



МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
ЦЕНТРАЛНА МЕДИЦИНСКА БИБЛИОТЕКА

ЕНДОКРИННИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

ENDOCRINE DISEASES

Редакционна колегия

Проф. д-р М. Боянов, дмн, гл. редактор
Проф. д-р Цв. Танкова, дмн, Доц. д-р И. Цинликов, дм
Доц. д-р К. Тодорова, дм

Оригинални статии, литературни обзори и реферати
на чуждестранни научни медицински публикации в областта на:
ЕНДОКРИНОЛОГИЯ И БОЛЕСТИ НА ОБМЯНАТА

Списанието се обработва в БД

БЪЛГАРСКА МЕДИЦИНСКА ЛИТЕРАТУРА

Ендокр. забол.

Endokr. zabol.

Год. XLVIII

2019

Брой 2

НОВИ ПОДТИПОВЕ НА ЗАХАРНИЯ ДИАБЕТ ПРИ ВЪЗРАСТНИ

Ahlqvist E, et al. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2018, 6, 361-69.

Обичайно захарният диабет се класифицира като тип 1 и тип 2. Захарен диабет тип 2 обаче е твърде широко понятие. Една точна класификация може да се окаже от съществена полза за пациента, особено ако тя „предсказва“ и бъдещето му, дали ще развие усложнения, и какви по-точно, и дали избраният клас медикаменти е подходящ за него.

В това проучване авторите включват 8980 пациенти с новооткрит захарен диабет, живеещи в Швеция. Те ги разделят на базата на 6 променливи – наличие на GAD65-антитела (антитела срещу декарбоксилазата на глутаминовата киселина), възраст при поставяне на диагнозата, индекс на телесна маса (ИТМ, kg/m^2), гликиран хемоглобин (HbA1c) и НОМА индекс (НОМА2-IR, НОМА2-B). Пациентите са проследявани за появата на диабетни усложнения и за отговора към терапията. При включването в проучването са изследвани и ZnT8 антитела, кръвна захар на гладно, С-пептид, кетони, АЛАТ, креатинин, а някои от показателите се проследяват и периодически след това. Генотипизиране е направено при 5625 пациенти, но 1714 са изключени поради това, че не са със шведски произход¹. Диагноза захарен диабет тип 1 се поставя при пациентите, положителни за GAD65-антитела и с С-пептид $< 0,3 \text{ pmol/l}$, а диагноза ЗД тип LADA – при позитивни GAD65-антитела и С-пептид $\geq 0,3 \text{ pmol/l}$ (авторите не уточняват дали става въпрос за С-пептид на гладно или постпрандиално, след прием на стандартна храна). Гломерулната филтрация се определя по формулата MDRD. Определението за хронично бъбречно заболяване, използвано в проучването, е $\text{eGFR} < 60 \text{ ml}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2$ (стадий 3А) или $< 45 \text{ ml}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2$ (стадий 3Б), за повече от 90 дена. Терминалната бъбречна недостатъчност се дефинира като $\text{eGFR} < 15 \text{ ml}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2$. Макроалбминурията

¹Това може да се отчете и като ограничение на проучването (бел. реф.)

се дефинира като поне 2 положителни проби от 3 в рамките на три последователни визити (над 300 mg/24 h урина или съотношение албумин/креатинин > 25 mg/mol (мъже) или 35 mg/mol (жени). Пациентите са проследени за развитие на ретинопатия, както и дали в някоя група ще бъдат по-чести сърдечно-съдовите инциденти. Пациентите с вече преживян инсулт или инфаркт са изключени от проучването.

Пациентите попадат в дадена подгрупа на базата най-вече на възрастта при поставяне на диагнозата, индекса на телесна маса (ИТМ, kg/m²), метаболитния контрол (HbA1c) и резултатите от НОМА индекс-калкулатора.

Авторите намират, че има пет подтипа захарен диабет (табл. 1). Всеки подтип (или фенотип) има много добре разграничим рисков профил – някои усложнения се наблюдават по-често при една от групите, сравнено с другите. Последвалите генетични изследвания потвърждават, че зад тези „клинични варианти“ на захарния диабет се крият определени комбинации от гени.

