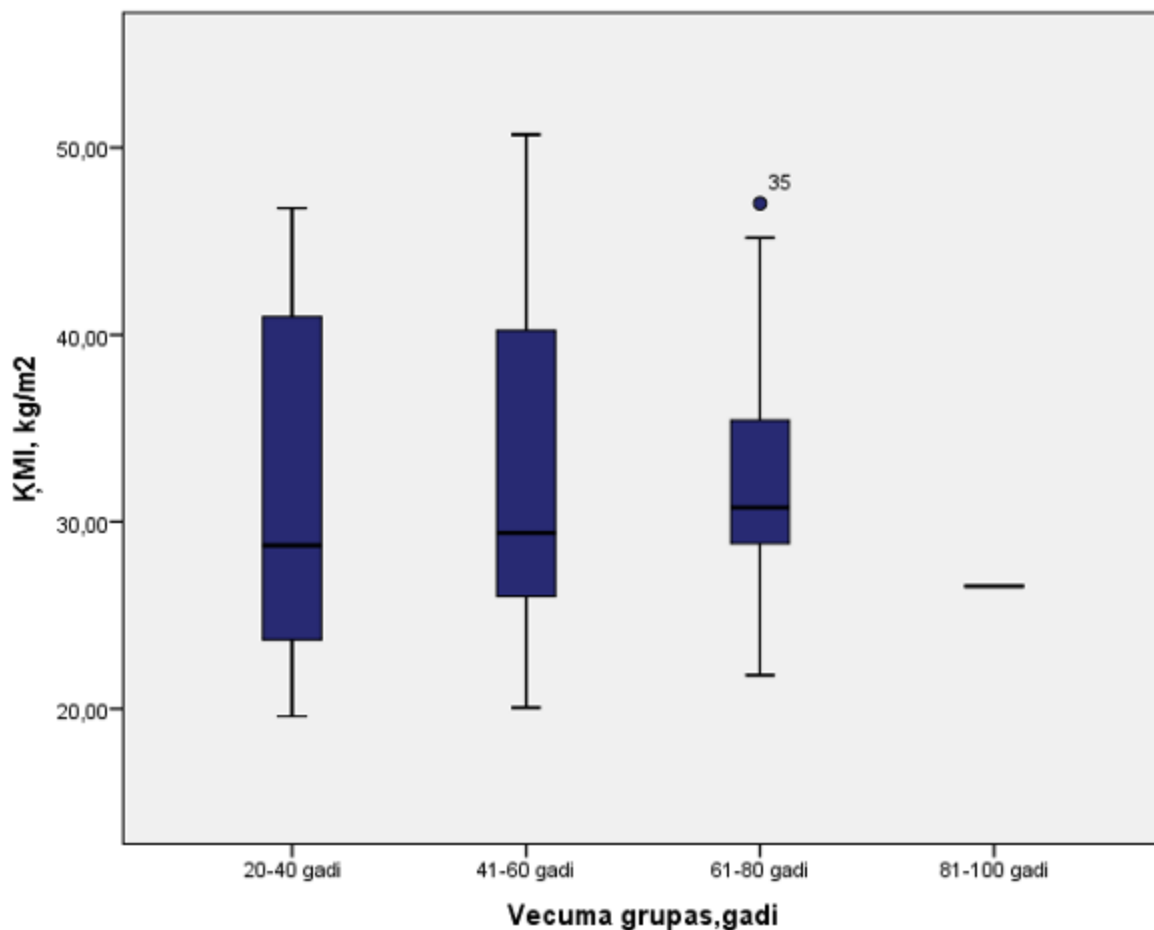
ĶMI ir rādītājs, ko nosaka, lai izvērtētu pacienta lieko svaru, kas ir viens no svarīgākajiem faktoriem CD attīstībā, kā arī tā ir viena no biežāk sastopamām gan hiperandrogēnisma un insulīna rezistences izpausmēm. Gandrīz, visiem pacientiem, kuri piedalījās pētījumā bija palielināts ķermeņa masas indekss.

Mazākais ĶMI respondentiem, sastādīja $19,59 \text{ kg/m}^2$, kas atbilst normālai ķermeņa masai, savukārt lielākais – $50,70 \text{ kg/m}^2$, kas norāda uz 3.pakāpes aptaukošanos. Vidējais ĶMI radītājs starp respondentiem ir $32,75 \pm 7,99 \text{ kg/m}^2$. (Skat. 4. att.)



4. att. Respondentu ĶMI

Salīdzinot KMI vidējos rādītājus dažādās vecuma grupās, tika iegūti dati par to, ka vecuma grupā no 20-40 gadiem, vidējais KMI rādītājs ir $32,35 \pm 10,13 \text{ kg/m}^2$, 41-60 gadiem - $33,11 \pm 8,76 \text{ kg/m}^2$, 61-80 vidējais KMI $32,65 \pm 6,03 \text{ kg/m}^2$. (Skat. 5.att.)



5.att. Vidējais KMI dažādās vecuma grupās

3.3 Vēdera apkārtmēra rezultāti

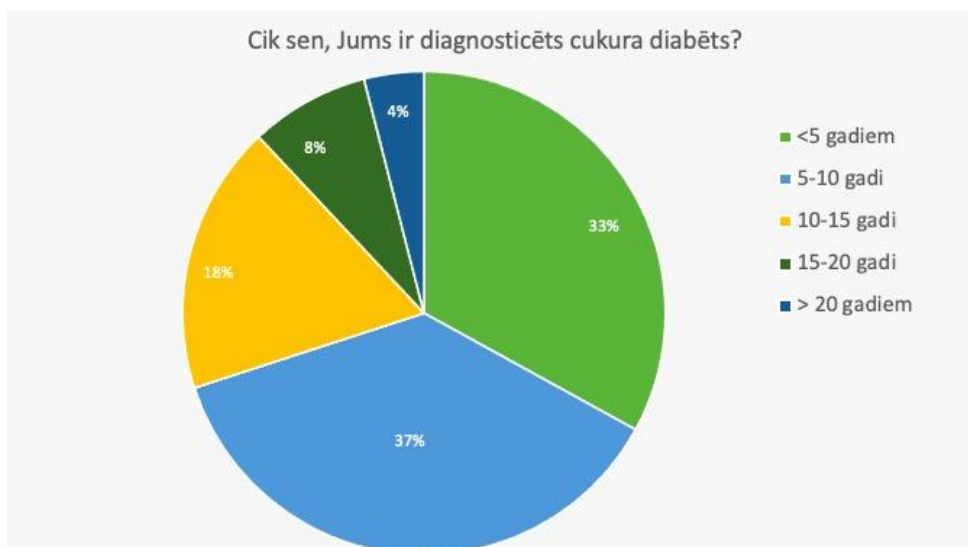
Vēdera apkārtmērs, tika noteikts katram no pētījuma respondentiem. Mazākais rādītājs bija 70 cm, lielākais – 143cm, vidējais vēdera apkārtmērs bija $105,85 \pm 18,21 \text{ cm}$.

Salīdzinot KMI un vēdera apkārtmēru, tika noteikta statistiski ticama korelācija starp šiem rādītājiem. ($p=0,03$)

3.4 CD ilgums

CD ilgums ir svarīgs parametrs, kas ir saistīts ar iespējamām komplikācijām. Ir zināms, ka pacientiem, kuriem CD ir ilgāk, pastāv lielāks risks attīstīties makrovaskulārām un mikrovaskulārām CD komplikācijām.

Analizējot datus, tika konstatēts, ka lielākai daļai respondentu, CD ir diagnosticēts jau 5-10 gadus, kas sastāda 37% no visiem respondentiem. (Skat 6.att.)

