МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
ЦЕНТРАЛНА МЕДИЦИНСКА БИБЛИОТЕКА

ЕНДОКРИННИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

ENDOCRINE DISEASES

Редакционна колегия

*проф. д-р **М. Боянов**, д.м.н., гл. редактор,*
*доц. д-р **Цв. Танкова**, д.м., доц. д-р **И. Цинликов**, д.м.*

Оригинални статии, литературни обзори, консенсуси, препоръки 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. XLII **2013** **Брой 1**

10. прием на амиодарон или литий или скорошно провеждане на образно изследване с йод-съдържащи контрастни вещества;

11. анамнеза за безплодие;

12. пребиваващите в райони с известен умерен или изразен йоден дефицит.

М. Ванкова

ПРЕПОРЪКИ ЗА ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ПАЦИЕНТИ СЪС ЗАХАРЕН ДИАБЕТ И ХРОНИЧНА БЪБРЕЧНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ – АКТУАЛИЗАЦИЯ

N a t i o n a l Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 update. – Am. J. Kidney Dis., **60**, 2012, № 5, 850-886.

Хипергликемията е основната причина за микро- и макроваскуларните усложнения, свързани със захарния диабет, в това число и диабетната бъбречна болест. Стриктният контрол на хипергликемията предпазва от появата на албуминурия или отлага прогресирането ù към макроалбуминурия, но е свързан със значителен риск от тежка хипогликемия. При пациенти със захарен диабет и хронична бъбречна недостатъчност (ХБН) прицелната стойност за гликирания хемоглобин е **HbA1c ~ 7%**. Не се препоръчва постигането на стойности на HbA1c < 7%, когато е налице риск от хипогликемия. Гликемичният контрол може да бъде по-малко стриктен (HbA1c > 7%) при коморбидности, при малка очаквана продължителност на живота и при риск от хипогликемия. Авторите обясняват, че ефектът от стриктния гликемичен контрол се проявява след значителен период от време и по-възрастните пациенти няма да имат реална полза от него. Същевременно се повишава рискът от сърдечно-съдови инциденти, хипогликемии и други потенциални вреди (наддаване на тегло, повишена честота на паданията).

Пациентите със захарен диабет и ХБН често имат и **дислипидемия**. Острите сърдечно-съдови инциденти са сред водещите причини за болестност и смъртност при тях. За да се намали рискът от оклузия на големи артерии, се препоръчва прилагането на липидопонижаващи средства, повлияващи

предимно нивото на LDL-C (статини или комбинирани препарати статин/езетимиб). Показани за лечение са всички пациенти с диабет и ХБН, както и тези от тях, които имат трансплантиран бъбрек. Изключение правят пациентите на диализа, при които започването на подобно лечение не се препоръчва.

Подходът спрямо **албуминурията при нормотензивни пациенти** със захарен диабет е въпрос, който също е подложен на допълнително проучване от 2007 г. до днес, а становището на авторите е следното: „Не се препоръчва прилагането на ACE инхибитори или AT1-рецепторни блокери за първична профилактика на диабетната бъбречна болест при нормотензивни нормоалбуминурични пациенти със захарен диабет." Тези медикаменти биха могли обаче да намерят място при нормотензивни пациенти с диабет и албуминурия ≥ 30 mg/g, които са изложени на повишен риск от диабетно бъбречно увреждане или при неговото прогресиране.

Рискът от хипогликемия е по-голям при лечение на пациенти с ХБН, особено в крайните 4-ти и 5-и стадий. Това особено ясно проличава, когато стойността на HbA1c достигне ниво < 7% при пациенти със захарен диабет тип 1. Не толкова висок, но съществен е рискът от хипогликемия и при пациентите със захарен диабет тип 2 и ХБН, лекувани с инсулин или СУП. Ето защо авторите препоръчват нивото на HbA1c да не достига стойност < 7% при пациентите със захарен диабет, при които рискът от хипогликемия е повишен (лекуваните с инсулин или СУП) и/или е установена напреднала ХБН.

