

VILNIAUS UNIVERSITETAS

MEDICINOS FAKULTETAS

Biomedicinos mokslų institutas (Farmacijos ir farmakologijos centras)

MAGISTRO BAIGIAMASIS DARBAS

Diabetu sergančių pacientų ligos kontrolė ir indikacijos keisti gydymą

Studentas (-ė): Fausta Vasiliauskytė

5 kursas, 3 grupė

Darbo vadovas: Doc. dr. Lina Zabulienė

(Parašas)

Farmacijos ir farmakologijos centro vadovas: Doc. dr. Kristina Garuolienė

(Parašas)

Biomedicinos mokslų instituto direktorius:

Prof. dr. Algirdas Edvardas Tamošiūnas

(Parašas)

Darbo įteikimo data: 2024 – 05 – 14

Registracijos Nr. _____

Studento elektroninio pašto adresas: fausta.vasiliauskyte@mf.stud.vu.lt

TURINYS

SANTRUMPŲ SĄRAŠAS	4
SANTRAUKA	7
SUMMARY	9
1. LITERATŪROS APŽVALGA	13
1.1 Cukrinis diabetas ir dauginis ligotumas:	13
1.1.1 Cukrinis diabetas ir jo sukeliama žala	13
1.2. Cukrinio diabeto paplitimas pasaulyje ir Lietuvoje	14
1.3. Cukrinio diabeto tipai	14
1.4. Atranka dėl diabeto ir gydymo iniciavimas	16
1.4.1 Ilgalaikė glikemijos kontrolė	17
1.4.2 Glikemijos savikontrolė	18
1.4.3 Svorio kontrolė	19
1.4.4 Lipidų kontrolė	19
1.4.5 AKS kontrolė	22
1.5. Gretutinės ligos ir dauginis ligotumas	24
1.5.1 Sergančiųjų diabetu gretutinės ligos	24
1.5.2 Susijusios ir nesusijusios gretutinės ligos	25
1.5.3 Dauginio ligotumo iššūkiai	26
1.6. Šiuolaikiniai diabeto gydymo (valdymo) metodai	26
1.6.1 Diabeto mokymas	27
1.6.2 Gyvensenos pokyčiai	28
1.6.3 Geriamieji vaistai diabetui gydyti	29
1.6.4 Širdies ir kraujagyslių sistemos iššūkių tyrimai	31
1.6.5 Insulinas	31
1.6.6 Insulino pompos	33
1.7. Diabeto priežiūros ir glikemijos kontrolės iššūkiai	34
1.7.1 Glikemijos kontrolę nulemiantys veiksniai	34
1.7.2 Gydymo režimo laikymasis ir nesilaikymas	34
1.7.3 Gydytojų požiūris	35
1.7.4 Vaistinių vaistų vaidmuo diabeto priežiūroje	36
1.8. Gydymo intensyvinimas ar keitimas	38
1.8.1 Indikacijos keisti gydymą yra:	39
1.8.1.1 Gretutinių ligų progresavimas (ŠKL, ŠN, LIL)	39
1.8.2 Bloga CD kontrolė – didelis HbA1c, aukšta glikemija valgius ar nevalgius	39

1.8.3 Pasikartojančios hipoglikemijos ir hipoglikemijos rizikos veiksniai	40
1.8.4 Svorio augimas, vartojant vaistus	40
1.8.5 Nepakankamas atsakas į gydymą	41
1.8.6 Nepageidaujami reiškiniai/Nepageidaujamas poveikis	41
1.8.7 Paciento pasirinkimas ir gyvenmena	42
1.8.8 Ūmios būklės	42
2. TYRIMO METODIKA.....	43
2.1 Tyrimo dizainas ir metodai	43
2.2 Tyrimo eigos aprašymas.....	43
2.3 Statistinė analizė	43
2.4 Etikos klausimai	43
3. TYRIMO REZULTATAI	45
3.1 Bendra tiriamųjų asmenų charakteristika	45
3.2 Sergančiųjų cukriniu diabetu dažnis	46
3.3 Diabeto kontrolė	46
3.4 Sergančiųjų cukriniu diabetu gretutinių ligų dažnis.....	51
3.5 Diabeto gydymas.....	52
3.6 Diabeto gydymo schemų dažnis	56
3.7 Gydymo keitimas.....	57
3.8 Gydymo keitimo priežastys	64
4. REZULTATŲ APTARIMAS.....	66
5. IŠVADOS.....	71
6. REKOMENDACIJOS.....	72
7. LITERATŪROS ŠALTINIAI.....	73

SANTRUMPŲ SĄRAŠAS

1TCD – 1 tipo cukrinis diabetas

2TCD – 2 tipo cukrinis diabetas

AACE – Amerikos klinikinių endokrinologų asociacijos (angl. – *American Association of Clinical Endocrinologists*)

ACC – Amerikos kardiologijos koledžas (angl. – *American College of Cardiology*)

ACE – Amerikos endokrinologų kolegijos (angl. – *American College of Endocrinologists*)

ADA – Amerikos diabeto asociacija (angl. – *American Diabetes Association*)

CVOT – poveikio širdies ir kraujagyslių sistemai išeičių tyrimai (angl. – *cardiovascular outcomes trials*).

aGFG – apskaičiuotas glomerulų filtracijos greitis

AHA – Amerikos širdies asociacija (angl. – *American Heart Association*)

AKS – arterinis kraujospūdis

ASŠKL – aterosklerotinė širdies ir kraujagyslių liga (angl. – *Atherosclerotic Cardiovascular Disease, ASCVD*)

CD – cukrinis diabetas

DSMES – diabeto savikontrolės mokymas ir parama (angl. – *diabetes self-management education and support*)

EASD – Europos diabeto tyrimų asociacija (angl. – *European Association for the Study of Diabetes*)

EKD KL PG – Europos Kardiologų Draugijos Kardiovaskulinių Ligų Prevencijos gairės (angl. – *European Society of Cardiology Guidelines for the Prevention of Cardiovascular Disease*)

ESC – Europos kardiologų draugija (angl. – *European Society of Cardiology*)

ESH – Europos hipertenzijos draugija (angl. – *European Society of Hypertension*) GAD65 – Glutamo rūgšties dekarboksilazės 65 kilodaltonų izoforma (angl. – *The glutamic acid decarboxylase 65-kilodalton isoform*)

GKKS – gliukozės kiekio kraujyje stebėjimas;

GLP-1 A – į gliukagoną panašaus peptido-1 analogai

GV – glikemijos variabilumas

HbA1c – Glikozilintas hemoglobinas

hsCRP – didelio jautrumo C reaktyvusis baltymas,

IA-2 ir IA-2 β – 2 salelių antigenas (angl. – *Islet Antigen 2 and Islet Antigen 2 β*)

JAV – Jungtinės Amerikos Valstijos

JNC – Jungtinis nacionalinis komitetas (angl. – *Joint National Committee*)

KDA – Korėjos diabeto asociacija (angl. – *Korean Diabetes Association*)

KMI – kūno masės indeksas

KSH – Korėjos hipertenzijos draugija (angl. – *Korean Society of Hypertension*)

LIL – lėtinė inkstų liga

Lp(a) – lipoproteinas(a)

LTR – laikas tikslinėse ribose (angl. – *Time in range, TIR*)

m. – metai

MACE – pagrindiniai nepageidaujami širdies ir kraujagyslių sistemos įvykiai (angl. – *major adverse cardiovascular events*)

MTL – mažo tankio lipoproteinai

MTL-ch – mažo tankio lipoproteinų cholesterolemija

NICE – Nacionalinis sveikatos ir priežiūros kompetencijos institutas (angl. – *National Institute for Health and Care Excellence*)

PAH – pirminė arterinė hipertenzija

PI – pasikliautinis intervalas

proc. – procentai

PSDL/Pola – Lenkijos laboratorinės diagnostikos draugija (angl. – *Polish Society of Laboratory Diagnostics, PSDL*)/ Lenkijos lipidų asociacija (angl. – *Polish Lipid Association, PoLA*)

UACR – šlapimo albumino ir kreatinino santykis (angl. – *urine albumin to creatinine ratio*)

SCORE – Sisteminės koronarinės rizikos vertinimas (angl. – *Systemic Coronary Risk Estimation*)

SCORE2 – Sisteminės koronarinės rizikos vertinimas 2 (angl. – *Systemic Coronary Risk Estimation*)

SCORE2-OP – Sisteminis koronarinės rizikos įvertinimas 2 - vyresnio amžiaus asmenims (angl. – Systematic Coronary Risk Estimation 2-Older Persons)

SGLT-2i – natrio gliukozės pernešėjų 2 inhibitoriai

ŠKL – širdies ir kraujagyslių ligos

ŠKS – širdies ir kraujagyslių sistema

ŠNpEF – širdies nepakankamumu su išsaugota išstūmimo frakcija

ŠSD – širdies susitraukimų dažnis

ZnT8 – Antikūnai prieš cinko transporterį 8

ŽIV/AIDS – Žmogaus imunodeficito virusas/Įgyto imunodeficito sindromas

TDF – tarptautinė diabeto federacija

SANTRAUKA

Įvadas. Cukrinis diabetas (CD) yra lėtinė daugialypė liga, todėl jos valdymui reikia individualizuotos priežiūros, siekiant tinkamai ir savalaikiai valdyti ligą ir išvengti komplikacijų.

Tyrimo tikslas: Nustatyti indikacijas keisti sergančiųjų diabetu gydymą.

Tyrimo uždaviniai: 1. Nustatyti sergančiųjų diabetu ligos kontrolės ypatumus. Nustatyti indikacijas keisti sergančiųjų diabetu gydymą.

2. Įvertinti gretutinių širdies ir kraujagyslių ligų ir lėtinės inkstų ligos dažnį sergantiems cukriniu diabetu asmenims. 3. Nustatyti kokios dažniausios priežastys nulemia gydymo keitimą.

Tyrimo metodika. Vykdytas prospektyvinis stebimasis tyrimas, kurio metu nagrinėti pacientų, dalyvaujančių biomedicininiam tyrimo „Diabetu sergančių pacientų, turinčių dauginį ligotumą, į pacientą orientuotos pagalbos, įsitraukimo į gydymą ir ligos kontrolės sąsajos“ demografiniai, ligos kontrolės ir vartotų vaistinių preparatų duomenys. Statistinėms hipotezėms tikrinti buvo pasirinktas $\alpha=0,05$ reikšmingumo lygmuo.

Tyrimo rezultatai. Buvo analizuoti 187 pacientų duomenys, 56,1 proc. tyrimo dalyvių buvo moterys. Pacientų amžiaus vidurkis buvo $58,7 \pm 10,7$ m. Moterys buvo reikšmingai 3,57 m. vyresnės nei vyrai ($p=0,0284$), 58,3 proc. tiriamųjų buvo 50–65 m. amžiaus: 56,1 proc. vyrų, ir 60 proc. – moterų ($p=0,8$). 170 pacientų (90,9 proc.) sirgo antrojo tipo cukriniu diabetu (2TCD). Vidutinė diabeto trukmė buvo $10,56 \pm 8,13$ m. CD kontrolei įvertinti buvo matuoti HbA1c, KMI rodikliai. 58 proc. pacientų diabeto kontrolė buvo tikslinėse ribose. Vidutinė pacientų HbA1c reikšmė – $6,98 \pm 1,23$ proc. Nustatyta, kad HbA1c ir amžių siejo silpnas atvirkštinis ryšys ($r=-0,251$, $p<0,01$), HbA1c ir diabeto trukmę siejo silpnas tiesioginis ryšys ($r=0,293$, $p<0,01$). Vidutinis tiriamųjų kūno masės indeksas (KMI) buvo $32,4 \pm 6,3$ kg/m², 64,2 proc. tyrimo dalyvių buvo nutukę ($p<0,001$). 133 (71,1 proc.) tyrimo dalyviai turėjo nuo 1 iki 3 mikrokraujagyslinių diabeto komplikacijų. 53 (28,3 proc.) pacientai persirgo širdies ir kraujagyslių ligomis (ŠKL) ir (ar) turėjo jos rizikos veiksnių ir (ar) lėtinę inkstų ligą (LIL): 18 (9,6 proc.) tyrimo dalyvių persirgo miokardo infarktu ir (ar) insultu, 43 (23 proc.) buvo 55 m. ar vyresni ir turėjo ŠKL rizikos veiksnių, 3 (1,6 proc.) sirgo širdies nepakankamumu, 14 (7,5 proc.) tyrimo dalyvių turėjo 3–5 stadijos LIL. Dažniausios priežastys keisti diabeto gydymą buvo 36 (19,3 proc.) pacientams persirgta ŠKL ir (ar) šių ligų rizikos veiksniai ir (ar) LIL, 31 (16,6 proc.) pacientui bloga diabeto kontrolė, arba 21 (11,2 proc.) pacientui abiejų šių priežasčių derinys. 4 pacientams gydymas keistas dėl pasireiškiančių hipoglikemijų, 2 dėl nepageidaujamų reiškinių.

Išvados. Daugiau nei pusės pacientų HbA1c pirmojo apsilankymo metu buvo tikslinėse ribose. Daugiau nei ketvirtadalis pacientų turėjo ŠKL ir (ar) šių ligų rizikos veiksnių ir (ar) LIL. Dažniausios

priežastys keisti diabeto gydymą šioje tiriamųjų imtyje buvo persirgta ŠKL ir (ar) šių ligų rizikos veiksniai ir (ar) LIL, bei bloga diabeto kontrolė, arba abiejų priežasčių derinys.

SUMMARY

Title. Disease Control and Indications to Change Treatment in Patients with Diabetes

Introduction. Diabetes mellitus (DM) is a chronic, multifactorial disease that requires personalised care to manage the disease in a timely and appropriate manner and to prevent complications.

The aim. To identify indications for changes in the treatment of patients with diabetes

Objectives. 1. To determine the characteristics of disease control in patients with diabetes. 2. To assess the incidence of comorbid cardiovascular disease and chronic kidney disease in people with diabetes. 3. Identify the most common reasons for treatment switching.

Methodology. A prospective observational study was conducted to examine demographic, disease control and medication use data of patients participating in the biomedical study "Associations between patient-centred care, treatment engagement and disease control in patients with diabetes with multimorbidity". The significance level chosen for testing statistical hypotheses was $p=0,05$.

Results. Data from 187 patients were analysed, 56.1% of the participants were women. The average age of the patients was 58.7 ± 10.7 years. Women were significantly 3.57 years older than men ($p=0.0284$), 58.3% of the subjects were aged 50-65 years: 56.1% were men and 60% were women ($p=0.8$). 170 patients (90.9%) had type 2 diabetes mellitus (T2DM). The mean duration of diabetes was 10.56 ± 8.13 years. HbA1c and BMI were measured to assess DM control. In 58% of the patients, diabetes control was within target limits. The mean HbA1c value was $6.98\pm 1.23\%$. There was a weak inverse relationship between HbA1c and age ($r=-0.251$, $p<0.01$), and a weak direct relationship between HbA1c and duration of diabetes ($r=0.293$, $p<0.01$). The mean body mass index (BMI) of the subjects was 32.4 ± 6.3 kg/m², 64.2% of the subjects were obese ($p<0.001$). 133 (71.1%) subjects had 1 to 3 microvascular complications of diabetes. 53 (28.3%) had a history of cardiovascular disease (CVD) and/or risk factors for CVD and/or chronic kidney disease (CKD): 18 (9.6%) had a history of myocardial infarction and/or stroke, 43 (23%) were aged 55 or older and had risk factors for CVD, 3 (1.6%) had a history of heart failure, 14 (7.5%) had a history of diabetes mellitus and 3 (2.6%) had a history of stroke. The most common reasons for changing diabetes treatment in this sample were a history of CVD and/or risk factors for CVD and/or CVD in 36 (19.3%) patients, poor diabetes control in 31 (16.6%) patients, or a combination of the two in 21 (11.2%) patients. In 4 patients, treatment was altered due to hypoglycaemia and in 2 patients due to adverse events.

Conclusions. More than half of the patients had an HbA1c within the target range at their first visit. More than a quarter of patients had CKD and/or risk factors for these diseases and/or CVD. The most common reasons for changing diabetes treatment in this sample were a history of CKD and/or risk factors for these diseases and/or CVD and poor diabetes control, or a combination of both.

IVADAS

Cukrinis diabetas (CD) yra lėtinė liga, kuri paveikia vieną iš dešimties žmonių visame pasaulyje ir yra viena iš didžiausių mūsų laikų visuomenės sveikatos problemų – tai blogina sergančiųjų CD gyvenimo kokybę ir veikia sveikatos priežiūros sistemą. 2011 m. ir 2014 m. po Jungtinių Tautų susitikimo, skirto CD ir lėtinių neinfekcinių ligų problemai spręsti, visos vyriausybės įsipareigojo iki 2025 m. parengti nacionalinius tikslus ir veiksmų planus, skirtus sumažinti šių prioritetinių ligų rizikos veiksniams ir daugelis šalių tokius tikslus jau nustatė ir jų įgyvendinimo pažanga peržiūrima tam tikru reguliarumu [1].

Tarptautinės diabeto federacijos duomenimis 2021 m. 536,6 mln. žmonių sirgo CD, ir prognozuojama, kad 2045 m. sergančiųjų skaičius pasieks apie 783,7 mln. [2]. CD paplitimas skirtinguose regionuose varijuoja. Artimųjų Rytų ir Šiaurės Afrikos regione apie 10,9 proc. suaugusiųjų serga CD, tuo tarpu Vakarų Ramiojo vandenyno regione yra šalių, kuriose CD yra diagnozuotas apie 37,5 proc. suaugusiųjų gyventojų [3].

Cukriniu diabetu sergančių pacientų skaičius auga, o liga ir jos komplikacijos siejamos su didelėmis sveikatos priežiūros išlaidomis. Pavyzdžiui, Jungtinėse Amerikos Valstijose (JAV) išlaidos CD priežiūrai nuolat didėja: 2007 m. jos siekė 116 mlrd. dolerių, 2012 m. 176 mlrd. dolerių, o 2017 m. – jau 237 mlrd. dolerių. JAV CD priežiūrai skiriama apie 1 iš 4 sveikatos priežiūrai išleistų dolerių ir tai sudaro vidutiniškai 16752 dolerius per metus [4].

Cukrinis diabetas yra daugialypė liga, todėl jos valdymui reikia nuolatinio budrumo, individualizuotos priežiūros ir veiksmingų inovatyvių strategijų, siekiant tinkamai ir savalaikiai valdyti ligą ir išvengti komplikacijų [5]. Pagrindinis diabeto gydymo tikslas – optimali gliukozės kiekio kraujyje kontrolė, nes hiperglikemija gali sukelti ūmias ir lėtines komplikacijas, pažeidžiančias akis, inkstus, nervus bei širdies ir kraujagyslių sistemą, todėl vystosi diabetinė retinopatija, polineuropatija, nefropatija ir inkstų funkcijos sutrikimas (lėtinė inkstų liga) bei makronagiopatija, lemianti miokardo infarktą, insultą ar periferinę arterijų ligą [6]. Komplikacijos būdingos tiek sergantiems 1 tipo CD (1TCD), tiek ir 2 tipo CD (2TCD) ir lemia didelį pacientų sergamumą bei mirtingumą [7]. Sistemine 33 tyrimų, vertinusių komplikacijų dažnį naujai nustatčius 2 tipo CD (iki 6 mėn. po ligos nustatymo) analizė, parodė, kad vidutiniškai 12 proc. tiriamųjų sirgo retinopatija, 15 proc. – nefropatija, 16 proc. – neuropatija. Makrokraujagyslinės komplikacijos ligos pradžioje pasireiškė rečiau – 10 proc. nustatyta koronarinė širdies liga, 6 proc. – periferinė arterijų liga, 2 proc. – sirgo insultu [8]. Širdies ir kraujagyslių ligos yra dažniausia sergančiųjų CD hospitalizacijų priežastis [9]. Dėl glikemijos svyravimų gali kilti ūmios pavojingos gyvybei komplikacijos, tokios

kaip diabetinė ketoacidozė ir hiperosmoliarinė hiperglikeminė būklė bei hipoglikemija [10, 11]. CD siejama ir padidėjusia rizika susirgti kitomis ligomis, įskaitant Alzheimerio ligą, vėžį, kepenų nepakankamumą, depresiją ir klausos praradimą, [12]. Dėl lėtinės ligos pobūdžio ir didelės komplikacijų grėsmės, CD sergantys pacientai savo būklę turi valdyti nuolat, visą gyvenimą – t. y. keisti gyvenimo būdą, reguliariai stebėti gliukozės kiekį kraujyje ir laikytis paskirto gydymo režimo [13].

Siekiant išvengti galimų diabeto komplikacijų ypač svarbūs yra savalaikė ir optimali ligos kontrolė ir tinkamas gydymas, tačiau pasiekti ir palaikyti gerą glikemijos kontrolę visiems pacientams tebėra didelis iššūkis [14]. CD kontrolė apima glikemijos, lipidų, AKS, svorio, psichinės sveikatos valdymą ir savikontrolę. Glikemijos savikontrolės rodikliai vertinami atliekant momentinius gliukozės kiekio matavimus ar taikant nuolatinės glikemijos stebėsenos sistemos jutikliais, o 3 mėn. laikotarpio glikemijos kontrolei įvertinti atliekamas glikozilinto hemoglobino A1c (HbA1c) tyrimas, kuris laikomas auksiniu ilgalaikės diabeto kontrolės standartu [15]. Sveiko žmogaus HbA1c reikšmė dažniausiai yra mažesnė nei 5,7proc. Jei HbA1c reikšmė nuo 5,7 proc. iki 6,4proc., tikėtina esant angliavandenių apykaitos sutrikimą (tarpinę hiperglikemiją). Pagal Amerikos diabeto asociacijos (ADA) ir kai kurių kitų šalių CD diagnostikos ir priežiūros gaires CD gali būti nustatomas, jei HbA1c reikšmė yra 6,5 proc. arba didesnė [16].

Pagal Amerikos diabeto asociacijos 2024 m. gaires 2 tipo CD gydymą tikslinga parinkti atsižvelgiant į tikėtiną veiksmingumą, poveikį kūno svoriui, širdies ir kraujagyslių sistemai, inkstų funkcijai, galimą nepageidaujama poveikį, išlaidas, taip pat į tam tikrus individualius veiksnius, pavyzdžiui, paciento poreikį ir lūkesčius [17]. Jei sergantis CD serga širdies ir kraujagyslių ligomis, lėtinėmis inkstų ligomis ir širdies nepakankamumu, gydymui skiriami šių ligų riziką mažinantys vaistai, jei šių ligų nėra, gydant CD tikslinga siekti individualaus HbA1c rodiklio, kuris priklauso nuo įvairių veiksnių (diabeto tipo, ligos trukmės, komplikacijų, gretutinių ligų, hipoglikemijos rizikos ir kitų veiksnių) [18]. Siekiant valdyti glikemijos svyravimus sergančiam CD kiekviename ligos etape labai svarbus yra diabeto mokymas, įgalinantis pacientą rūpintis savo sveikata, keisti gyvenimą ir laikytis gydymo režimo. Pritaikyta dieta, svorio mažinimas (jei pacientas turi antsvorio ar yra nutukęs) ir fizinis aktyvumas gerina insulino sekreciją ir jautrumą insulinui – mažina gliukozės gamybą ir gerina jos įsisavinimą raumenyse. Nustatyta, kad Viduržemio dieta ar Hipertenziją stabdanti dieta (angl. – *Dietary Approaches to Stop Hypertension*) mažina sergamumą 2TCD ir koronarine širdies liga, o gyvensenos pokyčiai mažina paciento tikimybę susirgti nefropatija, retinopatija ir neuropatija. Be to, atsisakius tabako, vienas iš pagrindinių gyvenimo būdo keitimų, sumažėja širdies ir kraujagyslių ligų bei lėtinių plaučių ligų rizika ir pagerėja bendra gyvenimo kokybė. [19]. Sprendžiant dėl poreikio keisti ar intensyvinti CD gydymą, svarbu kruopščiai įvertinti

pacientų sveikatos būklę ir laboratorinius tyrimus, suprasti patogenetinio gydymo principus ir vaistų kompensacijos galimybes [20,21].

Optimaliai CD kontrolei pasiekti sergančiam pacientui svarbu sudaryti veiksmingą ir saugų individualų gydymo ir priežiūros planą, priklausomai nuo gretutinių ligų ir siektino individualaus tikslinio HbA1c [22]. Todėl šiuo metu neabejojama, kad siekiant pagerinti pacientų sveikatos būklę ir apsaugoti nuo komplikacijų raidos, būtina nuolat stebėti ligos kontrolę, įgalinti pacientus rūpintis savo sveikata ir tikslingai planuoti gydymo pokyčius [23].

Tikslas. Nustatyti indikacijas keisti sergančiųjų diabetu gydymą

Uždaviniai.

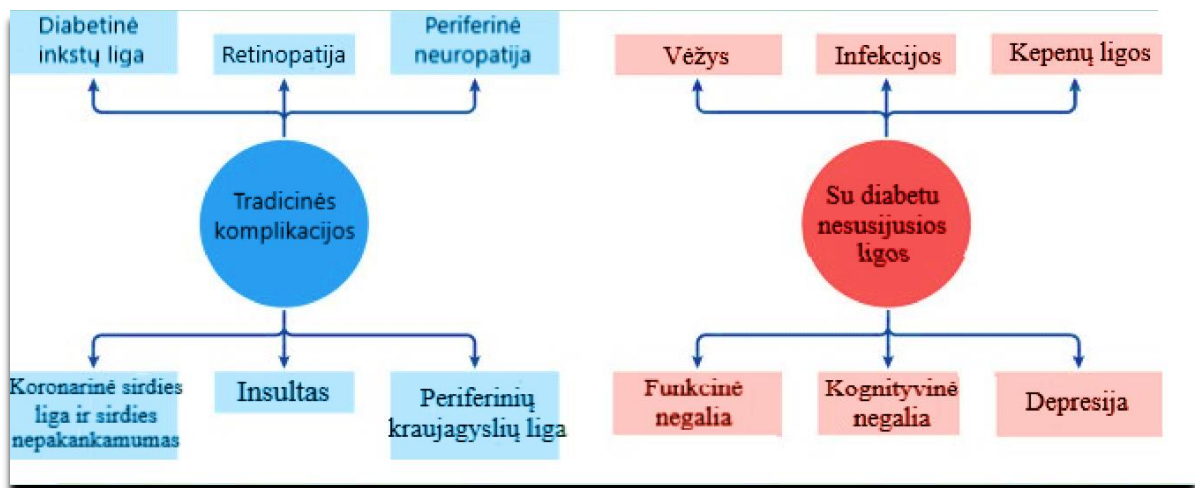
1. Nustatyti sergančiųjų diabetu ligos kontrolės ypatumus.
2. Įvertinti gretutinių širdies ir kraujagyslių ligų ir lėtinės inkstų ligos dažnį sergantiems cukriniu diabetu asmenims.
3. Nustatyti kokios dažniausios priežastys nulemia gydymo keitimą.

1. LITERATŪROS APŽVALGA

1.1 Cukrinis diabetas ir dauginis ligotumas:

1.1.1 Cukrinis diabetas ir jo sukeliama žala

Cukrinis diabetas (CD) yra lėtinė neinfekcinė medžiagų apykaitos liga, kuriai būdinga hiperglikemija. Diabetas vystosi dėl insulino sekrecijos sutrikimo, atsparumo insulinui arba abiejų pažeidimų. Dėl lėtinės hiperglikemijos diabeto metu sutrinka angliavandenių, riebalų ir baltymų apykaita ir ilgainiui pažeidžiami įvairūs organai, ypač nervai ir kraujagyslės [24]. CD sukeltos komplikacijos skirstomos į tradicines komplikacijas ir netradicines komplikacijas – gretutines su CD nesusijusias ligas, kurios dažnai lydi ligą. Tradicinės diabeto komplikacijos – būna aterosklerozės sukeltos makrokraujagyslinės (galvos kraujagyslių liga ir insultas, koronarinė širdies liga ir miokardo infarktas, periferinė arterijų liga) komplikacijos ir mikrokraujagyslinės komplikacijos (diabetinė neuropatija, diabetinė retinopatija, diabetinė nefropatija) (1 pav.). Moksliniai tyrimai rodo, kad cukrinis diabetas glaudžiai susijęs ir su kitų gretutinių ligų – vėžio, infekcijų, kepenų ligų, depresijos, funkcinės ir kognityvinės negalios ir afektinių sutrikimų raida (1 pav.). [25].



1 paveikslas. Tradicinės diabeto komplikacijos ir gretutinės su diabetu nesusijusios ligos [25]

Dėl nepakankamai efektyvaus gydymo, ūmių ligų ar kitų priežasčių gali pasireikšti ūmios potencialiai gyvybei pavojingos diabeto komplikacijos – tai diabetinė ketoacidozė, hiperglikeminė hiperosmoliarinė būklė, laktatinė acidozė ir hipoglikemija. Diabetinė ketoacidozė ir sunki hipoglikemija dažniau pasitaiko sergant 1TCD, o hiperglikeminė hiperosmoliarinė būklė be ketoacidozės dažniau siejama su 2TCD. JAV atlikto SEARCH for Diabetes in Youth tyrimo duomenimis, 29 proc. jaunesnių nei 20 metų amžiaus pacientų, sergančių 1TCD, ir 5,7–10 proc. jaunų asmenų sergančių 2TCD, diagnozės nustatymo metu pasireiškė diabetinė ketoacidozė [26].

1.2. Cukrinio diabeto paplitimas pasaulyje ir Lietuvoje

2 tipo diabetas (2TCD) yra viena iš labiausiai paplitusių ligų visame pasaulyje. Apskaičiuota, kad 2021 m. 536,6 milijonų arba apie 10 proc. pasaulio gyventojų sirgo 2TCD [27]. Tarptautinės diabeto federacijos (TDF) duomenimis 2030 metais diabetu sergančių žmonių skaičius išaugs iki 642,8 milijonų, o 2045 m. – iki 783,7 mln. [27]. Sergamumas 2TCD priklauso nuo geografinės vietovės ir socialinio ekonominio regiono išsivystymo. Išsivysčiusiose regionuose, pavyzdžiui, Vakarų Europoje, sergamumo CD rodikliai yra gerokai didesni nei kituose regionuose ir, nepaisant prevencinių visuomenės sveikatos priemonių, sergamumas toliau didėja [28].

