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. XLVII **2018** **Брой 2**

СТАНДАРТ В ГРИЖИТЕ ЗА ПАЦИЕНТИТЕ СЪС ЗАХАРЕН ДИАБЕТ – 2018 Г.

American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2018. Diabetes Care, 2018, 41(Suppl. 1):S13-S150.

Класификация и диагноза на захарния диабет

Захарният диабет (ЗД) може да се класифицира в една от следните четири категории:

1. Захарен диабет тип 1 – дължащ се на β-клетъчна деструкция, обичайно водеща до абсолютен инсулинов дефицит;

2. Захарен диабет тип 2 – дължащ се на прогресивна загуба на секреторната функция на β-клетките, обичайно в комбинация с инсулинова резистентност;

3. Гестационен захарен диабет – диабет, установен за първи път през втори или трети триместър на бременността;

4. Диабет, дължащ се на други причини:

– моногенен диабет (или моногенни диабетни синдроми), към който се включват неонаталният диабет и диабетът с начало в детска възраст (maturity-onset diabetes of the young, MODY);

– заболявания на екзокринния панкреас – кистична фиброза, панкреатит;

– диабет, причинен от медикаменти – при продължително използване на глюкокортикоиди, при лечение на HIV/СПИН, след органна трансплантация.

Точният подтип диабет може да не е ясен при първото покачване на кръвната захар, но с времето диагнозата се изяснява. Какъвто и да е механизмът, довел до хипергликемията, нейното нелекуване би довело до едни и същи усложнения, макар и изявени в различна степен и след различно дълъг период.

Най-добре са проучени подлежащите механизми, водещи до ЗД тип 1 и тип 2. Наличието на две или повече автоантитела е почти сигурен предиктор за развитието на захарен диабет тип 1, ако се скринират деца на диабетици с диабет тип 1. Скоростта, с която диабетът ще прогресира от стадий 1 – на позитивните антитела, до стадий 3 – на характерната клинична изява, зависи от: възрастта, в която са се позитивирали антителата, броя на положителните антитела, специфичността на антителата и техния титър. Кръвната захар и HbA1c се повишават много преди клиничната изява на болестта (табл. 1). Засега антителата се изследват

превантивно предимно в условията на клинични изпитвания, а в клиничната практика – при деца на родители със захарен диабет тип 1. Изследват се островноклетъчни антитела (автоантителата към бета-клетките на Лангерхансовите острови) и автоантителата към GAD65, инсулин, тирозин фосфатаза IA-2 и IA-2β, и цинк-транспортер 8 (ZnT8). Колкото по-голям брой антитела се позитивират, толкова повече се увеличава вероятността за развитие на захарен диабет тип 1 в бъдеще. При две положителни антитела вероятността пациентът да развие диабет в следващите 10 години е 70% и тя е 85% за следващите 15 год. Тези данни са установени, като са изследвани както специално подбрани деца на родители с диабет тип 1, така и случайно изследвани деца от общата популация. Връзката на имунномедиирания захарен диабет тип 1 с HLA системата е много силна (асоциира се с DQA и DQB гени). Това го отличава от много по-редкия, идиопатичен захарен диабет тип 1, при който има периодична инсулинова недостатъчност и няма никакви позитивни антитела. Тази форма е силно наследствена, докато за имунномедиирания диабет, както се вижда от посочените проучвания, фамилността не е задължителна.

Популационен скрининг за захарен диабет тип 1, базиран на наличието на антитела, **не е показан**. Това се дължи на липсата на лечение, което да е приложимо в този ранен етап.

Таблица 1. Стадии на захарен диабет тип 1

	Стадий 1	**Стадий 2**	**Стадий 3**
Характеристики	– автоимунитет; – нормогликемия; – без симптоми	– автоимунитет; – дисгликемия; – без симптоми	– покачване на кръвната захар; – със симптоми
Диагностични критерии	– множество пол.(+) антитела; – няма предиабет (НГТ или НГГ)	– множество пол. (+) антитела; – дисгликемия: – НГГ кр. захар 5,6-6,9 mmol/l; – НГТ кр. захар 7,8-11,0 mmol/l; – HbA1c 5,7-6,4% или наличие на ≥ 10% увеличаване на HbA1c.	– клинична изява; – поставяне на диагноза захарен диабет по стандартните лабораторни критерии.

НГТ – нарушен глюкозен толеранс, НГГ – нарушена гликемия на гладно (кръвна захар на втори час по време на орален глюкозотолерантен тест – ОГТТ)

За разлика от диабет тип 1, при захарен диабет тип 2 съществуват много подлежащи механизми, които могат да причинят бета-клетъчна дисфункция, но те не са добре проучени. В зависимост от водещия дефект може да се говори за подтипове на едно хетерогенно заболяване, като фенотипната изява е различна, но резултатът винаги е повишаване на кръвната захар. Характерно е, че при този тип диабет наследствеността е много силна, а диабетната кетоацидоза изключително рядко е повод за поставяне на диагнозата. Тя може да се провокира обаче при продължителна липса на лечение на диабета, при прием на глюкокортикоиди, атипични антипсихотици или SGLT-2 инхибитори.

Лабораторни критерии при поставяне на диагнозата захарен диабет

Може да се използва всеки един от посочените тестове – кръвна захар на гладно, кръвна захар на 2-рия час в хода на ОГТТ или гликиран хемоглобин. Най-много пациенти със захарен диабет тип 2 се откриват с ОГТТ, по-малко чувствителни са кръвната захар на гладно и HbA1c. Критерият гликиран хемоглобин ≥ 6,5% открива само една трета от пациентите, които биха имали диабет, ако се ползва критерият кръвна захар.

Измерването на HbA1c трябва да става по стандартизиран метод. Неверните резултати могат да се дължат, на първо място, на самия метод, използван от лабораторията. При повишен обмен на еритроцитите, какъвто има при сърповидноклетъчна анемия, *бременност* (втори и трети триместър), хемодиализа, скорошна остра кръвозагуба или хемотрансфузия или при терапия с еритропоетин, *трябва да се използва само критерият кръвна захар на гладно за доказване на захарен диабет.* При ползване на HbA1c за поставяне на диагнозата диабет, трябва да се има предвид, че много фактори влияят върху неговата стойност като възраст на пациента (не е проучвано дали същите референтни стойности, използвани при възрастни, са валидни при деца и юноши), етнос/раса и наличие на анемия. Критериите за доказване на захарен диабет са показани в табл. 2.

Таблица 2. Критерии за поставяне на диагноза захарен диабет

Кръвна захар на гладно ≥ 7,0 mmol/l*
Кръвна захар на 2-ри час от ОГТТ ≥ 11,1 mmol/l**
A1c ≥ 6,5%***
Класически симптоми на захарен диабет (полидипсия, полиурия, полифагия) в съчетание със случайна кръвна захар ≥ 11,1 mmol/l.
При положителен тест от първите три възможности, същият тест се потвърждава на другия ден или друг тест се прави същия ден, за да се потвърди диагнозата. Това не е необходимо в случаите на клинично изявена хипергликемия.****

*Измерва се след поне 8 часа глад. **Със 75 g глюкоза ***По стандартизиран метод. ****При съмнение за преданалитични грешки, свързани с вземането на пробите за кръвна захар, оставянето им на стайна температура дълго време, вместо веднага да бъдат отнесени в лабораторията, е редно да се избере метод без подобни външни фактори. Ако пациентът има два разнопосочни резултата от два различни теста, се избира тестът, който е с по-висока стойност и той се **повтаря**. На базата на този резултат се взема решение.

Предиабет

На скрининг за предиабет подлежат **всички** индивиди на възраст **над 45 години**, както и тези < 45 години, ако ИТМ е ≥ 25 kg/m^2 и имат поне още един рисков фактор за захарен диабет (табл. 3).

Таблица 3. Критерии за изследване за диабет или предиабет при възрастни лица, които нямат симптоми и са под 45-годишна възраст – При наличие на наднормено тегло (ИТМ ≥ 25 kg/m^2) или затлъстяване трябва да е изпълнен поне още един критерий

Рискови фактори за предиабет/захарен диабет тип 2:
– роднина от първа линия със захарен диабет;
– раса/етнос с повишен риск (африкански американци, латиноамериканци, азиатски американци и др.);
– анамнеза за сърдечно-съдово заболяване;
– хипертония – АН ≥ **140/90** mm Hg или на терапия;
– HDL-холестерол < 0,9 mmol/l и/или триглицериди > 2,82 mmol/l;
– синдром на поликистозните яйчници;
– липса на физическа активност;
– други състояния, свързани с инсулинова резистентност, като високостепенно затлъстяване, acanthosis nigricans и др.

