

LATVIJAS UNIVERSITĀTE
MEDICĪNAS FAKULTĀTE

**SAKARĪBAS NOVĒRTĒJUMS STARP BRONHU
HIPERREAKTIVITĀTI UN OTRĀ TIPA CUKURA
DIABĒTU**

DIPLOMDARBS

Autors: **Agnese Ozola**

Studenta apliecības Nr.: ao12041

Darba vadītājs: LU MF asoc. profesore, Dr. biol., Gunta Strazda

RĪGA 2019

SATURS

KOPSAVILKUMS	3
SUMMARY	5
APZĪMĒJUMU SARAĶSTS	7
IEVADS.....	8
LITERATŪRAS APSKATS	10
1. Cukura diabēts	10
1.1. Epidemioloģija.....	10
1.2. Etioloģija	10
1.3. Klasifikācija.....	11
2. Otrā tipa cukura diabēts.....	13
2.1. Epidemioloģija.....	13
2.2. Riska faktori	13
2.3. Patoģenēze	14
3. Bronhiālā astma	17
3.1. Epidemioloģija.....	17
3.2. Riska faktori	17
3.3. Patoģenēze	25
3.4. Astmas fenotipi.....	29
4. Cukura diabēts un bronhiālā astma.....	32
MATERIĀLI UN METODEDES.....	34
REZULTĀTI	36
DISKUSIJA	48
SECINĀJUMI	51
PATEICĪBAS	52
IZMANTOTĀ LITERATŪRA	53

KOPSAVILKUMS

Otrā tipa cukura diabēta un astmas sastopamība pēdējās dekādēs ir krietni palielinājusies, sasniedzot epidēmijas apmērus. Pēdējās divas desmitgadēs ir publicēti pētījumi, kas liecina, ka pacientiem ar 2.tipa cukura diabētu ir samazināti plaušu funkcionālie rādītāji. Pētījumu skaits par cukura diabēta negatīvajiem aspektiem un komplikācijām, kas saistītas ar plaušu funkcijas traucējumiem, ir salīdzinoši neliels un rezultāti pretrunīgi. Mūsu pētījumā tika izvirzīta hipotēze, ka pacientiem ar 2.tipa cukura diabētu ir lielāks risks saslimt ar bronhiālo astmu. Tā kā astmas obligāta izpausme ir bronhu hiperreaktivitāte, tad tika pētīta sakarība starp 2.tipa cukura diabētu un bronhiālo hiperreaktivitāti.

Mērķis. Pētījuma mērķis bija novērtēt sakarību starp bronhiālo hiperreaktivitāti uz metaholīnu un otrā tipa cukura diabētu.

Materiāli un metodes. Tika apkopota informācija par 2781 pacientiem (no tiem 1908 sievietēm, 873 vīriešiem), kuriem tika veikts bronhu provokācijas tests ar metaholīnu, lai izslēgtu iespējamu astmas diagnozi. Izmantojot loģistiskās regresijas analīzi, tika noskaidrots vai pacientiem ar 2.tipa cukura diabētu salīdzinoši biežāk ir pozitīvs bronhu provokācijas tests un izmantojot ANOVA – noskaidrojām vai ir sakarība starp pozitīvu bronhu provokācijas testu un pacientu dzimumu, ĶMI, un plaušu funkcionālajiem rādītājiem.

Rezultāti. Pētījumā tika atklāts, ka pacientiem ar 2.tipa cukura diabētu biežāk ir pozitīvs bronhu provokācijas tests ($p=0.00239$). Šādu sakarību konstatējām gan sievietēm ($p=0.0291$), gan vīriešiem ($p=0.0353$). Abu dzimumu pacientiem ar 2.tipa cukura diabētu un bronhiālo hiperreaktivitāti bija salīdzinoši vislielākais ĶMI ($p<0.000001$). Pacientiem ar cukura diabētu un bronhiālo hiperreaktivitāti bija zemāki plaušu funkcionālie rādītāji salīdzinājumā ar pacientiem, kuriem bija normāla bronhu reaktivitāte - FVC ($p=0.000024$), FEV1 ($p<0.000001$), FEV1/FVC ($p=0.000093$). Salīdzinot pacientus ar 2.tipa CD un bronhiālo hiperreaktivitāti ar pacientiem, kuriem ir tikai bronhiālā hiperreaktivitāte, tika konstatēti zemāki FVC ($p=0.0316$) un FEV1 ($p<0.000001$) rādītāji. Salīdzinot pacientus ar 2.tipa CD un bronhiālo hiperreaktivitāti ar pacientiem, kuriem ir tikai 2.tipa cukura diabēts, tika konstatēti zemāki FEV1 ($p=0.00008$) un FEV1/FVC ($p=0.00007$) rādītāji.

Secinājumi. Pastāv pozitīva sakarība starp 2.tipa cukura diabētu un bronhiālo hiperreaktivitāti, kas tika konstatēta abu dzimumu pacientu grupās. To varētu skaidrot ar palielinātu ĶMI un insulīna rezistenci. Pacientiem ar bronhiālo hiperreaktivitāti un 2.tipa cukura diabētu ir vairāk izmainīti plaušu funkcionālie rādītāji, salīdzinot ar pacientiem, kam ir tikai ar 2.tipa cukura

diabēts vai tikai bronhu hiperreaktivitāte. Ir nepieciešami turpmāki pētījumi, lai izprastu mehānismus, kas izskaidrotu sakarību starp bronhiālo astmu un otrā tipa cukura diabētu.

SUMMARY

Association between bronchial hyperreactivity and type two diabetes.

Author: Agnese Ozola

Advisor: asoc. prof. Dr. biol. Gunta Srazda

Background. The incidence of type 2 diabetes and asthma in the last decades has increased significantly, reaching an epidemic. In the last two decades, it has been reported that patients with type 2 diabetes have increasingly reduced lung function. There are relatively few studies on the negative aspects of diabetes and the complications associated with lung functional disorders. In the present study, we tested hypothesis that patients with type 2 diabetes have higher risk to get bronchial asthma. As bronchial hyperreactivity (BHR) is an ultimate feature of asthma, relationship between diabetes type 2 (Dt2) and bronchial reactivity (BR) was studied. **The aim** of the study was to find the association between BR to methacholine and Dt2 in males and females.

Methods. We analyzed retrospectively 2781 adult people data (1908 woman and 873 man), who underwent methacholine bronchoprovocation test (BPT) to exclude possible asthma diagnosis. 104 patients had already approved Dt2 diagnosis before the testing (81 woman and 23 man). To establish the association between Dt2 and elevated bronchial reactivity we used logistic regression analysis, but to check the association of these data with gender, body mass index and lung function indices ANOVA was used.

Results. The study revealed that Dt2 patients significantly more frequently had BHR ($p=0.00239$). Such association was present both in woman ($p=0.0291$) and men ($p=0.0353$). Both gender having both BHR and Dt2 showed the highest BMI ($p<0.000001$). Patients with Dt2 and BHR had lower lung function indices compared to persons with normal BR – FVC ($p=0.000024$), FEV1 ($p<0.000001$), FEV1/FVC ($p=0.000093$). Comparing patients with Dt2 and BHR with patients having only BHR showed lower FVC ($p=0.0316$) and FEV1 ($p<0.000001$). Comparing patients with Dt2 and BHR with patients suffering only Dt2 showed significantly lower FEV1 ($p=0.00008$) and FEV1/FVC ($p=0.00007$).

Conclusions. Dt2 is positively associated with BHR that is characteristic for both genders. It could be explained with elevated BMI and insulin resistance. Patients with co-existent BHR and Dt2 have more affected lung function compared to those which have only BHR or Dt2. Future studies are necessary to find out intimate mechanisms underlying association between BHR and Dt2.

Key words: Bronchial hyperreactivity, asthma, Type 2 diabetes, body mass index, lung function.

APZĪMĒJUMU SARAKSTS

- ABL – augsta blīvuma lipoproteīni
- BA – bronhiālā astma
- BHR – bronhiālā hiperreaktivitāte
- BMI (body mass index) – ķermeņa masas indekss
- BP – bronhu provokācija
- BPT – bronhu provokācijas tests
- CD – cukura diabēts
- CNS – centrālā nervu sistēma
- Dt2 (diabetes type 2) – 2.tipa cukura diabēts
- FeNO – slāpekļa oksīds izelpas gaisā
- FEV1 – forsētās izelpas tilpums pirmajā sekundē
- FEV1/FVC – Tifno indekss
- FVC – forsētā vitālā kapacitāte
- HOPS – hroniski obstruktīva plaušu slimība
- IgE – imūnglobulīns E
- IL – interleikīns
- ĶMI – ķermeņa masas indekss
- MODY – 2.tipa cukura diabēts bērnu un jauniešu vecumā
- NAEPP - (national asthma education and prevention programm) – nacionālā astmas izglītošanas un prevencijas programma
- NFκB – kodola faktors κB
- NO – slāpekļa oksīds
- OBV – olbaltumvielas
- PSKUS – Paula Stradiņa klīniskā universitātes slimnīca
- PVO – Pasaules Veselības organizācija
- SPKC – slimības profilakses un kontroles centrs
- TH1 – 1.tipa T-līdzētājšūna
- TH2 – 2.tipa T-līdzētājšūna
- TNF-alfa – audzēja nekrozes faktors alfa
- ZBL – zema blīvuma lipoproteīni

IEVADS

Gan 2.tipa cukura diabēta, gan astmas sastopamība globāli ir sasniegusi epidēmijas apmērus, šīs abas diagnozes ir nopietnas sabiedrības veselības problēmas, kas ne tikai apgrūtina simtiem miljonu pacientu dzīves kvalitāti, bet ir arī nopietns slogs valstu ekonomikai.

Globāli pēdējās trīs dekādes cukura diabēta pacientu skaits ir četrkārtšojies, un tas ir devītais biežākais nāves cēlonis pasaulē. Šāds pacientu pieaugums tiek skaidrots ar neveselīgu un pasīvu dzīvesveidu, kas provocē aptaukošanos (*Zheng et al, 2018*). Latvijā 2017. gadā aptuveni 7% pacientiem tika diagnosticēts cukura diabēts, aptuvenās veselības aprūpes izmaksas pacientam ar cukura diabētu – 1,135.2 dolāri (*Internacionālā diabēta federācija, 2017*).

Astmas diagnoze pēdējās desmitgadēs ir strauji palielinājusies paralēli urbanizācijai un industrializācijai. Astma ir visbiežākā no hroniskajām respiratorajām saslimšanām, kas 2015. gadā pēc pasaules datiem ir diagnosticēta aptuveni 358 miljoniem cilvēku. Pēc pasaules veselības aprēķiniem 2025.gadā astmas pacientu skaits varētu kļūt lielāks vēl par 100 miljoniem (*Kuruvilla et al, 2019*).

Aptaukošanās tiek saistīta ar lielāku cukura diabēta un astmas attīstības risku. Mūsdienās aptaukošanās problēma tiek novērota visā pasaulē. Aptaukošanās izplatības rādītājs Latvijā ir otrs lielākais Eiropas Savienībā un turpina pieaugt, 2014.gadā vairāk nekā 1/5 daļa Latvijas pieaugušo bija aptaukojušies, salīdzinot ar 2008.gadu, kad tāds bija katrs sestais (*Latvija: Valsts veselības pārskats, 2017*).

Cukura diabēta negatīvie aspekti un komplikācijas tiek saistītas ar vairāku orgānu funkcijas traucējumiem. Ir atzītas un plaši pētītas 2.tipa cukura diabēta komplikācijas kā diabētiskā nefropātija, retinopātija, neiropātija un 2.tipa cukura diabēta negatīvā ietekme uz sirds un asinsvadu sistēmu. Pēdējās divas desmitgades tiek ziņots, ka pacientiem ar 2.tipa cukura diabētu aizvien biežāk ir samazināti plaušu funkcionālie rādītāji (*Ehrlich, 2010*). Tas liecina, ka 2.tipa cukura diabētam ir negatīva ietekme uz plaušu funkcijām. Tādēļ izpratnei par 2.tipa cukura diabēta lomu astmas attīstībā un patoģenēzē ir nozīmīga pacientu veselības aprūpē.

Hipotēze: pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu ir paaugstināts risks saslimt ar bronhiālo astmu.

Darba mērķis: atrast sakarību starp bronhiālo hiperreaktivitāti un otrā tipa cukura diabētu.

Darba uzdevumi:

1. Novērtēt sakarību starp bronhu hiperreaktivitāti un otrā tipa cukura diabētu abu dzimumu grupās.

2. Novērtēt ĶMI pacientiem ar otrā tipa cukura diabētu un paaugstinātu bronhu reaktivitāti abās dzimumu grupās.
3. Novērtēt sakarības starp bronhu hiperreaktivitāti, otrā tipa cukura diabētu un plaušu funkcionālajiem rādītājiem abās dzimuma grupās.
4. Iegūtos rezultātus salīdzināt ar jau publicētajiem.

LITERATŪRAS APSKATS

1. Cukura diabēts

Cukura diabēts ir vielmaiņas traucējumu slimība, kurai ir dažādi patoģeniskie mehānismi, kā piemēram, insulīna sekrēcijas traucējumi vai insulīna darbības traucējumi, vai abu faktoru kombinācija (*Diabetes care, 2000*).

1.1.Epidemioloģija

Cukura diabēta prevalence pasaulē un arī Latvijā turpina strauji pieaugt, iegūstot epidēmijas apmērus (*Lejnieks, 2012*). Pēc Pasaules Veselības organizācijas datiem saslimstība ar cukura diabētu ir pieaugusi no 108 miljoniem 1980.gadā līdz 422 miljoniem 2014.gadā. Globāli CD sastopamība starp pieaugušajiem (virs 18 gadu vecuma) ir pieaugusi no 4,7% 1980.gadā līdz 8,5% 2014.gadā. CD izplatība straujāk pieaug vidēji attīstītās un zemi attīstītās valstīs. CD ir galvenais iemesls aklumam, nieru mazspējai, miokarda infarktā, insultam un apakšējo ekstremitāšu amputācijai. 2016. gadā aptuveni 1,6 miljoni nāves gadījumi bija tieši saistīti ar diabētu. Kā arī 2,2 miljoni nāves gadījumi bija saistīti ar augstu glikozes līmeni asinīs 2012.gadā. Gandrīz puse no visiem nāves gadījumiem, kas saistīti ar augstu glikozes līmeni asinīs, notiek pirms 70 gadu vecuma. PVO apgalvo, kad CD bija 7. galvenais nāves iemesls 2016.gadā (*Pasaules Veselības organizācija, 2018*). Pēc 2017. gada datiem Latvijā aptuveni 7% pacientiem bija diagnosticēts cukura diabēts, cukura diabēts ir izraisījis 27,5% nāves gadījumus pirms 60 gadu vecuma, aptuvenās veselības aprūpes izmaksas pacientam ar cukura diabētu – 1,135.2 dolāri (*Internacionālā Diabēta federācija, 2017*).

1.2.Etioloģija

Cukura diabēts tiek iedalīts divās grupās – 1. tipa un 2. tipa cukura diabēts. Termini “insulīnatkarīgais” un “insulīnneatkarīgs” cukura diabēts ir novecojuši, jo, ja personai ar 2.tipa CD ir vajadzīgs insulīns, viņš vai viņa tiek marķēts kā 2.tips un netiek pārkvalificēts par 1.tipu. Pirmā tipa cukura diabēta gadījumā parasti ir pilnīgs vai gandrīz pilnīgs insulīna rezervju izsīkums, ko modulē imunogēnas atbildes personām ar noteiktu genotipu. Savukārt 2.tipa CD patoģenēze tiek saistīta ar vairākiem gēniem, tam ir poligēna izcelsme. Ir pacienti, kam kompensatori insulīna rezistencei sākumā veidojas hiperinsulinēmija, kam seko insulīna izsīkums. Vides ietekme ir būtisks 2.tipa CD predisponējošs faktors, piemēram, uzturs un

mazkustīgs dzīvesveids var izraisīt līdzsvara zudumu starp glikagonu un insulīnu, kas rezultātā veicina hiperglikēmijas attīstību (*Domenichini , 2019*).

1.3.Klasifikācija

Cukura diabēta etioloģiskā klasifikācija (*Lejnieks, 2012*) :

1. Pirmā tipa CD – beta šūnu destrukcija, kas parasti rada absolūtu insulīna deficītu
 - a. Imūnprocesa izraisīts
 - b. idiopātisks
2. Otrā tipa CD – var būt no dominantas insulīna rezistences ar relatīvu insulīna deficītu līdz dominējošam sekrēcijas defektam ar insulīna rezistenci
3. Gestācijas cukura diabēts – diabēts diagnosticēts 2. vai 3. grūtniecības trimestrī, kas nebija diagnosticēts pirms grūtniecības
4. Citi specifiski cukura diabēta tipi
 - a. Ģenētisks beta šūnu funkcijas defekts (insulīna sekrēcijas defekts)
 - i. 12.hromosomā, hepatocītu nukleārais faktors 1-alfa (MODY 3)
 - ii. 7.hromosomā, glikokināze (MODY 2)
 - iii. 20.hromosomā, hepatocītu nukleārais faktors 4-alfa (MODY 1)
 - iv. 13.hromosomā, insulīna promotera faktors -1 (MODY 4)
 - v. cits
 - b. Ģenētisks insulīna darbības defekts
 - i. A tipa insulīna rezistence
 - ii. Leprekonisms
 - iii. Rabsona – Medelhalla sindroms
 - iv. Lipoatrofiskais diabēts
 - v. cits
 - c. Eksokrīnās aizkuņģa dziedzera slimības
 - i. Pankreatīts
 - ii. Trauma/ pankreatektomija
 - iii. Neoplāzija
 - iv. Cistiskā fibroze
 - v. Hemohromatoze
 - vi. FibrokalCIFējoša pankreatopātija
 - vii. cits
 - d. Endokrinopātijas
 - i. Akromegālija

- ii. Kušinga sindroms
- iii. Glikagonoma
- iv. Feohromacitoma
- v. Hipertireoīdisms
- vi. Somatostatīnoma
- vii. Aldosteroma
- viii. cits
- e. Medikamentu vai ķīmisku vielu izraisīts cukura diabēts
 - i. Pentamidīns
 - ii. Nikotīnskābe
 - iii. Glikokortikoīdi
 - iv. Vairogdziedzera hormoni
 - v. Diazoksīds
 - vi. Gamma interferons
 - vii. Tiazīdu diurētiskie līdzekļi
 - viii. cits
- f. Infekcijas
 - i. Masalu vīrusa embriopātija (kongenitāla forma)
 - ii. Citomegalovīruss
 - iii. cits
- g. Retās imūnprocesu izraisītās cukura diabēta formas
 - i. Stiff-mann sindroms
 - ii. Antivielas pret insulīnreceptoriem
 - iii. U.c.
- h. Citi ģenētiskie sindromi, kas var būt asociēti ar cukura diabētu
 - i. Dauna sindroms
 - ii. Kleinfeltera sindroms
 - iii. Tērnera sindroms
 - iv. Volframa sindroms
 - v. Prādera – Villija sindroms
 - vi. cits

2. Otrā tipa cukura diabēts

Otrā tipa cukura diabēts ir hronisks, heterogēns vielmaiņas traucējums. Kas izpaužas kā hiperglikēmija. To raksturo insulīna sekrēcijas pasliktināšanās, insulīna rezistence un paaugstināta glikozes produkcija aknās (*Amerikas Diabēta asociācija, 2018*). Tā ir bieži sastopama slimība, kuras risks ievērojami palielinās, ja pacientam ir paaugstināts ĶMI. Pēdējā desmitgadē pacientu skaits ar CD2. tipu ir strauji pieaudzis, kas tiek saistīts ar sabiedrības aptaukošanās tendenci un sēdošu dzīvesveidu (*McCulloch et al., 2018*).

