



МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
ЦЕНТРАЛНА МЕДИЦИНСКА БИБЛИОТЕКА

ЕНДОКРИННИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

ENDOCRINE DISEASES

Редакционна колегия

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

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

Списанието се обработва в БД

БЪЛГАРСКА МЕДИЦИНСКА ЛИТЕРАТУРА

Ендокр. забол.

Endokr. zabol.

Год. XLVIII

2019

Брой 3

ПОВЕДЕНИЕ ПРИ БРЕМЕННОСТИ ЖЕНИ СЪС ЗАХАРЕН ДИАБЕТ – СТАНДАРТ В ГРИЖИТЕ ПРИ ПАЦИЕНТИ СЪС ЗАХАРЕН ДИАБЕТ НА АМЕРИКАНСКАТА ДИАБЕТНА АСОЦИАЦИЯ

American Diabetes Association. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes – 2019. Diabetes Care, 2019; 42(Suppl. 1): S165-S172.

Както захарен диабет (ЗД) тип 1, така и ЗДТ2 повишават значително риска по време на бременност и за майката, и за плода. Този риск е чувствително по-висок, отколкото при жените с гестационен захарен диабет – диабет, изявил се за първи път по време на самата бременност. Гестационният захарен диабет от своя страна също е свързан с по-висок риск по време на бременност и поради неговата непрекъснато повишаваща се честота, в синхрон с пандемията от затлъстяване, този риск също трябва да се познава.

Недобре контролираният диабет повишава значително риска от спонтанен аборт, вродени аномалии на плода, прееклампсия, макрозомия на плода, неонатална хипогликемия веднага след раждането му, неонатална хипербилирубинемия и други. В подългосрочен план децата на жени със захарен диабет е вероятно да страдат от затлъстяване или захарен диабет тип 2 като възрастни.

Във всички случаи бременността трябва да бъде планирана! Използването на контрацептиви е напълно оправдано до достигане на оптимален кръвноразхарен контрол. **Целта е преди забременяване гликираният хемоглобин (HbA1c) да бъде < 6,5%.** Лошият гликемичен контрол в първия триместър на бременността, т.е. по време на органогенезата, е свързан с повишена честота на аненцефалия, микроцефалия и вродени сърдечни аномалии на плода, като тези неблагоприятни събития зачестяват пропорционално на степента на хипергликемията. Установена е корелация между диабетната ембриопатия и стойността на HbA1c през първите 10 гест. седмици.

Жените с известен от преди бременността захарен диабет тип 1 или тип 2 в идеалния случай трябва да са преминали няколко месеца по-рано през офталмологичен преглед. Ако такъв не е провеждан скоро, се извършва през първия триместър на бременността. При установяване на диабетна ретинопатия прегле-

дите при офталмолог се провеждат всеки триместър от бременността или по-често, и са на по-чести интервали до 1 година след раждането, тъй като бременността може да ускори прогресирането на диабетната ретинопатия.

Поне няколко месеца преди забременяване жената трябва да е приемала фолиева киселина – поне 400 mg дневно. На всички бременни жени с диабет трябва да се изследват щитовидната функция, креатининът, съотношението албумин/креатинин в урина, HbA1c%. Ревизират се всички приемани от бременната медикаменти – антихипертензивни, липидопонижаващи и т.н.

Една от целите на гликемичния контрол по време на бременност е следната: **HbA1c% < 6%**, но ако се постига с цената на много хипогликемии, по-добре да е < 7%. Поради скъсения полуживот на червените кръвни клетки по време на бременност, гликираният хемоглобин е фалшивопонижен, така че целта < 6% всъщност е постижима.