Таблица 1. Пет подтипа на захарния диабет

Подтип на захарния диабет	Водещо нарушение	Отличителна черта	Други признаци
Подтип 1	Тежък автоимунен ЗД	Липса на инсулин, GAD65(+), ZnT8(+) антитела, млада възраст, нисък ИТМ, нисък НОМА2-В, лош метаболитен контрол	Тук се включват класическият захарен диабет тип 1 и тип LADA
Подтип 2	Тежък инсулинов дефицит	Най-висок риск от диабетна ретинопатия; клинично подобен на тип 1, но GAD65 Ат(-)	Подобен на тип 1 – по-млада възраст; висок HbA1c; лош гликемичен контрол; скоро след диагнозата – нужда от инсулин
Подтип 3	Тежка инсулинова резистентност	Бърза прогресия към ХБЗ; често съчетание с НАСБ; много висок НОМА2-IR, висок ИТМ	Подходящи са инсулинови очувствители (метформин, тиазолидиндиони)
Подтип 4	Изява на фона на затлъстяване	Лек ход, добра прогноза при редукция на тегло	Висок ИТМ, нормален НОМА-IR; излекуване след отслабване
Подтип 5	Изява на фона на остаряване	Лек ход, добра прогноза	По-напреднала възраст при доказване; подобно на подтип 4 – без значими метаболитни нарушения

НАСБ – неалкохолна стеатозна болест; LADA – автоимунен захарен диабет с късно начало при възрастните; *НОМА-IR (хомеостазен модел за оценка на инсулиновата резистентност) и НОМА2-В (хомеостазен модел за оценка на бета-клетъчната функция в %) са изчислени с калкулатор (НОМА calculator, University of Oxford, UK), но във формулата е включен С-пептид, а не инсулинови нива, което дава по-добра информация при пациенти с диабет)

Тъй като проучването се провежда независимо в няколко региона на Швеция и данните на пациентите са извлечени от няколко регистъра, трябва да се кажат няколко думи за всеки център или проект. Един от проектите е целял всички новооткрити случаи на захарен диабет да бъдат включени в регистър. Това са 14 625 пациенти, на възраст 0-96 години. Те попадат в проучването до 40 дена след поставяне на диагнозата. Случаите са събирани от 2008 до 2016 г. В друг регистър влизат пациенти до 2 години след поставяне на диагнозата. От трети регистър са извлечени данните на малка група пациенти (този регистър е направен по повод на друго проучване – за рак). Около 5000 пациенти са включени от съседна Финландия.

След обработка на данните от всички центрове и регистри се оказва, че процентното разпределение на пациентите във всяка подгрупа е едно и също (табл. 2).

Таблица 2. Пет подтипа на захарния диабет – процентно разпределение

Подтип на захарния диабет	Процентно разпределение
Подтип 1 – тежък автоимунен диабет с инсулинов дефицит	Около 10% (6.4%; 10.1%; 7.6%, 9.9%, 14.7%)
Подтип 2 – тежък неавтоимунен диабет с инсулинов дефицит	Около 14% (17.5%, 20.4%, 14.6%, 8.9%, 14.0%)
Подтип 3 – тежък инсулино-резистентен тип 3Д	Около 15% (15.3%, 15.2%, 16.8%, 11,2%, 10,6%)
Подтип 4 – лек, свързан със затлъстяване диабет	Около 20% (21.6%, 18.3%, 21.0%, 22.8%, 19.8%)
Подтип 5 – лек, свързан с остаряване диабет	Около 40% (39.1%, 34.4%, 41.7%, 47.3%, 41.0%)

Проследено е какъв е периодът от поставяне на диагнозата до нуждата от включване на инсулин; кога се включва метформин; кога се включват други антидиабетни лекарства и за какъв период пациентите във всяка група постигат прицелния гликиран хемоглобин ($HbA1c < 6,9\%$). Така проличава, че първите две подгрупи имат нужда от ранно започване на инсулин, особено подтип 1, което е напълно разбираемо; както и че в подгрупа 2 преобладаващата част от пациентите приемат метформин, към който са добавени и други медикаменти, но с бързо изчерпващ се ефект –

