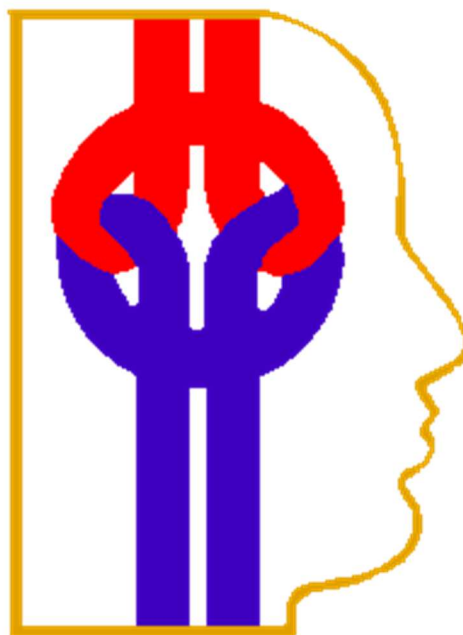


ПРЕПОРЪКИ ЗА ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА ЗАХАРЕН ДИАБЕТ

БЪЛГАРСКО ДРУЖЕСТВО ПО ЕНДОКРИНОЛОГИЯ



СОФИЯ, 2024

Целта на Препоръките за добра клинична практика при захарен диабет е да се изработи документ, адресиран към лекари, пациенти, изследователи, здравни фондове и други заинтересовани лица и институции, съдържащ препоръки за:

- подобрене на грижите за хората със захарен диабет;
- ранна диагноза и профилактика на захарния диабет;
- унифициране и подобрене на диагностиката;
- внасяне на точни правила при контролиране на различните форми на заболяването;
- изработване на стратегия за комплексен холистичен терапевтичен подход, съобразен с типа на захарния диабет, възрастта на пациента, стила на живот, съществуващите усложнения и съпътстващи заболявания;
- определяне на минимум от изисквания за осигуряване на медицински грижи за хората със захарен диабет;

I. ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Захарният диабет е метаболитно заболяване, характеризиращо се с хипергликемия, която е резултат от нарушение в инсулиновата секреция, в инсулиновото действие или в двете заедно (Alberti K.G.M.M, 1998). Това заболяване е хронично и се нуждае от непрекъснати медицински грижи и мотивирано участие на добре обучен пациент, за да се превантират остри усложнения и да се намали рискът от дългосрочни усложнения.

II. ЕПИДЕМИОЛОГИЯ

Захарният диабет е социално значимо заболяване поради широкото си разпространение. Признат е за един от най-значимите здравни проблеми в световен мащаб. По данни на Международната Диабетна Федерация (International Diabetes Federation, IDF) през 2021 г. заболяването засяга 537 милиона души по света или 10.5% от населението на възраст между 20 и 79 години, и прогнозите са броят им да достигне 643 милиона души през 2030 г. и 783 милиона през 2045 г. Около 90 % от пациентите страдат от захарен диабет тип 2, като техният брой нараства драматично в световен мащаб. Заболяването е налице както във високоразвитите, така и в развиващите се страни, като около 80% от хората със захарен диабет живеят в страни с ниски и средни доходи. Налице е пандемия от захарен диабет. Причините за това са утвърждаването на западен стил на живот, нарастването на броя и застаряването на населението, урбанизацията и свързаната с нея промяна в режима на хранене, намалената физическа активност, затлъстяването.

Захарният диабет е глобален проблем, който засяга и нашата страна. Понастоящем в България има около 770-800 000 души със захарен диабет или 16.5% от населението на възраст 20-79 години (8.2% диагностициран и 8.3% недиagnostициран). Захарен диабет се среща два пъти по често при мъжете (21.2%) в сравнение с жените (10.4%), $p < 0.001$.

По данни на Международната Диабетна Федерация (2021) в света 240 милиона души живеят с недиагностициран диабет, т.е. почти половината от всички възрастни с диабет не знаят за своето заболяване.

Проведеният през 2024 г. скрининг показва честота на нарушен глюкозен толеранс (НГТ) в българската популация 8.2% – 8.5% при жени и 7.9% при мъже. С напредване на възрастта честотата на НГТ нараства, съответно 4.1% при възраст 20-44 г., 7.1% при възраст 44-59 г. и 13.9% при възраст 60-79 г.

Нарушена гликемия на гладно (НГГ) е налице при 12.4% от българската популация – 12.1% при жени и 12.7% при мъже. С напредване на възрастта честотата на НГГ нараства до 6.1% при възраст 20-44 г., 15.3% при възраст 44-59 г. и 16.7% при възраст 60-79 г.

По данни на Международната Диабетна Федерация (2019) едно от всеки шест живи раждания има някаква форма на хипергликемия (16.8%) по време на бременността, като гестационният диабет засяга около 12.8% от бременните жени в света.

Захарният диабет е водеща причина за смърт в повечето развити страни. Повишеният брой на пациентите със захарен диабет тип 2 утежнява работата на системата за осигуряване на здравното обслужване, поради ограничените ѝ финансови ресурси. Ето защо, захарен диабет тип 2 заедно с неговите усложнения – нарушено зрение, бъбречни увреждания, заболявания на големите кръвоносни съдове, невропатия, както и придружаващите го заболявания - артериална хипертония, дислипидемия и затлъстяване, представляват сериозен хуманен, медицински, социален и икономически проблем.

Основен проблем при хората със захарен диабет са развиващите се късни усложнения на болестта, които могат да доведат до сериозни последици – слепота, хронична бъбречна недостатъчност и необходимост от хемодиализа, ампутации на крайници, съдови усложнения – ИБС, миокарден инфаркт, мозъчно-съдова болест, инсулт. Тези усложнения водят до тежки последствия както за пациента и семейството му, така и за цялото общество. Хората със захарен диабет са застрашени около 15 пъти повече от слепота, от развитие на хронична бъбречна недостатъчност и ампутация на долен крайник в сравнение с тези без захарен диабет, а инфарктът на миокарда е около 3 пъти по-чест сред тях, отколкото сред хората без диабет. Ето защо, захарният диабет, и особено захарен диабет тип 2, се разглежда като независим високостепенен сърдечно-съдов рисков фактор. От друга страна, захарен диабет тип 2 е част от т.нар. метаболитен синдром, характеризиращ се със съчетание на рискови фактори за сърдечно-съдова смъртност (артериална хипертония, дислипидемия, дисгликемия, абдоминално затлъстяване и други).

Захарният диабет е хронично заболяване, което изисква големи разходи за системен контрол, съвременно лечение (перорално, инжекционно неинсулиново, инсулиново, комбинирано) и за настъпилите късни усложнения. Разходите за лечение на захарния диабет и усложненията му са значителни за всички страни в света. Установено е, че здравното обслужване на хората със захарен диабет струва поне 2.5 пъти повече от това на хората без диабет на същата възраст. Понастоящем захарният диабет заема трето място по разходи сред всички останали заболявания след злокачествените и сърдечно-съдовите.

III. КЛАСИФИКАЦИЯ

Захарен диабет тип 1 – резултат на бета-клетъчна деструкция, обичайно водеща до абсолютен инсулинов дефицит;

Захарен диабет тип 2 – резултат на прогресиращ инсулинов секреторен дефект на фона на инсулинова резистентност;

Други специфични типове диабет – дължащи се на други причини - генетичен дефект в бета-клетъчната функция, генетичен дефект в инсулиновото действие, заболявания на екзокринния панкреас, влияние на лекарства или други химически съединения, други заболявания;

Гестационен захарен диабет (ГЗД) – диагностициран по време на бременност

IV. ДИАГНОЗА

Има четири начина за поставяне на диагноза захарен диабет:

1. При наличие на клинични признаци, характерни за заболяването (полиурия, полидипсия, необяснимо намаление на телесно тегло) и случайна плазмена глюкоза ≥ 11.1 mmol/l, т.е. от проба, взета по всяко време на денонощието без оглед на ~~времето~~ периода от последното хранене;
2. При плазмена глюкоза ≥ 7.0 mmol/l на гладно, т.е. при ~~да~~ е спазен интервал от поне 8 часа от последния прием на храна;
3. При плазмена глюкоза ≥ 11.1 mmol/l на 2^{ри} час в хода на орален глюкозотолерансен тест (ОГТТ), проведен със 75 g глюкоза, съгласно изискванията на СЗО;
4. При HbA1c $> 6.5\%$, като изследването трябва да е проведено с лабораторен метод, сертифициран от Националната програма за стандартизиране на гликиран хемоглобин (NGSP), и стандартизиран съобразно метода на проучването DCCT.

При поставянето на диагноза захарен диабет с един от посочените методи е необходимо резултатът от изследването да се повтори, за да се изключи лабораторна грешка, освен в случаите, когато диагнозата е ясна на базата на клинични данни, например класически симптоми на хипергликемия. Предпочита се повторение на същия тест за потвърждение, но е възможно провеждане и на друг тест. Ако резултатите и от двата теста (например HbA1c и плазмена глюкоза на гладно) са в диагностичните критерии, се потвърждава наличието на захарен диабет. При разминаване между двата теста, трябва да се повтори тестът, чиято стойност е диагностична за захарен диабет, и ако резултатът е потвърдителен, се поставя диагнозата.

Оформят се и две допълнителни състояния между нормален глюкозен толеранс и захарен диабет:

Нарушена гликемия на гладно (НГГ) – плазмена глюкоза на гладно от 6.1 mmol/l до 6.9 mmol/l

Нарушен глюкозен толеранс (НГТ) - плазмена глюкоза на 2^{ри} час в хода на ОГТТ между 7.8 mmol/l и 11.0 mmol/l.

И двете нарушения (НГГ и НГТ) понастоящем се наричат “предиабет”. Те са рискови фактори за развитие както на захарен диабет, така и на сърдечно-съдови

заболявания в бъдеще. Установено е, че редуцирането на теглото и редовната физическа активност могат да намалят риска от прогресия на НГТ в захарен диабет тип 2. Има доказателства, че и приложението на метформин, акарбоза, орлистат, тиазолидиндиони, GLP-1 рецепторни агонисти може ефективно да намали риска от прогресия в захарен диабет, въпреки че промяната в стила на живот е решителната стъпка в тази насока.

Таблица 1. Основни критерии за диагноза на различни степени на глюкозен толеранс на базата на плазмена глюкоза на гладно и на 2^{ри} час в хода на ОГТТ (СЗО, 2006).

	Ниво на плазмена глюкоза (mmol/l)	Ниво на плазмена глюкоза (mmol/l)
	Венозна плазма*	Цялостна капилярна кръв
Захарен диабет		
На гладно	≥7.0	≥6.1
На 2 ^{ри} час в хода на ОГТТ	≥11.1	≥11.1
Нарушен глюкозен толеранс (НГТ)		
На гладно	<7.0	≤6.1
На 2 ^{ри} час в хода на ОГТТ	7.8-11.0	7.8-11.0
Нарушена гликемия на гладно (НГГ)		
На гладно	6.1 - 6.9	5.6 - 6.1
На 2 ^{ри} час в хода на ОГТТ	< 7.8	< 7.8

* предпочита се измерване на плазмена глюкоза

СЗО препоръчва използването на *орален глюкозо-толерансен тест (ОГТТ)* със 75 g глюкоза, като диагностичен тест. ОГТТ често е необходим за потвърждаване или изключване на нарушение на глюкозния толеранс при асимптоматични лица. Той е лесен за провеждане, приемлив от пациентите и с ниска цена.

Показания за провеждане на ОГТТ:

- нормална плазмена глюкоза на гладно, но наличие на рискови фактори за захарен диабет;
- плазмена глюкоза на гладно над нормата - 6.1-6.9 mmol/l, за да се определи степента на глюкозен толеранс;
- HbA1c – 5.7-6.4%;

Изисквания при провеждане на ОГТТ:

- провежда се със 75 g глюкоза, разтворена в 300 ml вода и приета през устата за 5 минути;
- провежда се само сутрин след 8-12-часов нощен глад;

- предходните 3 дни храната трябва да е съдържала поне 150 грама въглехидрати дневно;
- през последната седмица не трябва да е имало интеркурентно заболяване с повишена температура, горно- или долнодиспептичен синдром;
- преди теста не трябва да се приемат медикаменти, известни с контраинсуларния си ефект – кортикостероиди, тиреоидни хормони и други;
- по време на теста пациентът не трябва да се храни или да приема течности, освен вода; не трябва да пуши; не трябва да се разхожда или да извършва друго физическо натоварване; не трябва да е подложен на силни емоции; необходимо е да се поддържа нормална температура на околната среда;
- като диагностични се приемат нивата на глюкозата изходно и на 120^{-та} минута;

Редица проучвания са установили, че чрез плазмена глюкоза на гладно и чрез плазмена глюкоза на 2^{-ри} час при ОГТТ не се идентифицират едни и същи лица със захарен диабет. С използването само на плазмена глюкоза на гладно би се пропуснала диагнозата при около 30% от хората със захарен диабет. Този процент се оказва още по-висок при по-възрастното население. Има доказателства, че лицата, диагностицирани на базата на плазмена глюкоза на 2^{-ри} час в хода на ОГТТ, са с по-лоша прогноза от диагностицираните на базата на плазмената глюкоза на гладно. Ето защо, ОГТТ има място при диагнозата на захарния диабет, тъй като дава възможност за откриване на около 30% от засегнатите. Нещо повече, нарушен глюкозен толеранс може да се установи само с помощта на ОГТТ.

V. СКРИНИНГ

Обичайно захарен диабет тип 1 се изявява с остри симптоми, характерни за заболяването, или със значително повишена кръвна захар.

В болшинството от случаите захарен диабет тип 2 се диагностицира едва при поява на късни усложнения на заболяването. Голям процент от хората със захарен диабет тип 2 остават недиагностицирани.

При захарен диабет е уместно използване на едни и същи изследвания за скрининг и за поставяне на диагноза на заболяването - подходящо е изследване на плазмена глюкоза на гладно, HbA1c, провеждане на ОГТТ.

Скрининг се провежда при:

- ✓ Лица във всяка възраст с ИТМ $>25 \text{ kg/m}^2$, при които са налице някои допълнителни рискови фактори за развитие на захарен диабет (Таблица 2);
- ✓ Лица на възраст над 45 г. и при липса на рискови фактори за диабет.

Трябва да се има предвид, че с едни и същи тестове може да се установи както захарен диабет, така и предиабет.

При лицата с установен предиабет е необходимо да се търсят и лекуват съпътстващи съдечно-съдови рискови фактори.

При лицата с установен по време на скрининг захарен диабет е необходимо включване на ранна терапия.

Има ефективни методи за превенция на прогресирането на предиабет в захарен диабет и за намаляване на риска от усложнения при захарен диабет.

При установен предиабет, изследванията трябва да се провеждат веднъж годишно.

В случай, че плазмената глюкоза на гладно е в границата на нормата, скринингът се повтаря след 3 години.

Таблица 2. Рискови фактори за развитие на захарен диабет и налагащи провеждане на скрининг.

Наднормено телесно тегло – ИТМ $>25 \text{ kg/m}^2$
Първостепенни родственици със захарен диабет
Жена, родила дете с тегло $>4 \text{ kg}$, или при която е бил диагностициран гестационен диабет
Артериална хипертония ($>140/90 \text{ mmHg}$) или терапия за хипертония
Ниво на HDL-холестерол $<0.9 \text{ mmol/l}$ и/или ниво на триглицеридите $>2.2 \text{ mmol/l}$
НГТ или НГГ при предишни изследвания
Анамнеза за сърдечно-съдово заболяване
Синдром на поликистозни яйчници или други заболявания или състояния, свързани с инсулинова резистентност (acanthosis nigricans)
Симптоми, насочващи към захарен диабет
Заседнал начин на живот
HbA1c $>5.7\%$

VI. ОСИГУРЯВАНЕ НА КАЧЕСТВЕНИ ГРИЖИ ЗА ЗАХАРЕН ДИАБЕТ

Организация на диабетната консултация: (ADA)

1. Анамнеза:

- История на захарния диабет (давност и характеристика на изявата на заболяването – кетоацидоза, асимптоматично начало, лабораторни показатели);
- Стил на живот (хранителни навици; тегло - в миналото и сега; растеж и развитие за деца и подрастващи; физическа активност);
- Провеждано обучение - кога и къде;
- Прилагано лечение на диабета до момента – вид, схеми (HbA1c – данни до момента);
- Настоящо лечение на захарния диабет – вид, схеми, резултати; трудности; хранителен режим; физическа активност;
- Инсулиново лечение и епизоди на хипогликемия;
- Самоконтрол - резултати от измерване на кръвната захар с глюкомер или от продължително глюкозно мониториране (преглед на измерените или предоставените от пациента резултати и дискусия върху тях), обучение;

- История на острите усложнения – честота, тежест, причини за кетоацидоз и хипогликемии, загуба на усета за хипогликемия;
- История на късните хронични усложнения/симптоми – очи, бъбреци, нерви, гастроинтестинален тракт (гастропареза), пикочо-полова система (еректилна дисфункция), сърце, периферни съдове, стъпала, мозъчно-съдови инциденти;
- Сърдечно-съдови рискови фактори - тютюнопушене, артериална хипертония, затлъстяване, дислипидемия – лечение и резултати;
- История на инфекциите – кожа, стъпало, зъби, уро-генитални, бъбречни;
- Други придружаващи заболявания (по системи);
- Прилагани медикаменти за други заболявания и състояния и отношението им към кръвната захар;
- Фамилност за захарен диабет и други заболявания, в т.ч. ендокринни и съдови;
- Преглед на проблемите – нови събития в живота/нови симптоми или трудности в грижите за захарния диабет;
- Оценка на културните, психосоциални, образователни, икономически фактори, оказващи влияние върху контрола и лечението на захарния диабет;
- Оценка на социалните детерминанти на здравето;
- Обучение за захарния диабет, умения, грижи за краката;
- Планиране съвместно с пациента на целите през следващите месеци, промените в лечението и времето за следващата консултация;
- Оформяне на документацията за консултациите на пациента;

2. Проверка на умения /самочувствие:

- Умения за провеждане на самоконтрол / резултати;
- Умения за инжектиране на инсулин / неинсулинови инжекционни средства / работа с инсулинова помпа

3. Физикален преглед (ADA)

- Общ статус – ръст, тегло (индекс на телесна маса); устна кухина; щитовидна жлеза; кожа (места за инжектиране на инсулина, евентуално acanthosis nigricans); корем - хепатомегалия; неврологичен статус;
- Сърце, кръвно налягане - включително ортостатизъм;
- Статус на стъпалата – обувки, деформации, състояние на кожата, исхемия, улцерации, пулсации (с палпация), нарушения в чувствителността

4. Лабораторна оценка:

- Кръвна захар (на гладно и постпрандиално);
- HbA_{1c}
- липиден профил на гладно, включващ общ холестерол, LDL-холестерол, HDL-холестерол, триглицериди;
- чернодробни ензими;
- екскреция на албумин с урината чрез изследване на отношението албумин:креатинин (ACR) при пациенти със захарен диабет тип 1 с давност на заболяването поне 5 години и при всички пациенти със захарен диабет тип 2 веднага след поставяне на диагнозата;

- серумен креатинин, гломерулна филтрация (изчислена по формула);
- TSH – при всички пациенти със захарен диабет тип 1, дислипидемия и жени над 50-годишна възраст;
- ЕКГ при възрастни, при показания;
- Урина – кетотела, белтък, седимент;

5. Насочване на пациентите за консултация:

- За изследване на очите (ежегодно и по преценка от офталмолог);
- За семейно планиране при жени в репродуктивна възраст;
- При диабетна сестра за обучение за диабета, ако не е проведено от лекар;
- При специалист по диабетно стъпало (при показания);
- При лекар по дентална медицина (ежегодно и при показания);
- При психолог (при показания);
- При други специалисти (при показания);

VII. ОБУЧЕНИЕ НА ПАЦИЕНТИ СЪС ЗАХАРЕН ДИАБЕТ

Обучението на хората със захарен диабет е отговорност на диабетния екип, който трябва да им помогне да могат да следват стил на живот по техен избор чрез придобиване на познания, поведенчески умения и самоотговорност и да превърне обучението в интегрална част на цялостната грижа за захарния диабет.

Цели на обучението на пациента със захарен диабет:

1. Да се оптимизират:

- Познанията за естеството на захарния диабет, за неговото прогресиращо развитие и целите при контрола му;
- Способността на пациента със захарен диабет да определи собствените си здравни цели;
- Мотивацията и отношението на пациента към грижите за себе си;
- Поведението на пациента, което оказва влияние върху контрола на заболяването му;

2. Да се придобият умения:

- За ефективно спазване на хранителния режим и провеждане на физическа активност;
- За инжектиране на инсулин/неинсулинови инжекционни средства / работа с инсулинова помпа
- За оптимално и подходящо използване на инсулинова терапия;
- За справяне със социалните и ежедневните последици от инсулиновата терапия върху начина на живот;
- За прилагане на подходящи перорални и инжекционни неинсулинови глюкозопонижаващи средства;
- За провеждане на самоконтрол на кръвната захар с глюкомер;
- За използване на системи за продължително глюкозно мониториране;
- За мониториране и използване на резултатите от лечението;
- За справяне с усложненията на лечението, включително хипогликемията;

- За разбиране и приемане на целите и за разработване на стратегия за постигането им;
- За ефективна комуникация с членовете на диабетния екип;
- За посрещане на новите проблеми в диабетните грижи;
- За справяне с интеркурентни заболявания;
- За адекватно справяне с късните усложнения на захарния диабет;

Условия за провеждане на обучението на пациента със захарен диабет:

- Интегриране на обучението в обичайната работа на клинициста;
- Осигуряване на адекватна подготовка на диабетния екип за обучение на хората с диабет;
- Преценяване на индивидуалните нужди на всеки пациент;
- Съобразяване с нуждите на отделни групи пациенти (езикови проблеми, физически или умствени недостатъци, други хронични заболявания и пр.);
- Обучението се провежда в рамките на три периода:
 - Непосредствено или скоро след диагностицирането – основна информация за здравословно хранене, физическа активност, отказ от тютюнопушене; информация относно естеството и развитието на захарния диабет; начални умения, необходими за контрол при новата ситуация; информация относно инжектиране, самоконтрол, хипогликемия, разпределение на въглехидратите в храненията;
 - В месеците след поставяне на диагнозата - по-изчерпателна информация от предишната, като се добавя още за целта на лечението, храненето в дома и навън; справяне с вметнати заболявания, цели на инсулиновата терапия, усложненията на диабета, артериалните рискови фактори, грижи за краката; бременност, контрацепция; работа, осигуровки, шофиране, пътуване;
 - В дългосрочен план – периодично обучение при годишния преглед;

Оценка на резултата от обучението на пациента (при рутинна визита или веднъж годишно):

- Преглед на уменията на пациента, свързани със захарния диабет (техника на самоконтрол, хранителен режим, техника на инжектиране);
- Данните от биомедицинските изследвания на пациента (промяна в телесното тегло, HbA_{1c});
- Преценка на поведението на пациента (удобни обувки, физическа активност, спиране на тютюнопушенето, места на инжектиране, членство в диабетна организация);
- Оценка на стила на живот, на емоционалната нагласа, на усещането за бариери пред някои активности в стила на живот на пациента със захарен диабет и в грижите му за самия него;
- Преценка на желанието за достигане на близки цели (гликемичен контрол, тегло), както и за отлагане на далечни нежелани последици (съдово заболяване);
- Познания на пациента;
- Преценка на специфичното за захарен диабет качество на живот и на здравния профил (като общи измервания);

Целите на обучението на хората със захарен диабет са да се осигури информация в приемлива форма, за да могат да получат необходимите знания, да могат сами да се справят с диабета и да бъдат окуражавани да направят сами избора си за стил на живот.

