

## ГЕСТАЦИОННИЯТ ЗАХАРЕН ДИАБЕТ КАТО РИСКОВ ФАКТОР ЗА РАЗВИТИЕ НА ЗАХАРЕН ДИАБЕТ И СЪРДЕЧНО-СЪДОВИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

М. Генова<sup>1</sup>, К. Тодорова<sup>2</sup> и П. Цанева<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Катедра по клинична лаборатория и клинична имунология, УМБАЛ „Александровска“, Медицински университет – София

<sup>2</sup>Клиника по ендокринология, Медицински университет – Плевен

<sup>3</sup>Катедра по анестезиология и интензивно лечение, УМБАЛ „Александровска“, Медицински университет – София

## GESTATIONAL DIABETES MELLITUS AS A RISK FACTOR FOR DEVELOPMENT OF DIABETES AND CARDIOVASCULAR DISEASES

M. Genova<sup>1</sup>, K. Todorova<sup>2</sup> and P. Tzaneva<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Clinical Laboratory and Clinical Immunology, University Hospital “Alexandrovka”, Medical University – Sofia

<sup>2</sup>University Clinic of Endocrinology, Medical University – Pleven

<sup>3</sup>Department of Anaesthesiology and Intensive Care, University Hospital “Alexandrovka”, Medical University – Sofia

**Резюме.** Гестационният захарен диабет (ГЗД) засяга около 1-18% от всички бременни жени, но това зависи от използваните диагностични критерии и етническата принадлежност. Жените с анамнеза за ГЗД са предразположени към развитие на захарен диабет тип 2 (ЗДТ2) по-късно в живота. Известно е, че ГЗД представлява ранен етап в естествената история на диабет тип 2. В резултат на това все по-голям брой жени сега са изложени на повишен риск от развитие на ЗДТ2. Възможностите за предотвратяване или диагностициране на захарния диабет при жени с анамнеза за ГЗД включват скрининг в ранния постпартален период. Диагнозата гестационен захарен диабет изисква дългосрочно проследяване на нарушенията в глюкозния метаболизъм с цел превенция и предотвратяване развитието на диабет и на други метаболитни нарушения, свързани с риска от развитие на сърдечно-съдови заболявания. След раждането вниманието към жените с история за ГЗД трябва да бъде насочено към насърчаване и обучение на майката за здравословно хранене, планирана физическа активност с акцент върху намаляване на телесното тегло, кърмене и отказване от тютюнопушенето.

**Ключови думи:** гестационен захарен диабет, захарен диабет тип 2, сърдечно-съдови заболявания

**Summary.** Gestational diabetes mellitus (GDM) affects approximately 1-18% of all pregnant women, but it depends on the used diagnostic criteria and ethnicity. Women with a history of GDM are prone to future development of type 2 diabetes mellitus (T2DM) later in life. It is known that GDM represents an early stage in the natural history of type 2 diabetes. As a result, a growing number of women are now at increased risk of developing T2DM. Opportunities for prevention or diagnosis of diabetes in women with a history of GDM include screening in the early postpartum period. The diagnosis “Gestational diabetes mellitus” requires long term follow up of the disorders in glucose metabolism in order to prevent and avoid the development of diabetes and other metabolic disorders, associated with cardiovascular disease. Postpartum attention to women with a history of GDM should be directed to promotion and education of the mother on healthy eating, physical activity planned with an accent on reducing body weight, breastfeeding and smoking cessation.

**Key words:** gestational diabetes mellitus, type 2 diabetes, cardiovascular disorders

Гестационният захарен диабет (ГЗД) се определя като „глюкозен интолеранс с различна степен на изява, диагностициран за първи път през настоящата бременност“. Явява се в резултат на широк спектър от физиологични и генетични нарушения, на синергичното действие на ендогенни и екзогенни фактори [1]. Жените, които отключват ГЗД, съставляват хетерогенна по своята същност група. При част от тях ГЗД изчезва напълно след раждането, при друга остава като клинично изявен захарен диабет, а при трета персистира като състояние на нарушен въглехидратен толеранс, който при бъдеща бременност се изявява отново като гестационен диабет [2].