нещо, което също се вижда често в ежедневието. **Прави впечатление обаче, че твърде малко пациенти в подгрупа 3 приемат метформин – лекарство, от което биха имали полза.** Оптимален гликемичен контрол, изглежда, се постига най-трудно от подгрупа 2. **Пациентите в подгрупа 3 се открояват с висока честота на поява и прогресиране на хронично бъбречно заболяване** при проследяването им за 4-годишен период. Те имат два пъти по-висок риск за развитие на ХБЗ стадий 3А (eGFR < 60 ml/min), сравнено с подгрупа 5 (при които бъбречната недостатъчност се явява и във връзка с възрастта), както и три пъти по-висок риск за ХБЗ стадий 3Б (< 45 ml/min), спрямо подгрупа 5. В подгрупа 3 макроалбуминурията също е много по-честа и персистира във времето, като една от кохортите пациенти е проследена за период от 11 години. Рискът от терминална бъбречна болест е пет пъти по-голям в подгрупа 3, сравнено с подгрупа 5². Рискът от диабетна ретинопатия изглежда най-висок в подгрупа 2. Не се намира значима разлика между групите по отношение на сърдечно-съдовия риск (честотата на инфарктите и инсултите).

Анализът на резултатите показва, че групирането на пациентите в посочените подгрупи става независимо от продължителността на диабета. И наскоро доказаният диабет, и този с давност над 2 години, ще бъдат разпределени в същите подгрупи след различно дълъг период от време, т.е. фенотипът не се определя от давността на болестта³. В подгрупа 1 и 2 (зависимите от инсулин пациенти), гликираният хемоглобин е много по-висок при включване в проучването и тези разлики се запазват през цялото време на проследяване на пациентите. Захарният диабет се изявява с диабетна кетоацидоза най-често в тези подгрупи. В останалите три групи тя е причина за установяването му в под 5% от случаите. В подгрупа 3 най-честото съпътстващо заболяване е неалкохолната стеатозна болест.

Накрая авторите анализират подлежащите генетични дефекти. Те изследват най-често засяганите гени при захарен диабет. Нито един генетичен дефект не се намира и в петте феноти-

²Интересно е, че затлъстяването се смята за независим рисков фактор за ХБЗ както при диабет, така и при предиабет, но в това проучване то не е обвързано с подобен риск (бел. реф.)

³Противно на настоящата концепция за континуум от патогенетични механизми, с начало – инсулиновата резистентност и край – изчерпаната бета-клетъчна функция (бел. реф.)

па. Един от най-честите дефекти при захарен диабет тип 2 – в гена за транскрипционен фактор 7-подобен на 2 (Transcription factor 7-like 2), се открива в три от подгрупите – при фенотипа с ранно изчерпване на бета-клетъчната функция и нужда от инсулин, фенотипа с водещо затлъстяване и фенотипа, явяващ се в напреднала възраст, но не и в групата на тежка инсулинова резистентност. Дефект в гена TMS6SF2 се намира при пациентите с тежка инсулинова резистентност (този ген се асоциира с неалкохолна стеатозна болест), но не и при пациентите с водещо затлъстяване. Дефект в HLA гените се намира при автоимунния захарен диабет. При всички подтипове диабет се намира генетична предрасположеност в семейството, без подтип 3.

Доколкото някои от тези нови подтипове се припокриват с вече известните подтипове на захарния диабет (например класическият захарен диабет тип 1 и тип LADA се припокриват с подтип 1), то други два клинично тежки фенотипа – на бързо изчерпваща се бета-клетъчна функция и на тежка инсулинова резистентност, преди, маскирани под общото название „захарен диабет тип 2“, сега се очертават за първи път в това оригинално проучване. Очертават се и два значително по-леки подтипа диабет, които засягат и по-голямата част от населението (около 40% за възрастообусловения подтип и около 20% за свързания със затлъстяване). Впечатление прави връзката между тежката инсулинова резистентност и риска от ХБЗ, която остава стабилна на фона на един приемлив гликиран хемоглобин. Дори при нормогликемия, ХБЗ прогресира, което означава, че за тези пациенти не е достатъчно да се подsigури нормализиране на кръвната захар, а трябва да се търсят най-ефективните средства за повлияване на инсулиновата резистентност (насочени срещу висцералното затлъстяване и неалкохолната стеатозна болест). По отношение на ретинопатията, разликите не са така съществени между петте групи, но все пак тя е малко по-честа в подгрупа 2, вероятно във връзка с по-лошия гликемичен контрол. Авторите подчертават, че независимо дали диабетът е новооткрит, или не, пациентът, който е генетично предопределен да попадне в дадена подгрупа, ще попадне именно в нея и ще се задържи в същия „коридор“ и след 11-годишно проследяване. За това свидетелства и относително стабилното ниво на С-пептида във всяка една от групите. С това, те правят заключението, че захарният диабет има пет фенотипни

изяви, които не са логичната последователност в напредването на една хронична болест, а са пет отделни модела на хипергликемия, зад които стоят доста различни причини и генетичното типизиране е в подкрепа на тази теза.