2.1.Epidemioloģija

Saslimstība ar cukura diabētu ar katru gadu pieaug gan Latvijā, gan pasaulē. Īpaši strauji pieaug 2.tipa cukura diabēta pacientu skaits, kas galvenokārt tiek saistīts ar populācijas novecošanos, tendenci uz liekā ķermeņa svara pieaugumu un mazkustīgu dzīves veidu. Latvijas mērogā ar 2.tipa CD slimo 88 951 cilvēki, no tiem 64% ir sievietes. Lielākā atšķirība starp dzimumiem vērojama tieši 2.tipa CD pacientiem – līdz 59 gadu vecumam dzimuma proporcija ir līdzīga, tomēr sākot ar 60 gadu vecumu, pacientu – sieviešu skaits strauji pieaug. No visiem 2.tipa CD gadījumiem vecumā pēc 60, sievietes ir 69%. Latvijā CD pacientu skaits veido 4,5%, savukārt pasaulē pacientu skaits veido 8,5% no kopējās populācijas (*SPKC, 2017*).

2.2.Riska faktori

Pēc pētījuma datiem pieaugušajiem 2.tipa CD izraisa sarežģīta vides un ģenētisko faktoru mijiedarbība predisponētam indivīdam. Kā viens no galvenajiem riska faktoriem tiek minēts – palielināts taukaudu daudzums un aptaukošanās. Lai noteiktu aptaukošanās pakāpi, tiek izmantota ĶMI formula. Aptaukošanās predisponē 2.tipa CD attīstību palielinot perifēro insulīna rezistenci pret glikozes uzņemšanu. Pieaugušajiem 2.tipa CD risks tiek saistīts arī ar abdominālo aptaukošanos jeb viscerālo aptaukošanos. Paaugstināts risks saslimt ar 2.tipa cukura diabētu ir pacientam, ja ģimenes anamnēzē ir bijis otrā tipa cukura diabēts 1.pakāpes radniekiem, protams, lielāks risks tiek asociēts, ja pacienta abiem vecākiem ir diagnosticēts 2.tipa CD. Etniskā piederība arī tiek minēta kā riska faktors, biežāk 2.tipa CD ir sastopams Āzijas, Spānijas un Afro – Amerikāņu populācijā, kas var tik asociēts ar bioloģiskajiem riska faktoriem, kā piemēram, ĶMI, vidukļa apkārtmēriem un asinsspiedienu, kā arī ar sociālekonomisko stāvokli un uzvedības paradumiem bērnībā. Dzīves veida paradumi kā

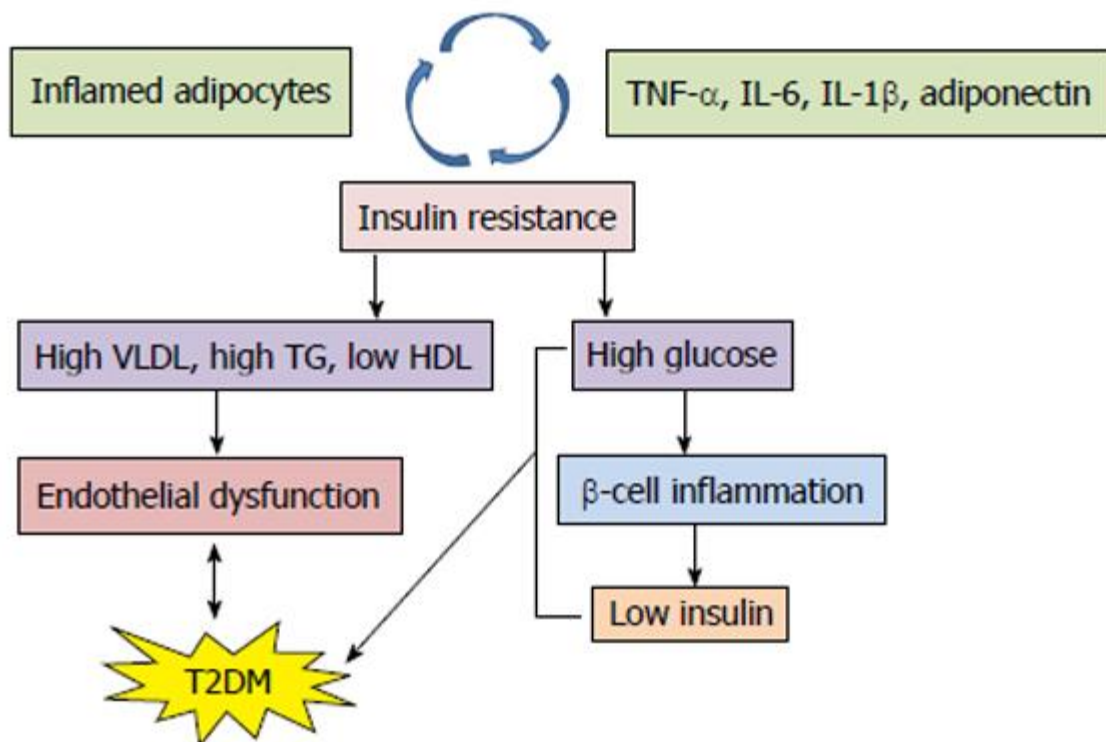
fiziskās aktivitātes, smēķēšana, uzturs, alkohola lietošana, miegs var gan pozitīvi, gan negatīvi ietekmēt insulīna rezistenci un insulīna sekrēcijas traucējumus. Tiek minēti arī vairāki vides faktori, kas var predisponēt cukura diabēta attīstību, kā ilgstoša dzeramā ūdens lietošana, kur ir neorganiskais arsēns, plastikāta lietošana, kas satur bisfenolu A, kā arī kumulatīva iedarbība uz organofosfātiem un hlorētiem pesticīdiem. Ir vairākas medikamentu grupas, kas var radīt glikozes tolerances traucējumus vai izraisīt cukura diabētu. Šie medikamenti samazina insulīna sekrēciju, palielina glikozes produkciju aknās vai izraisa insulīna rezistenci. Pie šādām medikamentu grupām tiek minēti glikokortikoīdi; orālie kontracepcijas līdzekļi; imunosupresanti, piemēram, tacrolimus, ciklosporīns; antihipertenzīvo medikamentu grupas kā, piemēram, beta blokatori, tiazīdu grupas diurētiķi, statīni; antipsihotiskie medikamenti (*McCulloch et al., 2018*).

2.3. Patoģenēze

Ar 2.tipa cukura diabētu tiek saistīti vismaz astoņi patofizioloģiskie procesi (skatīt 2.1.att.). Visiem labi zināms, ka viens no patofizioloģiskajiem procesiem ir insulīna rezistence, kurai raksturīgākās ir divas pazīmes – samazināta perifērās glikozes uzņemšana (galvenokārt muskuļos) kombinācijā ar pastiprinātu endogēnās glikozes producēšanu. Pieaug arī lipolīze, paaugstināts brīvo taukskābju līmenis un lipīdu metabolītu uzkrāšanās veicina glikozes izdales palielināšanos, samazinātu perifērās glikozes utilizāciju un traucētu beta šūnu funkciju. Aizkuņģa dziedzerā beta šūnu kompensatora insulīna sekrēcija sākotnēji var uzturēt normālu glikozes līmeni plazmā, bet šajā stadijā beta šūnām jau ir izmainīta funkcija un laika gaitā tā tikai pasliktinās. Vienlaikus ir arī neatbilstoša glikagona izdāle no aizkuņģa dziedzerā alfa šūnām. Tiek apgalvots, ka gan traucēta insulīna un pārmērīga glikagona sekrēcija otrā tipa cukura diabēta gadījumā veicina “inkretīna defektu”, kas galvenokārt tiek definēts kā neatbilstoša izdalīšanās vai atbilde uz kuņģa – zarnu trakta inkretīna hormoniem pēc ēdienreizes. Turklāt hipotalāma insulīna rezistence (centrālā nervu sistēma) pasliktina arī cirkulējošā insulīna spēju nomākt glikozes ražošanu un nieru kanāliņu glikozes reabsorcijas spēja var pastiprināties, neraugoties uz hiperglikēmiju (*Cersosimo et al., 2018*).

Insulīna rezistence iespējams ir labākais 2.tipa CD raksturojums. Lielākajai daļai pacientu ir ģenētiska predispozīcija saslimt ar 2.tipa CD. Piemēram, ir iespējams, ka palielinoties vecumam un svaram insulīna rezistence kļūst izteiktāka, tādā veidā vienlaicīgi attīstās insulīna sekrēcijas defekts predisponētiem subjektiem, izraisot glikozes tolerances traucējumus un attīstās hiperglikēmija. Hiperglikēmija pati par sevi var veicināt tālāku progresēšanu ar toksisku iedarbību uz beta šūnām, iespējams, samazinot gēnu ekspresiju.

Insulīna rezistence vismaz daļēji var tik saistīta ar substancēm, ko sekretē adipocīti – adipokīni, tai skaitā leptīns, adiponektīns, TNF-alfa un rezistīns. Insulīna rezistence tiek asociēta arī ar palielinātu iekaisuma citokīnu produkciju, kā TNF-alfa, IL-6 (interleikīns – 6), un samazinātu pretiekaisuma mediatoru produkciju, kā IL-4 (interleikīns – 4) un IL-10 (interleikīns – 10), tādēļ 2.tipa diabēts tiek definēts arī kā hroniska iekaisuma slimība. (McCulloch et al., 2018).



2.1.att. Metabolisma defekti un citokīnu bioķīmiskie efekti, kas provocē 2.tipa cukura diabēta attīstību. Barnerjee M, Pasaules diabēta žurnāls, 2014.

Leptīns ir polipeptīdu hormons, ko producē un izdala adipocīti un tas cirkulē proporcionāli ķermeņa tauku masai. Daudzi pētījumi liecina, ka leptīnam ir būtiska loma enerģijas homeostāzes regulēšanā, leptīna deficīts veicina apetīti un svara pieaugumu, kā arī būtiski ietekmē glikozes homeostāzes nodrošināšanu (Meek et al., 2012).

Adiponektīns, adipocītu producēts citokinīns, samazina asinīs cirkulējošo brīvo taukskābju koncentrāciju, tiek asociēts ar labākiem lipīdu frakciju rezultātiem, labāku glikozes kontroli, kā arī samazina iekaisumu diabēta pacientiem (Mantzoros et al., 2005). Lielāka adiponektīna koncentrācija tiek saistīta ar zemāku 2.tipa cukura diabēta attīstības risku. Šāda asociācija tika novērota gan baltās rases pārstāvjiem, gan Austrumu aziātu, gan Āzijas indiāņu, gan afro – amerikāņu rases populācijā. Zemāka adiponektīna koncentrācija tiek saistīta ar lielāku insulīna rezistenci un hiperinsulinēmiju, nekā aptaukošanos un glikozes tolerances traucējumiem (Weyer et al., 2001). Adiponektīna ekspresija un seruma koncentrācija ir samazināta pacientiem ar aptaukošanos, kaut gan adiponektīnu sekretē taukšūnas.

Adiponektīna ekspresija atšķiras dažādiem dzimumiem, vīriešiem ir zemāks adiponektīna līmenis nekā sievietēm. Adiponektīna globulārā forma (gAdiponektīns) stimulē AMPK (adenozīna monofosfāta aktivētās proteīnkināzes) aktivāciju muskuļos, palielina brīvo taukskābju oksidāciju un perifēro glikozes uzņemšanu, kā arī gAdiponektīna palielināšanās tiek saistīta ar uzlabotu visa ķermeņa metabolismu un tauksūnu funkciju (*Nigro et al., 2014*).

Audzēja nekrozes faktors alfa (TNF-alfa). Dati liecina par TNF-alfa iespējamo lomu insulīna rezistences patofizioloģijā un diabēta attīstībā (*Zinman et al., 1999*). Pētījumos ar dzīvniekiem, kuriem bija aptaukošanās, tika secināts, ka palielinātai TNF-alfa izdalei no taukaudu šūnām ir nozīmīga loma insulīna darbības traucējumu attīstībā. Pamatojoties uz pētījumiem, ka anti-TNF-alfa antivielas ievadīšana izraisīja ievērojamu uzlabošanos glikozes utilizācijā, tika secināts, ka ģenētisks TNF-alfa trūkums palielina jutību pret insulīnu (*McCulloch et al., 2018*).

Rezistīns arī ir adipocītu sekretēta signālmolekula, kas tiek saistīta ar glikozes tolerances traucējumiem un insulīna rezistences izraisīšanu. Rezistīna līmeņa samazināšanās cirkulācijā un antirezistīna antivielu pieaugums samazina cukura līmeni asinīs, veicinot insulīna darbību un glikozes uzņemšanu šūnās. Rezistīns tiek cieši saistīts ar iekšējo orgānu aptaukošanos, aptaukošanās izraisītu insulīna rezistenci, sirds un asinsvadu komplikācijām, iekaisuma procesiem, kā arī vēža attīstību (*Dasari et al., 2018*).

Otrā tipa CD bieži pavada citas slimības, tai skaitā hipertensija, dislipidēmija (augsta ZBL koncentrācija un zema ABL koncentrācija), kas paaugstina kardiovaskulāro slimību risku. Šo klīnisko stāvokli dēvē par metabolo sindromu. Hiperinsulinēmijai, kas rodas insulīna rezistences dēļ, ir svarīga loma šo slimību attīstībai. 2.tipa CD pacientu metabolā sindroma attīstībā, un kardiovaskulāro komplikāciju patoģenēzē ir iesaistīti vairāk faktori, piemēram, paaugstināts brīvo taukskābju līmenis, adipocītu citokīni (adipokīni) un oksidatīvie faktori (*McCulloch et al., 2018*).

3. Bronhiālā astma

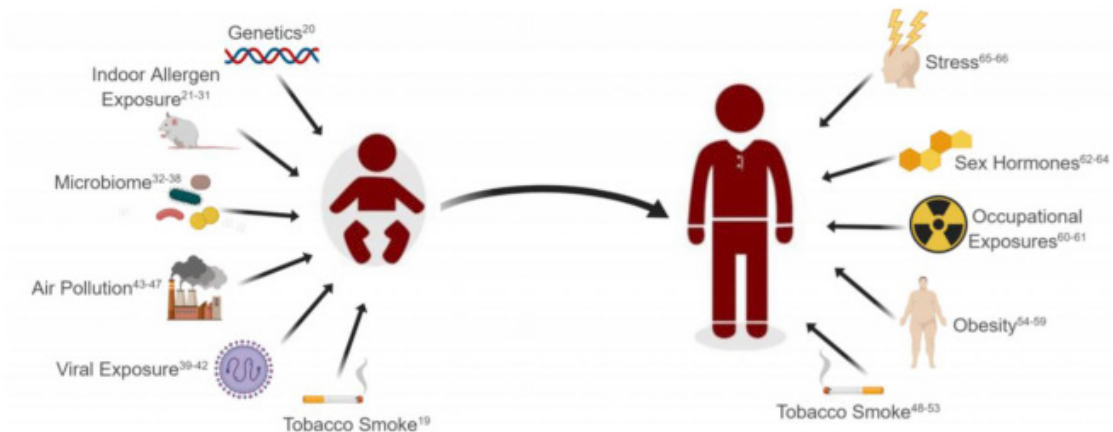
Astma ir hroniska iekaisuma elpceļu slimība, kas izraisa epizodiskas, akūtas elpceļu obstrukcijas un/vai palielinātu elpceļu reaktivitāti, kura ir pilnīgi vai daļēji atgriezeniska, ar terapiju vai bez tās, pacientiem, kuriem ir normāla balsenes funkcija un nav cita alternatīva diagnoze. Klīniski pacienti sūdzas par atkārtotām klepus un sēkšanas epizodēm. Reversibilitātei ir jābūt vismaz 12% no pirmā FEV1 mērījuma pēc īsas darbības bronhodilatora ieelpošanas (NAEPP, 2007).

3.1. Epidemioloģija

Astmas diagnoze pēdējās desmitgadēs ir strauji palielinājusies paralēli urbanizācijai un industrializācijai, šobrīd to uzskata par globālu sabiedrības veselības problēmu. Astma ir visbiežākā no hroniskajām respiratorajām saslimšanām, kas 2015. gadā pēc pasaules datiem ir diagnosticēta aptuveni 358 miljoniem cilvēku (Kuruvilla et al., 2019). Pēc Pasaules veselības aprēķiniem 2025.gadā astmas pacientu skaits varētu kļūt lielāks vēl par 100 miljoniem (Croissant, 2014). Aptuveni 8 % no Šveices iedzīvotājiem ir diagnosticēta astma, bet 25 - 30 gadus atpakaļ tie bija 2%. Vācijā ir diagnosticēti 4 miljoni astmas pacienti. Pēc Rietumeiropas datiem astmas sastopamība ir palielinājusies divas reizes. Japānā aptuveni 3 miljoniem iedzīvotāju diagnosticēta astma, no kuriem 7 % smaga astma un 30 % vidēji smaga astma. Austrālijā katram sestajam bērnam līdz 16 gadu vecumam ir diagnosticēta astma. Astma nav tikai sabiedrības veselības problēma attīstītajās valstīs, tomēr jaunattīstītajās valstīs slimības biežums ir ļoti variabls. Indijā diagnosticēti 15 – 20 miljoni astmas pacienti. Pēc PVO datiem Rietumu Klusā okeāna reģionā incidence variē no vairāk par 50% bērnu vidū Karoline salās līdz gandrīz nullei Papuā – Jaungvinejā (PVO, 2014).

3.2. Riska faktori

Astma attīstās mijiedarbojoties vairākiem vides un ģenētiskajiem faktoriem. Ir konstatēti daudzi astmas riska faktori (skatīt 3.1. att.). Vislabāk pētītie ir dzimums, elpceļu hiperreaktivitāte, atopija, alergēni, infekcijas, tabakas dūmi, aptaukošanās un perinatālie riska faktori (Litonjua et al., 2018).



3.1.attēls. Astmas riska faktori. Merin E. Kuruvilla: Epidemiology and risk factors for asthma. Respiratory medicine 2019.