Препоръките относно гликемичния контрол при пациенти със захарен диабет и ХБН са насочени главно към ограничаване на новопоявилата се албуминурия или цялостното ѝ предотвратяване. Каква е действителната връзка между албуминурията и развитието на бъбречно увреждане обаче, не е съвсем ясно. Какъв трябва да бъде гликемичният контрол при захарен диабет и напреднала ХБН, например 3-ти–5-и стадий, също не е достатъчно добре проучено. Добре известна е U-образната крива на смъртността при твърде стриктен и при твърде лош гликемичен контрол – HbA1c < 6,5%

и > 8%, но при пациенти на хрониохемодиализа например има данни, че поддържането на нива на HbA1c ~7-9% е свързано с намаляване на броя на хоспитализациите и на сърдечно-съдовите инциденти. Тези наблюдения не се потвърждават в други проучвания. От друга страна, при пациентите с диабет и напреднала ХБН, налагаща преминаване на хемодиализа или бъбречна трансплантация, може да се продължи поддържането на добър гликемичен контрол с цел избягване на влошаването на други диабетни усложнения – офталмопатия, невропатия. Сложността на гликемичния контрол не се дължи толкова на съчетанието на захарен диабет и напреднала ХБН, колкото на многото нови медикаменти, използващи се за овладяване на хипергликемията, някои от които могат да нанесат вреда, приложени в несъобразена доза. В таблица 1 са изброени всички антидиабетни лекарства и е посочен начинът, по който да се прилагат при ХБН.

Таблица 1. Регулиране на дозата на инсулиновите препарати и на пероралните антидиабетни лекарства при захарен диабет и ХБН стадий 3,4 и 5 (изкл. диализно болни)

Глюкозопонижаващо средство/медикамент	**ХБН стадий 3,4 и 5 (изкл. диализно болни)**
1	**2**
Инсулин Glargine * Detemir * Neutral Protamine Hagedorn (NPH) * Regular * Aspart * Lispro * Glulisine *	Няма препоръчвана доза (доза според отговора)
Втора генерация сулфанилурейни препарати Glipizide – не налага промяна на дозата Glimepiride – започни предпазливо с 1 mg дневно Glyburide – избягвай употребата Gliclazide** – не налага промяна на дозата	Glipizide и Gliclazide не налагат промяна на дозата
Меглитиниди Repaglinide – при GFR < 30 mL/min/1.73 m^2 започни предпазливо с 3 x 0,5 mg по време на хранене	

Nateglinide – при GFR < 30 mL/min/1.73 m^2 започни предпазливо с 3 x 60 mg по време на хранене	
Бигваниди Metformin*** – U. S. FDA (кратка характеристика на продукта) – не използвай при серумен креатинин SCr ≥ 1.5 mg/dL (≥ 132,6 µmol/l) за мъже , ≥ 1.4 mg/dL (≥ 123.76 µmol/l) за жени; British National Formulary и Japanese Society of Nephrology препоръчват спиране на медикамента при eGFR < 30 mL/min/1.73 m^2.	
Тиазолидиндиони Pioglitazone – не налага промяна на дозата Rosiglitazone – не налага промяна на дозата	Не налагат промяна на дозата
Алфа-глюкозидазни инхибитори Acarbose – избягвай при GFR < 30 mL/min/1.73 m^2 Miglitol – избягвай при GFR < 25 mL/min/1.73 m^2	
DPP-4 инхибитори Sitagliptin – GFR > 50 mL/min/1.73 m^2: 100 mg дневно GFR 30-50 mL/min/1.73 m^2: 50 mg дневно GFR < 30 mL/min/1.73 m^2: 25 mg дневно Saxagliptin – GFR > 50 mL/min/1.73 m^2: 5 mg дневно GFR ≤ 50 mL/min/1.73 m^2: 2.5 mg дневно Linagliptin – не налага промяна на дозата Vildagliptin** – GFR ≥ 50 mL/min/1.73 m^2: 50 mg два пъти дневно GFR < 50 mL/min/1.73 m^2: 50 mg еднократно дневно	Linagliptin не налага промяна на дозата
1	**2**
Инкретинови миметици Exenatide – не се препоръчва при GFR < 30 mL/min/1.73 m^2 Liraglutide – не се препоръчва при GFR < 60 mL/min/1.73 m^2	
Амилинови аналози Pramlintide – не налага промяна на дозата и не се препоръчва при ХБН ≥ 4-ти стадий	
Допамин-рецепторни агонисти Bromocriptine mesylate* – не е проучван при пациенти с намалена GFR	

*Регулирай дозата според отговора
**В момента не е разпространен в САЩ
***Тези препоръки са ориентировъчни; мненията са противоречиви
Abbr. GFR – скорост на гломерулна филтрация

Рискът от хипогликемия се повишава с намаляване на скоростта на гломерулната филтрация (GFR) и става значителен при ХБН 4-ти и 5-и стадий по две причини: 1) намален клирънс на инсулина и на някои перорални антидиабетни лекарства; 2) затруднена ренална глюконеогенеза при намалена бъбречна площ. Колко точно се повишава този риск е трудно да бъде

