

VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS

Medicina

Reumatologijos, ortopedijos - traumatologijos ir rekonstrukcinės chirurgijos klinika
Klinikinės medicinos institutas

Ignė Giedrimaitė VI kursas, IV grupė

Vientisųjų studijų Baigiamasis darbas

Dauginis ligotumas ir diabeto gydymo tikslai
Multimorbidity and Diabetes Treatment Goals

Darbo vadovė: *Doc. dr. Lina Zabulienė*

Katedros ar klinikos vadovė: *Prof. (HP) dr. Irena Butrimienė*

2025-05-10, Vilnius

Studento elektroninio pašto adresas: igne.giedrimaite@mf.stud.vu.lt

Turinys

1	SANTRUMPOS.....	2
2	SANTRAUKA.....	3
3	ABSTRACT.....	4
4	ĮVADAS	5
5	DARBO METODIKA	6
6	LITERATŪROS APŽVALGA	6
7	REZULTATAI IR JŲ APTARIMAS	6
7.1	Dauginis ligotumas: apibrėžtis ir kylantys iššūkiai	6
7.1.1	Psichikos sveikatos ir pažinimo funkcijos sutrikimai, turint dauginį ligotumą	9
7.1.2	Dauginį ligotumą turinčių asmenų pažinimo sutrikimai ir savirūpos iššūkiai	10
7.1.3	Dauginį ligotumą turinčių pacientų gydymas	11
7.1.4	Nemedikamentinis dauginį ligotumą turinčių asmenų gydymas	12
7.2	Sergančiųjų pirmo tipo cukrinio diabeto priežiūros iššūkiai	13
7.2.1	Pacientų, sergančių pirmojo tipo cukriniu diabetu, priežiūros galimybės.....	16
7.2.2	Pirmojo tipo cukrinio diabeto ir dauginio ligotumo sąsaja	17
7.3	Antrojo tipo cukrinio diabeto patofiziologija	18
7.3.1	Beta kasos salelių destrukcija	18
7.3.2	Atsparumas insulinui	18
7.4	Antrojo tipo cukrinis diabetas ir dauginio ligotumo rizika	19
7.4.1	Arterinės hipertenzijos ir antrojo tipo cukrinio diabeto sąsaja.....	20
7.4.2	Diabetinė nefropatija ir lėtinė inkstų liga	21
7.4.3	Antrojo tipo cukrinio diabeto ir ūmių kardiovaskulinių įvykių sąsaja	22
7.4.4	Širdies nepakankamumo ir antrojo tipo cukrinio diabeto sąsaja	23
7.4.5	Antrojo tipo cukrinio diabeto ir demencijos sąsaja	23
7.5	Antrojo tipo cukrinio diabeto gydymas.....	25
7.5.1	Kūno masės mažinimas-cukrinio diabeto bei dauginio ligotumo gydymas	25
7.5.2	Mitybos rekomendacijos sergantiems cukriniu diabetu ir dauginiu ligotumu ...	25
7.5.3	Fizinio aktyvumo rekomendacijos ir nauda sergantiems dauginiu ligotumu ir cukriniu diabetu	26
7.5.4	Antrojo tipo cukrinio diabeto gydymas vaistais Lietuvoje.....	27

7.5.5	Antrojo tipo cukrinio diabeto gydymas vaistais remiantis Amerikos Diabeto asociacijos gairėmis	28
7.5.6	Cukrinio diabeto gydomo vaistais iššūkiai dauginio ligotumo fone.....	29
7.5.7	Gydymo vaistais individualizavimas	30
8	REZULTATŲ APTARIMAS	32
9	IŠVADOS:.....	35
10	PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS	35
11	LITERATŪROS SĄRAŠAS:.....	36

1 SANTRUMPOS

ADA-Amerikos diabeto asociacija

AGEs-glikacijos galutiniai produktai (angl.Advanced Glycation End-products)

1TCD – pirmojo tipo cukrinis diabetas

2TCD – antrojo tipo cukrinis diabetas

AKFI – angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriai

ARB – angiotenzino II receptorių blokatoriai

BDNF -iš smegenų kilęs neurotrofinis faktorius (angl.Brain-Derived Neurotrophic Factor)

DPP-4 inhibitoriai – dipeptidilpeptidazės 4 inhibitoriai

CRP-C reaktyvinis baltymas

DTL – didelio tankio lipoproteinai

DTL-didelio tankio lipoproteinai

GLP-1 analogai – į gliukagoną panašaus peptido-1 receptorių agonistai

HIF1A- hipoksijos indukuojamas 1 tipo alfa faktorius (angl.Hypoxia-Inducible Factor 1-alpha)

ICAM-1 – tarpląstelinė kraujagyslių molekulė-1

IL 6-Interleukinas 6

IL10-Interleukinas 10

IL11-Interleukinas 1

KMI – kūno masės indeksas

LMTL-labai mažo tankio lipoproteinai

MTL – mažo tankio lipoproteinai

NADPH – fosforilintas redukuotas nikotinamidadenindinukleotidas

NO – azoto oksidas

PSO – Pasaulio sveikatos organizacija

RAAS – renino-angiotenzino-aldosterono sistema

ROS – aktyvios deguonies formos

SGLT-2 inhibitoriai – natrio gliukozės pernešėjų 2 inhibitoriai

START) – tai tinkamo gydymo nepritaikymo vertinimo kriterijai, nurodantys, kokie būtini vaistai galėjo būti nepaskirti, nors būtų naudingi pacientui (angl. Screening Tool to Alert to Right Treatment)

STOPP – tai netinkamo vaistų skyrimo senyviems pacientams vertinimo kriterijai. Jie padeda nustatyti, kokie vaistai gali būti žalingi ar nereikalingi (angl. Screening Tool of Older Person's Prescriptions)

SK – sulfanilkarbamido dariniai

TNF α -Tumoro nekrozės faktorius alfa

TZD – tiazolidinedionai

VCAM-1 – kraujagyslių adhezijos molekulė-1

2 SANTRAUKA

Įvadas: Dauginis ligotumas apibrėžiamas kaip dvi ar daugiau lėtinių ligų ar sveikatos sutrikimų, tuo pačiu metu nustatomų vienam asmeniui. Sergant cukriniu diabetu, vystosi lėtinė hiperglikemija, kuri ilgainiui pažeidžia daugelį organų ir skatina dauginio ligotumo raidą. Dauginis ligotumas sukelia daug neigiamų pasekmių: didėja mirtingumas, blogėja gyvenimo kokybė, didėja sveikatos priežiūros paslaugų poreikis ir išlaidos joms.

Literatūros apžvalga: Dauginis ligotumas taip pat yra socialinė problema, nes sukelia funkcinis apribojimus, kurie mažina paciento savarankiškumą. Pacientų savarankiškumo praradimas siejamas su didesne socialine izoliacija bei nuotaikos sutrikimais, kurie tik dar labiau kenkia paciento ir artimųjų gyvenimo kokybei. Cukrinis diabetas taip pat siejamas su dauginio ligotumo išsivystymu, nes lėtinė hiperglikemija bei lėtinis uždegimas skatina su diabetu susijusių gretutinių ligų išsivystymą. Svarbu paminėti, kad dauginio ligotumo galima išvengti, modifikuojant pagrindinius rizikos veiksnius – nutukimą, fizinį inaktyvumą bei nesveiką mitybą. Kūno masės sumažėjimas yra siejamas su visiška antrojo tipo cukrinio diabeto regresija ir geresne gretutinių ligų prognoze. Individualizuojant dauginio ligotumo bei cukrinio diabeto gydymą, svarbu atsižvelgti į gretutines ligas, paciento funkcinę ir kognityvinę būklę. Šie kriterijai padeda išvengti gydymo komplikacijų bei užtikrinti didžiausią gydymo naudą.

Išvados:

1. Dažniausios susijusios su diabetu susijusios gretutinės ligos yra kardiovaskulinės ir inkstų ligos dažniausios su diabetu nesusijusios gretutinės ligos yra lėtinės plaučių ligos, depresija.

Gretutinių su diabetu susijusių ligų patofiziologiniai mechanizmai apima endotelio disfunkciją dėl lėtinės hiperglikemijos, lėtinį uždegimą.

2. Pagrindiniai cukrinio diabeto rizikos veiksniais, skatinantys gretutinių ligų raidą yra nutukimas, fizinio aktyvumo stoka, nesveika mityba. Siekiant išvengti dauginio ligotumo svarbu tinkamai valdyti cukrinį diabetą, mažinti svorį, didinti fizinį aktyvumą, sveika, subalansuota mityba.
3. Pacientams, sergantiems cukriniu diabetu ir turintiems dauginį ligotumą, siekiant tinkamai valdyti visas ligas, svarbu įvertinti ne tik sveikatos ir glikemijos kontrolės būklę, hipoglikemijų rizikos veiksnį, tačiau ir gretutinių ligų tipą ir sunkumą, ir pagal tai parinkti individualizuotą tikslinį HbA1c.

3 ABSTRACT

Introduction: Polymorbidity is defined as two or more chronic diseases or health conditions occurring simultaneously in the same person. Diabetes mellitus leads to the development of chronic hyperglycaemia, which over time affects multiple organs and contributes to the development of polymorbidity. Polymorbidity has several negative consequences: increased mortality, reduced quality of life, increased need for and cost of healthcare services.

Literature review: Polymorbidity is also a social problem as it causes functional limitations that reduce the patient's independence. Patients' loss of autonomy is associated with increased social isolation and mood disturbances, which further undermine the quality of life of the patient and relatives. Diabetes mellitus is also associated with the development of polymorbidity, as chronic hyperglycaemia and chronic inflammation contribute to the development of co-morbidities associated with diabetes. It is important to note that polymorbidity can be prevented by modifying key risk factors such as obesity, physical inactivity and unhealthy diet. A reduction in body weight is associated with a complete regression of type 2 diabetes and a better prognosis for comorbidities. It is important to consider comorbidities and the patient's functional and cognitive status when personalising the treatment of polymorbidity and diabetes. These criteria help to avoid treatment complications and to ensure maximum benefit from treatment

Conclusions:

1. The most common co-morbidities associated with diabetes are cardiovascular and kidney disease. The most common non-diabetic co-morbidities are chronic lung disease and depression. Pathophysiological mechanisms of diabetes-related comorbidities include endothelial dysfunction due to chronic hyperglycaemia, systemic inflammation.

2. The main risk factors for diabetes mellitus that contribute to the development of comorbidities are obesity, lack of physical activity and unhealthy diet. In order to prevent multimorbidity, it is important to manage diabetes properly, to reduce weight, to increase physical activity, and to eat a healthy, balanced diet.
3. In patients with diabetes and multimorbidity, it is important to assess not only the state of health and glycaemic control, risk factors for hypoglycaemia, but also the type and severity of comorbidities in order to manage all comorbidities appropriately, and to select an individualised target HbA1c based on this.

4 IVADAS

Dauginis ligotumas apibrėžiamas kaip dvi ar daugiau lėtinių ligų ar sveikatos sutrikimų, tuo pačiu metu nustatomų vienam asmeniui (1). Dauginis ligotumas sukelia daug neigiamų pasekmių: didėja mirtingumas, blogėja gyvenimo kokybė, didėja sveikatos priežiūros paslaugų poreikis ir išlaidos joms (1,2). Pacientai, sergantys dviem ar daugiau ligų, turi beveik du kartus didesnę mirties riziką nei pacientai, sergantys tik viena liga. Cukrinis diabetas – tai medžiagų apykaitos liga, sukelta įvairių paveldimų ir įgytų priežasčių, kuria sergant pakinta insulino gamyba, sekrecija ar išsivysto atsparumas insulinui, todėl organizme sutrinka angliavandenių, baltymų ir riebalų apykaita, atsiranda lėtinė hiperglikemija bei ilgainiui vystosi daugelio organų (dažniausiai akių, inkstų, nervų, širdies kraujagyslių sistemos) pažeidimai ir disfunkcija (3). Tarptautinės diabeto federacijos duomenimis, 2021 m. 537 mln. suaugusiųjų (20–79 m. amžiaus) visame pasaulyje sirgo cukriniu diabetu. Prognozuojama, kad iki 2030 m. šis skaičius padidės iki 643 mln., o iki 2045 m. – iki 783 mln. Europoje cukriniu diabetu sergančių asmenų skaičius siekia 61 milijoną(4). Higienos instituto statistikos duomenimis, 2024 m. Lietuvoje 1 tipo cukrinio diabeto (1TCD) atvejų ligotumo rodiklis siekė 9354, o 2TCD atvejų – 160 203(5). Cukrinis diabetas sukelia viso organizmo patofiziologinius pokyčius ir skatina gretutinių ligų išsivystymą ir raidą, kartu ir dauginio ligotumo formavimąsi (6). Šioje literatūros apžvalgoje daugiau dėmesio skiriama antro tipo cukriniam diabetui (2TCD), sudarančiam apie 90 proc. visų cukrinio diabeto atvejų. Be to, pagrindiniai 2TCD rizikos veiksniai: nutukimas, nesveika mityba, fizinis pasyvumas yra modifikuojami, todėl galima užkirsti kelią ne tik cukrinio diabeto, bet ir su juo susijusio dauginio ligotumo vystymuisi. Šiame darbe taip pat apžvelgiamos diabeto gydymo gairės ir individualizuoto 2TCD gydymo svarba pacientams, ypač dauginį ligotumą turintiems pacientams.

Darbo tikslas:

Nustatyti cukrinio diabeto ir dauginio ligotumo sąsają, dauginio ligotumo prevencijos ir dauginį ligotumą turinčių sergančiųjų cukriniu diabetu individualizuoto gydymo metodus.

Darbo uždaviniai:

1. Nustatyti dažniausias sergančiųjų cukriniu diabetu gretutines ligas ir jų patofiziologinius mechanizmus.
2. Nustatyti sergančiųjų cukriniu diabetu rizikos veiksnius, kurie skatina gretutinių ligų raidą ir numatyti galimą dauginio ligotumo prevenciją.
3. Nustatyti turinčių dauginį ligotumą sergančiųjų diabetu individualizuoto gydymo parinkimo principus, vadovaujantis Lietuvos ir tarptautinėmis diabeto gydymo gairėmis.

Raktažodžiai: dauginis ligotumas, cukrinis diabetas, glikemijos kontrolė, gretutinės ligos.

5 DARBO METODIKA

Literatūros apžvalga buvo atlikta pagrindinių straipsnių ieškant medicinos duomenų bazės MEDLINE internetiniame tinklapyje PubMed. Buvo naudojami šie raktažodžiai ir jų deriniai anglų kalba: “*Type 1 diabetes*”, “*Type 2 diabetes*”, “*Multimorbidity*”, “*Type 1 diabetes and multimorbidity*”, “*Type 2 diabetes and multimorbidity*”, “*Diabetes type 1 complications*”, “*Diabetes type 2 complications*”. Paskutinė paieška atlikta 2025 m. balandžio 28 d.

6 LITERATŪROS APŽVALGA

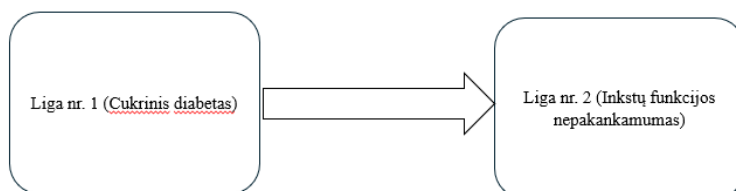
7 REZULTATAI IR JŲ APTARIMAS

7.1 Dauginis ligotumas: apibrėžtis ir kylantys iššūkiai

Pasaulio sveikatos organizacija (PSO) dauginį ligotumą apibrėžia kaip dvi ar daugiau lėtinių ligų bei sveikatos sutrikimų, tuo pačiu metu nustatomų vienam asmeniui(1). Jungtinėse Amerikos Valstijose daugiau nei 80 proc. sveikatos priežiūros išlaidų yra skiriama pacientams, sergantiems 4 ar daugiau ligų, ir nustatyta, kad didėjant ligų skaičių sveikatos priežiūros išlaidos (1). Sisteminės apžvalgos nustatė, kad dažniausiai kartu pasireiškiančios gretutinės ligos yra arterinė hipertenzija, cukrinis diabetas ir depresija (7). Vokietijoje atliktas tyrimas, vertinęs 65 metų ir vyresnių dauginį ligotumą turinčių asmenų sveikatą, nustatė tris dažniausia pasitaikančias gretutines ligas: širdies ir kraujagyslių ir (ar) medžiagų apykaitos ligos, nerimo sutrikimai ir (ar) depresija, skausmas ir (ar) neuropsichiatriniai sutrikimai (8).

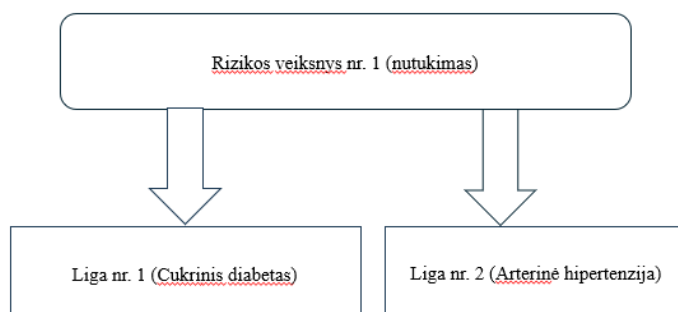
Dauginį ligotumą galima skirstyti į keletą ligos išsivystymo modelių pagal ligų išsivystymo etologiją.

1. Tiesioginė priežastis – viena liga sukelia kitą ligą (1). Pavyzdžiui, naujieji antikoagulantai, vartojami gydant prieširdžių virpėjimą, siekiant išvengti insulto, gali sukelti virškinimo trakto kraujavimą (9). Dėl hiperglikemijos, sergant cukriniu diabetu, gali vystytis inkstų funkcijos nepakankamumas (10).



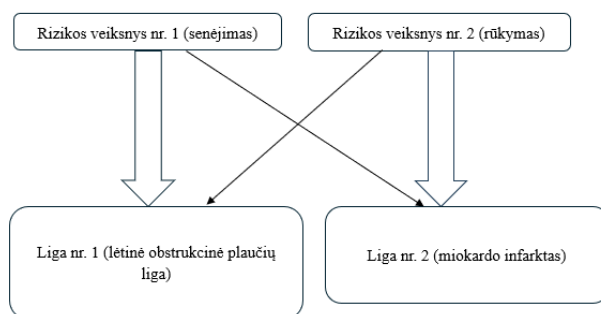
Pav. 1

2. Bendri rizikos veiksniai – vienos ligos rizikos veiksniai yra ir kitos ligos rizikos veiksniais (1). Pavyzdžiui, rūkymas didina ir plaučių ligų (plaučių vėžio, lėtinės obstrukcinės plaučių ligos riziką) bei širdies ir kraujagyslių ligų riziką (13,14). Nutukimas didina ir arterinės hipertenzijos ir cukrinio diabeto riziką (13).