Бременните жени с известна отпреди диагноза захарен диабет, така нареченият „предшествващ“ бременността ЗД, обичайно преминават на лечение с инсулин и хранителна терапия. Храненето по време на бременността трябва да бъде разнообразно, но общо взето едно и също по състав на въглехидратите за деня и за съответното хранене, за да кореспондира на уточнените инсулинови дози и по този начин да се избегнат хипер- или хипогликемии. *Макар да звучи ограничаващо и трудно за изпълнение, придържането към точно определен хранителен режим при лечение с инсулин е най-сигурният начин за постигане на нормогликемия. Това в пълна сила се отнася и до бременните жени, при които гликемичните цели са много по-стриктни и излизането от „времето в нормогликемия“ крие рискове и за майката, и за плода.* Важно е още в началото да се определи колко килограма е препоръчително да покачи жената в хода на бременността – това се определя въз основа на изходния индекс на телесна маса (ИТМ, kg/m²) преди бременността.

Физиологични основи

Физиологично е една здрава бременна жена без диабет да има по-ниска стойност на кръвната захар на гладно през първия триместър на бременността, сравнено с времето преди нея. Това

се дължи на факта, че плодът „извлича“ глюкозата от циркулиращата кръв на майката (те споделят общ майчино-фетален кръвоток) и този пренос е инсулино-независим (какъвто е в мозъка). Плацентата също черпи от циркулиращата глюкоза и глюкозната утилизация отново се извършва по независим от инсулина път. Физиологично е още постпрандиалната кръвна захар на здравите бременни жени да бъде по-висока, сравнено с преди бременността. Това се дължи на инсулиновата резистентност по време на бременност, която от своя страна патогенетично е обвързана най-вече с развиващата се плацента и отделяните от нея плацентарни фактори (хормони).

Ранната бременност е време на повишена инсулинова чувствителност, по-ниска кръвна захар и по-ниски инсулинови нужди за жените със ЗДТ1 (*и ЗД тип 2*). Ситуацията коренно се променя през втория и началото на третия триместър, когато инсулиновата резистентност става причина за непрекъснато повишаващите се инсулинови нужди. Към края на трети триместър следва нова рязка промяна в инсулиновите нужди, които намаляват бързо. *През третия триместър на всеки 1-2 седмици, а към термин – всеки ден – инсулиновите дози трябва да се преоценяват (намаляват).*

Жените без диабет успяват да отговорят на повишените изисквания, които бременността поставя пред организма им, тъй като нормално функциониращият панкреас се справя и „преодолява“ инсулиновата резистентност, типична за бременността. При жените с известен захарен диабет или с гестационен диабет това не е възможно без промяна в терапията или хранителния режим.

Проследяването на кръвната захар при бременните със захарен диабет трябва да става сутрин на гладно, преди всяко хранене, както и един и два часа след храна. Измерванията преди храна (преди обедното и вечерно хранене) не са наложителни, ако жената има гестационен захарен диабет и той се контролира добре само с диета. При лечение с инсулин в интензифициран режим обаче, тези измервания са нужни, с цел по-точно определяне на дозата на прандиалния инсулин.

Установено е, че **проследяването на кръвната захар постпрандиално е свързано с по-добър гликемичен контрол и по-нисък риск от прееклампсия.**

На практика липсват добре структурирани рандомизирани клинични проучвания, в които да е оценено какви допълнителни ползи носят по-стриктните гликемични цели по време на бременност. Въпреки това както Американската колегия по акушерство и гинекология, така и Американската диабетна асоциация, препоръчват да се постигнат следните **цели на гликемичния контрол по време на бременност**.

Първични цели:

- кръвна захар под 5,3 mmol/l сутрин на гладно;
- постпрандиална кръвна захар на 1-вия час – под 7,8 mmol/l;
- постпрандиална кръвна захар на 2-рия час – под 6,7 mmol/l;

Вторични цели:

- HbA1c% < 6% – проследява се всеки месец.

Постигането на тези гликемични цели е равнозначно на оптимален кръвноразарен контрол по време на бременността само ако те могат да бъдат постигнати безопасно, без да се стига до тежки хипогликемии. В практиката това е доста трудно. Особено е валидно това за жените със захарен диабет тип 1, които по принцип са с по-вариабилен гликемичен контрол, а някои от тях – с нарушен усет към хипогликемиите. Според членовете на АДА, ако цената на добрия гликемичен контрол са повтарящи се хипогликемии, целите трябва да се индивидуализират и да станат по-малко стриктни.