VIII. САМОКОНТРОЛ НА КРЪВНАТА ЗАХАР

Самоконтролът на кръвната захар е полезен по отношение на вземането на терапевтични решения както при пациенти на интензифицирана инсулинова терапия, така и при пациенти на конвенционален инсулинов режим или на неинсулинова (перорална или инжекционна) терапия.

Използване и оценка на самоконтрола:

1. При назначаване на самоконтрол на кръвната захар с глюкомер и тест-ленти или на продължително мониториране на нивото на глюкозата чрез сензор като част от цялостния терапевтичен подход при захарен диабет, е необходимо да се проведе обучение относно:

- Интерпретиране на резултатите от самоконтрола с цел гарантиране на адекватен кръвно-захарен контрол (кръвна захар на гладно и постпрандиално);
- Интерпретиране на основните показатели от амбулаторния глюкозен профил при продължителното мониториране на нивото на глюкозата с цел гарантиране на адекватен кръвно-захарен контрол (време в прицелни граници, време под и над прицелни граници);
- Ефект на хранителния режим и физическата активност върху кръвната захар;
- Нагласяване на инсулиновата доза;
- Справяне с хипогликемия и предпазване от хипогликемия;
- Борба с вметнати заболявания и нови обстоятелства;

2. Необходимо е системно провеждане на оценка на уменията за самоконтрол веднъж годишно, както и при възникнали проблеми със самоконтрола;

3. Оценката на надеждността на резултатите от провеждания самоконтрол с глюкомер и тест-ленти и от продължителното мониториране на нивото на глюкозата се осъществява чрез:

- Оценка на техниката за самоконтрол;
- Сравнение с резултата от HbA_{1c}
- Сравнение с резултата, получен по време на консултацията;
- Преглед на резултатите от самоконтрола, отразени в дневника за самоконтрол.
- Преглед на данните от продължителното глюкозно мониториране

Възможности за постигане на ефективен самоконтрол:

1. Използват се глюкомери и тест-ленти за измерване на кръвна захар

2. Използват се системи за продължително мониториране на кръвната захар (сензори)

3. Провежда се подходящо обучение и регулярен преглед на техниката;

4. Препоръчва се:

- Резултатите да се записват с дата и час в дневник за самоконтрол;
- Да се изследва нивото на кръвната захар на гладно, препрандиално и два часа след прием на храна;

- Различна честота и време на измерване на кръвната захар според конкретните нужди на всеки пациент.

При *захарен диабет тип 1* на интензифицирана терапия с многократни инсулинови инжекции или с инсулинова помпа се препоръчва измерване на кръвна захар:

- ✓ Чрез продължителното мониториране на нивото на глюкозата, което осигурява подробна информация за нивото на интерстициалната глюкоза; налични са доказателства като полезно средство за снижение на HbA_{1c}; препоръчва се като средство за оценка на глюкозната вариабилност; препоръчва се като средство за оценка на гликемичния контрол в допълнение към изследване на нивото на HbA_{1c}, задължително при пациенти, които не разпознават хипогликемии или са с чести хипогликемии.
- ✓ С глюкомер и тест-ленти:
 - преди всяко хранене, постпрандиално, преди сън;
 - по време на инфекция, стрес, промяна в начина на живот, преди концепция, при бременност, при неразпознаване на хипогликемии, преди физическа активност, при съмнение за ниска кръвна захар, след третиране на хипогликемия, преди шофиране;
 - през нощта (02.00–04.00 ч.) при съмнения за неразпознати нощни хипогликемии;

При *захарен диабет тип 2* се препоръчва измерване на кръвна захар:

- ✓ С глюкомер и тест-ленти
 - преди всяко хранене, постпрандиално, преди сън;
 - по време на инфекция, стрес, промяна в начина на живот, преди концепция, при бременност, при неразпознаване на хипогликемии, преди физическа активност, при съмнение за ниска кръвна захар, след третиране на хипогликемия, при шофиране, при висок HbA_{1c};
 - през нощта (02:00 – 04:00 ч.) при съмнения за неразпознати нощни хипогликемии.

IX. ОЦЕНКА НА ГЛИКЕМИЧНИЯ КОНТРОЛ

Оценката на гликемичния контрол се извършва чрез следните показатели:

- ✓ кръвна захар на гладно;
- ✓ кръвна захар постпрандиално;
- ✓ профилно проследяване на кръвната захар – с различна кратност според възможностите, нуждите и желанието на пациента;
- ✓ домашен самоконтрол – самодисциплинира и мотивира пациента да бъде активен участник в лечението си;
- ✓ продължително мониториране на нивото на глюкозата - позволява оценка на глюкозна вариабилност, на време в прицелни граници за нивото на глюкозата, време под прицелни граници (в хипогликемия), време над прицелни граници (хипергликемия).
- ✓ HbA_{1c} – гликиран хемоглобин A_{1c}:
 - Добър показател за контрол на захарния диабет през последните 3 месеца;

- Да се използват методи, които са сертифицирани от Националната програма за стандартизиране на гликиран хемоглобин (NGSP) и стандартизирани съобразно метод на проучването DCCT;
 - Лабораториите са задължени да участват в системата за външна оценка на качеството. В ход са усилия за осъществяване на глобална хармонизация на изследване на гликирания хемоглобин.
 - Да се изследва през 2-4 месеца (при захарен диабет тип 1 и при промяна в лечението и/или недостигната цел за ниво на кръвна захар) и на 3-6 месеца (при захарен диабет тип 2 и при постигната цел за ниво на кръвна захар);
 - Да се имат предвид фалшиви резултати на показателя – понижен при кръвозагуба, хемолиза или повишен при бета-таласемия, уремия, желязодефицитна анемия;
 - Да се мисли за хипогликемии при нормален или близък до нормалния HbA_{1c}.
 - HbA_{1c} е златен стандарт за оценка на гликемичния контрол, но има редица ограничения, тъй като не осигурява информация относно глюкозна вариабилност или хипогликемия;
 - Препоръчва се използване на HbA_{1c} съвместно с резултатите от самоконтрола на кръвната захар и продължителното мониториране на нивото на глюкозата.
- ✓ ацетон в урината - изследва се при инфекции, стресови състояния, гастроинтестинални нарушения.

Терапевтични цели на гликемичния контрол:

Терапевтичните цели по отношение на гликемичния контрол трябва да са индивидуализирани според възрастта на пациента, давността на захарния диабет, съпътстващите заболявания и усложненията на заболяването, очакваната продължителност на живот, неразпознаването на хипогликемии.

- **HbA_{1c}**
 - < 7.0% за повечето възрастни при липса на хипогликемии е подходяща цел*
 - * HbA_{1c} 6.0–6.5% - при пациенти с малка давност на заболяването, с голяма очаквана продължителност на живот, без значимо сърдечно-съдово заболяване, и ако това ниво може да бъде постигнато без значим риск от хипогликемия или поява на други странични ефекти на терапията;
 - * HbA_{1c} 7.5–8.5% - при пациенти с анамнеза за тежки хипогликемии, с очаквана малка продължителност на живот, авансирани усложнения, множество съпътстващи заболявания, и при пациенти с трудно постигане на прицелните стойности въпреки интензивно обучение и приложение на ефективни дози на различни глюкозо-понижаващи препарати, включително и инсулин.
- **Кръвна захар** (лабораторно изследване на плазмена глюкоза или данни от самоконтрол)
 - Препрандиална плазмена глюкоза 4.4-7.2 mmol/l
 - Постпрандиална плазмена глюкоза (2 ч- след начало на хранене) <10.0 mmol/l

- **Кръвна захар** (данни от амбулаторен глюкозен профил при продължително мониториране на нивото на глюкозата)
 - Време в прицелни граници (3.9-10.0 mmol/l) - TIR > 70%
 - Време в прицелни граници (3.9-10.0 mmol/l) - TIR > 50%
при уязвими групи пациенти и с висок риск от хипогликемии
 - Време под прицелни граници (< 3.9 mmol/l) - TBR < 4%
 - Време под прицелни граници (< 3.0 mmol/l) - TBR < 1%
 - Време над прицелни граници (> 10.0 mmol/l) - TAR < 25%
 - Време над прицелни граници (> 13.9 mmol/l) - TAR < 5%
 - Глюкозна вариабилност (%CV) ≤ 36%

X. ОЦЕНКА НА КОНТРОЛА НА ЛИПИДИТЕ, АРТЕРИАЛНОТО НАЛЯГАНЕ И ТЮТЮНОПУШЕНЕТО

1. Оценка на контрола на липиди и кръвно налягане:

- Липиден профил (общ холестерол, LDL-холестерол, HDL-холестерол, триглицериди) на 2-6 месеца (ако предходното измерване е показвало високи стойности) или ежегодно при нормални стойности;
- Артериално налягане при всяка консултация.

2. Прицелни нива на липиди

- LDL-холестерол
 - <1.4 mmol/l при много висок сърдечно-съдов риск;
 - <1.8 mmol/l при висок сърдечно-съдов риск;
 - <2.6 mmol/l при умерен сърдечно-съдов риск;
- HDL-холестерол >1.0 mmol/l при мъже; >1.2 mmol/l при жени;
- Серумни триглицериди <1.7 mmol/l.

3. Прицелни нива на артериално налягане

- Систолно артериално налягане (ESC 2024)
 - 130 mmHg или <130 mmHg, ако се понася, но не <120 mmHg – препоръчва се да се поддържа 120-129 mmHg при провеждане на антихипертензивна терапия;
 - 130-139 mmHg при възраст ≥65 години.
- Диастолно артериално налягане (ESC 2018)
 - <80 mmHg, но не <70 mmHg.

4. Контрол на тютюнопушенето

- Да се идентифицира наличието на тютюнопушене още при поставянето на диагнозата или при годишния преглед;
- Важно е да се наблегне върху вредата на тютюнопушенето при поставяне на диагнозата и при случай на критични събития за пациента;
- Да се даде информация относно:
 - Здравните рискове и ползи от спиране/редуциране на тютюнопушенето;
 - Техника за редуциране на тютюнопушенето;
 - Възможности за приложение на фармакологична субституция;
 - Програми за прекратяване на тютюнопушенето;

- Пациентите трябва да се съветват да не пушат и да не употребяват никотинови продукти;
- Терапията за спиране на тютюнопушенето трябва да се превърне в част от цялостната грижа за захарния диабет.

XI. ПРЕПОРЪКИ ЗА ХРАНИТЕЛЕН РЕЖИМ ПРИ ЗАХАРЕН ДИАБЕТ

Обосноваването и създаването на хранителен режим е неразделна част от началната и непрекъсната програма за обучение на пациента.

Препоръки за хранене при захарен диабет (ADA, 2024)

- Хранителният режим играе важна роля в цялостния контрол на захарния диабет;
- Няма хранителен режим, който да е подходящ за всички хора със захарен диабет, поради което хранителният режим трябва да бъде индивидуализиран;
- Всеки човек със захарен диабет трябва да бъде активно ангажиран в процеса на обучение, самоконтрол и изграждане на терапевтичен план съвместно със здравния екип, включващ и индивидуален хранителен режим;
- Препоръчва се оценка на хранителните навици и даване на индивидуални препоръки;
- Макронутриенти
 - Няма доказателства за идеален процент на калории от въглехидрати, мазнини и белтъци за всички хора със захарен диабет;
 - Въглехидратите, белтъците и мазнините трябва да бъдат в съотношение, което да осигури постигане целите на метаболитния контрол, и да е съобразено с предпочитанията на индивида;
 - Приемът на въглехидрати, базиран на изчисление на хлебни единици, индивидуален избор или на предварителен опит, е ключов момент за постигане на добър контрол на гликемията;
 - Простите захари не е необходимо да бъдат строго изключвани от диетата, но да бъдат ограничени;
 - Препоръчва се прием на фибри минимум 14g на 1000 kcal, като поне половината от зърнените храни трябва да са пълнозърнести;
 - Редуцирането на консумацията на *trans*-мастни киселини намалява нивото на LDL-холестерол и повишава нивото на HDL-холестерол, поради което количеството им в храната трябва да бъде минимално;
 - Рутинната употреба на антиоксиданти, като витамин С и Е и каротин, не се препоръчва задължително поради липса на доказателства за тяхната полза;
- Хранителен режим
 - При захарен диабет са приемливи различни хранителни режими (комбинации на различни храни или хранителни групи);
 - Намаляването на общото съдържание на въглехидрати е с най-силни доказателства за подобрене на гликемията;
 - Препоръчват се несъдържащи скорбяла зеленчуци;

- Препоръчва се свеждане до минимум на добавените захари и рафинирани зърнени храни;
- Препоръчва се прием на непреработени храни;
- При лечение с инсулин
 - При захарен диабет тип 1 се препоръчва интензифицирана инсулинова терапия с броење на въглехидратите;
 - На пациенти, които прилагат фиксирани дози инсулин, се препоръчва прием на въглехидрати във време и количество, съобразени с профила на действие на инсулина;
 - При смесено хранене, съдържащо въглехидрати и богато на мазнини и/или белтъци, дозирането на инсулина не трябва да се базира само на въглехидратното броење;
 - Междинните закуски помагат за постигане на по-добър гликемичен контрол, но трябва да се съпровождат от самоконтрол, за да е ясно кога са необходими; при провеждане на лечение с бързодействащи инсулинови аналози не се налага приемане на междинни закуски, освен в случаите, когато самоконтролът на кръвната захар покаже, че това е необходимо;
- При хронично бъбречно заболяване
 - Снижението на дневния прием на белтъци под препоръчаните дневни количества (0.8g/kg тегло дневно) не променя значимо гликемичния контрол, сърдечно-съдовия риск и скоростта на снижение на гломерулната филтрация и може да увеличи риска от малнутриция;
- При сърдечно-съдово заболяване
 - Замяна на наситените мазнини с ненаситени мазнини намалява общия холестерол и LDL-холестерол и има благоприятен ефект върху сърдечно-съдовия риск;
 - Хранителни режими, в които богати на въглехидрати храни се заменят с бедни на въглехидрати и богати на мазнини храни, може да подобрят гликемията, триглицеридите и HDL-холестерола; приемът на храни, богати на ненаситени мазнини вместо на наситени мазнини може допълнително да подобри LDL-холестерола;
 - Препоръчва се прием на сол <5.0 g/дневно, както в общата популация;
 - Препоръчва се консумация на риба (особено мазна риба) поне два пъти седмично, както в общата популация;
- Подсладители
 - Препоръчва се замяна на съдържащите захар напитки с вода;
 - При използване на подсладители с цел намаляване на общия калориен внос и прием на въглехидрати, трябва да се избягва компенсаторен прием на калории от други хранителни източници;
- Прием на алкохол
 - Препоръчва се 1 питие дневно или по-малко за жени и 2 питиета или по-малко на ден за мъже, като се обърне внимание на мерките, които трябва да се предприемат за превенция на хипогликемия.

ХІІ. ФИЗИЧЕСКА АКТИВНОСТ

Препоръки за физическа активност (EASD/ADA 2022)

1. Всеки вид физическа активност, дори ежедневните дейности, могат да имат благоприятен ефект при хора със захарен диабет;
2. Препоръчва се пациентите да бъдат обучени, че физическите упражнения:
 - a. Могат да подобрят инсулиновата чувствителност, кръвното налягане, липидния профил;
 - b. Трябва да се провеждат редовно, за да имат оптимален ефект;
3. Препоръчва се пациентите да бъдат обучени, че упражняването на физически упражнения може да е свързано с потенциални рискове, като:
 - a. късна хипогликемия и особено продължителна, тежка или необичайна за тези, които използват инсулин; възможно е да има необходимост от по-ниска инсулинова доза през нощта и на другия ден;
 - b. травми на стъпалата след физически упражнения;
 - c. алкохолът може да увеличи риска от хипогликемия след физически упражнения;
4. Препоръчва се хората със захарен диабет тип 2 да намалят времето в седнало положение и да прекъсват заседяването с чести паузи, тъй като това може да подобри глюкозния метаболизъм;
5. Препоръчва се по-възрастните хора със захарен диабет тип 2 да се насърчават към умерена по интензивност аеробна физическа активност (>150 минути/седмично) или тежка по интензивност физическа активност (>75 минути/седмично), разпределени в поне 3 дни седмично, при не повече от два поредни дни без физическа активност;
6. Препоръчва се аеробната физическа активност да се допълва от 2 до 3 сесии на силови упражнения, или упражнения за гъвкавост и/или баланс седмично, тъй като силовите упражнения могат да подобрят инсулиновата чувствителност и нивото на кръвната захар;
7. Препоръчва се ходене пеша, като е установено, че увеличаването на крачките само с 500 дневно, може да доведе до снижение на риска от сърдечно-съдова заболеваемост и обща смъртност с 2-9%;
8. При започване на нови програми от физически упражнения трябва да се има предвид наличието на сърдечно-съдови заболявания;
9. Пациентите трябва да бъдат обучени да адаптират терапията на захарния диабет (инсулин) и/или да приемат допълнително въглехидрати, съобразно физическата активност;
10. Препоръчва се постепенно увеличаване на физическото натоварване, базирано на индивидуалните желания и възможности и поставените цели;
11. Препоръчва се контрол на провежданите физически упражнения чрез:
 - a. Системно отбелязване на нивото на физическата активност;
 - b. Намиране на нови възможности за физическа активност и подкрепа за разгръщането им;
 - c. Подходящ самоконтрол, допълнителен прием на въглехидрати, нагласяване на дозата на глюкозо-понижаващото лечение за тези на инсулин или инсулинови секретагози;

Диетата, физическата активност и медикаментозното лечение са партньори в битката за постигане и поддържане на нискорискови нива на кръвната захар, липидите и кръвното налягане.

ХІІІ. ЛЕЧЕНИЕ НА ЗАХАРЕН ДИАБЕТ ТИП 1

Общи препоръки (ADA 2024)

- Повечето възрастни със захарен диабет тип 1 трябва да се лекуват с интензифицирана базално-болусна инсулинова терапия или с непрекъсната подкожна инсулинова инфузия (инсулинова помпа);
- За повечето възрастни със захарен диабет тип 1 инсулиновите аналози са за предпочитане пред човешките инсулини, за да се сведе до минимум рискът от хипогликемия;
- При възрастни със захарен диабет тип 1 се препоръчва ранно прилагане на продължително мониториране на нивото на глюкозата, за да се подобрят гликемичният контрол и качеството на живот, и да се сведе до минимум рискът от хипогликемия;
- При захарен диабет тип 1 трябва да се имат предвид автоматизирани системи за доставяне на инсулин;
- Хората със захарен диабет тип 1 трябва да бъдат обучени относно нагласяване на дозата на прандиалния инсулин според приема на въглехидрати, както и на мазнини и белтъци с храната, за да се подобрят гликемичният контрол и качеството на живот и да се намали рискът от хипогликемии. Трябва да бъдат обучени как да променят дозата на инсулина (коригираща доза) според нивото на кръвната захар, тенденцията в нивото на кръвната захар (ако е налична), по време на заболяване, при физическа активност;
- Глюкагон трябва да се изписва на всички пациенти, които са на лечение с инсулин или са с висок риск от хипогликемия. Семейството, училищният персонал, всички, които се грижат за хора с диабет, трябва да знаят как да го прилагат. Предпочитат се глюкагонови препарати, които не налагат разтваряне;
- Инсулиновото лечение и поведението, свързано с приложение на инсулин, трябва да бъдат редовно оценявани (напр. на 3-6 месеца), и да бъдат адаптирани според специфични фактори, които оказват влияние върху избора на лечение, за да се осигури постигане на индивидуалните гликемични цели.

Инсулинови препарати, инжектиране и обучение

- Препоръчва се провеждане на интензифицирано инсулиново лечение с бързодействащ инсулин/аналог преди всяко хранене и NPH инсулин/базален инсулинов аналог, освен в случаите когато:
 - ☐ пациентът не желае провеждане на интензифицирано лечение;
 - ☐ гъвкавостта в ежедневието не е от значение;
 - ☐ при висок секреторен капацитет (ремисия - меден месец);

По време на ремисия може да се прилагат само интермедиерен инсулин/базален аналог, само бързодействащ инсулин/аналог, или конвенционална/аналогова смес.

- Места на инжектиране - инжектиране на бързодействащ инсулин/аналог в коремната стена, а на интермедиерен инсулин/базален аналог – в бедрата; препоръчва се смяна на инжекционните места в тези области;
- Препоръчва се обучение на пациента относно:
 - работа с инжекционните устройства, включително ресуспендиране на НРН инсулин/инсулинова смес/аналогова смес; съхранение на инсулина;
 - характеристиките на различните инсулинови препарати, промяна в дозировките на инсулина според приетата храна и физическата активност и възможност за самостоятелно нагласяване на дозите;
 - провеждане на адекватен самоконтрол;
 - справяне с хипогликемия;
 - ефективно справяне със захарния диабет при пътуване и по време на вметнато заболяване;

Определяне на инсулиновите нужди – общи постановки

- Инсулиновите дозировки се определят на базата на режима на хранене и физическа активност, както и на базата на предшестваш опит с инсулин по отношение на общи инсулинови нужди (не се препоръчва определяне на дозите на базата на телесното тегло); денонощни вариации на инсулиновите нужди; анамнеза за хипогликемии; състояние на инжекционните места;
- Инсулиновите дози се коригират така, че с тях да се постигат уточнените прицелни нива за контрол и да се избягват хипогликемии;
- Обичайно базалните нужди представляват около 50% от общата дневна доза.