- **Dzimums.** Bērnībā astma dominē zēniem, relatīvais vīriešu dzimuma pārsvars sasniedz maksimumu pubertātes vecumā. No 20 līdz 40 gadu vecumam abiem dzimumiem astmas biežums ir aptuveni vienāds, bet pēc tam slimība kļūst biežāka sievietēm. Iespējamie skaidrojumi ir šādi – lielāka atopijas izplatība (pierādīta IgE jutība pret alergēniem) ir lielāka zēniem, samazināts elpceļu izmērs zēniem salīdzinājumā ar meitenēm. Salīdzinoši mazāks elpceļu izmērs var būt arī riska faktors sēkšanai pēc vīrusu izraisītām respiratorām infekcijām jauniem zēniem salīdzinājumā ar meitenēm (*Litonjua et al., 2018*). Izplatības pieaugums sievietu populācijā tiek saistīts ar dzimumhormoniem, specifiski estrogēnu. Estrogēni piedalās imūnsistēmas regulācijā un veicina alergisko reakciju attīstību. Alerģisku sensibilizāciju, kā to pierāda dzīvnieku modeļi, veicina ne tikai endogēni estrogēni, bet arī vides piesārņotāji, kā bisfenols A un kseno-estrogēni. Dzimumhormonu loma astmas simptomu izveidē un slimības progresēšanā ir sarežģīta, kā arī saistīta ar hormonu līmeņa svārstībām dinamikā. Konstatēts, ka grūtniecības un menopauzes laikā pacientēm var progresēt astmas simptomi un astmas attīstība. Savukārt testosteronam ir imūnsupresīva iedarbība un, iespējams, tas aizsargā pret imūnajiem iekaisuma procesiem, kas provocē astmas attīstību (*Koper et al., 2017*).
- **Agrīni plaušu funkcijas traucējumi.** Plaušu funkcijas pārmaiņas var būt gan neonatālajā periodā, gan bērnībā, kas vēlāk pārtop par astmas simptomiem (*Litonjua et al., 2018*).

 - Jaundzimušo plaušu funkcija. Ir daži pierādījumi par fizioloģisku atšķirību klātbūtni neilgi pēc piedzimšanas indivīdiem, kuriem vēlāk attīstās astma. Ir veikti pētījumi, kuros tika atrasta statistiski ticama saikne starp bērniem, kuriem

piezīmstot plaušu funkcijas rādītāji bija zem vidējās vērtības, un astmas attīstību 10 gados (*Haland et al., 2006*).

- Elpceļu hiperreaktivitāte. Elpceļu reakcija uz kaitīgiem stimuliem ir pārspīlēta astmas gadījumā. Tā ir viena no galvenajām iezīmēm astmas patoģenēzē. Visiem pacientiem, kam ir astma, pēc definīcijas ir elpceļu hiperreaktivitāte. Bet ne visiem, kam ir elpceļu hiperreaktivitāte ir astma. Pacientiem ar elpceļu hiperreaktivitāti ir lielāks risks, ka var attīstīties astma (*Litonjua et al., 2018*).

- **Ģenētiskā predispozīcija** – svarīga loma astmas attīstībā. Pētījumos ir identificēti 18 genomu reģioni un vairāk nekā 100 gēni, kas saistīti ar alerģijas un astmas attīstību 11 dažādās populācijās (*Subbarao et al., 2009*). Piemēram, ar astmu tiek asociēti sekojoši gēni HLA–DQ, SMAD3, TSLP, IL1RL1/IL18R1 un IL33. GSDMB-ORMDL3 gēns, kas atrodas 17. hromosomā tiek asociēts ar lielāku risku persistējošai sēkšanai bērnībā, ar smagākiem astmas uzliesmojumiem, nepieciešamību lietot glikokortikoidus perorāli un biežākām hospitalizācijām (*Kuruvilla, 2019*). Astmas attīstības risks bērniem, kuriem vienam no vecākiem ir diagnosticēta astma, ir 25 %. Pētījumos ar dvīņiem arī tiek apstiprināts ģenētikas nozīmīgums, astmas attīstības risks monozigotiskajiem dvīņiem ir 75% (skatīt 3.1. tab.). Pacientiem, kam agrīni attīstījusies astma, biežāk ir bijusi pozitīva ģimenes anamnēze, nekā tiem, kam astma izpaužas vēlāk. Kā arī, ja kādam no ģimenes locekļiem ir bijusi smaga astma, tad arī nākamajās paaudzēs astma pārmantosies smagā formā (*Thomsen, 2015*).

3.1. tabula. Adaptēts no European Clinical Respiratory Journal, Simon F. Thomsen 2015. Genetics of asthma: an introduction for the clinician.

Astmas attīstības risks	
Astma diagnosticēta radniekam	Personas astmas attīstības risks (%)
Nav astmas diagnoze ģimenē	5%
Onkulim/ krustdēlam/ krustmeitai	10 %
Pusbrālis/ pusmāsa	10%
Māsa/brālis	25%
Vienam vecākam	25%
Dizigotiskajam dvīnim	35%
Abiem vecākiem	50%
Monozigotiskajam dvīnim	75%

- **Smēķēšana.** Astmas pacientiem, kuri ir smēķētāji, salīdzinot ar nesmēķētājiem, ir palielināta gan morbiditāte, gan mortalitāte, smagāki astmas simptomi, sarežģītāka astmas kontrole, sliktāka dzīves kvalitāte, biežāk sastopamas lēkmes, kas apdraud dzīvību (*GINA, 2015*). Šiem pacientiem ir palielināts risks patstāvīgai hroniskai elpceļu obstrukcijai, starp neatopiskiem astmas pacientiem smēķēšana trīskāršo risku attīstīties elpceļu obstrukcijai. Sliktāka astmas kontrole iespējams ir saistīta ar bronhu gļotādas morfoloģiskām pārmaiņām, patstāvīgu iekaisuma procesu (*St-Laurent et al., 2008*) un ar mazāku jutību uz kortikosteroīdiem (*Bakakos, 2016*). Ir pretrunīgi dati par aktīvu smēķēšanu un jauniem saslimšanas gadījumiem starp pieaugušajiem (*Chatkin, 2016*). Gaisa piesārņojumam ar cigarešu dūmiem vidē ir kaitīga ietekme uz nesmēķējošiem astmas slimniekiem, pacientiem ir sliktāka dzīves kvalitāte, plaušu funkcija, biežāka hospitalizācija un biežāk tiek izmantoti medikamenti neatliekamajām situācijām (*Comhair et al., 2011*).
- **Atopija un alergēni**
 - Atopija. Par atopiju dēvē stāvokli, kad ir IgE antivielas pret konkrētiem alergēniem, kas ir priekšnoteikums alerģiskas slimības attīstībai. Asociācija starp astmu un citiem atopiskiem stāvokļiem ir labi izpētīta. Termins “atopiskais gājiens” tiek lietots, lai aprakstītu dažādu alerģisku slimību rašanos, kas tiek konstatēts dažiem indivīdiem ar atopiju. Tas parasti manifestējas ar atopisko dermatītu zīdaiņa vecumā vai bērnībā, kam seko alerģiskā rinīta attīstīšanās un pēc tam astma vēlīnā bērnībā vai pusaudžu vecumā. Ne visiem pacientiem ar atopiju attīstās visas iepriekšminētās saslimšanas, piemēram, 1/3 bērnu ar atopisko dermatītu vēlāk attīstās astma. Palielināts IgE līmenis serumā ir biežs respiratorās alerģijas rādītājs, kas ir cieši saistīta ar elpceļu hiperreaktivitāti, neatkarīgi no tā vai ir, vai nav astmas simptomi (*Litonjua et al., 2018*). Starptautisks pētījums par astmu un alerģiju bērnībā atklāja, ka ir lielāka asociācija starp atopiju un sēkšanu valstīs ar augstu ekonomisko līmeni (*Weinmayr et al., 2007*). Kādā ASV pētījumā tika pierādīts, ka aptuveni 50% pacientu ar astmu, bija arī atopija. Tika veikti ādas testi ar 10 alergēnu paneli. Pētījumā tika iesaistīti 12,106 indivīdi un atopiju definēja, ja bija pozitīvs vismaz viens ādas tests (*Arbes et al., 2007*).
 - Alergēni. Ir pierādīts, ka iekštelpu alergēniem ir liela nozīme astmas un atkārtotu sēkšanas epizožu attīstībā bērniem. Kā biežākie iekštelpu alergēni tiek minēti putekļu ērcītes, dzīvnieku olbaltumvielas (piemēram, suņu un kaķu alergēni), prusaki un pelējuma sēnes. Tiek uzskatītas, ka mūsdienu tendence padarīt mājas

“energoefektīvākas”, palielina šo alergēnu iedarbību, tādējādi veicinot astmas attīstību pieaugušo vidū. Sensibilizācija ar mājas putekļu ērcīti tiek asociēta ar astmas attīstību aptuveni 65%, no kuriem aptuveni 90% ir bērni un jaunieši (*Litonjua et al., 2018*).

- **Gaisa piesārņojums.** Ir zināma korelācija starp gaisa piesārņojuma līmeni un plaušu slimībām, bet asociācija ar gaisa piesārņojumu un astmu ir mazāk pētīta. Iespējams astma ir saistīta ar konkrētām gaisu piesārņojošām vielām, kamēr pārējās plaušu slimības ir saistītas ar vispārējo gaisa piesārņojumu (*Litonjua et al., 2018*). Plašā epidemioloģiskā pētījumā tika pārbaudīta korelācija starp astmas simptomiem 990 bērniem astoņās Ziemeļamerikas pilsētās un gaisa piesārņojuma koncentrāciju apkārtējā vidē, tika secināts, ka ir korelācija starp simptomiem un oglekļa monoksīda (CO) un slāpekļa oksīda (NO₂) līmeni, nenozīmīga korelācija starp sēra dioksīda (SO₂) līmeni (*Schildcrout et al., 2006*). Kā arī ir pierādīts, ka astmas rašanās risks ir lielāks tiem, kas dzīvo tuvāk lielajām maģistrālēm, kas tiek saistīts ar automašīnu izmešu koncentrāciju (*Modig et al., 2009*).
- **Respiratorās infekcijas.** Virusālās un bakteriālas respiratorās infekcijas ir labi zināmi kairinātāji, kas var izraisīt astmas paasinājumus gan bērniem, gan pieaugušajiem. Vīrusi, tostarp koronavīrusi, gripa, respiratori sincitiālais vīruss un rinovīruss izraisa akūtu astmas paasinājumu gan bērniem, gan pieaugušajiem (*Kakumanu, 2019*). Vīrusu elpceļu infekcijas ir visbiežāk sastopamās sēkšanas un astmas paasinājumu cēlonis gan bērniem, gan pieaugušajiem (*Carroll et al., 2008*). Maziem bērniem respiratorās vīrusu infekcijas var izraisīt akūtu bronhiolītu, krupu un atkārtotas sēkšanas epizodes. Sēkšana, kas radusies vīrusa infekcijas dēļ, visbiežāk respiratorais sincitiālais vīruss un cilvēka rinovīruss, var predisponēt astmas attīstību vēlāk zīdaiņiem un maziem bērniem (*Jackson et al., 2008*).
- **Rinīts.** Pētījumos ir pierādīts, ka pacientiem ar alergisko rinītu ir lielāks astmas attīstības risks (*Shaaban et al., 2008*).
- **Aptaukošanās.** Aptaukošanās palielina astmas attīstības risku pieaugušajiem par 50%, it īpaši nealergiskiem indivīdiem (*Ronmark et al., 2005*). Lielāka astmas prevalence tiek konstatēta arī bērniem ar aptaukošanos (*Ronmark et al., 2005*). Aptuveni 38% astmas pacientu ASV ir palielināts KMI. Ir zināms, ka astmas pacientiem, kuriem ir aptaukošanās, ir sliktāka astmas kontrole, neraugoties uz tradicionālo astmas terapiju. Tomēr mehānismi, kas veicina šo faktoru attīstību, nav īsti skaidri. Tiek minēti vairāki ar aptaukošanos saistīti mehānismi, kas, iespējams, provocē astmas attīstību, tostarp ietekmi uz plaušu fizioloģiju un mehāniku (skatīt 3.2.att.) (*Baffi et al., 2015*).

- Svāra pieaugums var būtiski ietekmēt plaušu fizioloģiju, jo īpaši, ja ir abdomināla aptaukošanās, tas var izraisīt kopējo plaušu tilpuma samazināšanos, zemu izelpas rezerves tilpumu, jo ir augšupejošās diafragmas nobīde abdominālas aptaukošanās dēļ (*Salome et al., 2010*).

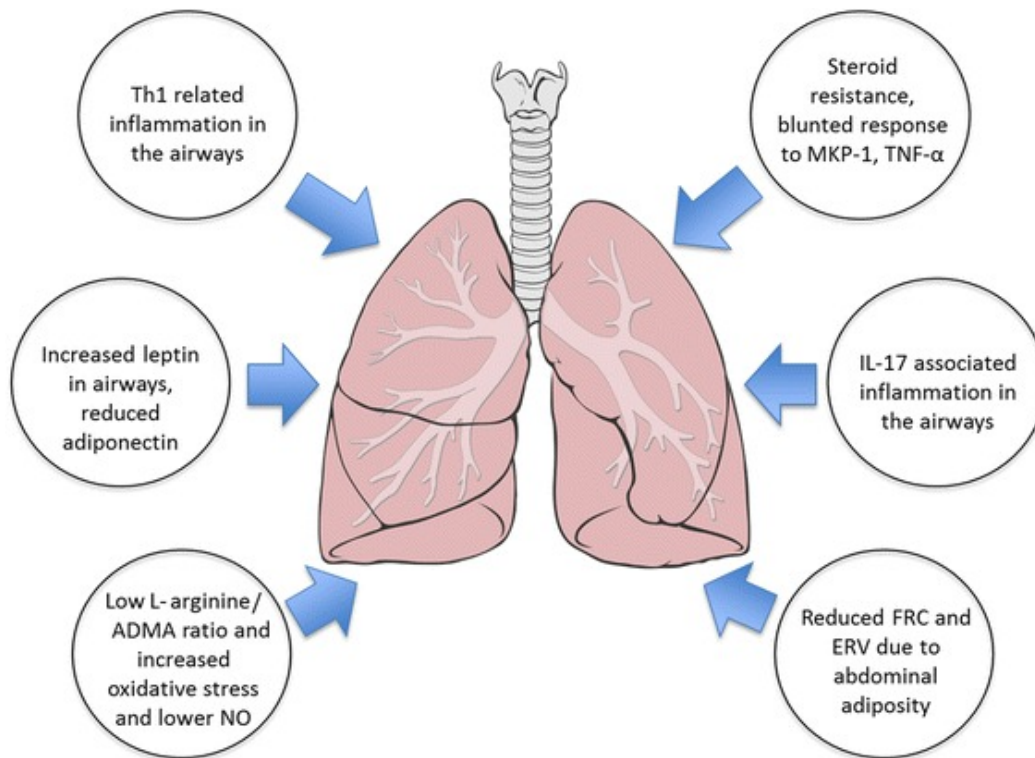
Tomēr fakts, ka ne visiem bronhiālās astmas pacientiem ar aptaukošanos novēro progresējošu astmas smaguma pakāpi, liecina par to, ka ir iesaistīti arī citi faktori, kas nav mehāniski. Tiek minēts, ka aptaukošanās ir hroniska sistēmiska iekaisuma slimība, kas astmas gadījumā, palielina elpceļu iekaisumu (*Baffi et al., 2015*).

- Ar Th1 saistīts iekaisums elpceļos. Pētījumos minēts, ka pacientiem ar aptaukošanos dominē neozinofīla astma. Tomēr šie pētījumi neaplicina eozinofīlo leukocītu absolūtā daudzuma samazināšanos elpceļos aptaukošanās gadījumā, bet gan pieļauj to samazinātu migrāciju uz elpceļu lūmenu, kas varētu būt saistīta ar izmainītu eozinofīlo leukocītu izdzīvošanu vai klīrensu, vai arī pārmainītu eozinofīlo leukocītu atbildes reakciju uz citokīniem un hemokīniem. Ir konstatēts, ka aptaukošanās gadījumā elpceļos ir palielināts neitrofilo leukocītu skaits. Ņemot vērā minēto, aptaukošanās izraisītās elpceļu pārmaiņas atbilst Th-1 imūnreakcijai (*Telenga et al., 2012*).
- Iedzimtās imūnās sistēmas šūnas, kas ražo IL-17, ir konstatētas bronhoalveolārās lavāžas šķidrumā pacientiem ar astmu un aptaukošanos, kas, iespējams, ir vēl viens ne-Th2 astmas attīstības ceļš (*Baffi et al., 2015*).
- Pieaugot ķermeņa svaram, proporcionāli palielinās leptīna daudzums un samazinās adiponektīns. Leptīns ir viegli konstatējams elpceļos un asins plazmā. Leptīna līmenis ir lielāks pacientiem ar bronhiālo astmu un palielinātu ķermeņa svaru. Cilvēka epitēlija šūnas ekspresē leptīna receptorus, pieaugot astmas smaguma pakāpei, receptoru skaits uz šūnām samazinās, tas tiek asociēts ar elpceļu pārstrukturēšanos. Leptīns veicina alveolās esošo makrofāgu oksidatīvo stresu un iekaisuma reakcijas aptaukošanās gadījumā, kas potencē bronhu hiperreaktivitāti. Turpretim adiponektīnam ir protektīvi efekti. Sievietēm, kurām plazmā ir lielāks adiponektīna daudzums tiek konstatēts mazāks astmas attīstības risks (*Baffi et al., 2015*).

Adipocītu sekretētie hormoni – adiponektīns, leptīns, rezistīns – ir bioloģiski aktīvi un to receptori ir konstatēti uz šūnām dažādos orgānos, arī plaušās. Leptīna un rezistīna koncentrācija cirkulācijā pieaug pacientiem ar aptaukošanos un tiek saistīti ar iekaisuma efektu, jo tiek aktivēts NF-kB (kodola faktors-kB), pieaug TNF-alfa līmenis un neitrofilais iekaisumu elpceļos. Savukārt

adiponektīns darbojas kā pretiekaisuma hormons, bet pacientiem ar aptaukošanos, adiponektīna līmenis ir samazināts, visdrīzāk makrofāgu izdalīto TNF-alfa un IL-6 dēļ, kas inhibē adiponektīna veidošanos adipocītos. Adiponektīns inhibē NF-kB aktivitāti, nomāc citokīnu produkciju, arī IL-6 un TNF-alfa. Pētījumos ar dzīvniekiem tika pierādīts, ka tas samazina gan elpceļu hiperreaktivitāti, gan elpceļu neitrofiliju. Aptaukošanās gadījumā balanss starp adiponektīnu un leptīnu ir izjaukts, kas veicina NF-kB izraisītu neitrofilā iekaisuma palielināšanos elpceļos (*Wood et al., 2012*).