Постигането на добър гликиран хемоглобин се смята за вторична цел при мониториране на бременните с диабет. Той отразява среднодневните вариации на кръвната захар и не кореспондира добре с постпрандиалната кръвна захар, а на нея се отдава най-голямо значение в патогенезата на феталната макрозомия. Постпрандиално кръвната захар може да е висока при „добър“ HbA1c%. Ускореният обмен на еритроцитите по време на бременност също трябва да се има предвид. HbA1c% трябва да е под 6% и да се проследява по-често – например всеки месец. Доказано е, че бременните жени със ЗД, които постигнат HbA1c под 6%, имат по-нисък риск от преждевременно раждане, прееклампсия или раждане на голямо за гестационната възраст новородено. Честите хипогликемии пък са причина за раждане на новородено с ниско за гест. възраст тегло – *също носещо риск за поява на някои хронични заболявания по-късно през живота*.

Гестационният захарен диабет – диабетът, изявен за първи път през втората половина на бременността, често може да се контролира успешно само с хранителен режим. Понякога за постигане на целите се налага включване и на инсулин. Метформин и глибурид преминават през плацентата и не се препоръчват по време на бременност. Ако една жена със синдром на поликистозните яйчници е приемала метформин с цел стимулиране на овулацията и е забременявала, тя трябва да спре медикамента след установяване на бременност.

Гестационният захарен диабет повишава риска от макрозомия на плода и усложнено раждане, както и риска за майката да развие захарен диабет тип 2 по-късно през годините. По тази причина 4-12 седмици след раждането трябва да се проведе ново обременяване с глюкоза, като се прилагат критериите за небременни жени. Използването на HbA1c толкова скоро след раждането не е много информативно. Дори резултатите да са нормални, скринингът продължава ежегодно (или на 1-3 години), както и в случай на следваща бременност. Причината за това е, че жените с гестационен захарен диабет имат доживотен риск за изява на ЗДТ2 по-късно, като **50-70%** ще развият диабет до 15-25 години след раждането. Скринингът може да бъде на 1 година, ако жената има по-висок риск – фамилна обремененост за ЗДТ2, висок ИТМ преди забременяването или по време на бременността гестационният диабет не е можел да се контролира само с диета и т.н. Спазването на хранителен режим и приемът на метформин намаляват честотата на изява на ЗДТ2 с 35-40%.

Съществуват рандомизирани клинични проучвания, в които се доказва, че рискът от изява на гестационен захарен диабет през втората половина на бременността може да бъде намален при спазване на определен хранителен и двигателен режим, започващи от ранна бременност.

Лечението на гестационния захарен диабет започва с диета и препоръка за умерена физическа активност. **Целта е в хода на лечението кръвната захар на гладно да бъде < 5,3 mmol/l, 1 час след храна – < 7,8 mmol/l и 2 часа след храна – < 6,7 mmol/l.**

Повечето жени с диагноза гестационен захарен диабет (над 85% от тях) ще могат да постигнат посочените цели само с **диета**. По-конкретно, това ще са близо 70-85% от жените, на които диагнозата е поставена по критериите на Carpenter-Coustan или по критериите на NDDG, и > 85% от жените, при които са използвани още по-занижените критерии – на IADPSG.