TDF 2021 m. duomenimis daugiausia 20–79 metų amžiaus suaugusiųjų, sergančių CD, buvo Kinijoje, Indijoje ir Pakistane. Numatoma, kad toks didelis sergamumas jose išliks ir 2045 m. Kita vertus, šalyse, kuriose diabetu sergančių žmonių skaičius yra didžiausias, nebūtinai yra ir didžiausias paplitimas [27]. TDF duomenimis, Lietuvoje, kurioje gyvena apie 3 mln. gyventojų, suaugusių 20–79 m. amžiaus asmenų sergamumas CD 2021 m. tikėtina siekė 9,5 proc. gyventojų [27]. Higienos Instituto duomenimis Lietuvoje 2022 m. cukriniu diabetu (CD) sirgo 154 681 asmuo, t. y. vienas iš 20 vyrų ir 1 iš 17 moterų. Sergančiųjų skaičius 2014–2022 m. palaipsniui didėjo: vaikų, sergančių CD, skaičius padidėjo 34 proc., suaugusiųjų – 28,8 proc. Daugiausiai vyrų 1 tipo CD 2022 m. sirgo 40–44 m. amžiaus grupėje (5/1000 vyrų), moterų – 15–19 m. amžiaus grupėje (4/1000 moterų) [29].

1.3 Cukrinio diabeto tipai

Cukrinis diabetas klasifikuojamas į 1 tipo ir 2 tipo cukrinį diabetą, kitą diabeto tipą ir gestacinį (arba nėščiųjų) diabetą. Kitiems diabeto tipams priskiriami monogeninis diabetas (pvz., naujagimių

diabetas ar jaunų žmonių diabetas), egzokrininės kasos ligų sukeltas diabetas (pvz., cistinė fibrozė ir pankreatitas) ir vaistų ar cheminių medžiagų sukeltas diabetas (pvz., vartojant gliukokortikoidus, gydant žmogaus imunodeficito viruso ligą (ŽIV) ar įgytą imunodeficito sindromą (AIDS) arba vartojant imunosupresinį gydymą po organų transplantacijos). Gestacinis (arba nėščiųjų) diabetas – tai prasidėjęs ar pirmą kartą bet kuriuo nėštumo laikotarpiu nustatytas gliukozės apykaitos sutrikimas (gliukozės kiekio kraujyje padidėjimas) [18].

1 tipo cukriniu diabetu (1TCD) serga 5–10 proc. sergančiųjų CD, juo dažniausiai susergama vaikystėje ir paauglystėje, tačiau gali pasireikšti bet kuriame amžiuje, net ir sulaukus 80–90 m. 1TCD susergama dėl autoimuninio kasos β ląstelių sunaikinimo. Tokių pacientų serume galima aptikti β -ląstelių imuninio sunaikinimo žymenų autoantikūnų – t. y. kasos β -ląstelių autoantikūnų, autoantikūnų prieš insuliną, autoantikūnų prieš glutamo rūgšties dekarboksilazę (GAD65) ir cinko transporterį 8 (ZnT8) bei autoantikūnų prieš tirozino fosfatazes 2 baltymus (IA-2 ir IA-2 β) [17]. 85–90 proc. asmenų, kurie susirgus turi padidėjusį gliukozės kiekį nevalgius, dažnai turi bent vieną iš šių autoantikūnų. Sergant 1TCD, β -ląstelių nykimo greitis yra įvairus: kai kuriems asmenims (daugiausia kūdikiams ir vaikams) jis labai greitas, o kitiems (daugiau suaugusiems) lėtesnis [30]. Kai kuriems susirgusiems 1TCD, ypač vaikams ir paaugliams, pirmasis ligos pasireiškimas yra ketoacidozė. Kiti turi nedidelę hiperglikemiją nevalgius, kuri, esant infekcijai ar kitam stresui, gali greitai pereiti į sunkią hiperglikemiją ir (arba) ketoacidozę [31]. Diabeto gydymo gairės rekomenduoja 1TCD gydyti intensyvia insulino terapija – t. y. valgio (arba greito veikimo) insulino analogų ir bazinio insulino injekcijomis arba nuolatine poodine insulino infuzija. Siekiant, kad sumažėtų hipoglikemijos rizika, sergantieji 1TCD turėtų būti mokomi, kaip suderinti insulino dozę valgymo metu su suvartojamų angliavandenių, riebalų ir baltymų kiekiu bei numatomu fiziniu aktyvumu [18; 32]. Griežta glikemijos kontrolė, taikant intensyvią insulino terapiją, gali užkirsti kelią arba atitolinti mikrokraujagyslinių komplikacijų progresavimą ir sumažinti riziką susirgti makrokraujagyslinėmis komplikacijomis ir bendrąjį mirtingumą [33].

2 tipo cukrinis diabetas (2TCD) dažnai pasireiškia vyresniems nei 45 m. amžiaus asmenims. Vis dėlto dėl didėjančio nutukimo, fizinio pasyvumo ir daug energijos turinčios mitybos jis vis dažniau pasireiškia vaikams, paaugliams ir jaunesniems suaugusiems. 2TCD serga apie 90–95 proc. sergančiųjų CD. Jis vystosi dėl atsparumo insulinui ir (ar) santykinio insulino trūkumo. Apie 80–90 proc. sergančių 2TCD, yra nutukę, o pats nutukimas didina atsparumą insulinui [34]. Be to, sergantiems 2TCD ir turintiems normalų svorį ar antsvorį, yra būdingas pilvinis nutukimas [35]. 2TCD paprastai pasireiškia šiais simptomais: dažnas ir gausus šlapinimasis (poliurija), ypač vakare ir naktį (nikturija), troškulys (polidipsija), padidėjęs apetitas ir stiprus alkis (polifagija), svorio

kritimas, silpnumas ir (arba) nuovargis, interesų sumažėjimas ir koncentracijos stoka, vėmimas ir skrandžio skausmas, neryškus matymas, dažnos infekcijos ir uždegimai, lėtai gyjančios žaizdos ir galūnių dilgčiojimas [18; 36]. Ilgalaikiam veiksmingam 2TCD valdymui yra svarbūs pokyčiai susiję ir su pacientų gyvenimo būdo (fizinio aktyvumo, mitybos, streso valdymo, miego režimo) pakeitimu ir savalaikiu bei tinkamu gydymu vaistais [37].

1.4 Atranka dėl diabeto ir gydymo iniciavimas

Amerikos diabeto asociacija (ADA) kasmet sausio mėnesį paskelbia atnaujintus CD medicininės priežiūros standartus (gaires) [32]. Atnaujinant gaires daugiausia dėmesio skiriama į pacientą orientuotai priežiūrai ir individualizuotam diabeto valdymui, pabrėžiant savalaikę atranką dėl diabeto, holistinį sergančiųjų ištyrimą ir visapusišką priežiūrą, taip pat technologijų naudojimą ir CD bei jo sukeltų komplikacijų prevenciją. Vadovaujantis 2024 m. ADA gairėmis, rekomenduojama, atranką dėl gliukozės apykaitos sutrikimų diabeto pradėti nuo 35 metų amžiaus [38]. Ankstesnės gairės rekomendavo atranką dėl diabeto pradėti nuo 45 metų amžiaus. Ši jaunesnių asmenų atranka dėl diabeto galėtų reikšmingai sumažinti nediagnozuotų gliukozės apykaitos sutrikimų ar diabeto atvejų skaičių, o išlaidos nepadidėtų reikšmingai.

Lietuvoje atranka dėl CD, gydymas ir priežiūra vykdoma vadovaujantis Sveikatos apsaugos ministro (SAM) įsakymu Nr. V-159 „Dėl Cukrinio diabeto ir tarpinės hiperglikemijos diagnostikos ir gydymo vaistais, kurių įsigijimo išlaidos apmokamos privalomojo sveikatos draudimo fondo biudžeto lėšomis, tvarkos aprašo patvirtinimo“ (toliau – Diabeto gydymo aprašas). Dokumentas pabrėžia CD išsivystymą lemiančių veiksnių šalinimo, ligos prevencijos ir ankstyvo intensyvaus 2TCD gydymo, CD ilgalaikės ir tęstinės priežiūros svarbą. Atranką dėl diabeto rekomenduojama pradėti esant nemodifikuojamiems ir modifikuojamiems rizikos veiksniams. Nemodifikuojami rizikos veiksniai yra vyresnis nei 45 m. amžius, diabeto atvejai šeimoje, moterims – policistinių kiaušidžių sindromas. Modifikuojami rizikos veiksniai yra antsvoris, mažas fizinis aktyvumas, sutrikusi alkio glikemija arba gliukozės toleravimo sutrikimas, nesveiki mitybos įpročiai ir kita [39].

Daugelis CD gydymo gairių, nustačius ligą, rekomenduoja pacientą iš karto nukreipti diabeto mokymui, aptarti gyvenimo pokyčių svarbą, ir pradėti gydymą metforminu. Metforminas ir naujausiose ADA gairėse išlieka pirmojo pasirinkimo vaistas, vėliau gydymas intensyvinamas individualiai [32; 40]. Lietuvoje pagal Diabeto gydymo aprašą, inicijuojant CD gydymą, kaip pirmojo pasirinkimo vaistas taip pat rekomenduojamas metforminas, vėliau gydymas intensyvinamas,

atsižvelgiant į gretutines širdies ir kraujagyslių ligas, širdies nepakankamumą, lėtinę inkstų ligą ar (ir) glikozilintą hemoglobina A1c (HbA1c) [40].

1.4.1 Ilgalaikė glikemijos kontrolė

Vadovaujantis ADA gairių CD priežiūros skyriaus rekomendacijomis, gydant CD svarbu laikytis visapusiško požiūrio į diabeto komplikacijų mažinimą [32]. CD gydymas turėtų apimti glikemijos, arterinio kraujospūdžio ir lipidų kiekio valdymą bei gydymą vaistais, turinčiais teigiamą poveikį širdies ir kraujagyslių ligoms (ŠKL) ir (arba) ŠKL pasekmėms, širdies nepakankamumui bei lėtinei inkstų ligai [40; 41].

Diabeto gydymo tikslas – gera glikemijos kontrolė nuo ankstyvosios diabeto stadijos ir siekis užkirsti kelią diabetinių komplikacijų atsiradimui ir raidai [42]. Todėl būtina nuolat stebėti pacientų glikemijos kontrolės būklę

Ilgalaikei glikemijos kontrolei nustatyti kaip auksinis standartas yra naudojamas HbA1c rodiklis [43]. Skirtingų šalių ar profesinių organizacijų nurodomi optimalios glikemijos kontrolės pagal HbA1c rodiklį tikslai šiek tiek skiriasi. Pagal Amerikos endokrinologų kolegijos (ACE) gaires tikslinis HbA1c – mažesnis nei 6,5 proc. [44]. Pagal ADA 2024 metų gaires, daugeliui suaugusiųjų, išskyrus nėščiąsias moteris, rekomenduojama tikslinio HbA1c reikšmė yra mažesnė nei 7 proc. (53 mmol/mol), jei nėra reikšmingų hipoglikemijų ir jų rizikos. Mažiau griežti HbA1c tikslai (pvz., mažiau nei 8 proc. (64 mmol/mol) gali būti rekomenduojami pacientams, kurių ribota gyvenimo trukmė arba kai gydymo žala yra didesnė už naudą [45]. Lietuvos Diabeto gydymo aprašas apibrėžia individualizuotą tikslinį HbA1c, priklausomai nuo hipoglikemijos rizikos, esančių diabeto komplikacijų ir gretutinių ligų. Priklausomai nuo paciento būklės kiekvienam pacientui parenkamas individualizuotas tikslinis HbA1c, kuris gali būti 6,5 proc. ir mažesnis, 7 proc. ir mažesnis, 7,5 proc. ir mažesnis arba 8 proc. ir mažesnis [40].

Pastaraisiais metais vis dažniau vertinamas glikemijos variabilumas (GV), kuris rodo gliukozės kiekio kraujyje ar kitų susijusių gliukozės homoeostazės parametrų svyravimus per tam tikrą laiko tarpą (t. y. per dieną, skirtingomis savaitės dienomis ar ilgesnį laiką). Nors HbA1c tradiciškai laikomas auksiniu glikemijos kontrolės vertinimo standartu, GV klinikinėje praktikoje taip pat yra reikšmingas glikemijos kontrolės rodiklis [46]. Vis daugiau mokslinių tyrimų rodo, kad glikemijos variabilumas siejasi su diabeto komplikacijomis, o valdant jį tam tikrose ribose galima sumažinti komplikacijų atsiradimą ir raidą [47].

1.4.2 Glikemijos savikontrolė

Glikemijos savikontrolė gali būti atliekama vienkartinai matuojant gliukozės kiekį kapiliariniame kraujyje (paimtame iš piršto) gliukometru. Toks gliukozės matavimas turi tam tikrų trūkumų: 1) priklauso nuo kraujo paėmimo laiko ir negali užfiksuoti naktinės ir besimptomės hipoglikemijos; 2) negalima numatyti gresiančios hipoglikemijos, nes vienkartinis rodmuo nesuteikia informacijos apie gliukozės kitimo kryptį; 3) šis metodas yra jautrus vartotojo klaidoms, pavyzdžiui, nešvariems pirštams. Šių trūkumų galima išvengti naudojant nuolatinės gliukozės kiekio stebėsenos sistemos jutiklius [48].

Vadovaujantis ADA 2024 m. gairėmis savikontrolės būdu nustatomas gliukozės kiekis kapiliariniame kraujyje nevalgius turėtų svyruoti nuo 4,4 iki 7,2 mmol/l, o didžiausia reikšmė po 1–2 val. nuo valgio pradžios turėtų būti mažesnė nei 10 mmol/l [44]. Lietuvos Diabeto gydymo aprašas nurodo, kad sergančiųjų 1TCD arba 2TCD, savikontrolės būdu nustatomo gliukozės kiekio kapiliariniame kraujyje rodiklių siektinos reikšmės prieš valgį turėtų būti 4,4–7,0 mmol/l (gali būti kitas gydytojo nustatytas rodiklis, pagal individualų HbA1c), o po valgio (2 val. nuo valgio pradžios) 4,4–8,5 mmol/l [45]. Pagal Diabeto gydymo aprašą, jei pacientas gydomas daugybinėmis poodinėmis insulino injekcijomis arba insulino pompa, glikemiją rekomenduojama matuoti bent 3 kartus per dieną, įtraukiant matavimus prieš valgį ir po jo, prieš miegą, prieš didesnę fizinę aktyvumą, prieš vairuojant, kai įtariama hipoglikemija, po hipoglikemijos gydymo kas 15 min., kol bus pasiekta normoglikemija. Sergantiesiems 2TCD ir besigydantiems insuliniu vieną kartą per dieną kartu su geriamaisiais vaistais CD gydyti rekomenduojamas gliukozės kiekio matavimas kartą per dieną kintamu laiku [46].

Kita glikemijos savikontrolės priemonė yra nuolatinės glikemijos stebėsenos poodinė sistema, jutikliais matuojanti elektrinį signalą tarpląsteliniam skystyje kas 5 min., t. y. 288 rodmenys per parą. Tiek asmeniniam naudojimui (realaus laiko versija), tiek sveikatos priežiūros specialistui pateikiami stebimi glikemijos rodikliai atspindi glikemijos pokyčius per parą ir yra labai naudingi nustatant konkrečius naktinės ar besimptomės hipoglikemijos ir hiperglikemijos epizodus ar laiką, kai būtų galima koreguoti paciento gydymą. Šie prietaisai leidžia apžvelgti glikemijos svyravimus per 24 val. ir yra daug tikslesni palyginti su momentiniais gliukozės kiekio kraujyje savikontrolės prietaisais [49]. Vadovaujantis ADA 2024 m. gairėmis jei glikemijos savikontrolėi naudojami nuolatinės glikemijos stebėsenos sistemos jutikliai, daugeliui suaugusiųjų, išskyrus nėščiąsias, rekomenduojamas laikas tikslinėse ribose (LTR) (angl. – *Time in range, TIR*), kai glikemija svyruoja

nuo 3,9 iki 10.0 mmol/l yra daugiau nei 70 proc. LTR, kai glikemija svyruoja nuo 3,0 iki 3,9 mmol/l turėti būti trumpesnis nei 4 proc. paros laiko, o LTR, kai glikemija mažesnė nei 3,0 mmol/l turėti būti trumpesnis nei 1 proc. Tikslai turėtų būti individualizuoti, atsižvelgiant į CD trukmę, amžių ir tikėtiną gyvenimo trukmę, gretutines ligas, žinomas širdies ir kraujagyslių ligas ar išplitusias mikrokraujagyslines komplikacijas, hipoglikemijos nesuvokimą ir individualias paciento aplinkybes. [44].

1.4.3 Svorio kontrolė

Asmens svorį lemia sudėtingi fiziologiniai, psichologiniai ir aplinkos veiksniai. Nutukimas yra modifikuojamas rizikos veiksnys, siejamas su 2TCD išsivystymu ir abiejų šių ligų paplitimas pasaulyje didėja. 90 proc. suaugusiųjų, sergančių 2TCD, turi antsvorio arba yra nutukę. [50]. Nustatyta, kad taikant intensyvią gyvenimo intervenciją ir 7 proc. sumažinus kūno svorį, labai pagerėjo jautrumas insulinui [51]. Diabeto prevencijos programos rezultatai parodė, kad svorio mažinimas per vidutiniškai 3 metus padėjo prediabetą ir nutukimą turintiems asmenims sumažinti 2TCD atvejų skaičių 58 proc. [52]. Kitas tyrimas parodė, kad sergantiems 2TCD ir turintiems nutukimą sumažinus svorį 5 proc. ar daugiau po vienerių metų reikšmingai pagerėjo sergančiųjų 2TCD glikemijos kontrolė, lipidų rodikliai, arterinis kraujospūdis, gyvenimo kokybė ir gretutinių ligų valdymas [53]. Visos klinikinės diabeto gydymo gairės, kaip pirmą žingsnį gydant 2TCD, rekomenduoja gyvenimo pokyčius [54]. ADA 2024 m. diabeto gydymo gairės pabrėžia, kad CD sergantiems pacientams, turintiems antsvorio ar nutukimą, kurių glikemijos, kraujospūdžio ir lipidų kontrolė yra nepakankama ir (arba) jiems kyla kitų su nutukimu susijusių medžiagų apykaitos komplikacijų, net ir nedidelis (3–7 proc. kūno svorio), tačiau ilgalaikis svorio mažinimas pagerina glikemijos, kraujospūdžio ir lipidų rodiklius, gali lemti mažesnę ligai skirtų vaistų poreikį ir liga progresuoja lėčiau [32]. Tyrimai rodo, kad daugiau nei 10 proc. kūno svorio sumažėjimas lemia dar geresnius glikemijos rodiklius ir galbūt diabeto remisiją bei pagerina kitas metaboles gretutines ligas, įskaitant širdies ir kraujagyslių ligas, nealkoholinį steatohepatitą, nealkoholinę suriebėjusių kepenų ligą, riebalinio audinio uždegimą ir miego apnėją, taip pat fizines gretutines ligas ir gyvenimo kokybę [32].

1.4.4 Lipidų kontrolė

2 tipo cukriniu diabetu sergančių pacientų dislipidemija yra viena iš blogiausiai kontroliuojamų visame pasaulyje ir tik apie ketvirtadalis pacientų pasiekia mažo tankio lipoproteinų (MTL) cholesterolio tikslą. Tai lemia daug priežasčių, įskaitant gydytojų – endokrinologų ar diabetologų ir kardiologų, klinikinę inerciją, gydymo gairių nesilaikymą, taip pat nepakankamą lipidų koncentraciją mažinančių vaistų vartojimą ir per mažų vaistų dozių skyrimą dėl netinkamos širdies ir kraujagyslių rizikos stratifikacijos [55]. Suaugusiųjų, sergančių CD, aterosklerozinės ŠKL rizika yra keturis kartus didesnė nei suaugusiųjų, nesergančių diabetu, ir ši ŠKL rizika didėja, blogėjant glikemijos kontrolei [56]. 2021 m. Europos Kardiologų Draugijos Kardiovaskulinių Ligų Prevencijos gairės (EKD KLPD) (angl. – *European Society of Cardiology Guidelines for the Prevention of Cardiovascular Disease*) yra pernelyg sudėtingos, kad gydytojais galėtų stratifikuoti CD sergančių pacientų riziką, todėl kai kurie pacientai gali būti netinkamai gydomi [57]. Atsižvelgiant į tai, siūloma keisti požiūrį į CD sergančių pacientų rizikos stratifikavimą:

1 lentelė. Europos Kardiologų Draugijos Kardiovaskulinių Ligų Prevencijos; Lenkijos laboratorinės diagnostikos draugijos/Lenkijos lipidų asociacijos bei Lietuvos Respublikos Sveikatos Apsaugos Ministerijos Širdies Ir Kraujagyslių Prevencijos gairių palyginimai [18; 54; 58]

Gairės	EKD KLPD	PSDL/Pola	LR SAM ŠKL PG
Gairių paskelbimo metai	2021	2020	2023
Ekstremali/ Labai didelė rizika	1) Dokumentuotas ASŠKL; 2) 2TCD su nustatyta ASŠKL: a) aGFG <45 ml/min/1,73 m ² nepriklausomai nuo albuminurijos; b) aGFG 45–59 ml/min/1,73 m ² ir mikroalbuminurija (UACR 30-300 mg/g); c) proteinurija (UACR >300 mg/g); d) mikrokraujagyslių liga ≥3 vietose (pvz., mikroalbuminurija ir retinopatija bei neuropatija). 3) LIL be diabeto ar ASŠKL:	1) Dokumentuota ŠKL ; 2) 2TCD su tikslinių organų pažeidimu; 3) Ankstyvas 1TCD, trunkantis ilgiau nei 20 metų; 4) LIL su aGFG <30 ml/min/1,73 m ² ; šeiminė hipercholesterolemija su ŠKL; 5) SCORE rizika ≥ 10 % ir ≤ 20 %; 6) Žymiai padidėjęs vienas rizikos veiksnys, ypač TC > 8 mmol/l (> 310 mg/dl), MTL-C > 4,9 mmol/l (> 190 mg/dl) arba AK ≥ 180/110 mm Hg; 7) ŠH be kitų rizikos veiksnių; 8) CD be organų pažeidimų (nepriklausomai nuo trukmės);	1) BCh >8 mmol/l; 2) MTL Ch >5 mmol/l; 3) III laipsnio hipertenzija; 4) 1/2TCD su organų taikinių pažeidimu: a) aGFG <45 ml/min/1.73m ² nepriklausomai nuo albuminurijos; b) aGFG 45–59 ml/min/1.73 m ² ir A/K santykis 30–300; c) proteinurija A/K santykis >300; d) mikrovaskulinė liga mažiausiai trijuose baseinuose (pvz., mikroalbuminurija plus

	<p>a) aGFG <30 ml/min/1,73 m² arba</p> <p>b) aGFG 30–44 ml/min/1,73 m² ir UACR >30 mg/g</p> <p>4) Iš pažiūros sveiki asmenys, bet</p> <p>a) SCORE2: <50 m. ≥7,5 %; b) 50-69 m. ≥10 %</p> <p>5) Iš pažiūros sveiki asmenys, bet SCORE2-OP: ≥70 metų ≥15 %</p>	<p>9) LIL su aGFG 30-59 ml/min/1,73 m²;</p> <p>10) SCORE rizika ≥ 5 % ir < 10 %.</p>	<p>retinopatija plus neuropatija);</p> <p>e) gydomas ≥ 10 m. arba esant kitiems širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksniams.</p> <p>5) Vidutinio sunkumo LIL: GFG 30–44 ml/min/1.73m² ir A/K santykis >300</p> <p>6) SCORE2 <50 m ≥7,5%, >50 m. ≥10 %</p> <p>7) Metabolinis sindromas.</p> <p>8) Aterosklerozinė širdies liga (kai kompiuterinės tomografijos būdu keliose didžiosiose vainikinėse arterijose ar ultragarsinio tyrimo būdu miego arterijose nustatyti pakitimai su stenozėmis ≤ 50 proc. kraujagyslės spindžio).</p>
Didelė rizika	<p>1) CKD be diabeto ar ASŠKL:</p> <p>a) aGFG 30-44 ml/min/1,73 m² ir UACR <30 mg/g;</p> <p>b) aGFG 45-59 ml/min/1,73 m² ir UACR 30-300 mg/g;</p> <p>c) aGFG ≥60 ml/min/1,73 m² ir UACR >300 mg/g).</p> <p>2) 2TCD be ASCVD, neatitinkantis vidutinės rizikos kriterijų;</p> <p>3) ŠH, susijusi su labai padidėjusiu cholesterolio kiekiu;</p> <p>-4) Iš pažiūros sveiki asmenys, bet SCORE2: <50 m. 2,5-<7,5 %; 50-69 m. 5-<10 %.</p> <p>4) Iš pažiūros sveiki asmenys, bet SCORE2-OP: ≥ 70 metų 7,5-<15%</p>	<p>1) Žymiai padidėjęs vienas rizikos veiksnys, ypač:</p> <p>a) TC > 8 mmol/l (> 310 mg/dl);</p> <p>b) MTL-C > 4,9 mmol/l (> 190 mg/dl);</p> <p>c) arterinis kraujospūdis ≥ 180/110 mm Hg.</p> <p>2) ŠH be kitų rizikos veiksnių.</p> <p>3) CD be organų pažeidimų (nepriklausomai nuo trukmės).</p> <p>4) LIL su aGFG 30-59 ml/min/1,73 m².</p> <p>5) SCORE rizika ≥ 5 % ir < 10 %.</p>	<p>1) SCORE2 <50 m 2,5 % –7,5 %, >50 m. 5 –10 %</p> <p>2) 1/2TCD be ženklaus organų taikinių pažeidimo, nesant kitų rizikos veiksnių, neatitinkantis vidutinės rizikos kriterijų.</p> <p>3) Šeiminė dislipidemija: MTL Ch >5 mmol/l</p> <p>4) Vidutinio sunkumo LIL: a) aGFG 30–44 ml/min/1.73m² ir A/K santykis <30; b) aGFG 45–59 ml/min/1.73m² ir A/K santykis 30–300; c) aGFG >60 l/min/1.73m² ir A/K santykis >300.</p>

Vidutinė rizika	1) Gerai kontroliuojamas trumpalaikis CD (pvz., <10 metų), nėra papildomų ASCVD rizikos veiksnių. 2) CKD be diabeto ar ASŠKL: aGFG >60 ml/min/1,73 m ² ir UACR 30-300 mg/gb.	SCORE rizika < 5 %.	1) SCORE2 <50 m. < 2,5 % arba >50 m. <5 %. 2) 1/2TCD be organų taikinių pažeidimo, gydomas <10 metų, nesant kitų rizikos veiksnių.
Maža rizika	1) Iš pažiūros sveiki asmenys, bet SCORE2: <50 metų <2,5%; 50-69 metų <5%. 2) Iš pažiūros sveiki asmenys, bet SCORE2-OP: ≥70 metų <7,5 %.	SCORE rizika < 1 %.	1) SCORE2 <50 m. < 2,5 % arba >50 m. <5 % 2) 1/2TCD be organų taikinių pažeidimo, gydomas <10 metų, nesant kitų rizikos veiksnių.

(ASŠKL – aterosklerotinė širdies ir kraujagyslių liga; aGFG – apskaičiuotas glomerulų filtracijos greitis; CD – cukrinis diabetas; 2TCD – 2 tipo cukrinis diabetas; 1TCD – 1 tipo cukrinis diabetas; MTL-Ch – mažo tankio lipoproteinų cholesterolemija; ŠH – šeiminė hipercholesterolemija; SCORE – Sisteminės koronarinės rizikos vertinimas; SCORE2 – Sisteminės koronarinės rizikos vertinimas 2; SCORE2-OP – Sisteminis koronarinės rizikos įvertinimas-2 vyresnio amžiaus asmenims; UACR – šlapimo albumino ir kreatinino santykis)

Gydant sergančiuosius CD, kurie turi lipidų sutrikimų, gydytojai turėtų laikytis kelių principų: "kuo mažesnis, tuo geriau", "kuo anksčiau, tuo geriau" "kuo ilgiau, tuo geriau", t.y. pageidautina visą paciento gyvenimą išlaikyti optimalus cholesterolio kiekis. Toks požiūris gerokai sumažintų šių pacientų ŠKL riziką [54].

1.4.5 AKS kontrolė

Cukrinis diabetas yra gerai žinomas aterosklerozės sukeltos ŠKL rizikos veiksnys, kurį galima valdyti, ir yra viena iš dešimties pagrindinių priežasčių, lemiančių negalią [59]. Arterinė hipertenzija yra paplitusi tarp CD sergančių pacientų [60]. Korėjos mokslininkų 2020 m. paskelbtais duomenimis, 26 proc. visų hipertenzija sergančių vyresnių nei 20 metų amžiaus pacientų kartu sirgo ir buvo gydomi dėl CD [61]. 2021 m. tyrimo duomenimis 58,6 proc. suaugusių CD sergančių pacientų serga hipertenzija ir tik 55,5 proc. iš jų hipertenzija yra kontroliuojama, kai kraujospūdis yra 140/85 mm Hg ir mažesnis [62]. Koks turėtų būti optimalus tikslinis kraujospūdis CD sergantiems pacientams, vis dar diskutuojama, o hipertenzijos ir CD gydymo rekomendacijos pastaraisiais 10 m. šiek tiek keitėsi:

2 lentelė. Tikslinio kraujospūdžio rekomendacijos cukriniu diabetu sergantiems pacientams

Gairės	Paskelbimo meta	Tikslinė populiacija	Tikslinis AKS gydymo įstaigoje, mm Hg
JNC 8	2014	Bendroji populiacija	<140/90
JNC 8	2014	Sergantys CD	<140/90
ACC/AHA	2017	Bendroji populiacija	<130/80
ACC/AHA	2017	Sergantys CD	<130/80
ESC/ESH	2018	Bendroji populiacija	<140/90 ^a
ESC/ESH	2018	Sergantys CD	120/70≤ Office ≤130/80
KSH	2018	Bendroji populiacija	<140/90
KSH	2018	Sergantys CD	<140/85
KSH	2018	Sergantys CD ir ŠKL ^b	<130/80
NICE	2019	Bendroji populiacija	<140/90
NICE	2019	Sergantys CD	<140/90
ESC/EASD	2019	Sergantys CD	120/70≤ ; ≤130/80
KDA	2021	Sergantys CD	<140/85
KDA	2021	Sergantys CD ir ŠKL	<130/80
ADA	2022	Sergantys CD	<140/90
ADA	2022	Sergantys CD ir turintys didelę ŠKL riziką ^c	<130/80
ADA	2024	Sergantys CD ir hipertenzija	<130/80 mmHg
LT SAM	2023	Sergantys CD ir ŠKL	≤140/90

(AKS – arterinis kraujospūdis; JNC - Jungtinis nacionalinis komitetas; ACC - Amerikos kardiologijos koledžas; AHA – Amerikos širdies asociacija; ESC – Europos kardiologų draugija; ESH – Europos hipertenzijos draugija; KSH – Korėjos hipertenzijos draugija; ŠKL – širdies ir kraujagyslių ligos; NICE – Nacionalinis sveikatos ir priežiūros kompetencijos institutas; EASD – Europos diabeto tyrimų asociacija; KDA – Korėjos diabeto asociacija; ADA - Amerikos diabeto asociacija; LT SAM- Lietuvos Respublikos Sveikatos Apsaugos Ministerijos. a – Tikslinis AKS visiems pacientams; jei gydymas yra gerai toleruojamas, gydomas AKS turėtų būti biure 130/80 mmHg ir mažiau; b – Koronarinė širdies liga, periferinių kraujagyslių liga, aortos liga, širdies nepakankamumas arba kairiojo skilvelio hipertrofija 50 metų amžiaus ir vyresniems pacientams; c – Esama aterosklerozinė širdies ir kraujagyslių liga (AŠKL) arba 10 metų ASCVD rizika 15proc. ir daugiau. [63])

1.5. Gretutinės ligos ir dauginis ligotumas

1.5.1 Sergančiųjų diabetu gretutinės ligos

Siekiant gerai kontroliuoti CD ir veiksmingai jį gydyti, svarbu valdyti ne tik diabeto komplikacijų raidą, tačiau ir gretutines ligas, kurios gali apsunkinti bendrą paciento būklę, skatinti diabeto vystymąsi, pabloginti gydymo rezultatus, lemti dažnas hospitalizacijas ir su tuo susijusias didesnes išlaidas bei didesnį mirtingumą [64].