- Izmaiņas slāpekļa oksīda metabolismā. Pastāv saikne starp izelpoto slāpekļa oksīdu (NO) ar palielinātu ĶMI slimniekiem ar vēlīnu astmu, salīdzinājumā ar agrīnas astmas slimniekiem. Zemāka asimetriskā dimetilarginīna (ADMA) attiecība pret L-arginīna, izraisa palielinātu oksidatīvo stresu un samazina fizioloģiskā slāpekļa oksīda (NO) izdalīšanos, kas ir mediators gludās muskulatūras dilatācijai. Zemāks L-arginīns līmenis var rasties, palielinoties argināzes aktivitātei, kas ir saistīts ar astmas smaguma pakāpi, bet paaugstināts asimetriskais dimetilarginīns (ADMA) ir saistīts ar aptaukošanos un metabolisko sindromu. Samazināta NO biopieejamība var mazināt bronhu paplašināšanos, kā izraisot elpceļu simptomus (*Baffi et al., 2015*).
- Steroīdu rezistence. Pētījumi ir pierādījuši, ka atbildes reakcija uz inhalējamiem steroīdiem ir atšķirīgi pacientiem ar dažādu ĶMI. Salīdzinot pacientus ar normālu ĶMI, pacientiem ar palielinātu ĶMI ir samazinātas FEV1 procentuālās izmaiņas pēc inhalējamo kortikosteroīdu lietošanas (*Baffi et al., 2015*).



3.2.attēls. Ar aptaukošanos saistītas astmas attīstības mehānismi. Cynthia Wilson Baffi, 2015.
Asthma and obesity: mechanisms and clinical implications.

- **Prenatālie riska faktori**

- Prenatāla smēķēšana. Prenatāla mātes smēķēšana tiek saistīta ar palielinātu risku sēkšanai un sliktāk kontrolējamu astmu agrā bērnībā un vēlākos gados. Pētījumi ir pierādījuši smēķēšanas prenatālo iedarbību, šī iedarbība palielinās, ja saskare ar cigarešu dūmiem turpinās arī pēc dzemdībām (*Subbarao et al., 2009*). Ir pierādītas smēķēšanas izraisītas epigēnētiskās sekas vairākās paaudzēs, piemēram, vecmāmiņa, kura ir smēķējusi savas meitas (kura ir nesmēķētāja) grūtniecības laikā, nodod paaugstinātu astmas risku mazbērniem (*Leslie, 2013*).
- Diētas un uzturs. Pētījumi liecina, ka lietojot uzturā produktus ar pretiekaisuma komponentēm, kā piemēram, Omega – 3 taukskābēm, un antioksidantiem, piemēram, E vitamīnu un cinku samazinās astmas risks. Ir pierādīts, ka uzturā lietojot zivis vai zivju eļļu ir samazināts risks atopiskām slimībām līdz sešu gadu vecumam. Produktu lietošana, kas satur E vitamīnu un cinku, samazina sēkšanai risku līdz 5 gadu vecumam (*Subbarao et al., 2009*).
- Stress. Prenatālais mātes stress ietekmē hipotalāma – hipofīzes – virsnieru regulāciju, samazina kortizola līmeni, kas var veicināt alerģiskā fenotipa attīstību (*Subbarao et al., 2009*).

- Antibiotiku lietošana. Jebkādu antibiotiku lietošana grūtniecības laikā rezultējas ar lielāku risku patstāvīgai sēkšanai un astmai agrā bērnībā (*Subbarao et al., 2009*).
- Dzemdības. Atopijas sastopamību novēro 2 – 3 reizes biežāk akūtu ķeizargriezienu gadījumā. Iespējamie iemesli varētu būt mātes stress un izmaiņas zīdaiņa mikroflorā (*Subbarao et al., 2009*).

3.3. Patogēnēze

Elpceļu gludās muskulatūras funkcionāli traucējumi, elpceļu pārstrukturēšanās, reaģējot uz traumām vai kairinājumiem, un mijiedarbība starp epitēlija un mezenhimālām šūnām, izraisa iekaisumu, radot astmas klīniskos simptomus (*Liu, 2017*).

3.3.1. Elpceļu iekaisums

Astmas iekaisuma patogēnēzē ir iesaistītas tādas pašas šūnas kā alergiskajās reakcijās, neatkarīgi no tā vai indivīds ir atopisks vai nav. Tas saskan ar pētījumiem, ka tuklo šūnu aktivācijas sekas, ko mediē dažādas šūnas, citokīni un citi mediatori, ir klīniskās astmas attīstības pamatā. Alerģēnu bronhoprovokācijas pētījumos sesibilizētam indivīdam alergēnu ieelpošana dažu minūšu laikā izraisa bronhokonstrikciju. To sauc par agrīno atbildes reakciju, kas korelē ar tuklo šūnu mediatoru izdalīšanos tūlītējas hipersensitivitātes reakcijas laikā, kas izraisa elpceļu gludās muskulatūras kontrakciju. Šai agrīnās fāzes reakcijai dažkārt seko vēlīnās fāzes bronhokonstrikcija. Vēlīnās fāzes reakcija sakrīt ar iekaisuma šūnu pieplūdumu, tostarp makrofāgiem, dendrītiskām šūnām un neitrofilajiem leukocītiem, kā arī šūnām, kas saistītas ar adaptīvo imunitāti, piemēram, T limfocītiem, eozinofilajiem un bazofilajiem leukocītiem. Šo šūnu atbrīvotie mediatori izraisa elpceļu gludās muskulatūras kontrakciju (*Liu, 2017*).

Šūnu loma astmas patogēnēzē:

- Eozinofīlie leukocīti – raksturīgākās šūnas, kas akumulējas astmas un alergisku iekaisumu gadījumā. To klātbūtne bieži ir saistīta ar slimības smaguma pakāpi. Aktivētie eozinofīlie leukocīti producē lipīdu izcelsmes mediatorus, piemēram, leukotriēnus un trombocītu aktivācijas faktoru, kuri mediē gludās muskulatūras kontrakciju; toksiskos granulācijas produktus, kā galveno bāzes proteīnu – MPB (major basic protein), eozinofīlu izdalīto neirotoksīnu, eozinofīlu peroksidāzi, eozinofīlu katjonisko proteīnu, kas bojā elpceļu epitēliju un nervus; citokīnus, kā granulocītu –

makrofāgu koloniju stimulējošais faktors (GM-CSF), transformējošo augšanas faktoru alfa (TGF – alfa) un beta (TGF – beta) un interleikīnus, kas var būt iesaistīti elpceļu pārstrukturēšanā un fibrozē (*Liu, 2017*).

- Tuklās šūnas – astmas pacientu elpceļos to skaits ir palielināts. Producē ne tikai bronhokonstriktējošos mediatorus (histamīnu, prostaglandīnus un leukotriēnu), bet arī uzglabā un atbrīvo audzēja nekrozes faktoru (TNF), kas ir svarīgs iekaisuma šūnu aktivācijā un maina elpceļu gludās muskulatūras funkciju un augšanu (*Liu, 2017*). Tuklās šūnas aktivizē alergēni, saistoties ar augstas afinitātes imūnglobīna E (IgE) receptoriem uz to virsmas, kas aktivē bronhokonstrikciju (*GINA, 2018*).
- T limfocīti – atrodami elpceļos palielinātā skaitā pacientiem ar bronhiālo astmu. T limfocīti atbrīvo specifiskus citokīnus, interleikīnus - IL4, IL5, IL9 un IL13, kas piesaista eozinofīlos leukocītus un liek plazmas šūnām producēt IgE. Th2 šūnu aktivitātes palielināšanās tiek saistīta ar T-regulētājšūnu samazināšanos, kas normālos apstākļos inhibētu Th2 šūnas. Smagas astmas gadījumos ir palielināts Th2 (ILC2), Th1 un Th17 skaits (*GINA, 2018*).
- Bazofīlie leukocīti – lai gan T limfocīti ir galvenais citokīnu avots, bazofīlie leukocīti ir spēcīgs IL4 un IL13 ražotāji (*GINA, 2018*).
- Dendrītiskās šūnas – šīs šūnas saistās ar alergēniem uz elpceļu virsmas un migrē uz reģionālajiem limfmezgliem, kur nodrošina alergēnu prezentāciju naivajiem T limfocītiem (*GINA, 2018*).
- Makrofāgi – arī konstatējami palielinātā daudzumā pacientiem ar astmu. Makrofāgi tiek aktivizēti alergēniem saistoties ar zemas afinitātes IgE receptoriem, lai atbrīvotu iekaisuma mediatorus un citokīnus, kas pastiprina iekaisuma reakciju, īpaši smagas astmas gadījumā (*GINA, 2018*).
- Neitrofilie leukocīti – šīs šūnas palielinās elpceļos un krēpās pacientiem ar smagu astmu un bronhiālās astmas pacientiem, kuri smēķē. Šo šūnu patofizioloģiskā loma nav skaidra un to pieaugums var tikt saistīts arī ar kortikosteroīdu terapiju (*GINA, 2018*).

3.3.2. Elpceļu hiperreaktivitāte

Bronhiālā hiperreaktivitāte tiek definēta kā izteikta bronhu sašaurināšanās un izpaužas kā pārmērīga bronhokonstriktora reakcija uz dažādiem ielpotiem stimuliem. Tiek uzskatīts, ka bronhiālā hiperreaktivitāte ir astmas iekaisuma pazīme, tiek saistīta ar slimības smaguma pakāpi un arvien biežāk izmanto, lai izvērtētu terapijas efektivitāti (*Grootendorst, 2004*). Bronhiālā hiperreaktivitāte ir saistīta ar iekaisumu elpceļos, ģeometriskām izmaiņām elpceļu

kokā, ventilācijas nevienmērīgumu un ventilācijas perfūzijas neatbilstību plaušās. Smēķēšana, aptaukošanās un novecošana ir saistīti ar ventilācijas funkcijas traucējumiem un BHR (*Juusela, 2013*). Ir vairāki mehānismi, kas izraisa gaisa plūsmas ierobežošanu, kā bronhokonstrikcijas, elpceļu tūska, gļotu hipersekrēcija un elpceļu pārstrukturēšanās (*Liu, 2017*).

Mazāk ir zināms par bronhiālās hiperreaktivitātes mehānismu un/ vai prevalenci pie hroniski obstruktīvās plaušu slimības. BHR var izmērīt, izmantojot dažādus bronhokonstriktorus. Tos var iedalīt divās kategorijās: stimulantu kā, piemēram, histamīns un metaholīns, kas tieši ietekmē gludo muskuli, un tos, kas darbojas netieši, stimulējot iekaisuma mediatoru izdalīšanos un/ vai stimulējot nervu ceļus. Šādi līdzekļi ir AMP (adenozīna monofosfāts), hipertonsisks sāls šķīdums, eukapniskā hiperventilācija un vingrošana. Tā kā testi ar histamīnu un metaholīnu ir labi standartizēti, tie visbiežāk tiek izmantoti klīniskajos un epidemioloģiskajos pētījumos. BHR ir cieši saistīta ar respiratorajiem simptomiem. Tādēļ pacientu grupās ar astmu vai hroniski obstruktīvu plaušu slimību prevalence ir lielāka nekā pārējā populācijā. Astmas definīcija norāda, ka hronisks elpceļu iekaisums, kā novēro pacientiem ar astmu, izraisa palielinātu elpceļu reakciju (*Grootendorst, 2004*).

3.3.3. Elpceļu pārstrukturēšanās

Papildus iekaisuma reakcijai, pacientiem ar astmu elpceļos ir novērojamas raksturīgas strukturālas izmaiņas. Dažas no šīm izmaiņām tiek saistītas ar slimības smaguma pakāpi un var rezultēties ar relatīvi neatgriezenisku elpceļu sašaurināšanos (*GINA, 2018*).

- Subepiteliāla fibroze – kolagēna šķiedru un proteoglikānu depoziiti izgulsnējas zem bazālās membrānas gandrīz ikvienam astmas slimniekam. Fibroze ar kolagēna un proteoglikānu depoziitiem turpmāk parādās arī citos elpceļa sienas slāņos (*GINA, 2018*).
- Elpceļu gludā muskulatūra – notiek gan muskulatūras hipertrofija, gan hiperplāzija, kas noved pie elpceļu sieniņas sabiezēšanās. Šis process tiek saistīts ar slimības smaguma pakāpi un to ierosina iekaisuma mediatori, kā augšanas faktori (*GINA, 2018*).
- Hipervaskularizēta elpceļu sieniņa – rodas augšanas faktoru ietekmes dēļ, kā endoteliālais augšanas faktors, YKL-40 un audu faktors izraisa elpceļa sieniņas sabiezēšanos (*GINA, 2018*).
- Gļotu hipersekrecija – rezultējas, jo ir palielināts kausveida mukocītu skaits elpceļu epitēlijā un submukozie dziedzeri palielināti izmēros (*GINA, 2018*).

3.3.4. Elpceļu sašaurināšanās

Elpceļu sašaurināšanās ir pēdējais kopējais ceļš, kas izraisa astmas simptomus un fizioloģiskas izmaiņas, elpceļu sašaurināšanās var būt kā papildus stimuls pārstrukturēšanai (*GINA, 2018*).

- Elpceļu gludās muskulatūras kontrakcijas – notiek reaģējot uz vairākiem bronhokonstriktoru mediatoriem un neurotransmiteriem, un tas ir galvenais elpceļu sašaurināšanās mehānisms. Tas var tikt novērsts ar bronhodilatatoriem (*GINA, 2018*).
- Elpceļu tūska - palielināta mikrovaskulārā caurlaidība, reaģējot uz iekaisuma mediatoriem (*GINA, 2018*).
- Elpceļu sašaurināšanās – rezultējas strukturālu pārmaiņu dēļ. Elpceļu sašaurināšanās nav pilnībā novēršama izmantojot pašreizējās terapijas (*GINA, 2018*).
- Gļotu hipersekrecija – palielināta gļotu sekrecija un iekaisuma eksudāts var izraisīt elpceļa lūmena obstrukciju (*GINA, 2018*).

3.4. Astmas fenotipi

Kā jau iepriekš minēju astma ir heterogēna slimība, kura var noritēt kopā ar citām blakusesošām slimībām. Demogrāfisko, klīnisko un/vai patofizioloģisko īpašību kopas dēvē par astmas fenotipiem (*GINA, 2018*). Ir aprakstīti vairāki astmas fenotipi, biežākie astmas fenotipi aplūkoti 3.2. tabulā.

3.2. tabula. Adaptēts no Sally E. Wenzel 2012. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches.

Astmas fenotipu raksturojums					
	Anamnēze	Klīniskās un fiziskās pazīmes	Patobioloģija un biomarķieri	Ģenētika	Atbilde uz terapiju
Agrīna alerģiska astma	Izpaužas agrīni jau bērnībā.	Alerģiskie simptomi un citas alerģiskas slimības anamnēzē	Specifiskais IgE, Th2 citokīni, bieža SBM (subepiteliālā bazālā membrāna)	17q12 Th2 asociēti gēni	Atbild uz kortikosteroīdu terapiju, mērķterapija uz Th2 šūnām
Velīna eozinofila astma	Parasti parādās pieaugušā vecumā, bieži sastopama smaga slimības forma	Sinusīts, retāk alerģiska	eozinoflija, IL5		Reaģē uz antivielām pret IL5, cisteinilleikotriēnu modifikatoriem
Fiziskas slodzes inducēta astma		Parasti vieglā formā, pārejoša	Tuklo šūnu aktivācija, Th2 citokīni, cisteinilleikotriēni		Reaģē uz cisteinilleikotriēnu modifikatoriem, beta agonistiem, antivielām pret IL 9
Ar aptaukošanos saistīta astma	Pieaugušo vecumā	Biežāk sastopama sievietēm	Trūkst Th2 biomarķieri, oksidatīvais stress		Jasamazina ķermeņa svars, antioksidanti, hormonāla terapija
Neitrofila astma		Zemi plaušu funkcionālie rādītāji	Krēpās neitrofilija, Th17, IL8		Makrolīdu antibakteriāla terapija

3.4.1. TH2 asociētā astma

Kopš ir zināms, ka imunitāti var iedalīt TH1 un TH2 tipa procesos, astma tiek uzskatīta par TH2 procesu, kas ir cieši saistīts ar atopiju un alerģiju, 1.tipa hipersensitivitātes reakciju, eozinofīlo iekaisumu un reakciju uz kortikosteroīdiem (skatīt 3.3.att.). Pašreizējā fenotipēšana atbalsta šādu sadalījumu - agrīna astma (parasti parādās pirms pubertātes), galvenokārt atopiskas un alerģiskas astmas fenotips, vēlīnu eozinofīlas astmas fenotipu (bieži vien rodas pēc 20 gadu vecuma un vēlāk) un fiziskas slodzes inducētu astmu (iespējams arī satur TH2 komponentu, jo atrod gan eozinofīlas, gan tuklās šūnas) (*Wenzel, 2012*).

Agrīna alerģiska astma

Pieaugušo astma, kas ir sākusies jau agrīnā bērnībā, visticamāk ir ar atopisko un alerģisko komponentu. Lielākajai daļai cilvēku ar astmu ir agrīnas alerģiskas astmas fenotips. Agrīni sākusies astma parasti ir saistīta arī ar citām atopiskām slimībām, tostarp alerģisko rinītu un atopisko dermatītu, piemēram, 40% pacientu, kuriem ir agrīni sākusies astma anamnēzē ir atopiskais dermatīts, turpretim pacientiem, kuriem vēlīni sākusies astma, atopiskais dermatīts anamnēzē bijis 4%. Kopējā un specifiskā IgE daudzums arī ir lielāks agrīnas astmas gadījumā. Kā arī pacientiem ar atopisko astmu ir lielāks TH2 citokīnu daudzums un lielāks skaits šūnu, kuras saistītas ar IgE receptoriem, nekā cilvēkiem, kuriem ir atopija, bet nav astma. Agrīna alerģiska astma var izpausties no vieglas līdz pat smagai slimības formai (*Wenzel, 2012*).

Vēlīna eozinofīla astma

Eozinofīlo astmu raksturo eozinofīlu klātbūtne lielākos skaitļos kā parasti, ko nosaka krēpu, bronhoskopisko vai asins analīžu rezultāti (*Wenzel, 2012*).

Fiziskas slodzes inducēta astma

Astmas fenotips, kas parasti primāri izpaužas pēc fiziskas slodzes. Parasti ir viegla astmas forma, reaģējot uz ilgstošu fizisko slodzi, rodas reaktīva bronhokonstrikcija (FEV1 samazināšanās par 10-15%), biežāk un smagāk izpaužas aukstos un sausos apstākļos (*Wenzel, 2012*).