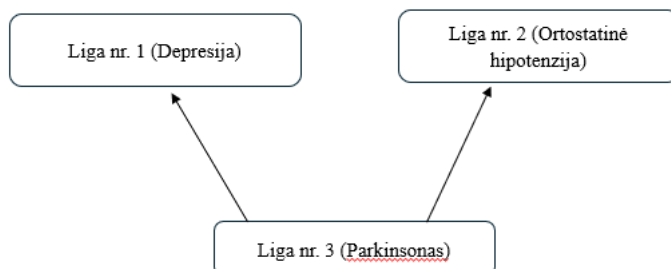
Pav. 2

3. Heterogeniškumas – du tarpusavyje nesusiję rizikos veiksniai didina skirtingų ligų riziką (1). Pavyzdžiui, senėjimas ir rūkymas gali padidinti ir lėtinės obstrukcinės plaučių ligos ir širdies ir kraujagyslių ligų riziką (16,14,17).



Pav. 3

4. Nepriklausomų ligų modelyje kartu pasireiškiančios atskiros diagnozės iš tikrųjų gali būti trečios, ligos požymiai (1). Pavyzdžiui, depresija ir ortostatinė hipotenzija gali būti ne dvi atskiros ligos, o Parkinsono ligos pasekmė (16). Dusulys ir lėtinis nuovargis gali būti ne dvi atskiros diagnozės, o kitos ligos – hipotirozės pasekmė (17).



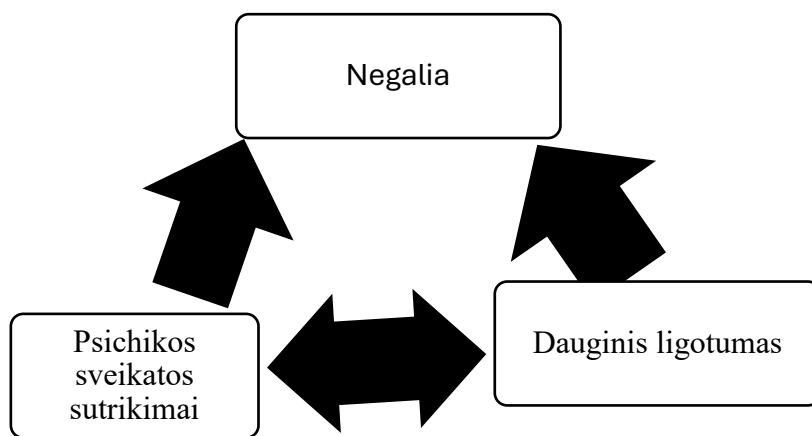
Pav. 4

Keletas ligų gali išsivystyti visiškai atsitiktinai ir būti nesusijusios jokiais ryšiais, tačiau, jeigu ligos yra tarpusavyje susijusios, svarbu identifikuoti jų sąsajas, siekiant užtikrinti optimalią paciento sveikatos priežiūrą ir veiksmingą gydymą. Šios sąveikos gali būti antagonistinės, agonistinės ir neutralios (1). Antagonistinė sąveika – vienos ligos gydymas kenkia kitos gydymui (1). Pavyzdžiui, gliukokortikoidai skiriami gydyti lėtinę plaučių obstrukcijos ligą kenkia cukrinio diabeto gydymo kontrolei, nes didina gliukozės kiekį kraujyje (18). Agonistinė sąveika – gydymo intervencija naudinga abiejų ligų gydymui (1). Pavyzdžiui, statinai, skiriami dislipidemijai gydyti, taip pat vartojami širdies ir kraujagyslių ligų prevencijai (19). Fizinio aktyvumo intervencija teigiamai veikia

tiek 2TCD, tiek širdies ir kraujagyslių ligų gydymą (22,23). Neutrali sąveika – vienos ligos gydymas neturi jokio poveikio kitos ligos gydymui (1).

7.1.1 Psichikos sveikatos ir pažinimo funkcijos sutrikimai, turint dauginį ligotumą

Dauginis ligotumas yra ne tik medicininė, bet ir socialinė bei psichikos sveikatos problema, kadangi sukelia funkcinis apribojimus sergančiajam ir gali lemti psichikos sveikatos sutrikimus (22). Funkciniai apribojimai – tai asmens negebėjimas gyventi savarankiškai ir būti socialiai aktyviu visuomenės nariu dėl jo sveikatos būklės (22). Funkciniai apribojimai kliniškai yra vertinami pagal šių veiklų apribojimus: kasdienės veiklos atlikimo gebėjimai (angl. – *activities of daily living, ADL*) – pagrindiniai savarankiškos savirūpos veiksmai, tokie kaip maudymasis, rengimasis, valgymas ir šlapimo bei tuštinimosi kontrolė (23). Sudėtingesni kasdieniai gebėjimai (angl. – *instrumental activities of daily living, IADL*) – sudėtingesnės užduotys, tokios kaip maisto ruošimas, namų ruoša, finansų, vaistų, transporto ir komunikacijos valdymas (24). Tyrimai rodo, kad psichikos sveikatos sutrikimai kartu su gretutinėmis fizinėmis ligomis dažniau sukelia funkcinis apribojimus, dar labiau pablogindami pacientų gyvenimo kokybę (24, 27). Tyrimai rodo, kad nerimo ir depresijos sutrikimai glaudžiai susiję su fiziniais negalavimais. Apie 30 proc. pacientų, besikreipiančių dėl fizinių skundų, kartu nustatomas depresijos ar nerimo sutrikimas (26). Tyrimų duomenimis, kad šie psichikos sutrikimai dažnai lydi virškinimo sistemos ligas, tokiais kaip gastritas ar žarnyno divertikuliozė, taigi galima pastebėti ryšį tarp psichikos sveikatos sutrikimų ir blogėjančios fizinės paciento būklės (26). Pastebėta, kad psichikos sveikatos sutrikimai daug dažniau pasireiškia pacientams, turintiems keletą gretutinių ligų, nei bendroje populiacijoje (27). Vertinant dauginį ligotumą ir jo pasekmes dažnai yra pabrėžiamos organinės gretutinės ligos ir nepastebimi psichikos sveikatos sutrikimai, kurie dažnai lieka nediagnozuoti arba tinkamai negydomi ir tai dar labiau blogina paciento būklę, ūmina gretutinių organinių ligų simptomus, didina socialinę izoliaciją ir sukelia funkcinis sutrikimus ir taip sukuriama užburtas ratas (28). Pavyzdžiui, depresija yra labai dažna gretutinė liga pacientams, sergantiems demencija (31, 32). Jei depresija nėra gydoma ar yra nediagnozuota, pacientas vengia bendravimo su artimaisiais, o kognityviniai gebėjimai prastėja, taip dar labiau blogindami demencijos prognozę (30). Nors dauginis ligotumas dažniau pasireiškia vyresniame amžiuje, psichikos sveikatos sutrikimai yra dažnesni jaunesniems asmenims, turintiems dauginį ligotumą ir tai gali būti siejama su jaunesnių pacientų saviizoliacija, dėl nepritapimo prie bendraamžių (22). Kita vertus, vyresniame amžiuje psichiatrinės kilmės sutrikimai gali būti tiesiog nepastebimi klinikinėje praktikoje, nes visas dėmesys skiriamas organinės kilmės gretutinių ligų gydymui ir diagnozavimui (26). Ankstyvas psichikos sveikatos sutrikimų nustatymas ir tinkamo gydymo parinkimas dauginiu ligotumu sergantiems pacientams gali padėti išvengti tolesnio funkcinis sutrikimų vystymosi ir blogėjančios gyvenimo kokybės (22).



Pav. 5

7.1.2 Dauginį ligotumą turinčių asmenų pažinimo sutrikimai ir savirūpos iššūkiai

Dauginį ligotumą turinčių pacientų savirūpa yra sunkesnė dėl funkcinų sutrikimų ir lydinčių gretutinių ligų, ypač dėl demencijos (31). Demencijos sąvoka yra kilusi iš lotyniško žodžio „*demens*“, reiškiančio „*be proto*“ (32). Pagrindinis demencijos simptomas yra atminties pablogėjimas, tačiau demencijai būdingi ir neuropsichiatriniai simptomai, tokie kaip depresija, nerimas, nemiga, kalbėjimo funkcijos sutrikimai, psichozės (33). PSO duomenimis šiuo metu visame pasaulyje demencija serga daugiau nei 55 milijonai žmonių, kasmet diagnozuojama beveik 10 milijonų naujų demencijos atvejų ir demencija yra septintoji pagrindinė mirties priežastis pasaulyje (34). Pagrindinės demencijos rūšys yra Alzheimerio liga, frontotemporalinė demencija, Parkinsono ligos demencija, kraujagyslinė demencija, Levio kūnelių demencija (32). Demencija yra dažna gretutinė liga, kurios išsivystymą gali skatinti ir kitos organinės gretutinės ligos. Pavyzdžiui, cukrinis diabetas didina Alzheimerio ligos demencijos išsivystymo riziką, hipertenzija ir kraujagyslių pažeidimai skatina kraujagyslinės demencijos atsiradimą, taigi pacientams, sergantiems keliomis gretutinėmis ligomis, didėja rizika susirgti demencija (35). Kohortiniai tyrimai nustatė, kad dauginis ligotumas blogina kognityvinę funkciją ir skatina demencijos išsivystymą bei raidą (36,37). Pastebėta, kad didėjant kardiometabolinių gretutinių ligų skaičiui (šiai grupei priklauso cukrinis diabetas, insultas, širdies ir kraujagyslių ligos), blogėja kognityvinės funkcijos (36,37). Cukrinis diabetas ir insultas itin skatina kognityvinės funkcijos mažėjimą (36). Nustatyta, kad kardiometabolinės gretutinės ligos gali padidinti demencijos išsivystymo riziką net du kartus (37). Kanadoje atliktas kohortinis tyrimas, kuriame dalyvavo daugiau nei 800 000 vyresnio amžiaus (65 metų ir vyresnių) asmenų, nustatė priklausomybę tarp dauginio ligotumo, demencijos ir bendrų sveikatos priežiūros išlaidų didėjimo (31). Pacientų senėjimas ir demencija yra susijęs su reikšmingu vidutinių metinių sveikatos priežiūros išlaidų padidėjimu, daugiausia dėl didesnio ilgalaikės priežiūros paslaugų naudojimo. PSO

duomenimis 2019 metais demencijai skirtos išlaidos siekė 1,3 trilijono JAV dolerių, kurių maždaug pusę sudarė neformalios priežiūros išlaidos, skiriamos paciento globėjams (34).

Demencija gali būti pavojinga liga, kai dėl paciento negebėjimo atpažinti infekcijos simptomų ir(ar) kreiptis į gydytojus laiku nepastebimos ūmios infekcinės ligos (šlapimo infekcija, pneumonija), kita vertus, dėl sveikatos priežiūros specialistų klaidų paciento patiriami simptomai vertinami kaip demencijos paūmėjimas ar raida, nes vyresnio amžiaus asmenų, turinčių dauginį ligotumą, ūmios infekcijos klinika gali būti atipinė (30). Pavyzdžiui, šlapimo takų infekcija senyviems pacientams dažnai pasireiškia delyru, hipotenzija ir tachikardija (38). Jei šios infekcijos nebus diagnozuotos ir gydomos laiku, paciento gyvenimo kokybė ir sveikatos būklė blogėja, išauga mirtingumo rizika (30). Šios infekcijos taip pat blogina ir pačią demencijos prognozę, nes sukelia delyrą, kuris dar labiau blogina funkcinius paciento gebėjimus. Buvo pastebėta, kad su psichologinėmis problemomis susiduria ir sergančiojo globėjai ir jų patiriamas psichologinis distresas neigiamai veikia demencija sergančių asmenų fizinės sveikatos rezultatus, o paciento saviizoliacija ir nepritapimo jausmas skatina greitesnę demencijos progresavimą (30). Šią problemą siūloma spręsti skatinant demencijos ir dauginio ligotumo prevencijos programas bei didinant senyvo amžiaus asmenų savarankiškumą ir nepriklausomybę nuo kitų asmenų (31).

7.1.3 Dauginį ligotumą turinčių pacientų gydymas

Dauginį ligotumą turinčių asmenų gydymas turi būti individualizuotas, kadangi yra gydoma ne viena, o keletas tarpusavyje susijusių ar nesusijusių ligų (39). Polifarmacija yra ypač aktuali problema gydant dauginį ligotumą turinčius pacientus, kadangi vaistai, skiriami vienu lėtinių ligų gydymui, gali skatinti kitų gretutinių ligų vystymąsi, taip sukuriant užburtą ratą (39). Pavyzdžiui, gliukokortikoidai, skiriami reumatinių ligų gydymui, gali skatinti osteoporozės, dislipidemijos bei cukrinio diabeto vystymąsi, o anticholinerginio poveikio vaistai didina demencijos ir širdies ir kraujagyslių ligų riziką(40). Prieš paskiriant naują vaistą pacientui, būtina įvertinti vaisto žalos ir naudos santykį, galimas vaisto sąveikas su jau paskirtais vaistais, paciento vartojamais kitais nereceptiniais vaistais ir(ar) maisto papildais bei vaistų sukeliamas nepageidaujamas reakcijas(41). Vaistų tinkamumą galima nustatyti naudojantis START/STOPP kriterijais. STOPP kriterijus yra vaisto skyrimo kontraindikacija, pavyzdžiui, STOPP kriterijų atitiktą skirti ilgo veikimo opioidus arba pirmos kartos antihistamininius vaistus pacientams, turintiems didelę griuvimų riziką (42). START kriterijus rodo vaisto tinkamumą, pavyzdžiui, START kriterijų atitiktą statinų terapija kardiovaskulinių įvykių pirminei prevencijai pacientams, sergantiems cukriniu diabetu, arba gydymo metforminu skyrimas pacientams, sergantiems 2TCD su normalia inkstų funkcija (42). Tačiau net ir esant START

kriterijams rekomenduojamas kritiškai vertinti kiekvieną klinikinę situaciją, nes dauguma klinikinių vaistų tyrimų yra atliekami įtraukiant jaunesnius pacientus, neturinčius dauginio ligotumo ir vartojančius mažiau vaistų. Taigi, turimi tyrimų duomenys nepakankamai atspindi vaistų sukeliama žalą ir naudą vyresniems pacientams, sergantiems dauginiu ligotumu (43). Tyrimai rodo, kad gydymas vaistais gali būti nenaudingas, pavyzdžiui, statinai, kurie dažnai skiriami pirminei kardiovaskulinių įvykių prevencijai, turėtų būti rekomenduojami tik tais atvejais, kai numatoma gyvenimo trukmė yra ilgesnė nei 5 metai, kitaip vaistas nesuteiks jokios naudos, o vaistų sąveikos ir nepageidaujamų reakcijų rizika išlieka (41). Planuojant sumažinti vartojamų vaistų kiekį, skatinama nutraukti ne daugiau nei vieną vaistą vienu metu, geriausia tai daryti palaipsniui – mažinant vartojamo vaisto koncentraciją ir stebint pacientą (44)). Vaistų peržiūrą skatinama atlikti reguliariai – bent kartą per metus, taip pat paciento hospitalizacijos metu: priėmimo ir išrašymo iš ligoninės momentu (44). Visi pakeitimai turi būti dokumentuojami informacinėse sistemose, kad apie juos būtų informuoti ir kitų specialybių gydytojai (42, 46). Svarbu į gydymo procesą įtraukti ir pacientą: informuoti apie gydymo naudą ir žalą, išsiaiškinti paciento gydymo lūkesčius, kartu su pacientu parinkti jam tinkamiausią gydymą. Skiriant gydymą, būtina atsižvelgti į paciento medicininius, psichologinius, socialinius poreikius, bendravimo sunkumus ir regos sutrikimus (42, 45). PSO duomenimis beveik pusė vyresnių nei 65 metų žmonių kenčia nuo tam tikros negalios, dažniausiai pasireiškiančios regos, klausos ar/ir funkciniais sutrikimais, kurie trukdo pacientams tinkamai vartoti jiems paskirtus vaistus (45). Todėl skiriant gydymą svarbu nustatyti, kokie sutrikimai gali trukdyti pacientui pasiekti optimalius gydymo tikslus. Jei pacientas neprieštarauja, apie tolimesnį gydymą svarbu informuoti ir jo artimuosius.

7.1.4 Nemedikamentinis dauginį ligotumą turinčių asmenų gydymas

Dauginį ligotumą turintys asmenys dėl ligų naštos patiria daug streso, todėl svarbu vertinti paciento sveikatą visapusiškai (43). Kadangi daug gretutinių ligų turintys asmenys dažnai yra vyresniojo amžiaus, svarbu įvertinti ne tik esamas ligas ir jų įtaką paciento sveikatai, bet ir elementarius fiziologinius poreikius – mitybą, hidrataciją, šlapinimosi ir tuštinimosi problemas, sumažinti lėtinį skausmą, užtikrinti odos priežiūrą (41). Sveikatos priežiūros specialistai privalo laiku pastebėti nuotaikos sutrikimus (depresiją, nerimą) ir suteikti psichologinę pagalbą, nes tai gali padėti išvengti funkcinų sutrikimų ir sumažinti negalią (22). Svarbu bendradarbiauti su pacientu ir atsižvelgti į jo socialinius, kultūrinius, dvasinius poreikius (43). Gairės taip pat rekomenduoja sudaryti daugiadalykę paciento gydymo komandą, kurią gali sudaryti gydytojas, psichologas, kineziterapeutas, ergoterapeutas, socialinis darbuotojas, bendruomeninės paslaugos. Bendruomeninių programų svarba buvo įrodyta atliekant „Activ8“ programą, skirtą pacientams, turintiems dauginį ligotumą (46). Šios programos tikslas buvo mokyti pacientus ir skatinti fizinį aktyvumą, skiriant programos dalyviams 8

savaičių trukmės fizinio aktyvumo intervenciją. Šios programos metu dalyviai atliko įvairius pratimus sporto salėje bei dalyvavo edukaciniuose užsiėmimuose šiomis temomis: „Skausmo supratimas ir valdymas“, „Sportinio aktyvumo nauda“, „Streso valdymas“, „Miego ir relaksacijos technikos“, „Laikysena ir ergonomika“, „Motyvacija, tikslų planavimas ir sunkumų įveikimas“. Baigiant programą pagerėjo dalyvių fizinė būklė – padidėjo raumenų jėga ir eisenos greitis. Be to, pacientai pabrėžė bendruomeniškumo jausmo svarbą, kuris juos motyvavo keisti gyvenimo būdą ir rūpintis savo sveikata (46).

7.2 Sergančiųjų pirmo tipo cukrinio diabeto priežiūros iššūkiai

Pirmo tipo cukrinis diabetas (1TCD) yra autoimuninė liga, kuriai būdinga T limfocitų inicijuota kasos β salelių ląstelių destruktija, sukelianti hipoglikemijos ir hiperglikemijos pavojų ir su jomis susijusias komplikacijas. Genetiniai veiksniai yra itin svarbūs šios ligos išsivystymui (47). 1TCD rizikos veiksniai gali būti ir patologiniai autoimuniniai mechanizmai, įvairios infekcijos, vitamino D trūkumas ir stresas (48). 1TCD gydomas insulino injekcijomis, parenkant tinkamą ir patogų pacientui insulino vartojimo režimą: skiriant intensyvią insulino terapiją švirkščiant insuliną ar naudojant insulino pompą nuolatine poodine insulino infuzija(3).