Приложение на бързодействащи инсулинови аналози (лизпро, аспарт, глулизин)

- Бързодействащите инсулинови аналози имат редица предимства пред бързодействащите човешки инсулини и при правилно използване представляват сериозна крачка напред в осигуряване на по-физиологичен инсулинов режим при пациентите със захарен диабет тип 1 - по-добър постпрандиален гликемичен контрол, по-добър дългосрочен гликемичен контрол, по-нисък риск от хипогликемии, вкл. нощни, гъвкавост и по-голяма свобода в ежедневието; абсорбцията им не зависи от мястото на инжектиране;
- Налични са два ултра-бързодействащи инсулинови препарати на инсулин аспарт и лизпро, които са свързани с по-нисък риск от хипогликемия, по-добър контрол на постпрандиалната кръвна захар и по-голяма гъвкавост при инжектирането спрямо приема на храна в сравнение с аспарт и лизпро.
- Някои особености при преминаване от бързодействащ инсулин към бързодействащ инсулинов аналог:
 - да се има предвид, че нуждите от интермедиерен инсулин/базален аналог могат да се променят;
 - при провеждане на хранителен режим без междинни закуски с бързодействащ инсулинов аналог е необходимо калориите от междинните закуски да се прехвърлят към основните хранения. В случаите с наднормено тегло и затлъстяване това не е необходимо.

Приложение на базални инсулинови аналози (гларжин, гларжин 300, детемир, деглудек)

- Базалните инсулинови аналози са създадени в опит за търсене на максимално близко до физиологичното заместване на базалната инсулинова секреция;
- Предимства на базалните инсулинови аналози пред интермедиерните човешки инсулини са безвърховият профил и по-продължителното действие в сравнение с обичайните интермедиерни инсулинови препарати. Те осигуряват по-добър контрол на кръвната захар на гладно; по-нисък риск от хипогликемии, включително и нощем; по-голяма гъвкавост и свобода в ежедневието на пациентите;
- Базалните инсулинови аналози от II генерация (деглудек, гларжин 300) имат предимства пред базалните инсулинови аналози от I генерация - свързани са с по-нисък риск от хипогликемии, вкл. нощни.

Нагласяване на дозите на инсулина

- Необходима е предварителна оценка на данните от самоконтрола на кръвната захар с глюкомер и тест-ленти или от продължително мониториране на нивото на глюкозата, на HbA_{1c}, хранителните навици и физическа активност на пациента, времето на инжектиране на инсулина, инжекционната техника на пациента и състоянието на инжекционните места.
- Нагласяване на дозата на бързодействащ аналог:
 - Да се анализира нивото на кръвната захар постпрандиално (2 часа след прием на храна), а не преди следващото хранене и инжектиране;
- Нагласяване на дозата на базалния инсулинов аналог:
 - Базалните аналози за еднократно инжектиране могат да бъдат аплицирани по всяко време на денонощието;
 - Базалните аналози за двукратно аплициране се препоръчва да бъдат прилагани сутрин и преди сън;
 - Дозировката на базалния инсулинов аналог зависи от индивидуалните денонощни нужди; препоръчва се да бъде около 40-50% от общата инсулинова доза.

Лечение с инсулинова помпа

- Алтернативен метод на интензифицирана базално-болусна инсулинова терапия;
- Препоръчва се при лабилно протичане на захарен диабет тип 1 и непостигане на целите на гликемичен контрол на фона на интензифицирана терапия с инсулинови аналози; при чести хипогликемии, включително и тежки; по време на бременност и при планиране на бременност;
- Препоръчва се интегриране на система за продължително глюкозно мониториране към лечението с инсулинова помпа, тъй като е доказано, че подобрява гликемичния контрол и качеството на живот и намалява хипогликемиите при захарен диабет тип 1.

Автоматизирани системи за доставяне на инсулин

- Автоматизираните системи за доставяне на инсулин са безопасни и ефективни за хора със захарен диабет тип 1;

- Има доказателствата от рандомизирани контролирани проучвания и проучвания в реалния свят, че хибридната затворена система превъзхожда терапията с инсулинова помпа и сензор по отношение увеличаване на времето в прицелни граници и намаляване на времето под прицелните граници (хипогликемия);
- В търговската мрежа са налични хибридни затворени системи, които подобряват постигането на гликемичните цели, като същевременно намаляват риска от хипогликемия;
- Има данни за безопасността и ефективността и на автоматизираните системи "направи си сам".

Поведение при хипогликемия

Повтарящи се хипогликемии в определено време на деня означават разминаване между инсулиновото лечение и хранителния режим и физическата активност на пациента.

- Да се анализира дали се повтарят промени в хранителния режим и физическата активност на пациента; ако е така да се коригира дозата на инсулина съответно на тези промени;
- Да се имат предвид и промени в инсулиновата чувствителност (възраст / бъбречни увреждания / други ендокринни заболявания);
- Да се търсят причини за хипогликемия: пропуснато/променено хранене или междинна закуска, непланирана физическа активност, прием на алкохол, промени в местата на инжектиране, ротация на инжекционните места, грешки при инжектирането или дозата, неправилно разпределение на дозата, гастропареза;
- Неразпознаването на хипогликемиите често е частично обратимо състояние;
- Да се има предвид възможността за неразпозната хипогликемия, особено при нисък HbA_{1c} – съответно да се нагласяват дозата на инсулина и приемът на храна, за да се овладее такъв проблем; да се избягва спадане на кръвната захар под 3.9 mmol/l.

XIV. ЛЕЧЕНИЕ НА ЗАХАРЕН ДИАБЕТ ТИП 2

I. Най-общи принципи на лечение

- При захарен диабет тип 2 се препоръчва *холистичен подход*, в центъра на който е човекът със захарен диабет, съобразен с комплексния характер на контрола на заболяването и усложненията му. Този подход включва 4 равнопоставени и взаимно свързани компоненти на грижа:
 - контрол на кръвна захар;
 - контрол на телесно тегло;
 - контрол на сърдечносъдови рискови фактори;
 - кардиоренална протекция.
- С оглед на коморбидния профил на хората със захарен диабет тип 2, основната цел на лечението при високорисковите пациенти трябва да е намаляване на кардиореналния риск като част от цялостния холистичен подход.
- Здравословен начин на живот, обучение и подкрепа за самоконтрол на захарния диабет, избягване на терапевтичната инерция и социалните детерминанти на

здравето трябва да се имат предвид при избор на глюкозо-понижаващото лечение на захарния диабет.

- Изборът на фармакологична терапия при хора със захарен диабет тип 2 трябва да се ръководи от подход, насочен към пациента, със съвместно вземане на решения.
- Паралелно с включването на фармакологична терапия трябва да се има предвид промяна в начина на живот и здравословно поведение.
- При вземане на терапевтични решения трябва да се имат предвид поносимостта и страничните ефекти на медикаментите, планът на лечение и възможността на пациента да го изпълнява, както и наличността, цената и достъпът до медикаментите.
- Трябва да се използват фармакологични стратегии, които осигуряват достатъчна ефективност за постигане и поддържане на терапевтичните цели.
- Трябва да се имат предвид ефектите на глюкозо-понижаващите медикаменти върху съпътстващите сърдечно-съдови и бъбречни заболявания, ефективността им, рискът от хипогликемия, ефектът върху телесното тегло, цената и достъпът до тях, рискът от странични ефекти и поносимостта, както и индивидуалните предпочитания на пациента.
- Модифицирането на терапията (интензифициране или деинтензифиране) при възрастни, които не постигат индивидуалните си терапевтични цели, не трябва да се отлага.
- Терапевтичният план и поведението по отношение на приема на медикаментите трябва редовно да се оценява – например на 3-6 месеца, и да се адаптира при необходимост, за да се включат всички специфични фактори, които могат да повлияят избора на лечение.

II. Перорални и инжекционни неинсулинови хипогликемизиращи средства при захарен диабет тип 2

Основни групи медикаменти:

- Бигваниди (метформин);
- Инсулинови секретагози (СУП, меглитиниди);
- Тиазолидиндиони (пиоглитазон);
- Алфа-глюкозидазни инхибитори;
- DPP-4 – инхибитори (ситаглиптин, вилдаглиптин, линаглиптин, саксаглиптин);
- GLP-1 рецепторни агонисти: GLP-1 миметици (екзенатид, екзенатид LAR, ликсизенатид) и GLP-1 аналози (лираглутид, дулаглутид, семаглутид), двойни GIP/GLP-1 рецепторни агонисти;
- SGLT2 инхибитори (дапаглифлозин, емпаглифлозин, канаглифлозин, ертуглифлозин).

Таблица 3. Основни перорални и инжекционни неинсулинови лекарствени препарати за лечение на захарен диабет тип 2.

Продукт	Прием (пъти дневно)	Таблетки (mg)	Дневна доза (mg)
---------	------------------------	------------------	---------------------

Инсулинови секретагози			
СУП – втора генерация			
Глибенкламид	1-2	5	2.5-20
Глибенкламид микронизиран	1-2	3.5	1.75-14
Гликлазид	2	80	80-320
Гликлазид с модифицирано освобождаване (MR)	1	30; 60	30-120
Глипизид	3	5	2.5-30
Глипизид с удължено действие (XL)	1	5; 10	5-20
Глимепирид	1	1; 2; 3; 4; 6	1-8
Меглитиниди			
Репаглинид	3	0.5; 1; 2	0.5-16
Бигваниди			
Метформин	2-3	500; 850; 1000	500-3000
Метформин XR	1	500; 750; 1000	500-3000
Алфа-глюкозидазни инхибитори			
Акарбоза	3	50; 100	50-300
Тиазолидиндиони			
Пиоглитазон	1	15; 30; 45	15-45
DPP-4 инхибитори			
Ситаглиптин	1	100	25-100
Вилдаглиптин	1-2	50	50-100
Саксаглиптин	1	5	2.5-5
Линаглиптин	1	5	5
SGLT2 инхибитори			
Дапаглифлозин	1	10	10
Емпаглифлозин	1	10; 25	10-25
Канаглифлозин	1	100; 300	100-300
Ертуглифлозин	1	5; 15	5-15
Комбинирани препарати			
Вилдаглиптин/метформин	1-2	50/850; 50/1000	
Ситаглиптин/метформин	1-2	50/850	

		50/1000	
Линаглиптин/метформин	1-2	2.5/850 2.5/1000	
Саксаглиптин/метформин	1-2	2.5/850 2.5/1000	
Дапаглифлозин/ метформин	2	5/850 5/1000	
Емпаглифлозин/метформин	2	5/850 5/1000	
Канаглифлозин/метформин	2	50/850 50/1000 150/850 150/1000	
Ертуглифлозин/ метформин	2	2.5/850 2.5/1000 7.5/850 7.5/1000	
Емпаглифлозин/линаглиптин	1	10/5	
Пиоглитазон/метформин	2	15/850	
GLP-1 рецепторни агонисти	Инжектиране (пъти дневно)	Заредени писалки/фл	Дневна доза
Екзенатид	2	300; 600µg	10-20µg
Ликсизенатид	1	280; 560µg	10-20µg
Лираглутид	1	18 mg/3ml	0.6-1.8 mg
Дулаглутид	1/седм.	1.5 mg	1.5 mg/седм.
Семаглутид	1/седм.	2.0 mg/1.5 ml 4.0 mg/3.0 ml	0.5 mg/седм. 1,0 mg/седм.
GLP-1/GIP рецепторни агонисти			
Тирзепатид	1/седм.	5.0 mg/0.5 ml 10.0 mg/0.5 ml 15.0 mg/0.5 ml	5 mg /10mg/ 15mg/ седм.
Комбинирани препарати базален инсулин/GLP-1 рецепторен агонист			
Инсулин деглудек/лираглутид	1	300 единици/ 10.8 mg в 3ml	10-50 дозови стъпки (1 ед./0.036 mg)

Инсулин гларжин/ликсизенатид	1	300 единици/ 150 µg в 3ml	10-40 дозови стъпки (1.ед./ 0.5 µg)
		300 единици/ 100 µg в 3ml	30-60 дозови стъпки (1 ед./ 0.33 µg)

Съображения при избор на медикамент:

❖ **Метформин**

- Подходящ като начална терапия при новодиагностициран захарен диабет тип 2 при липса на противопоказания;
- *Положителни ефекти:*
 - ✓ Потиска ендогенната чернодробна глюкозна продукция;
 - ✓ Неутрален по отношение на теглото при хронична употреба, с потенциал за известна редукция на тегло;
 - ✓ Не увеличава риска от хипогликемия;
 - ✓ Благоприятни ефекти върху липидните показатели;
 - ✓ Има доказателства за сърдечно-съдови ползи;
 - ✓ Установени са ефекти по отношение протекция от канцерогенеза.
- *Странични ефекти* – от страна на стомашно-чревния тракт - метален вкус, гадене, повръщане, диарични изхождания, подуване на корема, флатуленция; могат да бъдат намалени чрез постепенно титриране на дозата и/или използване на препарати с удължено освобождаване.
- *Противопоказания:* всички състояния, свързани с тежка тъканна хипоксия и исхемия – тежка сърдечна недостатъчност, остър стадий на инфаркт на миокарда; дихателна недостатъчност; чернодробна недостатъчност; ХБЗ IV степен.
- Дозата на метформин трябва да се намали наполовина при гломерулна филтрация $<45 \text{ ml/min/1.73m}^2$ и медикаментът трябва да се преустанови при гломерулна филтрация $<30 \text{ ml/min/1.73m}^2$; да се проследява бъбречната функция поне веднъж годишно.
- Употребата на метформин може да доведе до по-ниски нива на витамин B12 и до влошаване на симптомите на невропатия; поради това най-общо се препоръчва периодично проследяване и суплментация при дефицит на витамин B12, особено при пациенти с анемия и невропатия.

❖ **Сулфонилурейни препарати**

- *Положителни ефекти:*
 - ✓ Високо ефективни и мощни инсулинови секретагози
 - ✓ Бъбречна протекция (гликлазид MR)
- *Странични ефекти:*
 - ✓ Риск от хипогликемия (по-изразен при дългодействащите препарати и при тези с активни метаболити - глибенкламид) – най-висок риск от хипогликемия при глибенкламид > глипизид > глимепирид > гликлазид; предразполагащи фактори за хипогликеми: по-възрастни пациенти, намален

прием на храна, бъбречни и чернодробни заболявания, лекарствени взаимодействия (аспирин, други НСПВС, антикоагуланти, сулфонамиди, фибрати), алкохол;

- ✓ Умерено увеличаване на теглото в почти всички проучвания с хронично приложение на СУП (най-нисък риск с гликлазид MR);
- *Противопоказания:* пациенти със захарен диабет тип 1; диабетна кетоацидоза; панкреатогенен диабет; бременни и кърмещи жени; склонни към хипогликемии (с чернодробни и бъбречни заболявания); с тежки инфекции или травми; с анамнеза за странични ефекти към СУП.

❖ Меглитиниди

- *Положителни ефекти:*
 - ✓ Бързодействащи инсулинови секретагози;
 - ✓ Контролират по-добре постпрандиалните екскурзии на кръвната захар (относително по-предпочитани пред СУП при по-високи постпрандиални стойности на кръвната захар);
 - ✓ Добра поносимост и ефективност, сходна с тази на сравнявани СУП, но при значимо по-нисък риск от хипогликемия (с 60%) спрямо другите секретагози (СУП);
 - ✓ По-кратък полуживот, което налага по-чест прием;
- *Странични ефекти:*
 - ✓ Хипогликемия, която се наблюдава, когато приемането на медикамента не се последва от хранене;
 - ✓ Не е установен ефект на препаратите върху телесното тегло.
- *Противопоказания:* пациенти със захарен диабет тип 1, диабетна кетоацидоза, с тежко нарушени бъбречна и чернодробна функция, бременни и кърмещи жени.

❖ PPAR γ -агонисти – тиазолидиндиони (пиоглитазон)

- *Положителни ефекти:*
 - ✓ Подобряват директно инсулиновата чувствителност;
 - ✓ По-траен дългосрочен ефект върху нивото на кръвната захар в сравнение със СУП и метформин;
 - ✓ Благоприятни ефекти върху липидните показатели (повишение на HDL-холестерол, снижение на триглицериди);
 - ✓ Намаляване на висцералната мастна тъкан;
 - ✓ Не са свързани с риск от хипогликемия;
 - ✓ Умерен благоприятен ефект върху сърдечно-съдовите инциденти като вторична крайна цел (пиоглитазон);
 - ✓ Приложение при всички степени на нарушена бъбречна функция (пиоглитазон).
- *Странични ефекти:*
 - ✓ Задръжка на течности - отоци, анемия, сърдечна недостатъчност при предразположени пациенти;
 - ✓ Увеличаване на телесното тегло;
 - ✓ Повишен риск от костни фрактури при мъже и жени;

- *Противопоказания:* бременност, активни тежки чернодробни заболявания, установена сърдечна недостатъчност III и IV ФК по NYHA.

❖ **Алфа-глюкозидазни инхибитори**

- *Положителни ефекти:*
 - ✓ Ефективен контрол на постпрандиалната хипергликемия - намаляване на постпрандиалното покачване на нивото на кръвната захар след прием на въглехидрати (основен ефект);
 - ✓ Има данни за сърдечно-съдови ползи при приложение на акарбоза;
 - ✓ Не са свързани с риск от хипогликемия (акарбоза почти не се резорбира - под 1%).
- *Странични ефекти:* от страна на стомашно-чревния тракт - диария, флатуленция и коремни болки; дозата се титрира, за да се подобри толерансът.
- *Противопоказания:* креатининов клирънс $<25 \text{ ml/min/1.73m}^2$, бременност и кърмене, възпалителни чревни заболявания, възраст под 18 години.

❖ **DPP-4 инхибитори**

- *Положителни ефекти:*
 - ✓ Възстановяват нивата на ендогенните инкретини (GLP-1 и GLP);
 - ✓ Подобряват трайно гликемичния контрол;
 - ✓ Глюкозо-зависим ефект, поради което приложението им не е свързано с риск от хипогликемия;
 - ✓ Неутрални по отношение на телесното тегло;
 - ✓ Неутрални по отношение на сърдечно-съдов риск (ситаглиптин, саксаглиптин, алоглиптин, линаглиптин).
- *Странични ефекти:* наличните в клиничната практика представители на групата на DPP-4 инхибиторите се понасят добре, при изключително ниска честота на странични ефекти, сравнима с тази на плацебо или други сравняеми медикаменти; установена повишена честота на хоспитализации за сърдечна недостатъчност (саксаглиптин).
- Дозата им трябва да се коригира според бъбречната функция, определена чрез гломерулната филтрация (при линаглиптин не се налага);
- *Противопоказания:* не трябва да се прилагат при пациенти със захарен диабет тип 1, по време на бременност и кърмене, при лица под 18-годишна възраст.

❖ **GLP-1 рецепторни агонисти и GLP-1/GIP рецепторни агонисти**

- *Положителни ефекти:*
 - ✓ Активират GLP-1 рецепторите; активират GLP-1 и GIP рецепторите;
 - ✓ Основно допълнително предимство е редуцията на тегло;
 - ✓ Подобряват инсулиновата чувствителност (тирзепатид); водят до намаляване на серумните триглицериди (тирзепатид);
 - ✓ Глюкозо-зависим ефект, поради което приложението им не е свързано с риск от хипогликемия;
 - ✓ Сърдечно-съдови ползи - по-ниска честота на сърдечно-съдови събития и смъртност (лираглутид, семаглутид, дулаглутид); по-ниска честота на

- ✓ сърдечно-съдови събития и смъртност при пациенти с множествени рискови фактори без установено сърдечно-съдово заболяване (дулаглутид);
- ✓ Бъбречни ползи - значимо снижение на риска от нефропатия (лираглутид, семаглутид, дулаглутид); забавят прогресията на хронично бъбречно заболяване (семаглутид).

- *Странични ефекти:* от страна на стомашно-чревния тракт – гадене, повръщане, диария, особено рано в хода на лечението; поради съобщени случаи на панкреатит в хода на лечение с GLP-1 рецепторни агонисти, пациентите трябва да бъдат информирани за характерните признаци на остър панкреатит и при съмнение за панкреатит медикаментите трябва да бъдат преустановени.
- *Противопоказания:* не трябва да се прилагат при пациенти със захарен диабет тип 1, диабетна кетоацидоза, по време на бременност и кърмене, при пациенти с тежки гастроинтестинални заболявания, при лица под 18-годишна възраст (под 10-годишна възраст за лираглутид, дулаглутид); при ГФ < 30 ml/min/1.73m² (екзенатид, ликсизенатид), при терминално бъбречно заболяване (лираглутид, семаглутид, дулаглутид).

❖ SGLT-2 инхибитори

- *Положителни ефекти:*
 - ✓ Коригират повишената обратна реабсорбция на глюкоза в проксималните тубули;
 - ✓ Ефективни във всички стадии на захарен диабет тип 2;
 - ✓ Намаляват телесното тегло;
 - ✓ Намаляват артериалното налягане;
 - ✓ Без риск от хипогликемия;
 - ✓ Сърдечно-съдови ползи – по-ниска честота на сърдечно-съдови събития и смъртност при пациенти със сърдечно-съдови заболявания (емпаглифлозин, канаглифлозин); по-ниска честота на сърдечно-съдови събития при пациенти със сърдечно-съдови заболявания или с много висок/висок сърдечно-съдов риск (емпаглифлозин, канаглифлозин и дапаглифлозин); по-нисък риск от смъртност при пациенти с установено сърдечно-съдово заболяване (емпаглифлозин), по-нисък риск от хоспитализация за сърдечна недостатъчност (емпаглифлозин, канаглифлозин, дапаглифлозин);
 - ✓ Бъбречни ползи - значимо снижение на релативния риск от развитие или влошаване на съществуваща нефропатия (емпаглифлозин, канаглифлозин, дапаглифлозин); забавят прогресията на ХБЗ; по-нисък риск от смърт по всякаква причина при пациенти с ХБЗ (дапаглифлозин).
- *Странични ефекти:* генитални инфекции, диабетна кетоацидоза, ампутации на долни крайници (канаглифлозин, ертуглифлозин) и фрактури (канаглифлозин).
- *Противопоказания:* не трябва да се прилагат по време на бременност и кърмене, при пациенти с намалена гломерулна филтрация < 20 ml/min/1.73m², при лица под 18-годишна. Не трябва да се прилагат при пациенти със захарен диабет тип 1.

III. Инсулин при захарен диабет тип 2

Показания за инсулиново лечение:

- Невъзможност за постигане на индивидуалните цели за гликемичен контрол, въпреки максималните дози на комбинации от перорални и инжекционни неинсулинови хипогликемизиращи препарати;
- Противопоказания или свръхчувствителност към перорални и инжекционни неинсулинови глюкозо-повижаващи средства;
- Декомпенсация, свързана с интеркурентно заболяване;
- Лечение в периперативен период;
- Бременност и лактация;
- Пациенти в критично състояние.