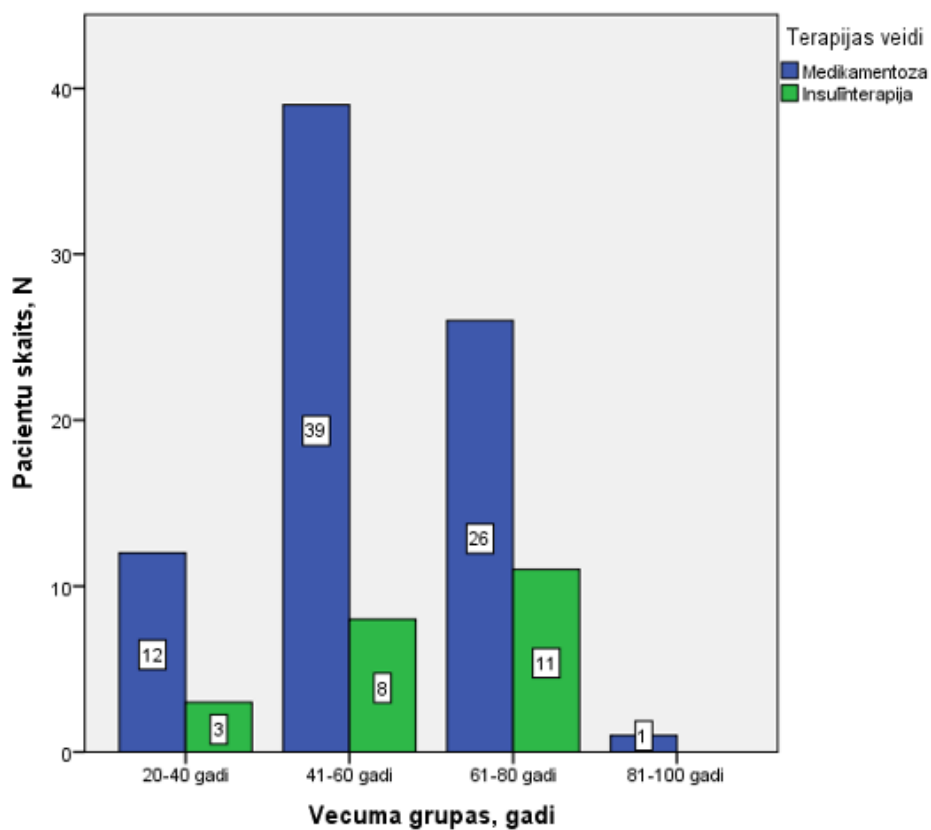


6.att. CD diagnozes uzstādīšanas ilgums

3.5 Terapijas izvēle CD pacientiem

Izvērtējot pielietotās terapijas saistību ar vecuma grupām, tika konstatēts, ka vecuma grupās no 20-40 gadiem, medikamentozo terapiju pielieto 12 respondenti (12%), bet insulīnterapiju – 3 respondenti (3%). 41-60 gadiem – medikamentozo terapiju pielieto 39 pacienti (39%), insulīnterapiju – 8 (8%). 61-80 gadiem – medikamentozo terapiju pielieto 26 pacienti (26%), insulīnterapiju – 11 (11%). Vecuma grupā no 81-100 gadiem, bija tikai 1 respondents, kurš pielietoja medikamentozo terapiju, kas sastādīja 1%. (Skat. 7.att.)

Iegūtie rezultāti uzrāda to, ka nav statistiski ticamas korelācijas starp respondentu vecumu un pielietotās terapijas izvēli. ($p=0,51$)



7. att. Terapijas veidu izvēles salīdzinājums dažādās vecuma grupās

3.6 Glikozes līmeņa asinīs kontrole

Pacientiem tika uzdots jautājums, par to, vai viņi ikdiena kontrolē savu glikozes līmeni asinīs. Lielā daļa, kas sastādīja 79%, to dara regulāri, savukārt 21%, nekontrolē savu glikozes līmeni asinīs. (Skat. 8.att.)

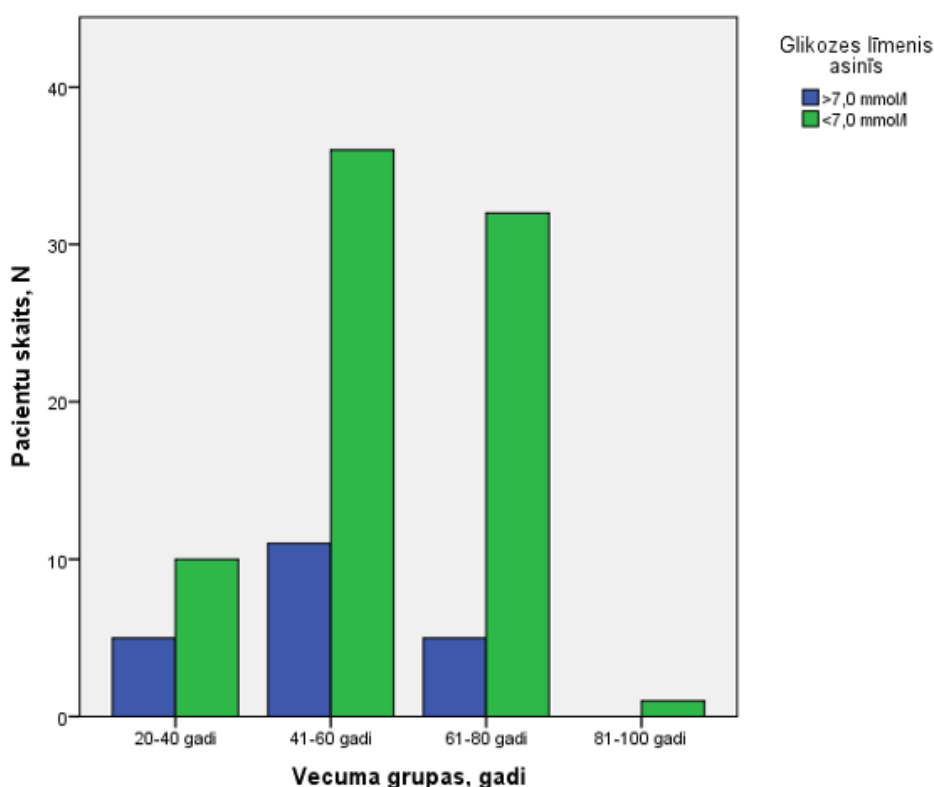
Salīdzinot glikozes līmeņa kontroli dažādās vecuma grupās, netika atrasta statistiski ticama korelācija. ($p=0,38$)



8. att. Ikdienas glikozes līmeņa kontrole asinīs

3.7 Glikozes līmenis asinīs

Tika apkopoti pētījuma dati, par glikozes līmeni asinīs ikdienā, atkarība no respondentu vecuma grupas. Vecuma grupā no 20-40 gadiem, glikozes līmenis asinīs ikdienā <7mmol/l tika konstatēts 9 respondentiem, savukārt >7mmol/l – 6, 41-60 gadiem - <7mmol/l – 23, >7mmol/l – 24, 61-80 gadiem - <7mmol/l – 20, >7mmol/l – 17. Tā, ka bija tikai viens respondents vecuma grupā no 81-100 gadiem, tika konstatēts, ka glikozes līmenis ikdienā šim respondentam vidēji nepārsniedz 7mmol/l. (Skat. 9.att.)



9.att. Glikozes līmenis asinīs dažādās vecuma grupās

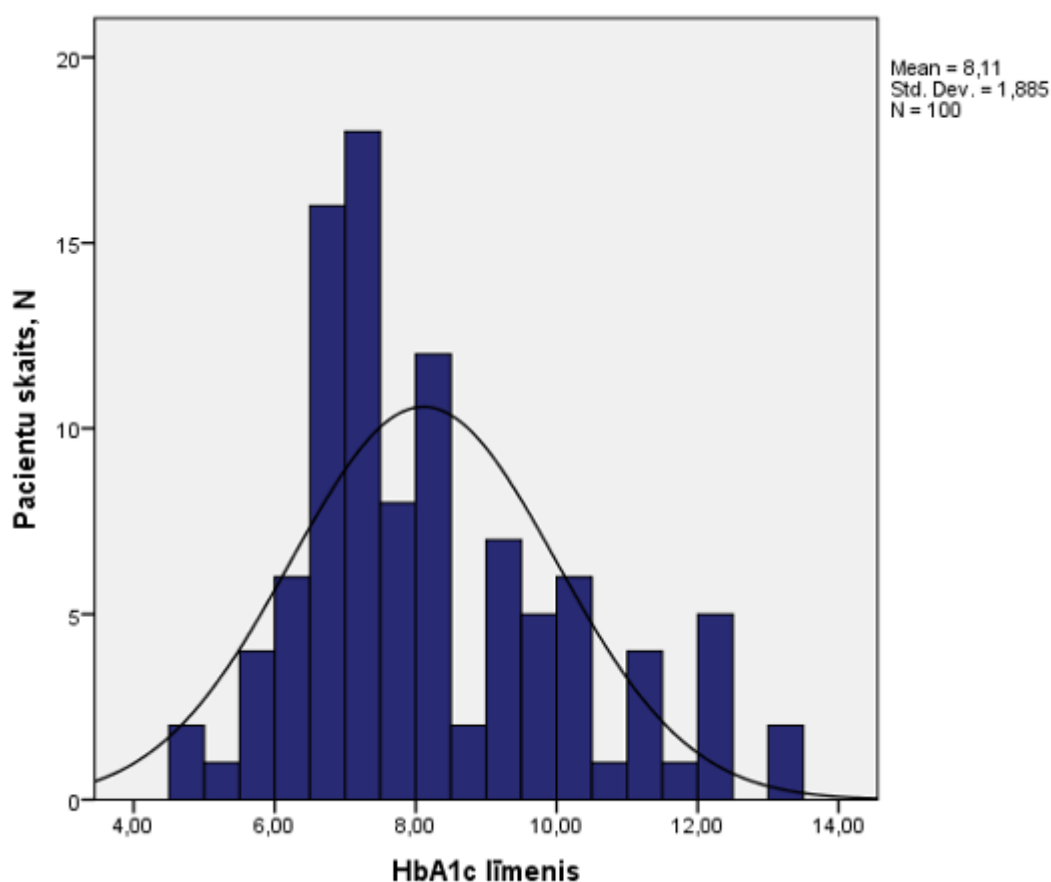
3.8 HbA1c analīze

HbA1c tests norāda uz vidējo cukura līmeni asinīs pēdējo 2 līdz 3 mēnešu laikā. To sauc arī par glikozētā hemoglobīna testu un glikohemoglobīnu.

Pētījuma ietvaros, tika analizētas HbA1c vērtības visiem respondentiem. Rezultātā tika iegūti dati, ka zemākais HbA1c līmenis ir 4,80%, lielākais – 13,0%, bet vidējais HbA1c līmenis respondentiem ir $8,11 \pm 1,88$ %. (Skat. 10.att.)