Честотата на гестационния захарен диабет (ГЗД) нараства паралелно с епидемичното разпространение на затлъстяването и на захарен диабет тип 2 (ЗД Т2), както и с приемане на по-приобщаващи диагностични критерии, предназначени за използване в световен мащаб [3-5]. Жените с анамнеза за ГЗД са с повишен риск от развитие на ЗД Т2 с течение на времето, а не само в рамките на 6-12 седмици след раждането [6]. Въпреки нормалния глюкозен толеранс непосредствено след раждането, жените с ГЗД са изложени на висок риск от последващо развитие не само на ЗД Т2, но и на други метаболитни заболявания, както и от поява на елементи на метаболитния синдром (МетС) като хипертония и дислипидемия, които увеличават риска от атерогенни промени [7]. Поради това следва да бъдат приети програми, предназначени да осигурят непрекъснато наблюдение на тези жени с цел осигуряване на ефективна превенция на ЗД Т2 и на сърдечно-съдови заболявания (ССЗ).

С цел по-добра оценка на потенциалните дългосрочни усложнения на ГЗД ще разгледаме физиологията на глюкозната хомеостаза по време на бременност, като подчертаваме, че тези изменения с голяма вероятност биха довели до развитие на ГЗД.

Бременността се характеризира със сложния процес на ендокринно-метаболитна адаптация, включваща нарушена инсулинова чувствителност, повишен  $\beta$ -клетъчен отговор, умерено повишени нива на кръвната глюкоза (специално след прием на храна), промени в нивата на циркулиращите свободни мастни киселини, триглицериди, холестерол и фосфолипиди [8]. Тези промени не са израз на патологично състояние, по-скоро те са необходима и задължителна адаптация на майчиния организъм за задоволяване енергийните нужди на плода, както и подготовка за предстоящото раждане и кърмене. В действителност, ин-

сулиновата резистентност (ИР), която се развива по време на бременност, по-скоро е физиологичен процес с цел улесняване доставката на глюкоза за плода [9]. В случая ИР е подобна на тази, наблюдавана при ЗД Т2, с нарушено инсулиново действие главно в резултат на пост-рецепторни изменения, със засягане на глюкозния транспорт и вътреклетъчния метаболизъм в инсулин-чувствителните тъкани [10]. Степента ѝ на изява се повлиява от затлъстяване и наследствена предрасположеност. В действителност, при затлъстели жени (ИТМ > 30) честотата на ГЗД е в рамките на 1,4 до 20 пъти по-висока от тази при индивиди с нормално телесно тегло [11]. Въпреки настъпилата ИР при нормална бременност глюкозната хомеостаза се поддържа от едновременното компенсаторно увеличение на инсулиновата секреция. Подобно на други форми на хипергликемия, ГЗД се характеризира с неадекватна  $\beta$ -клетъчна функция, която не е в състояние да компенсира ИР и да посрещне повишените инсулинови нужди на бременната жена.

Нарушенията във въглехидратния толеранс се развиват веднага след като  $\beta$ -клетъчната секреция вече не е достатъчна, за да компенсира настъпилата ИР [12] (фиг. 1).



АК – аминокиселини, СМК – свободни мастни киселини, НГТ – нормален глюкозен толеранс

Фиг. 1

### Ендокринно-метаболитна адаптация с цел осигуряване на енергия за плода

Промените във функцията на панкреасните  $\beta$ -клетки настъпват паралелно с развитието на фетоплацентарната единица и отделянето на хормони като естроген, прогестерон, кортизол, човешки хорион соматотропин, плацентен лактоген, растежен хормон и пролактин. Тези хормони доказано индуцират инсулинова резистентност *in vitro* и *in vivo* [13]. Увеличаването на възпалителния маркер TNF- $\alpha$  е най-силният предиктор за нарушена функция на инсулина по време на бременност, далеч по-силна от активността на хормони като плацентен лактоген и стероиди [14]. Жените

с ГЗД имат намалена инсулинова чувствителност още в ранна бременност, която предшества изявата на гликемичните нарушения. Xiang et al. установяват, че жените с ГЗД имат 67% редукция във функцията на панкреасните  $\beta$ -клетки в сравнение със здравите бременни жени [15].

## ГЗД – РИСКОВ ФАКТОР ЗА РАЗВИТИЕ НА ЗД Т2

При повечето жени след раждането настъпва нормализиране на глюкозния толеранс. Въпреки това за много клиницисти гестационният диабет представлява ранен етап от естественото развитие на ЗДТ2 [16, 17].