Sergantieji 1TCD dažniau serga ir kitomis autoimuninėmis ligomis, tokiomis kaip skydliaukės ligos (autoimuninis tiroiditas, Greivso liga), celiakija ir vitamino B12 stokos anemija. Kitos susijusios būklės yra autoimuninis hepatitas, pirminis antinksčių nepakankamumas (Adisono liga) ir miastenija gravis [65]. Skydliaukės sutrikimų dažnis sergantiems CD įvairiose tiriamosiose populiacijose skiriasi [66]. 1995 m. Škotijoje atliktas tyrimas, kuriame dalyvavo 1310 suaugusių CD sergančių pacientų, nustatė, kad 13,4 proc. asmenų sirgo skydliaukės ligomis: 31,4 proc. sergančiųjų 1TCD ir 6,9 proc. sergančiųjų 2TCD, 8,8 proc. vyrų ir 16,8 proc. moterų turėjo skydliaukės ligų [67]. Amerikos diabeto asociacijos ir Tarptautinės vaikų ir paauglių diabeto draugijos gairės rekomenduoja, kad skydliaukės tyrimų atlikimas turėtų būti apsvarstytas netrukus diagnozavus 1TCD ir tyrimai kartojami, kai klinikiniai simptomai rodo skydliaukės ligos galimybę. Skydliaukės tyrimai turėtų būti pakartotiniai tikrinami kiekvienais metais. [68, 32] Suaugusius pacientus, kuriuos vargina viduriavimas, malabsorbcija, pilvo skausmas arba nustatyta osteoporozė, vitaminų trūkumas, geležies stokos anemija, reikėtų tirti dėl celiakijos – nustatyta, kad celiakija serga apie 6 proc. 1TCD sergančių pacientų. Daugumai abiem ligomis sergančių pacientų celiakija yra besimptomė arba simptomai gali būti supainioti su diabeto simptomais [69, 48].

2 tipo cukrinis diabetas yra lėtinė liga, kuri dažnai pasireiškia kartu su kitomis lėtinėmis ligomis, net ir jaunesniems asmenims [70]. Dviejų ar daugiau lėtinių ligų buvimas tam pačiam asmeniui vadinamas dauginiu ligotumu (ar poliligotumu). Naujausi tyrimai rodo, kad dauginis ligotumas yra dažnas sergantiems 2TCD ir gali pasitaikyti nuo 30 proc. iki beveik 90 proc. asmenų [71]. Be to, dėl dauginio ligotumo didėja apsilankymų (tiek ambulatorinių, tiek ir stacionarinių) asmens sveikatos priežiūros įstaigose skaičius, didėja specializuotų sveikatos priežiūros išteklių naudojimas, atsiranda polifarmacija (t. y. didėja vartojamų vaistų skaičius), dėl to didėja su sveikata susijusios išlaidos ir gydymo našta [72].

Pagrindinės ligos, dažnai lydinčios 2TCD yra ŠKL (hipertenzija, koronarinė širdies liga, prieširdžių virpėjimas, lėtinės širdies ligos, širdies nepakankamumas) ir lėtinė inkstų liga (LIL).

Aterosklerozinė širdies ir kraujagyslių liga (ASŠKL) yra pagrindinė CD sergančių asmenų sergamumo ir mirtingumo priežastis arterijų liga ir apima koronarinę širdies ligą (KŠL), smegenų kraujagyslių ligą arba periferinių arterijų ligą [73]. Klinikinės diabeto ir širdies ir kraujagyslių ligų gydymo gairės, įskaitant 2022 m. ADA ir Europos diabeto tyrimų asociacijos konsensuso ataskaitą, rekomenduoja asmenims, sergantiems 2TCD ir sergantiems ŠKL arba turintiems didelę ŠKL riziką, vartoti į gliukagoną panašaus peptido 1 analogus (GLP-1 A) arba natrio gliukozės pernešėjų 2 inhibitorius (SGLT-2i) [74; 75, 32]. 13 šalių atliktas CAPTURE tyrimas, kuriame dalyvavo beveik 10 000 suaugusiųjų, sergančių 2TCD, gydytų pirminėje ar specializuotoje sveikatos priežiūroje, parodė, kad šie GLP-1 A ir SGLT-2i vienodai dažnai skiriami tiek asmenims, sergantiems, tiek nesergantiems ŠKL, o tai rodo, kad 2TCD dažnai gydomas nesilaikant rekomendacijų [74].

Lėtinė inkstų liga (LIL) yra dažna CD komplikacija ir gretutinė liga [76]. Lėtinė inkstų liga apibrėžiama kaip ilgiau nei 3 mėnesius besitęsiantis inkstų struktūros ar funkcijos sutrikimas (pvz., glomerulų filtracijos greitis (aGFG) mažesnis nei 60 ml/min/1,73 m² arba albuminurija 30 mg per 24 valandas ar didesnė) [77]. Sergantieji 2TCD diagnozės nustatymo metu dažnai būna vyresnio amžiaus, todėl tikėtina, kad inkstų ligos gali atsirasti ne tik dėl diabeto, bet ir dėl kitų priežasčių. Keletas tyrimų patvirtino, kad inkstų ligas, sergant 2TCD, dažniau nei sergant 1TCD nulemia kelios priežastys [78]. Nepriklausomai nuo inkstų ligos etiologijos, griežta gliukozės kiekio kraujyje kontrolė yra svarbiausia intervencinė priemonė, padedanti išvengti lėtinės inkstų ligos išsivystymo 1TCD ir 2TCD sergantiems pacientams [76].

1.5.2 Susijusios ir nesusijusios gretutinės ligos

Per pastarąjį dešimtmetį vis dažniau naudojama Piette ir Kerr sukurta sistema, pagal kurią lėtinės ligos konceptualizuojamos kaip susijusios arba nesusijusios su diabeto priežiūra, kad būtų lengviau valdyti 2TCD ir kartu esantį dauginį ligotumą [79]. Su diabetu susijusios gretutinės ligos (pvz.: širdies ir kraujagyslių, medžiagų apykaitos ir inkstų ligos) turi bendrus patofiziologinius mechanizmus ir panašias ligos valdymo priemones kaip ir 2TCD. Pavyzdžiui, arterinio kraujospūdžio ir lipidų stebėseną sutampa su CD ir ŠKL rizikos mažinimo tikslais, kurie gali lemti geresnius abiejų būklių valdymo rezultatus [80]. Magnan ir kolegos nustatė, kad esant kelioms susijusioms būklėms, diabeto priežiūros kokybė yra geresnė [81]. Su diabetu nesusijusios gretutinės ligos neturi tiesioginių sąsajų su diabetu nei patofiziologiniais mechanizmais, nei ligos valdymu. Šios lėtinės ligos yra bronchinė astma, vėžys ir psichikos ligos, pavyzdžiui, depresija. Kai kurių iš šių nesusijusių ligų gydymas gali pabloginti 2TCD gydymo rezultatus, pavyzdžiui, steroidų vartojimas bronchinei astmai

gydyti padidina gliukozės kiekį kraujyje, o depresijos simptomai, lemia blogesnę savikontrolę ir gydymo režimo nesilaikymą, sergant įvairiomis lėtinėmis ligomis, įskaitant CD [80].

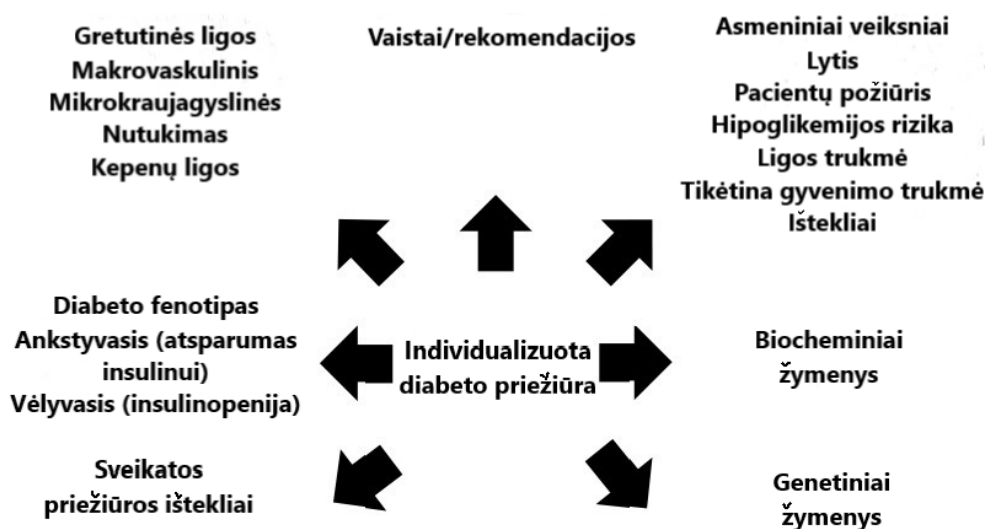
1.5.3 Dauginio ligotumo iššūkiai

Didėjant gretutinių ligų skaičiui, didėja ir sveikatos priežiūros bei gydymo našta (pavyzdžiui, kelių vaistų užsakymas, surinkimas ir vartojimas, įsipareigojimas savikontrolei ir daugkartiniai apsilankymai sveikatos priežiūros įstaigose). Ši našta taip pat veikia sveikatos priežiūros specialistus, nes per trumpą konsultacijos laiką tenka sutelkti dėmesį į kelias ligas, tad sprendimą dėl gydymo pasirinkimo priimti tampa sunkiau (pvz., dėl polifarmacijos atsiranda vaistų sąveika, arba dėl gretutinių ligų atsiranda kontraindikacijų standartinėms gydymo galimybėms) [82]. Nepaisant to, kad yra kuriami nacionaliniai lėtinų ligų sveikatos priežiūros paslaugų standartai (apimantys savalaikį ir tinkamą ligos valdymą, paciento saugumą bei paslaugų kokybę), pacientų priežiūra daugiausia tebėra orientuota į "vienos ligos" gydymo gaires. Tai riboja rekomendacijų taikymą pacientams, sergantiems keliomis gretutinėmis lėtinėmis ligomis. Be to, naudojant daug "vienos ligos" rekomendacijų tam pačiam pacientui, nesąmoningai gali didėti nepagrįstų vaistų sąveikų, vaistų ir ligų sąveikų bei vaistų ir maisto sąveikų skaičius [83].

1.6 Šiuolaikiniai diabeto gydymo (valdymo) metodai

Kiekvienas CD sergantis pacientas gydomas siekiant individualizuoto tikslo, kuris nustatomas pirmo apsilankymo sveikatos priežiūros įstaigoje metu, siekiant užtikrinti individualizuotą požiūrį į CD gydymą [22]. Individualizuota, į pacientą orientuota, medicina – tai sveikatos priežiūros metodas, pagal kurį gydymo planai ir intervencijos pritaikomi, atsižvelgiant į individualias paciento savybes – jos apima genetinius, gyvenimo būdo, psichosocialinius ir elgsenos veiksnius, aplinkos įtaką, CD trukmę, hipoglikemijos rizikos veiksnius, gretutines ligas, rizikos veiksnius, skatinančius ir ŠKL raidą (pilvinį nutukimą, arterinę hipertenziją, aterogeninę dislipidemiją), konkrečius sveikatos rodiklius, tikėtiną gyvenimo trukmę, paciento prioritetus, pageidavimus, poreikius, lūkesčius ir galimybes [84; 85; 48; 45]. Siekiant užsibrėžtų CD gydymo tikslų svarbu keisti gyvenimo būdą, savalaikiai skirti tinkamus vaistus ar jų derinius ir, jei reikia, antihipertenzinius preparatus, antilipideminius vaistus ir krešėjimą veikiančius vaistus [86]. Taikant individualizuotą holistinį požiūrį, galima optimizuoti sprendimus dėl CD gydymo ir priežiūros

pasirinkimo konkrečiam pacientui, tai lemia veiksmingesnį gydymą ir geresnę pacientų būklę (2 paveikslas) [87; 32].



2 paveikslas. Individualizuota diabeto priežiūra (sudaryta pagal 83; 48; 45)

(Šiame paveikslėlyje apibendrinti pagrindiniai aspektai, kuriuos reikia įvertinti, svarstant kaip pasirinkti cukriniu diabetu sergančio paciento gydymą vaistais)

Vaistininko profesija taip pat atlieka svarbų vaidmenį sveikatos priežiūros srityje, įskaitant sveikatos patarimus dėl ligos valdymo ir prevencijos, konsultacijas dėl racionalaus vaistų vartojimo ir siuntimus kitiems sveikatos priežiūros specialistams. Vienas iš svarbiausių bendruomenės vaistininkų vaidmenų - didinti pacientų savarankiškumą priimant sprendimus ir (arba) pasirenkant vaistų vartojimą ir gydymą. Pacientams gali kilti didelė rizika, jei jie nežino vaistų dozių režimo ir galimos sąveikos su kitais vaistais. Todėl svarbi pacientų ir vaistininko sąveika, kuri padeda priimti geriausią bendrą sprendimą, susijusį su vaistų vartojimu [88].

1.6.1 Diabeto mokymas

Pacientų mokymas visame pasaulyje pripažintas kaip labai svarbi sėkmingo sergančiųjų lėtinėmis ligomis gydymo sudedamoji dalis, todėl jis vadinamas gydomuoju mokymu. Nuo paciento požiūrio, žinių ir įgūdžių priklauso jo sugebėjimas valdyti ligą. Tyrimai įrodo, kad lėšos, investuotos į paciento mokymą, ankstyvą komplikacijų diagnostiką ir tretinę CD profilaktiką, duoda socialinės ir

ekonominės naudos [89]. Lietuvoje diabeto mokymas taip pat vykdomas, o mokymo programos tikslas – teikiant kokybišką sergančiųjų CD mokymą pagerinti pacientų priežiūros kokybę. Slaugytojas diabetologas teikia pirmines ir tęsines informavimo ir konsultavimo paslaugas sergantiesiems CD, siekdamas išvengti CD komplikacijų, atpažinti ir padėti spręsti pacientui ir jo šeimai kilusias sveikatos, psichosocialines problemas. Sergančiojo CD mokymasis trunka visą gyvenimą, todėl, išklauius pirminį 5 valandų mokymą, vėliau rekomenduojamas nuolatinis tęstinis mokymasis, tiek apmokamas iš Privalomojo sveikatos draudimo fondo (PSDF) biudžeto lėšų, tiek, esant sveikatos priežiūros įstaigų galimybėms, – papildomas [90]. Visame pasaulyje sergančiuosius CD moko kvalifikuoti, specialiai tam paruošti slaugytojai. Lietuvoje CD sergančių pacientų stebėseną ir sveikos gyvensenos mokymas yra įtrauktas į bendrosios praktikos slaugytojų ir bendruomenės slaugytojų pareigybių aprašą [91]. Kanados diabeto klinikinės praktikos gairės rekomenduoja, kad ir vaistininkai dalyvautų daugiadisciplininėje komandoje, padedančioje valdyti CD sergančių pacientų ligą [92]. Vaistininkų vaidmuo galėtų apimti pacientų mokymą, įgalinimą rūpintis savo sveikata, didinti įsitraukimą ir motyvaciją savikontrolei, vaistų sąveikos ir vartojimo režimo peržiūrą ir kitų sveikatos priežiūros paslaugas teikiančių specialistų koordinavimą [93].

1.6.2 Gyvensenos pokyčiai

Gyvenimo būdo intervencijos ir elgesio keitimas yra esminiai CD gydymo komponentai – pritaikius mitybos planus, pateikus fizinio aktyvumo rekomendacijas ir parengus išsamias gydymo strategijas, šios intervencijos padeda veiksmingai spręsti konkrečias kiekvienam asmeniui būdingas problemas ir kliūtis. Šis metodas veiksmingai gerina gydymo režimo laikymąsi, skatina ilgalaikius elgsenos pokyčius ir didina pacientų įsitraukimą į savikontrolę [22]. Sergant CD skatinami individualūs kasdieniai gyvenimo būdo pokyčiai, kurie daro didelę įtaką bendrai ligos eigai ir su ja susijusioms pasekmėms. Svarbu didinti fizinį aktyvumą iki 150 min per savaitę ar daugiau, nes fiziniai pratimai padeda sumažinti glikemijos rodiklius, ypač po valgio. Rekomenduojama sveikai maitintis ir vartoti daug daržovių, vaisių ir neskaldytų grūdų; rinktis neriebius pieno produktus ir liesą mėsą; riboti maisto produktus, kuriuose yra daug greito įsisavinimo angliavandenių, cukraus ir nesočiųjų riebalų. Kiti skatintini gyvenimo būdo pokyčiai – mesti rūkyti ir sumažinti alkoholio vartojimą [5].

Labai svarbu, kad su gyvensenos pokyčių ir ligos prevencijos metodais (intervencijomis) susipažintų CD sergančius pacientus gydantys gydytojai ir konsultacijos metu galėtų pacientams rekomenduoti geriausias individualias strategijas. Apie ligų prevencijos metodus

turėtų žinoti ir kiti sveikatos priežiūros specialistai, pvz., vaistininkai, slaugytojai, visuomenės sveikatos ir gyvensenos specialistai, kad galėtų šviesti pacientus ir suteikti jiems geriausią priežiūrą [19].

1.6.3 Geriamieji vaistai diabetui gydyti

Diabeto gydymo tikslas – užkirsti kelią hiperglikemijos ar hipoglikemijos sukeliams diabeto komplikacijoms [94]. Įrodyta, kad į pacientą orientuotos valdymo intervencijos, prie kurių prisideda ir vaistininkai, pagerina diabetu sergančių pacientų gydymo rezultatus. Sąmoningumą ir CD gydymo laikymąsi galima padidinti, jei vaistininkas tinkamai konsultuoja pacientą. Tyrimai rodo, kad vaistinių indėlis, siekiant geresnės diabeto kontrolės yra didelis. 25 tyrimų apžvalga atskleidė, kad vaistinio intervensija gali pagerinti ligos rezultatus – HbA1c, gliukozės kiekio kraujyje nevalgius ir lipidų rodiklius, sumažinti kūno masės indeksą (KMI), širdies ir kraujagyslių ligų dažnį ir arterinį kraujospūdį [95]. Įvairios diabeto gydymo gairės rekomenduoja pradėti diabeto gydymą gyvensenos keitimu ir biguanidu – metforminu. Jei sergančiajam CD nustatoma aterosklerozinė ŠKL (ASŠKL), širdies nepakankamumas, LIL ar didelė ŠKL rizika, skiriami natrio ir gliukozės pernešėjų 2 (SGLT-2i) inhibitoriai, į gliukagoną panašaus peptido-1 analogai (GLP-1 A) nepriklausomai nuo HbA1c. Jei asmuo šių būklių neturi ir gydant maksimalia metformino doze po 3 mėnesių HbA1c nepasiekia individualaus tikslinio rodiklio, skiriamas antras vaistas diabetui gydyti. Tai gali būti viena iš šių šešių vaistų grupių: sulfanilkarbamidai (glipizidas, gliburidas, gliclazidas, glimepiridas), tiazolidinedionai (pioglitazonas), dipeptidilo peptidazės-4 (DPP-4i) inhibitoriai (sitagliptinas, vildagliptinas, linagliptinas, alogliptinas), SGLT-2i (dapagliflozinas, empagliflozinas, ertugliflozinas ir kanagliflozinas), GLP-1 A (semagliutidas, dulaglutidas) arba bazinis insulinas (3 lentelė) [32]. Lietuvos Diabeto aprašas taip pat apibrėžia tokį patį diabeto gydymo eiliškumą, gydymą pradedant gyvensenos keitimu ir metforminu. Pacientams, nesergantiems ASŠKL, širdies nepakankamumu, LIL ir neturintiems ŠKL rizikos veiksnių, esant nepakankamai diabeto kontrolei kaip antro pasirinkimo vaistai skiriami sulfanilkarbamido dariniai. Pacientams, sergantiems ŠKL, ŠN, LIL ar turintiems ŠKL rizikos veiksnių, skiriami GLP-1 A ir/arba SGLT-2i [75]. Jei taikant 2 vaistų derinį tikslinis HbA1c nepasiekiamas rekomenduojama skirti trijų vaistų derinį, pagal vaisto aprašą ir nacionalines CD gydymo gaires. Jei diabeto kontrolė lieka nepakankama – rekomenduojama pridėti bazinį insuliną, vėliau jei reikia gali būti skiriamas intensyvus gydymas insulinu, skiriant greito veikimo insuliną prieš valgį, taip pat, jei reikia tęsiant gydymą metforminu ir ar SGLT-2i [75].

3 lentelė. Gliukozės kiekį kraujyje mažinantys vaistai, charakteristikų santrauka [sudaryta pagal ADA,2024])

	Efektyvumas	Hipoglikemija	Svorio pokyčiai	Poveikis ŠKS		Poveikis inkstams	Geriamasis/ poodinis	Kaina	Klinikiniai aspektai	
				Poveikis MACE	ŠN					
Metforminas	Aukštas	Ne	Ne	Potenciali nauda	Ne	Ne	Geriamasis	Žema	Žarnyno sutrikimai; vitamino B12 trūkumas	
SGLT-2i	Vidutinis – aukštas	Ne	Mažėja vidutiniškai	Nauda	Nauda	Nauda	Geriamasis	Aukšta	Diabetinės ketoacidozės rizika	
GLP-1 A	Aukštas – labai aukštas	Ne	Mažėja vidutiniškai – labai	Nauda	Ne	Nauda	Poodinis/ geriamasis	Aukšta	Skydliaukės vėžio rizika; Žarnyno sutrikimai	
GIP ir GLP-1 A	Labai aukštas	Ne	Mažėja labai	Tiriamas	Tiriama	Tiriamas	Poodinis	Aukšta	Skydliaukės vėžio rizika; Žarnyno sutrikimai	
DPP-4i	Vidutinis	Ne	Ne	Ne	Ne	Ne	Geriamasis	Aukšta	Sąnarių skausmas; Pankreatitas	
Tiazolidinedionai	Aukštas	Ne	Prieaugis	Galima naudoti	Padidėjusi rizika	Ne	Geriamasis	Žema	Širdies nepakankamumas; Skysčių kaupimasis	
Sulfanilkarbamidai (2 kartos)	Aukštas	Taip	Prieaugis	Ne	Ne	Ne	Geriamasis	Žema	Hipoglikemijos rizika	
Insulinas	Žmogaus	Aukštas – labai aukštas	Taip	Prieaugis	Ne	Ne	Ne	Poodinis/ įkvėpiamas	Žema / aukšta	Injekcijos vieta reaguoja; Hipoglikemijos rizika
	Analogai									

ŠKS - širdies ir kraujagyslių sistema; DPP-4 i - dipeptidilpeptidazės 4 inhibitoriai; GIP - nuo gliukozės priklausomas insulinotropinis polipeptidas; GLP-1 A - į gliukagoną panašaus peptido 1 analogas; ŠN - širdies nepakankamumas; MACE - pagrindiniai nepageidaujami širdies ir kraujagyslių sistemos įvykiai; SGLT-2i - natrio ir gliukozės pernešėjų 2 inhibitoriai.

1.6.4 Širdies ir kraujagyslių sistemos išeičių tyrimai

2008 m. JAV Maisto ir vaistų administracija (FDA) išleido gaires dėl naujų vaistų, skirtų 2TCD gydyti, rizikos įvertinimo, nes kai kurie gliukozės kiekį kraujyje mažinantys vaistai gali didinti mikrokraujagyslinių ir makrokraujagyslinių komplikacijų riziką [96]. Nuo to laiko, siekiant patvirtinti visų naujų gliukozės kiekį kraujyje mažinančių vaistų, t.y. į gliukagoną panašaus peptido-1 analogų (GLP-1 A), dipeptidilpeptidazės-4 inhibitorių (DPP-4i) ir natrio gliukozės pernešėjų-2 inhibitorių (SGLT-2i), saugumą ŠKL raidai, atliekami poveikio širdies ir kraujagyslių sistemai (ŠKS) arba ŠKS išeičių tyrimai (angl. – *cardiovascular outcomes trials, CVOT*). Iki 2020 m. buvo atlikti penki DPP-4 i širdies ir kraujagyslių sistemos išeičių tyrimai. Dėl SGLT-2i paskelbti penki širdies ir kraujagyslių sistemos išeičių tyrimai, du inkstų veiklos rezultatų tyrimai ir trys širdies nepakankamumo rezultatų tyrimai. GLP-1 A atžvilgiu atlikti septyni širdies ir kraujagyslių sistemos išeičių tyrimai. 2021 m. tyrimų sąrašą papildė dar du širdies ir kraujagyslių sistemos rezultatų tyrimai (AMPLITUDE-O-Efpeglenatide ir FIGARO-DKD-Finerenone) ir širdies susitraukimų dažnio (ŠSD) rezultatų tyrimas, skirtas pacientams, sergantiems širdies nepakankamumu su išsaugota išstūmimo frakcija (ŠNpEF) sergantiems CD arba nesergantiems CD (EMPEROR-Preserved-Empagliflozin) [56].

1.6.5 Insulinas

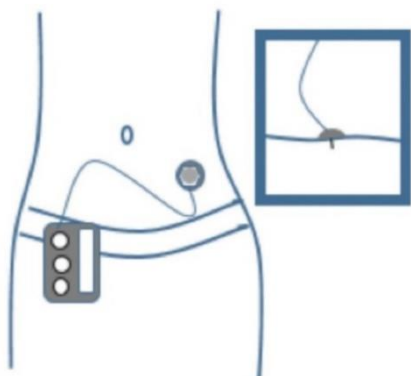
1996 m. pradėjus vartoti insulino analogus, sergančiųjų 1TCD ir 2TCD pacientų gydymo insuliniu galimybės tapo didesnės. Dabar naudojant insulino terapiją galima geriau imituoti fiziologinę insulino sekreciją ir taip pasiekti geresnę glikemijos kontrolę. Insulinai gali būti greito, trumpo, vidutinio ir ilgo veikimo (4 lentelė). Skirtingų insulino preparatų poveikio pradžia, pikas ir trukmė individualiam pacientui skiriasi. Insulino farmakodinamika – tai insulino metabolinis poveikis [97].

4 lentelė. Skirtingų insulinių farmakodinamika [sudaryta pagal 97; 48, vaistų aprašus]

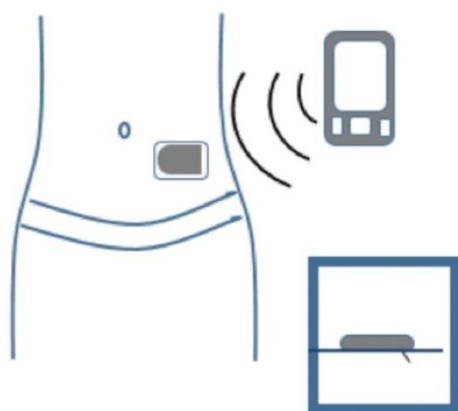
Kategorija/Insulino pavadinimas	Gamintojo pavadinimas	Paruošimas	Laikas iki veikimo pradžios	Veikimo pikas	Trukmė
Greito veikimo insulino analogai					
Insulinas Lispro	Humalog (Lilly) Lyumjev (Lilly)	švirkštiklis	23–27 min	1–2 h	5 h
Insulinas Aspartatas	Novorapid (Novo Nordisk) Fiasp (Novo Nordisk)	švirkštiklis	16 min	1 h	5 h
Insulinas Glulizinas	Apidra (Sanofi-Aventis)	švirkštiklis	15–30 min.	30 min – 1h	4 h
Trumpo veikimo insulinai					
Reguliarus žmogaus	Humulin R (Lilly)	ampulė	1 h	2–4 h	5–8 h
Vidutinio veikimo insulinai					
NPH Žmogaus	Humulin N (Lilly) Protophan (Novo Nordisk)	ampulė švirkštiklis	1–2 h	4–10 h	>14 h
Ilgą veikimo insulino analogai					
Insulinas Detemir	Levemir (Novo Nordisk)	švirkštiklis	3–4 h	6–8 h	20–24 h
Insulinas Glarginas	Lantus (Sanofi-Aventis) Abasaglar (Lilly) Toujeo (Sanofi-Aventis)	švirkštiklis	1.5 h	vienodai	24 h
Insulin Degludec	Tresiba (Novo Nordisk)	švirkštiklis	1 h	9 h	42 h
Insulino mišiniai					
Protamine/Lispro (50%/50%)	Humalog Mix 50/50(Lilly)	švirkštiklis	15-30 min	30 min. – 3h	14–24 h
Protamine/Lispro (75%/25%)	Humalog Mix 75/25(Lilly)		15 min – 5h	30 min. – 2.5 h	14–24 h
Protamine/Aspart (70%/30%)	Novolog Mix 70/30 (NovoNordisk)		10-20 min	1–4 h	18–24 h
Detemir/Aspart (70%/30%)	Rysodeg (Novonordisk)	švirkštiklis	15 min	1 h	>24 h

1.6.6 Insulino pompos

Insulino pompa – tai mažas skaitmeninis prietaisas, kuris nuolat tiekia greitai veikiantį insuliną per mažą kateterį, įvestą į poodį ir klijuais pritvirtintą prie odos (vadinamas infuziniu rinkiniu arba infuzine kaniule) [98]. Daugumoje insulino pumpų infuzinis rinkinys plastikiniu vamzdeliu sujungiamas su pompa, o insuliną švirksčiamas iš pompos vamzdeliu į infuzinio rinkinio kaniulę ir į poodinį audinį (3 paveikslas). Kai kurios pompos, vadinamos "pleistro pompomis", nenaudoja vamzdelių, o prilimpa tiesiai prie odos. Pleistro siurbliai insuliną tiekia per infuzinę kaniulę ir yra programuojami iš nuotolinio įrenginio, naudojant belaidę technologiją (4 paveikslas) [99].