Tika analizēts ar HbA1c pēc respondentu vecuma grupām, vidējie rādītāji dažādās vecuma grupās: 20-40 gadiem – $8,22 \pm 1,78\%$, 41-60 gadiem – $7,86 \pm 1,91\%$, 61-80 gadiem – $8,45 \pm 1,89\%$.

Salīdzinot HbA1c rādītājus dažādās vecuma grupās, netika atrasta statistiski ticama saistība starp HbA1c līmeni un respondentu vecumu ($p=0,16$), savukārt tika atrasta statistiski ticama korelācija starp HbA1c un respondentu vidējo glikozes līmeni asinīs ikdienā ($p=0,011$). Kas norāda uz to, ka respondentiem, kuriem vidējais glikozes līmenis asinīs ir $<7\text{mmol/l}$ ir zemāki HbA1c rādītāji.



10.att. HbA1c līmenis

3.9 Klīniskās izpausmes

Ir zināmas biežāk sastopamās hiperandrogēmijas un insulīna rezistences klīniskās izpausmes. Pētījuma ietvaros, pacientiem tika lūgts atzīmēt, tās izpausmes, kuras ir raksturīgas katram individuāli.

Biežāk sastopamā klīniskā izpausme respondentu vidū ir dislipidēmija, kas ir sastopama 67 pacientiem (67%), no visiem 100 respondentiem. Citas biežāk sastopamās klīniskās izpausmes: matu izkrišana, kas sastopama 60 respondentiem (60%), hirsutisms – 50 (50%), liekais svars – 63(63%) un palielināts arteriālais asinsspiediens 64 (64%), kas tika definēts, ka arteriālais spiediens virs 130/80 mm/Hg.

Iegūtie rezultāti tika apkopoti tabulas veidā. (Skat. 2.tabulu)

2.tabula

Klīnisko izpausmju biežums

Klīniskās izpausmes	Respondentu izvēle		Skaitis %
	Skaitis (N)	Biežums (%)	
Dislipidēmija	67	16,5%	67%
Neregulārs menstruālais cikls	21	5,2%	21%
Amenoreja	14	3,5%	14%
Menopauze	39	9,6%	39%
Matu izkrišana	60	14,8%	60%
Hirsutisms	50	12,3%	50%
Ādas izpausmes	27	6,7%	27%
Liekais svars	63	15,6%	63%
Palielināts arteriālais asinsspiediens	64	15,8%	64%

Pēc iegūtiem rezultātiem, kas ir apkopoti tabulas veidā, var redzēt, ka pacientiem, kuriem vidējais glikozes līmenis ikdienā nepārsniedz 7mmol/l hiperandrogenēmijas un insulīna rezistences klīniskās izpausmes ir sastopamas, gandrīz, tik pat bieži, kā pacientiem, kuriem vidējais glikozes līmenis asinīs >7mmol/l. (Skat. 3.tabulu)

Klīniskās izpausmes un glikozes līmenis

	Glikozes līmenis asinīs		Respondentu skaits kopā
	Vidējais cukura līmenis >7 mmol/l	Vidējais cukura līmenis <7 mmol/l	
Dislipidemija	32	35	67
Neregulārs menstruālais cikls	10	11	21
Amenoreja	6	8	14
Menopauze	17	22	39
Matu izkrišana	30	30	60
Hirsutisms	23	27	50
Ādas izpausmes	10	17	27
Liekais svars	33	30	63
Paaugstināts arteriālais asinsspiediens	34	30	64

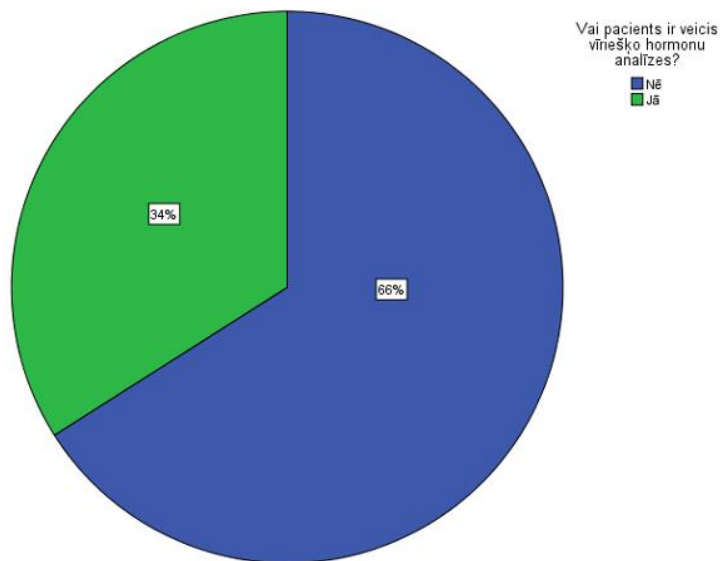
3.10 Vīrišķo hormonu analīzes

Vīrišķo hormonu jeb androgēnu palielināts līmenis asinī tiek dēvēts par hiperandrogēniju, kuras rezultātā pacientiem parādās raksturīgas klīniskās pazīmes, taču pacienti šīs izpausmes neasociē ar palielinātu androgēnu līmeni.

Pētījuma ietvaros, respondentiem tika uzdots jautājums, par to, vai kādreiz tika nodotas vīrišķo hormonu analīzes, apkopojot iegūtos datus, tika konstatēts, ka 66 respondenti (66%) nekad nav nodevuši analīzes uz vīrišķiem hormoniem, savukārt 34 (34%) – ir. (Skat. 11.att.) Analizējot iegūtās atbildes var secināt, ka pārbaudījušas androgēnu līmeni asinīs ir tikai tās sievietes, kurām anamnēzē ir bijušas ginekoloģiskas saslimšanas, piem., PCOS vai olnīcu vēzis.

Tiem respondentiem, kuri kādreiz ir nodevuši vīrišķo hormonu analīzes, kas sastādīja 34% no visiem respondentiem, testosterona līmenis bija paaugstināts 27 %, bet DHEA - 18%.

Hiperandrogēmisms, kā diagnoze, ir uzstādīts 14% no visiem respondentiem, bet terapiju saņem tikai 7%.



11.att. Respondentu skaits, kuri ir kādreiz nodevuši vīrišķo hormonu analīzes

3.11 Dzīves kvalitāte

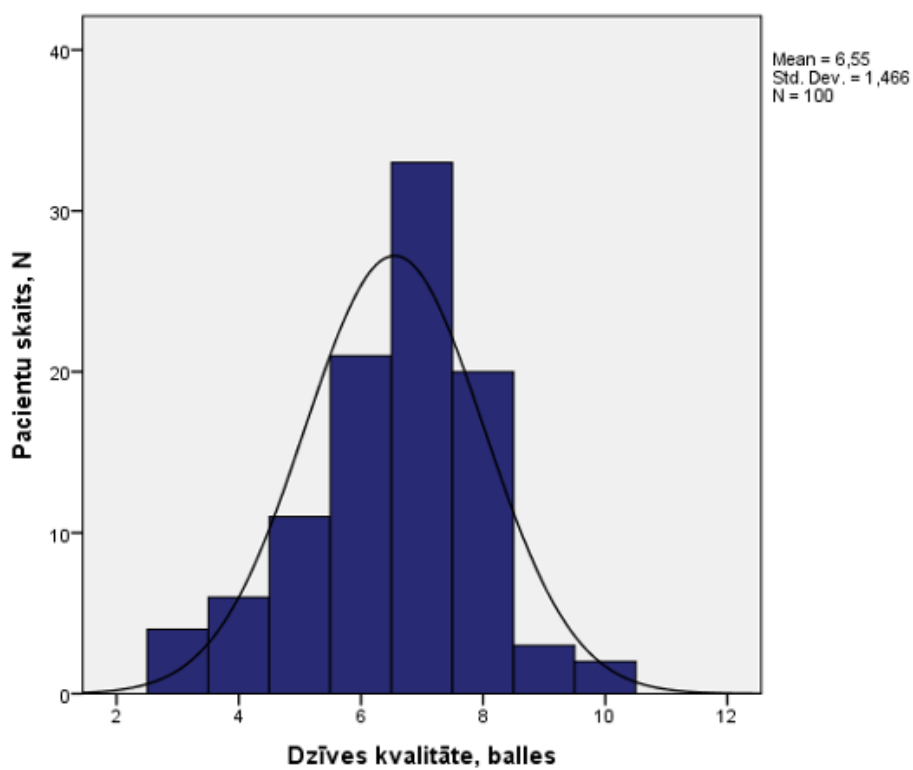
Dzīves kvalitāte ir svarīgs objektīvs rādītājs, kas var norādīt uz terapijas efektivitāti un to, cik klīniskās izpausmes ietekmē respondentu dzīvi. Pētījuma anketā respondentiem tika lūgts izvērtēt savu dzīves kvalitāti 10 baļļu sistēmā. Tas nozīmē, ka vērtējums 1 balle, raksturojās ar ļoti sliktu dzīves kvalitāti, kas negatīvi ietekmē ikdienas aktivitātes, savukārt 10 ballēs nozīmē, ka respondents dzīvo pilnvērtīgu dzīvi, kur diagnoze: 2. tipa CD un tā klīniskās izpausmes neietekmē ikdienu.