Лечение с инсулин се включва когато HbA_{1c} е над индивидуалните цели за пациента със захарен диабет (обичайно $>7.0\%$) след максимално полагане на грижи за хранителен режим и изчерпване на ефекта на пероралните и инжекционните неинсулинови хипогликемизиращи средства:

- Отново се ревизира хранителният режим;
- Ревизира се или започва провеждане на самоконтрол на кръвната захар;
- По преценка продължава приложението на други глюкозо-понижаващи медикаменти - метформин / инсулинови секреттагози / DPP-4 инхибитор / GLP-1 рецепторен агонист или двоен GIP/GLP-1 рецепторен агонист / SGLT2 инхибитор.

Инсулинови режими:

- NPH инсулин/базален инсулинов аналог преди сън в съчетание с перорални или инжекционни неинсулинови хипогликемизиращи препарати при лица с добри инсулинови секреторни резерви;
- Готови инсулинови смеси - конвенционални или аналогови;
- Интензифицирана терапия с конвенционални човешки инсулинови препарати/инсулинови аналози.

Преминаване към инсулин

- Обичайно при започване на инсулинова терапия при захарен диабет тип 2 се предпочита включване на *базален инсулин*, освен в случаите, когато пациентът е с изразена хипергликемия и/или клинични признаци на хипергликемия.
- Започва се с ниска доза на базален инсулин - 0.1–0.2 Е/кг тегло или 10 Е/дневно. Може да се прилагат интермедиерен инсулин или базален инсулинов аналог, като аналозите са свързани с по-нисък риск от хипогликемия през нощта и с по-малко наддаване на тегло.
- След включване на базален инсулин е необходимо адекватно титриране на дозата до постигане на целите за нивото на кръвната захар на гладно – например с 2 Е на всеки 3 дни до постигане на прицелното ниво на кръвната захар на гладно без хипогликемия.
- При хипогликемия, ако не може да се определи причината, се препоръчва редуциране на дозата на базалния инсулин с 10-20%.

- При пациенти, които не постигат целите на гликемичен контрол на фона на терапия с базален инсулин в комбинация с перорални средства, терапията може да се интензифицира с включване на GLP-1 рецепторни агонисти, SGLT2 инхибитори, или прандиален инсулин.
- Когато базалният инсулин е титриран добре и е постигнато прицелното ниво на кръвната захар на гладно, или дозата на базалния инсулин е $>0.7-1.0$ Е/кг тегло, а HbA1c е над прицелното ниво, трябва да се има предвид *базално-болусен режим*, включващ добавяне на бързодействащ инсулин/аналог към базалния инсулин. Може да се приложи *стъпаловиден подход*, при който първоначално се добавя само една инжекция прандиален инсулин преди храненето, което води до най-голямо покачване на постпрандиалната кръвна захар, а впоследствие се добавят съответно втора и трета инжекция на бързодействащ инсулин/аналог. Може да се обсъди приложение на две или три апликации на инсулинова смес дневно. При пациенти, които не са лекувани преди това с инсулин, обичайно се започва с доза 10-12 Е дневно или 0.3 Е/кг тегло. Предварително смесените инсулинови аналози имат редица предимства - осигуряват по-добър контрол на постпрандиалната кръвна захар, предизвикват по-малко нощни и тежки хипогликемии и са свързани с по-нисък риск от увеличаване на телесното тегло в сравнение с конвенционалните инсулинови смеси.
- При възрастни със захарен диабет тип 2 може да продължи приложението на глюкозо-понижаващи медикаменти след включване на инсулин (метформин, GLP-1 рецепторни агонисти, GLP-1/GIP рецепторен агонист, SGLT2 инхибитори, DPP-4 инхибитори), освен в случаите когато са противопоказани или е налице непоносимост, с цел продължаване на гликемични и метаболитни ползи (например тегло, кардио-метаолитни, бъбречни ползи).
- Разработени са и комбинирани препарати на GLP-1 рецепторен агонист и базален инсулинов аналог (ликсизенатид/ гларжин, лираглутид/деглудек).

IV. Ефикасност по отношение снижение на кръвната захар и редукцията на телесно тегло на глюкозо-понижаващите медикаменти (EASD/ADA 2022, ADA 2024)

Според *глюкозо-понижаващата си ефикасност*, медикаментите се разделят на следните групи:

- С много висока ефикасност: GLP-1 рецепторни агонисти – дулаглутид (висока доза), семаглутид, двоен GIP/GLP-1 рецепторен агонист тирзепатид, инсулин, комбинирана перорална терапия, комбинирана инжекционна терапия
- С висока ефикасност: GLP-1 рецепторни агонисти (които не са посочени по-горе), метформин, SGLT2 инхибитори, СУП, тиазолидиндиони
- С междинна ефикасност: DPP-4 инхибитори

Според *ефекта си по отношение редукция на телесното тегло*, глюкозо-понижаващите медикаменти са разделят на следните групи:

- С много висока ефикасност: семаглутид, тирзепатид
- С висока ефикасност: дулаглутид, лираглутид

- С междинна ефикасност: GLP-1 рецепторни агонисти (които не са посочени по-горе), SGLT2 инхибитори
- Неутрални по отношение на телесното тегло: DPP-4 инхибитори, метформин

V. Основни препоръки при избор на терапия (EASD/ADA 2022, ADA 2024)

Общи препоръки

- Като начална глюкозо-понижаваща терапия се препоръчва метформин или друг медикамент/медикаменти, вкл. комбинирани препарати.
- При възрастни със захарен диабет тип 2 трябва да се има предвид ранна комбинирана терапия, за да се скъси времето до постигане на индивидуалните терапевтични цели.
- При HbA1c с $\geq 1.5\%$ над индивидуалната цел за гликемичен контрол, много пациенти се нуждаят от комбинирана терапия или от по-ефикасен глюкозо-понижаващ медикамент, за да се постигне и поддържа тази цел.
- При възрастни пациенти с установено АСССЗ или с рискови фактори за АСССЗ, сърдечна недостатъчност и ХБЗ в терапевтичния план трябва да са включени медикаменти, които намаляват риска от сърдечно-съдови и бъбречни заболявания - SGLT2 инхибитори и GLP-1 рецепторни агонисти за гликемичен контрол и намаляване на сърдечно-съдовия риск; решението за използване на GLP-1 рецепторен агонист или SGLT2 инхибитор с доказани ползи трябва да е независимо от провеждането на базисно лечение с метформин, както и от изходния HbA1c.
- При хора с установено сърдечно-съдово заболяване, трябва да се използва GLP-1 рецепторен агонист с доказани ползи, за да се намалят големите сърдечно-съдови събития, или SGLT2 инхибитор с доказани ползи, за да се намалят големите сърдечно-съдови събития и сърдечната недостатъчност, и да се подобрят бъбречните резултати.
- При хора без установено сърдечно-съдово заболяване, но с множество сърдечно-съдови рискови фактори (напр. възраст ≥ 55 години, затлъстяване, хипертония, тютюнопушене, дислипидемия, или албуминурия) може да се използва GLP-1 рецепторен агонист с доказани ползи, за да се намалят големите сърдечно-съдови събития, или SGLT2 инхибитор с доказани ползи, за да се намалят големите сърдечно-съдови събития и сърдечната недостатъчност, и да се подобрят бъбречните резултати.
- При възрастни пациенти с установена сърдечна недостатъчност (с намалена или запазена фракция на изтласкване) трябва да се използват SGLT2 инхибитори за контрол на кръвната захар, тъй като подобряват сърдечната недостатъчност и бъбречните крайни цели.
- SGLT2 инхибиторите (дапаглифлозин, емпаглифлозин) се препоръчват при пациенти със захарен диабет тип 2 и СННФИ за намаляване на хоспитализациите за сърдечна недостатъчност и сърдечно-съдовата смъртност.
- При възрастни пациенти с ХБЗ и $eGFR \geq 20 \text{ ml/min/1.73 m}^2$, трябва да се включат SGLT2 инхибитори с доказани ползи, за намаляване на прогресията на ХБЗ, намаляване на сърдечно-съдовите събития и на хоспитализациите за

сърдечна недостатъчност, като трябва да се има предвид, че ползите по отношение контрола на кръвната захар на SGLT2 инхибиторите са редуцирани при $eGFR < 45 \text{ mL/min per } 1.73 \text{ m}^2$.

- При възрастни със захарен диабет тип 2 и напреднало ХБЗ ($eGFR < 30 \text{ mL/min per } 1.73 \text{ m}^2$) като глюкозо-понижаващо средство се предпочита GLP-1 рецепторен агонист поради по-нисък риск от хипогликемия и за намаляване на сърдечно-съдовите събития.
- Изборът на медикаменти за подобряване на сърдечно-съдовите и бъбречните крайни цели не трябва да се различава при хората в напреднала възраст.
- При по-млади хора с диабет (< 40 г.) трябва да се има предвид ранна комбинирана терапия, тъй като те са с много висок риск от усложнения, и трябва да се лекуват съобразно това.
- Терапевтичният план за намаляване нивото на глюкозата трябва да е съобразен с подходи в подкрепа на постигане на целите по отношение на телесното тегло.
- При възрастни пациенти без сърдечно-съдови и/или бъбречни заболявания, трябва да се имат предвид фармакологични средства, с които да се постигнат както целите по отношение на нивото на кръвната захар, така и целите по отношение на телесното тегло
- При възрастни пациенти, които не са постигнали индивидуалните си цели по отношение на телесното тегло, се препоръчват допълнителни подходи за контрол на телесното тегло (напр. интензифициране на промяната в начина на живот, структурирани програми за контрол на теглото, фармакологични средства, или метаболитна хирургия, според случая).
- При възрастни със захарен диабет тип 2, терапията с GLP-1 рецепторен агонист, включително двоен GIP/GLP-1 рецепторен агонист, се предпочита пред инсулин.
- При възрастни със захарен диабет тип 2 трябва да се има предвид започване на лечение с инсулин независимо от провежданата глюкозо-понижаваща терапия или стадия на заболяване, ако има данни за продължаващ катаболизъм (например неочаквана загуба на тегло), при съмнение за захарен диабет тип 1, при наличие на признаци на хипергликемия (полиурия, полидипсия), при много високи нива на $HbA1c (> 10.0\%)$ или на кръвна захар ($> 17 \text{ mmol/l}$). След стабилизиране на състоянието е възможно редуциране на дозата или напълно преустановяване на инсулина и преминаване към неинсулинови глюкозо-понижаващи медикаменти, най-често в комбинация.
- При лечение с инсулин се препоръчва комбинирана терапия с GLP-1 рецепторен агонист, включително двоен GIP/GLP-1 рецепторен агонист с цел по-голяма гликемична ефективност както и благоприятни ефекти върху телесното тегло и риска от хипогликемия. Дозата на инсулина трябва да се преоцени при добавяне или увеличаване на дозата на GLP-1 рецепторен агонист или на двоен GIP и GLP-1 рецепторен агонист. Има данни, че комбинирана терапия на инсулин с GLP-1 рецепторен агонист или двоен GIP и GLP-1 рецепторен агонист е с по-голяма ефикасност и трайност на

гликемичния терапевтичен ефект в сравнение с интензифициране на терапията само с инсулин.

- При възрастни със захарен диабет тип 2 може да продължи приложението на глюкозо-понижаващи медикаменти след включване на инсулин (GLP-1 рецепторни агонисти, GLP-1/GIP рецепторен агонист, SGLT2 инхибитори, метформин, DPP-4 инхибитори), освен в случаите когато са противопоказани или е налице непоносимост, с цел продължаване на гликемични и метаболитни ползи (например редукция на тегло, кардио-метаболитни и бъбречни ползи).
- При започване на инсулинова терапия, с оглед свеждане до минимум на риска от хипогликемия, трябва да се преоцени необходимостта от/или дозата на глюкозо-понижаващите медикаменти с по-висок риск от хипогликемия (напр. СУП, меглитиниди)
- Препоръчва се наблюдение на пациентите за признаци на свръхбазализация по време на инсулиновата терапия, като например приложение на базална доза над 0.5 Е/кг телесно тегло дневно, значима разлика между кръвната захар преди сън и сутрин на гладно или между постпрандиалната и препрандиалната кръвна захар, хипогликемии (осъзнавани и неосъзнавани) и висока глюкозна вариабилност. При съмнение за свръхбазализация ъ е необходима задълбочена цялостна преоценка, за да се адаптира терапията на нуждите на пациента.

XV. УВРЕЖДАНИЯ НА ОЧИТЕ ПРИ ЗАХАРЕН ДИАБЕТ

Диабетната ретинопатия е специфично усложнение и за двата типа захарен диабет – тип 1 и тип 2 и наличието ѝ е строго свързано с давността на заболяването. Диабетната ретинопатия е най-честата причина за новъзникващи случаи на слепота у възрастни (20-74 години).

Рискови фактори за диабетна ретинопатия:

- лош контрол на гликемията
- високо артериално налягане (риск от макуларен едем и пролиферативна диабетна ретинопатия)
- дислипидемия
- наличие на нефропатия

Диагностициране и наблюдение:

Диагностицирането и наблюдението на очните проблеми е рутинна част от годишния преглед.

Честота на прегледи при офталмолог

- ☐ при захарен диабет тип 1 – до 5 години след диагностициране и след това ежегодно;
- ☐ при захарен диабет тип 2 – веднага след поставяне на диагнозата и след това – ежегодно;
- ☐ по-често (на 3-6 месеца) – при нововъзникнала или прогресираща начална или умерена непролиферативна ретинопатия; след въвеждане на по-строг кръвно-захарен контрол при лица с ретинопатия;
- ☐ при планиране на бременност и по време на бременност – при планиране на бременност предварително се провежда офталмологична консултация и жените

трябва да бъдат уведомени за риска от поява или прогресиране на диабетната ретинопатия. При налична бременност офталмологична консултация се провежда още през първия триместър и се извършва проследяване през цялата бременност до първата година след раждането (това не се отнася за жени, развили гестационен диабет);

- необходима е организация на система за повторни прегледи регулярно за всеки пациент според динамиката на очните промени с цел да не се пропусне момента за ефективна лазерна фотокоагулация за превенция на загубата на зрение.

Елементи на очния преглед:

- зрителна острота;
- лещи и стъкловидно тяло (офталмоскопия);
- ретина (дилатирани зеници, снимка на ретината или опитна офталмоскопия);
- свързани рискови фактори (тютюнопушене/кръвно налягане);

Контрол на диабетната ретинопатия:

1. Пациентът се насочва към офталмолог;
2. Необходими са преглед и интензивен контрол на:
 - кръвна захар - намалява риска от развитие и прогресиране на диабетната ретинопатия;
 - артериално налягане - намалява риска от развитие и прогресиране на диабетната ретинопатия;
 - липиди (при наличие на твърди ексудати);
 - диабетно бъбречно заболяване;
 - тютюнопушене;
3. Препоръчва се обсъждане на психологичните и социални аспекти на зрителните нарушения, когато са налице.

Лечение на диабетната ретинопатия:

- Пациенти с едем на макулата, тежка непролиферативна диабетна ретинопатия или пролиферативна ретинопатия се насочват за лечение към офталмолог с необходимия опит в тази област;
- Лазерна фотокоагулация се прилага за намаляване риска от загуба на зрението при пациенти с пролиферативна ретинопатия, клинично значим оток на макулата и при някои случаи на непролиферативна диабетна ретинопатия;
- Терапия с анти-васкуларен ендотелен растежен фактор (VEGF) се прилага при оток на макулата;
- Наличието на ретинопатия не е противопоказание за приложението на аспирин като кардиопротекция при условие, че не повишава риска от хеморагия в ретината.

XVI. УВРЕЖДЕНИЯ НА БЪБРЕЦИТЕ ПРИ ЗАХАРЕН ДИАБЕТ

Захарният диабет е най-честата причина за хронично бъбречно заболяване (ХБЗ). ХБЗ се наблюдава при 20-40% от пациентите със захарен диабет и е самостоятелна и водеща причина за хронична бъбречна недостатъчност.

Общи препоръки:

- Оптимизирането на гликемичния контрол намалява риска и забавя прогресията на хроничното бъбречно заболяване:
 - Препоръчва се индивидуална цел за ниво на HbA1c $\sim 7.0\%$ - от $< 6.5\%$ до $< 8.0\%$ при пациенти, които не са на диализа;
 - Точността и прецизността на HbA1c намаляват с прогресиране на ХБЗ (G4–G5), особено при пациенти на диализа, при които това изследване не е надеждно;
 - При ХБЗ се препоръчва приложение на продължително мониториране на нивото на глюкозата и използване на показатели като време в прицелни граници, време под и над прицелни граници като алтернатива на HbA1c при пациенти, при които не може да се разчита на HbA1c и при които се наблюдава разминаване между HbA1c и измерените стойности на кръвна захар и клиничните симптоми;
- Оптимизирането на контрола на кръвното налягане и липидните показатели намалява риска и забавя прогресията на ХБЗ.

Скрининг за хронично бъбречно заболяване:

- Ежегодно трябва да се изследва екскрецията на албумин с урината (отношение албумин:креатинин в урината) и нивото на серумния креатинин, за да се изчисли гломерулната филтрация (eGFR), при пациентите със захарен диабет тип 1 с давност на заболяването ≥ 5 години и при всички пациенти със захарен диабет тип 2, независимо от лечението.
- При хора с установено ХБЗ екскрецията на албумин с урината (отношение албумин:креатинин) и изчислената гломерулната филтрация (eGFR) трябва да се мониторира 1-4 пъти годишно според стадия на заболяването.

Методи за изследване на екскреция на албумин с урината:

1. Отношение албумин:креатинин в първа сутрешна урина;
2. Албуминурия в 24-часова урина;

Таблица 4. Категории на албуминурия (трайна екскреция на албумин с урината)

Категория		Екскреция на албумин с урината mg/24 часа	Отношение албумин:креатинин (ACR) в сутрешна урина (mg/mmol)
A1	Нормална до леко повишена екскреция на албумин	<30	<3
A2	Умерено повишена екскреция на албумин*	30-300	3-30

A3	Силно повишена екскреция на албумин	>300	>30
----	-------------------------------------	------	-----

* В миналото стойности 30-300 mg/24 часа и 3-30 mg/mmol се определяха като микроалбуминурия, а >300 mg/24 часа и >30 mg/mmol - като макроалбуминурия.

Ако екскрецията на албумин е >3.0 mg/mmol или >30 mg/24 часа:

- изследването се повтаря, за да се потвърди;
- поради вариабилност в екскрецията на албумин с урината, две от три изследвания за период от 3-6 месеца трябва да са извън нормалните граници, за да се приеме, че е налице повишена екскреция на албумин или има прогресия на албуминурията;
- прогресията на бъбречното увреждане се проследява чрез по-чести измервания;
- провеждат се изследвания за инфекция или друго бъбречно заболяване - седимент от урина, урокултура;
- физическа активност в рамките на 24 часа преди изследването, инфекция, температура, хронична сърдечна недостатъчност, изразена хипергликемия или артериална хипертония, могат да повишат екскрецията на албумин с урината.

Гломерулна филтрация

За оценка на гломерулната филтрация се препоръчва използване на формулата CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), базирана на нивото на плазмения креатинин. Важно е при проследяването на даден пациент да се използва една и съща формула.

Серумният креатинин трябва да се изследва:

- ежегодно при всички възрастни пациенти, независимо от степента на албуминурия;
- по-често, ако е абнормен или ако нараства;
- при лечение с метформин, инкретин-базирана терапия, SGLT2 инхибитор.

Таблица 5. Стадии на хронично бъбречно заболяване (ADA 2024; KDIGO, 2024)

Степен	Описание	Гломерулна филтрация eGFR (ml/min/1.73m ²)
G1	Бъбречна увреда* с нормална или повишена ГФ	≥ 90
G2	Бъбречна увреда с леко намалена ГФ	60-89
G3	Бъбречна увреда с умерено намалена ГФ	30-59
G3a	с леко до умерено намалена ГФ	45-59
G3b	с умерено до силно намалена ГФ	30-44
G4	Бъбречна увреда със силно намалена ГФ	15-29
G5	Бъбречна недостатъчност	<15 или диализа

Бъбречна увреда* е всяко отклонение в уринни, кръвни или образни изследвания.

Критерии за хронично бъбречно заболяване (KDIGO, 2024):

Наличие на всяко едно от следните две за период над 3 месеца:

- Маркери на бъбречно увреждане (един или повече)
 - Албуминурия – отношение албумин:креатинин в урината (ACR > 3 mg/mmol);

- Патологичен уринен седимент;
- Трайна хематурия;
- Електролитни и други нарушения от тубулен произход;
- Наличие на хистологична находка;
- Структурни промени, открити при образна диагностика;
- Анамнеза за бъбречна трансплантация.
- Намалена гломерулна филтрация
 - $eGFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$

Стойност на $eGFR > 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ при липса на друг критерий за бъбречно увреждане не е показател за наличие на ХБЗ.

Поведение при повишена екскреция на албумин с урината:

1. Ако серумният креатинин е нормален:

- мониторира се екскрецията на албумин ежегодно, за да се определи размера на прогресията на специфичната диабетна бъбречна увреда и да се оцени ефекта на терапията;
- интензивно се контролират модифицируемите рискови фактори (кръвна захар, липиди, артериално налягане);

2. Ако серумният креатинин е повишен:

- преглед на възможни други причини за бъбречно увреждане:
 - инфекции;
 - бъбречна артериална/хипертензивна увреда;
 - бримкови диуретици/сърдечна недостатъчност;
 - гломерулонефрит;
- по-често се мониторира албуминурията и серумният креатинин, за да се проследи прогресията на бъбречната увреда;

Контрол на артериалното налягане

- Препоръчва се оптимизиране на контрола на артериалното налягане и намаляване на вариабилността на артериалното налягане с цел да се намали рискът или да се забави прогресията на ХБЗ, и да се намали сърдечно-съдовият риск.
- При възрастни с артериална хипертония и ХБЗ се препоръчва терапия до постигане на систолно артериално налягане $< 120 \text{ mmHg}$, ако се понася добре.
- При пациенти (с изключение на бременни жени) със захарен диабет и хипертония, и с умерено повишена албуминурия ($ACR 3\text{-}29.9 \text{ mg/mmol}$), се препоръчва приложение на ACE инхибитор или ангиотензин-рецепторен блокер (АРБ).
- При пациенти (с изключение на бременни жени) със захарен диабет и хипертония, и със силно повишена албуминурия ($ACR \geq 30 \text{ mg/mmol}$) и/или $eGFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ силно се препоръчва приложение на ACE инхибитор или ангиотензин-рецепторен блокер (АРБ) с цел да се предотврати прогресията на бъбречното заболяване и да се намалят сърдечно-съдовите събития.

