

# Захарен диабет тип 2

Д-р Невена Чакърва, доц. Цветалина Танкова

Клиничен център по ендокринология, Медицински университет, София

## Определение

Захарен диабет тип 2 е хронично хетерогенно заболяване, характеризиращо се с хипергликемия и свързано с микросъдови (ретинални, бъбречни), макросъдови (коронарни, мозъчно-съдови, периферно-съдови) и невропатни (периферни и автономни) усложнения. За разлика от захарен диабет тип 1, пациентите не са с абсолютен инсулинов дефицит, макар че голяма част от тях на определен етап достигат до лечение с инсулин.

## Етиология

Развитието на захарен диабет тип 2 се определя от наличие на калориен излишък (несъответствие между по-голям внос на калории – обикновено при богато на мазнини хранене, и минимален разход на калории) на фона на определена генетична предиспозиция.

## Патофизиология

При захарен диабет тип 2 е налице относителен инсулинов дефицит, за разлика от абсолютния дефицит при захарен диабет тип 1. Относителният инсулинов дефицит се дължи на резистентност към инсулиновото действие в мускулите, мастната тъкан и черния дроб и неадекватен отговор на бета-клетките на панкреаса. Това патофизиологично нарушение води до намален глюкозен транспорт в мускулите, повишена чернодробна глюкозна продукция и липолиза.

Напоследък някои изследвания показват, че свободните мастни

киселини вероятно са движещата сила, стояща зад инсулиновата резистентност, а вероятно и зад бета-клетъчната дисфункция. Ако това нарушение е първично по отношение на отклоненията, водещи до хипергликемия, то терапията, насочена към неговото коригиране, би била от огромна полза.

Генетичната основа на захарен диабет тип 2 е сложна и не напълно изяснена, но вероятно това заболяване е свързано с множество гени. Съществуват доказателства, показващи наследственост както по отношение на инсулиновата резистентност, така и по отношение отпадането на бета-клетъчната функция. Значими са споровете относно първичния дефект при захарен диабет тип 2. Повечето пациенти притежават както инсулинова резистентност, така и в известна степен инсулинов дефицит. Все пак инсулиновата резистентност сама по себе си не е условието *sine qua non* за развитие на захарен диабет. Много хора с инсулинова резистентност не развиват отклонения в глюкозния толеранс. Следователно, за развитието на хипергликемия е необходимо наличие на инсулинов дефицит. Пациентите могат да имат високи нива на инсулин, но инсулиновата концентрация да е неадекватна на нивото на гликемията.

Захарен диабет тип MODY е свързан с автозомно-доминантно унаследяване и се характеризира с изява преди 25-годишна възраст в поне един член от семейството, контрол на хипергликемията на

гладно без приложение на инсулин в продължение най-малко на 2 години и липса на кетоза. Описани са най-малко шест различни генетични типа на MODY. Някои от пациентите с диабет тип MODY в крайна сметка достигат до необходимост от приложение на инсулин за контрол на гликемията.

Най-често захарен диабет тип 2 се изявява, когато т.нар. „диабетогенен“ стил на живот (ексцесивен прием на калории, неадекватен калориен разход, затлъстяване) се насложи върху определен предразполагащ към заболяването генотип. Някои изследвания напоследък показват, че условията *in utero*, водещи до ниско тегло при раждане, предразполагат някои индивиди към развитие на захарен диабет тип 2 по-късно през живота им.

Хипергликемията се явява определяща за микросъдовите и метаболитните усложнения при захарен диабет. В по-малка степен тя е свързана и с макросъдовите заболявания. Сърдечно-съдовият риск се определя от инсулиновата резистентност и съпътстващите липидни (малки плътни LDL частици, нисък HDL, повишени липопротеинови остатъци, богати на триглицериди) и протромботични нарушения (повишени нива на инхибитора на плазминоген-активатора – PAI-1 и фибриноген), както и от класическите рискови фактори за атеросклероза – фамилна обремененост, тютюнопушене, хипертония, повишен LDL-холестерол.

Изглежда повишеният сърдечно-съдов риск предшества раз-

витието на явна хипергликемия, вероятно поради наличието на инсулинова резистентност. Stern и съпр. през 1996 г. и Haffner и D'Agostino през 1999 г. създават хипотезата за „миктакация часовник“ на усложненията, твърдейки, че часовникът за микросъдов риск започва да тик-така с началото на хипергликемията, докато по отношение на макросъдовия риск часовникът започва да тик-така от някакъв по-ранен момент, вероятно от развитието на инсулинова резистентност.

### Честота

По данни на Международната диабетна федерация през 2007 г. хората със захарен диабет в света са 246 милиона. В 85–95%, а в развитите страни и в по-висок процент от случаите, се касае за захарен диабет тип 2. С нарастване на честотата на затлъстяването, със застаряването на населението и с преминаването към така наречения „западен стил“ на живот, честотата на захарния диабет нараства, придобивайки мащабите на епидемия. Според прогнозите през 2025 година от захарен диабет ще страдат 380 милиона души по света.

### Заболеваемост и смъртност

Захарният диабет е една от водещите причини за заболеваемост и смъртност, поради неговата роля за развитието на очни, бъбречни, неврологични и сърдечно-съдови заболявания. Тези усложнения, особено сърдечно-съдовите, са главна причина за медицински разходи. Около 2/3 от хората с диабет умират от сърдечно заболяване или инсулт. Мъжете с диабет имат 2-кратно по-висок риск за исхемична болест на сърцето, а жените – 3-4 пъти по-висок риск.