Apkopojot iegūtos rezultātus, mazākais dzīves kvalitātes novērtējums ir 3 balles, savukārt lielākais - 10 balles. Vidējais dzīves kvalitātes novērtējums, starp visiem 100 respondentiem, sastādīja $6,55 \pm 1,47$ balles (Skat *12.att.*)

Analizējot vidējos dzīves kvalitātes novērtējumus dažādās vecuma grupās, tika iegūti dati, ka vecuma grupā no 20-40 gadiem, vidējais dzīves kvalitātes novērtējums ir 7 balles, 41-60 gadiem – 7 balles, 61-80 gadiem 6 balles, vienīgais respondents vecuma grupā no 81-100 gadiem novērtēja savu dzīves kvalitātes ar 8 ballēm.

Nosakot korelāciju starp dažādām vecuma grupām un dzīves kvalitātes novērtējumu, netika atrasta statistiski ticama saistība ($p=0,39$). Tika konstatēts, ka vecums neietekmē dzīves kvalitātes novērtējumu.

Salīdzinot HbA1c un dzīves kvalitāti, tika atrasta statistiski ticama korelācija starp šiem rādītājiem ($p=0,006$), tas nozīmē, ka respondentiem ar zemāku HbA1c līmeni dzīves kvalitātes novērtējums ir augstāks, nekā respondentiem ar augstāku HbA1c līmeni.



12.att. Dzīves kvalitātes novērtējums

4. DISKUSIJA

CD pēdējo gadu laikā ir kļuvis par lielu problēmu mūsdienu pasaulē, saslimstība ar to pieaug ar katru gadu. Svarīgi ir iemācīt pacientiem agrīni atpazīt klasiskos CD simptomus, lai varētu pēc iespējas ātrāk diagnosticēt šo saslimšanu un nekavējoties uzsākt piemērotāko terapiju. No terapijas efektivitātes un pacienta līdzestības ir atkarīga tālākā ārstēšanas taktika un pacienta dzīves kvalitāte.

Tā, kā CD ir neizārstējama saslimšana, to var tikai apārstēt un mazināt pacientu klīniskās izpausmes. Pie piemērotas ārstēšanas un agrīnas diagnostikas, ir iespēja samazināt ilgtermiņa komplikāciju risku. Komplikācijas, kuras skar CD slimniekus ir ļoti nopietnas un dzīvībai draudošas.

CD slimniekiem, progresējot saslimšanai bieži pievienojas blakussaslimšanas, kuru klīniskās izpausmes pasliktina ne tikai pacientu dzīves kvalitāti, bet arī turpmāko prognozi.

Galvenie patogēniskie mehānismi, kas ir saistīti ar CD attīstību ir insulīna rezistence, aptaukošanās un citas metabolam sindromam raksturīgas pazīmes. Insulīna rezistence ir ne tikai viens no CD patogēniskajiem mehānismiem, bet arī citu saslimšanu, ka piem., PCOS, aknu taukainā hepatoze u.c. [33]

Pie PCOS pacientiem ir raksturīga olnīcu disfunkcija, kas ir saistīta ar kompensējošās hiperinsulinēmijas ietekmi, kas palielina hipofīzes LH sekrēciju un androgēnu ražošanu olnīcās. Androgēnu aromatizēšana aptaukošanās apstākļos palielina estrogēnu veidošanos, vēl vairāk pasliktinot hipotalāma-hipofīzes dzimumdziedzeru ass darbību. Hiperinsulinēmija arī nomāc SHBG ražošanu aknās, vēl vairāk paaugstinot brīvo androgēnu līmeni. Attīstās hiperandrogēnēmija, kuras rezultātā pacientiem ir raksturīgās klīniskās pazīmes, piem., hirsutisms, matu izkrišana, ādas izpausmes u.c. [20]

Ir pierādīta savstarpēja saistība starp CD un hiperandrogēnēmiju, jo abu slimību viens no galvenajiem patogēniskajiem faktoriem ir insulīna rezistence un tās sekas.

Literatūrā ir vairāki pētījumi, kas apraksta saistību starp hiperandrogēnēmiju un 1. tipa CD, taču pētījumu par saistību starp 2. tipa CD un hiperandrogēnēmiju ir ļoti maz.

Pētījumā, kurš tika veikts Spānijā, 2007.gadā, bija konstatēts, ka ir neapšaubāma saistība starp CD un PCOS. Pētījuma ietvaros tika pierādīts, ka 30% no CD pacientēm izmeklēšanas laikā ir konstatēta viegla hirsutisma pakāpe un palielināts androgēnu līmenis asinīs. Turklāt menstruālā cikla traucējumi tiek novēroti 20% pieaugušo sieviešu ar CD, kā arī tika ziņots par policistisku olnīcu morfoloģijas izplatību 50% gadījumā. [16]

2012.gadā, Krievijā tika publicēts pētījums, kurā pierādīja, ka pacientēm ar CD bieži ir sastopams PCOS un glikozes tolerances traucējumi. Abas saslimšanas raksturojas insulīna rezistenci, organisma šūnas nav spējīgas uzņemt insulīnu, bet tas tiek sekretēts lielā daudzumā, rodas hiperinsulinēmija. Hiperinsulinēmijas rezultātā, gan olnīcās, gan virsnierēs tiek pastiprināti izdalīti vīrišķie dzimumhormoni jeb androgēni. Pacientēm rodas hiperandrogenēmijai raksturīgas klīniskās izpausmēs. [46]

Rakstā, kurš tika publicēts 2012. gadā, ir aprakstīta saistība starp PCOS, hiperandrogenēmijas klīniskām pazīmēm un 1., 2. tipa CD. Tika pieminēts pētījums no Spānijas, kur konstatēja, ka no 85 pētāmām sievietēm ar diagnosticētu CD, 33 no tām (39%), bija novērotas hiperandrogenēmijas pazīmes, taču tikai daļa no tām (18%) tika pierādīta, kā blakussaslimšana PCOS. [42]

Lielākā daļa no iepriekš minētajiem pētījumiem apraksta tikai 1.tipa CD saistību ar hiperandrogenēmiju. Apkopojot literatūras datus, ir zināms, ka 1. tipa CD parasti neraksturojās ar insulīna rezistenci, bet gan ar pilnīgu vai daļēju insulīna trūkumu. 2. tipa CD, kura gadījumā pacientiem rodas hiperinsulinēmija, insulīna rezistences dēļ. Attīstoties hiperinsulinēmijai, tā ietekmē androgēnu veidošanos, kas rezultējās ar hiperandrogenēmiju.

Salīdzinot apskatītos pētījumus ar iegūtiem datiem, var secināt, pacientēm ar 2.tipa CD ir bieži izplatīti hiperandrogenēmisma un insulīna rezistences klīniskie simptomi. Biežāk sastopamie no tiem bija dislipidēmija, hirsutisms, liekais svars un palielināts arteriālais asinsspiediens. Analizējot klīnisko izpausmju saistību ar glikozes līmeni asinīs, netika atklāta statistiski ticama korelācija.

5. SECINĀJUMI

1. Biežāk sastopamā klīniskā izpausme respondentu vidū ir dislipidēmija, kas ir sastopama 67% gadījumos. Citas biežāk sastopamās klīniskās izpausmes: matu izkrišana - 60%, hirsutisms – 50%, liekais svars – 63% un palielināts arteriālais asinsspiediens 64% gadījumos.
2. Tika atrasta statistiski ticama korelācija starp HbA1c un respondentu vidējo glikozes līmeni asinīs ikdienā. ($p=0,011$)
3. Vidējais dzīves kvalitātes novērtējums, starp visiem 100 respondentiem, sastādīja 6,55 $\pm 1,47$ balles.
4. Salīdzinot HbA1c un dzīves kvalitāti, tika atrasta statistiski ticama korelācija starp šiem rādītājiem. ($p=0,006$)

Pētījumā izvirzītā hipotēze neapstiprinājās.

PATEICĪBA

Vēlos izteikt pateicību darba vadītājam, profesoram Valdim Pīrāgam, par atbalstu, motivēšanu, pacietību un sapratni, visā diplomdarba tapšanas laikā.

Izsaku lielu pateicību Facebook cukura diabēta atbalstu grupu organizatoriem, par palīdzību pētnieciskā darba anketu virzīšanā sociālajos tīklos un respondentu piesaistīšanu.