- Приложение на ACE инхибитори и APB не се препоръчва за първична профилактика на ХБЗ при хора със захарен диабет с нормално артериално налягане, нормална албуминурия ($\text{ACR} < 30 \text{ mg/mmol}$) и нормална eGFR.
- Препоръчва се избягване на комбинацията на ACE-инхибитори, APB и директни ренинови инхибитори;
- Препоръчва се периодично мониториране за повишени нива на серумен креатинин и калий при приложение на ACE инхибитори, APB и минералкортикоидни рецепторни антагонисти, и за хипокалиемия при приложение на диуретици.
- При наличие на албуминурия за лечение на артериалната хипертония в случай на непоносимост към ACE-инхибитори и/или APB се прилагат недихидропиридинови калциеви антагонисти, бета-блокери или диуретици;

Контрол на липидите

- При хора на възраст >50 години с $\text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$, които не са на хронична диализа или бъбречно трансплантирани, се препоръчва приложение на статин или комбинация на статин и езитимиб.
- При хора на възраст >50 години с ХБЗ и $\text{eGFR} > 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ се препоръчва приложение на статин.
- При хора на възраст 18-49 години с ХБЗ, които не са на хронична диализа или бъбречно трансплантирани, се препоръчва приложение на статин.

Поведение при наличие на хронично бъбречно заболяване (EASD/ADA 2022, KDIGO 2024, ADA 2024)

- Препоръчва се оптимизиране на гликемичния контрол, за да се намали рискът или да се забави прогресията на ХБЗ.
- Лечението на хората с диабет и ХБЗ зависи от стадия на заболяването и е сериозно предизвикателство, като се има предвид промяната в клирънса на медикаментите и глюкозата. При налично ХБЗ трябва да се прави избор на глюкозопонижаваща терапия, подходяща за степента на бъбречната увреда.
- При хора с ХБЗ в стадий G3 или по-висок ($\text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$), които не са на диализа, трябва да се поддържа белтъчен внос от 0.8 g/kg телесно тегло дневно, тъй като е установено, че това може да подобри бъбречната функция (албуминурия, ГФ). При пациенти на диализа, приемът на белтък с храната трябва да е $1.0\text{--}1.2 \text{ g/kg}$ тегло дневно, тъй като белтъчно-енергийната малнутриция е сериозен проблем при някои хора на диализа. Препоръчва се избягване на прекомерен прием на белтък ($>1.3 \text{ g/kg}$ телесно тегло дневно), тъй като може да ускори загубата на бъбречна функция.
- При ХБЗ и затлъстяване, пациентите трябва да се съветват/насърчават да намалят телесно си тегло.
- При възрастни пациенти с ХБЗ и $\text{eGFR} \geq 20 \text{ ml/min/1.73 m}^2$, трябва да се включи SGLT2 инхибитор с доказани ползи, за да намали прогресията на ХБЗ, сърдечно-съдовите събития и хоспитализациите за сърдечна недостатъчност. След включване на SGLT2 инхибитор е разумно терапията да продължи, дори при спадане на $\text{eGFR} < 20 \text{ ml/min/1.73 m}^2$, освен в случаите на

непоносимост или започната бъбречно-заместваща терапия. Трябва да се има предвид, че ползите на SGLT2 инхибиторите по отношение контрола на кръвната захар са редуцирани при $eGFR < 45 \text{ mL/min/1.73 m}^2$.

- При възрастни със захарен диабет тип 2 и ХБЗ, които не са постигнали индивидуалните гликемични цели въпреки приложението на метформин и SGLT2 инхибитор, или които не могат да използват тези медикаменти, се препоръчва приложението на дългодействащ GLP-1 рецепторен агонист.
- При възрастни със захарен диабет тип 2 и напреднало ХБЗ ($eGFR < 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$) като глюкозо-понижаващо средство се предпочита GLP-1 рецепторен агонист поради по-нисък риск от хипогликемия и за намаляване на сърдечно-съдовите събития.
- Има доказателства, че GLP-1 рецепторните агонисти намаляват албуминурията и забавят прогресията на ХБЗ (семаглутид) при възрастни със захарен диабет тип 2 и ХБЗ.
- При възрастни със захарен диабет тип 2 и ХБЗ с $eGFR > 25 \text{ mL/min/1.73 m}^2$, нормално ниво на серумен калий и албуминурия ($ACR > 3.0 \text{ mg/mmol}$) е показано приложение на финеренон (селективен нестероиден минералкортикоиден рецепторен антагонист) с доказани бъбречни и сърдечно-съдови ползи, за да забави прогресията на ХБЗ, въпреки приложението на максимално толерирана доза РААС инхибитор.
- За намаляване на сърдечно-съдовия риск при хора със захарен диабет тип 2 и ХБЗ, трябва да се прилага SGLT2 инхибитор (при $eGFR \geq 20 \text{ mL/min/1.73 m}^2$), GLP-1 рецепторен агонист, или нестероиден минералкортикоиден рецепторен антагонист (при $eGFR \geq 25 \text{ mL/min/1.73 m}^2$).
- При спадане на $eGFR < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$, се прави оценка и се контролират потенциалните усложнения на ХБЗ;
- Препоръчва се лечение на уринните инфекции, обсъжда се наличие на папиларна некроза при рекурентно протичане;
- Препоръчва се спиране на тютюнопушенето;
- Пациентите се насочват към нефролог при несигурност по отношение на етиологията на бъбречното увреждане (висока албуминурия, богат уринен седимент, липса на ретинопатия, резистентна хипертония), при трудности в лечението (анемия, вторичен хиперпаратиреоидизъм, метаболитна костна болест или електролитен дисбаланс), при напреднало бъбречно заболяване – силно снижена $eGFR (< 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2)$, при установени структурни промени в бъбреците при обзорни изследвания и при бърза прогресия на ХБЗ – непрекъснато нарастващи нива на албуминурията и непрекъснато намаляване на ГФ (с над $10 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ за една година).

XVII. УВРЕЖДЕНИЯ НА НЕРВНАТА СИСТЕМА ПРИ ЗАХАРЕН ДИАБЕТ

Диагностициране и наблюдение:

Диагностицирането и контролът на неврологичните проблеми са част от годишния преглед.

Ежегодно се прави оценка на:

- болкова или симптоматична невропатия;
- еректилна дисфункция при мъжа;

Оценка за наличие на други прояви на автономна невропатия:

- при наличие на други усложнения (специално бъбречни);
- преди даване на анестезия;
- при лош гликемичен контрол;

Скрининг и диагноза на диабетна невропатия:

- Скрининг за дистална симетрична полиневропатия се прави веднъж годишно - при пациенти със захарен диабет тип 2 още от поставяне на диагнозата, а при пациенти със захарен диабет тип 1 - 5 години след поставяне на диагнозата, чрез използване на елементарни клинични тестове;
- Скринингът за дистална симетрична полиневропатия се провежда ежегодно чрез оценка на: чувствителност при натиск с игла, усет за допир и натиск с 10 g монофиламент, вибрационен усет (128 Hz камертон) на дорзалната повърхност на големия пръст (в областта на интерфалангеалната става) и метатарзалните стави на двата долни крайника и чрез оценка на глезенните рефлексии.
- Ако за изследване на вибрационен усет се използва камертон на Rydel-Seiffer, трябва да се имат предвид възрастово-адаптирани прагове/скали за оценка на чувствителността.
- Чувствителността за допир/натиск с 10 g монофиламент се счита за нарушена, ако 5 или повече от общо 8 докосвания (по 4 на крак) не бъдат усетени от пациента.
- Чувствителността за болка/убождане се счита за нарушена, ако 2 или повече от общо 3 убождания (на всеки крак) не бъдат усетени като болезнени от пациента.
- Температурната чувствителност за разграничаване на топло от студено се счита за нарушена, ако 2 или повече от общо 3 допирания (на всеки крак) не бъдат правилно разграничени.
- Електрофизиологични тестове се използват само когато клиничните прояви са нехарактерни;
- Скрининг за признаци и симптоми за сърдечно-съдова автономна диабетна невропатия се провежда при пациенти със захарен диабет тип 2 при поставяне на диагнозата, а при пациенти със захарен диабет тип 1 – 5 години след поставяне на диагнозата. Специфични тестове рядко са необходими, поради това, че не променят терапевтичното поведение и крайния изход;

Диференциална диагноза при диабетна полиневропатия:

При пациенти с тежка диабетна полиневропатия трябва да се изключат други причини като:

- Токсични медикаменти;
- Тежки метали
- Алкохол
- Витамин B12 дефицит (при продължителна употреба на метформин)
- Бъбречни заболявания

- Хронична възпалителна демиелинизираща невропатия;
- Вродена невропатия
- Васкулит

Клинични прояви на автономна диабетна невропатия:

- Тахикардия при покой;
- Умора при физическо натоварване;
- Ортостатична хипотония;
- Констипация;
- Гастропареза;
- Ерекtilна дисфункция;
- Судомоторна дисфункция;
- Нарушена невровакуларна функция;
- Загуба на усета за хипогликемия

Сърдечно-съдовата автономна невропатия е рисков фактор за сърдечно-съдово заболяване и е налице при:

- Сърдечна честота в покой >100 удара/мин;
- Ортостатизъм - спад на систолното налягане с >30 mmHg в изправено положение;

Прояви на гастро-интестинална автономна невропатия:

- Нарушен мотилитет на хранопровода;
- Гастропареза;
- Констипация;
- Диария

Прояви на уро-генитална автономна невропатия:

- Ерекtilна дисфункция и/или ретроградна еякулация при мъже;
- Дисфункция на пикочния мехур (чести инфекции, пиелонефрит, инконтиненция, палпиращ се пикочен мехур).

Патогенетично лечение на диабетна невропатия:

- Медикаменти:
 - алфа-липоева киселина – в доза 600 mg дневно per os или iv;
 - мастноразтворим бенфотиамин;
- Алфа-липоева киселина и бенфотиамин са одобрени за лечение на симптоматична диабетна сензо-моторна полиневропатия.
- Доказателствата в полза на алфа-липоева киселина са по-силни от тези за бенфотиамин.
- Патогенетично ориентирано лечение с алфа-липоева киселина и бенфотиамин може да бъде използвано за лечение на симптоматична диабетна сензо-моторна полиневропатия, където е налична.
- Патогенетично ориентираното лечение с алфа-липоева киселина може да бъде използвано и за лечение на невропатни дефицити при диабетна сензо-моторна полиневропатия, където е налична.

Симптоматично лечение на диабетна невропатия

Болкова невропатия

- Оптимизиране и стабилизиране на гликемичния контрол;
- Прегабалин и габапентин са медикаменти на първа линия за аналгетично лечение на болкова диабетна сензо-моторна полиневропатия.
- Дулоксетин и амитриптилин са приети за първа линия медикаменти за аналгетично лечение на болкова диабетна сензо-моторна полиневропатия.
- Трамадол се приема за втора линия на аналгетично лечение на болкова диабетна сензо-моторна полиневропатия.
- Ако трамадол не е достъпен или не е ефективен, други възможности могат да бъдат оксикодон и тапентадол.
- Силните опиоиди се препоръчват като трета линия на аналгетично лечение на болкова диабетна сензо-моторна полиневропатия.
- Локалните аналгетици като капсаицин крем (0,025-0,075%) или пластир (8%) могат да бъдат използвани за лечение на болкова диабетна сензо-моторна полиневропатия в клиничната практика.
- Капсаицин 8% пластир се приема за трета линия аналгетична терапия на болкова диабетна сензо-моторна полиневропатия, докато такива доказателства не са налице за крема.

Диабетна автономна невропатия:

- Гастропареза – хранителен режим, прокинетици (метоклопрамид) или еритромицин;
- Диабетна ентеропатия - може да се помогне чрез високи дози кодеин, лоперамид, дифеноксилат или еритромицин / тетрациклин;
- Ерекtilна дисфункция - инхибитори на фосфодиестераза-5 (абсолютно противопоказани при лечение с нитрати); интракавернозни средства (алпростадил) идват в съображение на второ място; приложение на вакуумни устройства или механични или хирургични протези; консултация с психолог.

Медикаментозна терапия, повлияваща симптомите на болезнената диабетна полиневропатия и автономната невропатия, подобряват качеството на живот на пациентите.

XVIII. ПРОБЛЕМИ, СВЪРЗАНИ С ДИАБЕТНО СЪПАЛО

Ампутациите и улцерациите на стъпалото са най-честата последица на диабетната невропатия и са основна причина за инвалидизация на пациентите.

Рискови фактори за диабетно стъпало:

- захарен диабет с над 10-годишна давност;
- мъжки пол;
- лош гликемичен контрол;
- наличие на усложнения – сърдечно-съдови, увреждания на бъбреците (диализа) и ретината;
- тютюнопушене.

Рискови фактори за ампутация при диабетно стъпало

- Периферна диабетна невропатия - най-важният рисков фактор за язва на стъпалото – 85% от ампутациите се предшества от невропатна язва на стъпалото;
- Периферна артериална болест (отслабени или липсващи пулсации на периферните артерии);
- Деформации на стъпалото;
- Анамнеза за язва или ампутация на стъпалото;
- Живеене сам;
- Микросъдови усложнения на захарния диабет (нефропатия);
- Терминално бъбречно заболяване – пациентите на хронична хемодиализа са с 10 пъти по-висок риск от ампутация;
- Данни за повишен натиск (наличие на калус, еритем, хеморагия под калуса);
- Тежки промени в ноктите.

Диагностициране и наблюдение:

Диагностицирането и контрола на проблемите, свързани със стъпалото, са част от годишния преглед. При наличие на рискови фактори прегледите се правят и по-често. При наличие на невропатия трябва задължително да се оглежда стъпалото при всеки преглед на пациента.

1. Организация на система за повторни прегледи регулярно за всеки пациент.

2. Ежегодно изследване в амбулаторни условия:

- оглед на стъпалото относно формата на стъпалото, налични деформации, ставна устойчивост, проблеми с обувките;
- състояние на кожата на стъпалото (изнежена, нарушена цялост, едем, калус, язва);
- пулсации на а.дорзалис педис и а.тибиалис постериор;
- чувствителност към 10g монофиламент, вибрационен усет, убождане с игла.

3. Ежегодна оценка на:

- анамнеза за проблеми със стъпалото от последния преглед до момента;
- зрителни и двигателни проблеми, които имат отношение към грижите на пациента за стъпалата му;
- поведение и познания, осигуряващи на пациента възможност да се грижи за стъпалата си.

4. Категоризация на нарушенията като:

- стъпало с язва – активна улцерация на стъпалото;
- висок риск – наличие на невропатия или периферна съдова болест или предшестваща язва или стъпало на Шарко;
- с повишен риск - деформация или проблем с грижите за краката или минимални кожни проблеми;
- нисък настоящ риск.

5. Контрол на свързаните със стъпалото фактори:

- клаудикацио;
- тютюнопушене;
- кръвно-захарен контрол;

- медикаментозна терапия.

Скрининг за диабетно стъпало

Идентифициране на стъпало с повишен риск са прави чрез:

- Скрининг за загуба на протективна чувствителност
 - 10-g Semmes Weinstein монофиламент – консистентни резултати да предскажат риск от язва на стъпалото;
 - Ipswich Touch Test – сходни резултати с изследване с 10g монофиламент;
 - Камертон или биотезиометър/невротезиометър.
- Скрининг за периферна артериална болест
 - Снемане на сърдечно-съдова анамнеза;
 - Палпация на пулсациите на периферните артерии на стъпалото;
 - Доплер - артериални вълни и измервания на кръвното налягане;

Скринингът за диабетно стъпало е възможен, приемлив, евтин.

Рискови категории според IWGDF Risk Stratification System (2019), определящи честотата на прегледи

Категория	Риск от язва	Характеристики	Честота
0	Много нисък	без ЗПС и без ПАБ	Веднъж годишно
1	Нисък	ЗПС или ПАБ	На всеки 6-12 месеца
2	Умерен	ЗПС + ПАБ, или ЗПС + деформация на стъпалото, или ПАБ + деформация на стъпалото	На всеки 3-6 месеца
3	Висок	ЗПС или ПАБ и 1 или повече от следните: - анамнеза за язва на стъпалото; - ампутация на долен крайник (малка или голяма); - терминално ХБЗ	На всеки 1-3 месеца

ЗПС – загуба на протективна сетивност, ПАБ – периферна артериална болест

Стратегии за предпазване от язва на стъпалото

- До 75% от язвите на стъпалото могат да бъдат предотвратени.
- Необходим е персонализиран подход за превенция на развитие на язва на стъпалото, чрез който да се предостави правилното лечение на правилния човек в точното време.
- Необходим е комплексен терапевтичен подход – постигане и поддържане на индивидуалните цели за гликемичен контрол и за контрол на сърдечно-съдовите рискови фактори.

- Необходим е интердисциплинарен подход.
- Най-често използваните превантивни действия в ежедневната клинична практика по отношение на диабетно стъпало са скрининг на стъпалата и структурирано обучение на пациентите.
- Препоръчва се редовен скрининг и проследяване на пациентите според рисковата категория.
- Трябва да се осигури интегрирана грижа за стъпалата на високорискови пациенти, за да се предотврати рецидив на язвата.
- Грижата за себе си и самоконтролът при пациентите с повишен риск са изключително важни.
- Препоръчва се контрол на рисковите фактори за язва на стъпалото.
- Пациентите с умерен до висок риск трябва да бъдат инструктирани да носят терапевтични обувки с отбременяващ плантарното налягане ефект по време на ходене.
- Придържането към лечението е от съществена важност за постигане на най-добрите възможни резултати по отношение на превенцията на язва на стъпалото.

Контрол на профилактичните грижи за стъпалото:

1. Високорисково стъпало – включва се специалист по диабетно стъпало:
 - регулярна оценка на състоянието на стъпалото;
 - повишено внимание локално към калуса;
 - отбременяване на натиска чрез използване на специални ортопедични обувки, стелки;
 - системно обучение относно необходимостта от грижи за краката;
 - проследяване на съдовия статус – насочване за консултация със специалист при наличие на симптоми или критично намалено кръвоснабдяване.
2. Стъпало с повишен риск – да се осигурят:
 - рутинни грижи за стъпалото;
 - съвети за подходящи обувки;
 - обучение относно грижите за краката при всяка визита.
3. Локалните мерки включват:
 - дебридман и отстраняване на калуса;
 - превръзка за абсорбция на ексудата;
 - поставяне на гипс за отбременяване на натиска;
 - хирургичен дренаж.
4. Системните мерки включват:
 - антибиотик венозно или перорално (обичайно за покритие на Gram⁺, Gram⁻ инфекции и анаеробна инфекция);
 - насочване към съдов хирург за консултация, изследване и реконструктивна терапия / ангиопластика при необходимост.
5. Провеждане на ампутация при:
 - силна неконтролирана болка (вторична на съдовата болест);
 - дългосрочна, незаздравяваща язва;

- наличие на инфекция при стъпало на Шарко.

Язвите на стъпалото обичайно са предотвратими. Почти винаги може да бъде избегната ампутация, дори и при наличие на язва на стъпалото.

XIX. ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ЗАТЛЪСТЯВАНЕ И ЗАХАРЕН ДИАБЕТ

Затлъстяването е хронично, често рецидивиращо заболяване с многобройни метаболитни, физически и психосоциални усложнения, включително значително повишен риск от захарен диабет тип 2. Има убедителни доказателства, че контролът на затлъстяването може да забави прогресията от предиабет към захарен диабет тип 2, и има благоприятен ефект по отношение лечението на захарен диабет тип 2. Затлъстяването е един от рисковите фактори за нарушение на обмяната на глюкозата и изявата на захарен диабет тип 2. Повишеният калориен внос, намалената физическа активност и генетичното предразположение допринасят за развитие на затлъстяване. Над 85% от хората със захарен диабет тип 2 са с наднормено телесно тегло или затлъстяване. Затлъстяването е елемент от т.нар. метаболитен синдром, който представлява констелация от сърдечно-съдови рискови фактори.

Определяне на степента на затлъстяване:

Използва се индекс на телесна маса (ИТМ) = $\text{Тегло (кг)} : \text{Ръст (м)}^2$

- Нормално телесно тегло – ИТМ $<25 \text{ kg/m}^2$
- Наднормено телесно тегло – ИТМ $25.0\text{--}29.9 \text{ kg/m}^2$
- Затлъстяване I степен – ИТМ $30.0\text{--}34.9 \text{ kg/m}^2$
- Затлъстяване II степен – ИТМ $35.0\text{--}39.9 \text{ kg/m}^2$
- Затлъстяване III степен – ИТМ $>40.0 \text{ kg/m}^2$

ИТМ не предоставя информация относно телесната мастна маса и е неточен показател при индивиди с добре развита скелетна мускулатура. За оценка на разпределението на телесната мастна маса се препоръчва използване и на други антропометрични измервания, като обиколка на талия, съотношение талия:ханш.

Препоръки за оценка и наблюдение при наднормено тегло и затлъстяване

- Препоръчва се да се използва език, ориентиран към индивида, който насърчава сътрудничество между човека със затлъстяване и здравния специалист.
- В подкрепа на диагнозата затлъстяване се препоръчва измерване на ръст и тегло, както и допълнително измерване на разпределението на мастната тъкан, обиколка на талия, отношение талия:ханш.
- Препоръчва се мониториране на свързаните със затлъстяване антропометрични показатели поне веднъж годишно.
- При хора със захарен диабет тип 2 и наднормено тегло и затлъстяване, контролът на телесното тегло трябва да е основна цел на лечението заедно с контрола на кръвната захар.
- Хората със захарен диабет и наднормено тегло и затлъстяване имат полза от всяка степен на загуба на тегло. Редукцията на тегло с 3–7% от изходното подобрява гликемията и други сърдечно-съдови рискови фактори. Трайна

редукция на тегло с $>10\%$ е свързана с по-големи ползи и може да модифицира хода на заболяването и да доведе до възможна ремисия на захарен диабет тип 2, както и да подобри дългосрочните сърдечно-съдови резултати и смъртност.

- Необходимо е индивидуализиране на терапевтичния подход при затлъстяване (промяна в начина на живот, подходящ хранителен режим, фармакологична терапия, метаболитна хирургия) на базата на медицинската история, житейските обстоятелства, предпочитанията и мотивацията на пациента. Трябва да се обмисли комбиниране на терапевтични подходи, ако е подходящо.