3.4.2. TH2 neasociētā astma

Astma, kas nav TH2 (vai ir TH2 zema) var skart 50% vai vairāk indivīdu, kuri iepriekš nav ārstēti ar kortikosteroīdiem. Kā arī ir mazāk pakļauti elpceļu obstrukcijai un hiperreaktivitātei nekā pacientiem ar augstu TH2 astmu. Daudziem pacientiem, kuriem ir viegla vai vidēja pieaugušā vecumā attīstījusies astma un anamnēzē bērnībā nav bijušas alerģiskas

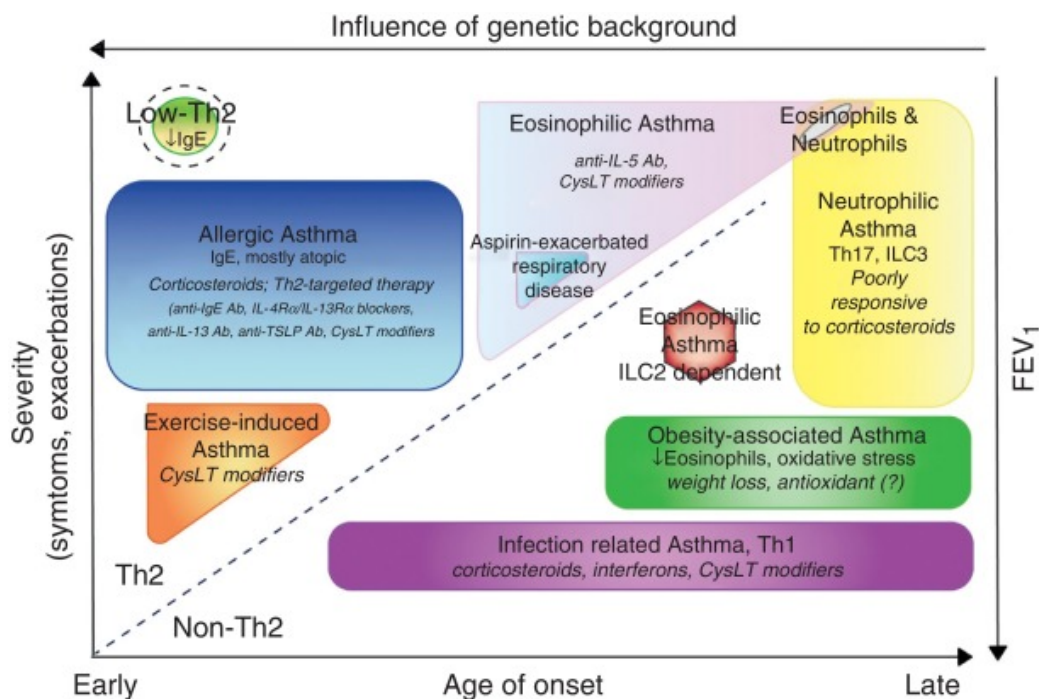
saslimšanas, visticamāk ir TH2 neasociēta astma. Šajā kategorijā novēro sliktu atbildi uz kortikosteroīdu terapiju (Wenzel, 2012).

Ar aptaukošanos saistīta astma

Aptaukošanās būtiski ietekmē astmas attīstību, kontroli un smagumu. Aptaukošanās tiek saistīta ar lielāku enerģijas patēriņu elpojot, biežākiem elpas trūkumiem, lielāku iespējamību attīstīties gastroezofageālajam refluksam un klepum, kas attīstās krūšu kurvja sasprindzinājuma dēļ, šie visi simptomi var novest pie apgrūtinātas astmas diagnozes, ja netiek izmantotas specifiskas fizioloģiskas metodes. Citi pētījumi apstiprina, ka aptaukošanās ietver sevī lielāku dažāda iekaisuma mediatoru ekspresiju, kā TNF-alfa, IL6 un leptīnu, kā arī saistīta ar zemāku FeNO daudzumu, mazāk eozinofīliem un samazinātu reakciju uz kortikosteroīdu terapiju (Wenzel, 2012).

Neitrofīla astma

Neitrofīliju bieži vien novēro pacientiem, kas lieto kortikosteroīdu terapiju. Kortikosteroīdi inhibē neitrofīlo apoptozi un dažos gadījumos veicina neitrofīlo leukocītu aktivāciju, kas liecina par to, ka kortikosteroīdu terapija varētu būt par iemeslu neitrofīlijas attīstībai. Šādi astmas pacienti tiek asociēti ar zemākiem plaušu funkcionālajiem rādītājiem, elpas trūkumu, biežākām elpceļu sienām (mērot ar kompjūtertomogrāfiju) un lielāku matriksa metalloproteināžu ekspresiju (Wenzel, 2012).



3.3. attēls. Astmas klīniskie fenotipi un to ārstēšana. James G.Martin: Asthma phenotypes: Do they matter? Archives of Bronchology 2017.

4. Cukura diabēts un bronhiālā astma

Otrā tipa cukura diabēts ir saistīts ar ilgstošu kaitējumu, dažādu orgānu darbības traucējumiem un to komplikācijas galvenokārt izraisa asinsvadu bojājumi. Lielāka uzmanība tiek pievērsta komplikācijām, kas skar sirds un asinsvadu slimības, diabētisko retinopātiju, nefropātiju un neiroopātiju, bet 2.tipa CD komplikācijas, kas saistītas ar plaušu funkcijas traucējumiem, ir salīdzinoši maz pētītas (*Aparna, 2017*). Plaušas arī ir viens no diabētiskās mikroangiopātijas mērķorgāniem gan 1.tipa CD, gan pie 2.tipa CD gadījumā. Pēdējās divās dekādēs aizvien biežāk tiek ziņots, ka pacientiem ar CD ir samazināti plaušu funkcionālie rādītāji. Samazināti plaušu funkcionālie rādītāji varētu būt saistīti ar bioķīmisko izmaiņu sekām plaušu saistaudu komponentos, it īpaši kolagēnā un elastīnā. Pārmaiņas var arī izraisīt mikroangiopātija neenzimātiskas proteīnu glikolizācijas dēļ, kas rodas hroniskas hiperglikēmijas gadījumā. Pārmaiņas kolagēnā un elastīnā, kā arī mikroangiopātija rada alveolārā epitēlija bazālās membrānas sabiezēšanos, kas samazina oglekļa dioksīda difūziju plaušās (*Ehrlich et al., 2010*). Pētījumā (*Cazzola et al., 2012*) ar izolētiem bronhiem, molekulārā līmenī tika izskaidrots plaušu patoloģijas obstruktīvais raksturs diabēta gadījumā, uzsverot, ka hiperglikēmija pati par sevi var veicināt gaisa plūsmas obstrukciju. Tas varētu notikt analogi situācijai, kad perifēro elpceļu iekaisums var izraisīt gaisa plūsmas obstrukciju astmas gadījumā (*Cazzola et al., 2012*). Minētais skaidro kā palielināts ŅMI un tā negatīvās sekas tiek saistītas gan ar 2.tipa CD, gan ar astmas attīstīšanos.

Astma un HOPS (hroniski obstruktīva plaušu slimība) ir plaušu iekaisuma slimības, kurām ir tendence palielināties gan saslimstības, gan mirstības ziņā. Gan astma, gan HOPS (hroniski obstruktīvā plaušu slimība) biežāk iet kopā ar kardiovaskulārajām slimībām, cukura diabētu, hipertensiju, osteoporozi un citām hroniskām saslimšanām. Respiratorās virālās un bakteriālās infekcijas, smēķēšana un gaisa piesārņojums ir predisponējošie faktori, kas var veicināt blakusslimību attīstību. Pētījumos ir aprakstīti vairāki ticami iespējamie mehānismi, kas varētu provocēt astmas attīstību CD pacientiem vai otrādi. Ir pierādīts, ka zemas pakāpes iekaisums plaušās, kas ietver iekaisuma biomarkieru koncentrācijas palielināšanos, kā IL6 (interleikīns-6), TNF – alfa (audzēja nekrozes faktors-alfa), CRO (c-reaktīvais olbaltums) un adhēzijas molekulas, ir arī nozīmīgas 2.tipa cukura diabēta attīstības veicinātāji. Cirkulējošo citokīnu paaugstinātais līmenis, kuru izraisa hronisks elpceļu iekaisums, var veicināt insulīna rezistences attīstību aknās, skeleta muskuļos un asinsvadu endotēlijā, kas noved pie 2.tipa cukura diabēta klīniskās izpausmes (*Song et al., 2010*). Hipoksija vai periodiska hipoksija, ko bieži novēro pieaugušo astmas pacientu vidū, izraisa glikozes metabolisma pasliktināšanos, veicinot insulīna atkarīgu un insulīna neatkarīgu glikozes atbrīvošanos. Šādas izmaiņas glikozes metabolismā var ietekmēt ar skābekli regulēta iekaisuma citokīnu ekspresiju vai

reaktīvā skābekļa formāciju, kas var nomākt insulīna sekrēciju un pasliktināt tā jutību. Hronisks gaisa plūsmas ierobežojums, atšķirībā no periodiskas hipoksijas, var ietekmēt arī insulīna rezistenci, par ko liecina FEV1 samazināšanās 2.tipa CD pacientiem. Iepriekš minētie mehānismi, iespējams, darbojas sinerģiski, mainot glikozes metabolismu pacientiem ar astmu, taču ir nepieciešami jauni pētījumi, kas ļautu izprast pārmaiņu patofizioloģiskos mehānismus (*Mueller et al., 2013*).

MATERIĀLI UN METODEDES

Tika veikts retrospektīvs pētījums, kurā tika izmantota PSKUS Plaušu slimību un Torokālās ķirurģijas centra funkcionālās diagnostikas kabineta pacientu datu bāze, kurā bija informācija par veiktajiem bronhu provokācijas testiem (BPT) ar metaholīnu pirmreizējai astmas diagnostikai. Datu bāzē bija informācija par 2781 pētījuma dalībniekiem, no kuriem 1908 bija sievietes un 873 vīrieši. Datubāzē bija pieejama informācija par pacienta dzimumu, vecumu, ķermeņa masas indeksu, spirogrāfijas rādītājiem (FEV1, FVC un FEV1/FVC%), kā arī par jau apstiprinātu 2.tipa CD diagnozi. No datu bāzē esošajiem pētījuma dalībniekiem 104 pirms BP testa veikšanas jau bija apstiprināta 2.tipa CD diagnoze.

Visiem pacientiem pirms BPT tika veikta spirometrija un atbilstoši protokolam tests tika veikts tikai tad, ja FEV1 bija lielāks par 70% no izrēķinātās normas. Neskatoties uz normāliem vai salīdzinoši labiem plaušu funkcionālajiem rādītājiem, pacientiem bija sūdzības par simptomiem, kas liecināja par astmas iespējamību - elpas trūkums miera vai slodzes laikā, lēkmjveida klepus, sēkšana, alerģiskas reakcijas. Ja pacienti jau bija uzsākuši neregulāru iespējamās astmas vai alerģijas terapiju pēc vajadzības, viņiem tika lūgts atturēties no medikamentu lietošanas pirms BPT (skatīt 1.1. tabulu). Katrā BPT tika novērtēts PD₂₀FEV1, kas raksturo bronhu reaktivitātes smaguma pakāpi.

1.1. tabula. Vēlamais laiks, posms, kurā vajadzētu atturēties no bronhodilatējošo medikamentu lietošanas (G. Strazda 2006).

Īsas darbības β_2 - agonisti (salbutamol, terbutaline)	>8 stundas
Ilgstoša darbības β_2 - agonisti (salmeterol, formoterol)	>48 stundas
Antiholīnerģiskie medikamenti	>12 stundas
Teofilīns	>24 stundas
Anti – histamīna medikamenti	>48 stundas
Kromoni (nātrija kromoglikāts, nedokromils)	>48 stundas
Anti – leikotriēnu medikamenti	>48 stundas
Leikotriēnu antagonisti	>24 stundas

Informācija par metaholīna devām BP testa laikā ir apkopota 1.2. tabulā.

1.2. tabula. Metaholīna inhalāciju secība. (*) Pārrēķinātā deva, ko inhalē pacients, ņemot vērā medikamenta zudumu krājtelpā (G. Strazda 2006).

Inhalācija n.p.k.	NaCl koncentrācija metaholīna šķīdumā	Metaholīna daudzums krājtelpā (mg)		Inhalāciju skaits	Metaholīna daudzums vienā vienā inhalāciju sesijā (mg)		Metaholīna kumulatīvā deva (mg)	
1.	NaCl (0.9%)			2	0,126		0,126	
2.	1%	0,07	0,047*	2	0,14	0,094*	0,14	0,094*
3.	5%	0,35	0,235*	1	0,35	0,235*	0,49	0,329*
4.	5%	0,35	0,235*	2	0,7	0,47*	1,19	0,799*
5.	5%	0,35	0,235*	5	1,75	1,175*	2,94	1,974*
6.	5%	0,35	0,235*	5	1,75	1,175*	4,69	3,149*

Bronhu hiperreaktivitāti raksturo FEV1 samazināšanās par 20% BP testa laikā no sākotnējā rezultāta, ar metaholīna kumulatīvo devu <3.149 mg. Pacientiem, kuriem FEV1 nesamazinājās par 20%, tika atzīta normāla bronhu reaktivitāte.

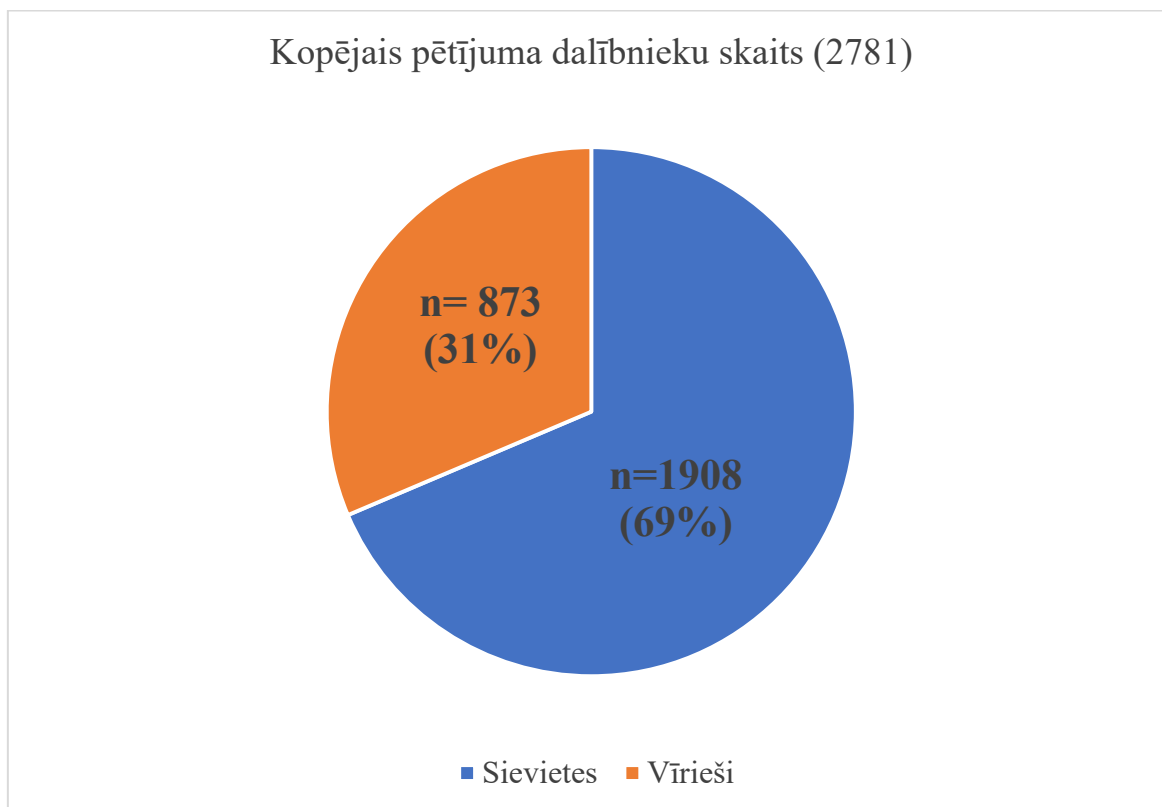
ḲMI bija aprēķināts pēc sekojošas formulas: $\text{ḲMI} = \text{svars (kg)} : \text{augums (m)}^2$

Datubāzē ietvertā informācija tika statistiski analizēta ar IBM SPSS statistics 24 un Microsoft Office Excel programmu. Izmantojot loģistiskās regresijas analīzi tika noskaidrots vai pacientiem ar 2.tipa CD salīdzinoši biežāk ir pozitīvs bronhu provokācijas tests, bet izmantojot ANOVA – noskaidrojām vai pozitīvs bronhu provokācijas tests asociējas ar pacientu dzimumu, ḲMI, un plaušu funkcionālajiem rādītājiem.

Pētījums tika apstiprināts Latvijas Universitātes Kardioloģijas un reģeneratīvās medicīnas institūta zinātniskās izpētes ētikas komisijā.

REZULTĀTI

Kopumā pētījuma datu bāzē bija 2781 dalībnieks, kuriem tika veikts bronhu provokācijas tests, no kuriem 69 % bija sievietes un 31% vīrieši. Pētījumā dalībnieku iedalījums pēc dzimuma (skatīt 1.att).



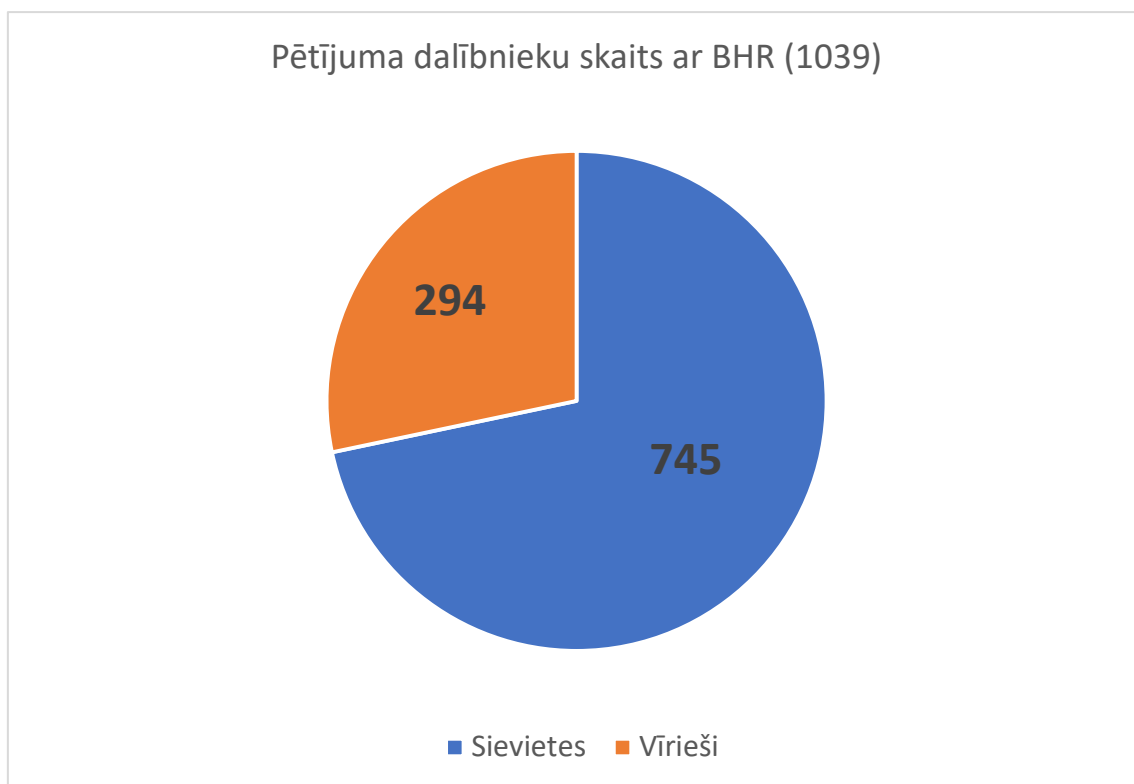
1.att. Pētījuma dalībnieku skaits un tā iedalījums pēc dzimuma.