При нормален резултат от ОГТТ, следващ тест се предвижда след най-малко **три години**. При абнормен резултат – наличие на предиабет, следващ тест се прави **следващата година и след това ежегодно**. Пациентите с анамнеза за гестационен захарен диабет подлежат на доживотен скрининг за предиабет/захарен диабет поне на всеки **три години**. По-чест скрининг може да се прави в зависимост от индивидуалните особености и при промяна в рисковите фактори. Всеки един от трите теста е подходящ за доказване на диагнозата. Ако се потвърди, трябва да се оценят и другите рискови фактори, имащи отношение към сърдечно-съдовата система (липиди, тютюнопушене и т.н.). Децата и юношите подлежат на изследване само ако освен наднормено тегло или затлъстяване има още поне един рисков фактор (табл. 4).

Таблица 4. Скрининг за предиабет сред децата и юношите

При наличие на наднормено тегло или затлъстяване (ИТМ > 85-ия персентил за възраст и пол, съотношение тегло към височина над 85-ия персентил или тегло > 120% от идеалното за височината) трябва да има още един от следните рискови фактори:
– анамнеза за диабет или гестационен диабет при майката;
– фамилна анамнеза за захарен диабет тип 2 (по първа и втора линия);
– рискова раса/етнос (местни американци, африкански американци, латиноамериканци и др.);
– белези на инсулинова резистентност или състояния, свързани с нея – акантозис нигриканс, хипертония, дислипидемия, ПКОС, малко за гестационната възраст тегло при раждането!

Стойностите, при които се приема наличието на предиабет при възрастни, са показани в табл. 5.

Таблица 5. Критерии за установяване на предиабет

НГГ – кръвна захар на гладно между 5,6 и 6,9 mmol/l
НГТ – кръвна захар на 2-рия час от ОГТТ между 7,8 и 11,0 mmol/l
A1c – между 5,7-6,4%

НГГ – нарушена гликемия на гладно; НГТ – нарушен глюкозен толеранс

Скринингът за захарен диабет тип 2 включва същите изследвания и се извършва при същите условия, както и скринингът за предиабет. В голямо европейско проучване е изследвано дали ако се намери рано диабетът и се повлияят всички рискови фактори, това ще отложи или ще отмени появата на сърдечно-съдов

инцидент в бъдеще. Авторите не потвърждават тази хипотеза. Обясняват го с много добрата грижа, положена за групата без интензивно лечение, и липсата на контролна група (поради етични съображения). От друга страна, микроваскуларните усложнения вече са налични при много от пациентите още при доказване на диагнозата. Те може въобще да не се развият, ако хипергликемията се идентифицира и повлияе рано. Може да се използват неформални въпросници (разработени и от самите лекари) или пък официалният въпросник на АДА. В него мъжкият пол получава 1 т., а женският – 0 т., т.е. мъжкият пол е идентифициран като по-рисков. При подбиране на пациенти, подходящи за скрининг, трябва да се имат предвид и приеманите лекарства – глюкокортикоидите, тиазидните диуретици, атипичните антипсихотици, които имат диабетогенен страничен ефект. Популационен скрининг не е предвиден. В денталната практика обаче се обсъжда, че всички пациенти с парадонтоза биха могли да бъдат скринирани за захарен диабет, тъй като е намерена асоциация между двете заболявания. В едно проучване се намира, че в денталната практика 30% от пациентите ≥ 30 години, имат дисгликемия.

При бременни, без диагностициран дотогава ЗД, скринингът се извършва през първи триместър (при наличие на рискови фактори – табл. 3), като се ползват стандартните диагностични критерии. За гестационен диабет се говори, когато тези изследвания се направят в **24-28 гестационна седмица** (или след това в рамките на бременността). При жени, при които персистира въглехидратен интолеранс през **4-12** седмица след бременността, се приема диагнозата захарен диабет. Ако през 4-12 седмица резултатите от ОГТТ са нормални, се провежда скрининг поне през три години. Ако в даден момент се установи предиабет при жена с анамнеза за гестационен диабет, тя трябва да приема метформин с цел превенция развитието на захарен диабет в бъдеще. Критериите за поставяне на диагнозата гестационен диабет са описани в табл. 6.

Таблица 6. Скрининг/диагноза на гестационен захарен диабет в 24-28 гестационна седмица – 2-часов ОГТТ със 75 g глюкоза – ако един от трите резултата е патологичен, диагнозата е налице

Кръвна захар на гладно > 5,1 mmol/l;
Кръвна захар на 1-вия час > 10 mmol/l;
Кръвна захар на 2-рия час > 8,5 mmol/l.

Съществува и двустъпален тест, който започва с даването на 50 g глюкоза. Това обаче не е ОГТТ, а „тест с глюкозно натоварване“, при който пациентът не е гладувал. Ако на 1-вия час постпрандиалната кръвна захар надвишава 7,2 mmol/l, се пристъпва към 3-часов ОГТТ със 100 г глюкоза. Различните организации задават различни критерии за поставяне на диагнозата. Например 5,3 mmol/l на гладно, 10,0 mmol/l за 1-вия час, 8,6 mmol/l на 2-рия час и 7,8 mmol/l на 3-тия час (по Carpenter-Coustan). Също според някои трябва да са повишени едновременно две от стойностите, а според други е достатъчен един абнормен резултат. Честотата на гестационния диабет зависи от критериите, по които се доказва. Колкото по-ниски са отправните стойности, толкова повече жени ще бъдат диагностицирани. В 80-90% от случаите лечението включва само промяна в начина на живот. Ако са използвани по-високи критерии за поставяне на диагнозата, ползите за майката от проведеното лечение са по-големи – намален риск от прееклампсия, а за плода – намалена честота на макросомията, раждането на голямо за гестационната възраст новородено и „акушерска пареза“ (родовотравматична увреда на раменния сплит).

Моногенни диабетни синдроми

Всички деца, диагностицирани със захарен диабет през първите 6 месеца след раждането си, подлежат на генетично изследване за неонатален диабет. Децата и възрастните със захарен диабет, който не протича като класически тип 1 и тип 2 и който се предава от поколение на поколение по типа на автозомно-доминантното унаследяване, вероятно е тип MODY – maturity-onset diabetes of the young. Доказването му отново е с генетично изследване. На неонаталния диабет и диабета тип MODY се дължат < 5% от всички случаи захарен диабет.

Неонаталният диабет се дължи на моногенен дефект в 80-85% от случаите. Той рядко се появява след 6-месечна възраст. Обратно, захарен диабет тип 1 рядко се изявява преди 6-месечна възраст. Неонаталният диабет може да бъде транзиторен и траен. Транзиторният може да се появи отново в половината от случаите и се повлиява от лечението с медикаменти. Дължи се на свръхекспресия на гени върху хромозома 6q24. Трайният се дължи на му-

тации в гените за Kir6.2 субединицата (KCNJ11) и SUR1 (ABCC8) субединицата на бета-клетъчния K+ ATP канал. Предава се по автозомно-доминантен тип. Лечението е със сулфанилурейни препарати. Втората най-честа причина за траен неонатален диабет е мутация в гена за инсулин. В голяма част от случаите персистиращият неонатален диабет изисква лечение с инсулин.

Диабетът тип MODY – диабет с начало по време на съзряването, се характеризира с изява на хипергликемия в млада възраст (< 25 години). Дължи се на нарушена инсулинова секреция. Предава се по автозомно-доминантен път. Намерени са поне 13 гена, отговорни за появата му. Така се сформират и подтипове. Най-чести са MODY2 (GCK-MODY), MODY3 (HNF1A-MODY) и MODY1 (HNF4A-MODY). Клинично, пациентите с тип 2 MODY имат само лека хипергликемия на гладно и рядко се нуждаят от лечение, освен по време на бременността. Тип 3 и 1 отговарят добре на ниски дози сулфанилурейни препарати. При мутации или делеции в HNF1B гена освен диабет се намират бъбречни кисти и малформации на матката (синдром на бъбречни кисти и диабет).