Препоръки за терапевтичен подход при захарен диабет и затлъстяване

- При хора със захарен диабет тип 2 и наднормено телесно тегло или затлъстяване се препоръчва хранителен режим, физическа активност и поведенческа терапия, насочени към постигане и поддържане на загуба на тегло $\geq 5\%$.
- Препоръките за хранене трябва да са индивидуализирани и съобразени с предпочитанията и хранителните нужди на пациента. За постигане на редукция на тегло се препоръчва хранителен режим с енергиен дефицит, независимо от състава на нутриентите.
- Препоръчват се дългосрочни програми за поддържане на постигнатата редукция на тегло, където е възможно. Ефективните програми осигуряват ежемесечни контакти, подкрепа и проследяване на телесното тегло, и насърчават редовна физическа активност (200–300 минути седмично).
- При хора, които са постигнали целите за редукция на тегло, се препоръчва периодично проследяване, осигуряване на подкрепа и продължаване на предприетите интервенции за поддържане на целите в дългосрочен план.
- Краткосрочни много нискокалорийни хранителни режими (800–1000 kcal/дневно) трябва да се назначават на избрани индивиди от добре обучени специалисти в медицинска обстановка и при стриктно наблюдение. За поддържане на постигнатата редукция на тегло е необходимо интегриране на дългосрочни стратегии за поддържане на телесното тегло.
- За редукция на тегло не се препоръчват хранителни добавки, тъй като не са доказали ефективността си.
- Медикаментите за съпътстващи заболявания, които са свързани с наддаване на тегло, трябва да бъдат сведени до минимум, когато е възможно.
- При избор на глюкозо-понижаващи медикаменти при хора със захарен диабет тип 2 с наднормено телесно тегло или затлъстяване, приоритетно трябва да се прилагат медикаменти с благоприятен ефект върху телесното тегло. Фармакологичните средства се прилагат съвместно с промяна в начина на живот. Да се имат предвид потенциалните ползи и рискове.

- В редица случаи за намаляване на теглото се налага употреба на медикаментозна терапия (орлистат, лираглутид 3.0 mg, бупропион/налтрексон, семаглутид 2.4 mg);
- При хора със захарен диабет тип 2 и наднормено телесно тегло или затлъстяване предпочитаната фармакотерапия трябва да бъде GLP-1 или двоен GIP/GLP-1 рецепторен агонист с много висока ефикасност по отношение редукция на тегло (семаглутид или тирзепатид), особено като се имат предвид и допълнителните им, независими от теглото, ползи (гликемични и кардиометаболитни).
- При хората със захарен диабет тип 2, които не постигат целите на лечение, с цел преодоляване на терапевтична инерция, се препоръчва преоценка и интензифициране на терапията с допълнителни подходи, напр. метаболитна хирургия, допълнителни фармакологични средства, структурирани програми за промяна в начина на живот.
- Метаболитна хирургия се препоръчва като подход за контрол на кръвната захар и телесното тегло при хора със захарен диабет и ИТМ $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, които са добри кандидати за хирургично лечение.
- След метаболитна хирургия е необходима дългосрочна медицинска и поведенческа подкрепа и редовно проследяване на хранителния и метаболитния статус.
- След метаболитна хирургия е необходимо проследяване за недостатъчна редукция на тегло или за възстановяване на теглото поне на всеки 6-12 месеца. При хората с недостатъчна загуба на тегло или с наддаване на тегло е необходима оценка на потенциални предразполагащи фактори и включване на допълнителни интервенции за редукция на теглото (например фармакологична терапия), ако е подходящо.

XX. ЛЕЧЕНИЕ НА ПОВИШЕНИТЕ НИВА НА ЛИПИДИТЕ В КРЪВТА

Хората със захарен диабет често имат отклонения в нивата на липидите, което повишава сърдечно-съдовия им риск.

Препоръки за изследване на липиден профил:

- Изследване на липидния профил се провежда поне веднъж годишно;
- При възрастни лица с предиабет или захарен диабет, които не приемат статин или друга липидопонижаваща терапия, е разумно да се изследва липиден профил при диагностициране на захарен диабет, при първия медицински преглед и след това веднъж годишно, или по-често, ако е показано;
- Необходимо е изследване на липиден профил при включване на терапия със статин или друго липидопонижаващо средство, 4-12 седмици след започване на терапията или промяна на дозата, и веднъж годишно след това, с цел мониториране на отговора на терапията и информиране относно придържането към терапията;

Прицелни нива на липидите при захарен диабет (ESC 2023, ADA 2024):

Целта на антилипемичното лечение при захарен диабет е постигане на ниво на *LDL-холестерол*, както следва:

- При захарен диабет тип 2 и умерен* риск - $<2.6 \text{ mmol/l}$
- При захарен диабет тип 2 и висок** риск - $<1.8 \text{ mmol/l}$ и снижение на *LDL-холестерол* с поне 50%
- При захарен диабет тип 2 и много висок*** риск - $<1.8 \text{ mmol/l}$ и снижение на *LDL-холестерол* с поне 50%

Не-HDL холестерол – вторична цел

- При захарен диабет тип 2 и висок риск - $<2.6 \text{ mmol/l}$
- При захарен диабет тип 2 и много висок риск - $<2.2 \text{ mmol/l}$

*Умерен риск – пациенти, които не изпълняват критериите за много висок риск и имат 10-годишен сърдечно-съдов риск 5 до $<10\%$ при използване на SCORE2-Diabetes;

**Висок риск – пациенти, които не изпълняват критериите за много висок риск и имат 10-годишен сърдечно-съдов риск 10 до $<20\%$ при използване на SCORE2-Diabetes;

***Много висок риск – пациенти със захарен диабет тип 2 и клинично установено сърдечно-съдово заболяване, или тежко органно увреждане[^], или 10-годишен сърдечно-съдов риск $\geq 20\%$ при използване на SCORE2-Diabetes;

[^] Тежко органно увреждане се определя като $\text{eGFR} < 45 \text{ mL/min/1.73 m}^2$, независимо от албуминурията, или $\text{eGFR} 45\text{--}59 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ и микроалбуминурия (отношение албумин:креатинин) $3\text{--}30 \text{ mg/mmol}$, стадий A2, или протеинурия (отношение албумин:креатинин) $>30 \text{ mg/mmol}$, стадий A3, или наличие на микросъдово заболяване на поне 3 места (напр. микроалбуминурия плюс ретинопатия плюс невропатия

Препоръки за лечение: (ESC 2023, ADA 2024):

1. Преди започване на липидо-понижаващ препарат трябва да се преоцени стила на живот, водещ до повишенаване нивото на липидите, ~~и липиди~~, и той да бъде променен чрез:
 - обучение на пациента;
 - определяне на прицелни нива на липидите;
 - хранителен режим;
 - физическа активност;
 - редукция на теглото;
 - спиране на тютюнопушене.
2. За подобрене на липидния профил и намаляване на риска от развитие на атеросклеротично сърдечно-съдово заболяване при захарен диабет се препоръчва промяна в начина на живот, насочена към редукция на тегло (ако е показана), намаляване на приема на наситени мазнини, транс-мазнини, увеличение на приема на омега-3 мастни киселини, фибри и растителни станоли/стероли, повишена физическа активност;
3. Препоръчва се интензифициране на промяната в начина на живот и оптимизиране на гликемичния контрол при хора с диабет и с повишени нива на триглицериди ($\geq 1.7 \text{ mmol/L}$) и/или нисък HDL холестерол ($<1.0 \text{ mmol/L}$ за мъже и $<1.3 \text{ mmol/L}$ за жени);
4. Препоръчва се оптимизиране на гликемичния контрол, доколкото е възможно;

5. Понижението на нивото на LDL-холестерола е свързано с намаление на сърдечно-съдовия риск;
6. Прилагат се:
 - Статин: изборът обичайно се определя във връзка с местната цена-ефективност на препаратите;
 - Инхибитори на чревната абсорбция на холестерол – езетимиб;
 - PCSK9 инхибитори – еволокумаб, алирокумаб.
 - Фибрат - ципрофибрат и фенофибрат вероятно по-ефективно понижават триглицеридите, в сравнение с безафибрат;
7. Статините се препоръчват като средство на първи избор за намаляване на нивото на LDL холестерол при захарен диабет и LDL холестерол над прицелното ниво поради тяхната ефикасност за предотвратяване на сърдечно-съдови събития и намаляване на сърдечно-съдовата смъртност. Приложението на статини се определя на базата на сърдечно-съдовия рисков профил на пациента и препоръчаните цели за нива на LDL холестерол и не-HDL холестерол.
8. В клиничната практика може да е необходимо нагласяване на интензивността на терапията със статин на базата на индивидуалния отговор на пациента към терапията (странични ефекти, поносимост, ниво на LDL-холестерол).

Първична профилактика (ESC 2023, ADA 2024):

- При хора със захарен диабет на възраст 40-75 г. без АСССЗ, се препоръчва умерена по интензивност терапия със статин в допълнение към промяна в начина на живот.
- При хора със захарен диабет на възраст 20-39 г., с допълнителни рискови фактори за АСССЗ, е разумно да се започне терапия със статин в допълнение към промяна в начина на живот.
- При хора със захарен диабет на възраст <40 г. и/или със захарен диабет тип 1 и други рискови фактори за АСССЗ, се препоръчва обсъждане на относителните ползи и рискове и обмисляне на умерена по интензивност терапия със статин.
- При хора със захарен диабет на възраст 40-75 г. с допълнителни рискови фактори за АСССЗ, да се има предвид включване на високо-интензивна терапия със статин и промяна в начина на живот;
- При хора със захарен диабет на възраст 40-75 г. с 1 или повече рискови фактори за АСССЗ се препоръчва да се намали нивото на LDL холестерол с $\geq 50\%$ от изходното ниво с цел постигане на ниво на LDL холестерол $< 1.8 \text{ mmol/l}$.
- При хора със захарен диабет на възраст 40-75 г. с множество рискови фактори за АСССЗ и LDL холестерол $\geq 1.8 \text{ mmol/l}$, е разумно да се добави езетимиб или PCSK9 инхибитор към максимално толерираната доза статин.
- При хора със захарен диабет на възраст >75 г. и без допълнителни рискови фактори за АСССЗ, е разумно да се включи умерена по интензивност терапия със статин и промяна в начина на живот; след обсъждане на потенциалните ползи и рискове.
- При хора със захарен диабет на възраст >75 г., които вече приемат статин, е разумно тази терапия да продължи.

- Терапията със статин е противопоказана по време на бременност.

Вторична профилактика (ESC 2023, ADA 2024):

- При хора със захарен диабет и АСССЗ на всякаква възраст към промяната в начина на живот трябва да се добави високо-интензивна терапия със статин.
- При хора със захарен диабет и АСССЗ се препоръчва високо-интензивна терапия със статин с цел да се намали нивото на LDL холестерол с $\geq 50\%$ от изходното ниво, и да се постигне прицелно ниво на LDL холестерол <1.4 mmol/l.
- Ако с терапия със статин не са постигнати прицелните нива на LDL холестерол, се препоръчва комбинирана терапия с езетимиб.
- PCSK9 инхибитор се препоръчва при пациенти с много висок сърдечно-съдов риск с трайно високи над прицелните нива на LDL холестерол, въпреки лечение с максимално поносима доза статин в комбинация с езетимиб, или при пациенти с непоносимост към статин.
- Препоръчва се добавяне на езетимиб или PCSK9 инхибитор с доказани ползи, ако не са постигнати целите на фона на максимално толерирана доза статин.
- При хора със захарен диабет и АСССЗ, които не понасят каквато и да е доза статин, се препоръчва терапия с езетимиб или добавяне на PCSK9 инхибитор към езетимиб;
- При пациенти, които не понасят назначената доза статин, трябва да се прилага максимално толерираната доза.
- Комбинирана терапия (статин и фибрат) не е показала подобрение на АСССЗ и най-общо не се препоръчва.
- При възрастни с умерена хипертриглицеридемия (ниво на триглицериди на гладно или не на гладно 2.0-5.6 mmol/l) трябва да се контролират фактори, свързани с начина на живот (затлъстяване, метаболитен синдром), вторични фактори (захарен диабет, ХБЗ, хипотиреоидизъм) и медикаменти, които повишават триглицеридите.
- При повишени нива на триглицериди ≥ 1.7 mmol/l и нисък HDL-холестерол ≤ 1.0 mmol/l за мъже, и ≤ 1.2 mmol/l за жени се препоръчва интензифициране на промяната в начина на живот и оптимизиране на гликемичния контрол
- Терапия със статин и фибрат, обаче, може да се има предвид при мъже с триглицериди ≥ 2.3 mmol/l и HDL-холестерол ≤ 0.9 mmol/l.
- При нива на триглицериди ≥ 5.7 mmol/l на гладно е необходима оценка на вторични причини за хипертриглицеридемия и включване на медикаментозна терапия за намаляване на риска от панкреатит.
- При пациенти с хипертриглицеридемия може да се има предвид приложение на висока доза икосапент етил (2 x 2 g дневно) в комбинация със статин.
- Комбинирана терапия на статин и ниацин не е показала допълнителни сърдечно-съдови ползи спрямо терапия само със статин и може да повиши риска от инсулт, и най-общо не се препоръчва.
- Терапията със статин е противопоказана по време на бременност.

Таблица 6. Високо-интензивна и умерено-интензивна терапия със статини

Високо-интензивна терапия със статин	Умерено-интензивна терапия със статин
Снижава LDL-холестерол с $\geq 50\%$ Аторвастатин 40-80 mg Росувастатин 20-40 mg	Снижава LDL-холестерол с 30 до 49% Аторвастатин 10-20 mg Росувастатин 5-10 mg Симвастатин 20-40 mg Правастатин 40-80 mg Ловастатин 40 mg Флувастатин XL 80 mg Питавастатин 1-4 mg

Терапевтичен алгоритъм в три стъпки (ESC 2023, ADA, 2024):

Стъпка 1. Включване на лечение със статин и достигане на максимално толерирана доза. При непостигане на желаното снижение в нивото на LDL-холестерол, при недобра поносимост към статин и при странични ефекти, се пристъпва към следващата стъпка.

Стъпка 2. Към достигната максимално толерирана доза статин се добавя езетимиб. При непостигане на желаното снижение в нивото на LDL-холестерол с това комбинирано лечение се пристъпва към следващата стъпка.

Стъпка 3. Към максимално толерирана доза статин се добавя PCSK9 инхибитор (еволокумаб / алирокумаб).

XXI. ЛЕЧЕНИЕ НА ПОВИШЕНО АРТЕРИАЛНО НАЛЯГАНЕ

Хората със захарен диабет (тип 1 и тип 2) често имат повишено артериално налягане или артериална хипертония, и са с двукратно по-висок риск от големи сърдечно-съдови събития в сравнение с хората без захарен диабет. Захарният диабет е важна причина за развитие на микросъдови събития като ретинопатия и нефропатия. Най-общо хората със захарен диабет са с $\geq 10\%$ 10-годишен риск за сърдечно-съдово заболяване. Формално определяне на риска с помощта на SCORE2-Diabetes при захарен диабет тип 2 трябва да се има предвид при хора на възраст < 60 години.

Повишеното артериално налягане ($>140/90$ mmHg) засяга повечето хора със захарен диабет и може да бъде част от метаболитния синдром (затлъстяване, хипергликемия, дислипидемия) и обичайно е свързано с висок сърдечно-съдов риск.

Артериалното налягане трябва да се измерва при всяко посещение на пациента. При пациенти, при които е установено повишено артериално налягане, трябва да се извършат измервания и в друг ден.

Прицелни нива на артериалното налягане (ESC 2024)

При възрастни пациенти със захарен диабет се препоръчва медикаментозна терапия, насочена към постигане на прицелно ниво на:

- Систолно артериално налягане (ESC 2024)
 - 130 mmHg или <130 mmHg, ако се понася, но не <120 mmHg – препоръчва се да се поддържа 120-129 mmHg при провеждане на антихипертензивна терапия

- 130-139 mmHg при възраст ≥ 65 години
- Диастолно артериално налягане (ESC 2018)
 - < 80 mmHg, но не < 70 mmHg

Таблица 7. Поведение при различни стойности на артериалното налягане при захарен диабет (ESC 2024).

	Систолно (mmHg)	Диастолно (mmHg)
Промяна в стила на живот (изчаква се до 3 месеца)	> 140	> 90
Медикаментозна терапия	> 140	> 90
Медикаментозна терапия (при 10-годишен сърдечно-съдов риск $\geq 10\%$ или при наличие на високо-рискови състояния)	130-139	80-89

Налични класове антихипертензивни препарати:

- ACE - инхибитори:
 - отличен избор при захарен диабет;
 - подходящи при хронично прогресиращо бъбречно заболяване;
 - подходящи при сърдечна недостатъчност;
 - мониторира се бъбречната функция;
 - мониторира се нивото на калий;
- Ангиотензин II рецепторни блокери (АРБ):
 - подходящи при захарен диабет тип 2;
 - отлагат прогресията на нефропатията;
- Бета-адренергични блокери:
 - полезни при предшестващ миокарден инфаркт или стенокардия;
 - да се избягва комбинацията с тиазидни диуретици (влошаване на метаболизма);
 - да се избягва комбинацията с тиазидни диуретици при периферно съдово заболяване;
 - предварително се сменя анамнеза за еректилна дисфункция импотентност;
- Калциеви антагонисти:
 - да се прилагат недихидропиридинови калциеви антагонисти (верапамил, дилтиазем), които намаляват коронарните инциденти и албуминурията;
 - да се използват дългодействащи препарати;
 - задръжката на течности е проблем при някои препарати (да се избягват при анамнеза за улцерации на стъпалото);
- Тиазидни диуретици:
 - прилагат се само в ниски дози;
 - да се избягва комбинацията с бета-адренергични блокери (нарушения в метаболизма);
 - предварително се сменя анамнеза за импотентност;

- Бримкови диуретици:
 - полезни са поради синергичното си действие с АСЕ-инхибиторите;
- Алфа-адренергични блокери:
 - ефективно снижават кръвното налягане;
 - метаболитно полезни;
 - прилагат се само дългодействащи препарати;
 - повишава риска от нововъзникваща сърдечна недостатъчност;

Поведение преди включване на антихипертензивна терапия

1. Преди започване на антихипертензивен препарат трябва да се преоцени начинът на живот, който може да доведе до повишаване на кръвното налягане и да се препоръчат промени чрез:
 - обучение на пациента;
 - определяне на прицелното ниво на кръвното налягане (да се направи и оценка за ортостатизъм);
 - физическа активност.
2. Анализират се:
 - Хранителния режим – качествено и количествено (включително приема на алкохол);
 - Физическата активност;
 - Телесното тегло;
 - Кръвното налягане в седнало положение (след 5 минути покой);
 - Данните от документацията на личния лекар за месечно проследеното кръвно налягане.

Препоръки за включване на антихипертензивна терапия (ESC 2024, ADA 2024)

1. Препоръчва се промяна в начина на живот – редукция на телесното тегло в случай на наднормено телесно тегло или затлъстяване, хранителен режим (повишен прием на зеленчуци, риба, ненаситени мастни киселини, нискомаслени млечни продукти), намален прием на натрий (сол <5g дневно), ограничаване на приема на алкохол, физическа активност (умерени по интензивност аеробни физически упражнения ≥ 30 минути дневно 5-7 дни седмично).
2. При повечето възрастни със захарен диабет и повишено артериално налягане след максимално 3 месеца на промяна в начина на живот се препоръчва включване на медикаментозна терапия при потвърдено измерване на артериалното налягане $\geq 130/80$ mmHg, за да се редуцира сърдечно-съдовият риск.
3. Препоръчва се при всички пациенти със захарен диабет да се има предвид фармакологична терапия с антихипертензивни медикаменти с цел постигане на систолно артериално налягане 120-129/70-79 mmHg, ако е възможно и ако се понася.
4. Няма доказателства, че трябва да има различни цели за артериалното налягане при хора със и без захарен диабет.

5. Медикаментозна терапия се препоръчва при лица с предиабет или затлъстяване при потвърдено артериално налягане $\geq 140/90$ mmHg, или когато артериалното налягане е 130–139/80–89 mmHg и 10-годишният сърдечно-съдов риск е $\geq 10\%$, или са налице високорискови състояния, въпреки максимално 3-месечен период на промяна в начина на живот.
6. Най-общо всички основни класове антихипертензивни медикаменти са ефективни по отношение предотвратяване на сърдечно-съдови заболявания при хора със и без захарен диабет.
7. Медикаментозната терапия при хора със захарен диабет и хипертония трябва да включва РААС инхибитор - АСЕ-инхибитор или ангиотензин-рецепторен блокер.
8. При хора със захарен диабет тип 1 и хипертония и някаква степен на албуминурия е доказано, че АСЕ-инхибиторите забавят прогресията на нефропатията.
9. При хора със захарен диабет тип 2 и хипертония и албуминурия е доказано, че АСЕ-инхибиторите и АРБ забавят прогресията на албуминурията.
10. При хора със захарен диабет тип 2, хипертония, албуминурия и бъбречна недостатъчност е доказано, че АРБ забавят прогресията на нефропатията.
11. Не се препоръчва едновременен прием на два РААС блокера; ако медикамент от едната група не се понася, се препоръчва да се включи медикамент от другата група.
12. Терапията на хора с артериално налягане $>140/90$ mmHg, трябва да е с медикамент, за който е доказано, че намалява сърдечно-съдовите инциденти при захарен диабет (АСЕ-инхибитор, АРБ, бета-блокер, диуретик и калциев антагонист).
13. Препоръчва се започване на терапия с комбинация на РААС инхибитор и калциев антагонист или тиазиден/тиазидоподобен диуретик в комбиниран препарат.
14. Препоръчват се режими на еднократно дневно прилагане на препарат.
15. При приложение на АСЕ-инхибитор, АРБ или диуретик е необходимо мониториране на серумен креатинин/изчислена гломерулна филтрация и серумен калий.
16. Прицелното ниво на артериалното налягане при бременни жени със захарен диабет и хронична хипертония са 110-129/65-79 mmHg с оглед оптимизиране на дългосрочното здраве на майката и минимизиране на ефекта върху нарушаване на феталния растеж.
17. Препоръчва се да се избягва комбинацията тиазидни диуретици и бета-адренергични блокери.
18. При исхемична болест на сърцето – първи избор са бета-адренергичните блокери.