Lai labāk raksturotu pacientus, tika izveidota tabula, kur apkopojām datus par pētījuma dalībniekiem, vai ir diagnosticēta bronhiāla astma un/ vai 2.tipa cukura diabēts; ĶMI un plaušu funkcionālajiem rādītājiem (Skatīt 1.tab.).

1.tabula. Pētījuma dalībnieku raksturojums.

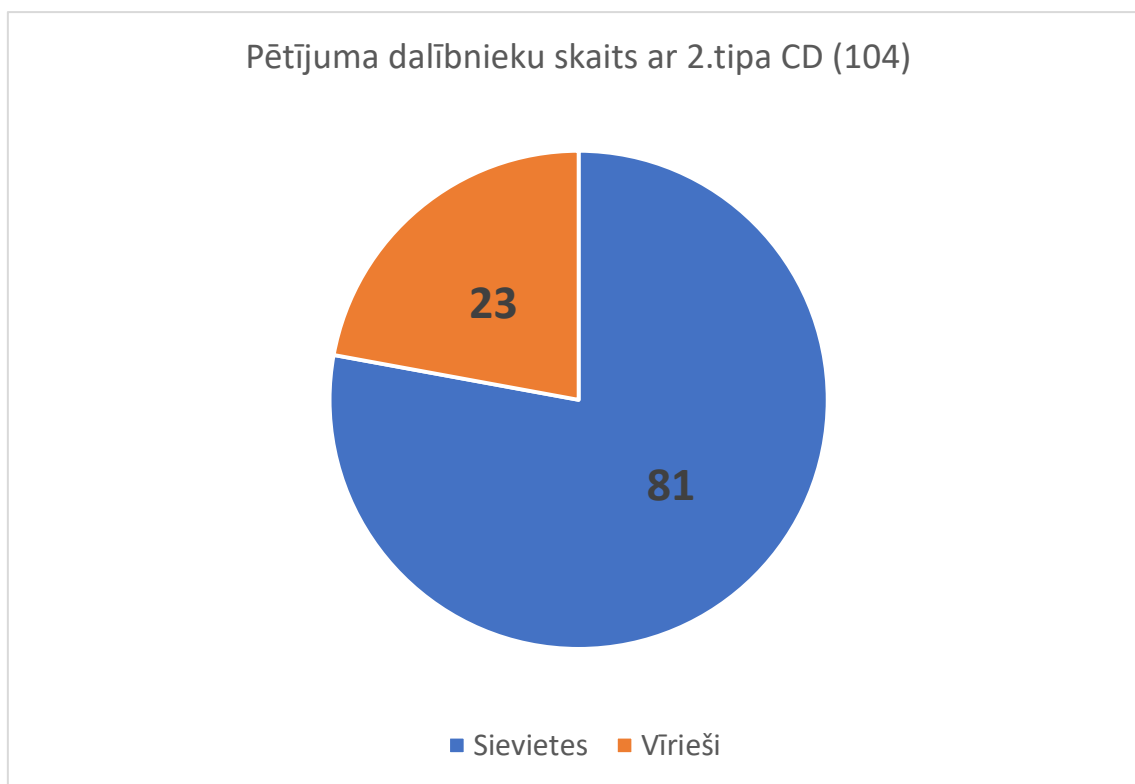
Parametri	Sievietes	Vīrieši	Kopā
Pētījuma dalībnieku skaits	1908	873	2781
Pētījuma dalībnieku skaits ar 2.tipa CD	81	23	104
Pētījuma dalībnieku skaits bez BA	1082	556	1638
Pētījuma dalībnieku skaits ar BA	745	294	1039
Pētījuma dalībnieku skaits bez BA ar 2.tipa CD	38	10	48
Pētījuma dalībnieku skaits ar BA ar 2.tipa CD	43	13	56
Pētījuma dalībnieku ĶMI			
Vidējais ĶMI (kg/m ²)	27.54517	27.06546	
Vidējais ĶMI (kg/m ²) bez BA	26.77448	26.88657	
Vidējais ĶMI (kg/m ²) ar BA	28.64057	27.39528	
Vidējais ĶMI 2.tipa CD (kg/m ²) bez BA	27.31591	26.90424	
Vidējais ĶMI 2.tipa CD (kg/m ²) ar BA	32.71642	33.02391	
Plaušu funkcionālie rādītāji (%)			
FVC (%)		106.2452	2781
FVC (%) ar BA		102.0758	1095
FVC (%) ar 2.tipa CD		99.9375	48
FVC (%) ar BA ar 2.tipa CD		95.3036	56
FEV1 (%)		100.6667	2781
FEV1 (%) ar BA		94,8301	1095
FEV1 (%) ar 2.tipa CD		101,3333	48
FEV1 (%) ar BA ar 2.tipa CD		90.3750	56
FEV1/FVC (%)		79.59252	2781
FEV1/FVC (%) ar BA		77.44977	1095
FEV1/FVC (%) ar 2.tipa CD		82.57917	48
FEV1/FVC (%) ar BA ar 2.tipa CD		77.49286	56

No 2781 pētījuma dalībniekiem 1039 tika konstatēta bronhu hiperreaktivitāte, no kuriem bija 745 sievietes un 294 vīrieši. Tika konstatēts, ka sievietēm biežāk ir pozitīvs bronhu provokācijas tests (Skatīt 2.att.).



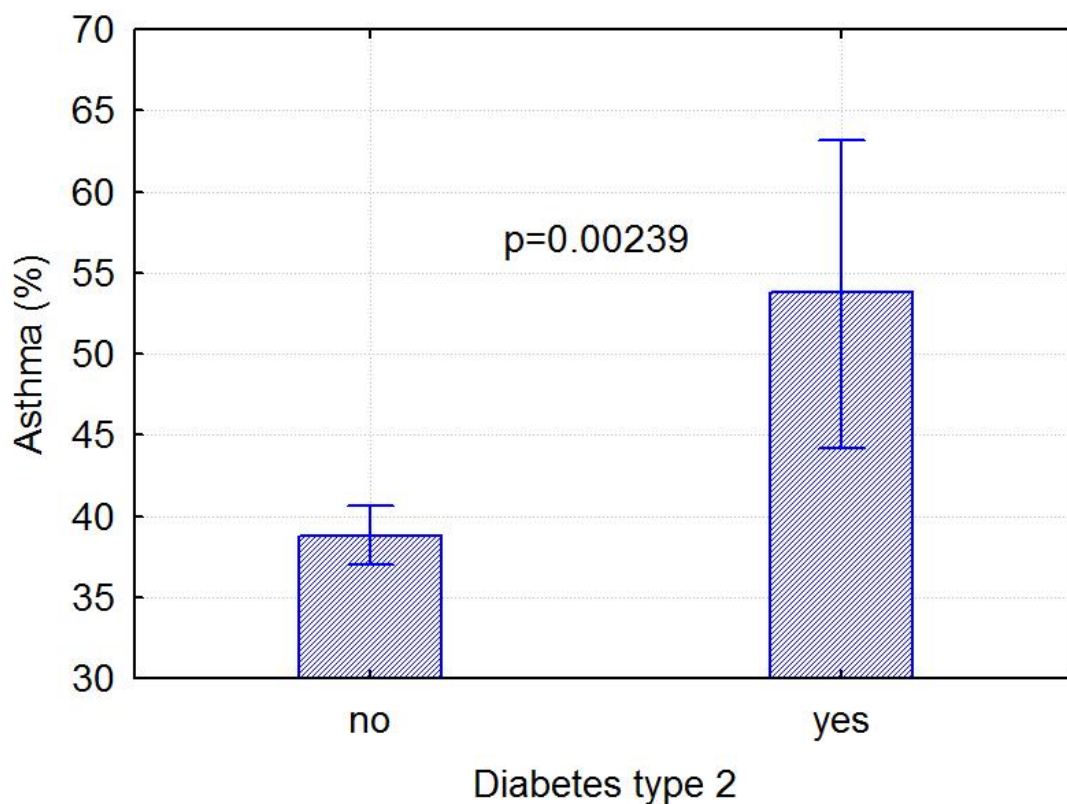
2.att. Kopējais pacientu skaits, kuriem tika konstatēta bronhiālā hiperreaktivitāte un to iedalījums pēc dzimuma.

Pirms bronhu provokācijas testa 104 pacientiem bija jau apstiprināta 2.tipa cukura diabēta diagnoze, no tiem 81 sieviete un 23 vīrieši (Skatīt 3.att.).



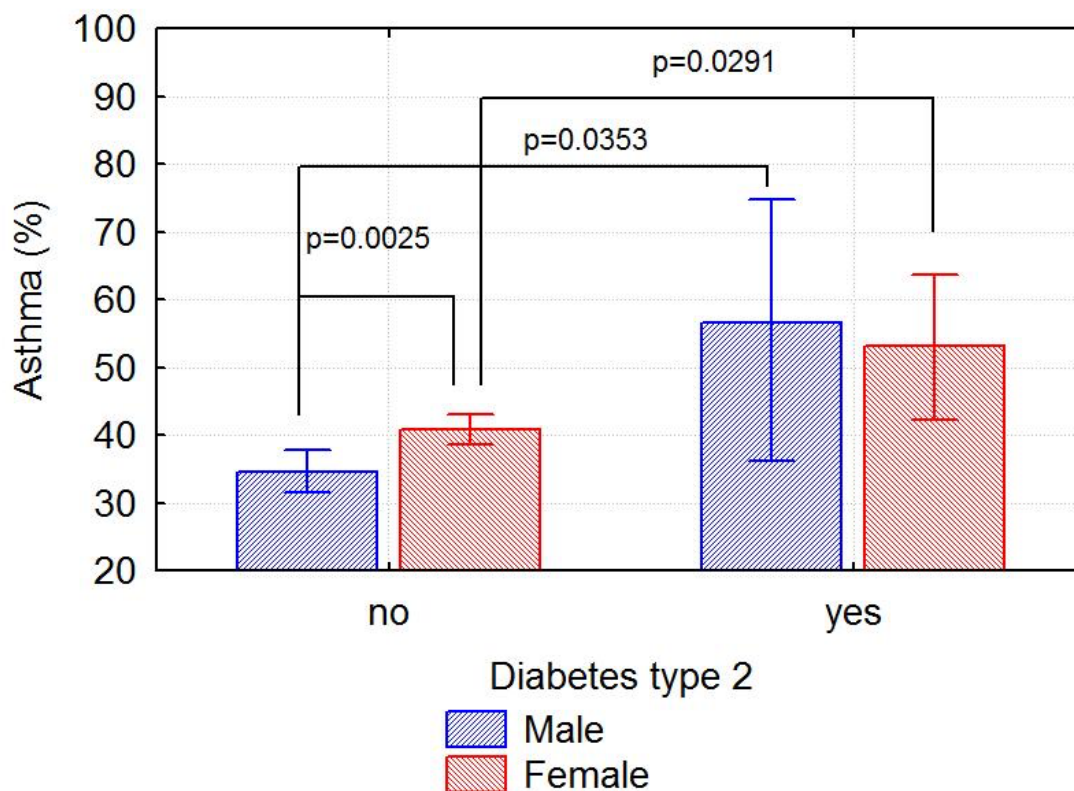
3.att. Pētījuma dalībnieku ar otrā tipa cukura diabētu sadalījums pēc dzimuma.

Konstatējām, ka pastāv ticama sakarība starp astmas diagnozi un otrā tipa cukura diabētu. Pacientiem ar 2.tipa cukura diabētu ir biežāk pozitīvs bronhu provokācijas tests ($p=0.00239$) (Skatīt 4.att.).



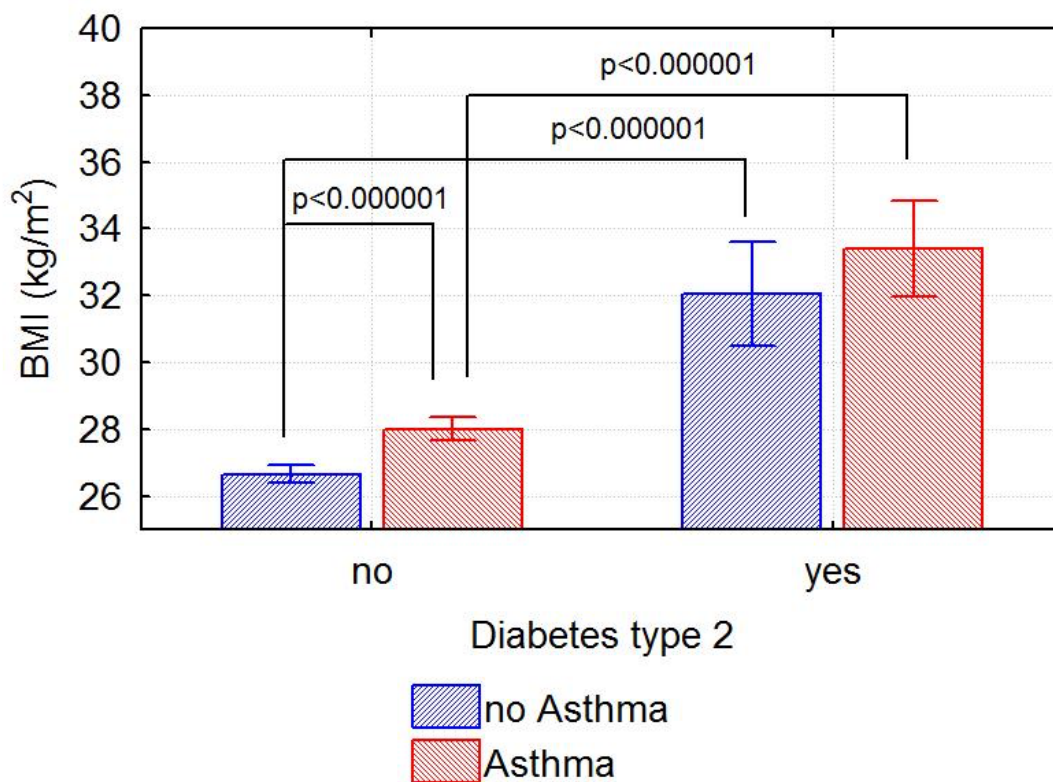
4.att. Sakarība starp astmas diagnozi un otrā tipa cukura diabētu.

Pacientiem ar 2.tipa cukura diabētu ir biežāk pozitīvs bronhu provokācijas tests gan sievietēm ($p=0.0291$), gan vīriešiem ($p=0.0353$). Tai pat laikā sievietēm bez 2.tipa CD būtiski biežāk ir pozitīvs BP tests nekā vīriešiem ($p=0.0025$), bet abu dzimumu pacientiem ar 2.tipa CD vienlīdz bieži ir pozitīvs BP tests (skatīt 5.att.).



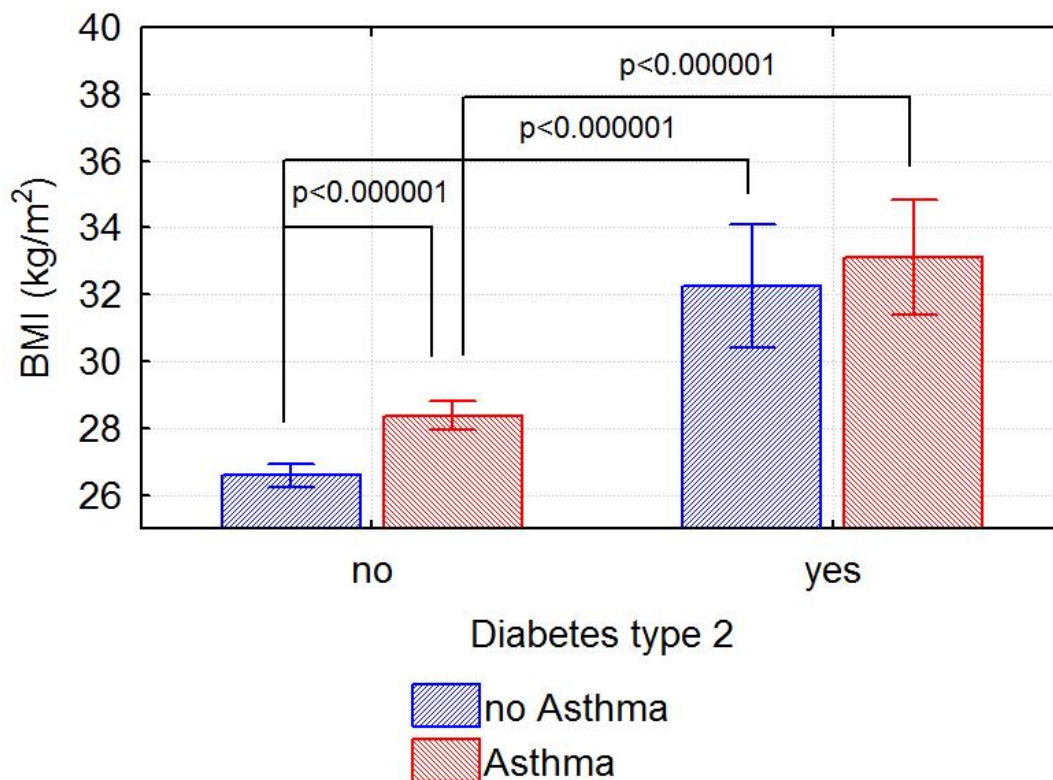
5.att. Sakarība starp pozitīvu bronhu provokācijas testu un otrā tipa cukura diabētu abās dzimuma grupās.

Salīdzinoši lielāks KMI ir pacientiem ar otrā tipa diabētu gan pozitīva, gan negatīva bronhu provokācijas testa gadījumā ($p < 0.000001$) (skatīt 6.att.). Visbūtiskāk KMI ir palielināts pacientiem ar astmu un 2.tipa CD, salīdzinot ar pacientiem, kam nav abas minētās patoloģijas vai ir tikai astma.