Няма универсални препоръки относно това с какво да се хранят жените с гестационен ЗД. Няма и проучвания. Те обаче трябва да приемат минимум 175 грама въглехидрати на ден, минимум 71 грама протеини на ден и минимум 28 грама фибри на ден. Храните, богати на въглехидрати, ще доведат до постпрандиална хипергликемия, така че общите правила при пациентите със захарен диабет са валидни и тук и тези храни трябва да се ограничават. *(Освен това за целите на самата бременност са нужни само 300 ккал над обичайно приеманите дневно от жената, така че налагането на определени ограничения няма да се отрази неблагоприятно върху развитието на плода, но пък ще помогне да се избегнат големите глюкозни екскурзии – бел. реф.)*

Ако диетата не е достатъчна за постигане на целите на лечението, се включва инсулин. Медикаментозното лечение с метформин или СУП (глибирид) е прилагано в различни проучвания, но тъй като тези медикаменти преминават през плацентарната бариера, използването им не се препоръчва. Освен това при около 25% от жените с гестационен захарен диабет с тези медикаменти не може да се постигнат целите на лечението. Прилагането на СУП по време на бременност е опасно, защото е свързано с висока честота на неонаталната хипогликемия и на макрозомията.

Метформин доказано намалява риска от неонатална хипогликемия (сравнено с инсулин), а майката наддава по-малко тегло. За съжаление, метформин преминава през плацентарната бариера. Нивата му в умбиликалната вена са по-високи от тези в майчината циркулация. Приложението му повишава риска от недоносеност на плода, а по-късно в ранна детска възраст децата на майки, лекувани с метформин по време на бременността, често страдат от наднормено телесно тегло и затлъстяване. Же-

ните със **синдром на поликистозните яйчници**, лекувани с метформин с цел индукция на овулацията, също трябва да спрат приема му, щом установят бременност. Съществуват рандомизирани клинични проучвания, които **не доказват никаква полза от продължаването му** в тези случаи нито за профилактика на спонтанните аборти, нито за профилактика на гестационния ЗД.

Лечението с инсулин е лечението от първа линия при бременните жени със захарен диабет. Той може да се прилага по схема – в интензифициран инсулинов режим или чрез инсулинова помпа. И двата варианта са еднакво ефективни по време на бременност.

Лечението с инсулин както при жените със ЗД тип 1, така и при тези със ЗД тип 2, известен отпреди бременността, налага много чест кръвнoзахарен контрол, в синхрон с описаното по-горе „трифазно“ изменение на инсулиновите нужди – ниски първи триместър, високи втори и началото на трети триместър, и отново бързо намаляващи в края на трети триместър. **Всъщност кривата е четирифазна** – в най-ранна бременност инсулиновите нужди са високи. Те намаляват значително между 9-ата и 16-ата гест. седмица (висок риск от хипогликемия!). След 16-ата гест. седмица инсулиновите нужди се увеличават бързо и трябва да се коригират всяка седмица – всяка седмица инсулиновите дози трябва да се повишават с около 5%, за да се постигат целите на лечението. Най-грубо казано, в края на трети триместър инсулиновите дози са двойно по-високи от тези през първия триместър. Базалният инсулин трябва да съставлява < 50% от общата дневна доза инсулин, а останалите 50% да се разпределят преди всяко хранене под формата на прандиален инсулин. Има обзори, сравняващи различните инсулинови схеми по време на бременност, но те не са демонстрирали предимство на един спрямо друг режим. В края на бременността инсулиновите нужди отново намаляват и кръвнoзахарният самоконтрол трябва да стане по-чест.

Жените с известен тип 1 и тип 2 ЗД, трябва да получават **профилактика с аспирин** – 60-150 mg/ден (обикновено 81 mg/ден) от края на първи триместър до раждането на детето, за да се намали рискът от прееклампсия.