Захарният диабет е водещата причина за слепота при хора в активна възраст, за развитие на хронична бъбречна недостатъч-

ност и за нетравматични ампутации на долни крайници.

### Расови особености

Честотата на захарен диабет тип 2 варира много сред различните расови и етнически групи. Изследванията показват по-голяма честота на ретинопатия и нефропатия сред черната раса.

### Пол

Захарен диабет тип 2 е с малко по-голяма честота сред възрастните жени в сравнение с мъжете.

### Възраст

Захарен диабет тип 2 традиционно се приема като заболяване, засягащо индивидите над 40-годишна възраст. Все повече случаи на захарен диабет се откриват в по-млада възраст, особено сред високо-рискните расови и етнически групи. В някои области случаите на захарен диабет тип 2 сред деца в предпубертетна възраст, тинейджъри и млади хора надхвърлят тези със захарен диабет тип 1.

### Клинична картина

Диагнозата захарен диабет се поставя лесно, когато пациентът има класическите признаци – полиурия, полидипсия, полифагия, загуба на тегло. Други симптоми, които могат да предполагат хипергликемия, са зрителни нарушения, парестезии по долните крайници, микотични инфекции на гениталиите, при мъжете – баланити. Повечето пациенти със захарен диабет тип 2 са безсимптомни в продължение на години. Асимптомното състояние не означава, че хипергликемията не уврежда организма.

Наличие на захарен диабет трябва да се подозира при хора със затлъстяване, с първостепенен родственик със захарен диабет тип 2, при членове на високо-рискни етнически групи, при жени, родили едър плод над 4 kg или жени с анамнеза за гестационен диабет, при пациенти с хипертония, с повишени триглицериди

>2,85 ммол/л или с понижен HDL-холестерол <0,9 ммол/л. Сред такива рискови групи е уместно провеждане на скрининг за захарен диабет. Синдромът на поликистозните яйчници е състояние на инсулинова резистентност и при такива жени също се препоръчва провеждане на скрининг за захарен диабет.

Все още няма изработени препоръки относно това дали да се провежда скрининг за предиабет сред лица с повишен риск за диабет. Терапевтичните мерки за всички лица с риск, независимо дали при тях е измерена кръвната захар, включват промяна в стила на живот, така че да се улесни редукцията на тегло и да се подобри състоянието на сърдечно-съдовата система.

### Физикален преглед

В началото на заболяването физикалното изследване не дава никакви отклонения. С напредване на заболяването могат да се наблюдават увреждания от страна на редица органи. Възможните находки от физикалния преглед са: затлъстяване (предимно висцерално); от страна на кожата – акантозис нигриканс, микотични инфекции; от неврологичния статус – намален или липсващ усет за допир, нарушена температурна чувствителност и проприоцепция, загуба на дълбоките сухожилни рефлекси.

### Лабораторни изследвания

В края на 1997 г. Американската диабетна асоциация прие нови критерии за диагноза на захарен диабет тип 2:

1. Класически симптоми на захарен диабет (полиурия, полидипсия, полифагия, загуба на тегло) и случайна плазмена глюкоза  $\geq 11,1$  ммол/л;

2. Плазмена глюкоза на гладно  $\geq 7,0$  ммол/л;

3. Плазмена глюкоза на втори час в хода на орален глюкозо-толерансен тест (ОГТТ)  $\geq 11,1$  ммол/л.

Кръвта за изследване на плазмената глюкоза се взема в

епруветка, съдържаща натриев флуорид, който моментално инхибира гликолизата в еритроцитите. Измерването на серумна глюкоза може да даде значително по-ниски стойности в сравнение с плазмената. Измерването на глюкоза в цяла капилярна кръв не се препоръчва за диагноза на захарния диабет. Посочените стойности на кръвната захар на гладно се базират на нивата на гликемията, при които се наблюдава ретинопатия – едно сравнително патогномонично за захарния диабет усложнение. Въпреки това, изследвания напоследък показват, че ретинопатия може да се наблюдава дори при предиабет. Измерването на кръвната захар на гладно не е така показателно за макросъдов риск, както стойностите на кръвната захар след обременяване с глюкоза.

През 2006 г. СЗО публикува последните си препоръки за диагноза на захарен диабет. Според тях се запазват настоящите критерии за диагноза на захарен диабет: плазмена глюкоза на гладно  $\geq 7,0$  ммол/л или плазмена глюкоза на 2 час при ОГТТ  $\geq 11,1$  ммол/л. Не се променя определението за нарушен глюкозен толеранс (НГТ): плазмена глюкоза на гладно  $< 7,0$  ммол/л и плазмена глюкоза на 2 час при ОГТТ  $\geq 7,8$  и  $< 11,1$  ммол/л. Препоръчва се долната граница за нарушена гликемия на гладно (НГГ) да остане 6,1 ммол/л и за тази категория да се приема плазмена глюкоза на гладно от 6,1 до 6,9 ммол/л и (ако е измерена) плазмена глюкоза на 2-я час при ОГТТ  $< 7,8$  ммол/л. СЗО препоръчва означаването на НГТ и НГТ с понятието интермедийна хипергликемия. Най-вероятно пациентите с НГТ са с по-висок риск за развитие на захарен диабет, но техният риск за макросъдово заболяване изглежда не е същия, като този на пациентите с НГТ, при които той е почти равен на този на пациентите с изявен захарен диабет тип 2.