изчислено. Около 1/3 от деградацията на инсулина се осъществява в бъбреците. При нарушена бъбречна функция полуживотът на инсулина се удължава. Честотата на хипогликемиите при пациенти със захарен диабет тип 1, които по правило са на интензифицирано инсулинолечение, се увеличава 5 пъти при достигане на серумна концентрация на креатинина около 2.2 mg/dL (194,5 μmol/l). Задължително е тези пациенти да проследят нивата на кръвната си захар през деня и да регулират дозата на инсулина съобразно риска от хипогликемия.

С прогресивното ограничаване на бъбречната функция намалява клирънсът както на сулфонамидите, така и на техните активни метаболити. Сулфанилурейните препарати (СУП) от първа генерация като цяло трябва да се избягват при пациенти с ХБН. Тези медикаменти разчитат изцяло на бъбреците, за да се елиминират (те и техните активни метаболити). При нарушение на бъбречната функция полуживотът им се удължава, а рискът от хипогликемия се повишава. Сред СУП от втора генерация най-предпочитан и подходящ за приложение при напреднала ХБН е медикаментът Glipizide, тъй като той няма активен метаболит и не повишава допълнително риска от хипогликемия при наличие на ХБН. Медикаментът Gliclazide също не налага промяна на дозата при ХБН. Той не е регистриран в САЩ.

Меглитинидите, с техните два представителя Repaglinide и Nateglinide, налагат съобразяване на дозата при напреднала ХБН. С ограничаване на бъбречната функция се повишава нивото на активния метаболит на Nateglinide в кръвта, но такова повишаване не се наблюдава при подобния на него Repaglinide. От друга страна, Repaglinide може да акумулира при GFR < 30 mL/min/1.73 m^2. Въпреки че честотата на хипогликемиите изглежда не се повишава съществено, би било по-благоразумно лечението да започне с Repaglinide 3 x 0,5 mg по време на хранене, а повишаването на дозата да стане постепенно, ако GFR е < 30 mL/min/1.73 m^2.

Данните относно медикамента метформин изглежда са най-противоречиви. Метформин не причинява хипогликемия. Лактатната ацидоза обаче е рядък, но сериозен страничен ефект, свързан с употребата му. Тя се наблюдава, когато нивата му в кръвта достигнат трайно токсични стойности. Метформинът се елиминира през бъбреците, поради което употребата му при ХБН

е ограничена. FDA е изнесла специално предупреждение, касаещо употребата на метформин и риска от лактатна ацидоза. То гласи, че метформин не трябва да се прилага при стойност на серумния креатинин ≥ 1.5 mg/dL (≥ 132,6 μmol/l) за мъже и ≥ 1.4 mg/dL (≥ 123.76 μmol/l) за жени. Разумно е употребата на медикамента да бъде съобразявана с бъбречната функция, за която невинаги може да се съди единствено по стойността на серумния креатинин (формулата за изчисление на скоростта на гломерулната филтрация включва възраст, телесно тегло, раса). Клирънсът на метформина намалява със 75% при достигане на GFR < 60 mL/min/1.73 m^2 и не се променя повече с влошаване на бъбречната функция до GFR < 30 mL/min/1.73 m^2. Серумните концентрации на медикамента и при двете стойности на GFR са само два пъти по-високи, отколкото биха били при нормална бъбречна функция, а статистиката сочи, че само 3% от случаите на истинска метформин-асоциирана лактатна ацидоза се дължат именно на такива нива на бигванида. Проучванията, включващи пациенти, които продължават да приемат метформин при стойности на GFR в интервала 60-30 mL/min/1.73 m^2, не разкриват повишаване на честотата на лактатната ацидоза дори при наличие на съпътстващи заболявания като застойна сърдечна недостатъчност, ХОББ и чернодробно заболяване. Затова ограниченията, наложени от FDA, и стойността за GFR < 60 mL/min/1.73 m^2, възприета като алармираща от много автори, са обект на задълбочени дискусии и до днес. В момента две организации – British National Formulary и Japanese Society of Nephrology, са възприели следния подход – преоценяване на поведението при GFR < 45 mL/min/1.73 m^2 и спиране на медикамента при GFR < 30 mL/min/1.73 m^2.