За да се подберат пациенти за скъпоструващото генетично изследване, може да се направи биохимичен прескрининг – изследване на съотношението С-пептид/креатинин в урина и панелът от автоантитела, типични зазахарен диабет тип 1 с цел изключването му (макар да са описани случаи на пациенти с MODY с позитивни автоантитела). Особено насочващи към MODY2 са **стабилната лека хипергликемия на гладно с HbA1c трайно между 5,6 и 7,6%**, особено ако пациентът е слаб. Фамилната анамнеза за захарен даибет с нетипично протичане също е много характерна за MODY. Правилната диагноза е особено важна за пациентите с GCK-MODY (MODY тип 2), при които е доказано, че не е необходима медикаментозна терапия и никакви усложнения няма да се развият в бъдеще, дори и да не се повлияе леката гликемия на гладно. Също така правилното диагностициране на пациентите с диабет тип MODY е важно за намиране на всички техни роднини, които са или биха били засегнати в бъдеще (тук се включва и репродуктивната/генетичната консултация, която би разяснила съществуващия риск за поколението при носителство на автозомно-доминантно унаследявана мутация).

Кистична фиброза (муковисцидоза)

Всички пациенти с кистична фиброза подлежат на ежегоден скрининг за захарен диабет, провеждан с ОГТТ. Скринингът е показан от 10-годишна възраст. Не се препоръчва да се използва HbA1c за поставяне на диагнозата захарен диабет, свързан с кистична фиброза. Лечението при този вид диабет е с инсулин. Микроваскуларни усложнения, свързани с диабета, трябва да се търсят 5 години след поставяне на диагнозата. Захарният диабет, свързан с кистична фиброза, е най-честото придружаващо заболяване, което имат тази група пациенти. Той се развива при 20% от юношите и 40-50% от възрастните с муковисцидоза. Диабетът се дължи на инсулинова недостатъчност. Пациентите страдат от по-сериозни възпалителни заболявания на белите дробове и имат по-висока смъртност от пациентите със захарен диабет тип 1 и тип 2. Предиабетът е още по-чест от захарния диабет. Не е ясно обаче дали и предиабетните състояния при тази група пациенти трябва да се лекуват с инсулин. Така, не е ясно, дори и да се открият много рано, дали и как трябва да се повлияят нарушенията във въглехидратния толеранс. Проучванията не намират съществена полза от това по отношение на белодробната функция. Едно голямо проучване сравнява следните три лечебни режими: инсулин аспарт преди хранене, репаглинид или плацебо пер ос. Включени са пациенти с кистична фиброза със захарен диабет или нарушен глюкозен толеранс. При всички пациенти се установява спад в телесното тегло през годината преди това лечение. В групата, лекувана с инсулин, пациентите възстановили теглото си (повишаване на ИТМ с 0,39 единици). При пациентите, лекувани с репаглинид, се отчита първоначално покачване на теглото, но само през първите 6 месеца след лечението. Плацебо-групата продължила да губи тегло. Така, инсулинът е най-широко използваният препарат за лечение на диабет при пациенти с кистична фиброза.

Посттрансплантационен захарен диабет

Съществуват два термина – „новооткрит захарен диабет след органна трансплантация“, който не включва предходно съществуващ или новопоявил се след трансплантацията, но транзиторен диабет, и „посттрансплантационен“, при който не се от-

чита дали диабетът предхожда органната трансплантация, или е следствие от нея и имуносупресивното лечение. След органна трансплантация, пациентите трябва да бъдат скринирани за захарен диабет. Това трябва да стане при условие, че пациентът няма инфекция и вече провежда от известно време имуносупресивно лечение. Най-добре е да се използва ОГТТ. Посттрансплантационният диабет се дължи основно на имуносупресивната терапия. Откриването на посттрансплантационен диабет не е основание за промяна на имуносупресивната терапия, защото нейната ефективност има по-голямо значение за пациента. Хипергликемията е много често явление след органна трансплантация – 90% от пациентите с присаден бъбрек имат хипергликемия през първите седмици след операцията. В повечето случаи се касае за стрес- или глюкокортикоид-индуцирана хипергликемия, която се нормализира при изписване на пациента. Посттрансплантационният диабет се лекува с инсулин в болнични условия, а след изписването на пациента – с оралните антидиабетни лекарства, които е приемал преди операцията или с инсулин, който се редуцира в дома според нуждите, а впоследствие може да е уместно преминаване и към орални средства. Има много малко проучвания с ограничен брой пациенти, които са изследвали кои антидиабетни лекарства са подходящи при тези пациенти. Малка изследователска група дава успешно метформин на пациенти с присаден бъбрек, но трябва да се отбележи, че тези пациенти могат да имат непредвидим спад в гломерулната филтрация. Тиазолидиндионите също са изпитвани при пациенти след органна трансплантация. Техните странични ефекти – обемна задръжка, сърдечна недостатъчност и остеопения, трябва да се вземат под внимание. Дипептид пептидаза 4 инхибиторите (DPP4-инхибиторите) са безопасни и не интерферират с имуносупресивните агенти. Не е ясно кои орални средства са по-подходящи и няма създадени такива препоръки поради липсата на по-големи проучвания досега.

Анамнеза, статус и придружаващи заболявания при захарен диабет

Пациент-центрираният подход поставя пациента на преден план и според неговите хранителни навици, физическа активност, социален статус, работни смени, възраст, когнитивни способнос-

ти, културални особености и грамотност се решава, съвместно с него, какво лечение да се избере. Трябва да се имат предвид и придружаващите заболявания, както и продължителността на диабета и наличието на усложнения, свързани с него. Промяната в начина на живот и психосоциалната помощ са крайъгълните камъни в лечението на захарния диабет.

При снемане на анамнезата освен рутинно търсените грешки в диетата, скорошна инфекция, невъзможност на пациента да следва препоръките на лекаря и други причини за влошен гликемичен контрол се търсят парадонтоза, нарушения в съня и влошен психичен статус (депресия, хранително разстройство, деменция). В анамнезата сега се препоръчва да присъства и търсене на анемия и хемоглобинопатии, които да се имат предвид при изследване на гликирания хемоглобин. Важно е и дали са правени ваксини. Всички пациенти със захарен диабет подлежат на ваксиниране срещу В-хепатит, грипен вирус и пневмококова инфекция. Тези три ваксини се препоръчват при всички с диабет поради по-голямата податливост на пациентите с диабет към инфекции. В отделна графа се оценява използването на технологии за обучение, изследване на кръвната захар и лечение на диабета. Жените в репродуктивна възраст трябва да бъдат питани за плановете им за забременяване и ползването на контрацептиви (табл. 7).

Чести заболявания, съпътстващи захарния диабет

При пациенти със захарен диабет тип 1 трябва да се има предвид възможността за изява и на други *автоимунни заболявания* – автоимунен тиреоидит, първична надбъбречнокорова недостатъчност, целиакия (глутенова ентеропатия), автоимунен гастрит, автоимунен хепатит, дерматомиозит и миастения гравис. В част от случаите комбинацията между захарен диабет тип 1 и някои от тези заболявания се дължи на автоимунен полигландуларен синдром.

Рисковите фактори за развитие на захарен диабет тип 2 и *рак* се припокриват – напреднала възраст, затлъстяване, заседнал начин на живот. Така карциномите на черния дроб, панкреаса, ендометриума, колона/ректума, пикочния мехур и гърдата се срещат по-често при пациентите със захарен диабет.