Измерването на хемоглобин  $A_{1c}$  ( $HbA_{1c}$ ) няма приложение в диагнос-

тиката на захарен диабет тип 2, тъй като не е международно стандартизиран и не е чувствителен при по-леките отклонения в глюкозния толеранс. Също така хемоглобинопатиите дават отражение при измерването на  $HbA_{1c}$ . Това измерване обаче е стандартният критерий за проследяване на дългосрочния гликемичен контрол, като отразява гликемията през последните 3 месеца.

Скрининг за микроалбуминурия се препоръчва ежегодно при всички пациенти със захарен диабет тип 2. Измерването на отношението албумин:креатинин в сутрешна урина е практически лесно. Ако то е патологично,  $> 2,5$  за мъже и  $> 3,5$  за жени, трябва да се направи количествено измерване на албуминурията в нощна, 10-часова или 24-часова урина. Нормалната уринна екскреция на албумин е под 30 mg/24 h. Като микроалбуминурия се дефинира уринна екскреция между 30–300 mg/24 h (20–200 mcg/min). Поради големите различия между пациентите, наличието на микроалбуминурия трябва да се потвърди поне в 2 от 3 проби за период от 3–6 месеца. По-високи стойности могат да се уловят със стандартните тест-лентички за качествено определяне на белтък в урина и в такива случаи обичайно се касае за макропротеинурия.

За разлика от захарен диабет тип 1, при който микроалбуминурията е добър индикатор за ранно бъбречно засягане, при захарен диабет тип 2 микроалбуминурията е честа находка дори при откриването на диабета и е рисков фактор за макросъдово заболяване, особено за ИБС. При захарен диабет тип 2 микроалбуминурията е по-слаб предиктор за бъдещо бъбречно заболяване.

Измерването на концентрацията на инсулин или C-пептид се налага рядко при диагнозата на захарен диабет тип 2 или за разграничаването му от захарен диабет тип 1. В повечето случаи нивото на инсулин е високо в началните

етапи на заболяването и постепенно намалява с времето. Стимулираната инсулинова секреция е до известна степен запазена за по-дълъг период от време в еволюцията на захарен диабет тип 2. Липсата на инсулинов отговор при стимулиране на инсулиновата секреция показва отпадане на бета-клетъчната функция.

При захарен диабет тип 2 липсват антитела към инсулина, островните клетки или декарбоксилазата на глутаминовата киселина 65 (GAD65).

Ламентният аутоимунен диабет при възрастните (LADA) е форма на захарен диабет тип 1 с бавно начало, който се изявява при лица на средна възраст. Той може да бъде разграничен от захарен диабет тип 2 чрез изследване на GAD65 антитела. Такива пациенти могат да покажат добър отговор към инсулинови секретagogи за кратък период от време (месеци).

Фокусирането единствено върху кръвната захар не е достатъчно, тъй като захарният диабет е мултисистемно заболяване. В цялостната оценка на пациента със захарен диабет тип 2 е необходимо да влизат: на всеки три месеца –  $HbA_{1c}$ ; ежегодно – липиден профил, серумен креатинин и микроалбуминурия; ежегодно – ЕКГ. При пациентите с отклонения е необходим по-чест контрол за определяне на терапията. Специфичен лабораторен контрол е нужен при приложение на някои медикаменти – при метформин – проследяване на серумния креатинин, при глитазони – изследване на чернодробните ензими.

## Цели на лечението

Целите при лечението на пациентите със захарен диабет тип 2 включват:

- елиминиране на симптомите;
- намаляване на макросъдовия риск чрез контрол на гликемията и артериалното налягане;
- намаляване на макросъдовия риск чрез контрол на липид-

ните показатели и артериалното налягане, преустановяване на тютюнопушенето, включване на лечение с аспирин;

- намаляване на цялостния кардио-метаболически риск чрез контрол на гликемията.

За постигането им е необходимо подходящо определяне на целите на лечението, редовни изследвания с оглед наличие на усложнения, промени в хранителния режим и двигателната активност, медикаментозно лечение, адекватен самоконтрол на кръвната захар и лабораторни изследвания. Фокусирането само върху кръвната захар не може да осигури адекватно лечение на пациентите със захарен диабет тип 2. Лечението включва множество цели (гликемия, липиди, кръвно налягане и др.).

Проучването UKPDS представява крайъгълен камък по отношение на грижите за пациентите със захарен диабет тип 2. То потвърждава важността на гликемичния контрол за намаляването на риска от микросъдови усложнения. Най-значимите изводи от проучването са:

- Микросъдовите усложнения, най-вече необходимостта от лазерна фотokoагулация на ретиналните лезии, намаляват с 25% при средно ниво на  $HbA_{1c}$  7% в сравнение с ниво 7,9%.

- Между гликемията и микросъдовите усложнения съществува линейна зависимост, като снижението на риска е с 35% за всяко понижение на  $HbA_{1c}$  с 1%. Не съществува граница на гликемията, под която да изчезва рискът за микросъдови усложнения.

- Гликемичният контрол има минимален ефект върху риска от макросъдово заболяване.

- По-високият макросъдов риск е свързан с традиционните рискови фактори, като дислипидемия и хипертония.

- Лечението със сулфонилуреини препарати и инсулин не повишава макросъдовия риск.

- Метформин намалява макросъдовия риск при пациенти със затлъстяване.

- Структурният контрол на артериалното налягане намалява микро- и макросъдовите инциденти.

- Бета-блокери и АСЕ-инхибиторите показват еднаква ефективност по отношение намаляване на макросъдовия риск при диабет тип 2.