Gydant 1TCD, labai svarbu sekti gliukozės kiekį kraujyje, kad būtų išvengta galimų hiperglikemijos komplikacijų (akių, inkstų ir nervų sistemos pažeidimų) ir hipoglikemijos (gliukozės kiekio kraujyje 3,9 mmol/l ir mažiau) (3). Gliukozės kiekis kraujyje gali būti matuojama naudojant savikontrolės prietaisus arba nuolatinius poodinius gliukozės jutiklius. Taip pat svarbu reguliariai (kas 3 mėnesius) atlikti glikozilinto hemoglobino (HbA1c) tyrimą. Siektinas HbA1c įprastai yra mažesnis nei 7 proc., tačiau gali būti rekomenduojamas individualizuotas HbA1c priklausomai nuo paciento būklės ir gretutinių ligų (Lentelė 1) (3). Siektina glikemija nevalgius turėtų būti mažesnė nei 7 mmol/l, o glikemija po valgio – mažesnė nei 10 mmol/l (3).

Lentelė 1-Rekomenduojama individualizuota tikslinio HbA1c reikšmė (sudaryta vadovaujantis LR Sveikatos ministro įsakymu, 2023 01 01)

Individualizuota tikslinio HbA1c reikšmė	Individualizuotos tikslinio HbA1c reikšmės parinkimo kriterijai suaugusiems (išskyrus nėščiąsias), sergantiems 1 arba 2 tipo cukriniu diabetu
≤ 6,5 proc. (48 mmol/mol)	1.1. maža hipoglikemijos rizika ir 1.2. nėra lėtinių mikrokraujagyslinių ir makrokraujagyslinių cukrinio diabeto komplikacijų ir 1.3. nėra sunkių gretutinių ligų

≤ 7,0 proc. (53 mmol/mol)	2.1. nėra lėtinių cukrinio diabeto komplikacijų arba yra diagnozuotos lengvos lėtinės cukrinio diabeto komplikacijos ir 2.2. nėra sunkių gretutinių ligų
≤ 7,5 proc. (58 mmol/mol)	3.1. yra pasikartojanti hipoglikemija arba yra hipoglikemijos rizikos veiksnių ir: 3.1.1. diagnozuotos sunkios gretutinės ligos arba 3.1.2. diagnozuotos vidutinio sunkumo ir (ar) sunkios lėtinės cukrinio diabeto komplikacijos
≤ 8,0 proc. (64 mmol/mol)	Jei yra du ar daugiau kriterijų, nurodytų šio priedo 3 punkte

1TCD gydymas reikalauja ypač griežtos gydymo kontrolės, ir pacientams dažnai nepavyksta pasiekti gydymo kontrolės tikslų (49). Tai sukelia įvairias psichologines problemas: nerimą, depresiją, su cukriniu diabetu susijusį perdegimą bei su cukriniu diabetu susijusį distresą. Buvo pastebėta, kad net 32 proc. pacientų, sergančių 1TCD, patiria nerimą, o depresija net tris kartus dažniau pasireiškia pacientams, sergantiems 1TCD, palyginus su bendrąja populiacija (50). Pagrindiniai depresijos rizikos veiksniai jauname amžiuje yra: moteriška lytis, disfunkcinė šeimyninė padėtis, žemas socialinis statusas ir stresinės patirtys, į kurias taip pat įtrauktas 1TCD nustatymas (51). Depresija yra psichikos sveikatos sutrikimas, kuriam būdinga prislėgta nuotaika, išliekanti didžiąją dienos dalį ir besitęsianti ne mažiau kaip 2 savaites, ir(ar) anhedonija (kai asmuo praranda susidomėjimą tomis veiklomis, kurios anksčiau teikė džiaugsmą) (52). Depresijai taip pat būdingi miego sutrikimai, svorio bei apetito pokyčiai, nuolatinis nuovargis, koncentracijos sumažėjimas, nesugebėjimas priimti sprendimų, suicidinės mintys, psichomotorinė agitacija ar retardacija, nuolatinis kaltės ir beviltiškumo jausmas (52). Svarbu paminėti, kad vaikams ir asmenims iki 18 metų depresija gali pasireikšti ne prislėgta nuotaika, o nuolatiniu dirglumu (53). Yra įrodymų, kad cukrinis diabetas lemia struktūrinius smegenų pokyčius – baltosios smegenų dalies pakitimus, frontalinės smegenų žievės ir(ar) hipokampo atrofiją. Įrodyta, kad cukrinis diabetas taip pat lemia hipotalamo-hipofizės-antinksčių ašies disfunkciją, kuri sukelia neurotransmiterių norepinefrino, serotonino, ir dopamino, veikimo sutrikimus (51). Šie struktūriniai ir hormoniniai pokyčiai gali daryti įtaką depresijos išsivystymui. Pastebėta, kad nuolatiniai glikemijos svyravimai ūmina depresijos simptomus 1TCD sergantiems vaikams ir kenkia neurokognityvinių funkcijų raidai (51). Nediagnozuota ir tinkamai negydoma depresija kenkia cukrinio diabeto gydymui. Buvo pastebėta, kad pacientai sergantys ir depresija ir cukriniu diabetu skiria mažiau dėmesio savirūpai: fiziniam aktyvumui, mitybai, gliukozės stebėjimui(51,54). Taip pat, pacientai sergantys ir 1TCD ir depresija yra linkę nesilaikyti cukrinio diabeto gydymo rekomendacijų dėl motyvacijos stokos (51,54). Kita vertus, hiperglikemijos komplikacijos ir bloga glikemijos kontrolė dar labiau skatina depresijos progresiją (51,54). Taigi,

depresijos diagnozavimas ir gydymas padėtų sumažinti ir cukrinio diabeto komplikacijų raidą ir pagerintų pacientų gyvenimo kokybę.

Su diabetu susijęs distresas yra emocinis sutrikimas, kurį sudaro neigiamos emocijos, susijusios su ITCD gydymo našta ir pastoviu nerimu dėl galimų ligos komplikacijų (hipoglikemijos, ilgalaikių hiperglikemijos komplikacijų) (49). Su diabetu susijusį distresą patiria nuo 30 iki 50 proc. ITCD sergančiųjų pacientų (55,56). Pagrindinės ITCD distreso priežastys yra baimė, patirti ilgalaikes hiperglikemijos komplikacijas ir (ar) hipoglikemiją, nepakankamas emocinis palaikymas socialinėje aplinkoje, savirūpos našta (55).

Nepaisant tobulėjančių, savirūpai skirtų, gliukozės kiekio kraujyje stebėjimo priemonių, hipoglikemija išlieka viena dažniausių ITCD gydymo insulinu komplikacijų, kuri blogina pacientų gyvenimo kokybę, neigiamai veikia emocinę būklę, daro įtaką socialiniam gyvenimui ir paciento asmeniniams santykiams. Glikemijos savikontrolė taip pat siejasi ir su distresu (49). Pacientai, kuriems nepavyksta palaikyti optimalaus gliukozės kiekio kraujyje, patiria nuolatinį nerimą dėl didėjančios hiperglikemijos ir komplikacijų rizikos, ypač jei komplikacijos jau yra išsivysčiusios (49). Pacientai, kuriems pavyksta palaikyti optimalią glikemijos kontrolę, taip pat patiria distresą dėl baimės prarasti glikemijos kontrolę ar dėl savirūpos naštos (49). Pacientų, sergančių ITCD, savirūpą apsunkina itin griežta disciplina – valgymo laikas ir valgio planavimas, insulino leidimas, glikemijos kontrolės stebėjimas ir dokumentavimas (49,57). Pacientai turi nuolat stengtis laikytis sveiko gyvenimo būdo taisyklių (reguliariai sportuoti, planuoti maisto sudėtį bei valgymo laikus) ir tai gali neigiamai veikti jų socialinį gyvenimą, sukelti su cukriniu diabetu susijusį perdegimą (49). Su ITCD susijęs perdegimas gali būti sudedamoji distreso dalis arba pasireikšti atskirai (57). Šis perdegimas pasireiškia emociniu ir fiziniu perdegimu, paciento atsiribojimu nuo artimųjų ir gydytojų, kurie siekia padėti pacientui valdyti cukrinį diabetą. Svarbu atpažinti šiuos simptomus ir suteikti pacientui reikalingą emocinę ir socialinę paramą, kadangi nepakankama socialinė parama neigiamai veikia paciento gyvenimo kokybę ir blogina ligos kontrolę (49). Socialinis palaikymas yra ypač svarbus ITCD sergantiems vaikams ir paaugliams – tai teigiamai veikia tiek emocinę, tiek fizinę paciento sveikatą (49). Diabeto distresas yra susijęs su prasta diabeto ir glikemijos kontrole (58). Pastebėta, kad padidėjęs distreso lygis skatina nesveikus mitybos pokyčius, tokius kaip persivalgymas, o tai ilgainiui blogina glikemijos rodiklius ir sukelia dar didesnę stresą pacientui (59). Taip pat manoma, kad pacientams, patiriantiems diabeto distresą, dažnai diagnozuojama depresija, kuri dar labiau apsunkina diabeto kontrolę (58). Su cukriniu diabetu susijusį distresą rekomenduojama vertinti naudojant su diabetu susijusią distreso vertinimo skalę (PAID skalę), kurioje pateikiami klausimai apie nerimą dėl ilgalaikių cukrinio diabeto komplikacijų ir hipoglikemijos, apie neigiamas emocijas, susijusias su diabetu, diagnozės neigimą, nepasitikėjimą gydytojais, atsakingais už diabeto kontrolę, demotyvaciją laikytis gydymo rekomendacijų, perdegimą, susijusį su diabeto kontrolės valdymu, bei

socialinę izoliaciją (55). Laiku pastebėti šias būkles yra itin svarbu, nes jos ne tik blogina paciento emocinę būklę ir gyvenimo kokybę, bet ir apsunkina cukrinio diabeto kontrolę, didina diabeto komplikacijų riziką bei neigiamai veikia ligos prognozę.

7.2.1 Pacientų, sergančių pirmojo tipo cukriniu diabetu, priežiūros galimybės

Siekiant sumažinti su cukriniu diabetu susijusią psichologinę naštą, pacientui rekomenduojama didinti sveikatos raštingumą, suteikiant kuo išsamesnę ir suprantamesnę informaciją apie ligą ir gydymą. Tyrimai rodo, kad pacientai, turintys žemesnį sveikatos raštingumo lygį, dažniau abejoja gydymo vaistais nauda ir netinkamai juos vartoja, o tai lemia blogesnę glikemijos kontrolę ir didesnę lėtinių diabeto komplikacijų riziką (60). Pacientų ugdymo nauda buvo nustatyta ir atliekant STEPS tyrimą, kuriame paaugliai buvo mokomi diabeto valdymo principų – sveikos mitybos, fizinio aktyvumo, hipoglikemijos prevencijos, glikemijos savikontrolės. Pacientai buvo mokomi ir emocinės sveikatos stiprinimo metodų – atsipalaidavimo intervencijų ir su 1TCD susijusio distreso ir perdegimo prevencijos. Tyrimo rezultatai parodė, kad pacientai, dalyvavę šioje programoje, sumažino su diabetu susijusį distresą, o įgyti įgūdžiai išliko ir po vienerių metų stebėjimo (61).

Taip pat nustatyta, kad pacientai, kurie tiki savo gebėjimu laikytis cukrinio diabeto rekomendacijų, tačiau abejoja ilgalaikiais gydymo rezultatais, greičiau praranda motyvaciją valdyti ligą. Dėl šios priežasties svarbu, kad į daugiadalykę cukrinio diabeto komandą būtų įtrauktas ir psichologas, nes jo vaidmuo itin reikšmingas padedant pacientui valdyti emocijas ir mažinti su liga susijusį distresą. Šiuo metu atrandama vis daugiau naujų intervencijų, galinčių padėti mažinti su 1TCD susijusį distresą. Viena iš tokių – telemedicina, kurios teikiama nauda buvo pastebėta CoYoT1 tyrime (62). Telemedicina tai telekomunikacijų ir informacinių technologijų naudojimas sveikatos vertinimui ir ligų diagnozavimui, konsultacijoms, paciento priežiūrai ir informacijos teikimas nuotoliniu būdu. Telemedicinos srityje pacientų duomenims rinkti ir perduoti yra naudojamos išmaniosios technologijos, tokios kaip telefonai, el. paštas ir nuotolinio paciento stebėjimo įrenginiai, siekiant mokyti pacientus arba teikti kitas sveikatos priežiūros paslaugas (63). Tyrimo duomenys rodo, kad pacientai, dalyvavę daugiau nei 50 proc. užsiėmimų, ne tik patyrė mažiau su gydymu susijusio streso, bet ir pasiekė geresnę glikemijos kontrolę (62). Tai pabrėžia nuoseklaus dalyvavimo struktūrizuotoje pacientų mokymo intervencijoje svarbą valdant 1TCD. Be to, ši intervencija suteikia galimybę pacientams, gyvenantiems toliau nuo gydymo įstaigų (pvz., kaimo vietovėse), pagerinti savo emocinę būseną ir savirūpą, neiekvojant daug laiko ir finansinių išteklių, taip sumažinama su 1 susijusi našta tiek pacientui, tiek jo gydytojui (62).

Rekomenduotina ugdyti paciento kognityvinius gebėjimus, susijusius su ligos valdymu ir impulsų kontroliavimą, ypač susijusius su valgymo įpročiais (60). Emocinė mityba – tai valgymo modelis,

kuriame maistas (dažniausiai turintis daug angliavandenių ir riebalų) vartojamas kaip atsakas į neigiamas emocijas, tokias kaip nerimas, liūdesys, vienatvė, pyktis ir depresija (64). Šis nusiraminimo būdas dažnai pastebimas ir bendroje vaikų ir paauglių populiacijoje, tačiau valgymo sutrikimai yra žymiai dažnesni sergantiems 1TCD jaunuoliams ir vyrauja būtent nekontroliuojamas emocinis valgymas (64). Danijoje atliktas tyrimas parodė, kad apie 30 proc. paauglių, sergančių 1TCD, patiria emocinio persivalgymo epizodus, ir tai tiesiogiai siejasi su prastesne gyvenimo kokybe, depresija, nerimu bei blogesnėmis klinikinėmis išeitimis (65). Kitas tyrimas parodė, kad merginos, turinčios valgymo sutrikimą ir sergančios cukriniu diabetu, turi maždaug dukart didesnę glikozilinto hemoglobino (HbA1c) reikšmę nei valgymo sutrikimo neturinčios, bet 1TCD sergančios merginos, taigi valgymo sutrikimai padidina riziką patirti hiperglikemijos sukeltas komplikacijas (66). Todėl labai svarbu diagnozuoti valgymo sutrikimus ir siūsti psichiatro konsultacijai. Pagrindiniai pagalbos metodai pacientams, sergantiems 1TCD ir valgymo sutrikimais, yra kognityvinė elgesio terapija, grupinė psichoterapija bei šeimos terapija (76, 77). Kadangi emocinis valgymas ir valgymo sutrikimai dažnai siejami su nuotaikos sutrikimais, tokiais kaip depresija ir diabetu susijęs distresas, būtina skirti kompleksinį gydymą, apimantį ir psichikos sveikatos sutrikimų valdymą (49). Dietologo konsultacijos taip pat yra rekomenduotinos, siekiant užtikrinti subalansuotą mitybą bei sveiką požiūrį į maistą (67).

7.2.2 Pirmojo tipo cukrinio diabeto ir dauginio ligotumo sąsaja

Nors 1TCD nėra klasikinis kardiometabolinės rizikos veiksnys, jis taip pat didina dauginio ligotumo riziką (69). Ilga 1TCD sirgimo trukmė ir nepakankama glikemijos kontrolė neretai sukelia mikrovaskulines ir makrovaskulines komplikacijas, nervų pažeidimus. Tokioms komplikacijoms priskiriama diabetinė neuropatija, diabetinė retinopatija, diabetinė nefropatija. Vokietijoje atliktas kohortinis tyrimas parodė, kad dažniausios gretutinės ligos susijusios su 1TCD buvo arterinė hipertenzija, dislipidemija, dorsalgija bei depresija (70). Taigi, nors 1TCD nėra sudėtinis metabolinio sindromo komponentas, netiesiogiai gali daryti įtaką metabolinio sindromo atsiradimui, kadangi yra susijęs su arterine hipertenzija ir dislipidemija. 1TCD daro įtaką organinių gretutinių ligų išsivystymui, ir sukelia psichologinį distresą pacientams. Buvo pastebėta sąsaja tarp 1TCD ir nerimo bei valgymo sutrikimų, depresijos (70).

Apibendrinimas

Apibendrinant 1TCD, psichologinės sveikatos ir dauginio ligotumo sąsajas svarbu pabrėžti, kad 1TCD sukelia distresą, todėl rekomenduojama laiku pastebėti dėl kokių priežasčių pacientas patiria distresą ir padėti jį valdyti, nes psichologiniai sutrikimai taip pat trukdo pasiekti gerus gydymo rezultatus, taip pat svarbu užtikrinti individualizuotą optimalią glikemijos kontrolę, siekiant išvengti kardiovaskulinių komplikacijų ir dauginio ligotumo raidos.

7.3 Antrojo tipo cukrinio diabeto patofiziologija

2TCD išsivystymą lemia dviejų pagrindinių patofiziologinių veiksnių derinys: sutrikusi kasos β ląstelių insulino sekrecija ir atsparumas insulinui, insulinui įprastai jautriuose audiniuose: kepenyse, raumenyse, riebaliniame audinyje (71). Sutrikus kasos β ląstelių funkcijai, sumažėja insulino sekrecija, o tai riboja organizmo gebėjimą palaikyti fiziologinį gliukozės kiekį, vystosi hiperglikemija. Tuo tarpu atsparumas insulinui prisideda prie padidėjusios gliukozės gamybos kepenyse ir sumažėjusio gliukozės pasisavinimo periferiniuose audiniuose ir tai dar labiau didina gliukozės kiekį kraujyje. Abiem patofiziologiniams mechanizmomams veikiant kartu, hiperglikemija didėja ir vystosi 2TCD (6).

7.3.1 Beta kasos salelių destrukcija

Esant 2TCD rizikos veiksniams (nutukimui, kaloringai dietai, mažam fiziniam aktyvumui) organizme vyrauja hiperglikemija ir hiperlipidemija, o tai skatina atsparumo insulinui ir lėtinio sisteminio uždegimo raidą. Esant tokioms aplinkybėms, kasos β -ląstelės patiria oksidacinį stresą, lemiantį kasos β -ląstelių sienelės pažeidimą ir jų apoptozę bei funkcijos sutrikimus, todėl mažėja insulino išskyrimą ir nuolatinę hiperglikemiją (72).