3 paveikslas. Insulino pompa su vamzdeliu. Vamzdelis jungia insulino siurblį, kuriame yra insulino rezervuaras, su infuzine kaniule, įvesta į poodį [98]



4 paveikslas. Insulino pompa be vamzdelio ("pleistro pompa"). Be vamzdelių pleistro pompos turi insulino rezervuarą ir infuzinę kaniulę ir prilimpa tiesiai prie odos. Rankinis prietaisas naudojamas insulino tiekimui programuoti ir infuzinei kaniulei įvesti [99].

Insulino pompos insuliną tiekia dviem pagrindiniais būdais: nepertraukiama greito veikimo insulino infuzija visą parą (bazinė infuzija) ir vienkartinės greito veikimo insulino dozės, kurias pacientas susileidžia valgio metu arba siekdamas koreguoti padidėjusį gliukozės kiekį kraujyje. Bazinio insulino poreikį lemia daugybė veiksnių, įskaitant fiziologinius veiksnius, vystymosi etapą (t. y. brendimas ar augimas), fizinio aktyvumo lygį, paros laiką ir miego režimą. Insulino pompos bazinį insuliną tiekia pagal nustatytą poreikį nuo vos 0,01 iki 1,2 ar daugiau, jei reikia, vienetų per valandą ir leidžia taikyti kelis bazinės infuzijos greičius, pagal glikemiją, visą parą, kad glikemijos kontrolė būtų optimizuota ir individualizuotas gydymas, imituojant fiziologinę sveiko žmogaus insulino sekreciją [100].

1.7. Diabeto priežiūros ir glikemijos kontrolės iššūkiai

1.7.1 Glikemijos kontrolę nulemiantys veiksniai

Yra keletas 2TCD raidos rizikos veiksnių, įskaitant šeiminių anamnezę, nutukimą, ilgalaikį fizinį pasyvumą, rasinę ar etninę priklausomybę, glikemijos sutrikimą nevalgius, gliukozės toleravimo sutrikimą, HbA1c 5,7–6,4 proc. (38,8–46,4 mmol/mol), hipertenziją, mažą didelio tankio lipoproteinų cholesterolio kiekį ir (arba) padidėjusį trigliceridų kiekį [101]. CD trukmė, gyvenimo būdas, išsilavinimo lygis, amžius, vartojamų vaistų skaičius, sergamumas kitomis ligomis, socialiniai ir ekonominiai veiksniai bei draudimo rūšis yra nuolatinės blogos glikemijos kontrolės rizikos veiksniai. Asmenims, kuriems gresia bloga glikemijos kontrolė, gali prireikti specialių intervencijų, kad būtų pasiekta optimali glikemijos kontrolė [102].

1.7.2 Gydymo režimo laikymasis ir nesilaikymas

Nepakankama glikemijos kontrolė lemia nekontroliuojamą CD, kuris sukelia cukrinio diabeto komplikacijas. Šios komplikacijos pablogina pacientų gyvenimo kokybę, sutrumpina tikėtiną gyvenimo trukmę, taip pat padidina su šia liga susijusias sveikatos priežiūros išlaidas [103]. Daugelis veiksnių, tokių kaip tęstinio sveikatos priežiūros specialistų mokymo stoka, kai neatnaujinamos žinios apie naujausias CD priežiūros galimybes, gydymo režimų veiksmingumą ir saugumą, neveiksmingas gydytojų ir vaistininkų bendradarbiavimas bei sveikatos priežiūros darbuotojų laiko

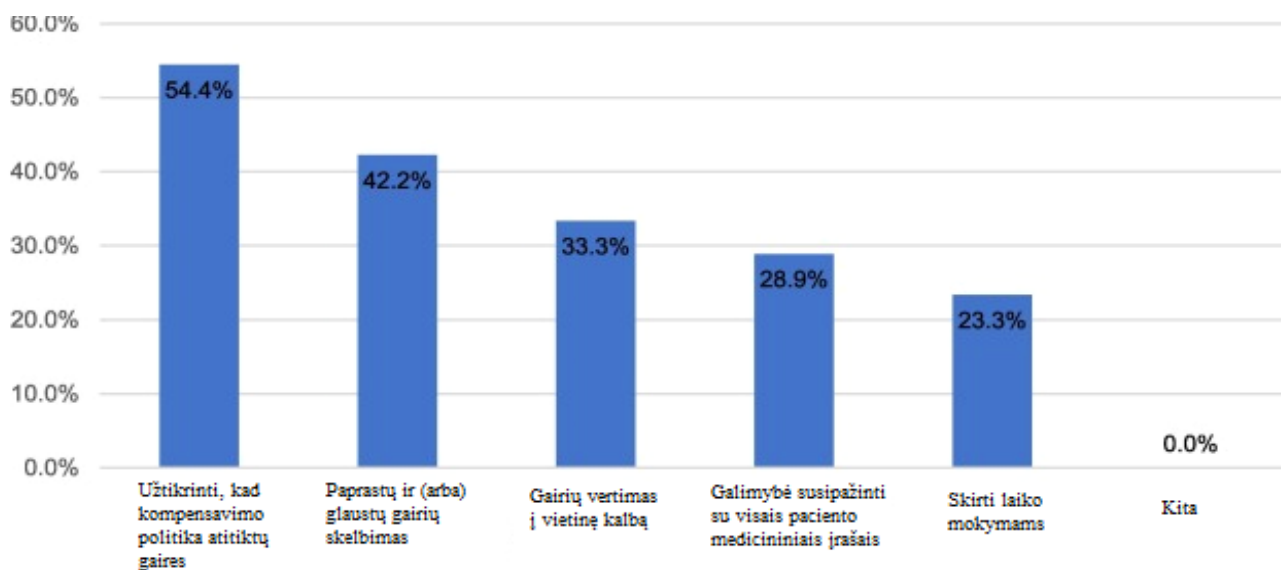
taupymas konsultuojant, gali lemti, kad CD gydymas nėra veiksmingas [83, 104]. Dėl šių veiksnių laikomasi klinikinės inercijos, skiriant senesnės kartos vaistus, tokius kaip metforminas, sulfanilkarbamidai ir insulinas ir ignoruojant naujas gydymo galimybes, kurių veiksmingumas ir saugumas yra didesnis nei klasikinių vaistų skirtų CD gydyti [83]. Su pacientu susiję kliūtys ir veiksniai, kurie skatina klinikinę inerciją ir blogą diabeto kontrolę, yra nepageidaujamas vaistų poveikis, negebėjimas laikytis mitybos rekomendacijų ir sudėtingų gydymo režimo schemų, blogas CD keliamų pavojų suvokimas, kitos ūmios ir nepagydomos ligos, socialinė ir ekonominė padėtis ir žemas išsilavinimo lygis. Kai kurias kliūtis gali būti sunku įveikti, nes pacientai jaučiasi nusivylę, ir tai gali juos pastūmėti nutraukti vaistų vartojimą, todėl nepavyksta pasiekti tikslinės glikemijos [105]. Griežtas gliukozės kiekio kraujyje registravimas ir kontrolė yra labai svarbūs diabeto priežiūrai ir valdymui, siekiant atitolinti ir sumažinti komplikacijų atsiradimą. Kita vertus, pagerinus glikemijos kontrolę, sumažėja sergamumas ir pailgėja pacientų gyvenimo trukmė bei gyvenimo kokybė [106].

Vaistininkai taip pat atlieka svarbų vaidmenį užtikrinant vaistų vartojimo režimo laikymąsi, kurio pacientai geriau laikosi, kai žino, ko tikimasi iš vaistų vartojimo, kaip juos vartoti, kokio nepageidaujamo poveikio galima tikėtis ir ar šis poveikis gali būti laikinas. Bendruomenės vaistininkai skatina laikytis vaistų vartojimo, aptardami su kiekvienu pacientu jo vaistus, kad pacientas sužinotų, kodėl jam paskirtas kiekvienas vaistas. Be to, bendruomenės vaistininkas gali atsakyti į kitus diabeto kontrolės klausimus, padėti įvaldyti gliukometrą gliukozės kiekiui matuoti ir pateikti praktinių rekomendacijų. Vaistininkai taip pat gali patarti kaip palengvinti vaistų vartojimo iššūkius – pvz., įsigyti tablečių dėžutę, įsidiegti programėlę ar pritaikyti žadintuvą telefone, kad būtų galima prisiminti apie savalaikį ir tinkamą vaistų vartojimą [107].

1.7.3 Gydytojų požiūris

Nors klinikiniai priežiūros standartai ir praktikos gairės yra svarbus žingsnis gerinant pacientų priežiūrą, gydytojai ne visada noriai juos priima – aprašyta daug veiksnių, trukdančių gydytojams laikytis klinikinės praktikos gairių, įskaitant organizacinius iššūkius, tokius kaip laiko trūkumas arba ribotas vaistų kompensavimas, gairių nežinojimas ir susirūpinimas dėl jų pritaikomumo [108]. 2021 m. buvo paskelbti 96 gydytojų specialistų iš 10 Rytų ir Pietų Europos apklausos, sudarytos iš 15 klausimų, kuri vertino 2019 m. ADA/EASD gairių laikymosi kliūtis, trukdančias veiksmingai laikytis gairių, ir galimas priemonės, kurios padėtų veiksmingiau ir efektyviau jų laikytis nacionaliniu lygiu [109]. Atsižvelgiant į tai, kad Rytų ir Pietų Europoje sveikatos priežiūros sistemos skiriasi ir yra nepriklausomos, priemonės, kurios buvo pasiūlytos,

siekiant palengvinti ADA/EASD gairių laikymąsi, įvairiose šalyse skyrėsi. Apklausa parodė, kad vaistų kompensavimo apribojimai yra pagrindinė kliūtis, trukdanti įgyvendinti ADA/EASD gaires. Daugiau nei pusė respondentų teigė, kad užtikrinus kompensavimo politiką, kuri vadovautųsi naujausiais įrodymais ir (arba) rekomendacijomis, būtų lengviau laikytis šių gairių. Kitomis veiksmingomis priemonėmis galėtų būti gairių paskelbimas paprasta ir glausta forma, pavyzdžiui, brošiūra ir (arba) tinklalapis ir jų vertimas į nacionalinę kalbą. Priemonės, kurios, respondentų nuomone, galėtų pagerinti ADA/EASD gairių laikymąsi, apibendrintos 5 paveiksle. [109].



5 paveikslas. Siūlomos priemonės, skirtos palengvinti ADA/EASD gairių laikymąsi [48, 109]. (ADA – Amerikos diabeto asociacija; EASD – Europos diabeto tyrimų asociacija. Respondentai galėjo pasirinkti visus taikytinus atsakymus (t. y. kiekvienas respondentas galėjo pasirinkti daugiau nei vieną atsakymą), todėl pateiktos procentinės dalys nesudaro 100 proc. Negaliojančių atsakymų skaičius buvo 6 (6,3 proc. apklausos respondentų).

1.7.4 Vaistininukų vaidmuo diabeto priežiūroje

Per daugelį metų visuomenė susidarė klaidingą nuomonę, kad visuomenės vaistinės tik parduoda vaistus, tačiau visuomenės vaistininkas, kaip sergančios bendruomenės globėjas, gali atlikti svarbų vaidmenį keičiant šį požiūrį, teikdamas sveikatos mokymą apie savirūpą, nepageidaujamo poveikio prevenciją, ilgalaikių komplikacijų prevenciją, vaistų vartojimo kryptį, jų vartojimo režimo laikymąsi ir terapinio plano valdymą [110]. Nors gydymas vaistais yra veiksmingas gydymo būdas, padedantis pasiekti optimalią glikemijos kontrolę ir užkirsti kelią diabeto komplikacijoms, jo veiksmingumą dažnai riboja prastas CD sergančių pacientų vaistų vartojimo režimo laikymasis.

Nustatyta, kad apie 43,4 proc. mažas ir vidutines pajamas gaunančių šalių CD sergančių pacientų nevertoja paskirto gydymo vaistais [111]. Vaistininkai gerai išmano, kaip peržiūrėti vartojamus vaistus, nustatyti pacientų farmacinės priežiūros problemas, pavyzdžiui, nepageidaujamą vaistų poveikį ir vaistinių preparatų vartojimo režimo nesilaikymą. Be to, vaistininkai, turi geras galimybes mokytis, stebėti ir palaikyti cukriniu diabetu sergančių pacientų vaistų vartojimo režimo laikymąsi ir savirūpą, ir taip pagerinti pacientų supratimą apie ligą ir pasiekti CD gydymo sėkmę [112]. Pasaulio sveikatos organizacija kartu su Tarptautine farmacijos federacija parengė visuomenės vaistininkų vaidmens gaires, kaip suteikti optimalią priežiūrą pacientams, kuriems reikia vaistų, kaip šviesti ir stebėti pacientus bei gerinti jų vaistų vartojimą [113]. Šiuolaikiniai paslaugų teikimo modeliai jau taikomi tokiose šalyse kaip Jungtinė Karalystė, Kanada ir JAV. Sukurtos ir sėkmingai teikiamos su diabetu susijusios farmacinės paslaugos suteikia naudingų išvalgų, įgyvendinant į pacientą orientuotą diabeto paslaugą.

Japonijoje atlikto tyrimo duomenimis, visuomenės vaistininkų konsultacijos, kuriose daugiausia dėmesio skiriama gyvenimo būdo pokyčiams, padėjo pacientams sergantiems 2TCD pasiekti geresnę glikemijos kontrolę. Taip pat pastebėta, kad po 6 mėnesių gydymo pagerėjo pacientų HbA1c rodiklis, sumažėjo vaistų skirtų diabetui gydyti skaičius – taigi, visuomenės vaistininkai gali puikiai papildyti tarpdisciplininę pirminės sveikatos priežiūros komandą kaip gydymo vaistais, vaistų parinkimo, pacientų mokymo ir konsultavimo specialistai, o tai lemia geresnę pacientų priežiūrą [114]. Tyrimai rodo, kad visapusiška ir sąveikaujanti pirminės sveikatos priežiūros specialistų ir vaistininkų komanda, bendradarbiaujanti su pacientais, sergančiais 2TCD, gali veiksmingai pagerinti sveikatos būklę [115], ypač valdant sudėtingus CD sergančių pacientų farmakoterapijos poreikius, turinčių dauginį ligotumą [116].

Veiksminga patikra dėl diabeto komplikacijų ir stebėseną yra vienas pagrindinių 2TCD valdymo komponentų. Vaistininkai galėtų veikti kaip "tiltas" tarp pacientų ir sveikatos priežiūros specialistų. 7 klinikinių tyrimų sisteminė apžvalga parodė, kad diabetinės pėdos priežiūros ir stebėsenos paslaugų įtraukimas į visuomenės vaistines reikšmingai pagerino klinikinius rezultatus [117]. Australijoje atlikti tyrimai atskleidė, kad dėl augančio CD sergančių asmenų ir hospitalizacijų dėl komplikacijų skaičiaus, būtina kurti inovatyvias paslaugas, strategijas ir geriau įdarbinti sveikatos priežiūros sistemą tinkamam mikrovaskulinių komplikacijų valdymui. Įdiegiant naują paslaugų teikimo modelį arba išplečiant esamas su diabetu susijusias paslaugas visuomenės vaistinėse, būtų galima užtikrinti atrankinę patikrą, stebėseną ir laiku nukreipti pacientą sveikatos priežiūros specialistams [118; 119].

1.8 Gydomo intensyvinimas ar keitimas

Klinikinė inercija yra terapinės inercijos sinonimas ir apibrėžiama kaip nesugebėjimas prareikš pradėti, keisti arba padidinti vaistų vartojimą [120]. Klinikinė inercija yra svarbus veiksnys, lemiantis netinkamą lėtinių ligų (pvz., CD, hipertenzijos ir dislipidemijos) gydymą [121]. Tailande atliktas tyrimas parodė, kad 26,2–68,4 proc. pacientų, sergančių 2TCD, patyrė klinikinę inerciją [122]. Šis reiškinys gydant CD tampa vis didesniu rūpesčiu pasaulyje. Klinikinė inercija gali pasireikšti visais diabeto gydymo etapais ir yra pagrindinis veiksnys, trukdantis pasiekti ir išlaikyti optimalią glikemijos kontrolę [123]. 2TCD yra liga, kurios gydymui reikia gyvenenos ir elgsenos pokyčių bei gydymo vaistais, siekiant išvengti ar atitolinti komplikacijas ir išlaikyti gyvenimo kokybę. Individualizuojant gydymo tikslus ir strategijas, svarbu atsižvelgti į socialinius sveikatos veiksnius ir diabetu sergančių žmonių lūkesčius (6 paveikslas) [40].

SPRENDIMŲ CIKLAS Į PACIENŲ ORIENTUOTAM GLIKEMIJOS VALDYMO SERGANT 2 TIPO CUKRINIŲ DIABETU



6 paveikslas. Į pacientą orientuoto glikemijos valdymo sprendimų ciklas, sergant 2 tipo cukriniu diabetu [40]. GKKS – gliukozės kiekio kraujyje stebėjimas; AKS – kraujospūdis; CGM - nuolatinis gliukozės kiekio kraujyje stebėjimas; LIL – lėtinė inkstų liga; ASŠKL– aterosklerozinė širdies ir kraujagyslių liga; DSMES – diabeto savikontrolės mokymas ir parama; ŠN - širdies nepakankamumas. [48]

1.8.1 Indikacijos keisti gydymą yra:

1.8.1.1 Gretutinių ligų progresavimas (ŠKL, ŠN, LIL)

Vadovaujantis diabeto gydymo aprašu, 2TCD gydyti, esant gretutinėms ligoms, kaip širdies ir (ar) kraujagyslių ligoms (persirgtas miokardo infarktas, insultas, praeinantis galvos smegenų kraujotakos sutrikimas, vainikinių arterijų liga, atliktas vainikinių arterijų plėtimas, trombolizė, stentavimas ar šuntavimas (-ai), periferinių kraujagyslių liga, nestabili krūtinės angina, esant pakitimams elektrokardiogramoje, miokardo išemija krūvio mėginio metu), gydymui skirti GLP-1 bei SGLT-2 inhibitoriai. Esant ŠKL rizikos veiksniams, tokiems, kaip amžius (≥ 55 metų) ir kairiojo skilvelio hipertrofija arba vainikinių, miego ar kojų arterijų stenozė ($> 50\%$, aGFG < 60 ml min./1,73 m²), arba albuminurija rekomenduojama skirti GLP-1 A arba SGLT-2i. Jei gydymo veiksmingumas viena iš šių vaistų grupių yra nepakankamas pagal HbA1c rodiklį, pridedama kita grupė, jei SGLT - 2i ir GLP-1 A derinio valdyti glikemijai nepakanka, skiriamos kitos vaistų grupės. Esant širdies nepakankamumui (nustatytas ŠN su sumažėjusia išstūmio frakcija (IF < 45 proc.) ir lėtinei inkstų ligai, kai aGFG < 60 ml min./1.73 m² arba albuminurija > 30 mg/24 val., arba albumino ir kreatinino santykis > 3 mg/mmol, pirmo pasirinkimo vaistai yra SGLT-2i, jei gydymas jais nepakankamai veiksmingas pagal HbA1c rodiklį, pridedami GLP-1 A [75].

1.8.2 Bloga CD kontrolė – didelis HbA1c, aukšta glikemija valgius ar nevalgius

Bloga glikemijos kontrolė yra viena pagrindinių sveikatos problemų, kuri skatina diabeto komplikacijų raidą [123]. Geros glikemijos kontrolės užtikrinimas pacientams, sergantiems 2TCD, yra labai svarbus siekiant atitolinti ir (arba) išvengti ankstyvų su diabetu susijusių komplikacijų, kurios yra susijusios su didesniu sergamumu ir mirtingumu. Tyrimų duomenimis tik 50 proc. CD sergančių pacientų visame pasaulyje pasiekia gerą glikemijos kontrolę [124]. Glikemijos kontrolės veiksniai kompleksiniai, kai kurie yra modifikuojami (pvz., gyvensena, alkoholio vartojimas, rūkymas, svoris ir kt.), kiti – nemonifikuojami veiksniai (amžius, kitos lėtinės ligos). Pavyzdžiui, alkoholio vartojimas siejamas su bloga diabeto kontrole dėl elgsenos, kai sergantieji nesilaiko savikontrolės, gydymo režimo, mitybos rekomendacijų [123]. Glikemijos kontrolei įtakos turi tokie veiksniai, kaip vėlavimas pradėti ir intensyvuoti insulino vartojimą, prastas gydymo režimo, dietos ir fizinio aktyvumo laikymasis [125].

1.8.3 Pasikartojančios hipoglikemijos ir hipoglikemijos rizikos veiksniai

Hipoglikemija – tai gliukozės kiekio kraujyje CD sergantiems pacientams sumažėjimas iki 3,9 mmol/l ar mažiau. Hipoglikemija lemianti vegetacinius, nervinius ir psichikos sutrikimus, kurie praeina suvartojus maisto ar gėrimų, turinčių angliavandenių, gliukozės ar gliukagono. Pagrindiniai hipoglikemijos rizikos veiksniai sergantiesiems 2TCD yra – asmens amžius 60 ir daugiau metų, pažintinė disfunkcija, insulino vartojimas, gydymas sulfanilkarbamido dariniais, anksčiau buvusios sunkios, vidutinio sunkumo ar dažnos lengvos ar naktinės hipoglikemijos būklės, neatpažinta hipoglikemija, maža kūno masė, kai KMI yra mažesnis kaip 18,5 kg/m², autonominė polineuropatija, inkstų ir (ar) kepenų funkcijos sutrikimas, depresija [126].

Sulfanilkarbamidai plačiai vartojami 2TCD gydyti, tačiau kelia hipoglikemijos riziką. Sulfanilkarbamidai skatina insulino išsiskyrimą nepriklausomai nuo gliukozės koncentracijos plazmoje, todėl kyla hipoglikemijos rizika. Vaistų sąveika, slopinanti sulfanilkarbamidų metabolizmą didina sisteminį poveikį ir gali sukelti netyčinį sulfanilkarbamidų toksiškumą. Sulfonilkarbamidai metabolizuojami per CYP2C9, o dažniausia toksiškumą sukelianti vaistų sąveika yra šio fermento slopinimas. [127]. Flukonazolas, ketokonazolas, vorikonazolas, amiodaronas, kotrimoksazolas (sulfametoksazolo sudedamoji dalis), fluoksetinas, fluvoksaminas, metronidazolas, karbamazepinas, fenobarbitalis, rifampinas, jonažolė, deksametazonas gali sąveikauti su sulfanilkarbamidais ir sukelti hipoglikemijos riziką. Vaistų sąveika tebėra dažnas ir išvengiamas žalos, susijusios su medicinine priežiūra, šaltinis, todėl siekiant išvengti šių nepageidaujamų vaistų vartojimo reiškinių ir juos sušvelninti, būtinas tiek individualus budrumas, tiek visos sistemos pokyčiai – pvz., bendradarbiavimas su vaistininkais ir pakartotinė vaistų peržiūra padėtų nustatyti nepageidaujamą vaistų sąveiką [127].

1.8.4 Svorio augimas, vartojant vaistus

Dalis CD gydyti vartojamų vaistų (sulfanilkarbamidai, insulinas) skatina svorio augimą. Didėjant kūno svoriui, pacientai tampa dar atsparesni insulinui, todėl, siekiant išlaikyti tikslią glikemijos kontrolę, reikia vartoti vis didesnes šių vaistų dozes. Tuo atveju rekomenduojama skirti kitų vaistų diabetui gydyti, kurie kūno svorį veikia neutraliai ar jį mažina, jei vartojamas insulinas – galima skirti metforminą, SGLT-2 i, siekiant suvaldyti svorio augimą ir gerinti vaistų poveikį, veikiant keliais mechanizmais [32; 75]. Diabeto gydymo aprašas rekomenduoja CD sergantiems pacientams kūno

svorį vertinti ir apskaičiuoti KMI kiekvieno apsilankymo metu, o siektina KMI reikšmė būtų 18,5–24,9 m²[126].

1.8.5 Nepakankamas atsakas į gydymą

Atsaką į 2TCD gydymą apibrėžia HbA1c rodiklio pokyčiai kas 3–6 mėn., tad nepasiekus tikslinio HbA1c gydymas intensyvinamas [32]. 23 tyrimų metaanalizė parodė, kad HbA1c svyruoja ir tarp stabiliai gydomų asmenų, o šio rodiklio variabilumas siejamas su mikrokraujagyslinių ir makrokraujagyslinių komplikacijų raida, bendru mirtingumu ir mirtingumu nuo ŠKL [128]. 2019 m. paskelbti Jungtinėje Karalystėje vykdyto retrospektyvinio tyrimo, kuris vertino 55 530 2TCD sergančių asmenų, turėjusių HbA1c rodiklį didesnę nei 7,5 proc. ir jiems buvo skirtas antras ar trečias vaistas diabetui gydyti, CD kontrolės rezultatus. Naudojantis Jungtinės Karalystės klinikinės praktikos tyrimų duomenų sistema 12168 pacientų (21,9 proc. tyrimo dalyvių), kurių HbA1c rodiklio rezultatai, pakeitus gydymą po 6 mėn., nepagerėjo ar pagerėjo nežymiai (sumažėjo mažiau nei 0,5 proc.) HbA1c rodiklis buvo tiriamas po 6 mėn., palyginant 3 grupių (pacientų, kurie tęsė gydymą – 73,5 proc., kuriems gydymas buvo keistas – 9,2 proc. ar intensyvinant pridėdam dar vieną vaistą – 17,3 proc.) rezultatus ir išėtis. Po 6 mėn. HbA1c sumažėjo 0,5 proc., 0,6 proc. ir 1,1 proc. atitinkamai trijose pacientų grupėse. Tyrimas parodė, kad jei atlikus pirminį HbA1c tyrimą CD gydymas neatrodo veiksmingas, vis tik keičiant vaistus glikemijos kontrolė nepagerėja reikšmingai, tada pradinis vaistinis preparatas turėtų būti tęsiamas, pridėdam papildomą vaistinį preparatą. [129].

1.8.6 Nepageidaujami reiškiniai/Nepageidaujamas poveikis

Galimas nepageidaujamas metformino poveikis yra viduriavimas ir bloga savijauta, ypač jei metforminas nevartojamas kartu su maistu. Labai retais atvejais (maždaug 1 iš 10 000 per metus) 2TCD sergantiems asmenims, vartojantiems metforminą, išsivysto laktatinė acidozė. Tai medicininis terminas, reiškiantis per didelį pieno rūgšties kiekį kraujyje, kuris gali sukelti kvėpavimo sutrikimus, pykinimą ar kraujotakos šoką. Dėl šios priežasties žmonėms, turintiems inkstų funkcijos nepakankamumą, širdies nepakankamumą arba priklausomiems nuo alkoholio, paprastai metformino vartoti neleidžiama [130]. Kai kurie pacientai metformino netoleruoja, ir pasireiškšti nepageidaujamas poveikis – pilvo pūtimas, metalo skonis burnoje, apetito praradimas, rėmuo, ar retais atvejais –

vėmimas, dažnas viduriavimas, todėl pacientai šį vaistą nutraukia. Vartojant sulfanilkarbamidus gali pasitaikyti hipoglikemijos epizodų, priaugama svorio, gali atsirasti alerginių reakcijų [131]. Dažniausi GLP-1 A nepageidaujami poveikiai: apetito praradimas, pykinimas, vėmimas, viduriavimas, kurie dažniau pasireiškia pradėjus vartoti vaistą arba vartojant didesnę vaisto dozę, taip pat gali varginti galvos skausmas ir svaigimas, tachikardija, infekcijos [48]. Vartojant SGLT-2i gali pasireikšti šlapimo takų ir lytinių organų infekcijos, pacientai negali vartoti vaistų. Vartojant insulino preparatus gali pasireikšti hipoglikemija, nesilaikant gyvensenos rekomendacijų – priaugama svorio [132].

1.8.7 Paciento pasirinkimas ir gyveniena

Priimant sprendimus dėl CD gydymo svarbus vaidmuo tenka paciento gyvenimo būdai, asmeniniams prioritetams, poreikiams, pageidavimams, lūkesčiams ir galimybėms. Jei dabartinis gydymas neatitinka paciento gyvenimo būdo arba jam neteikiama pirmenybė, gali prireikti alternatyvaus metodo, kuris geriau atitiktų paciento poreikius.

1.8.8 Ūmios būklės

Diabetinė ketoacidozė, hiperglikeminė hiperosmoliarinė būklė ir hipoglikemija yra trys dažniausios gyvybei pavojingos ūmios metabolinės CD komplikacijos, kurios išsivysto dėl blogos diabeto kontrolės. Karščiavimas ir infekcija taip pat blogina diabeto eigą, gali tekti skirti didesnę vaistų dozę, laikinai skirti insuliną. Pagal Diabeto gydymo aprašą laikinai skirti insuliną skirti rekomenduojama: jeigu yra bloga glikemijos kontrolė dėl infekcijų ar kitų ligų eigos pablogėjimo; esant sunkiam gyvybinių organų pažeidimui (pvz., ūmus inkstų ar kepenų funkcijos nepakankamumas); ištikus ūminiam miokardo infarktui ar galvos smegenų infarktui (išeminiam insultui), ar hemoraginiam insultui; jeigu yra sunki hiperglikemija (didesnė kaip 16 mmol/l) ir (ar) ketonurija; laikotarpiu prieš operaciją ir po jos; nėštumo ar maitinimo krūtimi laikotarpiu [126].

2. TYRIMO METODIKA

2.1 Tyrimo dizainas ir metodai

Vykdytas prospektyvinis stebimasis tyrimas, kurio metu nagrinėti pacientų, dalyvavusių biomedicininiam tyrimo „Diabetu sergančių pacientų, turinčių dauginį ligotumą, į pacientą orientuotos pagalbos, įsitraukimo į gydymą ir ligos kontrolės sąsajos“ demografiniai, ligos kontrolės ir vartotų vaistinių preparatų duomenys.

2.2 Tyrimo eigos aprašymas

Empirinė analizė

Tiriamieji, pasirašę informuoto asmens sutikimo formą, pirmojo vizito pas gydytoją endokrinologą metu buvo apklausiami, vertinami jų ligos kontrolės ir gydymo duomenys.