### Цели на гликемичния контрол и тяхното постигане

И DCCT, и UKPDS предоставят достатъчно доказателства, че гликемичният контрол е от първостепенна важност за намаляването на микросъдовите усложнения. Прицелната стойност за  $HbA_{1c}$  според препоръките на Международната диабетна федерация е под 6,5%, освен в случаите, в които рискът надвишава ползата. Някои организации, като Американската диабетна асоциация, препоръчват прицелна стойност на  $HbA_{1c}$  под 7,0%.

Целта на лечението трябва да бъде най-ниската стойност на  $HbA_{1c}$ , която не е свързана с неоправдан риск за пациента. Лимитиращ фактор почти винаги е рискът от хипогликемия. Случаите, в които рискът от интензивен контрол на кръвната захар има неблагоприятно отношение полза/риск, са напреднала възраст, значимо съпътстващо заболяване и напреднали усложнения.

Решенията за терапевтичното поведение по отношение на гликемичния контрол се вземат на базата на измерването на  $HbA_{1c}$  през интервал от три месеца.

### Самоконтрол на кръвната захар

Ежедневният самоконтрол на кръвната захар е важен за пациентите на лечение с инсулин и инсулинови секретагози с оглед регистриране и превенция на хипогликемиите и оптимизиране на терапевтичния режим. Оптималната честота на самоконтрола на кръвната захар за пациентите със захарен диабет тип 2 не е уточнена, но тя трябва да бъде достатъчна за постигане на прицелните нива на кръвната захар.

### Интеркурентни заболявания

Пациентите с интеркурентни заболявания са по-резистентни към действието на инсулина поради преваляващия ефект на контраинсуларните хормони. Поради това, независимо от намаления хранителен прием, гликемичният контрол може да се влоши. Възможно е по време на вметнати заболявания пациентите на перорална терапия да преминават временно на инсулинолечение с цел постигане на адекватен гликемичен контрол.

Проучването DIGAMI (Diabetes and Insulin Glucose Infusions in Acute Myocardial Infarction) показва по-добри резултати при пациенти със захарен диабет тип 2 и остър миокарден инфаркт, които са били на постоянна интравенозна инфузия на инсулин по време на острия фаза и са поддържали стойности на кръвната захар приблизително 5,5–8,3 ммол/л. Тези резултати обаче не се потвърдиха в проучването DIGAMI-2.

Благоприятният ефект на инсулиновата терапия в случаите на миокардна исхемия може да се дължи на намалението на нивото на свободните мастни киселини.

При пациенти, лекувани с метформин, по време на всяко заболяване, водещо до дехидратация или хипоперфузия, приложението на медикамента трябва временно да се преустанови поради възможен повишен риск от лактатна ацидоза.

### Хирургични интервенции

При пациенти с хирургични заболявания може да се наблюдава влошаване на гликемичния контрол по причини, подобни на тези при интеркурентни заболявания. Пациентите на перорална терапия могат временно да се нуждаят от инсулинолечение за поддържане на гликемията в рамките на 5,5–10 ммол/л. Интензивното следене на нивото на глюкозата, т.е. поддържането ѝ под 6,1 ммол/л при пациентите на апаратна вентилация в отделенията за интензивни грижи, подобрява преживяемостта и намалява усложненията.

При пациенти, при които се налага по-продължителен период, през който да не се приема храна през устата, както и при големи операции, като аорто-коронарен байпас или коремни интервенции, се предпочита постоянна интравенозна инфузия на инсулин. Метформин трябва да се преустановява при всяка голяма операция, докато пациентът не е напълно хемодинамично стабилен и докато не се установи нормална бъбречна функция.

## Бременност

Наблюдава се нарастване на честотата на захарен диабет тип 2 сред жените в репродуктивна възраст. В такива случаи е необходимо бременността да бъде планирана. Инсулинът е единствената допустима фармакологична терапия по време на бременност при жени с установен захарен диабет. При жени със синдром на поликистозни яйчници, при които настъпи овулация и бременност на фона на лечение с инсулинови очувствители, при установяване на бременност е задължително преминаването на инсулин.

## Хипертония

Ролята на хипертонията за нарастване на микро- и макросъдовия риск при пациенти със захарен диабет бе потвърдена в проучванията UKPDS и HOT (Hypertension Optimization Treatment). Международните препоръки са за прицелни стойности за кръвното налягане под 130/80 mmHg. При пациенти с протеинурия над 1 g/24 h и при пациенти с бъбречна недостатъчност се препоръчва по-агресивен терапевтичен подход с прицелни стойности под 125/75 mmHg.

## Дислипидемия

Дислипидемията е по-често срещана при пациентите със захарен диабет тип 2, като характерните отклонения включват високи триглицериди и нисък HDL-холестерол. Данните от проучванията със статини по-

казват, че е възможна вторична профилактика и намаляване на съдовите инциденти при пациенти със захарен диабет, установена исхемична болест и повишен LDL-холестерол. Фибратите могат да намалят коронарните инциденти при пациенти с изолатирано понижено на HDL-холестерол. Проучванията относно възможностите за първична профилактика със статини също показват намаление на коронарните инциденти. Установено е, че и терапията, насочена в по-голяма степен към намаление на триглицеридите и повишение на HDL-холестерола (фибрати), също е ефективна като първична профилактика на сърдечно-съдовите заболявания. Международните препоръки за контрол на нивото на LDL-холестерола са:

- При пациенти над 40-годишна възраст с общ холестерол над 3,5 ммол/л и без изявено сърдечно-съдово заболяване – терапия със статин с цел редукция на LDL-холестерола с 30–40%, независимо от изходното ниво, и постигане на прицелна стойност за LDL-холестерол под 2,6 ммол/л;
- Тази терапия се препоръчва и за индивиди в по-млада възраст с придружаващи рискови фактори или по-голяма давност на заболяването;
- При пациенти със захарен диабет и изявено сърдечно-съдово заболяване рискът от бъдещи инциденти е много висок, поради което е необходима терапия със статин. При тези високо-рискови пациенти се препоръчва по-ниска прицелна стойност за LDL-холестерол – под 1,8 ммол/л.