IZMANTOTĀ LITERATŪRA

1. Alvilis Helds. *Klīniska endokrinoloģija*. Rīga: SIA REVI-2 130.-147.lpp (Aplūkots 28.04. 2022)
2. Egils Gulbis, Biruta Bandere, Didzis Gavars, Anda Krišāne, Tamāra Piekusa, Dace Jupatova, Sandra Šelkova, Līga Kaimiņa, Raimonda Skaldere, Solvita Petersone, Inga Plūme, Marina Medvedeva, Solvita Balode, Ingūna Grīviņa, Sarmīte Ivuškāne, Dmitrijs Perminovs, Mikus Gavars. (2018) “*Klīnisko analīžu rokasgrāmata*” (Aplūkots 28.04. 2022)
3. American Diabetes Association, autors anonīms. (2014) “Diagnosis and classification of diabetes mellitus”.
https://diabetesjournals.org/care/article/37/Supplement_1/S81/37753/Diagnosis-and-Classification-of-Diabetes-Mellitus (Aplūkots 14.04.2022)
4. A.L. Unanyan, S.E. Arakelov, L.S. Plonskaya, T.D. Guriev, Yu.M. Kossovich, D.V. Baburin. (2014) “Hyperandrogenism: the pathogenesis, diagnosis, and therapy (a clinical lecture)”. <https://www.mediasphera.ru/issues/rossijskij-vestnik-akushera-ginekologa/2014/2/downloads/ru/031726-61222014218> (Aplūkots 01.05.2022)
5. Abdulfatai B. Olokoba, Olusegun A. Obateru, Lateefat B. Olokoba. (2012) “Type 2 diabetes mellitus: a review of current trends”.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3464757/> (Aplūkots 20.04.2022)
6. Abdullah S Al-Goblan, Mohammed A Al-Alfi, Muhammad Z Khan. (2014) “Mechanism linking diabetes mellitus and obesity”.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4259868/> (Aplūkots 10.04.2022)
7. Amanda Oakley. (2014) “Hyperandrogenism”.
<https://dermnetnz.org/topics/hyperandrogenism> (Aplūkots 02.05.2022)
8. American Diabetes Association, autors anonīms. (2021) “2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes - 2021”.
https://diabetesjournals.org/care/article/44/Supplement_1/S15/30859/2-Classification-and-Diagnosis-of-Diabetes (Aplūkots 12.04.2022)
9. B. Yilmaz, B.Q. Yildiz. (2019) “Endocrinology of hirsutism: from androgens to androgen excess disorders”. <https://www.karger.com/Article/Abstract/494907> (Aplūkots 24.04.2022)
10. B.R. Benacerraf, N.J. Finkler, C. Wojciechowski, R.C. Knapp. (1990) “Sonographic accuracy in the diagnosis of ovarian masses”.

- <https://read.qxmd.com/read/2191131/sonographic-accuracy-in-the-diagnosis-of-ovarian-masses> (Aplūkots 24.04.2022)
11. Bart De Taeye, L. Harris Smith, Douglas E. Vaughan. (2005) “Plasminogen activator inhibitor-1: a common denominator in obesity, diabetes and cardiovascular disease”.
<https://read.qxmd.com/read/15780823/plasminogen-activator-inhibitor-1-a-common-denominator-in-obesity-diabetes-and-cardiovascular-disease> (Aplūkots 14.04.2022)
 12. Bulent O. Yildiz. (2006) “Diagnosis of hyperandrogenism: clinical criteria”.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1521690X06000212> (Aplūkots 24.04.2022)
 13. Dimitrios Patoulas, Christodoulos Papadopoulos, Konstantinos Stavropoulos, Ioanna Zografou, Michael Doumas, Asterios Karagiannis. (2019) “Prognostic value of arterial stiffness measurements in cardiovascular disease, diabetes, and its complications: The potential role of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors”.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8029715/pdf/JCH-22-562.pdf> (Aplūkots 10.04. 2022)
 14. E. Carmina, F. Rosato, A. Janni, M. Rizzo, R.A. Longo. (2006) “Relative prevalence of different androgen excess disorders in 950 women referred because of clinical hyperandrogenism”. <https://academic.oup.com/jcem/article/91/1/2/2843208> (Aplūkots 24.04.2022)
 15. Emma Leighton, Christopher AR Sainsbury, Gregory C. Jones. (2017) “A practical review of C-peptide testing in diabetes”.
<https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s13300-017-0265-4.pdf> (Aplūkots 2022)
 16. Ethel Codner, Héctor F. Escobar-Morreale. (2007) “Hyperandrogenism and Polycystic Ovary Syndrome in Women with Type 1 Diabetes Mellitus”.
<https://academic.oup.com/jcem/article/92/4/1209/2596691> (Aplūkots 25.04.2022)
 17. G. E. Roiberg, Zh. V. Dorosh, O. O. Sharkhun. (2015) “A new method for screening diagnosis of insulin resistance”. <https://link.springer.com/article/10.1007/s10517-015-2771-6> (Aplūkots 01.05.2022)
 18. G. M. Reaven. (1995) “Pathophysiology of insulin resistance in human disease”.
<https://read.qxmd.com/read/7624391/pathophysiology-of-insulin-resistance-in-human-disease> (Aplūkots 01.05.2022)
 19. Gema Garcia-Romero, Hector F. Escobar-Morreale. (2006) “Hyperandrogenism, insulin resistance and hyperinsulinemia as cardiovascular risk factors in diabetes mellitus”. <https://www.eurekaselect.com/article/87> (Aplūkots 05.05.2022)

20. Gisela Wilcox. (2005) “Insulin and insulin resistance”.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1204764/> (Aplūkots 10.04.2022)
21. Christian Herder, Michael Roden. (2010) “ Genetics of type 2 diabetes: pathophysiologic and clinical relevance”.
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1365-2362.2010.02454.x> (Aplūkots 10.04.2022)
22. Jack L. Leahy. (2005) “Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus”.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0188440905000044> (Aplūkots 24.04.2022)
23. Jacob C. Seidell. (2000) “Obesity, insulin resistance and diabetes – a worldwide epidemic”. <https://www.cambridge.org/core/services/aop-cambridge-core/content/view/7EBB04D0B3C003703592675072BAA6EF/S000711450000088Xa.pdf/div-class-title-obesity-insulin-resistance-and-diabetes-a-worldwide-epidemic-div.pdf> (Aplūkots 10.04.2022)
24. Jeong-a Kim, Yongzhong Wei, James R. Sowers. (2008) “Role of mitochondrial dysfunction in insulin resistance”.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2963150/> (Aplūkots 24.04.2022)
25. Joshua A. Beckman, Mark A. Creager. (2016) “Vascular complications of diabetes”.
<https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/circresaha.115.306884> (Aplūkots 21.04.2022)
26. Kristy Iglay, Hakima Hannachi, Patrick Joseph Howie, Jinfei Xu, Xueying Li, Samuel S Engel, Lori M Moore, Swapnil Rajpathak. (2016) “Prevalence and co-prevalence of comorbidities among patients with type 2 diabetes mellitus”.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26986190/> (Aplūkots 10.04.2022)
27. Lei Chen, Dianna J. Magliano, Paul Z. Zimmet. (2011) “The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus – present and future perspectives”.
<https://www.nature.com/articles/nrendo.2011.183> (Aplūkots 24.04.2022)
28. Marina Basina. (2022) “What is insulin resistance?”.
<https://www.healthline.com/health/diabetes/insulin-resistance-symptoms#symptoms> (Aplūkots 2022)
29. Mayorov A. Yu. (2011) “Insulin resistance in pathogenesis of type 2 diabetes mellitus”. <https://www.dia-endojournals.ru/jour/article/view/6248/4007> (Aplūkots 2022)
30. Michael Dansinger. (2020) “Types of insulin for diabetes treatment”.
<https://www.webmd.com/diabetes/diabetes-types-insulin> (Aplūkots 15.04.2022)

31. Michael J. Fowler. (2008) “Microvascular and macrovascular complications of diabetes”. <https://diabetesjournals.org/clinical/article/26/2/77/1823/Microvascular-and-Macrovascular-Complications-of> (Aplūkots 15.04.2022)
32. Mohamed Yahya Abdel-Rahman, Richard Scott Lucidi. (2022) “Androgen excess”. <https://emedicine.medscape.com/article/273153-overview> (Aplūkots 10.04.2022)
33. Myriam Fahed, Maya G. Abou Jaoudeh, Samar Merhi, Jocelyne Matar Bou Mosleh, Rachelle Ghadih, Sibelle Al Hayek, Jessy E. EL Hayek Fares. (2020) “Evaluation of risk factors for insulin resistance: a cross sectional study among employees at a private university in Lebanon”. <https://bmcendocrdisord.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12902-020-00558-9.pdf> (Aplūkots 20.04.2022)
34. O. Escribano, N. Beneit, C. Rubio-Longas, A. R. Lopez-Pastor, A. Gomez-Hernandez. (2017) “The role of insulin receptor isoforms in diabetes and its metabolic and vascular complications”. <https://www.hindawi.com/journals/jdr/2017/1403206/> (Aplūkots 10.04.2022)
35. Patrick Ferdinand Christ, Sebastian Schlecht, Florian Ettliger, Felix Grun, Christoph Heinle, Sunil Tatavarty, Seyed-Ahmad Ahmadi, Klaus Diepold, Broern H. Menze. (2017) “Diabetes 60 – Inferring bread units from food images using fully convolutional neural networks”. https://openaccess.thecvf.com/content_ICCV_2017_workshops/papers/w22/Christ_Diabetes60_-_Inferring_ICCV_2017_paper.pdf (Aplūkots 20.04.2022)
36. Richard S. Legro. (2008) “Hyperandrogenism and hyperinsulinemia”. <https://www.glowm.com/section-view/heading/Hyperandrogenism%20and%20Hyperinsulinemia/item/302#.YnanhS96Cu6> (Aplūkots 10.04.2022)
37. S. Goya Wannamethee, PHD; A. Gerald Shaper, FRCP; Ivan J. Perry, FRCP. (2001) “Smoking as a Modifiable Risk Factor for Type 2 Diabetes in Middle-Aged Men”, Diabetes Care. <https://diabetesjournals.org/care/article/24/9/1590/21452/Smoking-as-a-Modifiable-Risk-Factor-for-Type-2> (Aplūkots 24.04.2022)
38. Samuel T Olatunbosun, George T Griffing. (2020) “Insulin resistance”. <https://emedicine.medscape.com/article/122501-overview#a3> (Aplūkots 20.04.2022)
39. Sharon M. Fruh. (2017) “Obesity: risk factors, complications, and strategies for sustainable long-term weight management”. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6088226/> (Aplūkots 10.04.2022)