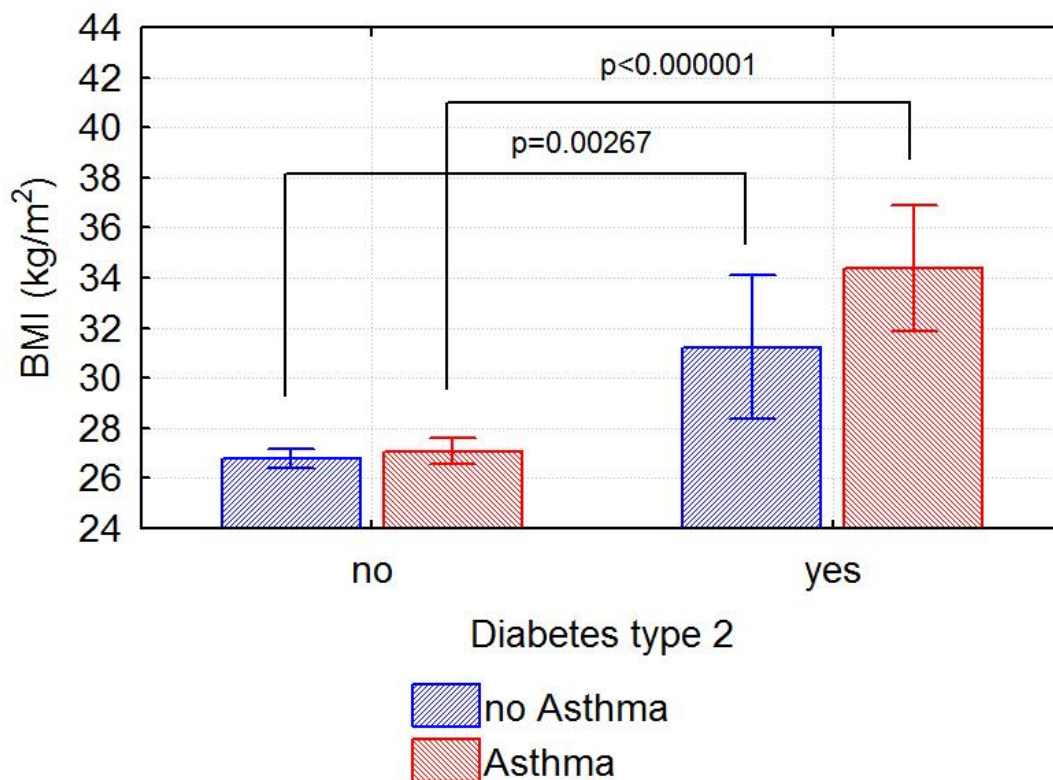
6.att. Sakarība starp otrā tipa cukura diabētu, pozitīvu bronhu provokācijas testu un KMI .

Salīdzinoši lielāks KMI ir sievietēm, kurām ir paaugstināta bronhu reaktivitāte ($p < 0.000001$), bet vislielākais KMI bija sievietēm gan ar otrā tipa cukura diabētu, gan ar BA ($p < 0.000001$) (skatīt 7.att.).



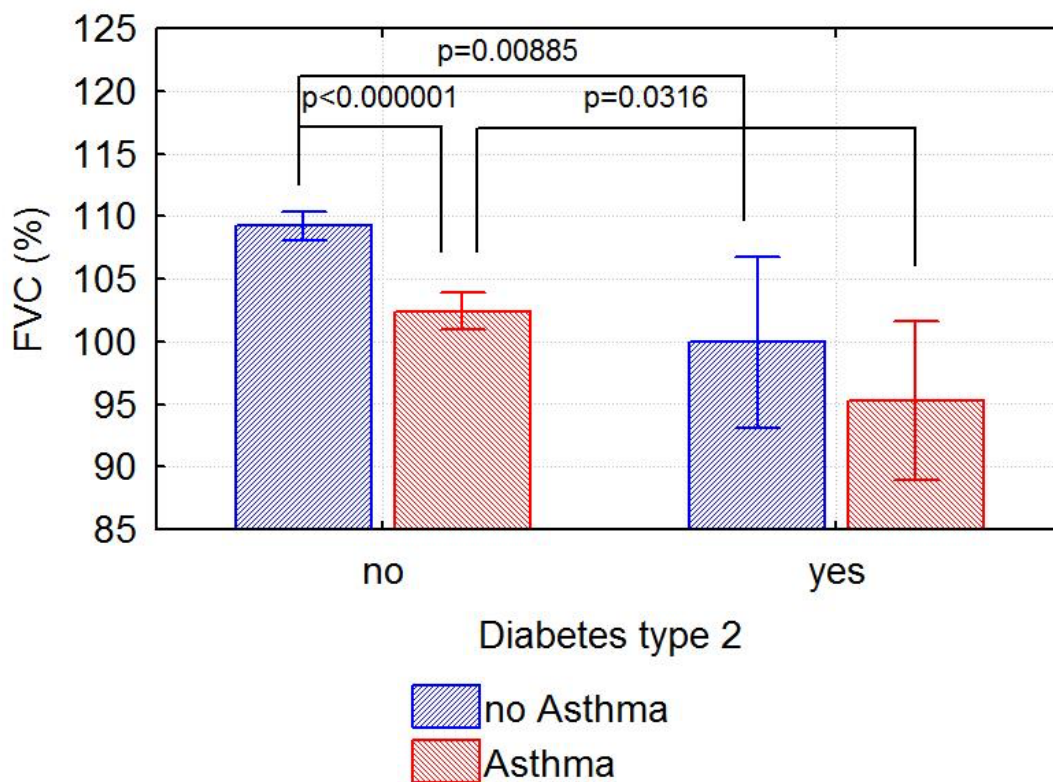
7.att. Sakarība starp otrā tipa diabētu, bronhiālo astmu un BMI sieviešu grupā.

Netika atrasta atšķirība starp $\overline{\text{KMI}}$ vīriešiem ar un bez paaugstinātas bronhu hiperreaktivitātes, bet būtiski lielāks $\overline{\text{KMI}}$ bija vīriešiem ar otrā tipa cukura diabētu un BA ($p < 0.000001$) (skatīt 8.att.).



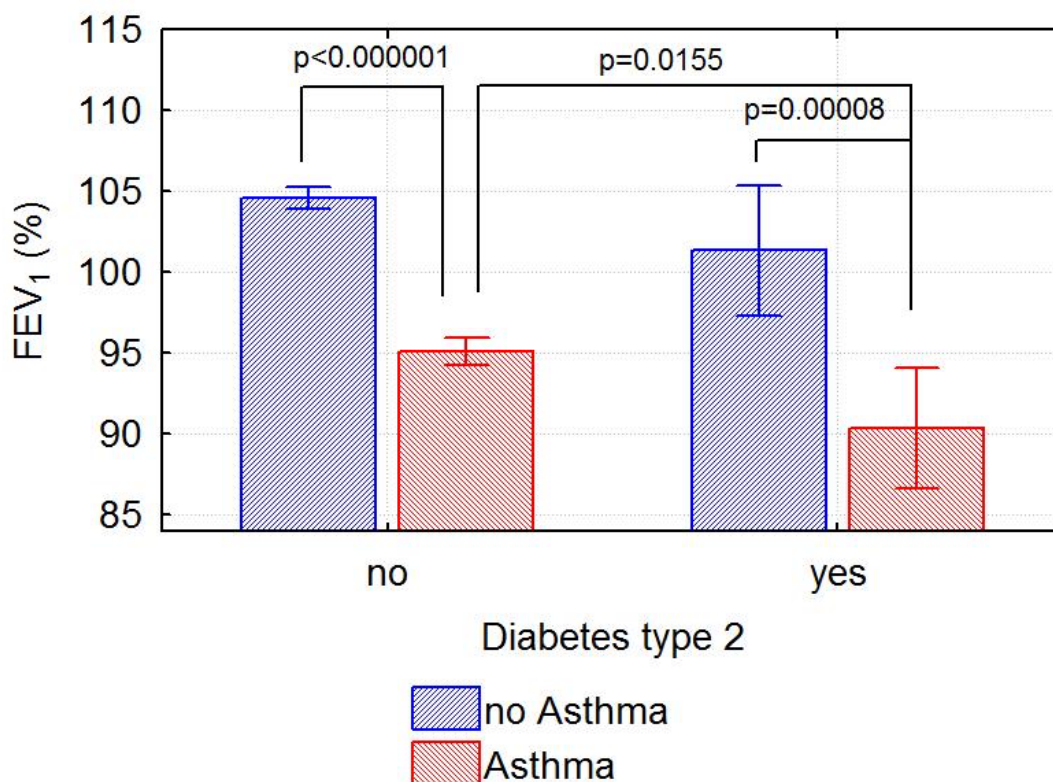
8.att. Sakarība starp otrā tipa cukura diabētu, bronhiālo astmu un BMI vīriešu grupā.

Pacientiem ar 2.tipa CD un BA ir būtiski zemāks plaušu funkcionālais rādītājs FVC ($p=0.000024$) nekā pacientiem ar normālu bronhu reaktivitāti. Pacientiem ar otrā tipa CD un BA bija būtiski zemāks FVC ($p=0.0316$) nekā pacientiem tikai ar BA, bez 2.tipa CD (skatīt 9.att.).



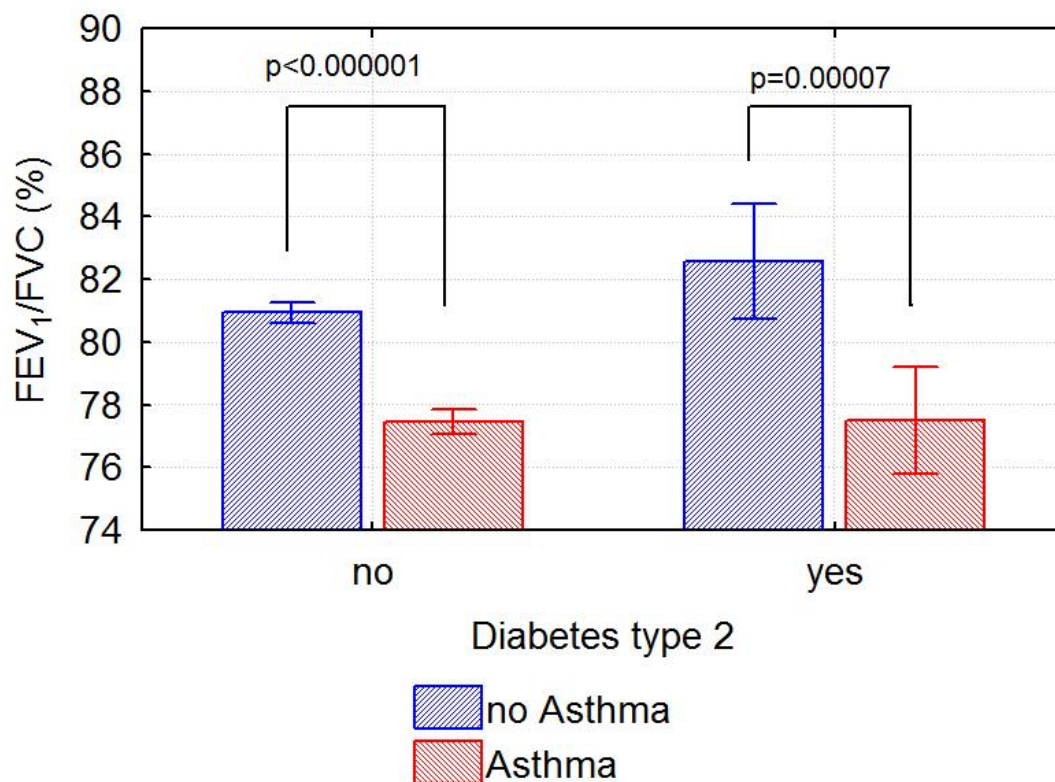
9.att. Sakarība starp otrā tipa cukura diabētu, bronhiālo astmu un FVC.

Pacientiem ar otrā tipa cukura diabētu un BA ir būtiski zemāks plaušu funkcionālais rādītājs FEV₁ ($p < 0.000001$), nekā pacientiem ar normālu bronhu reaktivitāti. Pacientiem ar 2.tipa CD un BA bija būtiski zemāks FEV₁ ($p < 0.000001$) nekā pacientiem ar BA, bet bez 2.tipa CD. Pacientu grupai ar 2.tipa CD un BA ir būtiski zemāks FEV₁ ($p = 0.00008$) nekā pacientiem ar 2.tipa CD un bez BA (skatīt 10.att.).



10.att. Sakarība starp otrā tipa cukura diabētu, bronhu hiperreaktivitāti un FEV₁.

Pacientiem ar 2.tipa CD un BA ir būtiski zemāks plaušu funkcionālais rādītājs FEV₁/FVC% ($p=0.000093$) nekā pacientiem ar normālu bronhu reaktivitāti. Pacientu grupai ar 2.tipa CD un BA ir būtiski zemāks FEV₁/FVC ($p=0.00007$) nekā pacientiem ar 2.tipa CD un bez BA. Salīdzinoši vislielākais FEV₁/FVC% bija pacientiem tikai ar 2.tipa CD, kas liecina, ka diabēta pacientiem ir nosliece uz restriktīva tipa ventilācijas funkcijas pārmaiņām (skatīt 11.att.).



11.att. Sakarība starp otrā tipa cukura diabētu, bronhu hiperreaktivitāti un FEV₁/FVC.

DISKUSIJA

Epidemioloģiskie dati liecina, ka astmas un cukura diabēta incidencei ir tendence pieaugt un abas šīs slimības uzskata par globālām sabiedrības veselības problēmām. Visā pasaulē pēdējo trīs desmitgadu laikā pacientu skaits ar cukura diabētu ir četrkārtšajies un cukura diabēts ir devītais galvenais nāves cēlonis. Apmēram 1 no 11 pieaugušajiem visā pasaulē tagad ir cukura diabēts, no kuriem 90% ir 2.tipa cukura diabēts (*IDF, 2017*). Kā arī astmas diagnoze pēdējās desmitgadēs ir strauji palielinājusies paralēli urbanizācijai un industrializācijai, šobrīd to uzskata par globālu sabiedrības veselības problēmu. Astma ir visbiežākā no hroniskajām respiratorajām saslimšanām, kas 2015. gadā pēc pasaules datiem ir diagnosticēta aptuveni 358 miljoniem cilvēku (*Kuruvilla et al., 2019*). Pēc pasaules veselības aprēķiniem 2025.gadā astmas pacientu skaits varētu kļūt lielāks vēl par 100 miljoniem (*Croisant, 2014*).

Tā kā 2.tipa cukura diabētu un astmu raksturo hroniska iekaisuma patofizioloģija, šīs slimības attiecīgi var sekmēt viena otras attīstību.

Mūsu pētījumā tika konstatēta sakarība, ka pacientiem ar 2.tipa CD būtiski biežāk ir konstatējama bronhu hiperreaktivitāte. Šādu sakarību novērojām gan sievietēm, gan vīriešiem. Šo sakarību varētu skaidrot ar insulīna rezistenci un palielinātu KMI .

Literatūras avotos var atrast pretrunīgus datus par cukura diabēta saistību un astmu, citi pētījumi šo saistību apstiprina, citi noliedz.

Retrospektīvs longitudināls Kohorta pētījums tika veikts, lai noskaidrotu astmas, HOPS, plaušu fibrozes, pneimonijas un plaušu vēža incidenci cukura diabēta pacientiem. Pētījumā tika secināts, ka astmas, HOPS un plaušu fibrozes incidence ir biežāk atklājama pacientiem ar cukura diabētu, nekā tiem, kuriem nav cukura diabēts (*Ehrlich et al., 2010*). Pētījumā, kas tika veikts Albānijas slimnīcā (*Themeli et al., 2014*), tika iekļauti 240 pētījuma dalībnieki ar 2.tipa cukura diabētu. 32 no no minētā pētījuma dalībniekiem tika diagnosticēta bronhiālā astma. Lielākā daļa no pacientiem ar 2. tipa CD un BA bija sievietes, ar paaugstinātu KMI . Pētījumā tika secināts, ka bronhiālā astma biežāk attīstās 2.tipa CD pacientiem, īpaši tiem, kam ir augstāks KMI un iegūtais rezultāts tika skaidrots ar augstu insulīna rezistenci. Šajā pētījumā tika secināts, ka bronhiālā astma ir retāk diabēta slimniekiem, kuri lieto pretinsulīna rezistences terapiju, kā biguanīdus un tiazolidīdionus (*Themeli et al., 2014*). Lielas populācijas balstīts pētījums Korejā uzrādīja, ka 2.tipa cukura diabēts bez retinopātijas nav riska faktors astmas attīstībai. Savukārt pacientiem ar diabētisko retinopātiju ir lielāks risks astmas attīstībai, jo arī plaušas ir viens no diabēta bojājuma mērķorgāniem (*Baek et al., 2018*). Otrā tipa cukura diabēta gadījumā ir samazināti plaušu funkcionālie rādītāji, jo ir bioķīmiskas izmaiņas plaušu saistaudu komponentos, pastiprināta kolagēna un elastīna formācija plaušu saistaudos. Mikroangiopātijas

dēļ, kas ir atbilde uz hronisku hiperglikēmiju, notiek glikozulācijas process bronhiālā koka olbaltumvielās. Šādas izmaiņas plaušu saistaudu komponentos un mikroangiopātija rada alveolārā epitēlija bazālās membrānas sabiezēšanos, kas var sekmēt astmas attīstību (*Ehrlich et al., 2010*).

Vairākos pētījumos tiek uzsvērts, ka astma pati par sevi var būt riska faktors 2.tipa CD attīstībai. Iespējamie mehānismi saiknei starp astmu un paaugstinātu 2.tipa cukura diabēta risku ietver ģenētisko plejotropiju, ar plaušām saistītus iekaisuma citokīnus un to ietekmi uz insulīna jutību, un hipoksijas ietekmi uz glikozes vielmaiņu. Sieviešu veselības pētījumā ir ziņots par 1,5 reizes paaugstinātu 2.tipa CD risku sievietēm ar astmu. Kā arī citā retrospektīvā uz populācijas balstītā pētījumā konstatēts, ka astmas slimniekiem ir vairāk kā divas reizes palielināts diabēta risks, salīdzinot ar pacientiem bez astmas (*Mueller et al., 2013*). Viens retrospektīvs pētījums vīriešiem un sievietēm (*Yun et al., 2012*) un divi prospektīvi Kohorta pētījumi sievietēm (*Rana et al., 2004*) (*Song Y, 2010*) ir pierādījuši astmas un diabēta asociāciju, apgalvojot, ka pacientiem ar astmu ir divas reizes lielāks risks cukura diabēta attīstībai. Pacientiem ar astmu nav plaši pētīta glikozes vielmaiņa. Daži pētījumi liecina, ka samazināta plaušu funkcija palielina insulīna rezistences un diabēta attīstības risku.