Таблица 7. Компоненти на цялостната медицинска оценка на пациентите със захарен диабет при първия и последващите прегледи

История на захарния диабет – как е доказан, на каква възраст, имало ли е симптоми или е установен случайно; – преглед на опитваните терапевтични схеми и отговорът към тях; – оценка на честотата на хоспитализациите, причината за тях, тежестта на състоянието на пациента.
Фамилна анамнеза – има ли захарен диабет при роднини от първа линия; има ли автоимунни заболявания в семейството.
История на диабетните усложнения и придружаващите заболявания – има ли макро- и микросъдови усложнения; други заболявания; хемоглобинопатии или анемия; високо кръвно налягане и дислипидемия; кога е проведен последно преглед при дентален лекар; последен очен преглед с разширение на зениците; прегледи при други специалисти.
Промяна в анамнезата спрямо предходния преглед.
Социална анамнеза – хранителни навици, промяна в телесното тегло, хигиена на съня, физическа активност; пациентите с диабет тип 1 подробно се разпитват дали са запознати с броенето на въглехидратни единици и дозирането на инсулина; тютюнопушене, консумация на алкохол, злоупотреба с опиоидни вещества.
Приемани медикаменти и ваксини – постоянство в лечението или непридържане към него; поносимост на лекарствата и странични ефекти; прием на други лекарства или хранителни добавки; имунизационен статус.
Технологични средства – отчитане на кръвната захар с глюкомер или друго средство – анализ на правилното използване на техниката и анализ на резултатите; преглед на настройките на инсулиновите помпи; оценяване ползването на образователни онлайн портали.
Скрининг – психосоциален статус – скрининг за депресия, тревожност, нарушения в храненето; изследване за когнитивни нарушения от специалист; – **самообучение и справяне с лечението на диабета –** брой посещения при диетолог; има ли трудности в ежедневното справяне на пациента с лечението на диабета. – **хипогликемии –** по кое време на деня се появява, усеща ли я пациентът, честота и възможни причини. – за **жените в репродуктивна възраст –** репродуктивна анамнеза, планиране на бременността; употреба на контрацептиви.
Физикален преглед – ИТМ, растеж и пубертетно развитие при децата; измерване на артериалното налягане; тест за ортостатизъм, ако е нужно; фундоскопия от офталмолог; палпация на щитовидна жлеза; преглед на кожата за акантозис нигриканс, място на инжектиране на инсулина, липодистрофия; цялостна оценка на ходилото – запазена ли е целостта на кожата; формиране на калуси; деформация на крака; разязвяване; състояние на ноктите на краката; скрининг за периферна артериална болест – палпация на артерия дорзалис педис и на артерия тибиалис постериор; оценка на индекса глезен/ръка; оценка за диабетна невропатия – усет за промяна в температурата, усет за вибрация и тест с 10 g монофиламент.
Лабораторни тестове – HbA1c, липиден профил (общ холестерол, LDL, HDL холестерол и триглицериди); чернодробни ензими; съотношение албумин/креатинин в единична порция урина; серумен креатинин; изчислена скорост на гломерулната филтрация; ТСХ при пациенти с тип 1 диабет; витамин В12 при продължителен прием на метформин (ако има индикации); K+ при прием на АСЕ инхибитори, АРБ или диуретици.
Поставяне на цели – определяне на прицелната стойност на HbA1c и кръвната захар; определяне честотата на мониториране; при артериална хипертония – целеви стойности на АН; обучение.
Оценка на сърдечно-съдовия риск и стадиране на ХБЗ – оценка за атеросклеротична сърдечно-съдова болест; наличие на рискови фактори; стадиране на бъбречната недостатъчност.
Лечебен план – Насоки за начина на живот, вкл. хранене, фармакологични средства, насочване към диетолог, самоконтрол на кръвната захар.

Захарният диабет се свързва с по-висок риск от развитие на когнитивен дефицит и *деменция*. В скорошен метаанализ на проспективни обсервационни проучвания се намира, че при пациентите със захарен диабет има 73% по-висок риск за развитие на всички видове деменция, 56% по-висок риск за развитие на Алцхаймер и 127% по-висок риск за деменция, дължаща се на съдови причини. Обратното също е вярно, пациентите с деменция по-често развиват диабет. Както продължителната хипергликемия, така и хипогликемията повишават риска за деменция. Не може да се очаква от пациент с когнитивни нарушения да има отличен гликемичен контрол, *нито пък отличният контрол би подобрил когницията*. Напротив, гликемичните цели могат да бъдат завишени, тъй като при тези пациенти *по-важно е да се избегнат хипогликемиите*. Изборът на фармакологично средство за лечение на диабета също трябва да отговаря на въпроса реалистично ли е очакването за придържане към терапията. Няма диета, която да подобрява когницията. В проучване е доказана ползата от средиземноморската диета, но това не е потвърдено при последващ анализ. Опасението, че статините повишават риска от деменция, също е отхвърлено като твърдение.

Диабетът често се съчетава с *неалкохолна хронична чернодробна болест* и с *хепатоцелуларен карцином*. Лечението на диабета обикновено повлиява и неалкохолната чернодробна болест, тъй като много от антидиабетните медикаменти повлияват общите за двете болести рискови фактори – повишен ИТМ, повишена обиколка на талията, високи триглицериди и нисък HDL холестерол.

След *тотална панкреатектомия* по повод хроничен панкреатит, неподдаващ се на консервативно лечение, се развива захарен диабет. Американската диабетна асоциация препоръчва островноклетъчна автотрансплантация, която би намалила честотата на постоперативния захарен диабет с една трета.

Възрастовоспецифичният риск от фрактури на бедрената шийка е повишен както при пациентите с диабет тип 1 (недостигната пикова КМП), така и при пациентите със захарен диабет тип 2, при които КМП е по-висока. При пациентите със захарен диабет тип 2 и допълнителни рискови фактори за *остеопороза* трябва да се избягва лечението с тиазолидиндиони и SGLT-2 инхибитори.

Нарушенията в слуха във всички честотни диапазони са два пъти по-чести при пациентите със захарен диабет. Вероятни причини могат да са подлежащата невропатия или съдови промени.

При мъже със захарен диабет, които имат оплаквания или признаци на *хипогонадизъм*, се препоръчва измерването на сутрешен общ тестостерон. Има противоречия относно лечението с тестостерон при нисък лабораторен резултат, но липса на оплаквания. Затова водещи трябва да бъдат анамнезата и физикалният преглед. При нисък общ тестостерон и оплаквания от страна на пациента се започва заместително лечение. То може да подобри сексуалната функция, общото благополучие, мускулната сила и маса и костната плътност. *Трябва да се знае обаче, че средните нива на тестостерона са по-ниски при пациентите с диабет, главно поради съпътстващото затлъстяване. При диабет, съответно при затлъстяване, е понижен секс-хормон свързващия глобулин (SHBG). За това при гранични резултати се изследва и свободният тестостерон.* Нивата на ЛХ и ФСХ дават информация дали хипогонадизмът е първичен или вторичен.

Обструктивната сънна апнея е 4-10 пъти по-честа при затлъстяване, особено абдоминално. 23% от пациентите със захарен диабет тип 2 имат обструктивна сънна апнея, а 58% – някакво нарушение в дишането по време на сън. Повлияването на сънната апнея чрез редукция на теглото и чрез специфично лечение води до спад на артериалното налягане. Има противоречиви данни относно спада на кръвната захар.

Пациентите със захарен диабет по-често страдат от *парадонтоза* и тя е по-тежка. Още няма доказателства, че лечението ù подобрява гликемичния контрол, но нелекуването ù го влошава.

„Диабетният дистрес" е психологично състояние, ясно разграничимо от клиничните диагнози депресия, тревожно разстройство, нарушения в храненето, психоза. На диабетния дистрес е посветена отделна глава от препоръките на АДА, в която се говори също за физическата активност, храненето при диабет и нуждата от обучение, озаглавена „Справяне с начина на живот". Засяга до 45% от всички диабетици. Диабетният дистрес се изразява в „негативните психологически реакции, свързани с емоционалното натоварване и притеснения, пораждани от необходимостта на човек да се справя с едно хронично, тежко заболяване

всеки ден." Страхът от хипогликемия може да стане причина за развитие на тревожност. Най-често такъв страх проявяват пациентите, които не усещат хипогликемиите (при чести спадове на кръвната захар и нарушена секреция на контраинсулинните хормони хипогликемията започва да предшества предупредителните симптоми). Липсата на усет за хипогликемии се лекува с недопускане на хипогликемията за няколко седмици, посредством често мониториране на кръвната захар и по-високи гликемични цели. Някои психични заболявания се срещат с повишена честота при пациентите с диабет – генерализирано тревожно разстройство, соматоморфни разстройства, обсесивно-компулсивно разстройство, фобии и др. При всички пациенти се препоръчва ежегоден скрининг за депресия. Един на всеки четири пациенти с диабет тип 1 или 2 има депресивно разстройство или симптоми на депресия. При пациентите с диабет тип 1 трябва да се търси умишлено пропускане на инсулинови инжекции с цел намаляване на телесното тегло. При пациентите с диабет тип 2 е най-често приемането на прекомерни количества храна, съчетано с чувство за загуба на контрол. Пациентите с психози, лекувани с атипични антипсихотици, са с по-висок риск от развитие на предиабет и диабет.