Жените със **захарен диабет тип 1** имат повишен **риск от хипогликемия** през първи триместър на бременността. Освен че физиологично контраинсулинарният отговор при хипогликемия намалява при здрави жени в периода на бременността, то при тези със ЗДТ1 той по принцип е нарушен. Рискът от хипогликемия е най-голям между 9-ата и 16-ата гест. седмица, както и последните няколко седмици на бременността. Има и трети значим спад на инсулиновите нужди – те рязко намаляват веднага след изгонването на плацентата. Жените стават много чувствителни към инсулина след раждането и инсулиновите дози трябва рязко да се намалят (*или да не се прилага изобщо инсулин – след раждането/секцията се назначава кръвнозахарен профил и при по-значимо покачване на кръвната захар, над 9-10 mmol/l в хода на деня, инсулинът се възстановява в намалена доза; трябва да се има предвид и желанието за кърмене – то е определящо за това дали ще се продължи изобщо лечението с инсулин, или ще се премине към таблетки при жените със ЗДТ2, и в каква доза*). **След раждането инсулиновите дози са грубо около 35% по-ниски от тези отпреди забременяването. В срок от 1-2 седмици след раждането инсулиновите нужди се възстановяват.** Жените, които кърмят, са изложени на по-висок риск от хипогликемия. Същото се отнася и за тези, които не кърмят, но пропускат често хранения през деня и не спят достатъчно в грижите си за новороденото. Бременната жена трябва да е информирана за всичко това, както и как да се справя с хипогликемиите.

Всички жени със захарен диабет трябва да бъдат подкрепяни в желанието си да кърмят.

Бременността повишава риска от кетообразуване. Съответно жените със ЗДТ1 и в по-малка степен тези със ЗДТ2, имат повишен риск за диабетна кетоацидоза при по-ниски стойности на кръвната захар. Жените със ЗДТ1 трябва да следят за кетони в урината в дома. Рязкото подобрение на гликемичния контрол може да влоши придружаващата ретинопатия и да се наложи често проследяване от офталмолог.

Жените със **захарен диабет тип 2**, които забременеят, често страдат от затлъстяване отпреди бременността. Препоръчва се жените с ИТМ над 25 кг/кв.м преди забременяване (т.е. с наднор-

мено тел.тегло) да наддадат не повече от 7-11 кг в хода на бременността, а тези с ИТМ над 30 кг/кв.м. преди забременяването (т.е. с обезитет) – да наддадат само с 4,5-9 кг.

Добрият гликемичен контрол при жените с известен ЗДТ2 е по-лесно постижим, отколкото при ЗДТ1, тъй като липсва такава глюкозна вариабилност, но пък може да се наложи прилагане на много високи дози инсулин, вкл. и на по-концентрирани препарати. И при тези жени, както при ЗДТ1, след изгонване на плацентата инсулиновите нужди драматично спадат.

Рискът от загуба на плода през трети триместър, например поради прееклампсия, изглежда, е по-висок при жените със ЗДТ2, сравнено със ЗД 1. Целите на артериалното налягане при бременните с диабет са – 120-160/80-105 mm Hg. Вероятно те са зададени в по-широк диапазон, за да се избегне прилагането на антихипертензивни медикаменти.

Редакционен коментар

Години наред за гестационен захарен диабет е приеман всеки случай на диабет, установен по време на бременността (по препоръка на СЗО). В Европа все още е така. Трябва да се подчертае обаче, че според АДА диагнозата гестационен захарен диабет се поставя само при скриниране с ОГТТ през 24-28-а гест. седмица, т.е. това е диабет, установен за първи път през втория или третия триместър на бременността, като се прилагат съответните критерии (кръвна захар на гладно $\geq 5,1$ mmol/l ИЛИ кръвна захар на 1-вия час в хода на ОГТТ ≥ 10 mmol/l, ИЛИ кръвна захар на 2-рия час $\geq 8,5$ mmol/l), с уговорката, че няма силно клинично съмнение, че може да е предшестващ диабет. Диагнозата „предшестващ“ ЗД се уточнява в самото начало на бременността – веднага след нейното установяване. В този ранен период членовете на АДА препоръчват да се ползват стандартните критерии за поставяне на диагнозата диабет (кръвна захар на гладно $\geq 7,0$ mmol/l ИЛИ кръвна захар на 2-я час от ОГТТ $\geq 11,1$ mmol/l, ИЛИ HbA1c $\geq 6,5\%$, ИЛИ симптоматична хипергликемия). Това най-често са жени с новооткрит ЗДТ2, много по-рядко ЗДТ1 или тип MODY. Ако оралният глюкозотолерансен тест разкрие предиабет, спазването