7.3.2 Atsparumas insulinui

Atsparumas insulinui – tai į insuliną reaguojančių ląstelių atsako sumažėjimas arba, sisteminiu lygmeniu, sutrikęs gliukozės atsakas į cirkuliuojantį insuliną (73). Yra trys dažniausi atsparumą insulinui didinantys veiksniai: 1) sumažėjusi kasos β ląstelių insulino sekrecija; 2) padidėjęs insulino antagonistų (katecholaminų, gliukokortikoidų, augimo hormono, gliukagono) kiekis plazmoje, kurie pablogina insulino receptorių veiklą, skatina gliukoneogenezę ir 2TCD raidą (6). 3) sutrikęs insulino atsakas insulinui įprastai jautriuose audiniuose – raumenyse, riebaliniame audinyje, kepenyse.

Atsparumas insulinui riebaliniame audinyje

Sveikame riebaliniame audinyje insulinas stimuliuoja gliukozės pasisavinimą ir trigliceridų sintezę, skatina laisvųjų riebalų rūgščių pasisavinimą iš kraujo į riebalinį audinį (6). Esant nutukimui ir atsparumui insulinui, hipertrofiniame riebaliniame audinyje sumažėja gliukozės pasisavinimas, trigliceridų sintezė ir sustiprėja riebalų rūgščių išsiskyrimas iš riebalinio audinio į kraują (6). Įrodyta, kad laisvosios sočiosios riebalų rūgštys aktyvuoja vidinį mitochondrijų baltymą (adenino nukleotido translokazę 2-ANT2), kuris aktyvuoja HIF1A faktorių (71). Šis faktorius sukelia adipocitų hipoksiją ir uždegimą. Hipertrofuoti adipocitai ir imuninės ląstelės išskiria uždegiminius mediatorius (TNF-alfa, IL-6), kurie skatina sisteminį uždegimą, dar kitaip vadinamą lėtiniu (metaboliniu) uždegimu (71).

Atsparumas insulinui raumeniniame audinyje

Esant fiziologinėmis sąlygoms, insulinas stimuliuoja raumenų glikogeno sintezę, didindamas gliukozės pasisavinimą iš kraujo. Raumenų ląstelėse insulinui prisijungus prie insulino receptoriaus, gliukozės nešiklis GLUT 4 perneša gliukozę į raumenų ląsteles. Šis procesas leidžia raumenims pasisavinti gliukozę ir sumažinti cirkuliuojančios gliukozės kiekį (74).

Vystantis atsparumui insulinui, genetinės mutacijos neigiamai veikia insulino receptorių ar (ir) GLUT 4 transporterių raišką, taigi mažina gliukozės pasisavinimą raumenyse, tai siejasi su blogesne gliukozės kontrole kraujyje, vystosi hiperglikeminė būklė (73).

Nutukimas, siejamas su lėtiniu uždegimu, taip pat skatina atsparumo insulinui raidą raumeniniame audinyje. Vis daugiau įrodymų, kad dėl nutukimo padidėjusi imuninių ląstelių infiltracija ir prouždegiminių molekulių sekrecija tarpląsteliniam ir perimuskuliniam riebaliniame audinyje sukelia skeleto raumenų uždegimą ir tai taip pat sulėtina medžiagų apykaitą miocituose (75).

Atsparumas insulinui kepenyse

Fiziologinėmis sąlygomis suderintas gliukagono ir insulino poveikis leidžia tiksliai reguliuoti gliukozės išsiskyrimą kepenyse. Gliukagonas skatina gliukozės sintezę kepenyse, o insulinas inhibuoja gliukozės sintezę, kai jo koncentracija kraujyje yra padidėjusi (76). Taip pat kaip ir kituose insulinui jautriuose audiniuose, esant atsparumui insulinui, fiziologinis cirkuliuojančio insulino kiekis yra nepakankamas, kad kepenų ląstelėse sukeltų tinkamą insulino atsaką (77). Kepenyse atsparumas insulinui sutrikdo glikogeno sintezę, neslopina gliukozės gamybos, didina lipogenezę, todėl vystosi hipertrigliceridemija ir nuolatinė hiperglikemija. Taip pat skatinama uždegimą skatinančių baltymų, tokių kaip prouždegiminių CRP, gamybą, taigi gliukozės koncentracija kraujyje išlieka padidėjusi net kai insulino koncentracija kraujyje yra padidėjusi. Nenormali prouždegiminių baltymų, tokių kaip adipocitokinai ir citokinai, gali sukelti uždegiminę būseną, atsakingą už pakitusį kepenų atsaką į insuliną (78).

Skyrelio apibendrinimas

Apibendrinant, svarbu pabrėžti, kad antrojo tipo cukrinis diabetas sukelia lėtinį uždegimą visame organizme, taip skatinant kitų gretutinių ligų išsivystymą ir raidą bei sudarant tinkamas sąlygas dauginio ligotumo vystymuisi.

7.4 Antrojo tipo cukrinis diabetas ir dauginio ligotumo rizika

Cukrinis diabetas dažnai yra dauginio ligotumo sudėtine dalimi ar net raidos priežastimi (79,80). Kohortiniuose tyrimuose vertinant gretutines ligas ir jų pasireiškimo dažnį sergant 2TCD. Nustatyta, kad dažniausia gretutinė liga buvo arterinė hipertenzija, tuomet dislipidemija, širdies nepakankamumas, periferinių arterijų ligos ir lėtinis inkstų funkcijos nepakankamumas (su 2TCD susijusios gretutinės ligos pateiktos Lentelėje 2) (79,80). Nors, psichikos sveikatos sutrikimai

(nerimas, depresija) ir lėtinė obstrukcinė plaučių liga buvo dažnesni palyginus su kontroline grupe, šis skirtumas buvo nereikšmingas ir jos vertinamos, kaip nesusijusios su 2TCD ligos (Lentelė 2) (79–81). Skydliaukės hipofunkcija ir osteoporozė taip pat buvo dažnesnės pacientams, sergantiems 2TCD, nei kontrolinėje grupėje, tačiau šis skirtumas buvo nereikšmingas (80). Tiriant dažniausias hospitalizacijos priežastis nustatyta, kad dažniausiai hospitalizuojamos dvi 2TCD sergančių pacientų grupės – pacientai, ilgai sergantys 2TCD ir turintys dauginį ligotumą dėl mikrovaskulinių 2TCD komplikacijų, ir pacientės su trumpesne 2TCD trukme, sergančios depresija (82). Taip pat nustatyta, kad 2TCD dažnai lydi demencija, kuri ne tik apsunkina paciento būklę, bet ir yra susijusi su didesne hipoglikemijos rizika (83). Gydant 2TCD ir dauginiu ligotumu sergantį pacientą, svarbu atkreipti dėmesį ne tik į gretutines organines ligas, bet ir į psichikos bei nuotaikos sutrikimus, nes tai sukelia didelę naštą pacientui ir lemia dideles sveikatos priežiūros sąnaudas (82).

Lentelė 2. Su 2 tipo cukriniu diabetu susiję ir nesusiję ligos (sudarya pagal Zghebi SS ir kt, 2020; Nowakowska M ir kt, 2019)

Su 2 tipo cukriniu diabetu susiję ligos	Su 2 tipo cukriniu diabetu nesusiję ligos
Arterinė hipertenzija	Osteoporozė
Širdies nepakankamumas	Bronchinė astma
Aritmijos	Lėtinė obstrukcinė plaučių liga
Miokardo infarktas	Hipotirozė
Insultas	Depresija
Dislipidemija	Nerimas
Lėtinis inkstų funkcijos nepakankamumas	
Nutukimas	
Nealkoholinis kepenų suriebėjimas	
Periferinių arterijų liga	
Demencija	

7.4.1 Arterinės hipertenzijos ir antrojo tipo cukrinio diabeto sąsaja

2TCD, nutukimas ir arterinė hipertenzija yra glaudžiai susiję sveikatos sutrikimai, tačiau patogeniniai mechanizmai nėra galutinai išaiškinti. Pastebėta, kad arterinė hipertenzija yra žymiai dažnesnė asmenims, sergantiems 2TCD, nei bendrojoje populiacijoje (84). Tyrimai rodo, kad asmenys, turintys nutukimą, dažnai turi didesnį angiotenzino II kiekį kraujyje ir arterinę hipertenziją (85), 102). Taigi manoma, kad pagrindinis mechanizmas, skatinantis arterinės hipertenzijos vystymąsi asmenims, sergantiems 2TCD, yra renino–angiotenzino–aldosterono (RAAS) sistemos aktyvavimas (86–88). Nustatyta, kad hipertrofavusios riebalinės ląstelės išskiria daugiau angiotenzinogeno bei fermentų, verčiančių angiotenzinogeną į angiotenziną II (89). Kitas tyrimas nustatė angiotenzino II vaidmenį slopinant imuninę sistemą, nes didėjant angiotenzino II kiekiui vystosi T limfocitų (Treg) apoptozė ir šių ląstelių funkcijos sutrikimas (90). Fiziologinėmis sąlygomis Treg ląstelės išskiria IL-10 –

antiuždegiminį mediatorių, kuris slopina NADPH oksidazę (90). NADPH oksidazė sukelia oksidacinį stresą kraujagyslių endotelyje ir slopina svarbaus vazodilatoriaus – azoto oksido (NO) – išskyrimą. Taigi, neslopinant šio fermento, kraujagyslių endotelyje vystosi oksidacinis stresas, kraujagyslės tampa standesnės, progresuoja arterinė hipertenzija .

7.4.2 Diabetinė nefropatija ir lėtinė inkstų liga

Diabetinė inkstų liga yra viena dažniausių ir sunkiausių cukrinio diabeto komplikacijų, didinanti lėtinės inkstų ligos bei inkstų nepakankamumo, arterinės hipertenzijos, širdies ir kraujagyslių ligų riziką (92–94). Lėtinė inkstų ligayra dažna cukriniu diabetu sergančių asmenų mirties priežastis (95). Nustatyta, kad daugiau nei 40 proc. sergančiųjų cukriniu diabetu, išsivysto lėtinė inkstų liga (96). Diabetinės nefropatijos išsivystymą lemia daugelis rizikos veiksnių, tačiau pagrindinis rizikos veiksnys yra hiperglikemija, taip pat kitos gretutinės ligos (arterinė hipertenzija, nutukimas, dislipidemija) (92–94).

Hiperglikemija aktyvina fermentą NADPH, kuris sukelia oksidacinį stresą. Esant hiperglikemijai, šis fermentas suaktyvėja ir skatina ROS sintezę, sukeliamas oksidacinis stresas (97). Tai lemia lėtinį uždegimą inkstuose ir skatina diabetinės nefropatijos ir lėtinės inkstų ligos išsivystymą bei raidą. Oksidacinis stresas, atsparumas insulinui, nutukimas ir kitos su cukriniu diabetu (ypač su 2TCD) susijusios būklės skatina padidėjusią endotelino-1 fermento sekreciją. Esant fiziologinėms sąlygoms, šis fermentas yra atsakingas už kraujagyslių tonuso palaikymą, arterinį kraujo spaudimą, vandens ir natrio išskyrimą, tačiau esant nuolatinei hiperglikemijai bei lėtiniam uždegimui, endotelinas-1 atlieka pataloginį vaidmenį ir skatina baltymų (kolageno, fibronektino) gamybą bei padidėjusią angiotenzino II sintezę. Nuolatinė kolageno ir fibronektino sintezė, skatindama fibrozę (randėjimą), pažeidžia inkstų anatominę struktūrą, o RAAS sistemos aktyvavimas lemia arterinės hipertenzijos, lėtinės inkstų ligos ir lėtinio uždegimo vystymąsi. Šios būklės tik dar labiau skatina endotelino-1 sintezę, taigi sukuriamas užburtas ratas (98).

Cukrinis diabetas siejasi su lėtine inkstų liga per bendrus rizikos veiksnius ir tiesiogiai skatina jos raidą, kadangi sukelia hiperglikemiją ir lėtinį uždegimą - tai skatina inkstų pažeidimą ir funkcijos sutrikimą. Kita vertus, sutrikus inkstų funkcijai dar labiau aktyvina RAAS sistemą ir lėtinį uždegimą, o tai dar labiau skatina kitų su diabetu susijusių ligų, pavyzdžiui, arterinės hipertenzijos ir kitų širdies ir kraujagyslių ligų, išsivystymą. Taigi, cukrinis diabetas ir lėtinė inkstų liga yra glaudžiai tarpusavyje susijusios ir skatina dauginio ligotumo išsivystymą.

7.4.3 Antrojo tipo cukrinio diabeto ir ūmių kardiovaskulinių įvykių sąsaja

Buvo nustatyta, kad 2TCD lemia makrokraujagyslines komplikacijas -miokardo infarktą, insultą, periferinę arterijų ligą ir širdies nepakankamumą(99). Nustatyta, kad pacientai, sergantys nealkoholiniu kepenų suriebėjimu, turi didesnę ankstyvos staigios mirties bei ūmių kardiovaskulinių įvykių (insulto, miokardo infarkto) riziką, kuri dar labiau padidėja sergant 2TCD (100).

2TCD būdinga dislipidemija, kai sumažėja didelio tankio lipoproteinų (DTL) ir padidėja MTL kiekis kraujyje. Fiziologinėmis sąlygomis insulinas skatina baltymo apoA-I, iš kurio formuojasi DTL, sintezę kepenyse bei slopina riebalų skaidymą riebaliniame audinyje, tačiau esant atsparumui insulinui šie procesai sutrinka – DTL sintezė sumažėja ir funkcija blogėja, o riebalų skaidymas riebaliniame audinyje suintensyvėja, todėl į kraują išsiskiriama daugiau laisvųjų riebalų rūgščių (6). Kepenyse iš šių riebalų rūgščių sintetinami labai mažo tankio lipoproteinai (LMTL) ir MTL bei trigliceridai, kurie gali būti kaupiami kepenyse ir skatinti nealkoholinio kepenų suriebėjimo progresavimą (6). MTL ir LMTL lengvai prasiskverbia į kraujagyslių sienelę, yra linkę oksiduotis ir glikozilintis, taip skatinamas uždegimas. Imuninės ląstelės (makrofagai) fagocituoja oksiduotą MTL ir tampa putliosiomis ląstelėmis. Kraujagyslių lygiųjų raumenų ląstelės įsiskverbia į pažeidimo vietą ir skatina fibrozinio audinio gamybą – taip formuojasi aterosklerotinė plokštelė. Jai plyšus, išsiskiria trombozinės medžiagos, aktyvuojama trombocitų agregacija, formuojasi trombas. Lėtinė hiperglikemija dėl laisvųjų radikalų sintezės sukelia oksidacinį stresą, lėtinį uždegimą ir endotelio pažeidimą. Kai gliukozės perteklius yra metabolizuojamas į sorbitolį ir fruktozę yra aktyvuojamas NADPH kofermentas, kuris skatina reaktyviųjų deguonies formų (ROS) ir glikozilinimo galutinių produktų (AGEs) sintezę, taip pat aktyvuojamas fermentas proteazė C, kuris slopina vazodilatoriaus natrio oksido sintezę, todėl arterijos spindis siaurėja. Gliozilinimo galutiniai produktai skatina uždegiminių ir trombotinių medžiagų sintezę -VCAM-1, ICAM-1, Endotelino-1, IL-1, IL-6. Kraujagyslėse vystosi uždegimas, endotelio disfunkcija ir didėja trombų susidarymo tikimybė (6).

Svarbu akcentuoti, kad cukrinis diabetas didina ūmių kardiovaskulinių įvykių riziką per kelis patofiziologinius mechanizmus. Hiperglikemija skatina endotelio disfunkciją ir didina kraujagyslių pažeidimą, o atsparumas insulinui skatina LMTL ir MTL sintezę, kadangi šios molekulės lengvai prasiskverbia į kraujagysles, skatinama aterosklerozinių plokštelių vystymasis ir ūmūs kardiovaskuliniai įvykiai. Ūmūs kardiovaskuliniai įvykiai yra siejami su dauginiu ligotumu, kadangi blogina paciento kognityvines funkcijas, skatina kitų gretutinių ligų progresiją-demenciją, širdies nepakankamumą.

7.4.4 Širdies nepakankamumo ir antrojo tipo cukrinio diabeto sąsaja

Cukrinis diabetas yra svarbus širdies nepakankamumo rizikos veiksnys, o širdies nepakankamumas gali būti pirminė kardiovaskulinių cukrinio diabeto komplikacija. Tiek 1TCD, tiek 2TCD gali lemti širdies nepakankamumo išsivystymą (101). Su diabetu susiję sutrikimai, tokie kaip dislipidemija, arterinė hipertenzija ir kardiovaskulinės komplikacijos, dar labiau padidina širdies nepakankamumo riziką (102). Vis dėlto naujausi duomenys rodo, kad vien 2TCD gali būti tiesioginė širdies nepakankamumo priežastis, vadinama diabetine kardiomiopatija (101). Pastebėta, kad 2TCD padidina širdies nepakankamumo riziką 2–4 kartus, o 1TCD – net 2–5 kartus (101). Pacientai, sergantys tiek širdies nepakankamumu, tiek cukriniu diabetu, dvigubai dažniau hospitalizuojami, turi didesnę mirtingumo riziką ir blogesnę gyvenimo kokybę nei pacientai, sergantys tik širdies nepakankamumu (103).

2TCD ir širdies nepakankamumo ryšiai ir patofiziologiniai mechanizmai yra sudėtiniai (103),(101). Dėl nutukimo ir atsparumo insulinui miokarde kaupiasi perteklinis lipidų kiekis – ypač trigliceridų, ceramidų ir diacilglicerolių, kurie gali turėti lipotoksišką poveikį kardiomiocitams (104–106). Šie junginiai skatina kardiomiocitų apoptozę ir sukelia struktūrinius bei funkcinius pokyčius, susijusius su širdies nepakankamumu (104). Instrumentiniais tyrimais tiriant pacientų, sergančių širdies nepakankamumu ir 2TCD, širdis buvo nustatyta kairiojo skilvelio fibrozė ir sumažėjęs gebėjimas atsipalaiduoti diastolės metu. Manoma, kad šie struktūriniai širdies pokyčiai yra susiję su gretutinėmis cukrinio diabeto ligomis bei lėtiniu uždegimu (107). Minėti procesai skatina endotelio disfunkciją, kuriai išsivysčius sutrinka vazodilatoriaus azoto oksido pasisavinimas ir baltymo titino fosforilinimas (107,108). Abu šie procesai lemia sumažėjusį kardiomiocitų plastiškumą, todėl sutrinka širdies gebėjimas atsipalaiduoti diastolės metu (107). Gretutinės ligos taip pat prisideda prie širdies pažeidimo – pavyzdžiui, esant arterinei hipertenzijai, didėja I tipo kolageno sintezė, kuri skatina miokardo fibrozę, o dėl lėtinės inkstų ligos ir arterinės hipertenzijos suaktyvėja simpatinė nervų sistema, kuri skatina koncentrinę kairiojo skilvelio hipertrofiją (107,109). Lėtinė inkstų liga taip pat skatina anemijos progresavimą, o tai sunkina širdies nepakankamumo simptomus – dusulį, silpnumą, blogina gyvenimo kokybę ir didina mirtingumą (102). Taigi, širdies nepakankamumo patofiziologija yra kompleksinė, susijusi tiek su 2TCD, tiek su gretutinėmis ligomis, todėl gydymas turi būti kompleksinis ir individualizuotas(101).