Превенция или отлагане на захарен диабет тип 2

При предиабет усилията за превенция на диабета включват редукция на теглото с поне 7% от изходното чрез здравословно хранене и умерен спорт, например бързо ходене 150 мин/седмично. Тези препоръки произлизат от Програмата за превенция на диабета (Diabetes Prevention Program), в която честотата на диабета се намалява с 58% за период от три години. Други проучвания потвърждават и дългосрочната полза – 43% намаляване на честотата на диабета след 20 години. При храненето е важно намаляване на приема на мазнини, но по-важно е какви са мазнините. Например средиземноморската диета, с която според някои автори рискът от диабет тип 2 се намалява, включва прием на голямо количество ненаситени мазнини. Повишеният прием на ядки, горски плодове (малини, къпини, ягоди), кисело мляко, кафе и чай е свързан с понисък риск от диабет. Обратно, червените меса и подсладените напитки повишават риска. Принципите на храненето при предиабет не се различават от тези при захарен диабет тип 2 (табл. 8).

Таблица 8. Хранителна терапия – препоръки

	Препоръка
Ефективност на хранителната терапия	Хранителната терапия се препоръчва при всички с тип 1, тип 2 и гестационен захарен диабет. При възрастни пациенти опростеният подход е по-успешен – намаляване на порциите и прием на здравословна храна.
Енергиен баланс	Отслабване на тегло с > 5% от изходното.
Разпределение на калориите	Няма идеално разпределение и не се знае колко да са протеините, мазнините и въглехидратите в чинията на хората с диабет и предиабет.
Въглехидрати	Полезен е приемът на въглехидрати от зеленчуци, плодове, цели ядки, млечни продукти с ниска масленост. Повече да са храните с по-нисък гликемичен индекс и високо количество на фибри.
	При гъвкава схема на прилагане на инсулин се прилага броене на въглехидратите, а в някои случаи се отчита и количеството на протеините и мазнините, за да се дозира препрандиалната доза бърз инсулин. При фиксирана схема с инсулинова микстура менюто винаги трябва да включва едно и също количество въглехидрати, приемани в едно и също време от деня.
Белтъчини	При хората със захарен диабет тип 2 приемът на протеини усилва инсулиновия отговор към въглехидратите. Въглехидратните храни, богати на протеини, трябва да се избягват, ако целта е да се предотврати хипогликемия.
Мазнини	Приемът на богати на моно- и полиненаситени мазнини, подобно на тези в средиземноморската диета, е добра алтернатива на диетите, бедни на мазнини, но с високо количество на въглехидрати. Приемът на храни, богати на дълговерижни омега-3 мастни киселини, например тлъста риба, ядки и зърна, намалява сърдечно-съдовия риск. Добавки, съдържащи омега-3 мастни киселини, не се препоръчват.
Микронутриенти и белтъци	Няма доказателства, че приемът на витамини, минерали, билки и подправки е полезен за пациентите с диабет тип 2, освен ако не се третира доказан дефицит. Рутинно прилагане на витамин D и канела също не се препоръчва.
Други	Приемът на алкохол и сол в храната да е като за общата популация – 1 или 2 питиета за жена/мъж и < 2,3 г сол на ден.

Ако промяната в начина на живот и нутритивната терапия не дадат резултат, се препоръчва лечение с метформин, особено при достигнат ИТМ ≥ 35 kg/m^2, възраст < 60 години и при съчетание на предиабета с анамнеза за гестационен диабет. При продължително лечение с метформин трябва да се изследва периодично нивото на витамин B12 и при установен дефицит той да се замести, особено при съчетание с анемия или периферна невропатия. Пациентите с предиабет подлежат и на засилен скрининг за сърдечно-съдови рискови фактори.

Гликемичен контрол – прицелни стойности на кръвната захар

Пациентите със захарен диабет на интензифициран инсулинов режим трябва да измерват кръвната си захар преди всяко хранене, понякога след хранене, преди лягане, преди спорт, преди отговорна задача като шофиране, при усещане за хипогликемия, след прием на захар по повод хипогликемия до постигане на нормогликемия, т.е. понякога се налагат 6-10 изследвания с глюкомер на ден. Изследванията сами по себе си не могат да подобрят гликемичния контрол, пациентът трябва да знае как да интерпретира резултата и какви мерки да взема, а лекарят – как да модифицира терапията. Сега е одобрен за употреба и апарат за продължително глюкозно мониториране, който не изисква сверяване на стойността с глюкомер и освен че спестява много убождания, може да даде информация както за моментната кръвна захар, така и за тенденцията през последните няколко часа. Представлява сензор, който се закрепва за ръката, а пациентът сканира сензора с четец, когато иска да получи информация.

При измерване на HbA1c трябва да се имат предвид състоянията на променен обмен на еритроцитите – хемолитична анемия, скорошно кръвопреливане, прилагане на еритропоетин, краен стадий на бъбречна недостатъчност и бременност. В тези случаи резултатът може да бъде подвеждащ. На табл. 9 е представено какви средни стойности на кръвната захар на гладно, преди хранене, след хранене и преди лягане приблизително е имал един пациент с даден гликиран хемоглобин. Данните са извлечени от две проучвания, в които резултатите от продължителното глюкозно мониториране и честия самоконтрол на кръвната захар при пациенти с тип 1, тип 2 диабет и без диабет са съпоставени с измерения HbA1c.

От таблицата се вижда, че при гликиран хемоглобин между 8 и 8,5% кръвната захар сутрин на гладно може да е от 9,1 до 10,7 mmol/l, а вечер преди лягане – между 10,9 и 13,8 mmol/l. Други фактори могат допълнително да затруднят интерпретацията на HbA1c, например при хетерозиготно носителство на HbS – безсимптомно протичаща сърповидно-клетъчна анемия, A1c е фалшивопонижен с 0,3%, сравнено с реалния за дадена средна кръвна захар. Следователно трябва да се помни, че HbA1c все пак е индиректен показател за гликемичния контрол.

Таблица 9. Средни стойности на кръвната захар за даден HbA1c

A1c %	Средно плазмено ниво на кръвната захар (mmol/l)	Средна кръвна захар на гладно (mmol/l)	Средна кръвна захар преди хранене (mmol/l)	Средна кръвна захар 2 часа след хранене (mmol/l)	Средна кръвна захар преди лягане (mmol/l)
6	7,0 (5,5-8,5)				
7	8,6 (6,8-10,3)				
7,0-7,49		8,4 (7,9-9,0)	8,4 (8,2-8,7)	9,8 (9,4-10,2)	9,8 (9,2-10,4)
7,5-7,99		9,3 (8,7-9,8)	8,6 (8,2-8,9)	10,5 (10,0-10,9)	9,7 (9,0-10,4)
8	10,2				
8-8,5		9,9 (9,1-10,7)	9,9 (9,3-10,6)	11,4 (10,8-12,0)	12,3 (10,9-13,8)
9	11,8 (9,4-13,9)				
10	13,4 (10,7-15,7)				
11	14,9 (12,0-17,5)				
12	16,5 (13,3-19,3)				

Целта за A1c при пациентите със захарен диабет (не се включват деца и бременни) е **< 7%**. Може целта да е < 6,5%, стига да не се допускат хипогликемии и да не се стига до полифармация (прием на прекалено много лекарства). Пациентите, подходящи за прицелен A1c < 6,5%, са млади и с новооткрит диабет, при които лечението е само с метформин, тези без усложнения от диабета и без сърдечно-съдови заболявания. Цел за A1c < 8% е подходяща за възрастните пациенти с микро- и макросъдови усложнения и при анамнеза за тежка хипогликемия.

В проучването DCCT се намира, че пациентите със захарен диабет тип 1 имат полза от интензивния гликемичен контрол, сравнено с групата с умерен контрол на кръвната захар. Появата на микросъдови усложнения е намалена и отложена във времето и тези данни се потвърждават и след години, когато са проследени същите хора (проучването EDIC), въпреки че при част от тях гликемичният контрол е влошен. В DCCT е забелязан и понижен сърдечно-съдов риск и това е потвърдено по-късно при 9-годишното проследяване в EDIC – намаляване на риска от нефатален миокарден инфаркт, инсулт и сърдечно-съдова смърт с 57%.