Изразената връзка между ГЗД и ЗД Т2, познанието, че и за двете състояния са характерни същите рискови фактори, като фамилна анамнеза за диабет, наднормено телесно тегло, етническа принадлежност и др., предполагат общ генетичен фон за ГЗД и ЗД Т2. В съответствие с тази хипотеза се съобщава, че жените с история за ГЗД по-често показват някои алели, свързани с висок риск от развитие на ЗД Т2 [18, 19]. Някои автори отбелязват, че времето за преход от ГЗД към изявен ЗД Т2 може да се съкрати като функция от броя на прекараните бременности. Според Peters et al. втората бременност се свързва с три пъти по-висок риск от развитие на ЗД Т2 при жени с история за гестационен диабет [20]. Този извод предполага, че повтарянето на инсулин-резистентните състояния може да ускори намаляването на панкреасната  $\beta$ -клетъчна функция. Известни са няколко фактора, които допринасят за развитието и изявата на ЗД Т2 [21, 22]:

- ГЗД е диагностициран преди 24 г.с. от бременността (5-годишен риск: 80%)
- По-високо ниво на кръвната глюкоза преди забременяването
- Изявен дефект в инсулиновата секреция
- Инсулинова терапия по време на бременността
- Затлъстяване преди забременяването
- Фамилна анамнеза за захарен диабет
- Екссесивно наддаване на теглото в постпарталния период
- Етническа принадлежност към групи извън кавказката раса.

Трудно е да се прецени реалното разпространение в световен мащаб на ЗДТ2 при жени с история за ГЗД, както и времето, за което ще настъпи изявата на захарния диабет, поради все още съществуващите разлики в използваните диагностични тестове и критерии и продължителността на проследяване на тези жени.

Класическите изследвания на O'Sullivan, проведени преди близо 30 години, показват, че 36% от жените с ГЗД развиват ЗД Т2 за период от 22-28 години след раждането [23]. През 2002 г. Kim et al. извършват систематичен преглед на литературата включващ статии, публикувани в периода между 1965 и 2001 г. Проследени са общо 28 проучвания, проведени между 6 седмици и 28 години след раждането, като кумулативната честота на диабета варира от 2,6 до над 70%. Авторите съобщават, че след допълнителни корекции спрямо други фактори, кумулативната честота на изява на ЗД Т2 се увеличава през първите 5 години след раждането и достига платовиден ход след 10 години [24]. В друг метаанализ от шест контролирани проучвания, извършен от Cheung et al., изследователите установяват, че общият релативен риск от развитие на ЗД Т2 след гестационен диабет се изчислява на 6.0 [25]. Според авторите 10-31% от раждалите жени с вече изявен диабет са имали ГЗД по време на бременността. По-нов метаанализ на Bellamy et al. обобщава резултатите при жени, развили ЗД Т2 след бременност с ГЗД, наблюдавани за периода 1965-2009 г. Техният анализ, обхващащ 20 проучвания с 675 455 включени в тях жени и 10 859 случая на изявен ЗД Т2, показва, че жените с история за ГЗД са с най-малко 7.5 пъти повишен риск от развитие на ЗД Т2 в бъдеще в сравнение с тези, които са имали бременност с нормален гликемичен толеранс. Освен това авторите съобщават, че в рамките на 5 години след раждането жените с предходен ГЗД имат релативен риск от развитие на диабет от 4.69, който се увеличава почти двойно до 9.34 при тези, които са проследени за период, по-дълъг от 5 години след раждането [26].

Редица проучвания правят опит да идентифицират предиктивните фактори за развитие на ЗД Т2 при жените с история за ГЗД. Глюкозата на гладно и нейното повишаване обикновено се асоциира с развитие на захарен диабет. С по-малка сигурност за развитие на диабет се свързват майчините ИТМ (по-специално ИТМ преди забременяването) и възраст, с гестационната седмица при диагностициране на ГЗД [27-29].

Проведено от нас проучване проследи 22 родили жени с история за ГЗД и 35 здрави родилки в ранния постпартален период – 8-14 седмици след раждането ( $11 \pm 3.4$ ). Беше проведен 2 ч ОГТТ със 75 g анхидратна глюкоза, а резултатите са оценени съгласно критериите на Американската диабетна асоциация (2012) [30]. Жените с история за ГЗД имат статистически значимо по-висока стойност на глюкозата на гладно и на 2

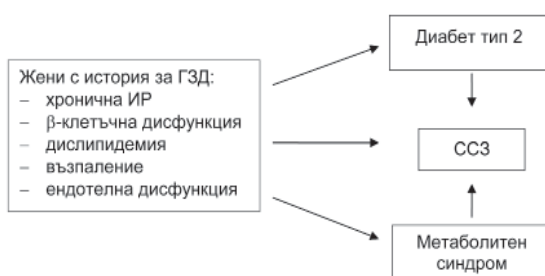
ч в хода на ОГТТ ( $p = 0,04$ ;  $p = 0,045$ , респективно). В изследваната група жени с пост-ГЗД не се установиха нарушения във въглехидратния толеранс в хода на 2-часовия ОГТТ. Само стойността на глюкозата на 120 min ( $7.62 \pm 2.09$ ) се доближава до критичната, но тя не отговаря на критериите за ЗДТ2. Въпреки това ние бихме могли да предположим и да очакваме, че при по-мощно проследяване на по-голяма група жени за по-продължителен период биха могли да се получат резултати в подкрепа на диагнозата ЗД Т2 [31].