7.4.5 Antrojo tipo cukrinio diabeto ir demencijos sąsaja

. Cukrinis diabetas yra nepriklausomas rizikos veiksnys, du kartus didinantis tikimybę susirgti demencija, daugiausia skatinantis kraujagyslių, Alzheimerio ligos ir mišrios demencijos tikimybę (106,110). Patofiziologiniai mechanizmai yra sudėtingi ir iki galo neišaiškinti, tačiau manoma, kad pagrindiniai mechanizmai, lemiantys demencijos išsivystymą cukriniu diabetu sergantiems

pacientams, yra gliukozės kiekio svyravimai (hiperglikemijos, hipoglikemijos), atsparumas insulinui ir endotelio disfunkcija (83,106,110,111). Dėl toksinių riebalų apykaitos produktų-diacilglicerolių, ceramidų, trigliceridų ir glikolizės produktų išsivysčiusi endotelio disfunkcija sukelia uždegimą ir smegenų kraujagyslėse. Šis uždegimas ir dėl endotelio disfunkcijos nuolat gaminamos reaktyviosios deguonies formos (ROS) bei sutrikusi azoto oksido sintezė gali skatinti kraujo ir smegenų barjero pažeidimą (83). Pažeistas smegenų barjeras tampa pralaidus toksiniams kraujo baltymams, hemoglobiniui bei iš eritrocitų išsiskiriančiam geležies pertekliui ir sukelia nenormalų neuronų aktyvumą (83). Cukrinis diabetas taip pat siejamas su smegenų struktūriniais pokyčiais – tai yra smegenų baltosios medžiagos pažeidimais, susijusiais su lėtine kraujagyslių endotelio disfunkcija, mikrohemoragijomis ir sumažėjusia smegenų perfuzija, neuronų mielino dangalo pažeidimu, sumažėjusiu hipokampo ir migdolo tūriu (83,112). Pastovi hiperinsulinemija gali sukelti ir atsparumą insulinui smegenyse, tai pradėta sieti su Alzheimerio ligos patogenezė (112). Atliekant pacientų sergančių Alzheimerio liga autopsiją, nustatytas mažesnis insulino ir insulino tipo augimo faktoriaus (IGF-1) kiekis, tai rodo metabolinių sutrikimų ir neurodegeneracijos sąsajas (112). Tyrimuose su gyvūnais buvo nustatyta, kad senilinės plokštelės, dalyvaujančios Alzheimerio ligos patogenezėje, susiformuoja diabetu sergančių beždžionių smegenyse anksčiau nei nesergančių, o vaistai diabetui gydyti (metforminas, GLP-1 agonistai) veikia neuroprotektiškai, pavyzdžiui, GLP-1 agonistai slopina baltymo TAU fosforilinimą, senilinių plokštelių sintezę ir atsparumą insulinui smegenyse, tad tinkama ir savalaikė diabeto kontrolė gali gerinti ir demencijos prognozę bei kognityvines funkcijas (112–114). Gliukozės kiekio svyravimai kraujyje, skatina demencijos raidą, buvo nustatytas ryšys tarp dažnesnių hiperglikemijų ir didesnės HbA1c reikšmės ir demencijos raidos (83,106,111). Ūmios hipoglikemijos didina demencijos riziką, tačiau dar nėra galutinai įrodyta jų įtaka demencijos progresavimui. Vis dėlto, ūmios hipoglikemijos skatina neuronų žūtį ir didina ūmių mikrovaskulinių įvykių tikimybę, taip skatindamos kognityvinės funkcijos blogėjimą (111). Kita vertus, demencija didina ūmios hipoglikemijos riziką, tai kenkia paciento gyvenimo kokybei, sukelia pavojų gyvybei ir sveikatai (111).

Skyrelio apibendrinimas

Apibendrinant, svarbu pabrėžti, kad 2TCD yra medžiagų apykaitos liga, kuri sukelia patofiziologinius pokyčius visame organizme: atsparumą insulinui, lėtinį uždegimą, oksidacinį stresą bei endotelio disfunkciją, kurie kartu skatina mikrovaskulinių ir makrovaskulinių komplikacijų raidą. Taip pat blogina dauginiu ligotumu sergančių pacientų kognityvinę funkciją, tai skatina funkcinių sutrikimų progresavimą, blogina paciento gyvenimo kokybę ir apsunkina diabeto ir gretutinių ligų gydymą.

7.5 Antrojo tipo cukrinio diabeto gydymas

2TCD gydymas pradedamas gyvensenos ir rizikos veiksnių korekcija (nutukimo mažinimas, sveikos mitybos skatinimas, fizinio aktyvumo didinimas, streso valdymas) ir skiriant metforminą, kartu pradedant paciento mokymą (3). Tolesnis 2TCD gydymo strategija priklauso nuo to, ar 2TCD yra vienalytė liga, ar jį lydi ir širdies ir kraujagyslių ligos, širdies nepakankamumas ir (ar) lėtinė inkstų liga(3).

7.5.1 Kūno masės mažinimas-cukrinio diabeto bei dauginio ligotumo gydymas

Nutukimas yra pagrindinis modifikuojamas 2TCD rizikos veiksnys, o kūno masės mažėjimas padeda užkirsti kelią cukrinio diabeto raidai ir komplikacijų vystymuisi(3). Įrodyta, kad 10 proc. kūno masės sumažėjimas sergantiesiems 2TCD ir nutukimu sukelia cukrinio diabeto remisiją ir pagerina gretutinių su diabetu susijusių ligų prognozę, pavyzdžiui, nealkoholinį kepenų suriebėjimą, sumažina kardiovaskulinių įvykių tikimybę, lėtinį cukrinio diabeto sukeltą uždegimą bei pagerina gyvenimo kokybę(115). Nustatyta, kad net ir mažesnis, 3–7 proc. kūno masės sumažėjimas lemia gerus rezultatus: pagerina glikemijos kontrolę, dislipidemiją, sumažina arterinį kraujo spaudimą(115).Pagrindiniai veiksmingi metodai, padedantys sumažinti kūno masę, yra fizinio aktyvumo didinimas, bei energijos deficito sukurimas.

7.5.2 Mitybos rekomendacijos sergantiems cukriniu diabetu ir dauginiu ligotumu

Cukrinio diabeto mitybos keitimu siekiama pacientus supažindinti su sveikesniais mitybos įpročiais, kurie padėtų sumažinti kūno svorį ir pagerintų glikemijos kontrolę(116). Kaloringa nesveika mityba, kurioje yra daug riebalų ir angliavandenių, didina gliukozės ir mažo tankio lipoproteinų (MTL) ir chilomikronų kiekį kraujyje, ir tai sukelia reaktyviųjų deguonies formų (ROS) kiekio padidėjimą ir sukelia lėtinį uždegimą, prisideda prie atsparumo insulinui vystymosi (4,(117). Amerikos diabeto asociacija cukriniu diabetu sergantiems bei nutukusiems pacientams rekomenduoja šias mitybos gaires: mažai angliavandenių ir riebalų, bet daug baltymų turinti dieta, kadangi mažai angliavandenių turinti mityba padeda sumažinti HbA1c rodiklį (116). Pacientams patariama vengti saldumynų ir saldžiųjų gėrimų, juos keisti daržovėmis, vaisiais, pilno grūdo produktais. Rekomenduojama rinktis augalinės kilmės baltymus (pupeles, sėklas, riešutus) arba liesą mėsą. Baltymai turėtų sudaryti bent 15–30 % visų per dieną gaunamų kalorijų, nes jie suteikia sotumo jausmą ir padeda suvartoti mažiau angliavandenių (116).Riebalai taip pat nėra griežtai ribojami, tačiau svarbu vengti daug cholesterolio ar sočiųjų riebalų rūgščių turinčių produktų (perdirbtų mėsos gaminių, raudonos mėsos, riebių pieno produktų), transriebalų. Rekomenduojama remtis Viduržemio jūros dietos principais: kaip riebalų šaltinį vartoti alyvuogių aliejų, žuvį, jūros gėrybes (116).Kohortiniai tyrimai nustatė, kad Viduržemio jūros dieta naudinga dauginio ligotumo prevencijai. Duomenys rodo, kad ši dieta mažina 2TCD ir

kardiovaskulinių įvykių – insulto ir miokardo infarkto dažnį (123,124). 2TCD ir nutukimą turintiems pacientams taip pat rekomenduojama mažo kaloringumo dieta arba protarpinis badavimas, siekiant sukurti kalorijų deficitą ir padėti sumažinti pagrindinį 2TCD rizikos veiksnių – nutukimą. Mažo kaloringumo dietos tikslas – užtikrinti 500–750 kcal deficitą per dieną, priklausomai nuo paciento kūno svorio. Šios dietos turi būti subalansuotos ir aprūpinti pakankamu baltymų, riebalų, angliavandenių, mineralų ir vitaminų kiekiu. Protarpinis badavimas (angl. *intermittent fasting*) paprastai apima badavimo laikotarpį nuo 12 iki 72 valandų. Dažniausiai taikomas metodas – 16:8, kai 16 valandas per prabadaujama, o valgoma 8 valandų laikotarpyje (116). Protarpinis badavimas laikomas saugiu tiek 1TCD ir 2TCD sergantiems asmenims ir rekomenduojamas net sveikiems žmonėms siekiant pagerinti sveikatą (116). Protarpinis badavimas padeda pagerinti glikemijos kontrolę, mažinti kūno svorį, atsparumą insulinui, kraujo spaudimą, koreguoti hiperlipidemiją (120). Įdomu tai, kad badavimo metu sumažėja uždegiminių molekulių išsiskyrimas ir padidėja smegenų neurotrofinio faktoriaus (BDNF) sintezė (120). Taigi, badavimas siejamas su lėtinio uždegimo mažinimu, kognityvinės funkcijos gerėjimu ir geresne cukrinio diabeto kontrole, todėl protarpinis badavimas gali būti laikomas viena iš dauginio ligotumo prevencinių priemonių.

7.5.3 Fizinio aktyvumo rekomendacijos ir nauda sergantiems dauginiu ligotumu ir cukriniu diabetu

Esant ilgalaikiam fiziniam pasyvumui, vystosi lėtinis uždegimas, nes imuninės ląstelės į kraują išsiskiria prouždegiminės molekulės: interleukiną 6 (IL-6), C-reaktyvųjį baltymą (CRP), naviko nekrozės faktorių alfa (TNF- α), –interleukiną 1 (IL-1). Nustatyta, kad IL-1 sukelia autoimuninį uždegimą, slopindamas kasos β ląstelių funkciją ir skatindamas jų apoptozę, taigi tai skatina cukrinio diabeto ir su juo susijusių gretutinių ligų vystymosi raidą, indukuojama dauginio ligotumo progresija (121). Tyrimai rodo, kad reguliariai sportuojant organizme išsiskiria antiuždegiminės molekulės, vadinamos miokinais – tai IL-6, IL-10, irizinas, BDNF (122). Šios molekulės mažina uždegimą. Fizinio aktyvumo metu raumenų ląstelės sintetuoja miokinus (IL-6, IL-10), o uždegimo metu prouždegiminės molekulės yra išskiriamos iš imuninių ląstelių (122). Taigi, sportuojant išskiriami miokinais slopina lėtinį uždegimą, kuris atsakingas už dauginio ligotumo vystymąsi. Buvo pastebėta, kad fizinė veikla padidina smegenų kilmės neurotrofinio faktoriaus (BDNF) funkciją, kiekį, o fizinis pasyvumas, šio faktoriaus kiekį mažina (122). BDNF yra atsakingas už gerą smegenų ląstelių veiklą bei kognityvinę funkciją, o faktoriaus mažėja sergant depresija, demencija, 2TCD bei nutukimu (122). Tai pabrėžia fizinio aktyvumo yra nauda, dauginiu ligotumu sergantiems pacientams, kadangi padeda ilgiau išsaugoti kognityvinę funkciją ir lėtina funkcinių sutrikimų vystymąsi.

Fizinis aktyvumas yra būtinas tiek 1TCD, tiek 2TCD sergantiems pacientams. Suaugusiesiems pacientams, sergantiems 1TCD ar 2TCD, patariama ne mažiau kaip 150 minučių per savaitę užsiimti vidutinio ar didelio intensyvumo aerobiniais pratimais, paskirstytais bent per tris dienas per savaitę, vengiant daugiau nei dviejų iš eilės einančių dienų be fizinio aktyvumo, taip pat 2–3 kartus per savaitę atlikti raumenų stiprinimo (jėgos) pratimus(116). Vyresnio amžiaus asmenims, sergantiems cukriniu diabetu, rekomenduojama 2–3 kartus per savaitę atlikti lankstumo ir pusiausvyros pratimus. Tokia veikla kaip joga ar tai či, atsižvelgiant į asmeninius pomėgius, gali padėti pagerinti lankstumą, raumenų jėgą ir pusiausvyrą bei sumažinti griuvimų riziką(116). Įrodyta, kad fizinė veikla teigiamai veikia visus pagrindinius cukrinio diabeto rizikos veiksnius ir patofiziologinius mechanizmus – gerina glikemijos kontrolę, didina jautrumą insulinui, mažina kūno svorį ir juosmens apimtį, arterinę kraujospūdį, širdies ir kraujagyslių ligų riziką, dislipidemiją (116). Tai padeda gerinti ne tik cukrinio diabeto prognozę, bet ir kontroliuoti gretutines ligas, išvengti dauginio ligotumo progresavimo.

7.5.4 Antrojo tipo cukrinio diabeto gydymas vaistais Lietuvoje

Jei gyvenimo būdo ir rizikos veiksnių korekcija nepadaeda pasiekti norimų glikemijos tikslų, gydymas yra intensyvinamas ir skiriami gliukozės kiekį kraujyje mažinantys vaistai. Pirmo pasirinkimo vaistas – metforminas, kuris slopina gliukozės sintezę kepenyse, nesukelia hipoglikemijos, mažina kūno svorį ir turi kardioprotekcinį savybių (3). Nustačius bent vieną iš cukrinio diabeto komplikacijų – širdies ir kraujagyslių ligas ar esant jų rizikos veiksnių vyresniems nei 55 m. pacientams, širdies nepakankamumą ar lėtinę inkstų ligą, iš karto pridedamas antras vaistas, atsižvelgiant į gretutinę ligą (3). Jei nustatomas lėtinis inkstų nepakankamumas ir (ar) širdies nepakankamumas, rekomenduojama pradėti gydymą SGLT-2 inhibitoriumi, o jei šis vaistas yra kontraindikuotinas arba netoleruojamas – skiriamas GLP-1 agonistas (3). Esant širdies ir kraujagyslių ligoms, ar šių ligų rizikos veiksnių, širdies nepakankamumui ar inkstų funkcijos surikimui, rekomenduojama skirti GLP-1 receptorių agonistą arba SGLT-2 inhibitorių dėl jų papildomos naudos širdžiai ir inkstams (3). Nesant gretutinių ligų, jei HbA1c viršija tikslinę reikšmę skiriamas antras vaistas – sulfonilkarbamido dariniai, tačiau išsivysčius hipoglikemijai, SK dariniai nedelsiant pakeičiami saugesniu vaistu (3). Gydymas peržiūrimas kas 3 mėnesius, ir jei HbA1c ir toliau viršija individualizuotą tikslinę reikšmę, rekomenduojama gydymą intensyvinti. Vartojantiems SGLT-2 inhibitorių ir metforminą papildomai skiriamas GLP-1 agonistas, o vartojantiems GLP-1 agonistą ir metforminą – SGLT-2 inhibitorius(3). Jei tikslinė HbA1c reikšmė vis dar nepasiekama, papildomai skiriami vaistai pagal tokią eilės tvarką: DPP-4 inhibitoriai, tiazolidinedionai (TZD) (nesant širdies nepakankamumo), insulinas, SK grupės vaistai (3). Insulinas taip pat gali būti skiriamas laikinai (esant ūmioms būklėms, infekcijoms, nėštumo metu) arba nuolat, jei glikemijos kontrolė išlieka nepakankama. Insulinas gali būti skiriamas vienas arba derinamas su kitais gliukozės kiekį kraujyje mažinančiais vaistais: GLP-1 agonistais,

metforminu SGLT-2 inhibitoriais, insulinas neskiriamas su TZD vaistais, o su SK dariniais bei DPP-4 inhibitoriais gali būti skiriamas tik ilgo arba vidutinio ilgumo insulinas (3).

7.5.5 Antrojo tipo cukrinio diabeto gydymas vaistais remiantis Amerikos Diabeto asociacijos gairėmis

2TCD gydymas vaistais yra individualizuojamas atsižvelgiant į gretutines ligas, hipoglikemijos riziką ir glikemijos kontrolės tikslus. Gydymo planą rekomenduojama peržiūrėti kas 3–6 mėnesius. Svarbu ne tik intensyvinti gydymą, bet ir pasiekus glikemijos tikslus, numetus svorio ar pakeitus gyvenimo būdą, svarstyti gydymo švelninimą (123). Gydymas dažniausiai pradedamas metforminu, vėliau papildomas kitais vaistais pagal gretutines ligas. Jei pacientas neserga širdies ir kraujagyslių ligomis, tačiau turi nutukimą ir (ar) nealkoholinės kilmės kepenų suriebėjimą, rekomenduojama skirti GLP-1 receptorių agonistus (123). Pacientams, sergantiems širdies, kraujagyslių ar inkstų ligomis, rekomenduojama pridėti antrą vaistą – GLP-1 agonistą arba SGLT2 inhibitorius, nepriklausomai nuo glikemijos kontrolės. Pacientams, sergantiems širdies nepakankamumu, rekomenduojami SGLT2 inhibitoriai. Pacientams, sergantiems ateroskleroze arba turintiems padidėjusią kardiovaskulinių įvykių riziką, rekomenduojama skirti GLP-1 agonistus arba SGLT2 inhibitorius (123). Suaugusiesiems, sergantiems 2TCD ir lėtine inkstų liga, rekomenduojama pradėti nefroprotekcinį gydymą SGLT2 inhibitoriais. Tačiau kai eGFR mažiau nei 30 ml/min/1,73 m², pirmenybė teikiama GLP-1 agonistais, nes esant eGFR mažiau nei 45 ml/min/1,73 m², sumažėja SGLT2 inhibitorių gliukozės kiekį mažinantis poveikis (123). Nerekomenduojama derinti GLP-1 receptorių agonistų su DPP-4 inhibitoriais, nes šis derinys nesuteikia papildomos glikemijos kontrolės naudos (123).

Gydymas insulinu gali būti pradedamas, esant ūmioms būklėms arba kai, nepaisant kitų vaistų vartojimo, gliukozės koncentracija HbA1c daugiau nei 10 proc. Insulinas dažniausiai pradedamas vidutinio ar ilgo veikimo preparatu, o prireikus gydymas intensyvinamas pridėdant trumpo (ar greito) veikimo insuliną prieš valgį arba (ir) derinant su kitais glikemiją veikiančiais vaistais: metforminu, GLP-1 agonistais, SGLT2 inhibitoriais (123). Nerekomenduojama kartu su insulinu skirti sulfonilkarbamidų (SK) ar DPP-4 inhibitorių, kadangi šis vaistų derinys didina hipoglikemijos riziką. Kartu su insulinu rekomenduojama skirti GLP-1 agonistus, nes šie vaistai padeda sumažinti hipoglikemijos ir svorio padidėjimo riziką (123). Visiems pacientams, gydomiems insulinu ar turintiems didelę hipoglikemijos riziką, rekomenduojama turėti gliukagoną (123). Pacientas ir jo artimieji turi būti apmokyti, kaip elgtis esant hipoglikemijos būklei.