XXII. КОНТРОЛ НА АРТЕРИАЛНИТЕ РИСКОВИ ФАКТОРИ

Цялостен контрол на артериалния риск:

1. Преглед на артериалните рискови фактори при захарен диабет тип 1 (при поставяне на диагнозата; на 18-годишна възраст; 3 години след поставяне на диагнозата за липидите, при условие, че всички рискови фактори са трайно в нормални граници; ежегодно или по-често при наличие на отклонения или при провеждане на лечение); при захарен диабет тип 2 (при поставяне на диагнозата, ежегодно или по-често при отклонения и при лечение):

- Кръвна захар;
- Липиди;
- Артериално налягане;
- Тютюнопушене;
- Телесно тегло/абдоминално затлъстяване;
- Фамилна анамнеза;
- Екскреция на албумин с урината;
- Артериални/сърдечни симптоми;

2. Определяне на нивото на риска: (*ESC 2024, ADA 2024*)

- Много висок риск – пациенти със захарен диабет тип 2 и
 - клинично установено сърдечно-съдово заболяване, или
 - тежко органно увреждане, или
 - 10-годишен сърдечно-съдов риск $\geq 20\%$ при използване на SCORE2-Diabetes;
- Висок риск – пациенти, които не изпълняват критериите за много висок риск и имат 10-годишен сърдечно-съдов риск 10 до $< 20\%$ при използване на SCORE2-Diabetes;
- Умерен риск – пациенти, които не изпълняват критериите за много висок риск и имат 10-годишен сърдечно-съдов риск 5 до $< 10\%$ при използване на SCORE2-Diabetes;
- Нисък риск – пациенти, които не изпълняват критериите за много висок риск и имат 10-годишен сърдечно-съдов риск $< 5\%$ при използване на SCORE2-Diabetes.

Тежко органно увреждане се определя като:

- $eGFR < 45 \text{ mL/min/1.73 m}^2$, независимо от албуминурията, или
- $eGFR 45\text{--}59 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ и микроалбуминурия (отношение албумин: креатинин) $3\text{--}30 \text{ mg/mmol}$, стадий A2, или
- протеинурия (отношение албумин:креатинин) $> 30 \text{ mg/mmol}$, стадий A3, или
- наличие на микросъдово заболяване на поне 3 места (напр. микроалбуминурия плюс ретинопатия плюс невропатия)

Най-общо хората със захарен диабет са с $\geq 10\%$ 10-годишен риск за сърдечно-съдово заболяване. Формално определяне на риска с помощта на SCORE2-Diabetes при захарен диабет тип 2 трябва да се има предвид при хора на възраст < 60 години.

3. Препоръчва се контрол на артериалните рискови фактори, както следва:

- При много висок риск – строг контрол на кръвната захар, липидите, артериалното налягане до довеждането им до възможно най-ниските рискови нива;

- При висок риск – строг контрол на кръвната захар, липидите, артериалното налягане до достигане до прицелните нива;
- Тютюнопушене – преустановяване;

4. Обучение на лицата:

- Относно рисковете на сърдечното заболяване/инсулт още при поставяне на диагнозата;
- Относно отказа от тютюнопушене и програмите по този въпрос;
- Относно здравословното хранене;

5. Назначава се:

- Програма за редовна физическа активност;
 - Здравословен хранителен режим;
 - Медикаменти за понижаване на кръвната захар, липидите и артериалното налягане;
 - Ниски дози аспирин за пациентите със сърдечно-съдово заболяване;
 - Селективни бета-адренергични блокери, ако е налице исхемична болест на сърцето;
5. Диагностицира се “тихата” миокардна исхемия при по-високорисковите пациенти.

XXIII. СКРИНИНГ ЗА СЪРДЕЧНО-СЪДОВО ЗАБОЛЯВАНЕ ПРИ ПАЦИЕНТИ СЪС ЗАХАРЕН ДИАБЕТ И ЛЕЧЕНИЕТО МУ

Най-малко веднъж годишно (а-при пациенти със захарен диабет тип 2 още при поставяне на диагнозата) се преоценява наличието на сърдечно-съдови рискови фактори – дислипидемия, хипертония, тютюнопушене, фамилна анамнеза за коронарно заболяване, наличие на албуминурия.

Препоръки за избор на лечение при захарен диабет и сърдечно-съдово заболяване (EASD/ADA 2022, ESC 2024, ADA 2024)

- Като начална глюкозо-понижаваща терапия се препоръчва метформин или друг медикамент/медикаменти, вкл. комбинирани препарати.
- При хора с установено сърдечно-съдово заболяване, трябва да се използва GLP-1 рецепторен агонист с доказани ползи, за да се намалят големите сърдечно-съдови събития, или SGLT2 инхибитор с доказани ползи, за да се намалят големите сърдечно-съдови събития и сърдечната недостатъчност, и да се подобрят бъбречните резултати.
- При хора без установено сърдечно-съдово заболяване, но с множество сърдечно-съдови рискови фактори (напр. възраст ≥ 55 г., затлъстяване, хипертония, тютюнопушене, дислипидемия, или албуминурия) може да се използва GLP-1 рецепторен агонист с доказани ползи, за да се намалят големите сърдечно-съдови събития, или SGLT2 инхибитор с доказани ползи, за да се намалят големите сърдечно-съдови събития и сърдечната недостатъчност, и да се подобрят бъбречните резултати.
- При хора със сърдечна недостатъчност, хронично бъбречно заболяване, установено атеросклеротично сърдечно-съдово заболяване, или множество рискови фактори за сърдечно-съдово заболяване, решението за използване на

GLP-1 рецепторен агонист или SGLT2 инхибитор с доказани ползи трябва да е независимо от провеждането на базисно лечение с метформин, както и от изходния HbA1c.

- При хора със сърдечна недостатъчност трябва да се използват SGLT2 инхибитори, тъй като подобряват сърдечната недостатъчност и бъбречните крайни цели.
- При хора с хронично бъбречно заболяване и $eGFR \geq 20 \text{ ml/min/1.73 m}^2$, трябва да се включат SGLT2 инхибитори с доказани ползи, за да намалят риска от големи сърдечно-съдови събития, сърдечна недостатъчност и бъбречни крайни цели (вкл. терминално хронично бъбречно заболяване).
- SGLT2 инхибиторите (дапаглифлозин, емпаглифлозин) се препоръчват при пациенти със захарен диабет тип 2 и СНнФИ за намаляване на хоспитализациите за сърдечна недостатъчност и сърдечно-съдовата смъртност.
- Изборът на медикаменти за подобряване на сърдечно-съдовите и бъбречните крайни цели не трябва да се различава при по-възрастните хора.
- При по-млади хора с диабет (< 40 г.) трябва да се има предвид ранна комбинирана терапия, тъй като те са с много висок риск от усложнения, и трябва да се лекуват съобразно това.
- Дългосрочни проучвания са установили сърдечно-съдовата безопасност на DPP-4 инхибиторите; установена е повишена честота на хоспитализации за сърдечна недостатъчност (саксаглиптин).
- Гликлазид трябва да се предпочита пред останалите СУП с оглед на по-благоприятния си сърдечно-съдов профил;
- Тиазолидиндионите водят до задръжка на течности и тяхното използване може да се комплицира от развитието на застойна сърдечна недостатъчност.
- При пациенти над 55-годишна възраст с или без хипертония, но с наличие на друг сърдечно-съдов риск фактор (анамнеза за сърдечно-съдово заболяване, дислипидемия, микроалбуминурия, тютюнопушене) трябва да се прилага ACE-инхибитор за намаление на сърдечно-съдовия риск;
- При пациенти с миокарден инфаркт или при предстояща голяма хирургична интервенция добавянето на бета-блокери намалява смъртността.

XXIV. ИСХЕМИЧНА БОЛЕСТ НА СЪРЦЕТО (ИБС)

ИБС се развива при $\frac{3}{4}$ от лицата със захарен диабет тип 2 и при половината от тях изходът е летален. ИБС при пациенти със захарен диабет често е:

- тиха;
- придружава се от сърдечна недостатъчност;
- по-малко поддаваща се на хирургични интервенции, отколкото при хора без захарен диабет. .

Контрол на ИБС:

1. Да се интензифицира поведението в насока:

- контрол на артериалните рискови фактори;

- обучение върху контрола на стила на живот, включително и тютюнопушенето;

2. Терапевтични цели (*ESC 2024*)

- Съвети за промяна в стила на живот
 - i. Качество на съня – да се лекуват свързани със съня заболявания на дишането
 - ii. Психосоциални аспекти – избягване на психосоциален стрес, лечение на депресия
 - iii. Избягване на пасивно тютюнопушене
- Контрол на рискови фактори
 - Преустановяване на тютюнопушенето
 - Наднормено телесно тегло/затлъстяване – постигане и поддържане на нормално телесно тегло (ИТМ 18.5–25 kg/m²), редукция на тегло с хранителен режим, физическа активност, фармакологични/хирургични интервенции при подбрани пациенти
 - Дислипидемия – цел за LDL холестерол < 1.4 mmol/l и снижение на LDL холестерол с $\geq 50\%$ спрямо изходното ниво
 - Захарен диабет - HbA1c < 7.0%
 - Артериална хипертония – поддържане на систолно налягане 120–129 mmHg, при условия, че антихипертензивната терапия се понася добре
 - Хранене и алкохол – да се ограничи консумацията на алкохол до <100 g/седмично; прием на плодове, зеленчуци, пълнозърнести храни (Средиземноморска диета), да се ограничат наситените мазнини до < 10.0% от общия калориен внос
 - Физическа активност - 30–60 минути умерена физическа активност >5 дни седмично, ограничаване на заседналият начин на живот и ангажиране с поне лека физическа активност през деня

3. Да се направи оценка на:

- избор на медикамент за понижаване на артериалното налягане (показани са бета-адренергични блокери);
- приложение на аспирин/друга антитромботична терапия (отнася се за всички пациенти);
- приложение на медикаменти за сърдечна недостатъчност (показани са ACE-инхибитори);

4. Препоръчват се:

- ранен коронарен байпас / ангиопластика / стент, ако са показани;
- при значимо многосъдово заболяване и недостатъчен отговор на медикаментозна терапия според препоръките, се препоръчва CABG пред медикаментозната терапия самостоятелно и пред PCI за подобряване на симптомите и крайните резултати
- при много висок хирургичен риск, трябва да се обмисли PCI пред медицинската терапия, за да се намалят симптомите и неблагоприятните резултати.

5. Да се прилагат:

- Интравенозно инсулин-глюкозни разтвори за контрол на кръвно-захарното ниво при хоспитализиране за миокарден инфаркт;

Лечение на захарния диабет (EASD/ADA 2022, ESC 2024, ADA 2024)

1. SGLT2 инхибитори с доказани сърдечно-съдови ползи се препоръчват при захарен диабет тип 2 и ИБС за намаляване на сърдечно-съдовите събития, независимо от нивото HbA1c и от съпътстващата глюкозо-понижаваща терапия.
2. GLP-1 рецепторни агонисти с доказани сърдечно-съдови ползи се препоръчват при захарен диабет тип 2 и ИБС за намаляване на сърдечно-съдовите събития, независимо от нивото HbA1c и от съпътстващата глюкозо-понижаваща терапия.

Антитромботична терапия при захарен диабет (ESC 2024)

1. Аспирин (75-100 mg/дневно) се препоръчва за вторична профилактика при пациенти със захарен диабет, и анамнеза за АСССЗ - прекарвали миокарден инфаркт, инсулт, периферно съдово заболяване, клаудикацио и/или ангина пекторис;
2. Аспирин (75-100 mg/дневно) се препоръчва при пациенти след реваскуларизация (CABG или стентирание);
3. При пациенти без предшестващ инфаркт на миокарда или реваскуларизация, но с данни за значима обструктивна коронарна артериална болест, се препоръчва аспирин 75–100 mg/дневно до края на живота;
4. Комбинирана терапия на аспирин (75-100 mg/дневно) и клопидогрел (75 mg/дневно) се препоръчва до една година след остър коронарен синдром;
5. Комбинирана терапия на аспирин (75-100 mg/дневно) и клопидогрел (75 mg/дневно) се препоръчва след PCI-стентирание за период от 6 месеца;
6. Комбинирана терапия на аспирин (75-100 mg/дневно) и P2Y12рецепторен инхибитор (тикагрелор или прасугрел) се препоръчва до една година при пациенти с остър коронарен синдром след проведен PCI.
7. При пациенти с преживан миокарден инфаркт или PCI се препоръчва клопидогрел (75 mg/дневно) като безопасна и ефективна алтернатива на монотерапията с аспирин.
8. При алергия към аспирин или повишено кървене, при чернодробно заболяване, гастроинтестинално кървене, приложение на антикоагуланти, не се прилага лечение с аспирин. В такива случаи при високо рискови пациенти могат да се имат предвид други тромбоцитни антиагреганти - клопидогрел (75 mg/дневно).

XXV. ПОВЕДЕНИЕ ПРИ БРЕМЕННОСТ И ЗАХАРЕН ДИАБЕТ

Големите конгенитални малформации са водещата причина за смъртност и болестност при децата на майки със захарен диабет тип 1 и тип 2. Обсервационни проучвания са установили, че рискът от малформации е по-висок при жени, които през първите 6-8 седмици на бременността са имали висока кръвна захар, оценена чрез нивото на HbA1c. Няма долна граница на HbA1c, под която рискът изчезва напълно. Честота на малформациите над обичайната (1-2%) за жени без захарен диабет се среща при бременни жени с ниво на HbA1c през първия триместър, надвишаващ с 1% нормалната граница за бременна жена без захарен диабет. Малформациите могат да се редуцират и превантират с добра компенсация на захарния диабет преди настъпване на

бременността. С планиране на бременността тези мерки могат да бъдат взети предварително.

Преконцепционни консултации

- Консултирането преди забременяване трябва да бъде включено в рутинните грижи още от пубертета и в годините след това при всички жени със захарен диабет и детероден потенциал.
- Препоръчва се обсъждане на семейно планиране и назначаване на ефективна контрацепция, ако липсва намерение за бременност, при всички жени със захарен диабет в детеродна възраст до постигане на оптимално за бременност ниво на HbA1c.
- При консултирането преди забременяване трябва да се обърне внимание на важността на безопасното постигане на възможно най-близки до нормалните нива на кръвната захар, в идеалния случай HbA1c <6.5%, без повишен риск от хипогликемия, за да се намали рискът от вродени аномалии, прееклампсия, макрозомия, преждевременно раждане и други усложнения.

Преконцепционни грижи

- Жените със захарен диабет, които планират бременност, трябва да получат комплексна грижа от ендокринолог, акушер-гинеколог, диетолог, диабетна сестра, обучаващ специалист, когато има такива.
- Стандартната грижа преди забременяване трябва да бъде насочена не само към постигането на целите на гликемичен контрол, но и към хранене, физическа активност, обучение за самоконтрол, скрининг за съпътстващи заболявания и усложнения на диабета.
- Жените със захарен диабет тип 1 и тип 2, които планират бременност или са забременели, трябва да бъдат консултирани относно риска от развитие и/или прогресия на диабетна ретинопатия. Прегледите при разширени зеници трябва да се извършват преди бременността или през първия триместър, а след това всеки триместър и в продължение на 1 година след раждането, според степента на ретинопатия и препоръката на офталмолог.
- Жените със захарен диабет, които планират бременност, трябва да бъдат насочени за откриване, оценка и лечение и на други хронични усложнения на захарния диабет – нефропатия, невропатия, артериална хипертония, сърдечно-съдови заболявания.
- Препоръчва се преустановяване на тютюнопушенето преди забременяване.
- Преди забременяването трябва да се направи оценка на приеманите медикаменти и се препоръчва:
 - преустановяване на пероралните и инжекционните неинсулинови глюкозо-понижаващи медикаменти;
 - преустановяване на статините;
 - преустановяване на ACE-инхибиторите и АРБ преди настъпване на бременността и замяната им с безопасни по време на бременност антихипертензивни медикаменти (метилдопа, нифедипин, лабеталол, дилтиазем, клонидин, празозин).

- включва се фолиева киселина 400 µg дневно;
- Консултирането по отношение на хранителния режим трябва да поддържа баланс на макронутриенти, включително богати на хранителни вещества плодове, зеленчуци, бобови растения, пълнозърнести храни и здравословни мазнини с омега-3 мастни киселини, които включват ядки, семена и риба в хранителния модел.

Гликемични цели при бременност

- Препоръчва се мониториране на кръвната захар на гладно, препрандиално и постпрандиално, за постигане на следните цели на гликемичен контрол при провеждане на самоконтрол на кръвната захар:
 - на гладно 3.9-5.3 mmol/l.
 - постпрандиално на 1-и час 6.1-7.8 mmol/l.
 - постпрандиално на 2-и час 5.6-6.7 mmol/l.
- Поради увеличения обмен на червени кръвни клетки, HbA1c е малко по-нисък по време на бременност при жени със и без захарен диабет. В идеалния случай целта за HbA1c по време на бременност е <6%, ако това може да бъде постигнато без значима хипогликемия, като тази цел може да се либерализира на <7%, ако е необходимо, за да се предотврати хипогликемия.
- Продължителното глюкозно мониториране, когато се използва в допълнение към самоконтрол на препрандиална и постпрандиална кръвна захар, може да помогне за постигане на целта на HbA1c при захарен диабет и бременност.
- Продължителното глюкозно мониториране се препоръчва при бременни жени със захарен диабет тип 1. Когато се използва в допълнение към самоконтрол на кръвната захар за постигане на пре- и постпрандиалните гликемични цели, система за продължително глюкозно мониториране в реално време може да намали риска от раждане на големи за гестационната възраст деца и от неонатална хипогликемия.
- Показателите от продължителното глюкозно мониториране могат да се използват в допълнение към, но не вместо мониторирането на кръвната захар при самоконтрол, за да се постигнат оптимални пре- и постпрандиални гликемични цели.
- Цели на гликемичен контрол при продължително глюкозно мониториране при бременност и захарен диабет тип 1 и тип 2:
 - Време в прицелни граници (TIR) (3.5–7.8 mmol/L) >70%
 - Време под прицелни граници (TBR) (<3.5 mmol/l): ниво 1 <4%
 - Време под прицелни граници (TBR) (<3.0 mmol/l): ниво 2 <1%
 - Време над прицелни граници (TAR) (>7.8 mmol/l): <25%
- Обичайно използваните показатели изчислен HbA1c и индикатор за гликемичен контрол (GMI) при продължително глюкозно мониториране не трябва да се използват като оценка за HbA1c по време на бременност.

Диагноза и поведение при захарен диабет, изявил се по време на бременност (гестационен захарен диабет - ГЗД)

Гестационният захарен диабет се характеризира с повишен риск от раждане на плод с голямо за гестационната възраст телесно тегло, както и от неонатални

усложнения и усложнения на бременността, повишен риск от развитие на захарен диабет тип 2 в дългосрочен план за майката, и отклонения в глюкозния метаболизъм за новороденото в детството.

- ✓ Скрининг за гестационен захарен диабет се провежда при жени с повишен риск за развитие на захарен диабет още при първата пренатална консултация; използват се обичайните критерии на СЗО за диагноза на захарен диабет;
- ✓ Скрининг за захарен диабет с провеждане на ОГТТ със 75 g глюкоза се препоръчва през 24-28 седмица на бременността при всички бременни жени, при които не е установен захарен диабет преди това, с изследване на плазмена глюкоза на гладно и на 1^{-ви} и 2^{-ри} час. Диагноза гестационен захарен диабет се поставя при наличие на поне един от следните критерии:
 - плазмена глюкоза на гладно ≥ 5.1 mmol/l;
 - плазмена глюкоза на 1^{-ви} час при ОГТТ ≥ 10.0 mmol/l;
 - плазмена глюкоза на 2^{-ри} час при ОГТТ ≥ 8.5 mmol/l;
- ✓ Промяната в начина на живот е важен компонент в лечението на ГЗД и може да е достатъчна за постигане на гликемичните цели при много жени. Ако е необходима фармакологична терапия за постигане на гликемичните цели, трябва да се добави инсулин;
- ✓ Инсулинът е предпочитаното средство за лечение на хипергликемията при ГЗД;
- ✓ Метформин и глибурид не трябва да се използват като първо средство на избор, тъй като преминават през плацентата към плода. За други перорални и неинсулинови инжекционни глюкозо-понижаващи медикаменти липсват дългосрочни данни за безопасност;
- ✓ Метформин, ако се прилага за лечение на поликистозен овариален синдром и за индуциране на овулация, трябва да се преустанови до края на първи триместър;
- ✓ Скрининг за персистиращ захарен диабет се провежда 6-12 седмици след раждането при жени с гестационен захарен диабет чрез провеждане на ОГТТ със 75g глюкоза; използват се обичайните критерии на СЗО за диагноза на захарен диабет, а не критериите по време на бременност; в тези случаи не се препоръчва използването на HbA1c за диагноза на захарния диабет;
- ✓ Жените, които развиват захарен диабет по време на бременност и се връщат към нормата след раждане, са с повишен риск от развитие на захарен диабет тип 2 по-късно през живота си. Скрининг за предиабет и захарен диабет се провежда при жени с анамнеза за гестационен захарен диабет до края на живота на всеки три години;
- ✓ Жени с анамнеза за гестационен захарен диабет, при които е установен предиабет, трябва да бъдат обучени за промяна в начина на живот и да приемат метформин с цел превенция на захарен диабет.

Поведение при захарен диабет тип 1 и тип 2, известен преди бременността

- За лечение на захарен диабет тип 1 по време на бременност трябва да се използва инсулин. Инсулин е предпочитаното средство за лечение на захарен диабет тип 2 по време на бременност.
- При захарен диабет тип 1 се препоръчват многократни инсулинови инжекции (интензифицирана инсулинова терапия) или лечение с инсулинова помпа.

- Физиологията на бременността налага често титриране на дозата на инсулина, за да отговори на променящите се инсулинови нужди, и подчертава важността на честия самоконтрол на нивото на кръвната захар.
- Жените със захарен диабет тип 2 често са със затлъстяване. Препоръчва се увеличаване на теглото по време на бременност до 6.8–11.3 kg при наднормено телесно тегло и до 4.5–9.1 kg при затлъстяване.
- На бременните жени със захарен диабет тип 1 и тип 2 трябва да се назначи прием на ниска доза аспирин - 100–150 mg дневно от 12 до 16 гестационна седмица, за да се намали рискът от прееклампсия.
- При бременни жени с артериална хипертония се препоръчва включване на терапия при артериално налягане 140/90 mmHg, което е свързано с по-добър изход на бременността. Препоръчва се цел за артериалното налягане 110–135/85 mmHg с оглед намаляване на риска от влошаване на хипертонията на майката.
- Потенциално опасните медикаменти при бременност (АСЕ инхибитори, АРБ, статини) трябва да бъдат преустановени преди забременяването.
- По време на бременност може да се прилагат антихипертензивни медикаменти, за които е известно, че са ефективни и безопасни – метилдопа, нифедипин, лабеталол, дилтиазем, клонидин, празозин. Атенолол не се препоръчва, но ако е необходимо, могат да се използват други бета-блокери.