К. Тодорова (2005) наблюдава в продължение на една година след раждането 50 жени с предшестващ ГЗД. В периода на бременността 30 от тях са лекувани само с диета, а останалите 20 – с диета и инсулин. Жените са наблюдавани амбулаторно и в края на първата година е проведен 2 ч ОГТТ. При общо 13 жени е диагностициран ЗД (26%), като ЗД Т2 е диагностициран при 7 жени (23.3%) от общо 30 жени с ГЗД, лекувани с диета. ЗД Т1 е диагностициран при 6 жени (30%) от общо 20 жени с ГЗД, лекувани с диета и инсулин [32].

### ГЗД КАТО РИСКОВ ФАКТОР ЗА СЪРДЕЧНО-СЪДОВИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

Гестационният захарен диабет е рисков фактор за развитие на ЗДТ2, но жените с история за ГЗД показват и елементи на МетС като хипертония, дислипидемия и микроалбуминурия (отношение албумин/креатинин в еднократна порция урина) [7], както и повишен рисков профил за ССЗ [33, 34] (фиг. 2).

В тази връзка те показват повишени стойности на общия холестерол, LDL холестерола и триглицеридите и нисък HDL [35, 36].



**Фиг. 2. ГЗД – рисков фактор за ЗД Т2 и ССЗ в по-късен етап от живота**

Освен това при жени с история за ГЗД са открити и други традиционни сърдечно-съдови рискови фактори, като високи нива на плазминогенен активатор тип 1 (PAI 1), острофазови въз-

палителни маркери като брой на левкоцити, повишени нива фибриноген, С-реактивен протеин и сиалова киселина, както и ниски нива на адипонектин [37-40]. В резултат от това разпространението на МетС след усложнена с гестационен диабет бременност е значително по-високо, отколкото при жени с нормална бременност, само в първите 10 години след раждането [41, 42] (фиг. 3). Di Cianni et al. (2007) установяват, че честотата на разпространение на МетС при жени с история за ГЗД е 9% за период от 16 месеца след раждането при сравняване с контролна група, при която честотата на МетС е 1% [40]. Проучване на Shyam et al. (2014) показва, че жени с предшестващ ГЗД, наблюдавани за период 2-6 м. след раждането и с настъпили нарушения във въглехидратния толеранс, показват очаквано по-широко разпространение на МетС в сравнение с тези с нормогликемия (48% срещу 13%,  $p = 0,001$ ) [43].



**Фиг. 3. Програма за превенция на ЗД Т2 при жени с предшестващ ГЗД**

Наблюдението, че връзката между субклиничното възпаление и МетС се проявява по-често при жени с предшестващ ГЗД, отколкото при жени с нормална бременност, прави правдоподобна теорията, според която тези жени могат да бъдат изложени на по-изразени атерогенни промени [44]. Проведени изследвания при жените с пост-ГЗД показват съдова дисфункция, включително нарушения в ендотел-зависимата вазодилатация, повишена скованост на съдовете, ранни аномалии в диастолната функция и нарушения във функцията на сърдечната автономия [39, 45-47]. В тази връзка, наблюдение на млади жени с история за ГЗД ( $n = 225$ ) две години след раждането показва, че те са изложени на риск от ранно начало на субклинично протичаща атеросклероза, диагностицирана чрез измерване на отношението интима-медия на каротидните артерии [48]. Жените с пост-ГЗД, още преди да раз-

вият тези промени, показват значителни различия по отношение на сърдечно-съдовите рискови фактори в сравнение с тези с нормална бременност. Постпарталният скрининг за установяване на промени в глюкозния толеранс и усилията да се сведат до минимум модифицируемите сърдечно-съдови рискови фактори, включително хипертония, висцерално затлъстяване и дислипидемия, трябва да бъдат най-ефективните мерки за намаляване на сърдечно-съдовия риск [49].