Informacijos rinkimo būdai ir rinkti duomenys:

- a) Apklausos duomenys (demografiniai ir anamnezės duomenys: tiriamųjų amžius, lytis, cukrinio diabeto tipas, ligos trukmė, komplikacijų buvimas)
- b) Ligos kontrolės duomenys (HbA1c, inkstų veiklos rodikliai)
- c) Taikytas gydymas (vartojami vaistai, gydymo keitimo indikacijos)

2.3 Statistinė analizė

Tyrimo duomenų statistinei analizei atlikti ir diagramoms vaizduoti buvo naudojama MS Excel 2010 ir statistiniai duomenų apdorojimo paketai R studio bei IBM SPSS Statistics 20 versija. Kiekybiniai duomenys pateikiami kaip aritmetiniai vidurkiai \pm standartinė paklaida. Kokybinių kintamųjų ir santykiniai dažniai išreiškiami procentais. Nominalių kintamųjų nepriklausomumas tikrintas chi kvadratų (χ^2) kriterijus. Dviejų nepriklausomų imčių intervalinių skirtumų patikimumas tikrinamas naudojant Stjudento t testą, trijų ir daugiau – ANOVA kriterijus. Statistinėms hipotezėms tikrinti naudojamas reikšmingumo lygmuo $p=0,05$.

2.4 Etikos klausimai

Tyrimui atlikti gautas Vilniaus regioninio Biomedicininių tyrimų etikos komiteto leidimas 2022/4-1430-901 (2022 04 06). Studentė Fausta Vasiliauskytė į tyrimą įtraukta, kaip kitas tyrimą atliekantis asmuo.

3. TYRIMO REZULTATAI

3.1 Bendra tiriamųjų asmenų charakteristika

Buvo analizuoti 187 pacientų duomenys. 56,1 proc. tyrimo dalyvių buvo moterys. Pacientų amžiaus vidurkis buvo $58,7 \pm 10,7$ m., jausias pacientas buvo 23 metų amžiaus, vyriausias – 85 metų amžiaus. Moterys buvo vidutiniškai statistiškai reikšmingai 3,57 m. vyresnės nei vyrai, tiriamųjų amžiaus vidurkis buvo atitinkamai $60,24 \pm 9,26$ m. ir $56,67 \pm 12,03$ m. ($p < 0,05$). Daugiausia tyrimo dalyvių (58,3 proc.) buvo 50–65 m. amžiaus: 56,1 proc. dalyvavusių tyrime vyrų, ir 60 proc. – moterų ($p = 0,8$) (5 lentelė).

Vidutinė diabeto trukmė buvo $10,56 \pm 8,13$ m., nuo neseniai nustatyto diabeto (0,5 m.) iki 45 m. ligos trukmės ($p = 0,065$). Moterų ir vyrų vidutinė diabeto trukmė atitinkamai buvo $10,01 \pm 7,24$ m. ir $11,26 \pm 9,13$ m., ($p = 0,314$). 41,8 proc. dalyvių diabeto trukmė buvo ilgesnė nei 10 m.

5 lentelė. Tiriamųjų pasiskirstymas pagal amžių ir ligos trukmę

Tiriamųjų grupės	Bendras skaičius (proc.)	Vyrų skaičius (proc.)	Moterų skaičius (proc.)	p reikšmė*
Pagal amžių				
Amžius: <50 metų	30 (16,04)	19 (23,17)	11 (10,48)	p=1.137e-12; p tarp grupių=0,8
Amžius: 50–65 metai	109 (58,3)	46 (56,1)	63 (60)	
Amžius: >65 metų	48 (25,7)	17 (20,73)	31 (29,52)	
Pagal ligos trukmę				
Ligos trukmė: ≤5 metai	58 (31,02)	27 (32,9)	31 (29,5)	p=0,065; p tarp grupių=0,314
Ligos trukmė: 6–10 metų	52 (27,8)	18 (21,95)	34 (32,4)	

Ligos trukmė: >10 metų	77 (41,18)	37 (45,15)	40 (38,1)	
------------------------	------------	------------	-----------	--

*Tarp grupių – vyrų ir moterų rodiklių skirtumai

3.2 Sergančiųjų cukriniu diabetu dažnis

Didžioji dalis tiriamųjų – 170 pacientų (90,9 proc.) sirgo antrojo tipo cukriniu diabetu (2TCD), iš kurių 99 tiriamųjų (58,2 proc.) buvo moterys, ir 17 asmenų (9,1 proc.) sirgo – pirmojo tipo cukriniu diabetu (1TCD), iš kurių 11 (64,7 proc. buvo vyrai). Sergančiųjų 2TCD amžiaus vidurkis 60,18±9,12 m., sergančiųjų 1TCD – 43,65±13,61 m. ($p<0,001$). Sergančiųjų 1TCD vidutinė ligos trukmė buvo 22,88±11,32 m, sergančiųjų 2TCD – 9,33±6,62 m. ($p<0,001$).

6 lentelė. Tiriamųjų pasiskirstymas pagal diabeto tipą ir lytį

Bendras tiriamųjų skaičius (proc.)	1TCD	2TCD	p reikšmė
Bendras	17 (9,1)	170 (90,9)	<2.2e-16
Vyrai	11 (64,7)	71 (41,8)	3.452e-11
Moterys	6 (35,3)	99 (58,2)	<2.2e-16

3.3 Diabeto kontrolė

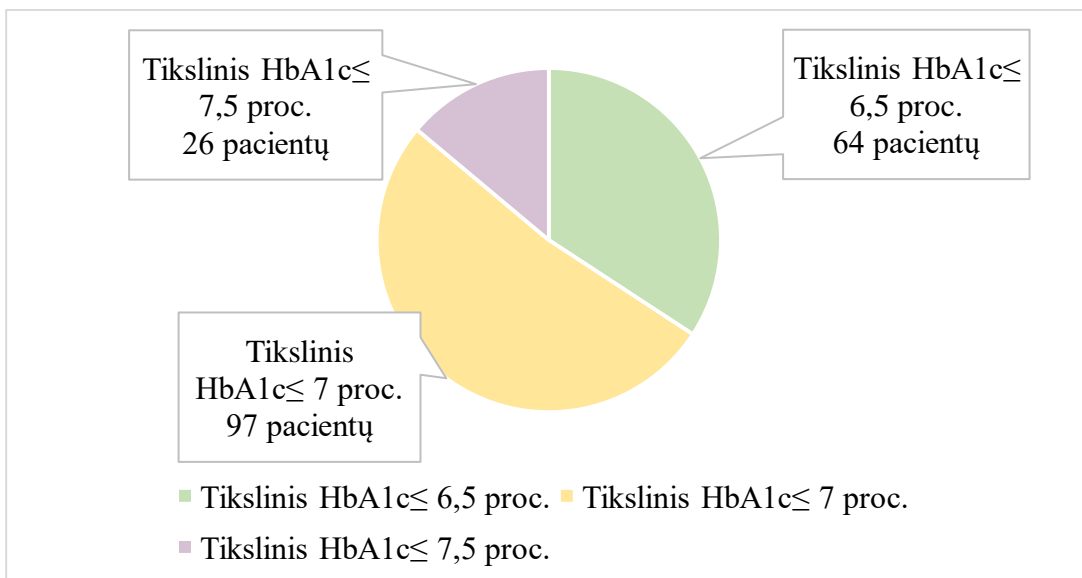
Glikemijos kontrolė vertinta pagal HbA1c rodiklį. Tiriamųjų HbA1c vidurkis pirmojo apsilankymo pas endokrinologą metu – 6,98±1,23 proc. (svyravo nuo 5,17 proc. iki 11,44 proc.). Moterų HbA1c rodiklis buvo 6,88±1,14 proc. (nuo 5,17 proc. iki 11,44 proc.), vyrų 7,12±1,32 proc. (nuo 5,21 proc. iki 11,11 proc.) ($p=0,093$). Sergančiųjų 1TCD vidutinis HbA1c buvo 8,62±1,56 m, sergančiųjų 2TCD – 6,82±1,06 m. ($p<0,001$). Nustatyta, kad HbA1c ir amžių siejo silpnas atvirkštinis ryšys ($r=-0,251$, $p<0,01$), t. y. vyresnių pacientų HbA1c buvo mažesnis. HbA1c ir diabeto trukmę siejo silpnas tiesioginis ryšys ($r=0,293$, $p<0,01$), t. y. ilgesnę diabeto trukmę turinčių pacientų HbA1c buvo didesnis (7 lentelė).

7 lentelė. Tiriamųjų demografinių ir ligos kontrolės rodiklių *Pearson* koreliacijos koeficientai

Rodiklis	Ligos trukmė, m	HbA1c, proc.	KMI, kg/m ²	aGFG, ml/min	Amžius, m.
Ligos trukmė, m.	1	0,293**	-0,060	-0,093	0,031
HbA1c, proc.	0,293**	1	-0,055	0,021	-0,251**
KMI, kg/m ²	-0,060	-0,055	1	0,073	-0,025
aGFG, ml/min	-0,093	0,021	0,073	1	-0,517**
Amžius, m	0,031	-0,251**	-0,025	-0,517**	1

** $p < 0,01$; KMI – kūno masės indeksas, aGFG – apskaičiuotas glomerulų filtracijos greitis

Tiriamajoje imtyje didžiosios dalies (52 proc.) pacientų (57 proc. vyrų ir 47,6 proc. moterų, $p < 0,05$) individualus tikslinis HbA1c, nustatytas pirmojo apsilankymo pas endokrinologą metu, buvo 7 proc. ar mažesnis (t. y. 6,51–7 proc.), 34 proc. 6,5 proc. ar mažesnis bei 14 proc. tyrimo dalyvių tikslinis HbA1c buvo 7,5 proc. ar mažesnis (7,01–7,5 proc.) (7 paveikslas, 8 lentelė).



7 paveikslas. Tiriamųjų pasiskirstymas pagal pirmojo vizito metu nustatytą individualizuotą tikslinį HbA1c rodiklį

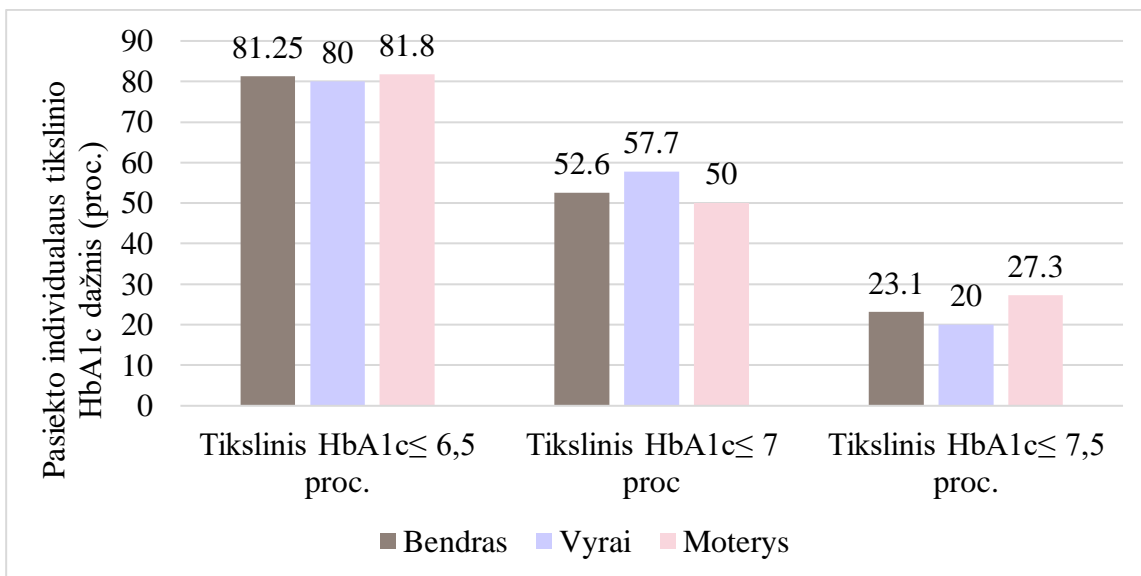
8 lentelė. Tiriamųjų pasiskirstymas pagal tikslinį individualizuotą HbA1c, kūno masės indeksą, esančias komplikacijas ir lėtinės inkstų ligos stadiją

Tiriamųjų grupės	Bendras skaičius (proc.)	Vyrų skaičius (proc.)	Moterų skaičius (proc.)	p reikšmė
Tiriamųjų pasiskirstymas pagal pirmojo apsilankymo metu nustatytą tikslinį iHbA1c				
HbA1c ≤ 6,5 proc.	64 (34)	20 (31,25)	44 (68,75)	p=1.603e-09, pagal grupes p=5.32e-20
HbA1c ≤ 7 proc.	97 (52)	47 (48,45)	50 (51,55)	
HbA1c ≤ 7,5 proc.	26 (14)	15 (57,7)	11 (42,3)	
Tiriamųjų pasiskirstymas pagal kūno masės indeksą (KMI)				
Normalus svoris (KMI <25 kg/m ²)	17 (9,1)	9 (10,98)	8 (7,62)	p< 2.2e-16; pagal grupes p=0,36
Antsvoris (KMI 25–29,9 kg/m ²)	50 (26,7)	25 (30,48)	25 (23,8)	

Nutukimas (KMI ≥ 30 kg/m ²)	120 (64,2)	48 (58,54)	72 (68,58)	
Tiriamųjų pasiskirstymas pagal esančias komplikacijas				
Turintys komplikacijų	141(75,4)	62 (77,5)	79 (73,8)	p =3.729e-12; pagal grupes p=5.32e-20
Neturintys komplikacijų	46 (24,6)	18 (22,5)	28 (26,2)	
Tiriamųjų pasiskirstymas pagal lėtinės inkstų ligos (LIL) stadiją				
1 stadija (aGFG* >90 ml/min)	106 (56,7)	48 (57,8)	58 (55,8)	P $<2,2e-16$; Pagal grupes p=0,579
2 stadija (aGFG 60–89 ml/min)	67 (35,8)	27 (32,6)	40 (38,5)	
3 stadija (aGFG 30–59 ml/min)	10 (5,3)	6 (7,2)	4 (3,8)	
4 stadija (aGFG 15–29 ml/min)	3 (1,6)	1 (1,2)	2 (1,9)	
5 stadija (aGFG <15 ml/min)	1 (0,6)	1 (1,2)	0 (0)	

aGFG – apskaičiuotas glomerulų filtracijos greitis pagal CK-EPI 2009 m. formulę (ml/min/1,73m²)

58 proc. pacientų pirmojo apsilankymo pas endokrinologą metu diabeto kontrolė buvo tikslinėse ribose, priklausomai nuo individualaus tikslinio HbA1c. Tikslinį HbA1c rodiklį 6,5 proc. ar mažesnę pasiekė daugiausia tyrimo dalyvių – vyrų grupėje 80 proc., o moterų – 81,8 proc. Tikslinį HbA1c rodiklį 7 proc. ar mažesnę – pasiekė 57,7 proc. vyrų ir 50 proc. moterų. Tikslinį HbA1c 7,5 proc. ar mažesnę pasiekė tik 20 proc. vyrų ir 27,3 proc. moterų (p=0,579) (8 paveikslas).



8 paveikslas. Tiriamųjų pasiskirstymas pagal pasiektą tikslinį HbA1c ir lytį pirmojo vizito metu

Vidutinis apskaičiuotas glomerulų filtracijos greitis (aGFG) $87,74 \pm 19,23$ ml/min (nuo 12 iki 142 ml/min) ($p < 0,05$). Nustatyta, kad aGFG ir amžių siejo silpnas atvirkštinis ryšys ($r = -0,517$, $p < 0,01$), t. y. vyresnių pacientų aGFG buvo mažesnis (7 lentelė). Skirtumas tarp vyrų ir moterų apskaičiuoto glomerulų greičio (aGFG) statistiškai reikšmingai nesiskyrė ($p = 0,579$) (8 lentelė). 2TCD sergančių pacientų aGFG vidurkis siekė $86,71 \pm 18,3$ ml/min, o 1TCD pacientų – $98,06 \pm 23,06$ ml/min.

Vidutinis tiriamųjų kūno masės indeksas (KMI), apskaičiuotas pagal formulę kūno masę (kg) dalinant iš ūgio (m) kvadratu, buvo $32,4 \pm 6,3$ kg/m². Beveik dešimtadalis (9,1 proc.) tyrimo dalyvių buvo normalaus ar mažo svorio, ketvirtadalis (26,7 proc.) turėjo antsvorio, tačiau didžioji dalis (64,2 proc.) tyrimo dalyvių buvo nutukę ($p < 0,001$). Sergančiųjų 2TCD KMI vidurkis buvo statistiškai reikšmingai 5,3 kg/m² didesnis nei sergančiųjų 1TCD ($p = 0,0001$). Sergančiųjų 1TCD ir 2TCD vyrų ir moterų KMI vidurkiai reikšmingai nesiskyrė (9 lentelė).

9 lentelė. Tiriamųjų kūno masės indekso skirtumai, atsižvelgiant į diabeto tipą ir lytį

KMI vidurkis (kg/m ²)	Bendra imtis	Vyrai (n=82)	Moterys (n=105)	p reikšmė*
1TCD (n=17)	$27,6 \pm 5,12$	$28,3 \pm 4,69$	$26,3 \pm 5,59$	$p = 0,785$

2TCD (n=170)	32,9±6,19	31,6±6,09	33,9±6,09	p=0,805
--------------	-----------	-----------	-----------	---------

*Vyrų ir moterų rodiklių skirtumai

3.4 Sergančiųjų cukriniu diabetu gretutinių ligų dažnis

133 tyrimo dalyviai turėjo nuo 1 iki 3 mikrokraujagyslinių diabeto komplikacijų – polineuropatiją, nefropatiją bei retinopatiją. Pasiskirstymas pavaizduotas 10 lentelėje (10 lentelė).

10 lentelė. Mikrokraujagyslinių diabeto komplikacijų pasiskirstymas

Liga	Pacientų skaičius (proc.)
Polineuropatija	105 (78,9)
Nefropatija	3 (2,26)
Retinopatija	3 (2,26)
Retinopatija + Nefropatija	2 (1,5)
Retinopatija + Polineuropatija	10 (7,5)
Nefropatija + Polineuropatija	6 (4,5)
Polineuropatija + Nefropatija + Retinopatija	4 (3)

Polineuropatiją, kaip gretutinę ligą turinčių pacientų, HbA1c vidurkis buvo 0,28±0,39 proc. didesnis nei neturinčių komplikacijų pacientų (p<0,01), KMI – 1,5±0,03 kg/m² mažesnis nei neturinčių komplikacijų (p=0,029). Retinopatiją ir nefropatiją, kaip gretutinę ligą turinčių pacientų, amžiaus, HbA1c bei KMI rodikliai reikšmingai nesiskyrė nuo komplikacijų neturinčių pacientų. (11 lentelė).

11 lentelė. Mikrokraujagyslinių diabeto komplikacijų pasiskirstymas amžiaus, HbA1c, KMI grupėse

Vidurkis ± SN	Amžius, m.; p reikšmė*	HbA1c, proc.; p reikšmė*	KMI, kg/m ² ; p reikšmė*
Polineuropatija	59,8±10,5; 0,534	7,01±1,26; <0,01	32,4±6,16; 0,029
Nefropatija	57,5±14,31; 0,305	7,9±1,7; 0,908	30,01±6,74; 0,510
Retinopatija	50,6±16,48; 0,268	8,15±1,5; 0,859	28,6±5,79; 0,067
Neturintys komplikacijų	55,4±8,83	6,73±0,87	33,9±6,13

SN– standartinis nuokrypis, *rodikliai lyginti su neturinčiais komplikacijų

14 (7,5 proc.) tyrimo dalyvių turėjo 3–5 stadijos lėtinę inkstų ligą, o 173 pacientų –1-2 stadijos inkstų ligą. Tarp LIL stadijų reikšmingas skirtumas buvo matomas amžiaus grupėje (p=0,004), KMI grupėje (p=0,005) bei HbA1c grupėje (p=0,014) (12 lentelė).

12 lentelė. Tiriamųjų demografiniai, antropometriniai ir ligos kontrolės rodikliai pagal LIL stadiją

Vidurkis ± SN	Amžiaus, m	KMI, kg/m ²	HbA1c, proc.
1 LIL stadija	55,6±10,64	32,7±5,91	6,96±1,28
2 LIL stadija	61,6±8,49	32,8±6,83	6,92±1,07
3 LIL stadija	69,1±10,89	30,4±5,41	6,8±0,63
4 LIL stadija	51,5±11,5	22,8±2,6	9,39±2,05
5 LIL stadija	71	28,01	8,83

SN– standartinis nuokrypis, LIL – lėtinė inkstų liga, KMI – kūno masės indeksas

3.5 Diabeto gydymas

Visi 187 tyrimo dalyviai buvo gydomi vaistiniaisiais preparatais nuo CD. Metformino monoterapija pirmojo vizito metu pas gydytoją endokrinologą buvo gydomi 76 tyrimo dalyviai

(40,64 proc.), po – 67 pacientai (35,83 proc.). Insulino monoterapija atitinkamai buvo gydomas 21 pacientas (11,22 proc.) bei – 14 pacientų (7,49 proc.). Gydytą metformino + GLP-1 agonistų deriniu (semagliutidu ar dulaglutidu) pirmojo gydytojo endokrinologo apsilankymo metu vartojo 6 (3,2 proc.) pacientai, gydymas papildytas šios klasės vaistu dar papildomai 6 pacientams (t. y. tirtoje imtyje padidėjo iki 6,4 proc.). SGLT-2 inhibitoriais (dapagliflozinu ar empagliflozinu) ir metformino deriniu – pirmojo gydytojo endokrinologo apsilankymo metu buvo gydyti 3 pacientai (1,6 proc.), gydymas papildytas šios klasės vaistu – dar 4 pacientams (3,74 proc.). Gydytą sulfanilkarbamidais (gliklazidu ar glimepiridu) + metforminu pirmojo apsilankymo metu turėjo 22 (11,76 proc.) pacientai, po vizito – 14 pacientų (7,49 proc.).

187 pacientai vartojo nuo 1 iki 4 vaistinių preparatų CD gydyti pirmojo gydytojo endokrinologo apsilankymo metu: 98 (52,4 proc.) tyrimo dalyviai naudojo monoterapiją, 39 (20,86 proc.) tyrimo dalyvių naudojo dvigubą terapiją, 43 (22,99 proc.) vartojo 3 vaistinius preparatus, 7 pacientai (3,74 proc.) vartojo 4 vaistinius preparatus (13 lentelė).

13 lentelė. Tiriamųjų pasiskirstymas pagal vartojamų vaistų kiekį ir rūšį

	Prieš gydytojo vizitą	Po gydytojo vizito
Monoterapija		
Monoterapija	98	85
Monoterapija metforminu	76	67
Insulino monoterapija	21	14
SK monoterapija	1	0
SGLT-2 i monoterapija	0	3
GLP-1 monoterapija	0	1
2 vaistų derinys		
2 vaistų derinys	39	34

Metforminas + Insulinas	8	1
Metforminas + Sulfonilkarbamidai	22	14
Metforminas + GLP-1	6	12
Metforminas + SGLT-2 inhibitoriai	3	7
3 vaistų derinys		
3 vaistų derinys	43	58
Metforminas + SGLT-2 inhibitoriai + sulfonilkarbamidai	9	6
Metforminas + sulfonilkarbamidai + GLP-1	6	22
Metforminas + DPP-4i + SK	3	3
Metforminas + Insulinas + SGLT-2 inhibitoriai	25	28
4 vaistų derinys		
4 vaistų derinys	7	10
Metforminas + SGLT-2 inhibitoriai + GLP-1 + sulfonilkarbamidai	7	10

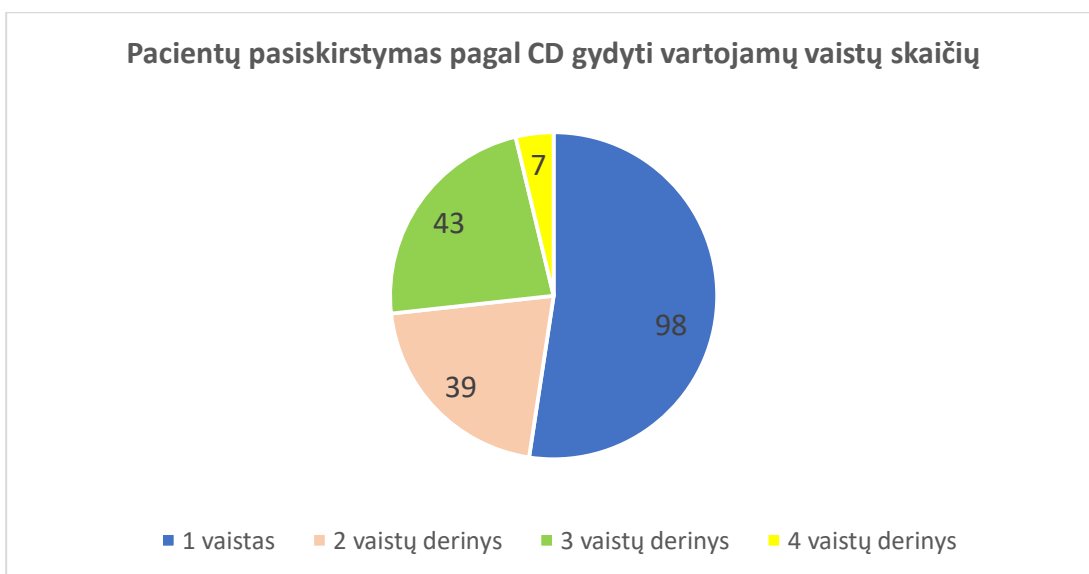
Iš viso 108 pacientams buvo keisti vaistiniai preparatai CD bei gretutinėms ligoms gydyti. Vaistinių preparatų keitimo pasiskirstymą pagal amžių, HbA1c ir komplikacijas galima matyti 14 lentelėje (14 lentelė).

14 lentelė. Vartojamų vaistų pokyčių pasiskirstymas grupėse pagal amžių, ligos trukmę, HbA1c ir komplikacijas

	Bendras tiriamųjų skaičius	CD vaistų keitimas, skaičius (proc.)	AKS mažinančių vaistų keitimas, skaičius (proc.)	Dislipideminių vaistų keitimas, skaičius (proc.)
Amžius: <50 metų	30	19 (17,43)	20 (19,05)	5 (10,2)
Amžius: 50-65 metai	109	69 (63,3)	54 (51,43)	30 (61,2)
Amžius: >65 metų	48	20 (19,27)	31 (29,52)	14 (28,6)
Ligos trukmė: ≤5 metai	58	39 (37,5)	38 (36,2)	18 (36,5)
Ligos trukmė: 6-10 metų	52	20 (19,2)	22 (20,95)	12 (25)
Ligos trukmė: >10 metų	77	45 (43,3)	45 (42,85)	19 (38,5)
HbA1c lygis: ≤ 6,5 proc.	64	37 (34,9)	40 (38,8)	15 (30,6)
HbA1c lygis: ≤ 7 proc.	97	58 (54,7)	53 (51,5)	29 (59,2)
HbA1c lygis: ≤ 7.5 proc.	26	11 (10,4)	10 (9,7)	5 (10,2)

3.6 Diabeto gydymo schemų dažnis

Nustatyta, kad 187 CD pacientai, dalyvavę tyrime, buvo gydyti vaistiniais preparatais. 52,4 proc. iš jų, buvo gydyti vienu CD gydyti skirtu vaistiniu preparatu; 20,86 proc. pacientų buvo gydyti dviem CD gydyti skirtais vaistais; 22,99 proc. tiriamųjų – trimis, 3,74 proc. pacientų – 4 vaistais per visą ligos laikotarpį (9 paveikslas).



9 paveikslas. Tiriamų pacientų pasiskirstymas pagal diabetui gydyti vartojamų vaistų skaičių

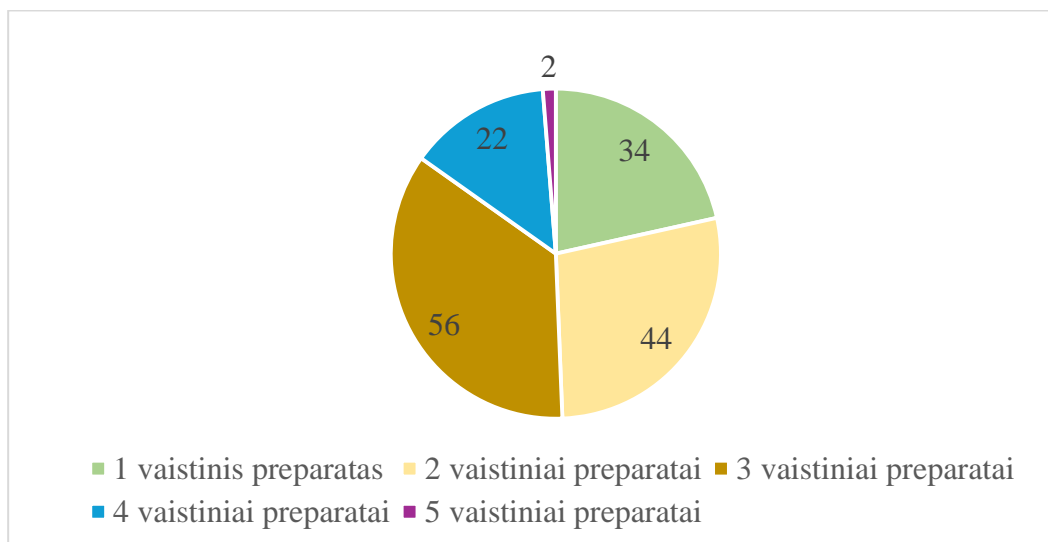
Vertinant susijusių su diabetu ligų gydymo apimtį ir pasirinkimą, nustatyta, kad 127 pacientai vartojo antilipideminius vaistus: 116 iš jų vartojo vieną vaistinį preparatą, 11 – dviejų vaistinių preparatų derinį (15 lentelė).

15 lentelė. Tiriamųjų pasiskirstymas pagal dislipidemijai gydyti vartojamų vaistų tipą ir skaičių

Vaistas	Atorvastatinas	Rozuvastatinas	Ezetimibas + Atorvastatinas	Ezetimibas + Rozuvastatinas

Tiriamųjų skaičius (proc.)	71 (55,9)	45 (35,4)	6 (4,7)	5 (3,9)
-----------------------------	-----------	-----------	---------	---------

Vertinant susijusių su diabetu ligų gydymo apimtį, nustatyta, kad 158 pacientai vartojo 388 skirtingus vaistinius preparatus pirminei arterinei hipertenzijai (PAH) gydyti (10 paveikslas).