## Хранителен режим

За повечето пациенти най-добрата диета е обичайното им хранене. Пациентите със захарен диабет тип 2 трябва да спазват определен хранителен режим – да приемат храна често, в неголеми количества и да избягват прехранването, както и храненето само веднъж дневно. От първостепенна важност е ограни-

чаването на калорийния внос. На втори план биха могли да се съобразят индивидуалните предпочитания на пациента. Уместна е умерената рестрикция на наситените мазнини и простите захари. Храненето трябва да бъде съобразено също така с финансовите възможности и културните особености на средата на пациента. В хранителния режим трябва да преобладават въглехидратите, при ограничение на мазнините и белтъците.

## Физическа активност

Физическата активност е от голяма полза при болшинството от пациентите със захарен диабет тип 2. Мускулната работа в аеробни условия повишава инсулиновата чувствителност и отчетливо подобрява гликемичния контрол при повечето пациенти. Пациентът следва да избере такъв вид физическа активност, който той е склонен да продължи. За повечето пациенти най-приемлив вариант от гледна точка на време и разходи е ходенето пеша. Пациент, който е водил заседнал начин на живот, трябва да започне физическа активност постепенно. При пациенти в напреднала възраст, с дългогодишна давност на заболяването, с множество рискови фактори, както и при пациенти с установени атеросклеротични промени, преди да се премине към определен режим на физическа активност е необходимо да се направи оценка на състоянието на сърдечно-съдовата система.

## Медикаментозна терапия

През последните години фармакологичната терапия на захарния диабет претърпя значителни промени. Нови медикаменти, както и нови класове лекарствени средства позволяват постигането на контрол на кръвната захар, който преди това е бил извън възможностите на терапията. Традиционно хранителният режим е крайъгълния камък в лечението на диабета. Редукцията на телно

има значителен ефект за контрол на гликемията при пациенти с малка давност на захарния диабет и е по-неефективна при пациенти със значително изчерпана инсулинова секреция.

Съществуват различни групи медикаменти, с които се постига ефективно лечение на захарния диабет.

**Сулфонилурейните препарати** (СУП) са утвърдени във времето инсулинови секретagoзи (перорални хипогликемизиращи средства) и вероятно притежават най-висока ефективност по отношение повлияване на хипергликемията от всички перорални средства. Основното им нежелано странично действие е хипогликемията, особено при пациенти в напреднала възраст. Също така терапията със СУП е свързана с известно наддаване на тегло. Подозрението, че терапията със СУП повишава смъртността от сърдечно-съдови заболявания, не се потвърди от данните на UKPDS.

**Меглитинидите** са инсулинови секретagoзи с много по-кратко действие в сравнение със сулфонилурейните препарати. Те се прилагат перорално и стимулират по-физиологично инсулиновата секреция при по-нисък риск от хипогликемия. Ефективността им по отношение повлияване на гликемията в известна степен отстъпва на тази на СУП.

**Бигванидите** са отдавна познати на практиката препарати, които понижават чернодробната глюкозна продукция и имат по-малък ефект върху периферната глюкозна утилизация (антихипергликемично действие и чернодробни инсулинови чувствители). За осъществяване на действието им е необходимо наличие на инсулин. През 70-те години фенформин е изтеглен от пазара поради риск от лактатна ацидоза и свързаната с нея смъртност. През последните години успешно в практиката се прилага метформин. Метформин е единственото перорално средство, което допринася за известна редукция на тегло. В проучване

по UKPDS метформин е доказал, че успешно повлиява крайните цели, свързани с макросъдовите усложнения при пациенти с диабет и затлъстяване. Резултатите от съвместното му приложение със СУП при нееднородна популация са противоречиви, но като цяло този медикамент намалява макросъдовия риск.

**Алфа-глюкозидазните инхибитори** забавят абсорбцията на въглехидратите в червата. Употребата им се ограничава значително от свързаните с тях гастроинтестинални странични ефекти, като флатуленция. За избягване на страничните ефекти е необходимо бавно титриране на дозата. Ефектът им върху гликемичния контрол е умерен и е насочен предимно към постпрандиалните покачвания на кръвната захар.

**Тиазолидиндионите** (глитазони) са сравнително нов клас медикаменти, които намаляват периферната инсулинова резистентност (т.е. повишават чувствителността на мускулите и мастните клетки към действието на инсулина) и в по-малка степен повлияват чернодробната инсулинова резистентност. Те активират рецептора, активиран от пероксизомния-пролифератор гама (PPAR gamma), който представлява нуклеарен транскрипционен фактор с важна роля в диференциацията и метаболизма на клетките на мастната тъкан. Главното им действие е именно преразпределението на мастната тъкан. Този клас медикаменти може би притежава ефекти, свързани със съхраняване на бета-клетката. Ефективността им по отношение на гликемичния контрол е умерена и заема междинно място между тази на СУП и алфа-глюкозидазните инхибитори. Глитазоните са и най-скъпоструващите перорални медикаменти.