Неотдавна очакваната връзка между предшестващия ГЗД и риска от развитие на ССЗ е потвърдена от Shah et al. (2008). Това проучване проследява 8191 жени с история за ГЗД и 81 262 жени с прекарана нормална бременност, със средна възраст на участничките 31 години и сходни останали характеристики в продължение на 11.5 год. Рискът от развитие на ССЗ е  $OR = 1.71$ . Авторите на проучването стигат до заключението, че повишеният риск от ССЗ се дължи на развитието на ЗД Т2. Важността на данните е в това, че сърдечно-съдовите инциденти са били регистрирани при млади жени [50].

Това проучване потвърждава предишно наблюдение на Carr et al. (2006). В своето ретроспективно проучване върху пременопаузални жени с фамилна история за ЗД Т2 те установяват, че при жените с предшестващ ГЗД има по-висока честота на сърдечно-съдовите рискови фактори, включително MetC и ЗД Т2, но също така и на сърдечно-съдови събития в по-млада възраст в сравнение с тези без ГЗД [51].

Потенциалната роля на изявиания ЗД Т2 при определяне на съдовия риск, свързан с пост-ГЗД, остава неясна. Въпреки това, като се има предвид сравнително краткият период, обичайно необходим за развитието на ССЗ при изявен ЗД Т2, изглежда малко вероятно, че диабетът предхожда появата на ССЗ при жени с история за ГЗД. Вероятно ЗД Т2 и ССЗ се развиват паралелно при тази група пациенти.

### ПРЕВЕНЦИЯ НА ЗДТ2 И ССЗ

Американската диабетна асоциация (ADA) препоръчва на жените с история за ГЗД да бъдат тествани за диабет или предиабет 6-12 седмици след раждане със 75 g OGTT с интерпретация на резултатите съгласно общоприетите критерии [52]. Препоръчва се извършване на ОГТТ, а не определяне нивото на HbA1C, защото нивото на последния може да бъде повлияно, по-скоро намалено, поради влияние на бременността върху продължителността на живот на еритроцитите или поради загуба на кръв по време на раждането.

Нормални стойности на резултатите за глюкоза в хода на ОГТТ при първото изследване след раждането подсказват, че жените с история за ГЗД трябва да проследяват нивото на глюкозата на всеки 1-3 години, като честотата на изследване е в зависимост от различни рискови фактори, в т.ч. фамилна анамнеза за диабет, повишен ИТМ преди забременяване, нужда от инсулин или орални глюкозопонижаващи медикаменти по време на бременността. Този скрининг може да се извърши с който и да е от препоръчаните тестове (HbA1C, ниво на плазмена глюкоза на гладно или отново ОГТТ). Предлага се при тези жени да се извършва веднъж в годината определяне нивото на HbA1c [53].

Рискът от развитие на ЗД Т2 при жени с история за ГЗД е твърде голям с течение на времето и не остава само в рамките на 6-12 седмици след раждането [24]. Маркери на MetC като обиколка на талията, артериално кръвно налягане и липиден профил могат да бъдат изследвани като допълнение към OGTT (фиг. 3).

Въпреки съществуващите добре дефинирани препоръки към жените с пост-ГЗД, в литературата съществуват редица публикации, документиращи липса на последващи грижи за тези жени в периода след раждането [54-56]. Сравнително младата възраст на майките, подценяването на риска от ЗД Т2, както и трудностите, свързани с отглеждане на детето, необходимостта от придържане към диета и упражнения не създават възможности за по-висока степен на следродилно проследяване. В тази връзка се счита, че остава ненаблюдавана около 50% от тази субпопулация [57].

Проучвания при хора с предиабет, извършени в различни популации, в това число американци [58], финландци [59] и азиатци [60], показват, че с промени в начина на живот, с повишена физическа активност, загуба на тегло и здравословна диета се достига до подобряване на инсулиновата резистентност и до намаляване на риска от прогресия до ЗД Т2. Поради това диагнозата на предиабета в следродовия период при жени с пост-ГЗД може да послужи като втора аларма за разпознаване на тази подгрупа, която трябва да бъде в центъра на вниманието при целенасочени мерки за предотвратяване развитието на диабет тип 2. В допълнение, установено е, че фармакологична интервенция (например с метформин [58]) води до намаляване на прогресията до ЗД Т2. Нещо повече – приемът на метформин и значимата промяна в начина на живот (много движение, съчетано с подходящ начин на хранене) може да препятства или да забави развитието на диабет при жени с предиабет и история за ГЗД.

Установено е, че в такъв случай се налага лечение само при 5-6 жени, за да се предотврати появата на един случай с диабет в продължение на 3 г. [61]. Проучване на Aroda et al. (2015) демонстрира, че интензивната промяна в начина на живот и приемът на метформин намаляват прогресията до ЗД Т2 с 35-40% за период над 10 г. в сравнение с плацебо [62].