В три основополагащи проучвания – ACCORD, ADVANCE и VADT, интензивният гликемичен контрол води до по-редки и по-късно появили се микросъдови усложнения. В ACCORD обаче се забелязва повишена смъртност в групата на интензивен гликемичен контрол, както и във VADT. И трите проучвания включват възрастни пациенти с дългогодишен диабет и налични диабетни усложнения. Така се стига до извода, че при тази група пациенти интензивният гликемичен контрол не носи полза, а може и да навреди.

Целите на гликемичния контрол в общия случай са: A1c < 7%, предпрандиална кръвна захар – между 4,4-7,2 mmol/l, постпрандиална кръвна захар (измерена 1-2 часа след началото на храненето) – < 10 mmol/l.

Въпреки че има опити да се намери връзка между високата постпрандиална кръвна захар и сърдечно-съдовия риск, такава не е доказана. Проучванията, които умишлено намаляват постпрандиалната глюкоза при пациенти на инсулинотерапия, не откриват полза по отношение на сърдечно-съдовата заболяемост. В проучването ADAG (при 507 възрастни с диабет тип 1, тип 2 и без диабет са направени 2700 измервания на кръвната захар за 3 месеца за всяка стойност на A1c; установената корелация между A1c и кръвната захар е 0.92) се намира, че средните стойности на кръвната захар, съответстващи на конвенционалната цел за A1c, са по-високи от очакваното (табл. 9). Съответно диапазонът на стойностите на постпрандиалната кръвна захар може спокойно да е по-широк, ако общият гликемичен контрол е добър, като негово отражение е гликираният хемоглобин. Данните от това проучване стават причина през 2015 год. АДА да промени препоръките си за прицелна кръвна захар преди хранене, но не и да промени класификацията си за хипогликемия (табл. 10).

При избиране на гликемичните цели се вземат под внимание: риск от хипогликемия, продължителност на диабета, очаквана продължителност на живота, микросъдови и макросъдови усложнения, нагласа на пациента (мотивация), финансови ограничения.

Класификация на хипогликемията

Таблица 10. Класификация на хипогликемията

Ниво	Гликемичен критерий	Описание
Алармираща стойност за хипогликемия (ниво 1)	≤ 3,9 mmol/l	Достатъчно ниска кръвна захар, която налага прием на бърз въглехидрат и промяна в терапията
Клинично значима хипогликемия (ниво 2)	< 3,0 mmol/l	Достатъчно ниска кръвна захар, която говори за сериозна, клинично значима хипогликемия
Тежка хипогликемия (ниво 3)	Няма точна стойност на кръвната захар	Хипогликемия, свързана със сериозно нарушение на мозъчните функции и налагаща чужда помощ

Децата с диабет тип 1 и хората в напреднала възраст с диабет тип 1 и тип 2 са изложени на най-голям риск от клинично значима хипогликемия, защото не могат да разпознаят предупредителните симптоми и да реагират ефективно. Хипогликемията трябва да се лекува с прием на бързодействащ въглехидрат или чиста захар още при стойност на кръвната захар < 3,9 mmol/l. При пациентите с диабет тип 2, приемът на въглехидратни храни, богати на протеини, усилва инсулиновия отговор и затова те не са подходящи при третиране на хипогликемия. След прием на бързодействащ въглехидрат се приема и такъв с бавно действие, за да се предотврати повторна хипогликемия, особено при лечение с инсулин или инсулинови секретагози.

Затлъстяване и захарен диабет тип 2

Намаляването на телесното тегло е достатъчно за превенция на диабета при част от хората. При вече наличен захарен диабет и затлъстяване редукцията на тегло може да помогне за постигане на значително по-добър гликемичен контрол. Диетичните мерки в комбинация с физическа активност и поведенческа терапия, фармакотерапията и метаболитната хирургия са трите възможни подхода, прилагани самостоятелно или в комбинация. Нефармакологичен подход е подходящ при ИТМ до 27 kg/m^2, при ИТМ между 27 и 30 kg/m^2 се добавят медикаменти за редукция на тегло. Трите подхода биха могли да се приложат в комбинация **при ИТМ > 30 kg/m^2 при**

добре селектирани мотивирани пациенти със захарен диабет тип 2 и недобре контролирана кръвна захар, въпреки оптималната терапия с орални или инжекционни средства (вкл. инсулин) или като следваща стъпка от лечението при непостигане на > 5% редукция на теглото за три месеца на диета и медикаменти.

Метаболитна хирургия трябва да бъде препоръчана на всички пациенти със захарен диабет тип 2 и ИТМ ≥ 40 kg/m^2, независимо от нивото на гликемичен контрол и сложността на терапията (т.е. дори при отличен контрол на фона на монотерапия с метформин например) или при ИТМ > 35 kg/m^2, при незадоволителен гликемичен контрол на фона на оптимална терапия. Метаболитната хирургия може да бъде терапевтична опция и при пациентите със захарен диабет тип 2 и ИТМ > 30 kg/m^2, при незадоволителен гликемичен контрол на фона на оптимална медикаментозна или инжекционна антидиабетна терапия.

Диетата трябва да е индивидуализирана според желанието на пациента. При един и същ брой калории, с различните диети, включващи различно съотношение на въглехидрати, протеини и мазнини, се постига една и съща редукция на теглото. Тя трябва да е > 5 %, оптимално ≥ 7% от телесното тегло. Енергийният дефицит трябва да е около 500-750 kcal/ден. За поддържане на постигнатото намаляване на теглото, се препоръчват не 150 мин, а 200-300 мин физическа активност седмично. Дори и умерената загуба на тегло, ако се задържи, води до по-ниски нива на кръвната захар, A1c и триглицеридите. При по-нататъшно отслабване на тегло спадат и артериалното налягане, и LDL холестеролът, а се покачва HDL холестеролът. Резултатите от проучването Look AHEAD не доказват намален сърдечно-съдов риск при групата от пациенти със захарен диабет тип 2 с интензивна промяна в начина на живот. Постигната е редукция на теглото средно с 4,7% за 8-годишен период, а 27% от участниците постигат даже 10% редукция на теглото. Тези пациенти обаче имат нужда от по-малко лекарства за контрол на кръвната захар, артериалното налягане и липидите. При последващи (post hoc) анализи все пак се намира, че може би са намалели и сърдечно-съдовите събития.

Антихипергликемична терапия при съчетание на диабет и затлъстяване

Лекарствата за лечение на диабета, които имат ефект и по отношение на телесното тегло, са метформин, алфа-глюкозидазните инхибитори, SGLT2 инхибиторите, GLP-1 агонистите и амилиновите миметици. DPP-4 инхибиторите са неутрални по отношение на теглото.

Скорошен метаанализ на 227 рандомизирани контролирани проучвания установява, че промените в A1c не зависят от изходния ИТМ, т.е. пациентите със затлъстяване и по-слабите индивиди имат еднаква полза от антихипергликемичната терапия. Това отговаря на въпроса дали антихипергликемичните медикаменти са еднакво ефективни при различен ИТМ.

Лекарствата, приемани за лечение на придружаващите заболявания, могат също да имат ефект и върху теглото – глюкокортикоиди, атипични антипсихотици, трициклични антидепресанти, SSRI и др.

Лекарства за редукция на теглото

Индикациите за изписване на лекарство за отслабване са ИТМ ≥ 27 kg/m^2 и поне едно усложнение, свързано със затлъстяването (захарен диабет тип 2, дислипидемия, артериална хипертония) или ИТМ ≥ 30 kg/m^2 при мотивиран да отслабне пациент.

Има пет одобрени за продължителна употреба препарата, но те имат своите странични ефекти и нерядко след спирането им предходното тегло се възстановява (табл. 11). Тук се включват липазният инхибитор Orlistat, селективният серотонинов (5-HT) 5-HT2C рецепторен агонист Lorcaserin (Belviq), комбинацията от анорексигенен и антиепилептичен компонент (Phentermine/topiramate ER (Qsymia), комбинацията от опиоиден антагонист и антидепресант Naltrexone/bupropion (Contrave) и рецепторният агонист на глюкагон-подобния пептид 1 (GLP-1 агонист) Liraglutide (Saxenda). Има и едно одобрено лекарство за краткосрочна употреба, което може да се приема само няколко седмици – Phentermine (Lomaira). Чести странични реакции при неговото приложение са главоболие, повишено кръвно налягане, сърцебиене, безсъние, констипация, сухота в устата, а сериозни странични ефекти – диспнея, ангина пекторис, синкоп, тежка хипертония.