За осъществяване на своето действие, глитазоните изискват наличие на инсулин. Като цяло те понижават нивото на триглицеридите, повишават HDL-холестерола и също така повишават LDL-холестерола, но вероятно за

сметка на големите LDL-частици, които са по-малко атерогенни. Глитазоните имат редица благоприятни ефекти, свързани с възпалението и съдовата стена, но страничните ефекти, свързани с наддаване на тегло и оточност, особено при комбинирането им с инсулин и инсулинови секретagoзи, създават значителен проблем. Тези ефекти могат да предизвикат или да задълбочат съществуваща застойна сърдечна недостатъчност при пациенти с компрометирана левокамерна функция и рядко при пациенти с нормална функция на лявата камера. Възможен страничен ефект на глитазоните, станал известен наскоро, е макулният едем.

На 21 май 2007 г. на базата на публикуван метаанализ, Агенцията по храните и лекарствата на САЩ (FDA) издаде предупреждение към пациентите и здравните специалисти за повишен риск от миокарден инфаркт и сърдечно-съдова смъртност при приложение на розиглитазон. На 14 ноември 2007 г. (FDA) наложи най-силната възможна мярка – „*black box warning*“, в кратката характеристика на медикамента, за възможен повишен риск от миокарден инфаркт. С оглед на неубедителните данни от метаанализа, FDA също така наложи на компанията-производител провеждането на дългосрочно проучване за оценка на потенциалния сърдечно-съдов риск при приложението на розиглитазон.

Най-новата група перорални хипогликемизиращи средства са **инхибиторите на дипептидил пептидаза 4** (DPP-4) ситаглиптин и вилдаглиптин. DPP-4 разгражда множество биологично активни пептиди, сред които са ендогенните инкретини глюкагоноподобен пептид 1 (GLP-1) и глюकोзо-зависимият инсулинотропен пептид (GIP). DPP-4 инхибиторите могат да бъдат използвани в комбинация с метформин и тиазолидиндиони. Прилагат се еднократно дневно и са неутрални по отношение на теглото.

С течение на времето при много от пациентите със захарен диабет тип 2 значително се редуцира ендогенната инсулинова секреция и единствената терапия, която може да коригира това нарушение, е лечението с инсулин.

## Инсулин

Инсулинът е най-старият и с най-голям клиничен опит от настоящем използваните медикаменти. Той е най-ефективното средство за понижаване на гликемията в сравнение с всички останали медикаменти. Когато се прилага в адекватна доза, инсулинът може да понижи  $HbA_{1c}$  до или близо до терапевтичната цел, независимо от изходното му ниво. Инсулинът, за разлика от другите глюкозо-понижаващи медикаменти, няма максимална доза, над която не се очаква терапевтичен ефект. В сравнение със захарен диабет тип 1, при захарен диабет тип 2 са необходими относително високи инсулинови дози (в редица случаи над  $1E/kg$ ) за преодоляване на инсулиновата резистентност и понижаване на  $HbA_{1c}$  до прицелното ниво. Независимо че първоначалното инсулиново лечение е насочено към повишаване на базалното инсулиново ниво с интермедиерни инсулини/дългодействащи инсулинови аналози, често за контрол на прандиалната хипергликемия се налага и използването на бързодействащи инсулинови препарати/инсулинови аналози. Инсулиновата терапия има благоприятен ефект върху нивата на триглицеридите и HDL-холестерола, но също така е свързана и с известно наддаване на тегло. Подобно на СУП, повишаването на телесното тегло вероятно има неблагоприятен ефект по отношение на сърдечно-съдовия риск. Лечението с инсулин също така е свързано и с риск от хипогликемия, макар и в по-малка степен, отколкото при захарен диабет тип 1. Рискът от хипогликемия е по-нисък при приложението на инсулинови аналози в сравнение с конвенционалните инсулинови препарати.

През януари 2006 г. FDA одобри първия **инхалаторен инсулин** Exubera, който представлява бързодействащ прандиален инсулин. Неговото приложение, освен че избягва инжекциите с инсулин, не води до по-добър гликемичен контрол в сравнение с конвенционалните инсулини, които се аплицират инжекционно, свързано е с използването на устройство, изисква известно умение за набиране на точната доза и проследяване на белодробната функция поради възможни странични ефекти. На 18 октомври 2007 г. Pfizer Inc оповести, че спира производството на Exubera, като решението не е свързано с безопасността на медикамента, а е продиктувано от икономически съображения, поради прекалено малкия брой пациенти, прилагащи инхалаторен инсулин. Тази съдба сполетя и няколко други разработени инхалаторни инсулина.

## Консенсус алгоритъм за лечение на захарен диабет тип 2

През август 2006 г. Американската диабетна асоциация и Европейската асоциация за изучаване на диабета публикуваха консенсус за терапевтичното поведение при захарен диабет тип 2. Консенсусът включва алгоритъм за започване и адаптиране на терапията, състоящ се от три стъпки:

**Стъпка 1** – промяна в стила на живот и метформин

**Стъпка 2** – добавяне на медикамент – СУП, тиазолидинион или инсулин, ако 2–3 месеца след започване на стъпка 1 не се постигнат или не могат да се поддържат целите на гликемичния контрол. Изборът на медикамент зависи от нивото на  $HbA_{1c}$ . При пациенти с  $HbA_{1c}$  над 8,5% следва да се изберат препарати с по-изразено хипогликемизиращо действие или да се започне лечение с инсулин.

**Стъпка 3** – допълнително адаптиране на терапията. Ако с промяна в стила на живот, метформин и втори препарат не се

постигнат прицелните нива на гликемията, следващата стъпка е започване или интензифициране на лечението с инсулин.