В същото време други проучвания показват, че обиколката на талията е по-голяма при жени с анамнеза за ГЗД. Тя е тясно свързана с начина на живот. В случая обезпокоителното е, че въпреки яснотата за последващия риск от диабет при тези жени, те извършват твърде ограничени промени в начина на живот, свързани с хранителните навици, намаляването на телесното тегло и/или с нивото на физическа активност [63, 64].

Известно е, че жените с анамнеза за ГЗД имат по-изразена ИР [31, 65] и силно намалена инсулинова чувствителност, които персистират след бременността [66]. Начинът на живот, както и затлъстяването, особено висцералното затлъстяване, и физическата активност са силно свързани с ИР и диабет тип 2 [67]. Проучването Diabetes Prevention Programme (DPP) показва, че жените с анамнеза за ГЗД след бременността са по-малко склонни да губят тегло и да поддържат загубата чрез упражнения. Лечението с метформин при тези жени регистрира намаление на риска от диабет с 60%. Важно е да се отбележи, че в същото проучване жени без анамнеза за ГЗД, лекувани с метформин, показват намаляване на риска от развитие на ЗД Т2 само с 14% [61].

Няколко рандомизирани клинични проучвания са свързани с превенция на диабет при жени с предшестваш ГЗД, като TRIPOD проучването с приложение на troglitazone, при което се установява 55% редукция на риска от прогресия до ЗДТ2 [68].

К. Тодорова (2005) след 1 г. наблюдение на жени с история за ГЗД установява, че възрастта, изходният ИТМ (преди забременяването) и наследствеността са значими рискови фактори за развитието на ЗД Т2 в наблюдаваната група. Средната възраст на жените с новодиагностициран диабет, както и изчисленият ИТМ са статистически значимо по-високи от средните стойности при жените без ЗД ( $P = 0.04$ ;  $P = 0.003$ , респективно). Наследствеността също е достоверен фактор за предсказване на риска. Пет от жените с новодиагностициран ЗД имат родственици по първа линия, болни от ЗД, а останалите 7 – родственици по втора или трета линия. Според авторката, жените с предшестваш ГЗД и диагностициран ЗД ще имат 9.1 години по-малка продъл-

жителност на живота, а бремето на болестта ще варира в зависимост от степента и тежестта на диабетните усложнения [69].

След раждането вниманието към жените с предшестваш ГЗД трябва да се съсредоточи към новороденото и майката, необходимо е тя да бъде насърчавана и обучавана да се храни здравословно, да планира физическа активност с цел намаляване на теглото, да се откаже от тютюнопушене и да кърми своето дете. Стимулирането към кърмене е много важно не само в краткосрочен план, но също така носи дългосрочни ползи за здравето на кърмачето, намален риск от последващо затлъстяване и нарушен глюкозен толеранс при майката [70]. Жените с история за ГЗД следва да подлежат на редовни изследвания за ниво на глюкозата в кръвта, липиден профил, тегло и артериално налягане. За да се приложат тези мерки, е необходимо да има дългосрочни, непрекъснати програми, които да обхващат и проследяват тези жени. Въз основа на наличните доказателства, основна цел през следващото десетилетие ще бъде изпълнението на такива програми, които могат да имат важно въздействие и значение за здравето на жените.

#### Библиография

1. American Diabetes Association: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. – *Diabetes Care*, 29 (Suppl. 1), 2006, S43-S48.
2. Тодорова, К., М. Генова. Избор на лечение при бременни жени с гестационен захарен диабет. Медицинска мисъл, Сборник трудове, том IV, 2007, 2-9.
3. Dabelea, D, et al. Increasing prevalence of gestational diabetes mellitus (GDM) over time and by birth cohort: Kaiser Permanente of Colorado GDM Screening Program. – *Diabetes Care*, 28, 2005; (3):579-84.
4. Sacks, DA, et al. Frequency of gestational diabetes mellitus at collaborating centers based on IADPSG consensus panel recommended criteria: the Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study. – *Diabetes Care*, 35, 2012; (3): 526-8.
5. Prevention, CfDCA. Obesity and overweight for professionals: data and statistics: adult obesity – DNPAO-CDC (cited 2013 September 29). – Available at: <http://www.cdc.gov/obesity/data/adult.html>.
6. Pereira, PF, Alfenas R de CG, Araujo RMA. Does breastfeeding influence the risk of developing diabetes mellitus in children? A review of current evidence. – *J Pediatr (Rio J)*, 90, 2014; 7-15
7. Buchanan, TA, Xiang AH: Gestational diabetes mellitus. Excellent general review regarding the pathogenesis of gestational diabetes mellitus (GDM) that underlines the link between GDM and Type 2 diabetes (T2DM). – *J. Clin. Invest.* 115, 2005, 485-491
8. Di Cianni, G, Miccoli R, Volpe L et al. Intermediate metabolism in normal pregnancy and in pregnancy complicated by gestational diabetes. – *Diab. Metab. Res. Rev.* 19, 2003, 259-270.
9. Butte, NF. Carbohydrate and lipid metabolism in pregnancy: normal compared with gestational diabetes mellitus. – *Am.J.Clin.Nutr.* 71 (Suppl.5), 2000, S1256-S1261.