10 paveikslas. Tiriamųjų pasiskirstymas pagal PAH gydyti vartojamų vaistų skaičių

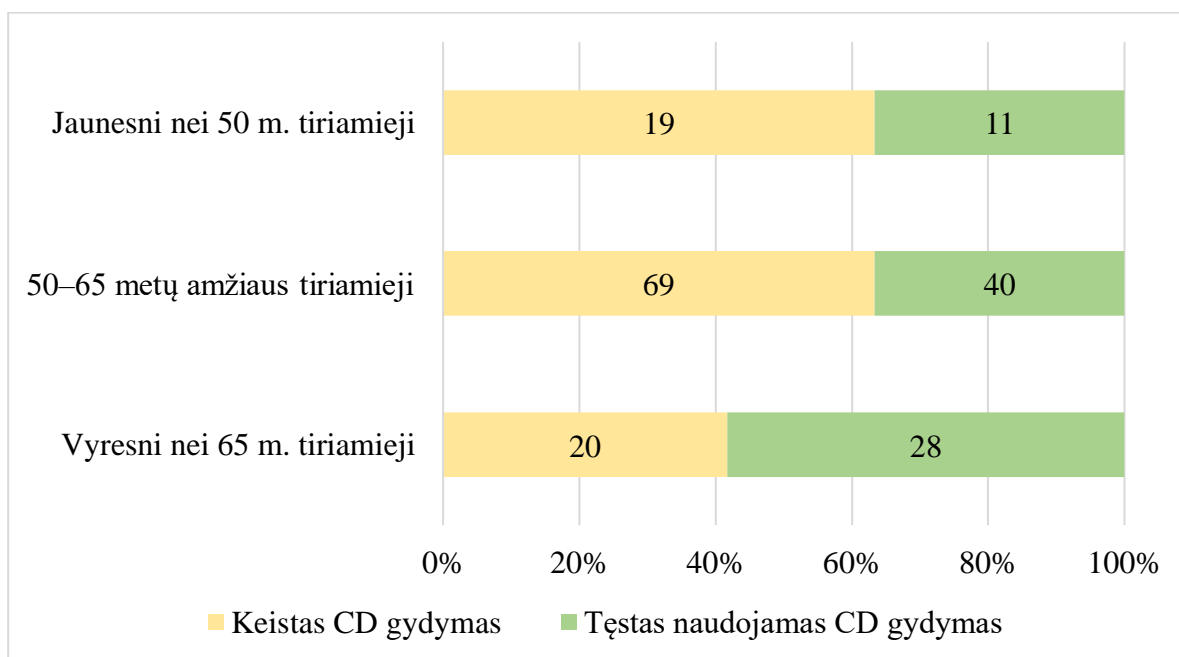
Vertinant nesusijusių su diabetu ligų gydymo apimtį, nustatyta, kad tiriamojame imtyje 16 proc. visų pacientų sirgo bronchine astma ir skydliaukės ligomis ir vartojo jų gydymui reikalingus vaistinius preparatus. 11 pacientų vartojo vaistinius preparatus bronchinei astmai gydyti bei 20 tiriamųjų pacientų vartojo levotiroksiną skydliaukės ligoms gydyti (16 lentelė).

16 lentelė. Tiriamųjų pasiskirstymas pagal nesusijusiomis su CD ligoms gydyti vartojamų vaistų skaičių

Ligos	Bronchinė astma	Skydliaukės ligos
Tiriamųjų skaičius (proc.)	11 (5,9 proc.)	20 (10,7 proc.)

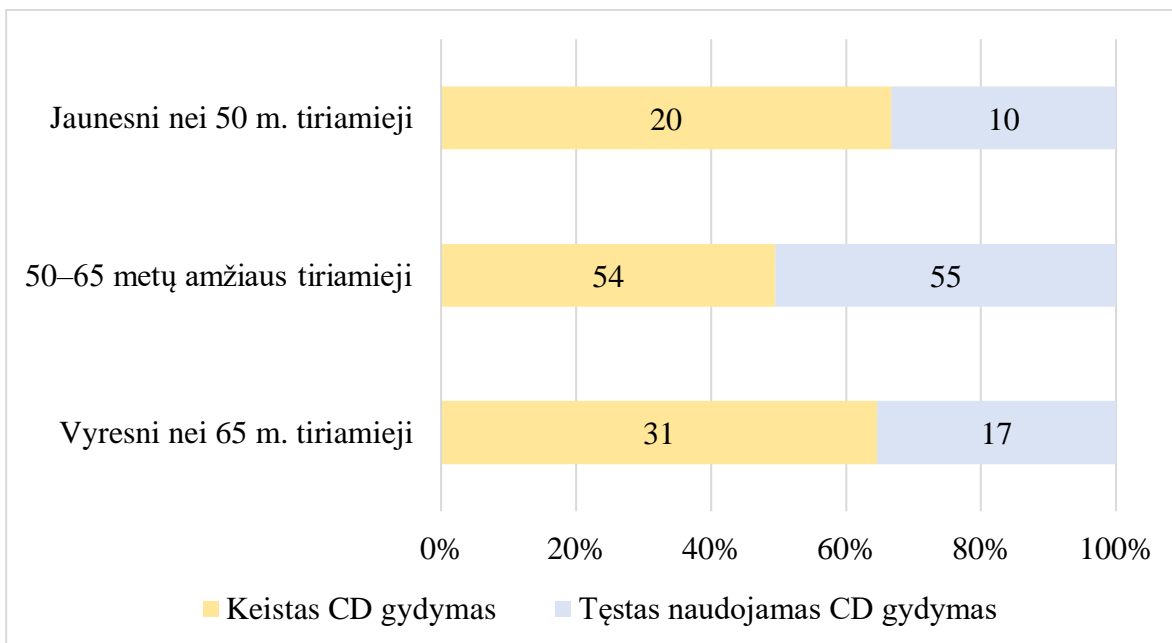
3.7 Gydymo keitimas

Visi 187 pacientai vartojo CD gydyti skirtus vaistus. Gydytas keistas 19 (63,3 proc.) pacientų iš 30 jaunesnių nei 50 metų grupės pacientų, 69 (63,3 proc.) pacientams iš 109 50–65 metų grupės pacientų, 20 (41,7) pacientų iš 48 vyresnių nei 65 metų amžiaus pacientų ($p=0.8055$) (11 paveikslas).



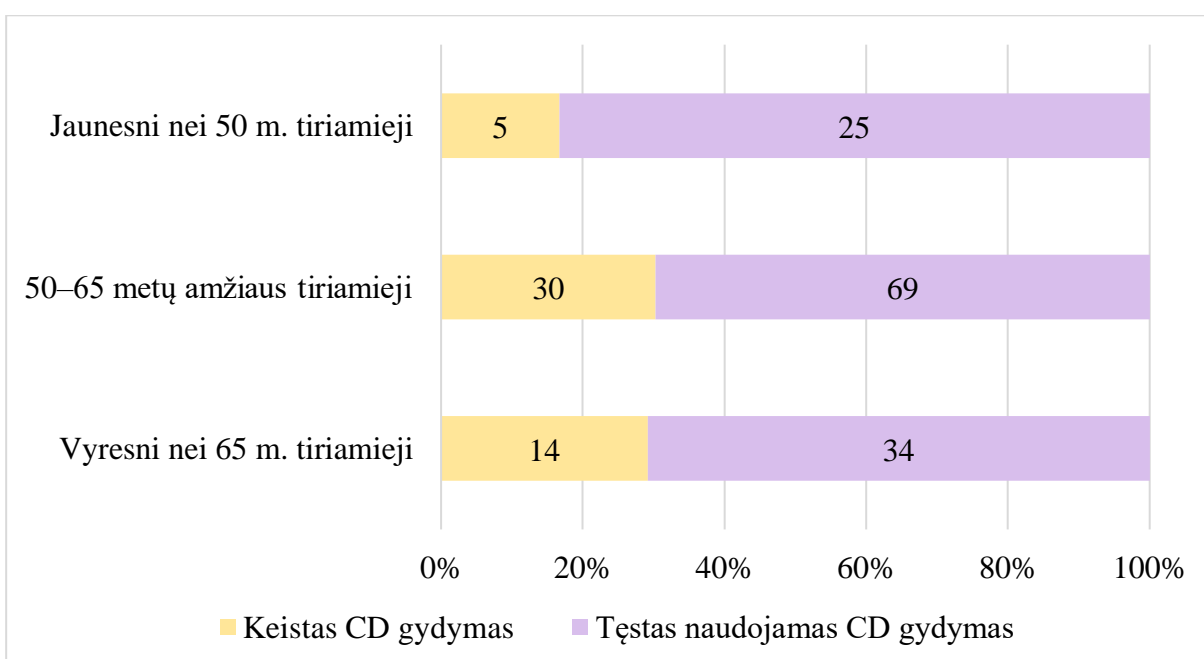
11 paveikslas. CD gydymo keitimas (pacientų skaičius) skirtingose pacientų amžiaus grupėse

Nustatyta, kad 158 pacientai buvo gydyti ir AKS reguliuojančiais vaistinėmis preparatais. 105 iš jų tyrimo metu buvo keistas PAH gydymas (pridėtas, keistas ar nutrauktas vaistinis preparatas): jaunesnių nei 50 m. amžiaus grupėje – 20 (66,6 proc.) pacientų iš 30 tiriamųjų, 54 (49,5 proc.) pacientams iš 109 50-65 metų amžiaus grupės asmenų ir 31 (64,6 proc.) iš 48 vyresnių nei 65 m. amžiaus grupės asmenų ($p=0,097$) (12 paveikslas).



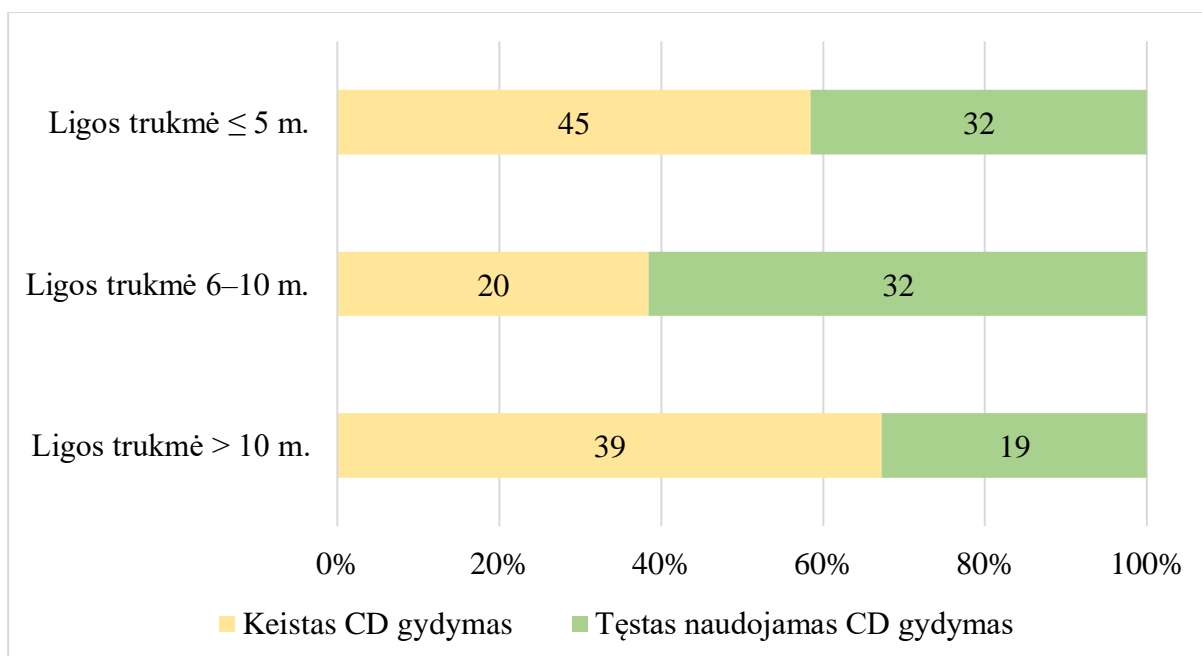
12 paveikslas. PAH gydymo keitimas (pacientų skaičius) skirtingose pacientų amžiaus grupėse

Nustatyta, kad 126 tiriamieji naudojo antilipidinius vaistus ir 49 iš jų buvo keistas (pridėtas, keistas ar nutrauktas vaistinis preparatas) gydymas tyrimo metu: jaunesnių nei 50 m. amžiaus grupėje – 5 (66,6 proc.) pacientams iš 30 tiriamųjų, 30 (49,5 proc.) pacientų iš 109 50–65 metų amžiaus grupės asmenų ir 14 (64,6 proc.) pacientų iš 48 vyresnių nei 65 m. amžiaus grupės pacientų ($p=0,331$).



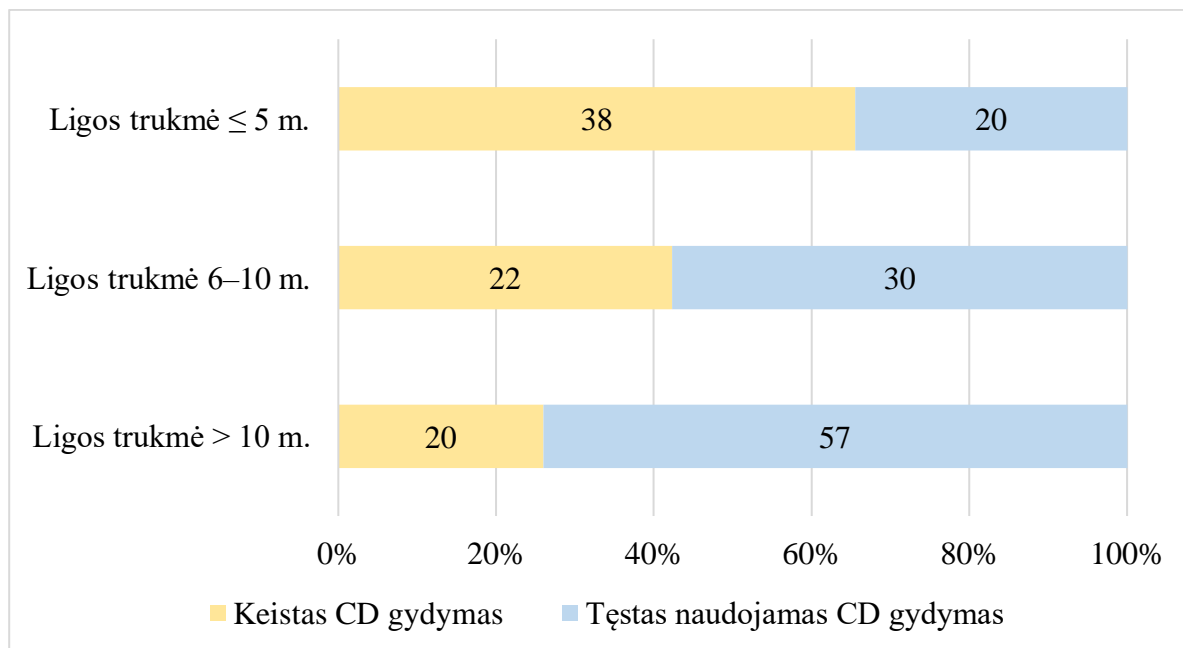
13 paveikslas. Antilipideminių vaistų gydymo keitimas (pacientų skaičius) skirtingose pacientų amžiaus grupėse

Vertinant vaistų keitimo sąsajas su diabeto trukme, nustatyta, kad po pirmojo endokrinologo apsilankymo CD gydymas keistas (pridėtas, keistas ar nutrauktas vaistinis preparatas) 39 (67,2 proc.) pacientams iš 58 tiriamųjų, sergančių CD 5 m. ar trumpiau, 20 (38,5 proc.) pacientų iš 52 asmenų, sergančių CD 6–10 metų ir 45 (58,4 proc.) pacientų iš 77 vyresnių nei 65 m. amžiaus pacientų ($p=0,008$) (14 paveikslas).



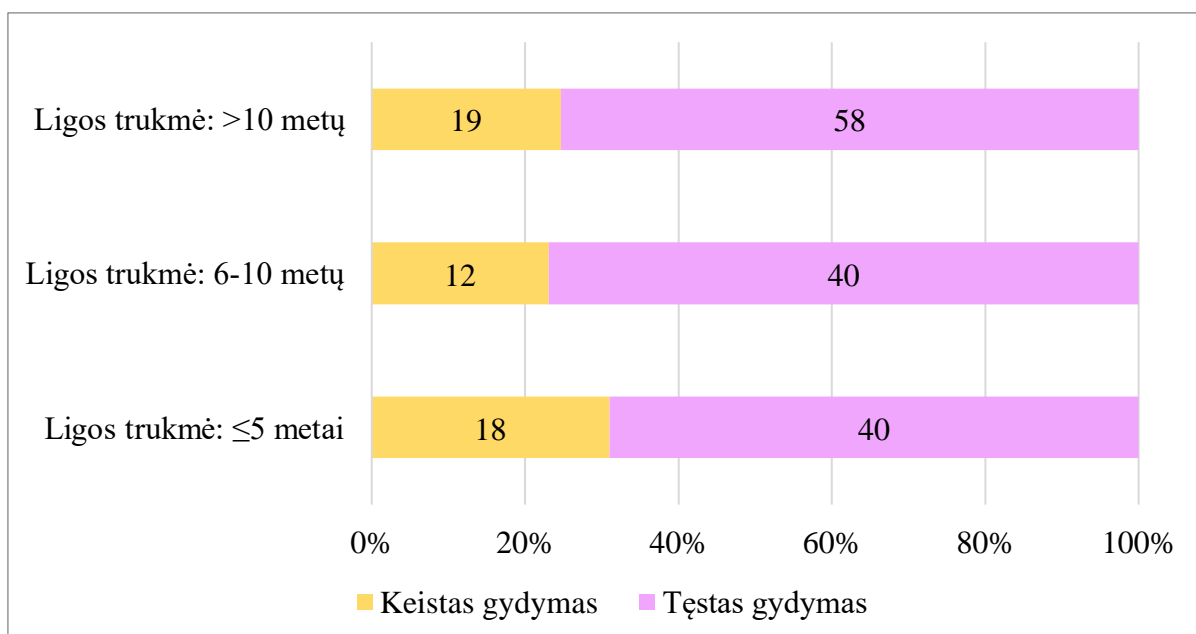
14 paveikslas. CD gydymo keitimas (pacientų skaičius) skirtingose grupėse pagal ligos trukmę

PAH gydymas tyrimo metu buvo keistas (pridėtas, keistas ar nutrauktas vaistinis preparatas) 105 pacientams: 38 (65,5 proc.) iš 58 pacientų, kurių ligos trukmė buvo lygi ar trumpesnė nei 5 m., 22 (42,3 proc.) tiriamųjų iš 52, kurie CD sirgo nuo 6 iki 10 metų ir 20 (26 proc.) pacientų iš 77 sergančiųjų, kurie CD sirgo ilgiau nei 10 metų ($p<0,05$) (15 paveikslas).



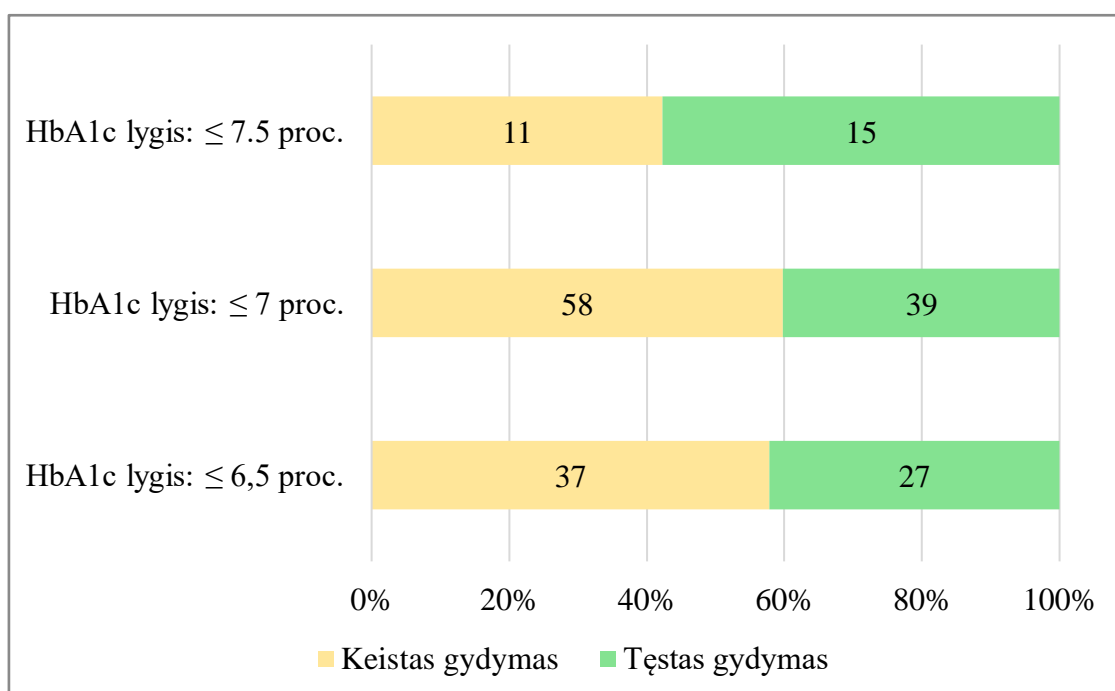
15 paveikslas. PAH gydymo keitimas (pacientų skaičius) skirtingose grupėse pagal ligos trukmę

Nustatyta, kad tyrimo metu antilipideminis gydymas keistas (pridėtas ar nutrauktas vaistinis preparatas) 49 pacientams: 18 (36,5 proc.), kurių ligos trukmė buvo lygi ar trumpesnė nei 5 m.; 12 (25 proc.) tiriamųjų, kurie CD sirgo nuo 6 iki 10 metų ir 19 (38,5 proc.) pacientų, kurie sirgo ilgiau nei 10 metų ($p=0,589$) (16 paveikslas).



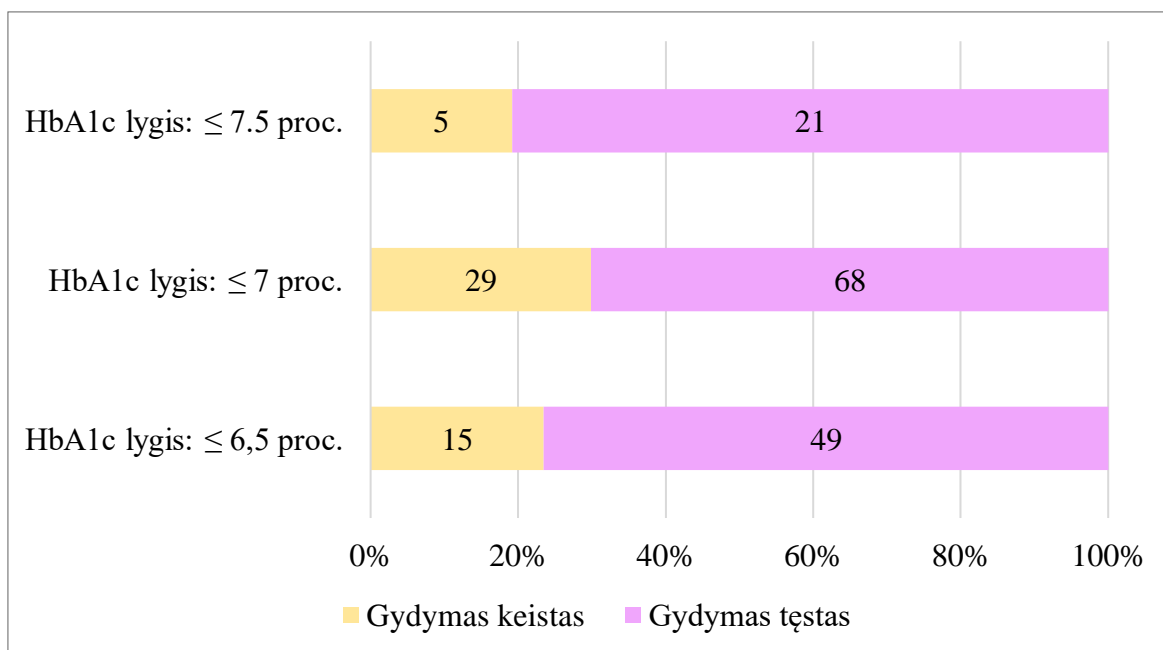
16 paveikslas. Dislipidemijos gydymo keitimas (pacientų skaičius) skirtingose grupėse pagal ligos trukmę

Vertinant vaistų keitimo sąsajas ir pacientų grupes pagal tikslinį HbA1c, nustatyta, kad po pirmojo endokrinologo apsilankymo CD gydymas keistas (pridėtas, keistas ar nutrauktas vaistinis preparatas) 106 (56,7 proc.) pacientams. Iš 64 tiriamųjų, kurių tikslinis HbA1c buvo 6,5 proc. ir mažesnis, gydymai CD preparatai keistas 37 (34,9 proc.). 58 (54,7 proc.) pacientams iš 97 asmenų, kurių tikslinis HbA1c nuo 6,59-7 proc. ir 11 (10,4 proc.) pacientų iš 26 asmenų, kurių tikslinis HbA1c nuo 7,01-7,5 proc. ($p=0,272$) (17 paveikslas).



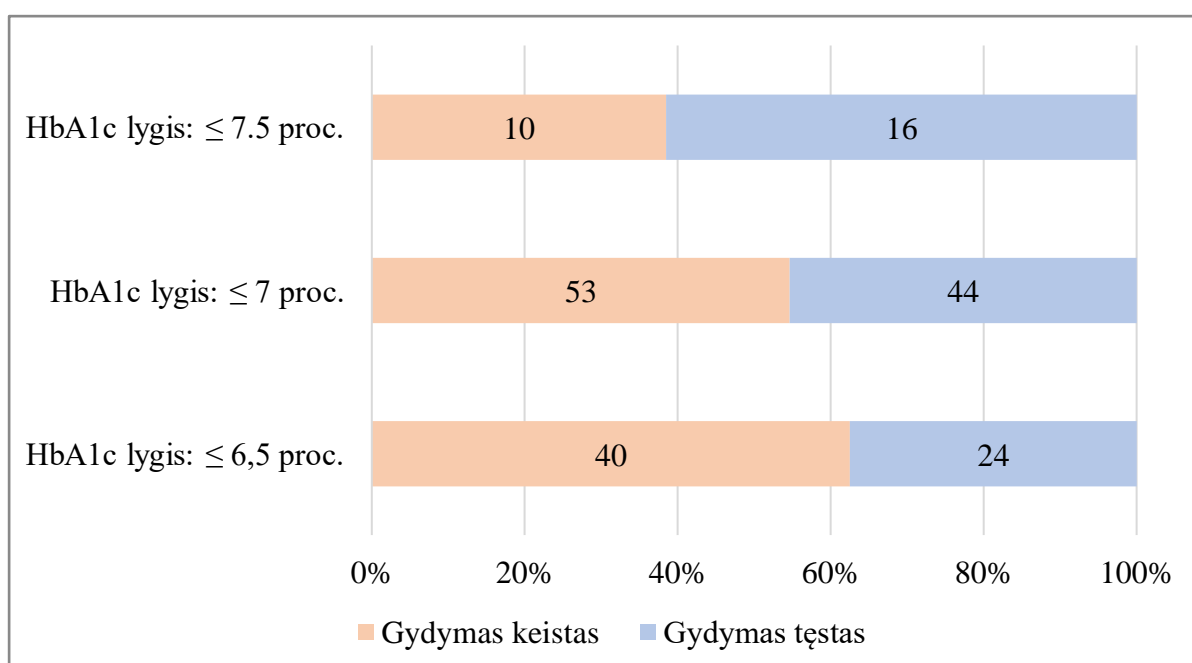
17 paveikslas. CD vaistinių preparatų keitimas (pridėjimas arba nuėmimas) skirtingose glikozilinto hemoglobino tikslinėse grupėse

Vertinant dislipideminių vaistų keitimą pagal tikslinį HbA1c, nustatyta, kad po pirmojo endokrinologo apsilankymo gydymas keistas 49 (26,2 proc.) pacientams. Iš 64 tiriamųjų, kurių tikslinis HbA1c buvo 6,5 proc. ir mažesnis, gydymas antilipideminiais vaistais keistas 15 (23,44 proc.). 29 (29,89 proc.) pacientams iš 97 asmenų, kurių tikslinis HbA1c nuo 6,5-7 proc. ir 5 (19,23 proc.) pacientams iš 26, kurių tikslinis HbA1c nuo 7,01-7,5 proc. ($p=0,272$) (18 paveikslas).



18 paveikslas. Dislipidemijai skirtų vaistinių preparatų keitimas (pridėjimas arba nuėmimas) skirtingose glikozilinto hemoglobino tikslinėse grupėse

Nustatyta, kad po pirmojo endokrinologo apsilankymo PAH vaistinių preparatų keitimas pagal tikslinį HbA1c keistas 103 (55 proc.) pacientams. Iš 64 tiriamųjų, kurių tikslinis HbA1c buvo 6,5 proc. ir mažesnis, gydymas PAH vaistais keistas 40 (62,5 proc.) pacientų. 53 (54,64 proc.) pacientams iš 97 asmenų, kurių tikslinis HbA1c nuo 6,5-7 proc. ir 10 (38,46 proc.) pacientams iš 26, kurių tikslinis HbA1c nuo 7,01-7,5 proc. ($p=0,115$) (19 paveikslas).



19 paveikslas. PAH gydymo keitimas skirtingose glikozilinto hemoglobino tikslinėse grupėse

3.8 Gydymo keitimo priežastys

53 (28,3 proc.) pacientai persirgo širdies ir kraujagyslių ligomis (ŠKL) ir (ar) turėjo jos rizikos veiksnių ir (ar) lėtinę inkstų ligą (LIL): 18 (9,6 proc.) tyrimo dalyvių persirgo miokardo infarktu ir(ar) insultu, 43 (23 proc.) buvo 55 m. ar vyresni ir turėjo ŠKL rizikos veiksnių, 3 (1,6 proc.) sirgo širdies nepakankamumu, 14 (7,5 proc.) tyrimo dalyvių turėjo 3–5 stadijos LIL.

Dažniausios priežastys keisti diabeto gydymą šioje tiriamųjų imtyje buvo 36 (19,3 proc.) pacientams persirgta ŠKL ir (ar) šių ligų rizikos veiksniai ir (ar) LIL, 31 (16,6 proc.) pacientui bloga diabeto kontrolė, arba 21 (11,2 proc.) pacientui abiejų šių priežasčių derinys. 4 pacientams gydymas keistas dėl pasireiškiančių hipoglikemijų, 2 dėl nepageidaujamų reiškinių.

Pacientų gydymo keitimo dažniai nurodyti 17 lentelėje (17 lentelė).