Целта на алгоритъма е постигане и поддържане на гликемични нива, най-близки до физиологичните, както и възможно най-бърза промяна в терапията, доколкото позволява титрирането на медикамента. Според консенсуса стойност на  $HbA_{1c}$  над 7% е сигнал за започване или промяна в терапията, като в общия случай се цели понижаването му под 7%. Прицелните стойности за гликемията на гладно и препрандиално са между 4,0 и 7,0 ммол/л. Ако тези нива не могат да се постигнат или стойността на  $HbA_{1c}$  е над желаната, следва да се контролират и постпрандиалните нива на гликемията. Те се измерват обичайно 120 минути след хранене и следва да бъдат под 7,8 ммол/л, за да може да се постигне желаното ниво на  $HbA_{1c}$ . Прицелните нива на гликемията и изборът на медикаменти, с които да се постигнат, трябва да бъдат индивидуални за всеки пациент, така че да се постигне баланс между хипогликемизиращата ефективност на медикамента и очакваните дългосрочни ползи от една страна, и от друга – безопасността, страничните ефекти, носимостта, цената и извънгликемичните ефекти на медикамента. В алгоритъма не са включени алфа-глюкозидазните инхибитори, глинидите, прамлинтина, екзенатид и DPP-4 инхибиторите поради тяхната по-ниска ефективност като глюкозопонижаващи средства, ограничен клиничен опит и относително висока цена. Все пак те могат да бъдат подходящ избор при определени пациенти. Алгоритъмът поставя акцент върху:

- постигането и поддържането на прицелните нива на гликемията
- начална терапия, включваща промяна в стила на живот и едновременно с това метформин
- бързо добавяне на нови медикаменти или преминаването към

друг режим, ако не могат да се постигнат или поддържат прицелните нива на гликемията

- ранно започване на инсулинолечение.

## Болнично лечение

Най-често хоспитализация е необходима при пациенти с декомпенсиран захарен диабет – с екстремна хипергликемия, с диабетна кетоацидоза (обикновено при пациенти със захарен диабет тип 2 и интеркурентно заболяване, най-често инфекция).

За корекция на метаболитната декомпенсацията са задължителни вливането на интравенозни разтвори, възстановяването на електролитния баланс, приложението на инсулин интравенозно и лечението на всяко съпътстващо заболяване

При пациенти с екстремна хипергликемия дефицитът на свободна вода е от порядъка на няколко литра и изисква масивно приложение на течности. Серумният осмоларитет не бива да се понижава прекалено бързо. Следва да се започне с умерени дози инсулин – около 2–6 Е за час, тъй като рехидратацията може да доведе до драстично понижаване на кръвната захар. Впоследствие, ако е необходимо, могат да се приложат по-високи дози инсулин.

## Профилактика

Проучването DPP (Diabetes Prevention Program) показва, че умерената промяна в стила на живот (устойчива редуция на телесното тегло с 4–5% за три години) намалява риска от развитие на диабет при високорискови пациенти с 58%. Метформин, приложен в дневна доза 1700 мг, е наполовина ефективен – снижава риска с 31%.

Тиазолидиндионът троглитазон, който първоначално е използван в проучването, през 1999 г. е изтеглен от пазара, след като един от участниците развива чернодробна недостатъчност и умира. Анализът на наличната информация от DPP показва, че

този медикамент е ефективен по отношение на превенцията на диабета. Това се наблюдава и в проучването TRIPOD (Troglitazone in Prevention of Diabetes) при жени с анамнеза за гестационен диабет.

В проучването STOP-NIDDM (Study to Prevent Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus) акарбоза показва намаление на заболяемостта от диабет с 25% при лица с висок риск.

Публикуваните данни от проучването DREAM (Diabetes Reduction Assessment with Ramipril and Rosiglitazone Medication) сочат, че приложението на розиглитазон в дневна доза 8 мг намалява заболяемостта от диабет при лица с нарушена гликемия на гладно и/или нарушен глюкозен толеранс. В края на това проспективно мултицентрово проучване общият резултат от случаите на диабет е 11.6% за групата с розиглитазон спрямо 26% в тази с плацебо.

## Усложнения

*Изследвания за наличие на усложнения на захарния диабет*

Според международните препоръки е необходимо провеждане на изследвания с оглед наличие на усложнения на захарния диабет още с поставянето на диагнозата. Впоследствие ежегодно следва да се провежда преглед при офталмолог при разширени зеници и изследване за микроалбуминурия, а при всяко посещение при лекаря трябва да се прави преглед на краката.

*Ишемична болест на сърцето (ИБС)*

Рискът от ИБС при пациенти със захарен диабет е 2–4 пъти по-висок спрямо този при пациенти без диабет. Традиционните рискови фактори остават в сила и вероятно контролът им е от голямо значение за намаляването на неблагоприятните събития в сравнение с гликемичния контрол. От изключително значение за намаляване на сърдечно-съдовия риск са контролът на хипертонията, терапията с аспирин и понижението на LDL-холестерола.

*Ретинопатия*

Пациентите с установена ретинопатия следва да бъдат проследявани от офталмолог на всеки 6–12 месеца или по-често, ако е необходимо.

Началните промени при ретинопатия могат да претърпят обратен ход с подобряване на гликемичния контрол. Промените при авансирала ретинопатия са необратими. От първостепенно значение за тези пациенти е контролът на хипертонията.

Лазерната фотокоегулация значително подобри възможностите на офталмолозите за съхранение на зрението на пациентите с диабет и пролиферативна ретинопатия и оток на макулата.

*Невропатия*

Най-честото усложнение на захарния диабет е диабетната полиневропатия. Пациентите имат парестезии, чувство за парене или болки, като по-често се засягат стъпалата в сравнение с ръцете.