10. Shao, J, Catalano PM, Yamashita H et al. Decreased insulin receptor tyrosine kinase activity and plasma cell membrane glycoprotein-1 overexpression in skeletal muscle from obese women with gestational diabetes mellitus (GDM): evidence for increased serine/threonine phosphorylation in pregnancy and GDM. – *Diabetes* 49, 2000, (4):603-610.
11. Galtier-Dereure, F, Boegner C, Bringer J. Obesity and pregnancy: complications and cost. – *Am. J. Clin. Nutr.* 71, 2000, (Suppl. 5):S1242-S1248.
12. Buchanan, A, Thomas, A. H. Xiang, L.K. Siri, R. Watanabe. What is gestational diabetes? – *Diabetes Care*, 30, 2007, (2) :105-111
13. Sorenson, RL, Brelje TC, Roth C: Effects of steroid and lactogenic hormones on islets of Langerhans: a new hypothesis for the role of pregnancy steroids in the adaptation of islets to pregnancy. – *Endocrinology* 133, 1993, 2227-2234.
14. Kirwan, JP, Hauguel-De Mouzon S, Lepercq J et al. TNF- $\alpha$  is a predictor of insulin resistance in human pregnancy. – *Diabetes*, 51, 2002, 2207-2213.
15. Xiang, AH, Ruth K, Trigo E et al. Multiple metabolic defects during late pregnancy in women at high risk for Type 2 diabetes. – *Diabetes*, 48, 1999, 848-854.
16. Pendergrass, M, Fazio E, De Fronzo RA. Non insulin-dependent diabetes mellitus and gestational diabetes mellitus: same disease, another name? – *Diabetes Rev.* 3, 1995, 566-584.
17. Ben Haroush, A, Yogeve Y, Hod M. Epidemiology of gestational diabetes mellitus and its association with Type 2 diabetes. – *Diabet. Med.* 21, 2004, 103-113.
18. Lauenborg, J, Grarup N, Damm P et al. Common Type 2 diabetes risk gene variants associate with gestational diabetes. – *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 94, 2009, 145-150.
19. Cho, YM, Kim TH, Choi SH et al. Type 2 diabetes-associated genetic variants discovered in the recent genome-wide association studies are related to gestational diabetes in the Korean population. – *Diabetologia* 52, 2009, 253-261.
20. Peters, RK, Kjos SL, Xiang A et al. Long term diabetogenic effect of single pregnancy in women with previous gestational diabetes mellitus. – *Lancet* 347, 1996, 227-230.
21. Lobner, K, Knopff A, Baumgarten A et al. Predictors of postpartum diabetes in women with gestational diabetes mellitus. – *Diabetes*, 55, 2006, 792-797.
22. Alberg, AE, Jonsson EK, Eskilsson I et al. Predictive factors of developing diabetes mellitus in women with gestational diabetes. – *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 81, 2002, 11-16.
23. O'Sullivan, JB. Gestational diabetes: factors influencing the rates of subsequent diabetes. In: *Carbohydrate Metabolism in Pregnancy and the Newborn*. Sutherland HW, Stowers JM (Eds). – Springer-Verlag, NY, USA, 425-435 (1979).
24. Kim, C, Newton K, Knopp R. Gestational diabetes and the incidence of Type 2 diabetes. – *Diabetes Care*, 25, 2002, 1862-1868.
25. Cheung, NW, Byth W: Population health significance of gestational diabetes. – *Diabetes Care* 26, 2003, 2005-2009.
26. Bellamy, L, Casas JP, Hingorani A et al. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. – *Lancet* 373, 2009, 1773-1779.
27. Lee, A., R. Hiscock, P. Wein, S. WAalker, M. Permezel. Gestational Diabetes Mellitus: Clinical Predictors and Long-Term Risk of Developing Type 2 Diabetes. – *Diabetes Care*, 30, 2007; 4:878-883
28. Lobner, K., A. Knopff, A. Baumgarten et al. Predictors of Postpartum Diabetes in Women With Gestational Diabetes Mellitus. – *Diabetes*, 55, 2006; 3:792-797