Mūsu pētījumā pacientiem ar 2.tipa CD ir salīdzinoši lielāks ĶMI gan pozitīva, gan negatīva bronhu provokācijas testa gadījumā. Tika konstatēts, ka sievietēm ar bronhiālo astmu (bez 2.tipa CD) ir salīdzinoši lielāks ĶMI, šāda sakarība netika atrasta vīriešu grupā. Tas atbilst pētījumiem, kas liecina, ka sakarība starp aptaukošanos un astmu ir raksturīgāka tieši sievietēm. Šīs sakarības patofizioloģiskais mehānisms īsti nav skaidrs, bet to varētu skaidrot ar to, ka sievietēm fizioloģiski ir lielāks taukaudu daudzums nekā vīriešiem un tādēļ taukaudu ietekme varētu būt izteiktāka. Adipocītu izdalīto hormonu - leptīna un rezistīna koncentrācija pieaug pacientiem ar aptaukošanos. Tie ir saistīti ar iekaisuma efektu, jo tiek aktivēts NF-kB (kodola faktors-kB), pieaug TNF-alfa līmenis un neitrofilais iekaisums elpceļos. Savukārt adiponektīns darbojas kā pretiekaisuma hormons, bet pacientiem ar aptaukošanos adiponektīna līmenis ir samazināts. Tā kā aptaukošanās gadījumā balanss starp adipocītu sekretētajiem hormoniem ir izjaukts, tas veicina NF-kB izraisītu neitrofilā iekaisuma palielināšanos elpceļos (*Wood et al., 2012*). Vienā no pētījumiem 12 mēnešus tika sekots līdzīgi pacientiem, kuriem bija palielināts ĶMI un astmas simptomi. Šiem pacientiem tika izveidots uztura un fizisko aktivitāšu plāns, kas samazina ĶMI. Rezultātā plaušu funkcija uzlabojās, simptomi mazinājās, adiponektīna līmenis paaugstinājās un rezistīna līmenis samazinājās, tika konstatēta korelācija starp uzlabotu plaušu funkciju un adiponektīna līmeni (*Da Silva et al., 2012*). Sievietēm ar aptaukošanos ir paaugstināts estrogēna līmenis, kas ir neatkarīgs astmas riska faktors. Minētais efekts varētu būt saistīts ar mijiedarbību starp estrogēnu, taukaudu izcelsmes hormoniem un astmu. Sieviešu

dzimumhormoniem ir būtiska iedarbība uz plaušaudiem, jo menstruācijas, grūtniecība un menopauze var gan mainīt astmas klīnisko izpausmi, gan provocēt tās attīstību (*Wood et al., 2012*). Mūsdienās aptaukošanos, tāpat kā smēķēšanu, uzskata par svarīgu un ietekmējamu astmas attīstības riska faktoru. Arī zems adiponektīna līmenis serumā var būt predisponējošs faktors astmas attīstībā. Prospektīvā Kohorta pētījumā, tika meklēta sakarība starp astmas diagnozi un 2.tipa CD gan vīriešiem, gan sievietēm. Pētījumā tika pierādīts, ka sievietēm, kurām ir diagnosticēta astma, biežāk attīstās 2.tipa CD, nekā vīriešiem ar astmu. Arī vairākos citos pētījumos ir aprakstīts, ka astma izpaužas atšķirīgi dažādiem dzimumiem, vīriešiem astmas attīstības risks ir augstāks pirms pubertātes, bet sievietēm pēc pubertātes (*Mueller et al., 2013*). Šādas dzimumu atšķirības tiek skaidrotas ar dzimumhormonu ietekmi uz astmas attīstību, estrogēns darbojas kā astmas attīstības provocētājs, bet testosterons darbojas kā imūnprotektors pret imūnajām iekaisuma reakcijām (*Koper et al., 2017*).

Mūsu pētījums uzrādīja, ka pacientiem ar 2.tipa CD un BA ir būtiski zemāki plaušu funkcionālie rādītāji (FVC, FEV1, FEV1/FVC) nekā pacientiem tikai ar bronhiālo astmu. Arī citi pētījumi apstiprina otrā tipa cukura diabēta negatīvo ietekmi uz elpceļiem. Pētījumā, ko veica A. Aparna tika apstiprināts, ka 2.tipa CD gadījumā ir samazināti plaušu funkcionālie rādītāji (FVC, FEV1), bet Tifno indekss (FEV1/FVC) ir palielināts, kas varētu liecināt par restriktīvu patoloģiju. Nesenos pētījumos, kurus veica Lange et al, tika apstiprināts, ka 2.tipa CD pacientiem ir samazināts FVC, kas ir saistīts ar traucētu aizsardzību pret vides faktoriem, piemēram, smēķēšanu un elpceļu infekcijām diabēta gadījumā. Pētījumā, ko veica Davis et al, arī tika atrasta sakarība starp 2.tipa CD un samazinātu plaušu funkciju. Viņi atklāja, ka FVC, FEV1, VC un PEF, ir samazināti par $>$ vai = 9.5%. Pētījumā, ko veica Robert E Walter, tika konstatēts, ka FEV1/FVC indekss bija paaugstināts pacientiem ar cukura diabētu, kas liecina, ka primāri varētu būt restriktīva tipa pārmaiņas (*Aparna, 2013*).

Rezumējot, mūsu un citu pētījumi atklāj, ka plaušas ir viens no patoloģisko pārmaiņu mērķa orgāniem 2. tipa diabēta gadījumā. 2.tipa CD izraisītā hiperglikēmija ir spēcīgs noteicējs samazinātai plaušu funkcijai. Tādējādi intensīva un pareiza glikēmijas kontrole var uzlabot pacientu elpošanas funkciju un samazināt smagu uzliesmojumu un nāves gadījumus. Tā kā plaušu funkcijas nepietiekamība ir salīdzinoši viegli nosakāma ar spirogrāfijas palīdzību, pacientiem ar otrā tipa cukura diabētu būtu jāveic ikgadējā plaušu funkcijas pārbaude kopā ar pārējiem izmeklējumiem, bet, parādoties astmas simptomiem, jāveic tās laicīga diagnostika.

SECINĀJUMI

1. Pacientiem ar 2.tipa cukura diabētu ir biežāk pozitīvs bronhu provokācijas tests abiem dzimumiem, kas liecina par paaugstinātu astmas risku.
2. Visbūtiskāk \dot{V}_{MI} ir palielināts pacientiem ar paaugstinātu bronhu reaktivitāti un 2.tipa CD, salīdzinot ar pacientiem, kam nav abas minētās patoloģijas vai ir tikai paaugstināta bronhu reaktivitāte.
3. Pacientiem ar otrā tipa CD un BA ir būtiski zemāki plaušu funkcijas rādītāji FVC un FEV1 nekā pacientiem tikai ar BA.
4. Salīdzinoši vislielākais FEV1/FVC% bija pacientiem tikai ar 2.tipa CD, kas liecina, ka diabēta pacientiem ir nosliece uz restriktīva tipa ventilācijas funkcijas pārmaiņām.
5. Pētījuma rezultāti nav pretrunā ar iepriekš literatūrā publicētajiem.

PATEICĪBAS

Vēlos izteikt pateicību diplomdarba vadītājai Guntai Strazdai par atbalstu un padomiem diplomdarba izstrādē. Kā arī vēlos izteikt pateicību LU MF doc. Normundam Jurkam par palīdzību statistisko datu apstrādē.

IZMANTOTĀ LITERATŪRA

1. American Diabetes Association: 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes-2018. *Diabetes Care*. 41(Suppl 1):S13-27, 2018. Tiešsaiste: http://care.diabetesjournals.org/content/41/Supplement_1/S13
2. Aparna. Pulmonary Function Tests in Type 2 Diabetics and Non-Diabetic People - A Comparative Study. *J Clin Diagn Res*. 2013 Aug; 7(8): 1606–1608.
3. Arbes SJ Jr, Gergen PJ, Vaughn B, Zeldin DC Asthma cases attributable to atopy: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Allergy Clin. Immunol*. 2007 Nov;120(5):1139-45.
4. Baek JY, Lee SE, Han K, Koh EH. Association between diabetes and asthma: Evidence from a nationwide Korean study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018 Dec;121(6):699-703.
5. Baffi CW, Winnica DE, Holguin F. Asthma and obesity: mechanisms and clinical implications. *Asthma Research and Practice* 2015. 1:1.
6. Bakakos P, Kostikas K, Loukides S. Smoking asthma phenotype: diagnostic and management challenges. *Curr opin Pulm Med*. 2016 Jan;22(1):53-8.
7. Carroll KN, Hartert TV. The impact of respiratory viral infection on wheezing illnesses and asthma exacerbations. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2008 Aug;28(3):539-61, viii.
8. Cazzola M, Calzetta L, Rogliani P, Lauro D, Novelli L, Page CP, Kanabar V, Matera MG. High glucose enhances responsiveness of human airways smooth muscle via the Rho/ROCK pathway. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2012 Oct;47(4):509-16.
9. Cersosimo E, M.D. PhD, Triplitt C, PharmD, Solis-Herrera C, MD, Mandarino LJ, Ph.D., DeFronzo RA, M.D. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. PubMed Tiešsaite: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279115/>
10. Chatkin JM, Dullius CR. The management of asthmatic smokers. *Asthma Res Pract*. 2016; 2: 10. Published online 2016 Jun 20.
11. Comhair SA, Gaston BM, Ricci KS, Hammel J, Dweik RA, Teague WG, Meyer D, Ampleford EJ, Bleeker ER, Busse WW, Calhoun WJ, Castro M, Chung KF, Curran-Everett D, Israel E, Jajour WN, Moore W, Peters SP, Wenzel S, Hazen SL, Erzurum SC; National Heart Lung Blood Institute Severe Asthma Research

- Program. Detrimental effects of environmental tobacco smoke in relation to asthma severity. *PLoS One*. 2011 May 4;6(5):e18574.
12. Croisant S.: Epidemiology of asthma: prevalence and burden of disease. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2014; 795: pp. 17-29
 13. Da Silva PL, de Mello MT, Cheik NC, Sanches PL, Correia FA, de Piano A, Corgoshino FC, Campos RM, do Nascimento CM, Oyama LM, Tock L, Tufik S, Damaso AR. Interdisciplinary therapy improves biomarkers profile and lung function in asthmatic obese adolescents. *Pediatr Pulmonol.* 2012 Jan;47(1):8-17.
 14. Dasari R, Raghunath V. Obesity and Type II Diabetes Mellitus: Is Resistin the Link? *J Diabetes Endocr. Pract.* 2018. V.1. p.1-8.
 15. Domenichini David, M.D. Diabetes mellitus. *Ferri's Clinical Advisor* 2019, pages 424 – 433.e2.
 16. Ehrlich SF, Quesenberry CP, Van Den Eeden SK, Shan J, Ferrara A. Patients Diagnosed With Diabetes Are at Increased Risk for Asthma, Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Pulmonary Fibrosis, and Pneumonia but Not Lung Cancer. *Diabetes Care* 33:55–60, 2010.
 17. GINA, 2018. GINA Appendix Chapter 3. Mechanisms of asthma. https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2018/03/WMS-FINAL-GINA-2018-Appendix_v1.3.pdf
 18. GINA, 2018. Global strategy for asthma management and prevention. pp: 14-15. Tiešsaiste: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/04/GINA-2019-main-Pocket-Guide-wms.pdf>
 19. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention 2015 revision. Tiešsaiste: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2018/04/wms-GINA-2018-report-V1.3-002.pdf>
 20. Grootendorst DC, Rabe KF. Mechanisms of Bronchial Hyperreactivity in Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Vol 1. pp 77–87, 2004.
 21. Haland G, Carlsen KC, Sandvik L, Devulapalli CS, Munthe – Kaas MC, Pettersen M, Carlsen KH. Reduced lung function at birth and the risk of asthma at 10 years of age. *The New England Journal of medicine.* 2006 Oct 19;355(16):1682-9.
 22. IDF, 2017. IDF DIABETES ATLAS - 8TH EDITION. Tiešsaiste: <https://diabetesatlas.org/across-the-globe.html>
 23. Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, Roberg KA, Anderson EL, Pappas TE, Printz MC, Lee WM, Shult PA, Reisdorf E, Carlson-Dakes KT, Salazar LP, DaSilva DF, Tisler CJ, Gern JE, Lemanske RF Jr. Wheezing rhinovirus illnesses

- in early life predict asthma development in high-risk children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008 Oct 1;178(7):667-72.
24. Juusela M, Pallasaho P, Sarna S, Piirila P, Lundback B, Sovijarvi A. *Clin Respir J.* 2013 Jan; 7(1): 34–44.
 25. Kakumanu S MD. Role of viruses in wheezing and asthma: An overview. UpToDate
 26. Koper I, Hufnagl K, Ehmann R. Gender aspects and influence of hormones on bronchial asthma - Secondary publication and update. *World Allergy Organ J.* 2017;10(1):46. Published 2017 Dec 27.
 27. Kuruvilla ME, Vanijcharoenkarn K, Shih J, Hyung Lee FE. Epidemiology and risk factors for asthma. *Respiratory Medicine*, 2019-03-01, Volume 149, Pages 16-22.
 28. Lang JE, Bunnell HT, Hossain MJ, Wysocki T, Lima JJ, Finkel TH, Bacharier L, Dempsey A, Sarzynski L, Test M, Forrest CB. Being overweight or obese and the development of asthma. *Pediatrics.* 2018 Dec;142(6).
 29. Lejnieks A, Ādamsons I, Keišs J, Konrāde I, Lejniece S, Platkājis A, Rozentāle B, Sondare V, Tolmane I, Tolmanis I, Zvaigzne A. *Klīniskā Medicīna, otrā grāmata, Medicīnas apgāds*, 2012. 1.nodaļa, 207 - 208.lpp.
 30. Litonjua AA MD, Weiss ST MD, MS. Risk factors for asthma, 2018. UpToDate
 31. Liu M. Pathogenesis of asthma. 2017. UpToDate
 32. Mantzoros CS, Li T, Manson JE, Meigs JB, Hu FB. *J Clin Endocrinol Metab.* Circulating adiponectin levels are associated with better glycemic control, more favorable lipid profile, and reduced inflammation in women with type 2 diabetes, 2005 Aug;90(8):4542-8.
 33. Martin JG, Panariti A. Asthma phenotypes: Do they matter? *Archives of Bronchology (Archivos de Bronconeumología, English Edition)*, 2017-04-01, Volume 53, Issue 4, Pages 177-179.
 34. McCulloch DK, MD, Robertson RP, MD. Pathogenesis of type 2 diabetes 2018. UpToDate
 35. Meek TH, Morton GJ. *Indian J Endocrinol Metab.* Leptin, diabetes and the brain, 2012 Dec; 16(Suppl 3): S534–S542.
 36. Modig L, Toren K, Janson C, Jarvholm B, Forsberg B. Vehicle exhaust outside the home and onset of asthma among adults. *Eur Respir J.* 2009 Jun;33(6):1261-7.

37. Mueller NT, Koh WP, Odegaard AO, Gross MD, Yuan JM, Pereira MA. Asthma and the risk of type 2 diabetes in the Singapore Chinese Health Study. *Diabetes Res Clin Pract.* Author manuscript; available in PMC 2014 Feb 1.
38. National Asthma Education and Prevention Program: Expert Panel Report 3 (EPR-3): guidelines for the diagnosis and management of asthma-summary report 2007. *J Allergy Clin Immunol.* 120(5 Suppl): S94-138, 2007
39. Rana JS, Mittleman MA, Sheikh J, Hu FB, Manson JE, Colditz GA, Speizer FE, Barr RG, Camargo CA. Chronic obstructive pulmonary disease, asthma, and risk of type 2 diabetes in women. *Jr Diabetes Care.* 2004 Oct; 27(10):2478-84.
40. Ronmark E, Andersson C, Nystrom L, Forsberg B, Jarvholm B, Lundback B. Obesity increases the risk of incident asthma among adults. *Eur.Respir. J.* 2005; 25: pp. 282-288.
41. Salome CM, King GG, Berend N. Physiology of obesity and effects on lung function. *J Appl Physiol* (1985). 2010 Jan;108(1):206-11.
42. Schildcrout JS, Sheppard L, Lumley T, Slaughter JC, Koenig JQ, Shapiro GG. Ambient air pollution and asthma exacerbations in children: an eight-city analysis. *Am J Epidemiol.* 2006 Sep 15;164(6):505-17.
43. Shaaban R, Zureik M, Soussan D, Neukirch C, Heinrich J, Sunyer J, Wist M, Cerveri I, Pin I, Bousquet J, Jarvis D, Burney PG, Neukirch F, Leynaert B. Rhinitis and onset of asthma: a longitudinal population-based study. *Lancet.* 2008 Sep 20;372(9643):1049-57.
44. Slimības profilakses un kontroles centrs. Pasaules diabēta diena: “Diabēts un sievietes – tiesības uz veselību”, 2017. Tiešsaiste: https://spkc.gov.lv/en/news/get/nid/518#_ftnref1
45. Song Y, Klevak A, Manson JE, Buring JE, Liu S. Asthma, chronic obstructive pulmonary disease, and type 2 diabetes in the Women's Health Study. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2010-12-01, Volume 90, Issue 3, Pages 365-371.
46. St-Laurent J, Bergeron C, Page N, Couture C, Laviolette M, Boulet LP. Influence of smoking on airway inflammation and remodelling in asthma. *Clin Exp Allergy* 2008 Oct;38(10):1582-9.
47. Strazda G. Modulis: „Elpošanas sistēmas patofizioloģijas izpēte” 2006.
48. Subbarao P MD, MSc, Mandhane PJ, MD PhD, Sears MR MB, ChB. Asthma: epidemiology, etiology and risk factors. *CMAJ.* 2009 Oct 27; 181(9): E181–E190.

49. Telenga ED, Tideman SW, Kerstjens HA, Hacken NH, Timens W, Postma DS, van den Berge M. Obesity in asthma: more neutrophilic inflammation as a possible explanation for a reduced treatment response. *Allergy*. 2012 Aug;67(8):1060-8.
50. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus*. *Diabetes Care*. 2000;23(1s). Medscape. Tiešsaiste: https://www.medscape.com/viewarticle/412642_2
51. The International diabetes federation. The IDF Diabetes Atlas, 8th edition, Latvia Country report 2017. Tiešsaiste: <http://reports.instantatlas.com/report/view/846e76122b5f476fa6ef09471965aedd/LVA>
52. Themeli Y, Ibro M, Dyrmishi L, Klosi J. Prevalence of bronchial asthma in patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocrine Abstracts* (2014) 35 P355.
53. Thomsen SF. Genetics of asthma: an introduction for the clinician. *European Clinical Respiratory Journal* 2015, 2:1, 24643.
54. Weinmayr G, Weiland SK, Bjorksten B, Brunekreef B, Buchele G, Cookson WO, Garcia-Marcos L, Gotua M, Gratzjow C, van Haage M, von Mutjusz E, Riikjarv MA, Rzehak P, Stein RT, Stratchan DP, Tsanakas J, Wickens K, Wong GW; ISAAC Phase Two Study Group. Atopic sensitization and the international variation of asthma symptom prevalence in children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007 Sep 15;176(6):565-74.
55. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med*. 2012 May 4;18(5):716-25.
56. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, Tataranni PA: Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 May;86(5):1930-5.
57. Wood LG, Gibson PG. Adiponectin: the link between obesity and asthma in women? *Am J Respir Crit Care Med*. 2012 Jul 1;186(1):1-2.
58. World health organization, Diabetes 2018. Tiešsaiste: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
59. World Health Organization. Bronchial asthma. Tiešsaiste: <https://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs206/en/>
60. Yun HD, Knoebel E, Fenta Y, Gabriel SE, Leibson CL, Loftus EV Jr, Roger V, Yawn BP, Li B, Juhn YJ. Asthma and proinflammatory conditions: a population-

based retrospective matched cohort study. *Mayo Clin Proc.* 2012 Oct; 87(10):953-60

61. Zheng Y., Ley SH, HU FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nature Reviews Endocrinology* volume 14, pages 88–98 (2018).