Тиазолидиндионите Pioglitazone и Rosiglitazone не водят до хипогликемия, метаболизират се в черния дроб и следователно могат да се прилагат при пациенти с ХБН без необходимост от намаляване на дозата. Задръжката на течности е техният основен страничен ефект, който ограничава приложението им при прогресирала сърдечна недостатъчност и ХБН. Употребата им се свързва и с повишена честота на фрактурите и повишена костна загуба. Следователно приложението им при пациенти с подлежащо костно заболяване, например ренална

остеодистрофия, може да наложи по-широко обсъждане. Разпространението на Rosiglitazone е забранено от FDA поради високата честота на сърдечно-съдовите инциденти, регистрирана при употребата му.

Алфа-глюкозидазният инхибитор акарбоза се абсорбира в много малка степен след попадането му в стомашно-чревния тракт. При намаляване на бъбречната функция обаче серумните нива на медикамента и неговите метаболити се повишават значително. Въпреки че в литературата не са съобщени никакви странични ефекти, свързани с употребата му при напреднала ХБН, тя не се препоръчва при GFR < 26 mL/min/1.73 m^2. Другият представител от тази лекарствена група – Miglitol, има по-голяма системна абсорбция, елиминира се през бъбреците и не бива да се прилага при пациенти със стойност на GFR < 25 mL/min/1.73 m^2.

Инкретин-базираната терапия е въведена сравнително отскоро в рутинната практика. От табл. 1 става ясно, че от DPP-4 инхибиторите само Linagliptin не налага промяна на дозата при ХБН, докато от GLP-1 агонистите на пръв поглед няма такъв представител. Разликата между Exenatide и Liraglutide по отношение на начина на елиминиране обаче е голяма. Exenatide се елимира през бъбреците. Клирънсът му намалява с 36% при GFR ~ 45 mL/min/1.73 m^2 и със 64% при GFR < 30 mL/min/1.73 m^2. Затова не се препоръчва той да се прилага при GFR < 30 mL/min/1.73 m^2. Нещо повече, в литературата съществуват съобщения, че приложението му може да доведе до остра бъбречна увреда или до ускорено прогресиране на налична ХБН. Другият представител, Liraglutide, се подлага на разграждане и елиминация извън бъбреците и приложен еднократно дневно, той се понася добре и при ХБН 4-ти и 5-ти стадий. Производителят обаче сам налага ограничение препаратът да не се прилага при GFR < 60 mL/min/1.73 m^2, изчаквайки данните, свързани с приложението му да акумулират във времето.

Pramlintide е амилинов аналог за трикратно инжекционно приложение по време на хранене, използван като добавка към лечението с инсулин. Метаболизира се и се екскретира предимно през бъбреците, но има широк терапевтичен диапазон и обикновено не налага регулиране на дозата при леко и умерено понижение на GFR. Приложението му не се препоръчва при пациенти с ХБН 4-ти и 5-и стадий.

Bromocriptine mesylate е допаминов агонист, който се метаболизира главно в черния дроб и само 2-6% се екскретират през бъбреците. Проучванията върху употребата му при пациенти с намалена бъбречна функция са оскъдни.

При оценката на гликемичния контрол на пациенти със захарен диабет и ХБН трябва да се отчита възможността измерената стойност на гликирания хемоглобин HbA1c да не отразява регистрираните кръвнозахарни нива. При тези пациенти стойността на гликирания хемоглобин може да бъде както фалшиво повишена, така и фалшиво понижена. На какво се дължи това? Състояния, при които средната продължителност на живота на еритроцитите се скъсява, като например при скорошни хемотрансфузии, и състояния на повишена еритропоеза (например вторично при хемолиза) могат да допринесат за измерване на фалшиво по-ниска стойност на HbA1c. Лечението на пациентите с напреднала ХБН често налага включването на железни препарати и приложението на еритропоетин, които довеждат до покачване на концентрацията на хемоглобина и следователно – до леко понижение на HbA1c с 0,5-0,7% (HbA1c представлява съотношението между HbA1c и HbA в %). Фалшиво по-висок процент на HbA1c може да се регистрира при ацидоза и при високостепенна уремия (продуктите от спонтанния разпад на уреята реагират с HbA; получава се карбамилиран хемоглобин, който взаимодейства с някои реактиви за определяне на HbA1c). При пациентите на хемодиализа и при ХБН 3-ти – 4-ти стадий може да се очаква и регистрираните кръвнозахарни нива да бъдат малко по-високи от очакваните за дадения HbA1c. При тези пациенти с успех се прилагат някои допълнителни методи за оценка на краткосрочния гликемичен контрол – изследване на фруктозамин и гликиран албумин (дават представа за контрола на кръвната захар 2 седмици назад).