40. Sofia Persson, Evangelia Elenis, Sahruh Turkmen, Michael S. Kramer, Eu-Leong Yong, Inger Sundstrom Poromaa. (2021) “Higher risk of type 2 diabetes in women with hyperandrogenic polycystic ovary syndrome”.
<https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0015028221003034?token=DF5CB2363E916410F4C65E64908EDDE72BA66864BD7A2F5294BFE4F05A9C03AA8657CDC2C7D2EAA19E42FABA9A18CC1C&originRegion=eu-west-1&originCreation=20220509113041> (Aplūkots 24.04.2022)
41. Sylvia H. Ley. (2017) “Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications”. https://www.researchgate.net/profile/Sylvia-Ley/publication/321674052_Global_aetiology_and_epidemiology_of_type_2_diabetes_mellitus_and_its_complications/links/5b3a37100f7e9b0df5e5b277/Global-aetiology-and-epidemiology-of-type-2-diabetes-mellitus-and-its-complications.pdf (Aplūkots 01.05.2022)
42. Thomas M. Barber, Stephen Franks (2012) “The link between polycystic ovary syndrome and both Type 1 and Type 2 diabetes mellitus: what do we know today?”
<https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.2217/WHE.11.94> (Aplūkots 10.04.2022)
43. Vanesa Bellou, Lazaros Belbasis, Ioanna Tzoulaki, Evangelos Evangelou. (2018) “Risk factors for type 2 diabetes mellitus: an exposure-wide umbrella review of meta-analyses”.
<https://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0194127&type=printable> (Aplūkots 20.04.2022)
44. W. H. Linda Kao,¹ Ian B. Puddey, Lori L. Boland,³ Robert L. Watson, and Frederick L. Brancati. (2001) “Alcohol Consumption and the Risk of Type 2 Diabetes Mellitus”, *American Journal of Epidemiology*. (Aplūkots 28.04.2022)
45. Yan Zheng, Sylvia H. Ley, Frank B. Hu. (2017) “Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications”.
<https://www.nature.com/articles/nrendo.2017.151> (Aplūkots 10.04.2022)
46. О.Р. Григорян, Е.Э. Гродницкая, М.А. Курцев, Г.А. Мельниченко, И.И. Дедов (2012) “ Синдром поликистоза яичников у больных с сахарным диабетом 1-го типа” <https://www.mediasphera.ru/issues/problems-reproduktcii/2012/3/downloads/ru/031025-7217201239> (Aplūkots 10.04.2022)

PIELIKUMI

1. Informētas piekrišanas sadaļa pētījuma anketām (latviešu un krievu valodā)

Labdien!

Mani sauc Jana Ozola, esmu Latvijas Universitātes, Medicīnas fakultātes, Ārstniecības programmas 6.kursa studente.

Diplomdarba ietvaros veicu pētījumu par tēmu “Hiperandrogenēmijas un insulīna rezistences klīniskās izpausmes pacientēm ar 2. tipa cukura diabētu”, kura mērķis ir izpētīt kādas ir biežākās hiperandrogenēmijas (palielināts vīrišķo hormonu (androgēnu) līmenis) un insulīna rezistences klīniskās izpausmes pacientēm ar 2. tipa cukura diabētu.

Lūdzu Jūs atbildēt uz anketā iekļautajiem jautājumiem. Anketa ir diezgan īsa un neaizņem ilgāk par 5 minūtēm. Tas būtu liels ieguldījums manā darbā.

Jūsu sniegtām atbildēm, veiktā pētījuma ietvaros, tiek garantēta anonimitāte. Iegūtie rezultāti tiks izmantoti tikai un vienīgi apkopotā veidā.

Anketas jautājumi adresēti sievietēm reproduktīvā vecumā ar uzstādītu diagnozi : 2. tipa cukura diabēts. Piedalīšanās pētījumā ir brīvprātīga.

Aizpildot anketu, katrā jautājumā nepieciešami izvēlēties tikai vienu atbildes variantu, kas Jums liekas visprecīzākais.

Jautājumu gad., rakstīt: janadarja33@gmail.com

Добрый день!

Меня зовут Яна Озола, я студентка 6 курса Латвийского университета, медицинский факультет.

В рамках своей дипломной работы я провожу исследование на тему «Клинические проявления гиперандрогенемии и инсулинрезистентности у пациенток с 2 типом сахарного диабета», целью которой является изучение какие самые часто встречаемые симптомы и осложнения у пациенток с сахарным диабетом.

Прошу Вас ответить на вопросы анкеты. Анкета небольшая и не займёт более 5 минут.

Ваши ответы будут большим вкладом в мою работу.

Ответы, которые вы дадите в рамках исследования, будут анонимны.

Полученные результаты будут использоваться исключительно в общем итоге. Участие в исследовании добровольное.

При заполнении анкеты необходимо в каждом вопросе выбрать вариант ответа, который вы считаете наиболее точным.

По вопросам пишите на почту: janadarja33@gmail.com

2. Pētījuma datu iegūšanai izmantotā anketa (latviešu valodā)

- Vecums (pilni gadi):
- Augums (cm):
- Svars (kg):
- Vēdera apkārtmērs (cm):
- Cik sen, Jums ir diagnosticēts cukura diabēts?
 - Mazāk par 5 gadiem
 - 5-10 gadi
 - 10-15 gadi
 - 15-20 gadu
 - Vairāk par 20 gadiem
- Vai Jūs ikdienā kontrolējat savu cukura līmeni asinīs?
 - Jā
 - Nē
- Vai Jūs labi kontrolējat savu cukura līmeni asinīs?
 - Jā (vidējais cukura līmenis asinīs < 7 mmol/l)
 - Nē (vidējais cukura līmenis > 7 mmol/l)
- Kāds Jums ir bijis pēdējais glikozētā hemoglobīna līmenis (HbA1c)?
- Vai Jūs regulāri lietojāt nozīmēto cukura diabēta terapiju?
 - Jā
 - Nē
- Kādu cukura diabēta terapiju Jūs pielietojat?
 - medikamentozā – piemēram, Metoformāls, Gliclāds, Janumets, Januvia, Amaryl;
 - insulīnējamā – piemēram, NovoRapid, Protophane, Levemyr.
- Vai Jums ir kādas citas hroniskas saslimšanas?
 - Sirds un asinsvadu slimības (piem., primārā arteriālā hipertensija, sirds mazspēja, stenokardija)
 - Ginekoloģiskas slimības (piem., policistisko olnīcu sindroms, ginekoonkoloģijas)
 - Dermatoloģiskas saslimšanas (akne, psoriāze, seborejiskais dermatīts u.c.)
 - Citas:
- Atzīmējiet, kuras no minētajām klīniskām izpausmēm Jums ir novērojamas?
 - Dislipidēmija (palielināts holesterīna līmenis)
 - Neregulārs menstruālais cikls
 - Amenoreja (menstruāciju trūkums pēdējo 6 mēnešu laikā)
 - Menopauze
 - Matu izskrišana
 - Hirsutisms (apmatojums pēc vīrišķā tipa, piem., palielināts matu apjoms padusēs, krūšu, sejas apvidū)
 - Ādas izpausmes (pinnes, pūtītes, izsitumi)
 - Liekais svars
 - Paaugstināts asinsspiediens (>130/80 mmHg)
- Vai Jums kādreiz ir veiktas vīrišķo hormonu analīzes?
 - Jā

- Nē
- Ja Jums ir veiktas vīriešu hormonu analīzes, vai testosterona līmenis bija paaugstināts?
 - Jā
 - Nē
- Ja Jums ir veiktas vīriešu hormonu analīzes, vai dehidroepiandrosterons (DHEA) līmenis bija paaugstināts?
 - Jā
 - Nē
- Vai Jums ir diagnosticēta hiperandrogenēmija?
 - Jā
 - Nē
- Vai Jums ir nozīmēta hiperandrogenēmijas terapija?
 - Jā
 - Nē
- Kā Jūs izvērtēsiet savu dzīves kvalitāti, no 0-10 ballēm?