17 lentelė. Gydymo keitimas priežastys ir pasiskirstymas

Priežastis	Gydymo keitimas pacientams skaičius (proc.)
1 veiksnys	
Persirgtas miokardas ir/ar insultas	3 (3,3)
ŠKL rizikos veiksniai (55 m. ir vyresni)	14 (15,4)
ŠN	2 (2,2)
LIL \geq 3 stadija	1 (1,1)
Hipoglikemija	3 (3,3)
Bloga CD kontrolė	35 (38,5)
2 veiksniai	
Persirgtas miokardas ir/ar insultas + ŠKL rizikos veiksniai (55 m. ir vyresni)	7 (7,7)
Persirgtas miokardas ir/ar insultas + bloga CD kontrolė	1 (1,1)
ŠKL rizikos veiksniai (55 m. ir vyresni) + bloga CD kontrolė	13 (14,3)

ŠKL rizikos veiksniai (55 m. ir vyresni) + hipoglikemija	1 (1,1)
ŠKL rizikos veiksniai (55 m. ir vyresni) + LIL ≥ 3 stadija	1 (1,1)
Persirgtas miokardas ir/ar insultas + nepageidaujami reiškiniai	1 (1,1)
LIL ≥ 3 stadija + bloga CD kontrolė	1 (1,1)
3 ar daugiau veiksmų	
Persirgtas miokardas ir/ar insultas + ŠKL rizikos veiksniai (55 m. ir vyresni) + prasta CD kontrolė	6 (6,6)
LIL ≥ 3 stadijos + bloga CD kontrolė + nepageidaujami reiškiniai	1 (1,1)
Persirgtas miokardas ir/ar insultas + ŠKL rizikos veiksniai (55 m. ir vyresni) + ŠN + prasta CD kontrolė	1 (1,1)

CD – cukrinis diabetas; LIL – lėtinė inkstų liga; ŠN – širdies nepakankamumas; ŠKL – širdies ir kraujagyslių liga;

4. REZULTATŲ APITARIMAS

Identifikuota, kad tyrimo laikotarpiu nuo cukrinio diabeto buvo gydyti 187 pacientai. Visų pacientų 56,1 proc. sudarė moterys, o 43,9 proc. sudarė vyrai. Tai gali lemti tai, kad Lietuvoje 2021 metų duomenimis moterys sudarė 53 proc. visų šalies gyventojų, o vyrai – 47 proc. visų šalies gyventojų. Higienos instituto duomenimis 2022 metais CD sirgo 154 681 asmuo, t.y. 1 iš 20 vyrų ir 1 iš 17 moterų [133].

Daugiausia tyrimo dalyvių (58,3 proc.) buvo 50–65 m. amžiaus. Didžioji dalis tiriamųjų – 170 pacientų (90,9 proc.) sirgo antrojo tipo cukriniu diabetu (2TCD) ir 17 (9,1 proc.) asmenų sirgo pirmojo tipo cukriniu diabetu (1TCD). Kaip ir pasaulyje, Lietuvoje 2 tipo CD yra paplitęs plačiausiai. 2021 metų duomenimis, pasaulyje CD sirgo 529 milijonų asmenų, o 2TCD sudarė 95,4 proc. sergančiųjų, likusieji 4,6 proc. sirgo kitų tipų diabetais [134].

Tiriamųjų pacientų vidutinė diabeto trukmė buvo $10,56 \pm 8,13$ m., nuo neseniai nustatyto diabeto (0,5 m.) iki 45 ligos metų. Pacientų diabeto trukmė buvo ilgesnės nei 10 m. Nacionalinio Sveikatos Instituto duomenimis, vidutinė diabeto trukmė tarp žmonių, kurie patys nurodė, kad serga diabetu, buvo $17,3 \pm 11,6$ metų [135].

Glikemijos kontrolė buvo vertinta pagal HbA1c rodiklį. Tiriamųjų HbA1c vidurkis pirmojo apsilankymo pas endokrinologą metu – $6,98 \pm 1,23$ proc. (svyravo nuo 5,17 proc. iki 11,44 proc.). 2022 metais Etiopijoje vykdytame tyrime „2 tipo cukriniu diabetu sergančių ambulatorinių pacientų glikemijos kontrolės ir susijusių veiksnių vertinimas“ dalyvių HbA1c mediana buvo 8,4 proc. Maždaug trijų ketvirtadalių (73,8 proc.) pacientų glikemijos kontrolė buvo nepakankama ir prasta ($HbA1c \geq 7$ proc.). Vyresnis amžius, daugiau nei 10 metų trunkantis CD, gydymas insulinu, prastas dietos laikymasis ir glikemijos kontrolės tikslų nenustatymas buvo veiksniai, susiję su nepakankama ir prasta glikemijos kontrole [136]. 2008 metais Europoje buvo vykdytas tyrimas „2 tipo cukriniu diabetu sergančių pacientų glikemijos kontrolė septyniose Europos šalyse: realaus gyvenimo efektyvumo ir diabeto gydymo modelių (RECAP-DM)“. Rezultatai atskleidė, kad maždaug ketvirtadalis Europos ambulatorinių pacientų, sergančių 2TCD, turėjo tinkamą glikemijos kontrolę praėjus vidutiniškai 2,6 metų nuo gydymo AHA deriniu pradžios. Bendra glikemijos kontrolė laikui bėgant nežymiai sumažėjo, nors daugiau pacientų buvo gydomi insulinu. Šie rezultatai rodo progresuojantį ligos pobūdį ir efektyvesnio ligos valdymo ir (arba) gydymo alternatyvų poreikį [137].

Vidutinis tiriamųjų kūno masės indeksas (KMI) buvo $32,4 \pm 6,3$ kg/m². Beveik dešimtadalis (9,1 proc.) tyrimo dalyvių buvo normalaus ar mažo svorio, ketvirtadalis (26,7 proc.)

turėjo antsvorio, tačiau didžioji dalis (64,2 proc.) tyrimo dalyvių buvo nutukę. 2019 m. CD sergančių pacientų glikemijos tyrimo Turkijoje rezultatai taip pat rodė, kad tik 10 proc. pacientų, sergančių 2 tipo diabetu ($n = 4648$), kūno masės indeksas (KMI) buvo normalus, o kiti turėjo antsvorio (31 proc.) arba buvo nutukę (59 proc.). Reikšmingi ryšiai buvo tarp didelio KMI lygio ir žemesnio išsilavinimo, insulino, antihipertenzinių vaistų ir statinų vartojimo, prastos medžiagų apykaitos kontrolės ar mikrokraujagyslinių komplikacijų buvimo [138].

133 tyrimo dalyviai turėjo nuo 1 iki 3 mikrokraujagyslinių komplikacijų, dažniausios buvo polineuropatija, nefropatija ir retinopatija. Sergant cukriniu diabetu neišvengiamai atsiranda komplikacijų, kurios yra pavojingos gyvybei. Atsižvelgiant į 2020 metų rodiklius, Lietuvoje 17 proc. pacientų išsivystė nepakankamos cukrinio diabeto kontrolės sąlygoti nervų pažeidimai (diabetinė polineuropatija), 14 proc. asmenų nekontroliavo ligos, 12 proc. – susidūrė su mikrokraujagyslinėmis komplikacijomis, 3 proc. sergančiųjų pasireiškė akių komplikacijos“ [139].

14 tyrimo dalyvių turėjo 3–5 stadijos lėtinę inkstų ligą, lyginant su 173 pacientais turinčiais lėtinę 1-2 stadijos inkstų ligą. Tarp LIL stadijų reikšmingas skirtumas buvo matomas amžiaus grupėje ($p=0,004$), KMI grupėje ($p=0,005$) bei HbA1c grupėje ($p=0,014$). 4-5 stadijos KMI vidurkis buvo $25,4 \pm 2,6$ kg/m², o 1-3 stadijos – $31,97 \pm 6,05$ kg/m². Tai gali lemti tai, kad sunkesnės lėtinės inkstų ligos stadijos gali sukelti kepenų nepakankamumą, kuris lemia sumažėjusį maisto medžiagų įsisavinimą ir svorio praradimą. 4-5 stadijos lėtinės inkstų ligos stadijos gali būti susijusios su simptomais, tokiais kaip pykinimas, vėmimas, apetito praradimas ar bendras silpnumas, kurie gali lemti sumažėjusį svorį. Nacionalinio Sveikatos instituto duomenimis 1 iš 3 cukrinio diabeto pacientų serga diabetine inkstų liga [140]. Vidutiniškai diabetu sergantiems pacientams inkstų funkcijos sutrikimas pasireiškia maždaug po 7-10 metų. Klinikinis DIL poveikis yra pavojingas ne tik dėl progresavimo į galutinę inkstų ligos stadiją, dėl kurios tenka taikyti pakaitinę inkstų terapiją, bet ir dėl su tuo susijusio širdies ir kraujagyslių ligų padažnėjimo. Šios problemos virsta terapine inercija, kuri apibrėžiama kaip nesugebėjimas laiku pradėti ar suintensyvinti gydymo pagal įrodymais pagrįstas klinikinės rekomendacijas. Terapinę inerciją gali padėti išspręsti sveikatos priežiūros specialistų bendradarbiavimas [141].

Visi 187 tyrimo dalyviai buvo gydomi CD gydyti skirtais vaistiniaisiais preparatais, kuriuos sudarė šios vaistinių preparatų grupės: metforminas, GLP-1 agonistai, SGLT-2 inhibitoriai, sulfanilkarbamidai, DDP-4 inhibitoriai, insulino preparatai (greito ir ilgo veikimo).

Metforminą vartojo didžiausia dalis pacientų, pirmojo gydytojo endokrinologo apsilankymo metu – 76 tyrimo dalyviai (40,64 proc.), po – 67 pacientai (35,83 proc.). Sumažėjusį metformino vartojimą galėjo lemti inkstų funkcijos pablogėjimas. 2017 metų tyrime buvo analizuota

2032 LIL sergančių pacientų glikemijos kontrolė, nutraukus meformino vartojimą. Nutraukus metformino vartojimą, HbA1c ir kūno masės rodikliai 6 mėn. stebėjimo metu, palyginti su pradiniais duomenimis, reikšmingai nesiskyrė. aGFG buvo reikšmingai mažesnis 6 mėnesių stebėjimo laikotarpiu, palyginti su pradiniu laikotarpiu. Nutraukus metformino vartojimą, daugumai pacientų buvo pakeltas vaistų nuo diabeto vartojimas (ypač insulino arba sulfonilkarbamido). Pacientų, kurių glikemija po 6 mėnesių stebėjimo pagerėjo, aGFG dar labiau sumažėjo, palyginti su pacientais, kurių glikemija pablogėjo [142]. Taip pat, 2024 metais atliktame tyrime „Metformino poveikis 2 tipo cukriniu diabetu sergančių pacientų širdies ir kraujagyslių bei inkstų funkicinei būklei: daugiacentris retrospektyvus kohortinis tyrimas“ naudojant bendrą duomenų modelį iš skirtingų elektroninių sveikatos įrašų duomenų bazės, rezultatai parodė, kad metformino vartojimas 2TCD sergantiems pacientams yra susijęs su mažesne diabetinės nefropatijos ir širdies ir kraujagyslių įvykių rizika. Be to, 2TCD sergantiems pacientams, kurių inkstų funkcija yra sumažėjusi, tolesnis gydymas metforminu yra susijęs su mažesne didelių inkstų ir širdies ir kraujagyslių įvykių rizika [143].

55 tyrimo dalyvių naudojo dvigubą terapiją, iš kurių buvo matomi tokie vaistų deriniai: metforminas + insulinas; metforminas + sulfonilkarbamidai; metforminas + GLP-1 agonistai; metforminas + SGLT-2 inhibitoriai.

Metformino ir insulino derinį prieš gydytojo endokrinologo vizitą vartojo 34 pacientai, po – 30 pacientų. Fundamentaliųjų medicinos mokslų asociacijos žurnalo vykdytas tyrimas gydant insulinu kartu su metforminu – buvo pasiekta geresnė glikemijos kontrolė – mažesnė glikemija nevalgius, glikemija po valgio ir HbA1c (6,19 proc. vs. 8,57 proc.), palyginti su glibenklamido ir metformino deriniu gydytų pacientų grupe. Tačiau su tokiu vaistinių preparatų deriniu susijusi tam tikra rizika, ypač padidėjusi hipoglikemijos rizika. Tos rizikos galima išvengti glaudžiai bendradarbiaujant pacientams ir sveikatos priežiūros specialistams bei tinkamai subalansavus mitybą [144]. 2022 metais Kinijoje vykdytame tyrime atskleista, kad metformino ir insulino derinys reikšmingai sumažino tiriamųjų svorį, KMI, paros insulino kiekį. Metformino pridėjimas sumažino paros insulino poreikį maždaug 16 proc. Buvo gautos išvados, kad metforminas neabejotinai pagerina širdies ir kraujagyslių įvykių rizikos veiksnius [145].

Mūsų vykdytame tyrime metformino ir sulfanilkarbamidų (gliklazidu ar glimepiridu) deriniu prieš gydytojo vizitą buvo gydyti 49 pacientai, po – 50 pacientų. Pasikeitimų nebuvo.

Tyrime pacientai taip pat vartojo metformino + GLP-1 agonistų (semagliutidas, dulaglutidas) derinį. Prieš – vaistų derinį vartojo 20 pacientų, po – 37 pacientai. 2011 metais buvo atliktas tyrimas, siekiant įvertinti GLP-1 ir metformino derinio efektyvumą. GLP-1 agonistų terapinį potencialą sergant cukriniu diabetu riboja greita inaktyvacija dėl fermento dipeptidilpeptidazės-4

(DPP-4). Nustatyta, kad metforminas slopina DPP-4. Buvo vykdytas tyrimas, kurio metu ištirtas ūminis metformino ir GLP-1 atskirai arba jų derinio poveikis DPP-4 aktyvumui plazmoje, aktyviojo GLP-1 koncentracijai ir gliukozės kiekio mažinimui sergant 2 tipo cukriniu diabetu. Dešimčiai tiriamųjų, sergančių 2 tipo cukriniu diabetu (8 vyrams ir 2 moterims), po nakties badavimo atsitiktinių imčių kryžminiu būdu buvo skiriamas 1 iš 3 derinių: 1 g metformino per burną ir poodinė fiziologinio tirpalo injekcija (metforminas), GLP-1 (1,5 nmol/kg kūno svorio po oda) ir placebo tabletė (GLP-1) arba 1 g metformino ir GLP-1 (metforminas + GLP-1). Buvo gauti rezultatai, kad kartu su GLP-1 metforminas reikšmingai sumažina gliukozės koncentraciją 2 tipo cukriniu diabetu sergančių asmenų plazmoje, palyginti su vien GLP-1, o insulino atsakas buvo panašus. Metforminas didina sušviršto aktyviojo GLP-1 amido koncentraciją serume, o derinys lemia papildomą gliukozės koncentraciją mažinantį poveikį [146]. 2023 metų tyrime „10 į gliukagoną panašių peptidų-1 receptorių agonistų, vartojamų kartu su metforminu 2 tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams, veiksmingumo ir saugumo palyginimas: sisteminė apžvalga“ buvo gauti rezultatai, kurie parodė, kad kad GLP-1 agonistai pridėti prie gydymo metforminu veiksmingai mažina HbA1c ir kūno svorį, tačiau nedidina hipoglikeminių reakcijų dažnio [147].

Mūsų vykdytame tyrime buvo vartoti ir metforminas + SGLT-2 inhibitoriai (dapagliflozinas ar empagliflozinas). Prieš gydytojo endokrinologo vizitą šį derinį vartojo 24 pacientai, po – 42 pacientai. Insulinas + SGLT inhibitoriai atsitiktinių imčių kontroliuojamų tyrimų (RCT) metastudija parodė, kad insulino ir SGLT-2 inhibitorių derinio terapijos ryšys su HbA1c sumažėjimu -0,39 proc. ir kūno svorio sumažėjimu -3,47 proc. yra reikšmingas, o tai rodo teigiamą šio derinio poveikį gydant 1TCD. Tačiau yra ir nepageidaujamų reiškinių, įskaitant padidėjusį lytinių organų infekcijos ir diabetinės ketoacidozės dažnį [148]. Metforminas nėra metabolizuojamas kepenyse, o SGLT2 inhibitoriai smarkiai gliukuronizuojami kepenyse. Kombinuotas gydymas metforminu ir SGLT2 inhibitoriumi (-iais) pagerintų glikemijos kontrolę, nes slopintų kepenų gliukoneogenezę ir inkstų kanalėlių gliukozės reabsorbciją. Taigi dvigubas poveikis, slopinantis kepenų gliukozės išsiskyrimą ir skatinantis inkstų glikozuriją, gali paaiškinti pastaraisiais tyrimais pastebėtą geresnį HbA1c sumažėjimą (~0,3-0,5 proc.) taikant kombinuotą gydymą. [149]. 2020 metais vykdytame tyrime „SGLT2 inhibitoriai kaip papildoma 2 tipo cukriniu diabetu sergančių žmonių terapija metforminu: Placebu kontroliuojamų tyrimų su Azijos ir ne Azijos pacientais apžvalga“ rezultatai parodė, kad SGLT2-i gliukozės kiekį mažinantis veiksmingumas, pridėjus jį prie monoterapijos metforminu, yra panašus ne Azijos ir Azijos pacientams, sergantiems 2TCD, atsižvelgiant į HbA1c sumažėjimą. Neseniai taip pat buvo pranešta apie panašų antihiperglikeminių SGLT2-i poveikį neazijiečių ir azijiečių pacientams, sergantiems 2TCD ir lėtine inkstų liga [150].

26 pacientai vartojo 3 vaistinius preparatus, kurių derinius sudarė metforminas + SGLT-2 inhibitoriai + GLP-1 agonistai; metforminas + DPP-4 inhibitoriai + sulfanilkarbamidai; insulinas + SGLT-2 inhibitoriai + DPP-4 inhibitoriai; metforminas + insulinas + SGLT-2 inhibitoriai. 14 pacientų vartojo 4 vaistinių preparatų derinį.

Prieš gydytojo vizitą 7 tiriamieji vartojo metformino + SGLT-2 inhibitorių + GLP-1 agonistų derinį, po vizito – 13. Buvo vykdytas tyrimas, kurio tikslas - palyginti, kokią naudą širdies ir kraujagyslių sistemai duoda GLP-1 agonistų ir SGLT-2 inhibitorių vartojimas kaip papildoma terapija prie metformino tarp suaugusiųjų, sergančių 2 tipo cukriniu diabetu (2TCD) ir neturinčių širdies ir kraujagyslių komplikacijų, naudojant realaus pasaulio duomenis. Buvo nustatyta 13 006 suaugusiųjų, sergančių 2TCD, kuriems GLP-1 agonistai arba SGLT-2 inhibitoriai buvo pridėti taikyti kaip papildomas gydymas prie metformino ir kurie buvo stebimi ne ilgiau kaip 5 metus. Nepastebėta jokių galutinių taškų skirtumų tarp dviejų vaistų vartotojų, kuriems pradžioje nebuvo nustatyta širdies ir kraujagyslių liga. Tačiau tarp asmenų, kuriems nustatytos širdies ir kraujagyslių ligos, SGLT-2i vartotojams, palyginti su GLP-1 agonistų vartotojais, pastebėta reikšmingai mažesnė ŠKL rizika [151]. 2020 metais vykdytame tyrime buvo parodyta, kad dėl vienas kitą papildančių veikimo mechanizmų kombinuotas gydymas GLP-1 receptorių agonistu ir SGLT2 inhibitoriumi užtikrina veiksmingą ir ilgalaikę 2 tipo cukriniu diabetu sergančių pacientų glikemijos kontrolę bei mažą hipoglikemijos riziką. Klinikinių tyrimų duomenys apie derinio poveikį ŠKL rizikos veiksniams, taip pat įrodymai apie atskirų preparatų naudą ŠKL, apie kurią pranešta CVOT, rodo, kad šio derinio vartojimas galėtų būti gera galimybė įveikti kai kurias kliniškes kliūtis, trukdančias laiku pasiekti veiksmingą glikemijos kontrolę pacientams, sergantiems 2 tipo diabetu [152].

Prieš apsilankant pas gydytoją endokrinologą 3 pacientai vartojo metformino + DPP-4 inhibitorių + sulfanilkarbamidų vaistų derinį ir 3 pacientai vartojo tą patį derinį po vizito. Pokyčių nebuvo.

Tarp tiriamųjų taip pat buvo pastebėtas insulino + SGLT-2 inhibitorių + metformino vaistų derinys. Prieš vizitą juo gydėsi 17 pacientų, po – 22 pacientai.

5. IŠVADOS

1. Daugiau nei pusės pacientų HbA1c pirmojo apsilankymo metu buvo tikslinėse ribose.
2. Daugiau nei ketvirtadalis pacientų turėjo ŠKL ir (ar) šių ligų rizikos veiksnių ir (ar) LIL.
3. Dažniausios priežastys keisti diabeto gydymą šioje tiriamųjų imtyje buvo persirgta ŠKL ir (ar) šių ligų rizikos veiksniai ir (ar) LIL, bei bloga diabeto kontrolė, arba abiejų priežasčių derinys.

6. REKOMENDACIJOS

1. Svarbu stebėti cukrinio diabeto (CD) sergančių pacientų kūno masės indeksą (KMI), HbA1c (glikozilintą hemoglobina) ir inkstų būklę.
2. Siekiant gerinti CD sergančių pacientų gydymo rezultatus, būtina anksti diagnozuoti ir nuolat vertinti kitas ligas, kurios gali būti nesusijusios su cukriniu diabetu.

7. LITERATŪROS ŠALTINIAI

1. Al-Lawati JA. Diabetes Mellitus: A Local and Global Public Health Emergency! *Oman Med J*. 2017;32(3):177-179. Prieiga per internetą: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28584596/>
2. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, et al.; IDF Diabetes Atlas Committee. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019;157:107843. Prieiga per internetą: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168822719312306>
3. Leon BM, Maddox TM. Diabetes and cardiovascular disease: Epidemiology, biological mechanisms, treatment recommendations and future research. *World J Diabetes*. 2015;6(13):1246-58. Prieiga per internetą: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4600176/>
4. Riddle MC, Herman WH. The Cost of Diabetes Care—An Elephant in the Room. *Diabetes Care*. 2018;41(5):929–932. Prieiga per internetą: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29678864/>
5. Sugandh F, Chandio M, Raveena F, Kumar L, Karishma F, Khuwaja S, et al. Advances in the Management of Diabetes Mellitus: A Focus on Personalized Medicine. *Cureus*. 2023;15(8):e43697. Prieiga per internetą: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37724233/>
6. Lu Y, Wang W, Liu J, Xie M, Liu Q, Li S. Vascular complications of diabetes: A narrative review. *Medicine (Baltimore)*. 2023;102(40):e35285. Prieiga per internetą: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37800828/>
7. Papatheodorou K, Banach M, Bekiari E, Rizzo M, Edmonds M. Complications of Diabetes 2017. *J Diabetes Res*.; 2018:3086167. Prieiga per internetą: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29713648/>
8. Aikaeli F, Njim T, Gissing S, Moyo F, Alam U, Mfinanga SG, et al. Prevalence of microvascular and macrovascular complications of diabetes in newly diagnosed type 2 diabetes in low-and-middle-income countries: A systematic review and meta-analysis. *PLOS Glob Public Health*. 2022; 2(6):e0000599. Prieiga per internetą: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36962416/>
9. Feleke BE, Sacre J, Tomic D, Huynh Q, Shaw JE, Magliano DJ. Hospital admissions among people with diabetes: A systematic review. *Diabet Med*. 2023:e15236. Prieiga per internetą: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37811704/>

10. Christou MA, Christou PA, Kyriakopoulos C, Christou GA, Tigas S. Effects of Hypoglycemia on Cardiovascular Function in Patients with Diabetes. *Int J Mol Sci.* 2023;24(11):9357. Prieiga per internetą: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37298308/>
11. Barski L, Golbets E, Jotkowitz A, Schwarzfuchs D. Management of diabetic ketoacidosis. *Eur J Intern Med.* 2023:S0953-6205(23)00231-5. Prieiga per internetą: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37419787/>
12. Fradkin JE, Rodgers GP. Diabetes research: a perspective from the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. *Diabetes.* 2013;62(2):320-6. Prieiga per internetą: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23349536/>
13. Galindo RJ, Trujillo JM, Low Wang CC, McCoy RG. Advances in the management of type 2 diabetes in adults. *BMJ Med.* 2023;2(1):e000372. Prieiga per internetą: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37680340/>
14. Schmittiel JA, Gopalan A, Lin MW, Banerjee S, Chau CV, Adams AS. Population Health Management for Diabetes: Health Care System-Level Approaches for Improving Quality and Addressing Disparities. *Curr Diab Rep.* 2017;17(5):31. Prieiga per internetą: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5536329/>
15. Bin Rakhis SA Sr, AlDuwayhis NM, Aleid N, AlBarrak AN, Aloraini AA. Glycemic Control for Type 2 Diabetes Mellitus Patients: A Systematic Review. *Cureus.* 2022;14(6):e26180. Prieiga per internetą: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35891859/>
16. Eyth E, Naik R. Hemoglobin A1C. [Updated 2023 Mar 13]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Prieiga per internetą: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549816>
17. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al., on behalf of the American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care.* 2023;46(Suppl 1):S140-S157. Prieiga per internetą: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36507650/>
18. Lietuvos Respublikos Sveikatos Apsaugos Ministro įsakymas 2012 m. Vasario 28 d. Nr. V-159 "Dėl Cukrinio diabeto ir tarpinės hiperglikemijos diagnostikos ir gydymo vaistais, kurių įsigijimo išlaidos apmokamos privalomojo sveikatos draudimo fondo biudžeto lėšomis, tvarkos aprašo patvirtinimo. Suvestinė redakcija nuo 2023-01-01 .Prieiga per internetą: <https://e-seimas.lrs.lt/portal/legalAct/lt/TAD/TAIS.419228/asr> [žiūrėta 2023 m. lapkričio 3 d.].
19. Patel R, Keyes D. Lifestyle Modification for Diabetes and Heart Disease Prevention. [Updated 2023 Jan 9]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Prieiga per internetą: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK585052/>

20. Almigbal TH, Alzarrah SA, Aljanoubi FA, Alhafez NA, Aldawsari MR, Alghadeer ZY, et al. Clinical Inertia in the Management of Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review. *Medicina (Kaunas)*. 2023;59(1):182. Prieiga per internetą: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36676805/>
21. Jacob S, Krentz AJ, Deanfield J, Rydén L. Evolution of Type 2 Diabetes Management from a Glucocentric Approach to Cardio-Renal Risk Reduction: The New Paradigm of Care. *Drugs*. 2021;81(12):1373-1379. Prieiga per inernetą: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34302636/>
22. Alope C, Egwu CO, Aja PM, Obasi NA, Chukwu J, Akumadu BO, et al. Current Advances in the Management of Diabetes Mellitus. *Biomedicines*. 2022 Sep 29;10(10):2436. Prieiga per internetą: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36289697/>
23. Miller EM. Using Continuous Glucose Monitoring in Clinical Practice. *Clin Diabetes*. 2020 ;38(5):429-438. Prieiga per internetą: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7755046/>.
24. Thomas CC, Philipson LH. Update on diabetes classification. *Med Clin North Am*. 2019; 99(1):1-16. Prieiga per internetą: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25456640/>
25. Tomic D, Shaw JE, Magliano DJ. The burden and risks of emerging complications of diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2022 Sep;18(9):525-539. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35668219/>
26. Rewers A. Acute Metabolic Complications in Diabetes. In: Cowie CC, Casagrande SS, Menke A, et al., editors. *Diabetes in America*. 3rd edition. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (US); 2018 Aug. CHAPTER 17. Prieiga per internetą: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567993/>
27. Magliano DJ, Boyko EJ; IDF Diabetes Atlas 10th edition scientific committee. *IDF DIABETES ATLAS [Internet]*. 10th ed. Brussels: International Diabetes Federation; 2021. Prieiga per internetą: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK581934/>
28. Khan MAB, Hashim MJ, King JK, Govender RD, Mustafa H. Epidemiology of Type 2 Diabetes - Global Burden of Disease and Forecasted Trends. *J Epidemiol Glob Health*. 2020 Mar;10(1):107-111. Prieiga per internetą: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32175717/>
29. Lietuvos Higienos Institutas, Sveikatos informacijos centro Biostatistinės analizės skyrius. 2023, lapkritis. Prieiga per internetą: <https://www.hi.lt/naujienos/lapkrecio-14-oji-pasauline-diabeto-diena1/>
30. Kahanovitz L, Sluss PM, Russell SJ. Type 1 Diabetes - A Clinical Perspective. *Point Care*. 2017 Mar;16(1):37-40. Prieiga per internetą: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28943810/>
31. Humphreys A, Bravis V, Kaur A, Walkey HC, Godsland IF. Individual and diabetes presentation characteristics associated with partial remission status in children and adults evaluated up to

- 12 months following diagnosis of type 1 diabetes: An ADDRESS-2 (After Diagnosis Diabetes Research Support System-2) study analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019 Sep;155:107789. Prieiga per internetą: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31326456/>
32. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Summary of Revisions: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care.* 2024 Jan 1;47(Supplement_1):S5-S10. Prieiga per internetą: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38078579/>
33. Subramanian S, Baidal D. The Management of Type 1 Diabetes. [Updated 2021 May 22]. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; [žiūrėta 2024 m. sausio 3 d.]. Prieiga per internetą: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279114/>
34. Nianogo Roch A., Arah Onyebuchi A. Forecasting Obesity and Type 2 Diabetes Incidence and Burden: The ViLA-Obesity Simulation Model *JOURNAL=Frontiers in Public Health.* 2022, volume 10. Prieiga per internetą: <https://www.frontiersin.org/journals/public-health/articles/10.3389/fpubh.2022.818816/full>
35. Asghar S, Shahid S, Fatima M, Bukhari SMH, Nadeem Siddiqui S. Metabolic Syndrome in Type 2 Diabetes Mellitus Patients: Prevalence, Risk Factors, and Associated Microvascular Complications. *Cureus.* 2023 May 16;15(5):e39076. Prieiga per internetą: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37323312/>
36. Farmaki P, Damaskos C, Garmpis N, Garmpi A, Savvanis. Complications of the Type 2 Diabetes Mellitus. *Curr Cardiol Rev.* 2020;16(4):249-251. Prieiga per internetą: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7903505/>
37. Swapnil P. Borse, Abu Sufiyan Chhipa, Vipin Sharma; Devendra Pratap Singh; Manish Nivsarkar. Management of Type 2 Diabetes: Current Strategies, Unfocussed Aspects, Challenges, and Alternatives *Med Princ Pract* 2021;30:109–121. Prieiga per internetą: <https://karger.com/mpp/article-pdf/30/2/109/3693573/000511002.pdf>
38. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Summary of Revisions: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care.* 2022 Jan 1;45(Suppl 1):S4-S7. Prieiga per internetą: https://diabetesjournals.org/care/article/45/Supplement_1/S4/138912/Summary-of-Revisions-Standards-of-Medical-Care-in
39. Visockienė Ž, Burokienė N, Kazakevičiūtė G, Senavaitienė V, Veličkienė D ir kt. „Suaugusiųjų cukrinio diabeto prevencija, diagnostika ir gydymas“. Metodinis dokumentas, vykdamas projektą „Sveikatos priežiūros kokybės gerinimas, parengiant pagrindines mirties priežastis Lietuvoje lemiančių ligų ir sveikatos sutrikimų integruotos sveikatos priežiūros standartus“ Nr. 10.1.3-ESFA-V-918-01-0009. 2022 07 20. Prieiga per internetą:

https://sam.lrv.lt/uploads/sam/documents/files/Veiklos_sritys/Asmens_sveikatos_prieziura/Methodiniai%20dokumentai/CUKRINIS%20DIABETAS.pdf