7.5.6 Cukrinio diabeto gydomo vaistais iššūkiai dauginio ligotumo fone

Nustatyta, kad pacientams, sergantiems 2TCD ir turintiems gretutinių ligų, įprastas gydymas gliukozės kiekį kraujyje mažinančiais vaistais gali būti susijęs su dažnesnėmis hipoglikemijomis ir nepageidaujamais reiškiniais dėl vaistų sąveikos. Dėl šių priežasčių tokių pacientų ligos kontrolė ir gydymo rezultatai yra blogesni. Dažnos hipoglikeminės reakcijos gali lemti širdies ir kraujagyslių ligas, dažnesnes hospitalizacijas ir staigią mirtį (124). Kohortinis tyrimas, atliktas Japonijoje, parodė, kad didieji hipoglikemijų rizikos veiksniai dauginiu ligotumu sergantiems pacientams yra buvusi ūmi hipoglikemija, pacientas serga dviem ar daugiau gretutinių ligų, polifarmacija, galutinės stadijos inkstų nepakankamumas, griežta glikemijos kontrolė, gydymas insulinu arba SK (124). Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos ministro įsakymas taip pat nurodo panašius hipoglikemijos rizikos veiksnius sergantiesiems 2TCD: amžius 60 metų ir daugiau, pažintinės (kognityvinės) funkcijos sutrikimas, insulino vartojimas arba gydymas SK dariniais, anksčiau buvę hipoglikemijos ar naktinės hipoglikemijos epizodai, nediagnozuota hipoglikemija, per mažas kūno masės indeksas (KMI), diabetinė polineuropatija, inkstų ir (ar) kepenų funkcijos sutrikimas, depresija(3). Analizuojant pacientų, kurie buvo hospitalizuoti dėl ūmios hipoglikemijos, duomenis buvo nustatyta, kad dažniausiai hipoglikemiją sukeliantys vaistai buvo insulinas ir SK dariniai. Dažniausiai dėl hipoglikemijų hospitalizuojami pacientai buvo senyvo amžiaus ir sergantys dauginiu ligotumu (125). Hipoglikemija tai 3,9 mmol/l ar mažesnis gliukozės kiekis kraujyje, lemiantis vegetacinius, nervinius ir psichikos sutrikimus, kurie praeina suvartojus maisto ar gėrimų, turinčių angliavandenių, gliukozės ar gliukagono (3). Hipoglikemija yra skirstoma į sunkią (reikalaujančią skubios kitų asmenų pagalbos), dokumentuotą simptominę (kai nustatomi tiek hipoglikemijos simptomai, tiek žemas gliukozės kiekis kraujyje), asimptominę bei tikėtiną simptominę (buvę hipoglikemijos simptomai, tačiau nebuvo ištirtas gliukozės kiekis kraujyje) (126,127). Ūmi hipoglikemija yra susijusi su hipotermija, hipokalemija, širdies ritmo sutrikimais, ir padidėjusiu mirtingumu (128). Nors sunkios hipoglikemijos yra dažnesnės pacientams, sergantiems 1TCD, šie pacientai yra geriau prisitaikę prie ūmių hipoglikemijų, todėl mirtingumas yra didesnis pacientams, sergantiems 2TCD. Insulino perteklius, sukeliantis hipoglikemiją, bei katecholaminai, kurie išsiskiria dėl organizme patiriamo streso, hipoglikemijos metu skatina hipokalemiją ir sukelia QT pailgėjimo širdies aritmiją (129). Ši aritmija yra viena iš pagrindinių su diabetu susijusių staigios mirties priežasčių (130). Esant hipoglikemijai taip pat dažnai pastebima ir ūmi arterinė hipertenzija, kuri taip pat dažnesnė pacientams sergantiems 2TCD palyginus su sergančiais 1TCD(130). Šie hemodinamikos sutrikimai taip pat blogina bendrą sveikatos būklę, didina mirtingumo tikimybę. Gydant cukrinį diabetą svarbu išvengti hipoglikemijos, nes ji didina makrovaskulinių ligų riziką, tačiau pernelyg griežta gliukozės kontrolė taip pat didina kardiovaskulinių įvykių tikimybę (111,112,113). Buvo nustatyta, kad hipoglikemija didina trombozinių įvykių tikimybę per keletą patofiziologinių mechanizmų.

Katecholaminai, išsiskiriantys hipoglikemijos metu, sutraukia kraujagysles, mažina kraujo plazmos tūrio pratekėjimą, tačiau aktyvuoja neutrofilus ir trombocitus, skatina trombocitų agregaciją ir slopina fibronilizinę sistemą, skatinant trombo susidarymą (132). Hipoglikemijos metu taip pat išskiriami uždegiminiai mediatoriai, tokie kaip IL-6, IL-8, TNF-alfa, kurie skatina lėtinio uždegimo vystymąsi, būdingą pacientams sergantiems 2TCD (133). Progresuojant lėtiniam uždegimui ir oksidaciniam stresui, yra pažeidžiamas kraujagyslių endotelis (126,134). Taigi, paradoksaliai, esant per griežtai kontroliuojamam cukriniam diabetui ir pasikartojant hipoglikemijoms, galima sukelti makrovaskulines komplikacijas. Nustatyta, kad pacientai, patyrę ūmios hipoglikemijos epizodus, turi net tris kartus didesnę tikimybę patirti miokardo infarktą, palyginus su pacientais, nepatyrusiais ūmios hipoglikemijos epizodų (135).

7.5.7 Gydomo vaistais individualizavimas

Glikemijos kontrolė yra esminė cukrinio diabeto gydymo dalis, padedanti išvengti cukrinio diabeto raidos ir komplikacijų, tačiau kai kuriais atvejais per griežta glikemijos kontrolė gali būti labiau žalinga nei naudinga, todėl būtina individualizuoti cukrinio diabeto gydymo tikslus. Glikemijos kontrolės vertinimui tradiciškai naudojamas HbA1c, kuris atspindi vidutinę glikemiją per pastaruosius 2–3 mėnesius, tačiau šis rodiklis turi trūkumų, nes neatspindi glikemijos svyravimų (variabilumo) ar hipoglikemijos epizodų. Siekiant individualizuoti cukrinio diabeto gydymą, būtina atsižvelgti į paciento amžių, gretutinių ligų skaičių, paciento funkcinę ir kognityvinę būklę, numatomą gyvenimo trukmę, hipoglikemijos riziką ir kitus veiksnius. Tokia personalizuota strategija leidžia optimizuoti gydymo saugumą ir efektyvumą (136)

Daugumai suaugusiųjų, ypač jaunesnio amžiaus pacientams, neturintiems sunkių gretutinių ligų, tikslinis HbA1c yra 6,5 proc. ar mažesnis sergantiems 1TCD, ar 7 proc. ar mažesnis sergantiems 1TCD(3). Šis tikslas siejamas su sumažėjusia retinopatijos, nefropatijos, neuropatijos ir kardiovaskulinių ligų rizika, todėl yra naudingas paciento sveikatai(3), (136). Sergantiems 1TCD rekomenduojama papildomai vertinti nuolatinės gliukozės stebėsenos rodiklius, tokius kaip laikas tiksliniame intervale, kurio siekinys daugiau nei 70 proc. paros laiko. Deja, tokie glikemijos tikslai yra visiškai netinkami pacientams, turintiems didesnę hipoglikemijos riziką. Senyviems pacientams (pacientams vyresniems nei 65 metai metai) glikemijos tikslai turi būti individualizuoti, ir gydymo tikslų nustatymas labai priklauso nuo pacientų funkcinės ir kognityvinės būklės. Senyvo amžiaus pacientams, neturintiems sunkių gretutinių ligų ar kognityvinių sutrikimų, tinkamas HbA1c tikslas yra mažesnis nei 7,5 proc. Jei asmuo turi kelias lėtines ligas ar vidutinio sunkumo pažintinių funkcijų sutrikimų, tikslas gali būti mažinamas iki 8,0 proc. (3), (136). Esant sunkiai paciento būklei, pavyzdžiui, pacientui sergant demencija, ribotai gyvenimo trukmei, priklausomybėje nuo slaugos, glikemijos tikslas gali būti dar labiau švelninamas, pavyzdžiui, HbA1c mažesnis nei 8,5 proc. arba

glikemijos tikslo gali net nebūti(136). Siekiant užtikrinti hipoglikemijos prevenciją patingas dėmesys turėtų būti skiriamas pacientams, vartojantiems insuliną ar SK – vaistus, kurie gali sukelti hipoglikemiją. Šiems pacientams glikemijos tikslai turėtų būti mažiau griežti, ypač jei jie yra vyresnio amžiaus, turi kognityvinės ar funkcinės veiklos sutrikimų, serga inkstų ar širdies ligomis, tačiau geriausia šiuos vaistus pakeisti į saugesnius, pavyzdžiui, tokius kaip GLP-1 receptorių agonistus ar SGLT2 inhibitorius, kurie dažniausiai nesukelia hipoglikemijos ir taip pat gerina kardiovaskulinių bei inkstų ligų prognozę (3), (136). Tais atvejais, kai tikslinis HbA1c pasiekiamas, tačiau pasireiškia dažna hipoglikemija, būtina gydymą koreguoti – sumažinti insulino dozę ar pakeisti gydymą, skiriant vaistus, turinčius mažesnę hipoglikemijos riziką (3), (136). Glikemijos kontrolės tikslai gydant cukrinį diabetą kinta, todėl rekomenduojama juos peržiūrėti kas 3 mėnesius, keičiantis paciento sveikatos būklei, gyvenimo aplinkybėms bei gydymo galimybėms (3) (136). Ankstyvos diabeto stadijos pacientams, ypač be reikšmingų gretutinių ligų, galima taikyti intensyvią glikemijos kontrolę, tačiau išsivysčius gretutinėms ligoms, pacientui senstant ar blogėjant kognityvinei funkcijai, tikslai turi būti švelninami, siekiant išvengti gydymo naštos ir galimų nepageidaujamų poveikių, ypač hipoglikemijos (3),(136).

Glikemijos tikslai ir diabeto gydymo režimas turėtų būti individualizuotas atsižvelgiant į daugelį veiksnių, įskaitant gretutines ligas (156) JAV atliktas retrospektyvinis kohortinis tyrimas, kuriame dalyvavo 194157 pacientai, sergantys 2TCD, vertinęs glikemijos kontrolę pagal tris gretutinių ligų grupes (Lentelė 3) (137).

Lentelė 3 2 tipo cukrinio diabeto kontrolė ir rekomenduojami siektini tikslai, esant skirtingoms gretutinėms ligoms (sudaryta pagal MsCoy RG ir kt., 2020)

Pacientų grupė	Vidutinė HbA1c reikšmė	Rekomenduojama individualizuota tikslinė HbA1c reikšmė	Diabeto gydymo poveikis gretutinėms ligoms
Tik cukrinis diabetas, be gretutinių ligų	7,4%	≤6,5%	
Nuo diabeto priklausomos gretutinės ligos ir(ar) diabeto komplikacijos (diabetinė nefropatija, diabetinė neuropatija, širdies nepakankamumas, lėtinė inkstų liga, arterinė hipertenzija)	7,3%	7–8%	Gali teigiamai paveikti ir gretutines ligas
Nuo diabeto nepriklausomos ligos (lėtinė obstrukcinė plaučių liga, kepenų ligos, šlapimo nelaikymas, depresija, artritas)	7,1%	6,5–8%	Intensyvi cukrinio diabeto ligos kontrolė gali konkuruoti su gretutinės ligos gydymu

Sunki paciento būklė (senyvas amžius, demencija, vėžys, sunkus inkstų nepakankamumas)	7%	$\geq 8\%$	Sunkios gretutinės ligos gydymui turi būti teikiama pirmenybė, glikemijos kontrolė turėtų būti ne tokia griežta
3 ir daugiau gretutinių ligų	6,6–7.1%-	$\geq 8\%$	

Šis retrospektyvinis kohortinis tyrimas atskleidžia individualizuoto cukrinio diabeto gydymo paradoksą. Pacientai, kuriems turėtų būti švelninama glikemijos kontrolė, rekomenduojama siektina HbA1c reikšmė didesnė, nei bendrosios rekomendacijos, neturintiems sunkių gretutinių ligų pacientams. Kita vertus, pacientams, kuriems griežta glikemijos kontrolė būtų naudinga, pavyzdžiui, jaunesniems pacientams, kuriems dar neišsivystė mikrokraujagyslinės ir makrokraujagyslinės komplikacijos, taip pat nepavyko pasiekti pagal gaires rekomenduojamo tiksulinio HbA1c 6,5 proc. ar mažiau. Mažiau nei pusė 18–44 m. amžiaus pacientų pasiekė jų grupės tikslinę glikemiją (HbA1c 6,9 proc. ar mažesnis), tačiau net 62,5 proc. senyvo amžiaus pacientų pasiekė šį HbA1c rodiklį, kuris neatitinka jų grupei taikomų rekomendacijų. Tyrimo rezultatai taip pat parodė, kad senyvo amžiaus asmenims glikemijos kontrolei buvo dažnai skirti SK arba insulinas ir neskirti saugesni vaistai, pavyzdžiui, GLP-1 receptorių agonistai ar SGLT2 inhibitoriai, kurie taip pat yra naudingesni senyvo amžiaus asmenims dėl poveikio gretutinėms inkstų bei širdies ligoms. Taigi, šis tyrimas parodė būtinybę šviesti sveikatos priežiūros darbuotojus apie cukrinio diabeto gydymo individualizavimą, atsižvelgiant į paciento sveikatos būklę, įvertinant paciento gretutines ligas ir suteikiant vyresniems pacientams galimybę kontroliuoti 2TCD vaistais, išvengiant nepageidaujamų vaistų reakcijų, o jaunesnio amžiaus pacientams padedant išvengti su diabetu susijusių gretutinių ligų vystymosi ir dauginio ligotumo.

Apibendrinant, 2TCD gydymą, galima pabrėžti, kad pagrindinis ir esminis gydymas turėtų būti rizikos veiksnio nutukimo koregavimas didinant fizinį krūvį ir mažinant kalorijų kiekį, tačiau jei glikemijos kontrolės tokiu būdu pasiekti nepavyksta rekomenduojami gliukozės kiekį kraujyje mažinantys vaistai, tačiau juos paskiriant svarbu atsižvelgti į pacientų gretutines ligas, hipoglikemijos riziką ir stebėti gydymo rezultatus kas 3 mėnesius.

8 REZULTATŲ APTARIMAS

Šioje literatūros apžvalgoje buvo analizuota dauginio ligotumo našta pacientams, sveikatos sistemai ir visuomenei. Buvo nagrinėta, kaip cukrinis diabetas susijęs su dauginiu ligotumu, kokios gretutinės ligos dažniausiai pasireiškia sergant diabetu ir kaip jos tarpusavyje sąveikauja. Nagrinėti šaltiniai sutaria, kad ilgalaikė hiperglikemija bei su ja susijęs lėtinis uždegimas skatina gretutinių ligų, ypač

širdies ir kraujagyslių, inkstų bei kepenų ligų, vystymąsi. Šios ligos dažnai veikia sinergiškai – viena gretutinė liga didina kitų progresavimo riziką, taip didindama dauginio ligotumo našą pacientams.

Nagrinėjant 2TCD sąsają su dauginiu ligotumu buvo išskirtos šios su cukriniu diabetu susijusios ligos-arterinė hipertenzija, širdies nepakankamumas, inkstų nepakankamumas, periferinių arterijų liga, dislipidemija(79,80). Buvo pastebėta skirtinga autorių nuomonė į nuotaikos sutrikimų svarbą. Nagrinėjant kohortiniuose tyrimuose 2TCD ir depresijos sąsajos nebuvo rasta, tačiau kitame kohortiniame tyrime(82), nagrinėjančiame dažniausias su 2TCD susijusias hospitalizacijas buvo pastebėta, kad viena iš dažniausių hospitalizuojamų 2 TCD sergančių pacientų grupių buvo pacientės sergančios 2TCD ir psichiniais sutrikimais. Tai parodo psichinių sutrikimų našą cukriniu diabetu sergantiems pacientams.

Šioje literatūros apžvalgoje buvo daugiau nagrinėta antrojo cukrinio diabeto sąsaja su dauginiu ligotumu, kadangi trūko literatūros šaltinių, nagrinėjančios 1TCD ir dauginio ligotumo sąsają. 1TCD taip pat yra susijęs su arterine hipertenzija, dislipidemija, tačiau skirtingai nuo su 2T CD susijusių ligų buvo pastebėta 1TCD sąsaja su depresija(70). Šioje literatūros apžvalgoje taip pat aptarti psichikos sveikatos sutrikimai, ypač distresas, dažnai pasireiškiantis pacientams, sergantiems 1TCD. Dažniausios distreso priežastys pacientams sergantiems 1TCD buvo nerimas dėl cukrinio diabeto komplikacijų, hipoglikemijos, savirūpos naštos bei palaikymo trūkumo. Nors literatūros šaltiniai pabrėžė emocinių sutrikimų našą pacientams, dauguma šaltinių apsiribojo šių sutrikimų paplitimo ir rizikos veiksnių analize(49,55). Trūko išsamių gairių, kaip spręsti šią problemą klinikinėje praktikoje. Tiek Amerikos diabeto asociacijos gairėse(116), tiek Lietuvos diabeto gydymo gairėse (3) nebuvo minimas su cukriniu diabetu susijusio distreso gydymas. Tai rodo, kad, nepaisant poreikio, skiriama per mažai dėmesio dauginiu ligotumu sergančių pacientų psichinei sveikatai, neakcentuojama emocinė dauginio ligotumo naša.