3. Pētījuma datu iegūšanai izmantotā anketa (krievu valodā)

- Возраст:
- Рост (см):
- Вес (кг):
- Окружность живота (см):
- Как давно у Вас диагностирован сахарный диабет?
 - Меньше 5 лет
 - 5-10 лет
 - 10-15 лет
 - 15-20 лет
 - Больше 20 лет
- Контролируете ли Вы свой уровень сахара в крови в повседневной жизни?
 - Да
 - Нет
- На Ваш взгляд, хорошо ли Вы контролируете свой уровень сахара в крови?
 - Да (средний уровень сахара < 7 ммол/л)
 - Нет (средний уровень сахара > 7 ммол/л)
- Какой у Вас был последний показатель гликированного гемоглобина (HbA1c)?
- Регулярно ли Вы используете назначенное лечение от сахарного диабета?
 - Да
 - Нет
- Какой вид терапии Вам назначен от сахарного диабета?
 - медикаментозный (примеры: Metformal, Gliclada, Janumet, Januvia)
 - инсулинотерапия (примеры: NovoRapid, Protophane, Levemur)
- Есть ли у Вас какие-либо другие хронические заболевания?
 - Сердечно-сосудистые заболевания (артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, стенокардия и т.д)
 - Дерматологические заболевания (акне, псориаз, себорея и т.д)

- Другое:
- Отметьте, какие из симптомов у Вас присутствуют?
 - Дислипидемия (повышенный уровень холестерина)
 - Нерегулярный менструальный цикл
 - Аменорея (отсутствие менструального цикла более 6 месяцев)
 - Менопауза
 - Выпадение волос
 - Гирсутизм (рост волос у женщин по-мужскому типу в типичных для них местах: верхняя губа, подбородок, область груди и т.д)
 - Кожные проявления (высыпания , чёрные точки, жирная кожа)
 - Лишний вес
 - Повышенное артериальное давление (>130/80 mmHg)
- Вы когда либо сдавали анализы на мужские гормоны?
 - Да
 - Нет
- Если да, то был ли повышен уровень тестостерона в крови?
 - Да
 - Нет
- Если да, то был ли повышен уровень дегидроэпиандростерона (ДНЕА) в крови?
 - Да
 - Нет
- Поставлен ли Вам диагноз гиперандрогенемия?
 - Да
 - Нет
- Назначено ли Вам лечение от гиперандрогенемии?
 - Да
 - Нет
- Как Вы оцените свой уровень жизни по 10 бальной шкале?

4. Iesniegums mācību pētījuma izvērtēšanai

*Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas atbalsta fonda
Medicīnisko un biomedicīnisko pētījumu ētikas komiteja*

IESNIEGUMS MĀCĪBU PĒTĪJUMA IZVĒRTĒŠANAI (kursa, bakalaura, maģistra vai kvalifikācijas darbs)

Aizpilda ētikas komitejas sekretārs:

Iesnieguma pieņemšanas datums:	Reģistrācijas nr.
--------------------------------	-------------------

Aizpilda iesniedzējs:

I. PĒTĪJUMA IESNIEDZĒJS

Vārds, uzvārds	Jana Ozola
Studiju programma	Ārstniecība – otrā līmeņa profesionālās augstākās izglītības studiju programma
Mācību iestādes nosaukums	Latvijas Universitāte, Medicīnas fakultāte
Iesniedzēja adrese	Rīga, Ziemeļu iela 20-26
Iesniedzēja tālr.	27171828
Iesniedzēja e-pasts	janadarja33@gmail.com

II. PĒTĪJUMA ZINĀTNISKAIS VADĪTĀJS

Vārds, uzvārds	Valdis Pīrāgs
Zinātniskais grāds	Prof. Dr.med.
Amats	Internās medicīnas klīnikas vadītājs
Zinātniskās iestādes nosaukums	Latvijas Universitātes Medicīnas fakultātes, internās medicīnas katedra.
Adrese	LU MF, Rīga, Jelgavas iela 3
Tālr.	29237760
E-pasts	valdis.pirags@lu.lv

III. PĒTĪJUMA NOSAUKUMS

HIPERANDROGENĒMIJAS UN INSULĪNA REZISTENCES KLĪNISKĀS
IZPAUSMES PACIENTĒM AR 2. TIPA CUKURA DIABĒTU

IV. PĒTĪJUMA KOPSAVILKUMS

PĒTĪJUMA PAMATOJUMS UN MĒRĶIS

PĒTĪJUMA PAMATOJUMS:

Cukura diabēts ir hroniska metabola saslimšana, kura raksturojas ar hiperglikēmiju. Slimība var būt saistīta ar nepietiekamu insulīna sekrēciju no aizkuņģa dziedzera eksokrīnās daļas vai ar perifēro audu rezistenci pret insulīnu, kā arī var būt abu attīstības faktoru kombinācija.

Hroniska hiperglikēmija kombinācijā ar citām vielmaiņas aberācijām var izraisīt dažādu orgānu sistēmu bojājumus, izraisot invaliditāti izraisošus un dzīvībai bīstamu veselības

Lapa 1 no 5

Veidl. ĒK-4.2.
Vers. 2
08.08.2013.

komplikāciju attīstību.

Pēdējo 50 gadu laikā dzīvesveida izmaiņas ir izraisījušas dramatisku 2. tipa diabēta izplatības pieaugumu visā pasaulē.

2. tipa CD raksturo nejutīgums pret insulīnu, insulīna rezistence, insulīna ražošanas samazināšanās un iespējamā aizkuņģa dziedzera beta šūnu mazspēja. Tas noved pie glikozes transportēšanas samazināšanās aknās, muskuļu šūnās un tauku šūnās.

Hiperandrogēnisms ir viens no visbiežāk sastopamajiem endokrīnās sistēmas traucējumiem reproduktīvā vecumā. Insulīna rezistence ir sastopama ievērojamai daļai pacientu ar hiperandrogēniem traucējumiem, tomēr arī beta šūnu funkcijas traucējumi, pat ja nav klīniski acīmredzamas glikozes nepanesības, ir bieža atradne, īpaši pacientiem, kuriem ģimenes anamnēzē ir 2. tipa cukura diabēts.

PĒTĪJUMA MĒRĶIS:

1. Izvērtēt hiperandrogēnijas klīniskās izpausmes pacientēm ar 2. tipa cukura diabētu.
2. Izvērtēt insulīna rezistences klīniskās izpausmes pacientēm ar 2. tipa cukura diabētu.
3. Noskaidrot vai pacientu izvēlētajā 2. tipa cukura diabēta terapija ietekmē hiperandrogēnijas un insulīna rezistences klīnisko izpausmju biežumu.
4. Noskaidrot kurā vecuma diapazonā, pacientēm ir parādījušas hiperandrogēnijas un insulīna rezistences klīniskās izpausmes.
5. Noskaidrot, kādas ir biežākās hiperandrogēnijas un insulīna rezistences klīniskās izpausmes pacientēm ar 2. tipa cukura diabētu.

PĒTĪJUMA HIPOTĒZE:

Pacientēm, kurām ir ilgstoši augsta glikēmija, risks attīstīties hiperandrogēnijas un insulīna rezistences klīniskām izpausmēm ir lielāks, salīdzinājumā ar pacientēm, kurām ir labi kontrolēta glikēmija.

Pētījumā, kurš tika veikts Spānijā, bija konstatēts, ka ir neapšaubāma saistība starp cukura diabētu un PCOS (policistisko olnīcu sindromu). PCOS ir tas sindroms, kurš raksturojas ar hiperandrogēniju un insulīna rezistenci. Pētījuma ietvaros tika pierādīts, ka 30% no cukura diabēta pacientēm izmeklēšanas laikā ir konstatēta viegla hirsutisma pakāpe un palielināts androgēnu līmenis asinīs. Turklāt menstruālā cikla traucējumi tiek novēroti 20% pieaugušo sieviešu ar CD.¹

2012. gadā, Krievijā tika publicēts pētījums, kurā pierādīja, ka pacientēm ar 2. tipa cukura diabētu bieži ir sastopams PCOS un glikozes tolerances traucējumi. Abas saslimšanas raksturojas insulīna rezistenci, organisma šūnas nav spējīgas uzņemt insulīnu, bet tas tiek sekretēts lielā daudzumā, rodas hiperinsulinēmija. Hiperinsulinēmijas rezultātā, gan olnīcās, gan virsnierēs tiek pastiprināti izdalīti vīrišķie dzimumhormoni jeb steroīdi. Pacientēm rodas hiperandrogēnija ar raksturīgam klīniskam izpausmēm.²

Rakstā, kurš tika publicēts 2012. gadā, ir aprakstīta sakarība starp PCOS un

¹ Ethel Codner, Hector F. Escobar-Morreale. (2007) "Hyperandrogenism and Polycystic Ovary Syndrome in Women with Type 1 Diabetes Mellitus" – atsaucē. Avots - <https://doi.org/10.1210/jc.2006-2641>

² О.Р. Григорян, Е.Э. Гродницкая, М.А. Курцев, Г.А. Мельниченко, И.И. Дедов (2012) "Синдром поликистоза яичников у больных с сахарным диабетом 1-го типа" – atsaucē. Avots - <https://www.mediasphera.ru/issues/problemy-reproduktcii/2012/3/downloads/ru/031025-7217201239>

hiperandrogenēmijas klīniskām pazīmēm pacientēm ar 1. un 2. tipu cukura diabētu. Rakstā tika pieminēts pētījums no Spānijas, kur konstatēja, ka no 85 pētāmām sievietēm ar cukura diabētu, 33 no tām (39%), bija novērotas hiperandrogenēmijas pazīmes, taču tikai daļa no tām (18%) tika pierādīta, kā blakussalimšana PCOS.³

PĒTĪJUMA DIZAINS UN METODOLOĢIJA

PĒTĪJUMA DIZAINS:

Retrospektīvs, šķēsgriezuma pētījums.