Авторите уточняват, че всички тези вариации в стойността на HbA1c при съчетанието на захарен диабет с прогресираща ХБН имат по-малка клинична значимост, в сравнение с наблюдаваните вариации на HbA1c между отделните индивиди в една популация.

Дозата на някои липидипонижаващи средства също налага корекция при пациенти с ХБН. В таблица 2 са представени по-често използваните липидопонижаващи медикаменти и

препоръчваните дневни дози в различните стадии на бъбречна недостатъчност. Прилагат се най-вече препарати от групата на статините, а фибратите като цяло се избягват при ХБН. Към вече известните предупреждения, свързани с употребата на Simvastatin от 2011 г., FDA добавя възможността за обратими когнитивни нарушения и повишаване на HbA1c, дължащи се на медикамента.

Таблица 2. Регулиране на дозата на липидопонижаващите средства при ХБН

	ХБН 0-2 ст.	ХБН 3 ст.	ХБН 4-5 ст.	Бъбречен трансплантат
Статини (mg/ден)				
Atorvastatin	10-80	10-80	10-80	10-20
Fluvastatin	20-80	20-80	10-80	10-80
Lovastatin	10-80	10-80	10-40	10-40
Pravastatin	10-40	10-40	10-20	10-20
Rosuvastatin	5-40	5-20	5-10	5
Simvastatin	5-40	5-40	5-20	5-20
Фибрати (mg/ден)				
Bezafibrate	400-600	200	Избягвай	Избягвай
Clofibrate	1000-2000	500	500	Избягвай
Ciprofibrate	200	Неизвестна	Избягвай	Неизвестна
Fenofibrate	96	48	Избягвай	Избягвай
Gemfibrozil	1200	600	600	600

М. Ванкова

Редакционен коментар

Редно е да припомним и препоръките за поведение при захарен диабет и бъбречна недостатъчност, които остават без промяна от 2007 г. насам, а именно:

– Пациентите със захарен диабет подлежат на ежегоден скрининг за развитие на нефропатия. Скринингът започва 5 години след поставяне на диагнозата захарен диабет тип 1 и при откриването на захарен диабет тип 2. Той включва: – определяне на съотношението албумин/креатинин в порция урина; – определяне на серумния креатинин и изчисляване на скоростта на гломерулната филтрация (eGFR). При повишено съотношение албумин/креатинин, резултатът трябва да бъде потвърден при сигурно отсъствие на инфекция на пикочните пътища с

две допълнителни изследвания на първа порция сутрешна урина през следващите 3-6 месеца.

– Микроалбуминурията се дефинира като съотношение албумин/креатинин = 30-300 mg/g, макроалбуминурия е налице при стойност > 300 mg/g. Резултатите трябва да бъдат потвърдени при 2 от 3 изследвания.

– При повечето пациенти със захарен диабет наличието на хронично бъбречно заболяване може да се отдаде на диабета, ако: – се установи макроалбуминурия; – се установи микроалбуминурия при вече проявена диабетна ретинопатия; – се установи микроалбуминурия при пациент със захарен диабет тип 1 с давност поне 10 години.

– Не е изключено наличието на първично бъбречно заболяване, развиващо се независимо от захарния диабет, и затова трябва да се помисли в следните случаи: липса на ретинопатия; ниска или прогресивно намаляваща GFR; бързо прогресираща протеинурия или изява на нефрозен синдром; рефрактерна на лечение артериална хипертония; насочващи промени в уринния седимент; симптоми или признаци на други системни заболявания; намаляване на GFR с над 30% за период от 2-3 месеца след започване на лечение с ACE инхибитор или AT1-рецепторен блокер.

– Повечето хора с диабет и ХБН (1-4 ст.) имат артериална хипертония, налагаща лечение с ACE инхибитор или AT1-рецепторен блокер, обикновено в комбинация с диуретик.

– Хранителният режим може да спомогне за забавяне на прогресията на бъбречната недостатъчност. Пациентите със захарен диабет и ХБН 1-4 ст. трябва да приемат не повече от 0,8 g/kg белтъчини на ден. По отношение на наднорменото тегло, препоръките са за постепенно постигане на ИТМ 18,5-24,9 kg/m².

Библиография

1. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. – Am. J. Kidney Dis. **49**, 2007, (Suppl 2), S1-S180.
2. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 update. – Am. J. Kidney Dis., **60**, 2012, № 5, 850-886.