Gairių analizė taip pat atskleidė tam tikrus požiūrių skirtumus į gydymo individualizavimą, sergant dauginiu ligotumu, kai gretutinės ligos yra susijusios su cukriniu diabetu. Pavyzdžiui, Amerikos diabeto asociacija(123) atkreipė dėmesį ne tik į kardiovaskulines ir inkstų ligas, bet ir į metabolinius sutrikimus – nealkoholinį kepenų suriebėjimą, kurio gydymui rekomendavo skirti GLP-1 agonistus. Taip pat skyrėsi kai kurie vaistų skyrimo etapiškumo: pavyzdžiui, Amerikos diabeto asociacijos gairės akcentuoja GLP-1 agonistų naudą, mažinant glikemiją ir nutukimą cukriniu diabetu sergantiems pacientams ir visai neminimas SK darinių skyrimas, o Lietuvos gairėse cukriniu diabetu sergantiems pacientams be gretutinių ligų pirmiausiai kaip pridėtinis vaistas skiriami SK dariniai(3). Amerikos diabeto asociacijos gairėse taip pat daugiau dėmesio skiriama hipoglikemijos prevencijai – rekomenduojama pacientams turėti gliukagono preparatus ir būti apmokytiems jais

naudotis(3). Taip pat buvo pabrėžiama, koks medikamentinis gydymas nesuteikia naudos: pavyzdžiui, DPP-4 analogų skyrimas su GLP-1 agonistais(138). Pabrėžiami ir klinikiniu požiūriu naudingi vaistų deriniai – pavyzdžiui, GLP-1 agonistų skyrimas kartu su insulinu suteikia didesnę klinikinę naudą, tačiau Lietuvos gairėse ši klinikinė nauda nėra pabrėžiama

Šioje literatūros apžvalgoje taip pat buvo aptarta fizinio aktyvumo bei sveikos mitybos nauda cukriniu diabetu ir dauginiu ligotumu sergantiems pacientams. Pateikiamos fizinio aktyvumo ir mitybos rekomendacijos, remiantis Amerikos diabeto asociacijos 2025 metų gairėmis(116). Nors pateikta bendra informacija pacientams, sergantiems cukriniu diabetu, svarbu paminėti, kad fizinio aktyvumo planas ir mitybos rekomendacijos turi būti individualizuotos, atsižvelgiant į paciento gretutines ligas bei fizines galimybes. Šioje literatūros apžvalgoje pasigendama informacijos apie fizinio aktyvumo individualizavimą pacientams, sergantiems 1 tipo cukriniu diabetu, kadangi šie pacientai dažniau patiria su fiziniu krūviu susijusias hipoglikemijas ar hiperglikemijas(116).

Svarbu paminėti, kad literatūroje trūko išsamių duomenų apie tai, kaip valdyti cukrinio diabeto gydymą esant kelioms nesusijusioms ligoms, kurių gydymo principas yra antagonistinis (pvz., kai vienos ligos gydymas gali pabloginti kitos eigą). Šis aspektas itin svarbus praktikoje, kadangi lėtinės plaučių ligos yra nesusijusios su cukriniu diabetu, tačiau taip pat dažnos dauginiu ligotumu sergantiems pacientams.

Svarbus aspektas, taip pat nagrinėtas šioje literatūros apžvalgoje, buvo ligonio būklės įvertinimas ir glikemijos tikslų švelninimas esant sunkiai ligonio būklei. Tai padeda suprasti, kaip užtikrinti geresnę cukriniu diabetu ir dauginiu ligotumu sergančio paciento priežiūrą senyvame amžiuje bei esant sunkioms gretutinėms ligoms. Tiek Lietuvoje galiojančios gairės, tiek Amerikos diabeto asociacijos (ADA) gairės rekomenduoja švelninti glikemijos tikslus pacientams, turintiems didelę hipoglikemijos riziką: senyvo amžiaus pacientams, sergantiems demencija, vartojantiems insuliną ar sulfonilkarbamido darinius, sergantiems inkstų nepakankamumu (3),(136).

ADA 2025 rekomenduoja geros fizinės būklės cukrinio diabeto pacientams nustatyti glikemijos tikslus HbA1c 6,5–7,5 % (136), o Lietuvoje galiojančios gairės rekomenduoja pacientams, nesergantiems gretutinėmis ligomis, siekti HbA1c <6,5 % (3). Abu literatūros šaltiniai sutinka, kad griežta glikemijos kontrolė gali padėti stabdyti dauginio ligotumo išsivystymą.

Apibendrinant, svarbu pabrėžti, kad cukrinio diabeto gydymas turi būti individualizuojamas pacientams, sergantiems dauginiu ligotumu. Taip pat rekomenduojama skirti daugiau dėmesio pacientų psichinei sveikatai ir užtikrinti socialinį palaikymą.

9 IŠVADOS:

1. Dažniausios susijusios su diabetu susijusios gretutinės ligos yra kardiovaskulinės ir inkstų ligos dažniausios su diabetu nesusijusios gretutinės ligos yra lėtinės plaučių ligos, depresija. Gretutinių su diabetu susijusių ligų patofiziologiniai mechanizmai apima endotelio disfunkciją dėl lėtinės hiperglikemijos, lėtinį uždegimą.
2. Pagrindiniai cukrinio diabeto rizikos veiksniais, skatinantys gretutinių ligų raidą yra nutukimas, fizinio aktyvumo stoka, nesveika mityba. Siekiant išvengti dauginio ligotumo svarbu tinkamai valdyti cukrinį diabetą, mažinti svorį, didinti fizinį aktyvumą, sveika, subalansuota mityba.
3. Pacientams, sergantiems cukriniu diabetu ir turintiems dauginį ligotumą, siekiant tinkamai valdyti visas ligas, svarbu įvertinti ne tik sveikatos ir glikemijos kontrolės būklę, hipoglikemijų rizikos veiksnį, tačiau ir gretutinių ligų tipą ir sunkumą, ir pagal tai parinkti individualizuotą tikslinį HbA1c.

10 PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS

Remiantis literatūros apžvalgos duomenimis, siūloma:

1. Siekiant individualizuoti dauginiu ligotumu sergančių pacientų cukrinio diabeto gydymą, svarbu suskirstyti gretutines ligas į susijusias su cukriniu diabetu ir nesusijusias. Prieš nustatant gydymo tikslus ir skiriant vaistus, būtina įvertinti paciento funkcinę ir kognityvinę būklę, gretutines ligas bei hipoglikemijos riziką.
2. Dauginio ligotumo ir cukrinio diabeto prevencijoje ypač svarbūs gyvenimo pokyčiai, todėl itin naudinga slaugytojo diabetologo, gydytojo dietologo ir kineziterapeuto konsultacija. Pacientų švietimas gyvenimo keitimo mokymais padėtų ilgiau išlaikyti motyvaciją.
3. Rekomenduojama polifarmacijos prevencija: skirti vaistus pagal START/STOPP kriterijus, aptarti gydymą su pacientu.
4. Dauginiu ligotumu sergantiems pacientams labai svarbi socialinė ir psichologinė parama, todėl rekomenduojamos psichologo konsultacijos, bendruomenių kūrimas ir renginių organizavimas.

11 LITERATŪROS SĄRAŠAS:

1. Valderas JM, Starfield B, Sibbald B, Salisbury C, Roland M. Defining Comorbidity: Implications for Understanding Health and Health Services. *The Annals of Family Medicine*. 2009 Jul 1;7(4):357–63.
2. Nunes BP, Flores TR, Mielke GI, Thumé E, Facchini LA. Multimorbidity and mortality in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Archives of Gerontology and Geriatrics*. 2016 Nov;67:130–8.
3. Lietuvos Respublikos ministro įsakymas dėl Cukrinio diabeto ir tarpinės hiperglikemijos diagnostikos ir gydymo vaistais, kurių įsigijimo išlaidos apmokamos privalomojo sveikatos draudimo fondo biudžeto lėšomis, tvarkos aprašas [Internet]. [cited 2025 May 7]. Available from: <https://e-seimas.lrs.lt/portal/legalAct/lt/TAD/TAIS.419228/asr>
4. Diabetes Atlas [Internet]. [cited 2025 Apr 7]. Home. Available from: <https://diabetesatlas.org/>
5. Higienos institutas [Internet]. [cited 2025 Apr 7]. Available from: https://stat.hi.lt/default.aspx?report_id=168
6. Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebari S, Larrea-Sebal A, Siddiqi H, Uribe KB, et al. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci*. 2020 Aug 30;21(17):6275.
7. Garin N, Koyanagi A, Chatterji S, Tyrovolas S, Olaya B, Leonardi M, et al. Global Multimorbidity Patterns: A Cross-Sectional, Population-Based, Multi-Country Study. *GERONA*. 2016 Feb;71(2):205–14.
8. Wallace E, Salisbury C, Guthrie B, Lewis C, Fahey T, Smith SM. Managing patients with multimorbidity in primary care. *BMJ*. 2015 Jan 20;350(jan20 2):h176–h176.
9. Xu Y, Siegal DM. Anticoagulant-associated gastrointestinal bleeding: Framework for decisions about whether, when and how to resume anticoagulants. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2021 Oct;19(10):2383–93.
10. Mishriky BM, Cummings DM, Powell JR. Diabetes-Related Microvascular Complications – A Practical Approach. *Primary Care: Clinics in Office Practice*. 2022 Jun;49(2):239–54.
11. Nooreldeen R, Bach H. Current and Future Development in Lung Cancer Diagnosis. *IJMS*. 2021 Aug 12;22(16):8661.

12. The Global Cardiovascular Risk Consortium. Global Effect of Modifiable Risk Factors on Cardiovascular Disease and Mortality. *N Engl J Med*. 2023 Oct 5;389(14):1273–85.
13. El Meouchy P, Wahoud M, Allam S, Chedid R, Karam W, Karam S. Hypertension Related to Obesity: Pathogenesis, Characteristics and Factors for Control. *IJMS*. 2022 Oct 14;23(20):12305.
14. Guo J, Huang X, Dou L, Yan M, Shen T, Tang W, et al. Aging and aging-related diseases: from molecular mechanisms to interventions and treatments. *Sig Transduct Target Ther*. 2022 Dec 16;7(1):391.
15. Christenson SA, Smith BM, Bafadhel M, Putcha N. Chronic obstructive pulmonary disease. *The Lancet*. 2022 Jun;399(10342):2227–42.
16. Tolosa E, Garrido A, Scholz SW, Poewe W. Challenges in the diagnosis of Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*. 2021 May;20(5):385–97.
17. Jansen HI, Boelen A, Heijboer AC, Bruinstroop E, Fliers E. Hypothyroidism: The difficulty in attributing symptoms to their underlying cause. *Front Endocrinol*. 2023 Feb 6;14:1130661.
18. Heurtebize MA, Faillie JL. Drug-induced hyperglycemia and diabetes. *Therapies*. 2024 Mar;79(2):221–38.
19. Michaeli DT, Michaeli JC, Albers S, Boch T, Michaeli T. Established and Emerging Lipid-Lowering Drugs for Primary and Secondary Cardiovascular Prevention. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2023 Sep;23(5):477–95.
20. Chow LS, Gerszten RE, Taylor JM, Pedersen BK, Van Praag H, Trappe S, et al. Exerkines in health, resilience and disease. *Nat Rev Endocrinol*. 2022 May;18(5):273–89.
21. Ciumărnean L, Milaciu MV, Negrean V, Orășan OH, Vesa SC, Sălăgean O, et al. Cardiovascular Risk Factors and Physical Activity for the Prevention of Cardiovascular Diseases in the Elderly. *IJERPH*. 2021 Dec 25;19(1):207.
22. Fisher K, Griffith LE, Gruneir A, Kanters D, Markle-Reid M, Ploeg J. Functional limitations in people with multimorbidity and the association with mental health conditions: Baseline data from the Canadian Longitudinal Study on Aging (CLSA). Nunes BP, editor. *PLoS ONE*. 2021 Aug 11;16(8):e0255907.
23. Millán-Calenti JC, Tubío J, Pita-Fernández S, González-Abraldes I, Lorenzo T, Fernández-Arruty T, et al. Prevalence of functional disability in activities of daily living (ADL), instrumental

- activities of daily living (IADL) and associated factors, as predictors of morbidity and mortality. *Archives of Gerontology and Geriatrics*. 2010 May;50(3):306–10.
24. Fillenbaum GG, Smyer MA. The Development, Validity, and Reliability of the Oars Multidimensional Functional Assessment Questionnaire. *Journal of Gerontology*. 1981 Jul 1;36(4):428–34.
 25. Quiñones AR, Markwardt S, Thielke S, Rostant O, Vásquez E, Botoseneanu A. Prospective Disability in Different Combinations of Somatic and Mental Multimorbidity. *The Journals of Gerontology: Series A*. 2018 Jan 16;73(2):204–10.
 26. Schäfer I, von Leitner EC, Schön G, Koller D, Hansen H, Kolonko T, et al. Multimorbidity patterns in the elderly: a new approach of disease clustering identifies complex interrelations between chronic conditions. *PLoS One*. 2010 Dec 29;5(12):e15941.
 27. Gontijo Guerra S, Berbiche D, Vasiliadis HM. Changes in instrumental activities of daily living functioning associated with concurrent common mental disorders and physical multimorbidity in older adults. *Disabil Rehabil*. 2021 Dec;43(25):3663–71.
 28. Ormel J, Petukhova M, Chatterji S, Aguilar-Gaxiola S, Alonso J, Angermeyer MC, et al. Disability and treatment of specific mental and physical disorders across the world. *Br J Psychiatry*. 2008 May;192(5):368–75.
 29. Kuring JK, Mathias JL, Ward L. Prevalence of Depression, Anxiety and PTSD in People with Dementia: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuropsychol Rev*. 2018 Dec;28(4):393–416.
 30. Dunn R, Clayton E, Wolverson E, Hilton A. Conceptualising comorbidity and multimorbidity in dementia: A scoping review and syndemic framework. *Journal of Multimorbidity and Comorbidity*. 2022 Nov;12:26335565221128432.
 31. Tonelli M, Wiebe N, Joannette Y, Hemmelgarn BR, So H, Straus S, et al. Age, multimorbidity and dementia with health care costs in older people in Alberta: a population-based retrospective cohort study. *cmajo*. 2022 Jul;10(3):E577–88.
 32. Akhtar A, Singh S, Kaushik R, Awasthi R, Behl T. Types of memory, dementia, Alzheimer's disease, and their various pathological cascades as targets for potential pharmacological drugs. *Ageing Research Reviews*. 2024 Apr;96:102289.
 33. Deardorff WJ, Grossberg GT. Behavioral and psychological symptoms in Alzheimer's dementia and vascular dementia. In: *Handbook of Clinical Neurology* [Internet]. Elsevier; 2019

[cited 2025 Feb 20]. p. 5–32. Available from:

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780444640123000022>

34. Dementia [Internet]. [cited 2025 Apr 7]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
35. Sebastian MJ, Khan SK, Pappachan JM, Jeeyavudeen MS. Diabetes and cognitive function: An evidence-based current perspective. *World J Diabetes*. 2023 Feb 15;14(2):92–109.
36. Jin Y, Liang J, Hong C, Liang R, Luo Y. Cardiometabolic multimorbidity, lifestyle behaviours, and cognitive function: a multicohort study. *The Lancet Healthy Longevity*. 2023 Jun;4(6):e265–73.
37. Dove A, Marseglia A, Shang Y, Grande G, Vetrano DL, Laukka EJ, et al. Cardiometabolic multimorbidity accelerates cognitive decline and dementia progression. *Alzheimer's & Dementia*. 2023 Mar;19(3):821–30.
38. Dutta C, Pasha K, Paul S, Abbas MS, Nassar ST, Tasha T, et al. Urinary Tract Infection Induced Delirium in Elderly Patients: A Systematic Review. *Cureus [Internet]*. 2022 Dec 8 [cited 2025 Feb 27]; Available from: <https://www.cureus.com/articles/111823-urinary-tract-infection-induced-delirium-in-elderly-patients-a-systematic-review>
39. Skou ST, Mair FS, Fortin M, Guthrie B, Nunes BP, Miranda JJ, et al. Multimorbidity. *Nat Rev Dis Primers*. 2022 Jul 14;8(1):48.
40. Hanlon P, Quinn TJ, Gallacher KI, Myint PK, Jani BD, Nicholl BI, et al. Assessing Risks of Polypharmacy Involving Medications With Anticholinergic Properties. *Ann Fam Med*. 2020 Mar;18(2):148–55.
41. Muth C, Blom JW, Smith SM, Johnell K, Gonzalez-Gonzalez AI, Nguyen TS, et al. Evidence supporting the best clinical management of patients with multimorbidity and polypharmacy: a systematic guideline review and expert consensus. *J Intern Med*. 2019 Mar;285(3):272–88.
42. O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, O'Connor MN, Ryan C, Gallagher P. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age and Ageing*. 2014 Oct 16;44(2):213–8.
43. American Geriatrics Society Expert Panel on the Care of Older Adults with Multimorbidity. Guiding Principles for the Care of Older Adults with Multimorbidity: An Approach for Clinicians. *J*

- American Geriatrics Society [Internet]. 2012 Oct [cited 2025 Feb 26];60(10). Available from: <https://agsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1532-5415.2012.04188.x>
44. Bergert FW, Braun M, Ehrenthal K, Feßler J, Gross J, Hüttner U, et al. Recommendations for Treating Adult and Geriatric Patients on Multimедication. *CP*. 2014 Oct 1;52(S1):1–64.
 45. Baby B, McKinnon A, Patterson K, Patel H, Sharma R, Carter C, et al. Tools to measure barriers to medication management capacity in older adults: a scoping review. *BMC Geriatr*. 2024 Mar 27;24(1):285.
 46. Ryan A, Smith SM, Cummins V, Murphy C, Galvin R. Development and feasibility of an inter-agency physical activity and education programme for adults with multimorbidity in primary care: Activ8. *Journal of Multimorbidity and Comorbidity*. 2022 Nov;12:26335565221142350.
 47. Zajec A, Trebušak Podkrajšek K, Tesovnik T, Šket R, Čugalj Kern B, Jenko Bizjan B, et al. Pathogenesis of Type 1 Diabetes: Established Facts and New Insights. *Genes (Basel)*. 2022 Apr 16;13(4):706.
 48. Holt RIG, DeVries JH, Hess-Fischl A, Hirsch IB, Kirkman MS, Klupa T, et al. The management of type 1 diabetes in adults. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2021 Dec;64(12):2609–52.
 49. Rodríguez-Muñoz A. Type 1 diabetes-related distress: Current implications in care. *European Journal of Internal Medicine*. 2024;
 50. Buchberger B, Huppertz H, Krabbe L, Lux B, Mattivi JT, Siafarikas A. Symptoms of depression and anxiety in youth with type 1 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*. 2016 Aug;70:70–84.
 51. Jeon EJ. Diabetes and depression. *Yeungnam Univ J Med*. 2018 Jun 30;35(1):27–35.
 52. Park LT, Zarate CA. Depression in the Primary Care Setting. Solomon CG, editor. *N Engl J Med*. 2019 Feb 7;380(6):559–68.
 53. Rice F, Riglin L, Lomax T, Souter E, Potter R, Smith DJ, et al. Adolescent and adult differences in major depression symptom profiles. *Journal of Affective Disorders*. 2019 Jan;243:175–81.
 54. Katon WJ. The Comorbidity of Diabetes Mellitus and Depression. *The American Journal of Medicine*. 2008 Nov;121(11):S8–15.