40. LR SAM įsakymas „Dėl cukrinio diabeto ir tarpinės hiperglikemijos diagnostikos ir gydymo vaistais, kurių įsigijimo išlaidos apmokamos privalomojo sveikatos draudimo fondo biudžeto lėšomis, tvarkos aprašo patvirtinimo: Prieiga per internetą: <https://e-seimas.lrs.lt/portal/legalAct/lt/TAD/TAIS.419228/asr>
41. Yu J, Lee SH, Kim MK. Recent Updates to Clinical Practice Guidelines for Diabetes Mellitus. *Endocrinol Metab* (Seoul). 2022 Feb;37(1):26-37. Prieiga per internetą: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35255599/>
42. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Draznin B, Aroda VR, Bakris G, Benson G, Brown FM, et al. 10. Cardiovascular disease and risk management: standards of medical care in diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022;45(Supplement 1):S144–74. Prieiga per internetą: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34964815/>
43. Araki E, Goto A, Kondo T, et al.. Japanese clinical practice guideline for diabetes 2019. *Diabetol Int* 11: 165-223. Prieiga per internetą: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32802702/>
44. Kusunoki Y, Konishi K, Tsunoda T, Koyama H. Significance of Glycemic Variability in Diabetes Mellitus. *Intern Med*. 2022 Feb 1;61(3):281-290. Prieiga per internetą: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34544956/>
45. LR SAM įsakymas „Dėl ligų diagnostikos bei ambulatorinio gydymo, kompensuojamo iš privalomojo sveikatos draudimo fondo biudžeto, metodikų patvirtinimo“. Prieiga per internetą: <https://e-seimas.lrs.lt/rs/actualedition/TAIS.182823/fJEVFXySff/>
46. LR SAM įsakymas „Dėl insulino pompų, taikomų ambulatoriniam gydymui nuolatine poodine insulino injekcija, keičiamų dalių skyrimo ir jų įsigijimo išlaidų kompensavimo tvarkos aprašo tvirtinimo“. Prieiga per internetą: <https://eseimas.lrs.lt/portal/legalAct/lt/TAD/TAIS.314031/asr>
47. Bin Rakhis SA Sr, AlDuwayhis NM, Aleid N, AlBarrak AN, Aloraini AA. Glycemic Control for Type 2 Diabetes Mellitus Patients: A Systematic Review. *Cureus*. 2022. Prieiga per internetą: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9304683/>
48. American Diabetes Association Professional Practice Committee; 6. Glycemic Goals and Hypoglycemia: Standards of Care in Diabetes—2024. *Diabetes Care* 1 January 2024; 47 (Supplement 1): S111–S125. Prieiga per internetą: https://diabetesjournals.org/care/article/47/Supplement_1/S111/153951/6-Glycemic-Goals-and-Hypoglycemia-Standards-of

49. Zhou, Z., Sun, B., Huang, S. et al. Glycemic variability: adverse clinical outcomes and how to improve it? *Cardiovasc Diabetol* 19, 102 (2020). Prieiga per internetą: <https://cardiab.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12933-020-01085-6#citeas>
50. Huang L, Pan Y, Zhou K, Liu H, Zhong S. Correlation Between Glycemic Variability and Diabetic Complications: A Narrative Review. *Int J Gen Med*. 2023. Prieiga per internetą: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10368016/>
51. Teo E, Hassan N, Tam W, Koh S. Effectiveness of continuous glucose monitoring in maintaining glycaemic control among people with type 1 diabetes mellitus: a systematic review of randomised controlled trials and meta-analysis. *Diabetologia*. 2022. Prieiga per internetą: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35141761/>
52. Breyton AE, Lambert-Porcheron S, Laville M, Vinoy S, Nazare JA. CGMS and Glycemic Variability, Relevance in Clinical Research to Evaluate Interventions in T2D, a Literature Review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021. Prieiga per internetą: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8458933/>
53. Grant B, Sandelson M, Agyemang-Prempeh B, Zalin A. Managing obesity in people with type 2 diabetes. *Clin Med (Lond)*. 2021. Prieiga per internetą: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8313195/>
54. McAuley KA, Williams SM, Mann JJ, Goulding A, Chisholm A, Wilson N, Story G, McLay RT, Harper MJ, Jones IE. Intensive lifestyle changes are necessary to improve insulin sensitivity: a randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2002 Mar;25(3):445-52. Prieiga per internetą: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11874928/>
55. Hamdy, O., Ashrafzadeh, S. & Mottalib, A. Weight Management in Patients with Type 2 Diabetes: a Multidisciplinary Real-world Approach. *Curr Diab Rep* 18, 66 (2018). Prieiga per internetą: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35141761/>
56. Koufakis T, Liberopoulos EN, Kokkinos A, Zebekakis P, Kotsa K. Weight Loss Versus Glycemic Control as the Primary Treatment Target in Newly Diagnosed Type 2 Diabetes: Why Choose When You Can Have Both? *Drugs*. 2023. Prieiga per internetą: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36941489/>
57. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JJ, Blonde L, Bloomgarden ZT. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm—2018 executive summary. *Endocr Pract*. Prieiga per internetą: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29368965/>

58. Banach, M., Surma, S., Reiner, Z. et al. Personalized management of dyslipidemias in patients with diabetes—it is time for a new approach (2022). *Cardiovasc Diabetol* 21, 263 (2022). Prieiga per internetą: <https://cardiab.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12933-022-01684-5#citeas>
59. Dal Canto E, Ceriello A, Rydén L, Ferrini M, Hansen TB, Schnell O, et al. Diabetes as a cardiovascular risk factor: An overview of global trends of macro and micro vascular complications. *Eur J Prev Cardiol*. 2019;26:25–32. Prieiga per internetą: https://academic.oup.com/eurjpc/article/26/2_suppl/25/5925419?login=false
60. Katsiki N, Banach M, Mikhailidis DP. Is type 2 diabetes mellitus a coronary heart disease equivalent or not? Do not just enjoy the debate and forget the patient! *Arch Med Sci*. 2019;15:1357–64. Prieiga per internetą: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31749862/>
61. Solnica B, Sygitowicz G, Sitkiewicz D, Cybulska B, Józwiak J, Odrowąż-Sypniewska G, Banach M. 2020 Guidelines of the Polish Society of Laboratory Diagnostics (PSLD) and the Polish Lipid Association (PoLA) on laboratory diagnostics of lipid metabolism disorders. *Arch Med Sci*. 2020. Prieiga per internetą: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7069434/>
62. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020. Prieiga per internetą: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33069326/>
63. Fuchs FD, Whelton PK. High Blood Pressure and Cardiovascular Disease. *Hypertension*. 2020 Feb;75(2):285-292. Prieiga per internetą: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31865786/>
64. Kim HC, Cho SMJ, Lee H, Lee HH, Baek J, Heo JE; Korean Society of Hypertension (KSH) – Hypertension Epidemiology Research Working Group. Korea hypertension fact sheet 2020: analysis of nationwide population-based data. *Clin Hypertens*. 2021. Prieiga per internetą: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33715619/>
65. Bae JH, Han KD, Ko SH, Yang YS, Choi JH. Diabetes Fact Sheet in Korea 2021. *Diabetes Metab J*. 2022. Prieiga per internetą: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35656565/>
66. Kim HJ, Kim KI. Blood Pressure Target in Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab J*. 2022 Sep;46(5):667-674. Prieiga per internetą: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9532171/>
67. Heikkala E, Mikkola I, Jokelainen J, Timonen M, Hagnäs M. Multimorbidity and achievement of treatment goals among patients with type 2 diabetes: a primary care, real-world study. *BMC Health Serv Res*. 2021;21(1):964. Prieiga per internetą: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34521389/>
68. Popoviciu MS, Kaka N, Sethi Y, Patel N, Chopra H. Type 1 Diabetes Mellitus and Autoimmune Diseases: A Critical Review of the Association and the Application of Personalized Medicine. *J Pers Med*. 2023. Prieiga per internetą: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10056161/>

69. Eom YS, Wilson JR, Bernet VJ. Links between Thyroid Disorders and Glucose Homeostasis. *Diabetes Metab J.* 2022 Mar;46(2):239-256. Prieiga per internetą: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35385635/>
70. Perros P, McCrimmon RJ, Shaw G, Frier BM. Frequency of thyroid dysfunction in diabetic patients: value of annual screening. *Diabet Med.* 1995 Jul;12(7):622-7. Prieiga per internetą: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7554786/>
71. Biondi B, Kahaly GJ, Robertson RP. Thyroid Dysfunction and Diabetes Mellitus: Two Closely Associated Disorders. *Endocr Rev.* 2019 Jun 1;40(3):789-824. Prieiga per internetą: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30649221/>
72. Al-Toma A, Volta U, Auricchio R, Castillejo G, Sanders DS. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United European Gastroenterol J.* 2019. Prieiga per internetą: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31210940/>
73. Cicek M, Buckley J, Pearson-Stuttard J, Gregg EW. Characterizing Multimorbidity from Type 2 Diabetes: Insights from Clustering Approaches. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2021. Prieiga per internetą: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34399960/>
74. Espeland MA, Justice JN, Bahnson J, Evans JK. Eight-Year Changes in Multimorbidity and Frailty in Adults With Type 2 Diabetes Mellitus: Associations With Cognitive and Physical Function and Mortality. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2022. Prieiga per internetą: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34788804/>
75. VVKT prie LR SAM „Dėl SGLT-2 inhibitorių ir DPP-4 inhibitorių priskyrimo panašaus gyomojo poveikio vaistinių preparatų grupėms nustatymo“. Prieiga per internetą: https://sam.lrv.lt/uploads/sam/documents/files/Struktura_ir_kontaktai/Darbo_grupes_ir_komisijos/Ligu_ir_vaistu_kompensavimo_komisija/Vaistiniu_preparatu_vertinimas/2022/1%20klausimas_%20VVKT%20d%C4%971%20SGLT.pdf
76. Ismail S, Stanley A, Jeemon P. Prevalence of multimorbidity and associated treatment burden in primary care settings in Kerala: a cross-sectional study in Malappuram District, Kerala, India. *Wellcome Open Res.* 2022. Prieiga per internetą: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35592547/>
77. Steen Carlsson K, Faurby M, Nilsson K, Wolden ML. Atherosclerotic Cardiovascular Disease in Type 2 Diabetes: A Retrospective, Observational Study of Economic and Clinical Burden in Sweden. *Diabetes Ther.* 2023. Prieiga per internetą: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10299967/>
78. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the

- European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care. 2022. Prieiga per internetą: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36148880/>
79. Mosenzon O, Alguwaihes A, Leon JLA, Bayram F, Darmon P; CAPTURE Study Investigators. CAPTURE: a multinational, cross-sectional study of cardiovascular disease prevalence in adults with type 2 diabetes across 13 countries. Cardiovasc Diabetol. 2021. Prieiga per internetą: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34315481/>
80. Nordheim E, Geir Jenssen T. Chronic kidney disease in patients with diabetes mellitus. Endocr Connect. 2021. Prieiga per internetą: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8111312/>
81. Chen TK, Knicely DH, Grams ME. Chronic Kidney Disease Diagnosis and Management: A Review. JAMA. 2019. Prieiga per internetą: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7015670/>
82. Tong X, Yu Q, Ankawi G, Pang B, Yang B, Yang H. Insights into the Role of Renal Biopsy in Patients with T2DM: A Literature Review of Global Renal Biopsy Results. Diabetes Ther. 2020. Prieiga per internetą: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32757123/>
83. Piette JD, Kerr EA. The impact of comorbid chronic conditions on diabetes care. Diabetes Care. 2006;29(3):725–731. Prieiga per internetą: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16505540/>
84. Aga F, Dunbar SB, Kebede T, Gary RA. The role of concordant and discordant comorbidities on performance of self-care behaviors in adults with type 2 diabetes: a systematic review. Diabetes Metab Syndr Obes. 2019;12:333-356. Prieiga per internetą: <https://www.dovepress.com/the-role-of-concordant-and-discordant-comorbidities-on-performance-of-peer-reviewed-fulltext-article-DMSO#CIT0035>
85. Magnan EM, Palta M, Johnson HM, Bartels CM, Schumacher JR. The impact of a patient’s concordant and discordant chronic conditions on diabetes care quality measures. J Diabetes Complications. 2015;29(2):288–294. Prieiga per internetą: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25456821/>
86. Pryke R (2019) The challenges of multimorbidity: Building bridges between diabetes and comorbidities. Diabetes & Primary Care 21: 79–83. Prieiga per internetą: <https://diabetesonthenet.com/wp-content/uploads/pdf/dotn35ae9607aab7a5bbd1143d13a4497244.pdf>
87. Adan M, Gillies C, Tyrer F, Khunti K. The multimorbidity epidemic: challenges for real-world research. Prim Health Care Res Dev. 2020. Prieiga per internetą: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7082712/>

88. Williams DM, Jones H, Stephens JW. Personalized Type 2 Diabetes Management: An Update on Recent Advances and Recommendations. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2022 Feb 4;15:281-295. Prieiga per internetą: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35153495/>
89. F. Cosentino, P.J. Grant, V. Aboyans, C.J. Bailey, A. Ceriello et al. 2019 ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD *Eur Heart J*, 41 (2020), pp. 255-323. Prieiga per internetą: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31497854/>
90. A.J. Scheen. Exciting breakthroughs in the management of diabetes mellitus. *Diabetes Epidemiology and Management*, Volume 1, 2021. Prieiga per internetą: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2666970621000056>
91. Ellahham S. Artificial Intelligence: The Future for Diabetes Care. *Am J Med.* 2020 Aug;133(8):895-900. Prieiga per internetą: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32325045/>
92. Rajiah K, Sivarasa S, Maharajan MK. Impact of Pharmacists' Interventions and Patients' Decision on Health Outcomes in Terms of Medication Adherence and Quality Use of Medicines among Patients Attending Community Pharmacies: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health.* 2021. Prieiga per internetą: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8122322/>
93. Correia JC, Waqas A, Assal JP, Davies MJ, Somers F. Effectiveness of therapeutic patient education interventions for chronic diseases: A systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials. *Front Med (Lausanne).* 2023 Jan. Prieiga per internetą: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9905441/>
94. L. Radzevičienė. "Cukriniu diabetu sergančiųjų mokymo programa, skirta slaugytojams diabetologams." 2015, SAM LR. Prieiga per internetą: <https://sam.lrv.lt/uploads/sam/documents/files/mokymo%20programa.pdf>
95. LR sveikatos apsaugos ministro įsakymas V-828 „Dėl Lietuvos medicinos normos MN28: 2019 „Bendrosios praktikos slaugytojas“, Vilnius, 2019. Prieiga per internetą: <https://e-seimas.lrs.lt/portal/legalAct/lt/TAD/TAIS.401304>
96. Clement M, Filteau P, Harvey B, Jin S, Laubscher T.: Organization of diabetes care. *Can. J. Diabetes*, 2018. Prieiga per internetą: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29650106/>
97. Rutter P. Role of community pharmacists in patients' self-care and self-medication. *Integr Pharm Res Pract.* 2015. Prieiga per internetą: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5741028/>
98. InformedHealth.org. Cologne, Germany: Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG); 2006-. Medication for type 2 diabetes. [Updated 2020 Oct 22]. Prieiga per internetą: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279506/>
99. Iqbal MZ, Khan AH, Iqbal MS, Syed Sulaiman SA. A Review of Pharmacist-led Interventions on Diabetes Outcomes: An Observational Analysis to Explore Diabetes Care Opportunities for

- Pharmacists. *J Pharm Bioallied Sci.* 2019. Prieiga per internetą: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6791080/>
100. U.S. Food and Drug Administration. Guidance for industry diabetes mellitus—evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes. 2008. Tikrinta: 11. 2023. Prieiga per internetą: <https://www.fda.gov/media/71297/download>
 101. Donnor T, Sarkar S. Insulin- Pharmacology, Therapeutic Regimens and Principles of Intensive Insulin Therapy. [Updated 2023 Feb 15]. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, et al.. South Dartmouth (MA), Inc.; 2000-. Prieiga per internetą: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278938/>
 102. Pauley ME, Berget C, Messer LH, Forlenza GP. Barriers to Uptake of Insulin Technologies and Novel Solutions. *Med Devices (Auckl)*. 2021 Prieiga per internetą: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8594891/>
 103. Ly TT, Layne JE, Huyett LM, Nazzaro D, O'Connor JB. Novel Bluetooth-Enabled Tubeless Insulin Pump: Innovating Pump Therapy for Patients in the Digital Age. *J Diabetes Sci Technol*. 2019 Prieiga per internetą: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30239214/>
 104. Berget C, Messer LH, Forlenza GP. A Clinical Overview of Insulin Pump Therapy for the Management of Diabetes: Past, Present, and Future of Intensive Therapy. *Diabetes Spectr*. 2019. Prieiga per internetą: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6695255/>
 105. Leila Ismail, Huned Materwala, Juma Al Kaabi, Association of risk factors with type 2 diabetes: A systematic review, *Computational and Structural Biotechnology Journal*, Volume 19, 2021, Pages 1759-1785. Prieiga per internetą: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2001037021000751>
 106. Khanal MK, Bhandari P, Dhungana RR, Gurung Y, Rawal LB. Poor glycemic control, cardiovascular disease risk factors and their clustering among patients with type 2 diabetes mellitus: A cross-sectional study from Nepal. *PLoS One*. Prieiga per internetą: 2022 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9312399/>
 107. Fiseha T, Alemayehu E, Kassahun W, Adamu A, Gebreweld A. Factors associated with glycemic control among diabetic adult out-patients in Northeast Ethiopia. *BMC Res Notes*. 2018. Prieiga per internetą: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29776447/>
 108. Milosavljevic A, Aspden T, Harrison J. *Int J Pharm Pract* . Community pharmacist-led interventions and their impact on patients' medication adherence and other health outcomes: a systematic review. 2018. Prieiga per internetą: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29927005/>
 109. Okemah J, Peng J, Quiñones M. Addressing Clinical Inertia in Type 2 Diabetes Mellitus: A Review. *Adv Ther*. 2018. Prieiga per internetą: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30374807/>

110. Yigazu DM, Desse TA. Glycemic control and associated factors among type 2 diabetic patients at Shanan Gibe Hospital, Southwest Ethiopia. BMC Res Notes. 2017. Prieiga per internetą: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29141693/>
111. Joan Vos MacDonald, 2020. Prieiga per internetą: <https://www.drugtopics.com/view/pharmacists-play-essential-role-diabetes-care-team>
112. Chan WV, Pearson TA, Bennett GC, Cushman WC, Gaziano TA. ACC/AHA Special Report: Clinical Practice Guideline Implementation Strategies: A Summary of Systematic Reviews by the NHLBI Implementation Science Work Group: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2017. Prieiga per internetą: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28132746/>
113. Cardio-Metabolic Academy Europe East. Adoption of the ADA/EASD guidelines in 10 Eastern and Southern European countries: Physician survey and good clinical practice recommendations from an international expert panel. Diabetes Res Clin Pract. 2021. Prieiga per internetą: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33189792/>
114. Arif R, Khan AZ, Hammad M, Ghani U, Vaddepalli R. Current Practices and Perceived Role of Community Pharmacists in Type 2 Diabetes Services in Pakistan. Cureus. 2023. Prieiga per internetą: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10166723/>
115. Azharuddin M, Adil M, Sharma M, Gyawali B. A systematic review and meta-analysis of non-adherence to anti-diabetic medication: evidence from low- and middle-income countries. Int J Clin Pract. 2021. Prieiga per internetą: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ijcp.14717>
116. Hassan, F., Hatah, E., Ali, A.M. et al. The intervention strategies and service model for pharmacist-led diabetes management: a scoping review. 2023. Prieiga per internetą: <https://doi.org/10.1186/s12913-022-08977-1>
117. Cahyaningsih I, Lambert M, Ochi T, Li F, Li X. Community pharmacist-led interventions for patients with type 2 diabetes in low-income and middle-income countries: A scoping review. Res Social Adm Pharm. 2023. Prieiga per internetą: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37270326/>
118. Okada H, Onda M, Shoji M, Kotani K, Nakayama T. Effects of lifestyle intervention performed by community pharmacists on glycemic control in patients with type 2 diabetes: the Community Pharmacists Assist (Compass) project, a pragmatic cluster randomized trial. Pharmacol Pharmacy. 2016. Prieiga per internetą: <https://www.scirp.org/journal/paperinformation?paperid=64381>
119. Bain SC, Cummings MH, McKay GA. Multidisciplinary approach to management and care of patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes. 2019. Prieiga per internetą: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30369012/>

120. Norman K, Cassim S, Papa V, Te-Karu L, Clark P. "Prescribing for the whole person": A qualitative study exploring prescribing pharmacist views on type 2 diabetes management in New Zealand. BMC Health Serv Res. 2023. Prieiga per internetą: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10552232/>
121. Soprovich AL, Sharma V, Tjosvold L, Eurich DT, Johnson JA. Systematic review of community pharmacy-based and pharmacist-led foot care interventions for adults with type 2 diabetes. Canadian Pharmacists Journal/Revue des Pharmaciens du Canada. 2019. Prieiga per internetą: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30886663/>
122. Sim TF, Hattingh HL, Sunderland B, Czarniak P. Effective communication and collaboration with health professionals: a qualitative study of primary care pharmacists in Western Australia. PLOS ONE. 2020. Prieiga per internetą: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32525923/>
123. Woodhams L, Chalmers L, Hillis GS, Sim TF. Developing community pharmacists' role in the management of type 2 diabetes and related microvascular complications: a nationwide survey in Australia. PeerJ. 2023. Prieiga per internetą: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9939021/>
124. Pantalone K.M., Misra-Hebert A.D., Hobbs T.M., Ji X., Kong S.X., et al. Clinical Inertia in type 2 diabetes management: Evidence from a large, real-world data set. Diabetes Care. 2018. Prieiga per internetą: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29678811/>
125. Veettil R. Understanding Clinical Inertia in Diabetes. J. Soc. Health Diabetes. 2019. Prieiga per internetą: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0039-1694300>
126. LR SAM "Suaugusiųjų cukrinio diabeto prevencija, diagnostika ir gydymas". Prieiga per internetą: https://sam.lrv.lt/uploads/sam/documents/files/Veiklos_sritys/Asmens_sveikatos_prieziura/Methodiniai%20dokumentai/CUKRINIS%20DIABETAS.pdf
127. Kaewbut P., Kosachunhanun N., Phrommintikul A., Chinwong D., Hall J. An observational study of clinical inertia among patients with type 2 diabetes mellitus in a tertiary care hospital. Arch. Med. Sci. 2020. Prieiga per internetą: <https://www.archivesofmedicalscience.com/An-observational-study-of-clinical-inertia-among-patients-with-type-2-diabetes-mellitus,125534,0,2.html>
128. Cucinotta D., Nicolucci A., Giandalia A., Lucisano G., Manicardi V. Temporal trends in intensification of glucose-lowering therapy for type 2 diabetes in Italy: Data from the AMD Annals initiative and their impact on clinical inertia. Diabetes Res. Clin. Pract. 2021. Prieiga per internetą: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34673085/>

129. Yahaya JJ, Doya IF, Morgan ED, Ngaiza AI, Bintabara D. Poor glyceemic control and associated factors among patients with type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study. *Sci Rep*. 2023. Prieiga per internetą: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10267215/>
130. Pastakia SD, Pekny CR, Manyara SM, Fischer L. Diabetes in sub-Saharan Africa—From policy to practice to progress: Targeting the existing gaps for future care for diabetes. *Diabetes. Metab. Syndr. Obes. Targets Ther*. 2017. Prieiga per internetą: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28790858/>
131. Shraboni Ghosal, Shomik Ghosal. The Side Effect of Metformin – a review; 2019. Prieiga per internetą: <https://www.heraldopenaccess.us/openaccess/the-side-effects-of-metformin-a-review>
132. Li D, Wang T, Shen S, Fang Z, Dong Y. Urinary tract and genital infections in patients with type 2 diabetes treated with sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab*. 2017. Prieiga per internetą: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27862830/>
133. Higienos Institutas, Lietuva, 2023 m. Prieiga per internetą: <https://www.hi.lt/naujienos/lapkricio-14-oji-pasauline-diabeto-diena1/>
134. The Lancet journal, 2023, Volume 401, Issue 10383, Pages 1131-1240. Prieiga per internetą: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(23\)01301-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(23)01301-6/fulltext)
135. Banerjee C, Moon YP, Paik MC, Rundek T, Mora-McLaughlin C. Duration of diabetes and risk of ischemic stroke: the Northern Manhattan Study. *Stroke*. 2012. Prieiga per internetą: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3336044/#:~:text=The%20mean%20duration%20of%20diabetes,years%20\(median%204.2%20years\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3336044/#:~:text=The%20mean%20duration%20of%20diabetes,years%20(median%204.2%20years))
136. Abera, R.G., Demesse, E.S. & Boko, W.D. Evaluation of glyceemic control and related factors among outpatients with type 2 diabetes at Tikur Anbessa Specialized Hospital, Addis Ababa, Ethiopia: a cross-sectional study. *BMC Endocr Disord* 22, 54 (2022). Prieiga per internetą: <https://bmcendocrdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12902-022-00974-z#citeas>
137. F. Álvarez Guisasola, P. Mavros, G. Nocea, E. Alemao, C. M. Alexander. Glycaemic control among patients with type 2 diabetes mellitus in seven European countries: findings from the Real-Life Effectiveness and Care Patterns of Diabetes Management (RECAP-DM) study. 2008. Prieiga per internet: <https://dom-pubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1463-1326.2008.00881.x>
138. Alper Sonmez; Volkan Yumuk; Cem Haymana; Ibrahim Demirci; Cem Barcin. Impact of Obesity on the Metabolic Control of Type 2 Diabetes: Results of the Turkish Nationwide Survey of Glyceemic and Other Metabolic Parameters of Patients with Diabetes Mellitus (TEMDO Obesity Study). *Obes Facts* (2019) 12 (2): 167–178. Prieiga per internetą:

<https://karger.com/ofa/article/12/2/167/240899/Impact-of-Obesity-on-the-Metabolic-Control-of-Type>

139. Valstybinė Ligonių Kasa LR SAM. Konferencijos dalyviams – apie cukrinio diabeto valdymą Lietuvoje. 2021 m. Prieiga per internetą: <https://ligoniukasa.lrv.lt/lt/naujienos/konferencijos-dalyviams-apie-cukrinio-diabeto-valdyma-lietuvoje/>
140. Centers for Disease Control and Prevention. Chronic Kidney Disease in the United States, 2019. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services. Centers for Disease Control and Prevention; 2019. Prieiga per internetą: https://www.cdc.gov/kidneydisease/pdf/2019_National-Chronic-Kidney-Disease-Fact-Sheet.pdf
141. Gembillo, G.; Ingrassiotta, Y.; Crisafulli, S.; Luxi, N.; Siligato, R. Kidney Disease in Diabetic Patients: From Pathophysiology to Pharmacological Aspects with a Focus on Therapeutic Inertia. Int. J. Mol. Sci. 2021, Prieiga per internetą: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/9/4824>
142. Leyco T, Ryanputra D, Peh R, Ponce A, Khoo CM. Glycaemic Control after Metformin Discontinuation in Diabetic Patients with a Declining Renal Function. J Diabetes Res. 2017. Prieiga per internetą: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5694578/>
143. Yi, Y., Kwon, EJ., Yun, G. et al. Impact of metformin on cardiovascular and kidney outcome based on kidney function status in type 2 diabetic patients: a multicentric, retrospective cohort study. Sci Rep 14, 2081 (2024). Prieiga per internetą: <https://www.nature.com/articles/s41598-024-52078-4#citeas>
144. Aščić – Buturović B. THE EFFECTS OF COMBINED INSULIN AND METFORMIN THERAPY IN OBESE PATIENTS WITH DIABETES MELLITIS TYPE 2 IN THE EARLY STAGE OF THE DISEASE. Bosn J Basic Med Sci. 2006. Prieiga per internetą: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7192647/#:~:text=In%20this%20study%2C%20treatment%20with,combination%20of%20glibenclamid%20and%20metformin>
145. Linlin Xu, Wei Wang, Wei Song, A combination of metformin and insulin improve cardiovascular and cerebrovascular risk factors in individuals with type 1 diabetes mellitus, Diabetes Research and Clinical Practice, Volume 191, 2022, Prieiga per internetą: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168822722008877#:~:text=The%20combination%20significantly%20reduced%20weight,insulin%20requirement%20by%20approximately%2016%20%25>
146. Cuthbertson J, Patterson S, O'Harte FP, Bell PM. Addition of metformin to exogenous glucagon-like peptide-1 results in increased serum glucagon-like peptide-1 concentrations and greater glucose lowering in type 2 diabetes mellitus. Metabolism. 2011. Prieiga per internetą: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20152998/>

147. Xie Z, Hu J, Gu H, Li M, Chen J. Comparison of the efficacy and safety of 10 glucagon-like peptide-1 receptor agonists as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a systematic review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023. Prieiga per internetą: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10493284/>
148. Yang Y, Chen S, Pan H, Zou Y, Wang B. Safety and efficiency of SGLT2 inhibitor combining with insulin in subjects with diabetes: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*, 2017. Prieiga per internetą: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28538386/>
149. Donnan K, Segar L. SGLT2 inhibitors and metformin: Dual antihyperglycemic therapy and the risk of metabolic acidosis in type 2 diabetes. *Eur J Pharmacol*. 2019 Prieiga per internetą: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6364569>
150. Scheen AJ. SGLT2 Inhibitors as Add-On Therapy to Metformin for People with Type 2 Diabetes: A Review of Placebo-Controlled Trials in Asian versus Non-Asian Patients. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2020. Prieiga per internetą: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7417649/>
151. Christina E. DeRemer, Scott M. Vouri, Jingchuan Guo, William T. Donahoo, Almut G. Winterstein. Comparing cardiovascular benefits between GLP-1 receptor agonists and SGLT2 inhibitors as an add-on to metformin among patients with type 2 diabetes: A retrospective cohort study, *Journal of Diabetes and its Complications*, Volume 35, Issue 9, 2021. Prieiga per internetą: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1056872721001690>
152. Anderson JE. Combining Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists and Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors to Target Multiple Organ Defects in Type 2 Diabetes. *Diabetes Spectr*. 2020. Prieiga per internetą: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7228816/>