на определен хранителен и двигателен режим може да е от полза за предотвратяване на преминаването му в изявен диабет по-късно в хода на бременността. **Липсват ясни препоръки за скриниране за гестационен диабет в интервала между установяването на бременността и втората половина на бременността, въпреки че именно това е най-критичният период – периодът на органогенезата.** Една от причините, изтъквани от авторите на препоръките, е, че диагностичните критерии за поставяне на диагнозата „гестационен захарен диабет“ са валидирани при бременни жени във втората половина на бременността и няма да е „базирано на доказателствата“ тези критерии да се прилагат и в първата половина. Следователно диагнозата „предшестващ захарен диабет“ трябва да се поставя, като се прилагат стандартните диагностични критерии за търсене на захарен диабет извън бременността, чрез ОГТТ или HbA1c, назначени веднага след установяване на бременността, по възможност не по-късно от 13-ата гест. седмица, а диагнозата „гестационен ЗД“ да се поставя през 24-28-а гест. седмица по утвърдените за целта критерии, валидирани при жени във втората половина на бременността (по American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes – 2019. Diabetes Care 2019 Jan; 42 (Supplement 1): S13-S28.

Подходът в Европа обаче има своето логично клинично обяснение. Ако една жена, която физиологично би трябвало да има склонност към ниска кръвна захар на гладно през първия триместър на бременността, показва склонност към по-високи сутрешни стойности, макар и в диапазона на нормогликемия, може би има смисъл тя да се третира като имаща захарен диабет. Според Ендокринологичното дружество например тестовете за „предшестващ“ ЗД трябва да се извършат до 13-ата гест. седмица, като при измерване на сутрешна кръвна захар на гладно между 5,1 и 6,9 mmol/l да се приеме диагнозата гестационен захарен диабет, а при кръвна захар ≥ 7 mmol/l – новооткрит захарен диабет тип 2, като последният трябва да се докаже с още един тест, например – с HbA1c (Blumer, I. et

al. Diabetes and Pregnancy: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J. Clin. Endocrinol. Metab., 2013; 98(11):4227-4249).

При здравия човек кръвната захар се нормализира до постпрандиални нива още на първия час след хранене. И тъй като се смята, че покачването на постпрандиалната кръвна захар е свързано с диабетната ембриопатия и риска от фетална макрозомия, то занижаването на критериите в хода на ОГТТ звучи логично. Ето защо в България и Европа все още е възприето за гестационен захарен диабет да се приема всяко отклонение в хода на ОГТТ, проведен в хода на бременността, като се прилагат предимно диагностичните критерии при бременни жени. Тези диагностични критерии не са възприети навсякъде в Европа, има редица изключения (например във Великобритания диагностичните критерии при установяване на гестационен захарен диабет се различават – кръвна захар на гладно $\geq 5,6$ mmol/l или на 2-рия час в хода на 75-g-ОГТТ $\geq 7,8$ mmol/l поставят диагнозата, като скринингът се провежда първи или втори триместър по преценка на лекаря – NICE, 2015).

България не е единствената страна, в която проблемът за разграничаването на гестационния от предшестващия ЗД не е решен. По-скоро това е световен проблем, като практиките на различните ендокринологични организации се различават дори в рамките на една и съща държава (Agarwal M. Gestational diabetes mellitus: An update on the current international diagnostic criteria. *World J Diabetes* 2015 June 25; 6(6):782-791). Разликата между двете обаче е съществена, тъй като носят различно висок риск за майката и за плода.

За диагностични критерии на различните организации – виж Buckley, B. et al. Gestational diabetes mellitus in Europe: prevalence, current screening practice and barriers to screening. *Diabet. Med.* 2012; 29:844-854.

М. Боянова