Постнатални грижи при гестационен захарен диабет

- Жените със скорошна анамнеза за ГЗД трябва да бъдат изследвани за наличие на захарен диабет/предиабет 4-12 седмици след раждането със 75-g ОГТТ, като се прилагат общоприетите диагностични критерии. ОГТТ се предпочита пред HbA1c.
- При жените с анамнеза за ГЗД трябва да се провежда скрининг за предиабет/захарен диабет на всеки 1-3 години до края на живота, дори и резултатите от ОГТТ 4-12 седмици след раждането да са нормални. Рискът за захарен диабет при тези жени е оценен на 50-60% доживотно. Рискът за развитие на захарен диабет тип 2 при жените с анамнеза за ГЗД е 10 пъти по-висок от този на жени без ГЗД.
- При жените с наднормено телесно тегло/затлъстяване и анамнеза за ГЗД, при които е установен предиабет, трябва да се назначи подход с интензивна промяна в начина на живот и/или метформин за предпазване от развитие на захарен диабет.
- Препоръчва се кърмене при всички жени със захарен диабет. Кърмене се препоръчва при жени с анамнеза за ГЗД, тъй като намалява риска то развитие на захарен диабет по-късно в живота.

Постнатални грижи при известен преди бременността захарен диабет тип 1 и тип 2

- Инсулиновата чувствителност се увеличава драматично непосредствено след раждането, поради което инсулиновите нужди трябва да бъдат преоценени и коригирани, тъй като обичайно са най-общо наполовина от нуждите преди бременността през първите няколко дни след раждането.

- През следващите 1-2 седмици инсулиновата чувствителност се връща към нивото преди бременността.
- Жените със захарен диабет трябва да бъдат подкрепени в опитите им за кърмене. Установено е, че кърменето е свързано с редица ползи както за новороденото, така и за здравето на майката. Кърменето, обаче, може да увеличи риска от нощна хипогликемия и това може да наложи коригиране на дозата на инсулина.
- При жените, които са на лечение с инсулин, трябва да се обърне особено внимание на предпазване от хипогликемия при кърмене и при променен режим на хранене и сън.

XXVI. КОНТРОЛ НА ЗАХАРЕН ДИАБЕТ ПО ВРЕМЕ НА ХИРУРГИЧНА ИНТЕРВЕНЦИЯ

Подготвя се локален протокол за поведение по време на хирургично лечение. Протоколът се разпространява сред професионалистите, участващи в лечението на пациентите със захарен диабет.

1. Оптимизира се кръвно-захарният контрол предоперативно;
2. Отлагат се големи хирургични интервенции, ако е възможно, при:
 - $HbA_{1c} > 9.0\%$, или
 - кръвна-захар на гладно $>10.0 \text{ mmol/l}$, или
 - кръвна захар постпрандиално $>13.0 \text{ mmol/l}$;
3. Търсят се усложнения, които могат да увеличат хирургичния риск и се уведомява хирургичния екип:
 - сърдечни или бъбречни проблеми;
 - автономна или периферна нервна увреда;
 - пролиферативна ретинопатия;
4. Контрол на гликемията:

При захарен диабет тип 1

- използва се венозен режим глюкоза-инсулин-калий (ГИК);
- започва се преди оперативната интервенция и продължава до нормално хранене на пациента;
- контролира се нивото на кръвната захар със сигурен метод преди, по време на и след оперативната интервенция (на 1-4 часа);
- целта е да се поддържа кръвната захар в граници $6.0-10.0 \text{ mmol/l}$;
- хипогликемията се овладява с глюкоза, след което се възстановява режим ГИК с по-ниска инсулинова доза;
- никога не се спира венозната инфузия с инсулин;
- възможно най-скоро след интервенцията се възстановява нормалният инсулинов режим от преди интервенцията.

При захарен диабет тип 2

- При лечение с хранителен режим, перорални или инжекционни неинсулинови средства, при добър гликемичен контрол и предстояща малка хирургична интервенция:
 - пропуска се прием на лечението сутринта преди хирургичната интервенция;

- подновява се терапията при нормализиране на храненето (метформин се прилага само след изследване на бъбречната функция);
- избягват се глюкозо-съдържащи венозни инфузии;
- При лечение с инсулин или при незадоволителен гликемичен контрол на фона на неинсулинова терапия, и предстояща голяма хирургична интервенция:
 - прилага се венозна инфузия с глюкоза-инсулин-калий (ГИК);
 - започва се преди оперативната интервенция и продължава до нормално хранване на пациента;
 - контролира се нивото на кръвната захар със сигурен метод преди, по време и след оперативната интервенция (на 1-4 часа);
 - целта е да се поддържа кръвната захар в граници 6.0-10.0 mmol/l.

Режим глюкоза-инсулин-калий (ГИК) по време на хирургическа интервенция

- Прилага се 500 ml 10% (100 g/l) глюкоза + 16 U бързодействащ човешки инсулин + калиев хлорид 10 mmol. Инфузията се прилага със скорост 80 ml/h с волуметрична помпа;
- Прилага се по-висока доза (20 U) при пациенти със затлъстяване или при висока изходна кръвна захар;
- Прилага се по-ниска доза (12 U) при много слаби пациенти или при обичайна за пациента ниска инсулинова доза;
- Намалява се инсулиновата доза с 4 U, ако гликемията спада или е нормална/ниска;
- Увеличава се инсулиновата доза с 4 U, ако гликемията нараства или е висока;
- Продължава се с посочената инфузия (ГИК) до 30-60 минути след първото хранене;
- Използват се глюкозни разтвори с по-висока концентрация в случаите когато обемното натоварване е проблем;
- Проверява се ежедневно за дилуционна хипонатриемия.

XXVII. ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ДИАБЕТНА КЕТОАЦИДОЗА

Подготвя се локален протокол за поведение при диабетна кетоацидоза. Протоколът се разпространява сред професионалистите, участващи в лечението на диабетната кетоацидоза.

Принципи на лечение на диабетна кетоацидоза

1. Рехидратация

- Видът на инфузираните разтвори зависи от нивото на плазмената глюкоза:
 - При плазмена глюкоза >13.0 mmol/l – 0.9% разтвор на NaCl
 - При плазмена глюкоза 10-13.0 mmol/l – 5% глюкозен серум
 - При плазмена глюкоза 6.0-10.0 mmol/l – 10% глюкозен разтвор
 - При плазмена глюкоза <6.0 mmol/l – 20% глюкозен разтвор;
- Инфузират се 2 литра изотоничен физиологичен разтвор през първите 4 ч.;
- Инфузират се 2 литра през следващите 8 ч., след това 1 литър на всеки 8 ч.;
- Хипотоничен физиологичен разтвор (0.45% разтвор на NaCl) трябва да се използва много внимателно (при плазмен натрий >155 mmol/l, 1 литър за 8 ч.);

- При наличие на сърдечно и съдово заболяване да се следи централното венозно налягане;
 - Да се внимава, особено при пациенти в напреднала възраст;
2. *Инсулин*
- Трябва да се използва само бързодействащ човешки инсулин;
 - Прилагат се интравенозно ниски дози бързодействащ инсулин – 4-10 Е на час;
 - Проверяват се инфузомата и линиите и дозата се удвоява, ако липсва отговор в рамките на 2 часа;
 - Инфузионното инсулиново лечение продължава до храненето на пациента, когато се преминава на подкожно инжектиране на инсулин в интензифицирана схема (базално-болусна терапия);
3. *Калий*
- Изследва се нивото на серумния калий на всеки два часа и според него се вливат калиеви препарати:
 - При калий < 3.0 mmol/l – 40 mmol калий на час (2 ампули по 10 ml калиев хлорид)
 - При калий 3.0-4.5 mmol/l - 20 mmol калий на час (1 ампула от 10 ml калиев хлорид)
 - При калий 4.5-5.5 mmol/l - 10 mmol калий на час (1/2 ампула от 10 ml калиев хлорид)
 - При калий > 5.5 mmol/l – вливането на калий се преустановява;
 - Продължително се контролира пациента с ЕКГ;
4. *Бикарбонати*
- Прилагат се само при $pH \leq 6.9$;
 - При показания се вливат 100 mmol с 20 mmol K^+ за 30 минути;
 - Повторно се изследва АСР и плазмен калий 30 минути по-късно;
5. *Поведение при инфекция*
- Провежда се изследване на урина, рентгенография на бял дроб и сърце, хемокултури и други според клиничната картина;
 - Да не се разчита на наличие на фебрилитет и на левкоцитоза при пациента;
 - Да се приложат антибиотици дори при несигурни данни за инфекция;
6. *Общи грижи*
- Да се постави назогастрална сонда, ако пациентът е в кома;
 - Да се постави уретрален катетър, ако не се отдели урина в рамките на 3 ч.;
 - Да се включи хепарин, ако пациентът е в кома, с хиперосмоларно състояние, или при наличие на други рискови фактори;
7. *Да се анализира причината за кетоацидозата, за да се намали рискът от рецидив.*

XXVIII. ГРИЖИ ЗА ХОРАТА СЪС ЗАХАРЕН ДИАБЕТ В СТАРЧЕСКА ВЪЗРАСТ

Поне 20% от лицата в старческа възраст (над 65-годишни) са със захарен диабет. През следващите декади техният брой ще нараства. Захарният диабет в старческа

възраст е свързан по-често с внезапна смърт, хипертония, съдечно-съдови заболявания, инфаркт, депресия, уринна инконтиненция, когнитивна недостатъчност, отколкото при хората без диабет на същата възраст. Групата на възрастните хора със захарен диабет е много хетерогенна, като например възраст на отключване или начин на протичане на заболяването и т.н.

Мерки за намаление на болестността и смъртността сред тази популация:

- провежда се обучение относно:
 - изследване на кръвната захар;
 - начина на приложение на лекарствата за захарен диабет (и останалите медикаменти);
 - хипогликемия и хипергликемия - разпознаване;
- по-важен се оказва контролът на всички сърдечно-съдови рискови фактори, отколкото строгият гликемичен контрол:
 - антихипертензивни средства;
 - липидо-понижаващи средства (където не са противопоказани);
 - аспирин (където не е противопоказан);
- Захарният диабет при възрастни се различава от диабета при млади хора, поради което и терапевтичният подход трябва да е различен. Това важи особено за хората с функционална зависимост, раними възрастни, с деменция или които са към края на живота си. Необходими са персонализирани стратегии, за да се избегне свръхлечение на раними възрастни;
- При възрастни хора с диабет и множество съпътстващи заболявания и/или раними възрастни, трябва да се прилага подход насочен към превенциране на хипогликемии, който включва избор на глюкозо-понижаваща терапия и по-либерални цели за HbA1c;
- Лечението се провежда със същите препарати, както и при по-младите хора със захарен диабет, но принципът е да се стартира с най-ниската доза и да се титрира до достигане на желаната стойност на гликемията или до поява на странични ефекти;
- Метформин може да е противопоказан (при $eGFR < 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$);
- Сулфонилурейните препарати трябва да се прилагат внимателно, тъй като рискът от хипогликемия нараства значимо с възрастта - най-общо, началната доза СУП при възрастни трябва да е половината от дозата при по-младите хора, и дозата трябва да се повишава по-бавно; да се предпочитат гликлазид, гликлазид MR, тъй като са свързани с най-нисък риск от хипогликемия; не се препоръчва глибенкламид;
- Меглитиниди може да се използват вместо СУП с цел намаляване на риска от хипогликемия, особено при пациенти с нередовно хранене;
- При възрастни със захарен диабет тип 2, DPP-4 инхибитори трябва да се предпочитат пред СУП като втора линия терапия към метформин, поради по-нисък риск от хипогликемия;
- Тиазолидиндионите не могат да се прилагат при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност;

- Изборът на медикаменти за подобряване на сърдечно-съдовите и бъбречните крайни цели не трябва да се различава при по-възрастните хора.
- При възрастни със захарен диабет тип 2 с установено АСССЗ или множество рискови фактори, със сърдечна недостатъчност, с ХБЗ се препоръчва включване на медикамент с доказани сърдечно-съдови и бъбречни ползи с цел намаляване на риска от големи сърдечно-съдови събития, сърдечна недостатъчност и забавяне прогресията на ХБЗ - GLP-1 рецепторен агонист и/или SGLT2 инхибитор, но трябва да се имат предвид и страничните ефекти (гастро-интестинални прояви, редукция на тегло с GLP-1 рецепторни агонисти, обемно изчерпване, генитални инфекции с SGLT2 инхибитори). Контролът при приложението на тези две групи медикаменти трябва да бъде по-чест и целенасочено да се следи не само гликемията, но и евентуалните очаквани странични ефекти;
- Инсулиновото лечение изисква добро зрение, умения и познавателни способности на пациента или близките му.

XXIX. ПРОФИЛАКТИЧНИ МЕРКИ ПРИ ЗАХАРЕН ДИАБЕТ

Да се осигури ежегодно противогрипна ваксина за всички пациенти със захарен диабет над 6-месечна възраст.

БИБЛИОГРАФИЯ:

1. Борисова АМ, Трифонова Б, Даковска Л, и съавт. Разпространение на захарния диабет и предиабет в България през 2024 година. *Ендокринология* 2024; 2: 132-149.
2. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2024. *Diabetes Care* 2024; 47, Supplement 1, S1-S321.
3. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al.; International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009; 120(16): 1640-1645.
4. Borissova A-M, Shinkov A, Vlahov A, et al. Higher Prevalence of Diabetes Mellitus and Impaired Glucose Tolerance Among the Rural Population in Bulgaria. *J Endocrinol Metab* 2016; 6(2): 52-58. DOI:10.14740/jem334w.
5. Borissova AM, Trifonova B, Dakovska L, et al. Changes in the Prevalence of Diabetes in Bulgaria over an 18-Year Period (2006-2024). *Clinical Medicine Research* 2024, 13(4): 45-54.

6. Borissova AM, Vlahov J, Shinkov A, et al. A 5-year follow-up of subjects with fasting plasma glucose above 5.6 mmol/l found in a screening study in the Bulgarian population (2012-2017). *Clinical Medical Research* 2021; 10(3): 95-101.
7. Borissova AM, Trifonova B, Ivanova L, et al. Cross-sectional Study of Glucose Disturbances of Pregnant Women in Bulgaria. *Clinical Medicine Research* 2021; 10(1): 9-15.
8. Borissova AM, Trifonova B, Dakovska L, et al. Age, Obesity, Family History, Previous Gestational Diabetes Are Major Risk Factors for Hyperglycemia in Pregnant Bulgarian Women. *European Journal of Preventive Medicine* 2021; 9(2): 39-45.
9. Czupryniak L, Barkai L, Bolgarska S, et al. Self-Monitoring of Blood Glucose in Diabetes: From Evidence to Clinical Reality in Central and Eastern Europe-Recommendations from the International Central-Eastern European Expert Group. *Diabetes Technol Ther* 2014; 16(7): 460-475.
10. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A Consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2018; 61(12): 2461-2498.
11. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2022; 65(12): 1925–1966.
12. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al., PROactive investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1279–1289.
13. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *European Heart Journal* 2016. doi:10.1093/eurheartj/ehw106.
14. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus. 2012. Available from http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129256.pdf. Accessed 3 November 2016.
15. ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension, 2018.
16. Evert AB, Dennison M, Gardner D, et al. Nutrition Therapy for Adults With Diabetes or Prediabetes: A Consensus Report. *Diabetes Care* 2019; 42: 731-754.
17. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. for the TECOS Study Group. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *NEJM* 2015; DOI:10.1056/NEJMoal501352.
18. Heerspink HJL, Stefánsson BS, Correa-Rotter R, et al. for the DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2020; 383(15):1436-1446. DOI: 10.1056/NEJMoal501352.

19. Hernandez AF, Green J, Janmohamed S, et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2018; 392: 1519-1529.
20. Hod M, Kapur A, Sacks D, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics. Initiative on gestational diabetes mellitus: A pragmatic guide for diagnosis, management, and care. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 2015; 131: S173–S211.
21. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al.; EXSCEL Study Group. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 1228-1239.
22. Holt R, DeVries H, Hess-Fischl A, et al. The management of type 1 diabetes in adults. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD), *Diabetologia* <https://doi.org/10.1007/s00125-021-05568-3>.
23. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, et al., for the PIONEER 6 Investigators: Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes, *N Engl J Med* 2019; 381(9): 841-851. DOI: 10.1056/NEJMoa1901118.
24. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 9th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2019.
25. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 10th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2021.
26. IDF Global Guideline for Managing Older People with Type 2 Diabetes, 2013.
27. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al.; American Diabetes Association (ADA); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centred approach. Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2015; 58: 429–442.
28. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney International* 2022; 102 (Suppl 5S):, S1–S12.
29. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International* 2024; 105 (Suppl 4S): S117–S314.
30. Li, C, Luo J, Jiang M. et al. The efficacy and safety of the combination therapy with GLP-1 receptor agonists and SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol* 2022; 13: 838277.
31. Lincoff M, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, et al. for the SELECT Trial Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. *N Engl J Med* 2023; 389(24): 2221-2232. DOI: 10.1056/NEJMoa2307563.
32. Lingvay, I, Sumithran P, Cohen RV, et al. Obesity management as a primary treatment goal for type 2 diabetes: time to reframe the conversation. *Lancet* 2022; 99(10322): 394–405.
33. Mantsiou, C, Karagiannis T, Kakotrichi P, et al., Glucagonlike peptide-1 receptor agonists and sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors as combination therapy for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2022; 22(10): 1857–1868.

34. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al.; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375(4): 311-322 DOI: 10.1056/NEJMoa1603827.
35. Marx N, Federici M, Schütt K, et. al. ESC Scientific Document Group, 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes: Developed by the task force on the management of cardiovascular disease in patients with diabetes of the European Society of Cardiology (ESC), *European Heart Journal* 2023, Volume 44 (39): 4043-4140; <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad192>.
36. McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, et al. ESC Scientific Document Group, 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension: Developed by the task force on the management of elevated blood pressure and hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Endocrinology (ESE) and the European Stroke Organisation (ESO), *European Heart Journal* 2024: ehae178; <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae178>, published 30 August 2024.
37. McGuire, DK, Shih WJ, Cosentino F, et al. Association of SGLT2 inhibitors with cardiovascular and kidney outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *JAMA Cardiol* 2021; 6(2): 148–158.
38. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 update. *Am J Kidney Dis* 2012; 60(5): 850-886.
39. Nauck, MA, Quast DR, Wefers J, et al. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes – state-of-the-art. *Mol Metab* 2021; 46: 101102.
40. Neal B, Perkovic V, Mahaffey K, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 644-657.
41. NICE (2015). Diabetes in pregnancy management from preconception to the postnatal period. <https://www.nice.org.uk/terms-and-conditions#notice-of-rights>.
42. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019; 380(24): 2295-2306. doi: 10.1056/NEJMoa1811744. Epub 2019 Apr 14.
43. Perkovic V, Tuttle KR, Rossing P, et al. for the FLOW Trial Committees and Investigators. Effects of Semaglutide on Chronic Kidney Disease in Patients with Type 2 Diabetes, *N Engl J Med* 2024; 391(2): 109-121. DOI: 10.1056/NEJMoa2403347.
44. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al.; ELIXA Investigators. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2015; 373: 2247–2257.
45. Riddle, MC, Cefalu WT, Evans PH, et al., Consensus Report: Definition and Interpretation of Remission in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2021; 44(10): 2438–2444.
46. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE et al. Effect of linagliptin vs placebo on major cardiovascular events in adults with type 2 diabetes and high cardiovascular and renal risk: the CARMELINA randomized clinical trial. *JAMA* 2019; 321(1): 69-79.

47. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013; 369: 1317–1326.
48. Simpson S, Lee J, Choi S, et al. Mortality risk among sulfonylureas: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014. [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70213](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70213).
49. Stierman B, Afful J, Carroll MD, et al. National Health and Nutrition Examination Survey 2017–March 2020 Prepandemic Data Files—Development of Files and Prevalence Estimates for Selected Health Outcomes. *National Health Statistics Reports*, Number 158 v June 14, 2021.
50. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2023; 388(2):117-127. DOI:10.1056/NEJMoa2204233
51. U.S. Food and Drug Administration. Guidance for industry: diabetes mellitus evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes. Available from [www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidance Compliance Regulatory Information/Guidances /ucm071627.pdf](http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidance%20Compliance%20Regulatory%20Information/Guidances/ucm071627.pdf). Accessed 31 October 2016.
52. Vrints C, Andreotti F, Koskinas KS, et al. ESC Scientific Document Group, 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes: Developed by the task force for the management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*, 2024; doi:10.1093/eurheartj/ehae177, published 30 August 2024.
53. White WB, Cannon CP, Heller SR, et al., EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013; 369: 1327–1335.
54. WHO/IDF Report, Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia, 2006.
55. World Health Organization and International Diabetes Federation. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and Intermediate hyperglycaemia. Report of a WHO/IDF Consultation, Geneva, 2016.
56. World Health Organization (2019). Classification of Diabetes 2019. ISBN 978-92-4-151570-2.
57. Wiviott S, Raz I, Bonaca M, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019; 380: 347-357.
58. World Health Organisation. Department of Non-communicable Disease Surveillance. Geneva. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO consultation, 1999.
59. World Health Organization. Report of a WHO Expert Consultation. Geneva, World Health Org., 2011. http://www.who.int/chp/media/news/releases/2011_1_diabetes/en/index.html
60. Zelniker T, Wiviott S, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcomes trials. *Lancet* 2019; 393: 31-39.

61. Ziegler D, Tesfaye S, Spallone V, et al. Screening, diagnosis and management of diabetic sensorimotor polyneuropathy in clinical practice: International expert consensus recommendations. *Diabetes Res Clin Pract* 2022; 186: 109063. doi: 10.1016/j.diabres. 2021.109063. Epub 2021 Sep 20. PMID: 34547367.
62. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373(22):2117-2128. doi: 10.1056/NEJMoa1504720. Epub 2015 Sep 17.
63. Zoungas S, Chalmers J, Neal B, et al. ADVANCE-ON Collaborative Group. Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2014; 371: 1392–1406.

Авторски колектив:

Чл.кор. проф. д-р Цветалина Танкова, дмн

Началник Клиника по Диабетология, УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев“ ЕАД

Ръководител на Катедра по ендокринология, МФ, МУ-София

Член на Комитета за наблюдение при разработване на препоръки (Guidelines Oversight Committee) на Европейската асоциация за изучаване на диабета (EASD)

Проф. д-р Анна-Мария Борисова, дмн

Началник Клиника по ендокринология и болести на обмяната

Университетска болница “Софиямед”, МФ, Софийски Университет “Св. Климент Охридски”

Проф. д-р Мария Орбецова, дм

Изпълнителен директор на УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев“ ЕАД

Ръководител на Катедра по ендокринология и болести на обмяната, МФ, МУ- Пловдив