Таблица 11. Лекарства, одобрени от Агенцията за контрол на храните и лекарствата в САЩ (FDA) за продължително лечение на затлъстяването

Лекарство	Доза	Средна редукция на теглото за 1 год. в kg	% пациенти с ≥ 5% загуба на тегло за 1 год.	Странични ефекти
Orlistat (Alli, Xenical)	60-120 mg 3 x 1 дн. (по време на хранене)	2,5 kg (с 60 mg); 3,4 kg (със 120 mg)	35-73%	*Чести* – коремна болка, мазни фекалии, спешно търсене на тоалетна, малабсорбция на мастноразтворими вит. A, D, E и K и някои лекарства като левотироксин. *Сериозни* – чернодробна недостатъчност и оксалатна нефропатия
Lorcaserin (Belviq)	10 mg 2 x 1 дн.	3,2 kg	38-48%	*Чести* – хипогликемия, главоболие, слабост; *Сериозни* – серотонинов синдром, самоубийствени мисли, брадикардия, засягане на сърдечните клапи (< 2,4%)
Lorcaserin (Belviq XR)	20 mg 1 x дн.	3,2 kg	38-48%	Същите като с Belviq
Phentermine/ topiramate ER (Qsymia)	Начална доза 3,75 mg/ 23 mg 1 x дн. за 14 дни, после табл. 7,5 mg/46 mg 1 x дн. Максимална доза табл. 15 mg/92 mg 1 x дн.	6,7 kg (с доза 7,5 mg/46 mg); 8,9 kg (с доза 15 mg/92 mg)	45-70%	*Чести* – парестезия, ксеростомия, запек, главоболие; *Сериозни* – тератогенен ефект на topiramate
Naltrexone/bupropion (Contrave)	Табл. 8 mg/90 mg Максимална доза: 2 x 2 табл. 2 x дн. до обща дн. доза 32 g/360 mg	2,0-4,1 kg с максималната дневна доза	36-57%	*Чести* – гадене, запек, главоболие, повръщане; *Сериозни* – депресия, влошаване на манийна фаза на маниакално разстройство, противопоказан при пациенти с епилепсия
Liraglutide (Saxenda)	Поддържаща доза от 3 mg; за подкожно инжектиране 1 x дн.	5,8-5,9 kg	51-73%	*Чести* – хипогликемия, гадене, повръщане, диария, запек, главоболие; *Сериозни* – панкреатит, С-клетъчен тумор на щитовидната жлеза, установен при плъхове; (противопоказан при анамнеза за медуларен тиреоиден карцином и MEH2); остра бъбречна недостатъчност

Всички тези лекарства са противопоказани при бременни жени и жени в репродуктивна възраст, които биха могли да забременеят. При последните се налага задължително ползване на някакъв метод за контрацепция.

Бариатричната хирургия води до такова драматично подобрение в гликемичния контрол и в сърдечно-съдовия рисков профил на пациентите, че се възприема нов термин, обозначаващ я като вид лечение за диабет тип 2 – „метаболитна хирургия". При някои пациенти се наблюдава пълно излекуване на диабета (30-63% са без диабет на 5-ата година от проследяването), като ефектът е дълготраен; при част от пациентите има повторна поява на диабета след операцията (при 35-50%), но след продължителен период, свободен от болест (около 8 години); при трети диабетът персистира след операцията, но значително се намалява необходимостта от медикаментозно лечение. Проблемът за правилния подбор на кандидати за такава хирургия се изразява най-вече с техния психичен статус – както преди, така и след операцията. Не са малко и нутритивните нужди на оперираните – налага се доживотно заместително лечение с много микронутриенти, които вече не могат да се абсорбират нормално от храносмилателната система на пациента. Дългосрочните рискове са от „дъмпинг синдром", тежка хипогликемия поради инсулинова свръхсекреция, дефицит на витамини и минерали, анемичен синдром, остеопороза и други. Все пак при добър подбор на пациенти ползите от метаболитната хирургия са значителни, поради което и индикациите за нея са се изменили – тя вече може да се прилага и при пациенти със захарен диабет тип 2 със значително по-нисък ИТМ (≥ 30 kg/m^2).

Медикаментозно лечение при захарен диабет

Фармакологично лечение при захарен диабет тип 1

Лечението на пациентите със *захарен диабет тип 1* се провежда с инсулинови препарати, най-добре с инсулинови аналози, прилагани в интензифициран режим, или с непрекъснато подаване на инсулин от инсулинова помпа. Обичайната начална доза е 0,4-1,0 E/kg/ден. През пубертета са необходими по-високи дози. По-високи дози от 0,5 E/kg/ден се налагат и веднага след диабетна кетоацидоза, когато тя е причина за откриване на болестта. Проучванията не намират значима разлика в гликемичния конт-

рол при ползването на инсулинова помпа със сензор, сравнено с интензифицирания контрол с инсулинови инжекции. Предимство на инсулиновата помпа от последно поколение е, че с нея може да се намали броят на нощните хипогликемии, без това да доведе до повишаване на A1c. По-нисък риск от хипогликемия има и при използването на дългодействащи базални инсулинови аналози – U-300 glargine и degludec.

При пациентите с тип 1 захарен диабет е важно да се проведе обучение как да се съобразява препрандиалната доза инсулин с препрандиалната кръвна захар, предвидения въглехидратен прием за даденото хранене и физическата активност след това. След като са усвоили добре въглехидратното броене, подбрани пациенти могат да бъдат запознати и с изчислението на белтъчините и мазнините.

Други глюкозопонижаващи средства при захарен диабет тип 1

Бързодействащият инхалационен инсулин, прилаган преди хранене, води до по-малко хипогликемии, сравнено с инсулин aspart, с не по-лош ефект върху A1c. Неудобството на инхалационния инсулин е във фиксираните дози. Pramlintide, амилинов аналог, е препарат, който забавя изпразването на стомаха и повишава чувството за ситост. Одобрен е от FDA като допълващо лечение при захарен диабет тип 1.

Лекарства, които **не** са одобрени от FDA за приложение при пациенти със захарен диабет тип 1 и е редно да се споменат, са метформин, инкретин базирана терапия (GLP-1 рецепторни агонисти и DPP-4 инхибитори) и SGLT2 инхибитори.

Оперативното лечение при захарен диабет тип 1 – островноклетъчна трансплантация и трансплантацията на панкреаса, се препоръчват от АДА само при пациентите с диабет тип 1, на които им предстои и друга трансплантация, по-точно бъбречна. Само тогава имуносупресивната терапия до края на живота би била напълно оправдано последствие от лечението, имайки предвид страничните ефекти, свързани с нея. В останалите случаи трансплантация би могла да се направи при пациенти с диабет тип 1 с много тежки хипогликемии и чести кетоацидози, въпреки интензивния гликемичен контрол.

Фармакологично лечение при захарен диабет тип 2

Началното лечение е с метформин при липса на контраиндикации и при добра поносимост. При продължителна употреба на метформин се наблюдава дефицит на витамин B12, така че нивата му трябва да се следят периодично, особено при пациенти с анемия или периферна невропатия. При A1c ≥ 10% или кръвна захар ≥16,7 mmol/l трябва да се мисли за започване на инсулиново лечение в комбинация с други препарати или като монотерапия. Инсулиново лечение се започва и при пациенти с новооткрит захарен диабет тип 2, които са симптоматични. При пациенти с новооткрит захарен диабет тип 2 с A1c ≥ 9%, се започва лечение с двойна терапия. Обичайно двойната терапия се изразява в прибавяне на още един препарат към метформин. Кой ще бъде този медикамент, зависи от сърдечно-съдовия рисков профил на пациента. Ако пациентът няма сърдечно-съдово заболяване, може да се добави всяко едно лекарство от табл. 12. В голям метаанализ се намира, че което и лекарство да се избере от шестте групи медикаменти – сулфанилуреен препарат, тиазолидиндион, DPP-4 инхибитор, GLP-1-рецепторен агонист, SGLT2 инхибитор или базален инсулин, неговото добавяне ще намали A1c с около 0,7-1,0%. Затова членовете на АДА се въздържат от препоръка коя група да се предпочете. Това зависи от много фактори от страна на пациента, придружаващи заболявания, цена на лечението и др. Не бива да се прави комбинация между DPP-4 инхибитор и GLP-1-агонист.

Ако след три месеца пациентът все още не достига добър гликемичен контрол, към двойната терапия се прибавя трети препарат.