Paredzams, ka pētījuma piedalīsies 100 cilvēki. Pētāmo grupu sastādīs sievietes, dažādā vecumā. Visām sievietēm ir diagnosticēts 2. tipa cukura diabēts. Pētījums notiks anketēšanas veidā sociālajos tīklos, piemēram, Facebook u.c. Anketa tiks publicēta 2. tipa cukura diabēta slimnieku atbalsta grupās: "Diabēts ģimenē", "Cukura diabēts" u.c.

Anketas aizpildīšana ir brīvprātīga.

Anketa sastāvēs no vairākiem daudzizvēļu jautājumiem, kur pacienti varēs izvēlēties sev piemērotāko atbilžu variantu. Galvenokārt jautājumi tiks balstīti uz pacietu klīniskām pazīmēm, simptomātiku, terapiju, ko pacienti pielieto ikdienā.

Aptaujas anketa ietver jautājumus

Iegūtie rezultāti tiks izmantoti tikai apkopota veidā, tāpēc tiek garantēta anonimitāte.

Dati tiks apkopoti izmantojot Microsoft Excel, SPSS u.c. programmas.

NORISES LAIKS

Pētījuma norises laiks, norādot sākuma un beigu datumu	05.05.2022
	01.06.2022

PĒTĪJUMA NORISES VIETA(S)

Iestāde	Sociālie tīkli (Facebook, Facebook grupā: "Diabēts ģimenē", "Cukura diabēts" u.c.)
Adrese	Sociālie tīkli: facebook.com

INFORMĀCIJA PAR PĒTĀMAJĀM PERSONĀM (skaits, piesaistīšanas metodoloģija, iekļaušanas/izslēgšanas kritēriji)

Tiks analizētas elektroniskas anketēšanas rezultāti sociālos tīklos. Aptaujā piedalīsies sievietes, kurām tika uzstādīta diagnoze: 2. tipa cukura diabēts. Pētījumā plānotais dalībnieku skaits ir 100 respondenti.

³ Thomas M. Barber, Stephen Franks (2012) "The link between polycystic ovary syndrome and both Type 1 and Type 2 diabetes mellitus: what do we know today?" – atsauce. Avots - <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.2217/WHE.11.94>

V. INFORMĒTA PIEKRIŠANA

Vai pētījumā ir iesaistītas šādas pētāmo personu grupas:

	JĀ	NĒ
Nepilngadīgie		X
Neatliekamās palīdzības pacienti		X
Psihiatrijas pacienti		X
Personas ar garīgās attīstības traucējumiem		X
Ieslodzītie		X
Grūtnieces		X
Mātes, kas zīda bērnus		X

	JĀ	NĒ
Vai pētāmās personas parakstīs informētas piekrišanas veidlapu?		X
Vai pētāmās personas sniegs informētu piekrišanu dalībai pētījumā mutiski, neparakstot informētas piekrišanas veidlapu?	X	

Ja tiks saņemta rakstiska vai mutiska informēta piekrišana, aprakstiet kas, kad un kādā veidā veiks informētas piekrišanas procedūru:

Rakstiska vai mutiska informēta piekrišana netiks saņemta

Ja pētāmo personu informēta piekrišana netiks prasīta, pamatojiet, kāpēc:

Tā kā dalībnieki aizpildīs anketu sociālajos tīklos, informēta piekrišana būs norādīta pirms anketas aizpildīšanas, tajā būs visa nepieciešamā informācija. Īsi paskaidrots par pašu pētījumu, pētījuma mērķiem, kā arī būs izskaidrots, kā un kur tiks pielietoti iegūtie dati. Pētījuma ietvaros pacientiem ir garantēta anonimitāte. Ja pacients būs ar visu apmierināts, tad anketa tiks aizpildīta. Aizpildot anketu pacients dot atļauju izmantot anketas rezultātus.

VI. PĒTĪJUMA RISKU UN IEGUVUMU ANALĪZE

Kādi ir iespējamie fiziskie un psiholoģiskie riski pētāmajām personām (sāpes, stress, diskomforts u.c.)?	<ol style="list-style-type: none"> 1. Pacientiem būs jāpilda anketa, kur tiks iekļauti jautājumi par personīgo dzīvi, izjūtām pret slimību, ārējo izskatu, ikdienas dzīvi. Tādi personīgie jautājumi var likt justies neērti un izraisīt diskomforta sajūtu, aizpildot anketu. 2. Kā arī, anketas aizpildīšana var aizņemt pacientu brīvo laiku.
Kādi pasākumi tiks veikti risku samazināšanai un pētāmo personu aizsardzībai?	<ol style="list-style-type: none"> 1. Gadījumā, ja pacientam būs grūti izvērtēt klīniskās pazīmes, anketai tiks piedāvāti atbilstoši varianti, lai tas neizraisītu problēmas. 2. Anketa ir diezgan īsa ar daudzatbilstošu variantiem, tas saīsinās iespējamo patērēto laiku. 3. Sniegtām atbildēm, veiktā pētījuma ietvaros, tiek garantēta anonimitāte. Iegūtie rezultāti tiks izmantoti tikai un vienīgi apkopotā veidā.

Lapa 4 no 5


Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas atbalsta fonda
Medicīnisko un biomedicīnisko pētījumu ētikas komiteja

	4. Kā arī, anketas aizpildīšana būs iespējama 2 valodās (latviešu un krievu), lai atvieglotu pacientu jautājumu saprašanu
Kāds ir pētījuma rezultātā sagaidāmais ieguvums sabiedrībai?	<ol style="list-style-type: none"> 1. Noskaidrot cik bieži pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu ir sastopamas hiperandrogenēmijas klīniskās pazīmes. 2. Noskaidrot cik bieži pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu ir sastopamas insulīna rezistences klīniskās pazīmes. 3. Noskaidrot, kā palīdzēt pacientiem, kas cieš no 2. tipa cukura diabēta komplikācijām. 4. Noskaidrot kādu lomu aizņem 2. tipa cukura diabēts hiperandrogenēmijas attīstībā. 5. Noskaidrot, kādas ārstēšanas taktikas ir piemērotas pacientiem ar hiperandrogenēmiju un insulīna rezistenci.
Kāds ir pētījuma rezultātā sagaidāmais ieguvums pētāmajām personām?	<ol style="list-style-type: none"> 1. Aizpildot anketu, pacientiem būs iespēja izanalizēt savu stāvokli, pievērst uzmanību problēmām, kuras pirms tām netika analizētas. 2. Pēc anketas aizpildīšanas, pacienti varēs aizdomāties par tēmām, kas iepriekš nebija apdomātas. 3. Pacienti varēs izvērtēt vai viņiem piemīt, līdz tam nezināmas, 2. tipa cukura diabēta komplikācijas.

PIELIKUMĀ

1. pētījuma dalībnieka informācijas lapa
2. pētījumā izmantotā aptaujas anketa
3. apliecinājums, ka ar pārskaitījumu veikts maksājums

Lūdzu izvērtēt biomedicīnas pētījuma atbilstību zinātnisko pētījumu ētikas prasībām.


iesniedzēja paraksts, atšifrējums

28.04.2011
datums


zinātniskā vadītāja paraksts, atšifrējums

28.04.2011
datums

Veidl. ĒK-4.2.
Vers. 2
08.08.2013.

Lapa 5 no 5

5. Atzinums



Darbojas saskaņā ar SHK LKP noteikumiem

Nr.17/2022

05.05.2022

Rīgā

Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas atbalsta fonda
Medicīnisko un biomedicīnisko pētījumu Ētikas komitejas

ATZINUMS

Pētījuma nosaukums: Hiperandrogenēmijas un insulīna rezistences klīniskās izpausmes pacientēm ar 2. tipa cukura diabētu

Pētījuma pieteikuma iesniedzējs: Jana Ozola

Mācību iestāde, studiju programma: LU , MF

Ētikas komiteja, izvērtējot zinātniskā pētījuma atbilstību ētikas prasībām,
 nolēma:

Apstiprināt X ; apstiprināt ar piebildēm ; neapstiprināt .

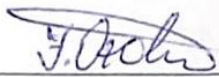
Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas atbalsta fonda
Medicīnisko un biomedicīnisko pētījumu
Ētikas komitejas priekšsēdētājs Roberts Stašinskis

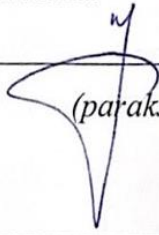
DOKUMENTĀRĀ LAPA

DOKUMENTĀRĀ LAPA

Diplomdarbs „Hiperandrogenēmijas un insulīna rezistences klīniskās izpausmes pacientēm ar 2. tipa cukura diabētu” 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/e: Jana Ozola  13.05.2022
(vārds, uzvārds) (paraksts) (datums)

Rekomendēju/nerekomendēju darbu aizstāvēšanai
Vadītājs/a: profesors, dr. med. Valdis Pīrāgs  13.05.2022
(amats, vārds, uzvārds, grāds) (paraksts) (datums)

Recenzents/e: _____
(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 _____ 2022., prot. Nr. _____.

Komisijas sekretārs/e: _____
(amats, vārds, uzvārds, grāds) (paraksts)