Подобриенето на гликемичния контрол на ранен етап може да облекчи някои от симптомите, макар че понякога с понижението на кръвната захар симптоматиката се задълбочава. Препоръчва се провеждане на патогенетична терапия с алфа-липоева киселина и мастноразтворим бенфотиамин. По-късно терапията до голяма степен е симптоматична – трициклически антидепресанти, гулоксетин, антиконвулсанти (фенитоин, габапентин, карбамазепин), локално приложение на капсаицин, както и различни противоболкови средства като НСПВС.

За предпазването на стъпалата е важно редовно да бъдат мазани с хидратиращи средства (но не и между пръстите) и да се носят подходящи обувки и чорапи. Обувките трябва да са удобни и по мярка. Задължително е краката да се оглеждат всеки ден след къпане. При пациенти с напреднала невропатия температурата на водата трябва да се проверява от някой близък или с термо-



метър. Кисненето на краката във вода може да бъде вредно и като цяло не се препоръчва.

Прегледът на краката при всяко посещение при лекаря също е от голямо значение. Наличието на симптоми от страна на краката обикновено говори за заболяване. Скрининг може да се направи с изследването с монофилament 10 г. Лезиите в начален стадий обикновено могат да се третират локално (отстраняване или частично премахване на калуса и дебридман на повърхностните язви), за да се избегне тяхното прогресиране, което може да доведе до ампутация. По-големите лезии изискват вниманието на специалисти. Незатварящите се язви обикновено са невропатни и съдово-обусловени. Реваскуларизацията, локалната обработка и приложението на антибиотици са от съществено значение в лечението на авансиралите лезии. Все още се обсъжда въпросът за хипербарната оксигенация и приложението на тромбоцитен растежен фактор.

Гастропарезата е по-рядък проблем при пациентите със захарен диабет тип 2. От полза могат да бъдат подобряването на гликемичния контрол, преустановяването на приема на медикаменти, които забавят стомашния мотилитет, както и приложението на метоклопрамид (за предпочитане интермитентно за срок от няколко дни).

Наличието на автономна невропатия може да се изяви с ортостатична хипотония. При такива пациенти може да се наложи приложението на адренергични агонисти и средства, увеличаващи плазменния обем.

При засягане на пикочния мехур може да се прилагат холинергични средства.

Еректилната дисфункция често се обуславя от невропатни и съдови причини. Трябва да се изключи хормонален дефицит. Намалената тестикуларна чувствителност за болка и отслабените

кремастерни рефлексии предполагат невропатно засягане. Силденафил и подобните му средства са ефективни при около половината от пациентите със захарен диабет и еректилна дисфункция.

### Нефропатия

Захарният диабет, и в частност захарен диабет тип 2, е водеща причина за увреждане на бъбреците и бъбречна недостатъчност.

С най-голямо значение за превенцията на нефропатията са гликемичният контрол и контролът на кръвното налягане. Контролът на кръвното налягане е най-важен за забавяне на прогресията на вече установена нефропатия. Лекарства на първи избор са инхибиторите на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (клиничните проучвания дават предимство на ACE-инхибиторите при захарен диабет тип 1 и на ангиотензин-рецепторните блокери – АРБ при захарен диабет тип 2). Поради обемната експанзия често се налага приложение и на диуретици. При спадане на креатининовия клирънс под 30 ml/min се налага приложение на бримкови диуретици. Препоръките за прицелните стойности на артериалното налягане при пациенти с протеинурия над 1 g/24 h са под 125/75 mmHg, като често тази цел е трудно постижима.

### Периферна съдова болест

При пациенти със захарен диабет тип 2 са чести клаудикации интермитентни и незарастващите язви на стъпалото. Важни стра-

тегии в лечението на клаудикацията са преустановяването на тютюнопушенето, корекцията на липидните нарушения и антиагрегантната терапия. При определени пациенти дава резултат приложението на пентоксифилин, при други от изключителна важност е реваскуларизацията.

### Прогноза

Сърдечно-съдовите заболявания са основната причина за смъртност при пациенти със захарен диабет тип 2. Последните изследвания показват, че мултифакторният подход (контрол на гликемия, хранителен режим, физическа активност, липиди, хипертония, преустановяване на тютюнопушенето) в много по-голяма степен е в състояние да намали тежестта на микро- и макросъдовите усложнения.

### Обучение

Вече не се приема за достатъчно обучението на пациентите с диабет да включва само кратки инструкции и няколко брошури и да се очаква те да се справят адекватно. Удачна аналогия със спорта е да си предствим пациента като играч на терена, а лекарят, обучаващите, медицинските сестри, диетологът и другите здравни специалисти като зрители отстрани, които му дават напътствия и го окуражават. Да се смята, че обучението на пациента със захарен диабет е ограничено до 1–2 посещения е подвешаващо, то е непрекъснат процес и задача за цял живот.

### Литература

1. Adler AI, Turner RC. The diabetes prevention program. *Diabetes Care* 1999; 22(4): 543–5.
2. American Diabetes Association. Implications of the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 2000; 23 Suppl 1: S24–6.
3. American Diabetes Association. Implications of the United Kingdom Prospective Diabetes Study. *Diabetes Care* 2000; 23 Suppl 1: S27–31.
4. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2008. *Diabetes Care* 2008; 31 Suppl 1: S12–54.
5. DeFronzo RA. Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1999; 131(4): 281–303.
6. Ligaray KP, Isley WL. Diabetes Mellitus type 2. *eMedicine*, 2008.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.