Ако пациентът има атеросклеротично сърдечно-съдово заболяване, към монотерапията с метформин се добавя глюкозопонижаващ препарат, за който е доказано, че намалява честотата на големите сърдечно-съдови събития и сърдечно-съдовата смъртност (в момента това са empagliflozin и liraglutide – те са одобрени от FDA като лекарства със сърдечно-съдова полза; също canagliflozin с малко по-слабо ниво на доказателствата и без одобрение от FDA като лекарство със сърдечно-съдова полза).

Таблица 12. Лекарствено-специфични фактори и фактори от страна на пациента, които да се имат предвид при избиране на антихипергликемична терапия при възрастни пациенти със захарен диабет тип 2

	Ефикасност	Хипогликемия	Промяна в теглото	Сърдечно-съдов ефект	
				ACC3	ХСН
Метформин	Висока	Не	Неутрален (или умерена редукция на теглото)	Потенциална полза	Неутрален
SGLT2 инхибитори	Междинна	Не	Редукция на тегло	Полза с canagliflozin, empagliflozin	Полза с canagliflozin, empagliflozin
GLP-1 РА	Висока	Не	Редукция	Неутралнни: lixisenatide, exenatide ER; Полза с liraglutide	Неутрален
DPP-4 инхибитори	Междинна	Не	Неутрален	Неутрален	Потенциален риск: saxagliptin, alogliptin
Тиазолидиндиони	Висока	Не	Покачване на тегло	Потенциална полза: pioglitazone	Повишен риск
Сулфанилурейни препарати от 2-ра генерация	Висока	Да	Покачване на тегло	Неутрален	Неутрален
Инсулин (човешки и аналогов)	Най-висока	Да	Покачване на тегло	Неутрален	Неутрален

GLP-1 РА – GLP-1 рецепторен агонист; ХСН – хронична сърдечна недостатъчност; ACC3 – атеросклеротично сърдечно-съдово заболяване; ДББ – диабетна бъбречна болест; НАСХ – неалкохолен стеатохепатит

Таблица 12 – продължение

	Бъбречни ефекти		**Допълнителни съображения**
	Прогресиране на ДББ	**Дозиране**	
Метформин	Неутрален	Противопоказан при eGFR < 30	Чести оплаквания от ГИТ – диария, гадене; възможен дефицит на вит. B12;
SGLT2 инхибитори	Полза с canagliflozin, empagliflozin	Canagliflozin – не се препоръчва при eGFR < 45; Dapagliflozin – не се препоръчва при eGFR < 60; противопоказан при eGFR < 30; Empagliflozin – противопоказан при eGFR < 30.	**FDA предупреждава**: **риск от ампутация (canagliflozin);** Риск от костни фрактури (canagliflozin); Риск от диабетна кетоацидоза (по-рядко при пациенти със ЗД тип 2); инфекции на пикочо-половите пътища; риск от хипотония; ↑LDL холестерол.
GLP-1 РА	Полза с liraglutide	Exenatide – не се препоръчва при eGFR < 30; Lixisenatide – внимание при eGFR < 30; повишен риск от странични ефекти при нарушена бъбречна функция.	**FDA предупреждава: риск от С-клетъчен тумор на щитовидната жлеза;** Чести странични ефекти от ГИТ – гадене, повръщане, диария.
DPP-4 инхибитори	Неутрален	Дозата се намалява при намалена бъбречна функция; някои препарати могат да се използват при бъбречна недостатъчност.	Потенциален риск от осър панкреатит; ставна болка.
Тиазолидиндиони	Неутрален	При бъбречна недостатъчност не се налага намаляване на дозата, но не се и препоръчва да се ползват поради риск от задръжка на течности.	**FDA предупреждава: риск от застойна сърдечна недостатъчност;** Отоци; Полза при НАСХ.
Сулфанилурейни препарати от 2-ра генерация	Неутрален	Glipizide и glimepiride – внимателно прилагане за избягване на хипогликемия.	FDA установява повишена сърдечно-съдова смъртност при tolbutamide (излязал от употреба).
Инсулин (човешки и аналогов)	Неутрален	По-ниски дози при понижаване на eGFR.	По-висок риск от хипогликемия с човешките инсулини.

При пациентите със захарен диабет тип 2, при които няма добър гликемичен контрол на фона на тройна терапия, прилагана в продължение на три месеца, не трябва да се отлага лечението с инсулин. Във всички случаи приемът на метформин трябва да продължи, стига да няма противопоказания и да се понася добре от пациента. Метформин може да се прилага безопасно при пациенти с eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m^2. Това гласи и лекарствената характеристика на метформин, която наскоро е ревизирана от FDA.

Схеми за лечение с инсулин

При пациенти със захарен диабет тип 2 инсулинолечението често е следващата стъпка при незадоволителен гликемичен контрол на фона на тройна антидиабетна терапия. Инсулин се прилага обикновено и при A1c ≥ 10% или кръвна захар ≥ 16,7 mmol/l. Това е първо средство на избор при диабетна кетоацидоза и при симптоматична хипергликемия.

Базалният инсулин се започва в начална доза 10 E/ден или 0,1-0,2 E/kg/ден. Дозата се повишава с 10-15% или с 2-4 E веднъж или два пъти седмично до достигане на прицелната кръвна захар. При хипогликемия и липса на обяснима причина (например пропуснато хранене или активна физическа работа), дозата на инсулина се намалява с 4 E или с 10-20%. *Базалният инсулин обикновено се започва заедно с метформин*, като може да се приема и допълнителен неинсулинов препарат. При непостигане на задоволителен гликемичен контрол **първи вариант** е *да се добави GLP-1 рецепторен агонист*. При недобър контрол се преминава към *схема с две инжекции инсулин* на ден с *добавяне на 4 E бързодействащ инсулин* преди най-голямото хранене. При A1c < 8%, дозата на базалния инсулин се намалява също с 4 E. Дозата на бързодействащия инсулин се покачва с 1-2 E веднъж или два пъти седмично до достигане на желаната стойност на кръвната захар. При хипогликемия и липса на обяснима причина за нея се намалява дозата на предходно инжектирания инсулин с 2-4 E или с 10-20%.

При недобър контрол се преминава към *базално-болусен режим*. Това означава две или три инжекции инсулин – преди всяко хранене, в комбинация с базален инсулин. Започва се с 4 E преди всяко хранене или 0,1 E/kg или 10% от дозата на прилагания база-

лен инсулин. При A1c < 8%, в същото време трябва да се намали дозата на базалния инсулин със същите единици (4 Е). Покачването на дозата на бързодействащите инсулини става с по 1-2 Е или 10-15% веднъж или два пъти седмично до постигане на добър гликемичен контрол. При хипогликемия важат същите правила.

Втори вариант е след като пациентът вече е лекуван с метформин, базален инсулин и GLP-1 рецепторен агонист, но не показва добър контрол, да се премине към лечение с *инсулинови микстури*. Настоящата доза на базалния инсулин се разделя така, че 2/3 от нея се прилагат като инсулинова микстура сутрин, 1/3 – вечер. Базалният инсулин се спира. Може да се разделят и в съотношение ½ : ½. Дозата на всяка инжекция може да се коригира с не повече от 1-2 Е един или два пъти седмично, а при хипогликемия, причиняващата я доза инсулин се намалява с 2-4 Е. При незадоволителен гликемичен контрол може да се премине към *схема с три инсулинови аналогови микстури*, прилагани преди всяко хранене. Добавя се една допълнителна инжекция преди обяд. Коригирането е както при другите варианти.

Трети вариант е да се пропусне стъпката с добавянето на GLP-1 рецепторен агонист и да се премине от лечение с базален инсулин и метформин към лечение с базален инсулин плюс една инжекция бързодействащ инсулин или към схема с две инжекции смесен инсулин.

Други лекарства

Лекарствата, които не са споменати в табл.12 – инхалационен инсулин, алфа-глюкозидазни инхибитори, colesevelam, bromocriptine и pramlintide, могат да бъдат използвани в специфични ситуации, но трябва да се отбележи, че те са с умерена ефективност при захарен диабет тип 2, а при някои от тях има вероятност за междулекарствени взаимодействия и странични реакции. Меглитинидите могат да се прилагат при пациенти с диабет тип 2 с непридвидимо хранене (при нужда). Те намират място и при тези пациенти, които имат късна постпрандиална хипогликемия при прием на сулфанилуреен препарат с дълго действие.

М. Боянова