55. Sturt J, Dennick K, Due-Christensen M, McCarthy K. The Detection and Management of Diabetes Distress in People With Type 1 Diabetes. *Curr Diab Rep*. 2015 Nov;15(11):101.
56. Fisher L, Hessler D, Polonsky W, Strycker L, Masharani U, Peters A. Diabetes distress in adults with type 1 diabetes: Prevalence, incidence and change over time. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2016 Aug;30(6):1123–8.
57. Fisher L, Polonsky WH, Hessler DM, Masharani U, Blumer I, Peters AL, et al. Understanding the sources of diabetes distress in adults with type 1 diabetes. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2015 May;29(4):572–7.
58. Joensen LE, Tapager I, Willaing I. Diabetes distress in Type 1 diabetes--a new measurement fit for purpose. *Diabet Med*. 2013 Sep;30(9):1132–9.
59. Martyn-Nemeth P, Quinn L, Hacker E, Park H, Kujath AS. Diabetes distress may adversely affect the eating styles of women with type 1 diabetes. *Acta Diabetol*. 2014 Aug;51(4):683–6.
60. Gonzalez JS, Tanenbaum ML, Commissariat PV. Psychosocial Factors in Medication Adherence and Diabetes Self-Management: Implications for Research and Practice. 2018;
61. Hood KK, Iturralde E, Rausch J, Weissberg-Benchell J. Preventing Diabetes Distress in Adolescents With Type 1 Diabetes: Results 1 Year After Participation in the STePS Program. *Diabetes Care*. 2018 Aug 1;41(8):1623–30.
62. Garcia JF, Faye E, Reid MW, Pyatak EA, Fox DS, Bisno DI, et al. Greater Telehealth Use Results in Increased Visit Frequency and Lower Physician Related-Distress in Adolescents and Young Adults With Type 1 Diabetes. *J Diabetes Sci Technol*. 2023 Jul;17(4):878–86.
63. Kichloo A, Albosta M, Dettloff K, Wani F, El-Amir Z, Singh J, et al. Telemedicine, the current COVID-19 pandemic and the future: a narrative review and perspectives moving forward in the USA. *Fam Med Com Health*. 2020 Aug;8(3):e000530.
64. Ripoli C, Ricciardi MR, Zuncheddu E, Angelo MR, Pinna AP, Ripoli D. Emotional eating and disordered eating behaviors in children and adolescents with type 1 diabetes. *Sci Rep*. 2022 Dec 17;12(1):21854.
65. Marks KP, Thastum M, Jensen MB, Kristensen LJ, Mose AH, Pouwer F, et al. Overeating, binge eating, quality of life, emotional difficulties, and HbA1c in adolescents with type 1 diabetes: A Danish national survey. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2021 Dec;182:109150.

66. Jones JM. Eating disorders in adolescent females with and without type 1 diabetes: cross sectional study. *BMJ*. 2000 Jun 10;320(7249):1563–6.
67. Ozier AD, Henry BW. Position of the American Dietetic Association: Nutrition Intervention in the Treatment of Eating Disorders. *Journal of the American Dietetic Association*. 2011 Aug;111(8):1236–41.
68. Toni G, Berioli M, Cerquiglini L, Ceccarini G, Grohmann U, Principi N, et al. Eating Disorders and Disordered Eating Symptoms in Adolescents with Type 1 Diabetes. *Nutrients*. 2017 Aug 19;9(8):906.
69. Khunti K, Chudasama YV, Gregg EW, Kamkuemah M, Misra S, Suls J, et al. Diabetes and Multiple Long-term Conditions: A Review of Our Current Global Health Challenge. *Diabetes Care*. 2023 Dec 1;46(12):2092–101.
70. Van Den Boom L, Buchal G, Kaiser M, Kostev K. Multimorbidity Among Adult Outpatients With Type 1 Diabetes in Germany. *J Diabetes Sci Technol*. 2022 Jan;16(1):152–60.
71. Roden M, Shulman GI. The integrative biology of type 2 diabetes. *Nature*. 2019 Dec 5;576(7785):51–60.
72. Christensen AA, Gannon M. The Beta Cell in Type 2 Diabetes. *Current Diabetes Reports*. 2019 Aug 9;19(9):81.
73. Czech MP. Insulin action and resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nat Med*. 2017 Jul;23(7):804–14.
74. Satoh T. Molecular Mechanisms for the Regulation of Insulin-Stimulated Glucose Uptake by Small Guanosine Triphosphatases in Skeletal Muscle and Adipocytes. *IJMS*. 2014 Oct 16;15(10):18677–92.
75. Wu H, Ballantyne CM. Skeletal muscle inflammation and insulin resistance in obesity. *Journal of Clinical Investigation*. 2017 Jan 3;127(1):43–54.
76. Cherrington AD, Moore MC, Sindelar DK, Edgerton DS. Insulin action on the liver *in vivo*. *Biochemical Society Transactions*. 2007 Nov 1;35(5):1171–4.
77. Meshkani R, Adeli K. Hepatic insulin resistance, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Clinical Biochemistry*. 2009 Sep;42(13–14):1331–46.

78. Leclercq IA, Da Silva Morais A, Schroyen B, Van Hul N, Geerts A. Insulin resistance in hepatocytes and sinusoidal liver cells: Mechanisms and consequences. *Journal of Hepatology*. 2007 Jul;47(1):142–56.
79. Zghebi SS, Steinke DT, Rutter MK, Ashcroft DM. Eleven-year multimorbidity burden among 637 255 people with and without type 2 diabetes: a population-based study using primary care and linked hospitalisation data. *BMJ Open*. 2020 Jul;10(7):e033866.
80. Nowakowska M, Zghebi SS, Ashcroft DM, Buchan I, Chew-Graham C, Holt T, et al. The comorbidity burden of type 2 diabetes mellitus: patterns, clusters and predictions from a large English primary care cohort. *BMC Med*. 2019 Dec;17(1):145.
81. Ricci-Cabello I, Stevens S, Kontopantelis E, Dalton ARH, Griffiths RI, Campbell JL, et al. Impact of the Prevalence of Concordant and Discordant Conditions on the Quality of Diabetes Care in Family Practices in England. *The Annals of Family Medicine*. 2015 Nov 1;13(6):514–22.
82. Seng JJB, Kwan YH, Lee VSY, Tan CS, Zainudin SB, Thumboo J, et al. Differential Health Care Use, Diabetes-Related Complications, and Mortality Among Five Unique Classes of Patients With Type 2 Diabetes in Singapore: A Latent Class Analysis of 71,125 Patients. *Diabetes Care*. 2020 May 1;43(5):1048–56.
83. Biessels GJ, Despa F. Cognitive decline and dementia in diabetes mellitus: mechanisms and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol*. 2018 Oct;14(10):591–604.
84. Colosia A, Khan S, Palencia R. Prevalence of hypertension and obesity in patients with type 2 diabetes mellitus in observational studies: a systematic literature review. *DMSO*. 2013 Sep;327.
85. Yvan-Charvet L, Quignard-Boulangé A. Role of adipose tissue renin–angiotensin system in metabolic and inflammatory diseases associated with obesity. *Kidney International*. 2011 Jan;79(2):162–8.
86. Zhang Y, Somers KR, Becari C, Polonis K, Pfeifer MA, Allen AM, et al. Comparative Expression of Renin-Angiotensin Pathway Proteins in Visceral Versus Subcutaneous Fat. *Front Physiol*. 2018 Oct 10;9:1370.
87. Jia G, Sowers JR. Hypertension in Diabetes: An Update of Basic Mechanisms and Clinical Disease. *Hypertension*. 2021 Nov;78(5):1197–205.
88. Martyniak A, Drożdż D, Tomasik PJ. Classical and Alternative Pathways of the Renin–Angiotensin–Aldosterone System in Regulating Blood Pressure in Hypertension and Obese Adolescents. *Biomedicines*. 2024 Mar 10;12(3):620.

89. Yiannikouris F, Gupte M, Putnam K, Thatcher S, Charnigo R, Rateri DL, et al. Adipocyte Deficiency of Angiotensinogen Prevents Obesity-Induced Hypertension in Male Mice. *Hypertension*. 2012 Dec;60(6):1524–30.
90. Kassan M, Galan M, Partyka M, Trebak M, Matrougui K. Interleukin-10 Released by CD4⁺ CD25⁺ Natural Regulatory T Cells Improves Microvascular Endothelial Function Through Inhibition of NADPH Oxidase Activity in Hypertensive Mice. *ATVB*. 2011 Nov;31(11):2534–42.
91. Kim J a, Jang HJ, Martinez-Lemus LA, Sowers JR. Activation of mTOR/p70S6 kinase by ANG II inhibits insulin-stimulated endothelial nitric oxide synthase and vasodilation. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2012 Jan 15;302(2):E201–8.
92. Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic Kidney Disease: Challenges, Progress, and Possibilities. *CJASN*. 2017 Dec;12(12):2032–45.
93. Gupta S, Dominguez M, Golestaneh L. Diabetic Kidney Disease. *Medical Clinics of North America*. 2023 Jul;107(4):689–705.
94. Thomas MC, Brownlee M, Susztak K, Sharma K, Jandeleit-Dahm KAM, Zoungas S, et al. Diabetic kidney disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2015 Jul 30;1(1):15018.
95. Młynarska E, Czarnik W, Dzieża N, Jędraszak W, Majchrowicz G, Prusinowski F, et al. Type 2 Diabetes Mellitus: New Pathogenetic Mechanisms, Treatment and the Most Important Complications. *IJMS*. 2025 Jan 27;26(3):1094.
96. Nephropharmacol J. Diabetic kidney disease: world wide difference of prevalence and risk factors. 2016;5(1).
97. Cao Z, Cooper ME. Pathogenesis of diabetic nephropathy: Pathogenesis of diabetic nephropathy. *Journal of Diabetes Investigation*. 2011 Aug;2(4):243–7.
98. Barton M, Tharaux PL. Endothelin and the podocyte. *Clinical Kidney Journal*. 2012 Feb 1;5(1):17–27.
99. Shah AD, Langenberg C, Rapsomaniki E, Denaxas S, Pujades-Rodriguez M, Gale CP, et al. Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 1·9 million people. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2015 Feb;3(2):105–13.
100. Kim KS, Hong S, Han K, Park CY. Association of non-alcoholic fatty liver disease with cardiovascular disease and all cause death in patients with type 2 diabetes mellitus: nationwide population based study. *BMJ*. 2024 Feb 13;e076388.

101. Pop-Busui R, Januzzi JL, Bruemmer D, Butalia S, Green JB, Horton WB, et al. Heart Failure: An Underappreciated Complication of Diabetes. A Consensus Report of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2022 Jul 7;45(7):1670–90.
102. C. Thomas M. Type 2 Diabetes and Heart Failure: Challenges and Solutions. *CCR*. 2016 Jul 15;12(3):249–55.
103. Dunlay SM, Givertz MM, Aguilar D, Allen LA, Chan M, Desai AS, et al. Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association and the Heart Failure Society of America: This statement does not represent an update of the 2017 ACC/AHA/HFSA heart failure guideline update. *Circulation* [Internet]. 2019 Aug 13 [cited 2025 Apr 23];140(7). Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000691>
104. Goldberg IJ, Trent CM, Schulze PC. Lipid Metabolism and Toxicity in the Heart. *Cell Metabolism*. 2012 Jun;15(6):805–12.
105. Wende AR, Abel ED. Lipotoxicity in the heart. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids*. 2010 Mar;1801(3):311–9.
106. Lin Y, Gong Z, Ma C, Wang Z, Wang K. Relationship between glycemic control and cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *Front Aging Neurosci*. 2023 Jan 26;15:1126183.
107. Giamouzis G, Schelbert EB, Butler J. Growing Evidence Linking Microvascular Dysfunction With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JAHA*. 2016 Feb 23;5(2):e003259.
108. LeWinter MM, Granzier HL. Cardiac Titin and Heart Disease: *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 2014 Mar;63(3):207–12.
109. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G, Parlongo S, Cutrupi S, Benedetto FA, et al. Norepinephrine and Concentric Hypertrophy in Patients With End-Stage Renal Disease. *Hypertension*. 2002 Jul;40(1):41–6.
110. Reinke C, Buchmann N, Fink A, Tegeler C, Demuth I, Doblhammer G. Diabetes duration and the risk of dementia: a cohort study based on German health claims data. *Age and Ageing*. 2022 Jan 6;51(1):afab231.
111. Meneilly GS, Tessier DM. Diabetes, Dementia and Hypoglycemia. *Canadian Journal of Diabetes*. 2016 Feb;40(1):73–6.

112. Jash K, Gondaliya P, Kirave P, Kulkarni B, Sunkaria A, Kalia K. Cognitive dysfunction: A growing link between diabetes and Alzheimer's disease. *Drug Development Research*. 2020 Apr;81(2):144–64.
113. Okabayashi S, Shimozawa N, Yasutomi Y, Yanagisawa K, Kimura N. Diabetes Mellitus Accelerates A β Pathology in Brain Accompanied by Enhanced GA β Generation in Nonhuman Primates. Nagai Y, editor. *PLoS ONE*. 2015 Feb 12;10(2):e0117362.
114. Batista AF, Forny-Germano L, Clarke JR, Lyra E Silva NM, Brito-Moreira J, Boehnke SE, et al. The diabetes drug liraglutide reverses cognitive impairment in mice and attenuates insulin receptor and synaptic pathology in a non-human primate model of Alzheimer's disease. *The Journal of Pathology*. 2018 May;245(1):85–100.
115. American Diabetes Association Professional Practice Committee, ElSayed NA, Aleppo G, Bannuru RR, Bruemmer D, Collins BS, et al. 8. Obesity and Weight Management for the Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes: *Standards of Care in Diabetes—2024*. *Diabetes Care*. 2024 Jan 1;47(Supplement_1):S145–57.
116. American Diabetes Association Professional Practice Committee, ElSayed NA, McCoy RG, Aleppo G, Balapattabi K, Beverly EA, et al. 5. Facilitating Positive Health Behaviors and Well-being to Improve Health Outcomes: *Standards of Care in Diabetes—2025*. *Diabetes Care*. 2025 Jan 1;48(Supplement_1):S86–127.
117. Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. *Circ Res*. 2010 Oct 29;107(9):1058–70.
118. Wang Q, Schmidt AF, Wannamethee SG. Prospective Association of the Mediterranean Diet with the Onset of Cardiometabolic Multimorbidity in a UK-Based Cohort: The EPIC-Norfolk Study. *The Journal of Nutrition*. 2024 Dec;154(12):3761–9.
119. Sebastian SA, Padda I, Johal G. Long-term impact of mediterranean diet on cardiovascular disease prevention: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Current Problems in Cardiology*. 2024 May;49(5):102509.
120. Herz D, Haupt S, Zimmer RT, Wachsmuth NB, Schierbauer J, Zimmermann P, et al. Efficacy of Fasting in Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus: A Narrative Review. *Nutrients*. 2023 Aug 10;15(16):3525.
121. Mishra S. Effect of Physical activity on Insulin Resistance, Inflammation and Oxidative Stress in Diabetes Mellitus. *JCDR [Internet]*. 2013 [cited 2024 Dec 16]; Available from:

[http://www.jcdr.net/article_fulltext.asp?issn=0973-](http://www.jcdr.net/article_fulltext.asp?issn=0973-709x&year=2013&volume=7&issue=8&page=1764&issn=0973-709x&id=3306)

[709x&year=2013&volume=7&issue=8&page=1764&issn=0973-709x&id=3306](http://www.jcdr.net/article_fulltext.asp?issn=0973-709x&year=2013&volume=7&issue=8&page=1764&issn=0973-709x&id=3306)

122. Pedersen BK. The diseasome of physical inactivity – and the role of myokines in muscle–fat cross talk. *The Journal of Physiology*. 2009 Dec;587(23):5559–68.
123. American Diabetes Association Professional Practice Committee, ElSayed NA, McCoy RG, Aleppo G, Bajaj M, Balapattabi K, et al. American Diabetes Association Professional Practice Committee Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes—2025. *Diabetes Care*. 2025 Jan 1;48(Supplement_1):S181–206.
124. Koto R, Nakajima A, Miwa T, Sugimoto K. Multimorbidity, Polypharmacy, Severe Hypoglycemia, and Glycemic Control in Patients Using Glucose-Lowering Drugs for Type 2 Diabetes: A Retrospective Cohort Study Using Health Insurance Claims in Japan. *Diabetes Ther*. 2023 Jul;14(7):1175–92.
125. McCoy RG, Lipska KJ, Van Houten HK, Shah ND. Association of Cumulative Multimorbidity, Glycemic Control, and Medication Use With Hypoglycemia-Related Emergency Department Visits and Hospitalizations Among Adults With Diabetes. *JAMA Netw Open*. 2020 Jan 10;3(1):e1919099.
126. Amiel SA. The consequences of hypoglycaemia. *Diabetologia*. 2021 May;64(5):963–70.
127. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jack S, Fish L, et al. Hypoglycemia and Diabetes: A Report of a Workgroup of the American Diabetes Association and The Endocrine Society. *Diabetes Care*. 2013 May 1;36(5):1384–95.
128. Tsujimoto T, Yamamoto-Honda R, Kajio H, Kishimoto M, Noto H, Hachiya R, et al. Vital Signs, QT Prolongation, and Newly Diagnosed Cardiovascular Disease During Severe Hypoglycemia in Type 1 and Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes Care*. 2014 Jan 1;37(1):217–25.
129. Christensen TF, Bækgaard M, Dideriksen JL, Steimle KL, Mogensen ML, Kildegaard J, et al. A Physiological Model of the Effect of Hypoglycemia on Plasma Potassium. *J Diabetes Sci Technol*. 2009 Jul;3(4):887–94.
130. Li G, Zhong S, Wang X, Zhuge F. Association of hypoglycaemia with the risks of arrhythmia and mortality in individuals with diabetes - a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol*. 2023 Aug 14;14:1222409.

131. Amiel SA, Aschner P, Childs B, Cryer PE, De Galan BE, Frier BM, et al. Hypoglycaemia, cardiovascular disease, and mortality in diabetes: epidemiology, pathogenesis, and management. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2019 May;7(5):385–96.
132. Gogitidze Joy N, Hedrington MS, Briscoe VJ, Tate DB, Ertl AC, Davis SN. Effects of Acute Hypoglycemia on Inflammatory and Pro-atherothrombotic Biomarkers in Individuals With Type 1 Diabetes and Healthy Individuals. *Diabetes Care*. 2010 Jul 1;33(7):1529–35.
133. Smith L, Chakraborty D, Bhattacharya P, Sarmah D, Koch S, Dave KR. Exposure to hypoglycemia and risk of stroke. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2018 Nov;1431(1):25–34.
134. Wright RJ, Newby DE, Stirling D, Ludlam CA, Macdonald IA, Frier BM. Effects of Acute Insulin-Induced Hypoglycemia on Indices of Inflammation. *Diabetes Care*. 2010 Jul 1;33(7):1591–7.
135. Bedenis R, Price AH, Robertson CM, Morling JR, Frier BM, Strachan MWJ, et al. Association Between Severe Hypoglycemia, Adverse Macrovascular Events, and Inflammation in the Edinburgh Type 2 Diabetes Study. *Diabetes Care*. 2014 Dec 1;37(12):3301–8.
136. American Diabetes Association Professional Practice Committee, ElSayed NA, McCoy RG, Aleppo G, Balapattabi K, Beverly EA, et al. 6. Glycemic Goals and Hypoglycemia: Standards of Care in Diabetes—2025. *Diabetes Care*. 2025 Jan 1;48(Supplement_1):S128–45.
137. McCoy RG, Lipska KJ, Van Houten HK, Shah ND. Paradox of glycemic management: multimorbidity, glycemic control, and high-risk medication use among adults with diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020 Feb;8(1):e001007.
138. American Diabetes Association. 8. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment. *Diabetes Care*. 2017 Jan 1;40(Supplement_1):S64–74.