Коментар: Традиционната класификация на захарния диабет не е в състояние да „води“ лекаря в неговата преценка относно най-подходящия медикамент. Препоръките за добра клинична практика се основават на два вида големи рандомизирани проучвания – такива, в които даден лекарствен продукт е показал, че действа на голяма популация от недобре подбрани пациенти, и такива, в които пациентите са много добре подбрани, за да се разбере как той е подействал на първите. Препоръката на EASD/ADA (2018 г.) за това първото инжекционно средство да бъде GLP-1 агонист, вместо инсулин, е основана на същите рандомизирани проучвания с медикаменти, в които се оказва, че базалният инсулин и различните GLP-1 агонисти, добавени към стандартна терапия, намаляват гликирания хемоглобин в еднаква степен. След това тези резултати дават отражение в препоръките и така се променя подходът, като се променя и мисленето. Никъде в препоръките на EASD/ADA (2018 г.) не се споменава за измерване на C-пептид с цел преценка на ефекта от инкретин-базираната терапия – това просто се опитва емпирично в клиничната практика, въпреки че е правено рутинно в съответните клинични проучвания. От друга страна, разликата между гликиран хемоглобин 10% и 11%, на която членовете на EASD/ADA се основават в подбора за включване на GLP-1 агонист или инсулин (ако клиничната картина на полидипсо-полиуричен синдром не е достатъчно показателна, за да налага включване на инсулин), не е толкова голяма, като се има предвид, че измерването на гликирания хемоглобин в България не се извършва навсякъде по методиката, използвана в проучването DCCT, и резултатът може да е неточен. Статията на Ahlqvist et al. може би е една малка стъпка към това как в бъдеще няма да се опитва „на сляпо“ и решенията ще се вземат въз основа на конкретни показатели, очертаващи водещия фенотип на пациента, а не на базата на разграфени таблици с лекарства, с които се лекува хипергликемията, намалява се телесното тегло, намалява се

рискът от хипогликемия, а отскоро – и сърдечно-съдовият риск, без напълно да се отчитат фенотипните различия между пациентите. Колкото по-рано се разпознае фенотипът на един пациент, толкова по-скоро той ще получи най-подходящото лечение.

Авторите отчитат като слабост на проучването си невключването на данни относно артериалното налягане и липидния профил на пациентите. Това обяснява защо сърдечно-съдовите събития са с еднаква честота в подгрупите – те слабо се влияят от гликемичния контрол, много по-решаващи са артериалното налягане и дислипидемията, които се потенцират от лошия гликемичен контрол, но могат да причинят атеросклеротична болест и при нормогликемични пациенти. Известно е, че хипергликемията стои зад по-ранното начало на атеросклеротичната болест и по-честите запушвания на стентовете. Знае се обаче, че макросъдовите усложнения предшестват микросъдовите и че те зачестяват още в периода на предиабетно състояние. Дори съществува хипотеза, че инсулиновата резистентност е в основата на високия сърдечно-съдов риск, даже и при нормогликемични пациенти, но тя не се потвърждава от разгледаното проучване.

Авторите подчертават, че описаните пет подгрупи не илюстрират стадията на едно и също заболяване, а отделни негови фенотипни варианти, зад които стоят определени комбинации от генетични дефекти. Статията е много критикувана за своите слаби страни, но доказва нещо, което лекарите отдавна наблюдават в практиката си. Нещо повече, авторите подхождат много прагматично – при включването на пациентите в отделните групи, те се осланят на най-често назначаваните изследвания в рутинната практика. Така, всеки в своята работа, без да се налага да прави нещо допълнително, може да приложи наученото от това проучване.

М. Боянова