29. Lauenborg, J., T. Hansen, D. Jensen et al. Increasing Incidence of Diabetes After Gestational Diabetes. A long-term follow-up in a Danish population. – *Diabetes Care*, 27, 2004; 5:1194-1199
30. Standards of Medical Care in Diabetes – 2012. – *Diabetes care*, 35, 2012; 1:11-63
31. Генова, М. Панкреасната бита-клетъчна дисфункция при гестационен захарен диабет и нейната роля в патогенезата на тип 2 захарен диабет. Дисертация, София, 2013
32. Тодорова, К. Диабет и бременност. София, Артек 2001, 2010, 150-151
33. Marshall, W, Carpenter MD. Gestational diabetes, pregnancy hypertension, and late vascular disease. – *Diabetes Care* 30(Suppl. 2), 2007, S246-S250.
34. Bo, S, Valpreda S, Menato G et al. Should we consider gestational diabetes a vascular risk factor? – *Atherosclerosis*, 194, 2007, 2: 72-79.
35. Meyers-Seifer, CH, Vohr BR. Lipid levels in former gestational diabetic mothers. – *Diabetes Care* 19, 1996, (12):1351-1356.
36. Kousta, E, Efstathiadou Z, Lawrence NJ et al. The impact of ethnicity on glucose regulation and the metabolic syndrome following gestational diabetes. – *Diabetologia* 49, 2006, (1):36-40.
37. Winzer, C, Wagner O, Shneider B et al. Plasma adiponectin, insulin sensitivity, and subclinical inflammation in women with prior gestational diabetes mellitus. – *Diabetes Care*, 27, 2004, (7):1721-1727.
38. Di Benedetto, A, Russo GT, Corrado F et al. Inflammatory markers in women with a recent history of gestational diabetes mellitus. – *J. Endocrinol. Invest.* 28, 2005, 34-38.
39. Heitritter, SM, Solomon CG, Mitchell G et al. Subclinical inflammation and vascular dysfunction in women with previous gestational diabetes mellitus. – *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 90, 2005, 3983-3988.
40. Di Cianni, G, Lencioni C, Volpe L et al. C-reactive protein and metabolic syndrome in women with previous gestational diabetes. – *Diabetes Metab. Res. Rev.* 23, 2007, 135-140.
41. Verma, A, Boney C, Tucker R, Vohr BR. Insulin resistance syndrome in women with prior history of gestational diabetes mellitus. – *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 87, 2002, 3227-3235.
42. Lauenborg, J, Mathiesen E, Hansen T et al. The prevalence of the metabolic syndrome in a Danish population of women with previous gestational diabetes mellitus is three-fold higher than in the general population. – *JCEM*, 90, 2005, (7):4004-4010.
43. Shyam, et al. Metabolic Syndrome, Abnormal Glucose Tolerance and High Sensitivity C-Reactive Protein among Women with a History of Gestational Diabetes Mellitus. – *J Diabetes Metab*, 5, 2014, 5-9 <http://dx.doi.org/10.4172/2155-6156.1000424>
44. Volpe, L, Di Cianni G, Lencioni C et al. Gestational diabetes, inflammation, and late vascular disease. *J. Endocrinol.* – *Invest.* 30, 2007, 873-879.
45. Paradisi, G, Biaggi A, Ferrazzani S, De Carolis S, Caruso A. Abnormal carbohydrate metabolism during pregnancy: association with endothelial dysfunction. – *Diabetes Care* 25, 2002, 560-564.
46. Hannemann, MM, Liddell WG, Shore AC, et al. Vascular function in women with previous gestational diabetes mellitus. – *J. Vasc. Res.* 39, 2002, 311-319.
47. Anastasiou, E, Lekaris JP, Alevizaki M et al. Impaired endothelium-dependent vasodilatation in women with previous gestational diabetes. – *Diabetes Care* 2, 1998, 2111-2115.
48. Volpe, L, Cuccuru I, Lencioni C et al. Early subclinical atherosclerosis in women with previous gestational diabetes mellitus. – *Diabetes Care* 31, 2008, E32.
49. Ritu Karoli, et al. Assessment of Noninvasive Risk Markers of Subclinical Atherosclerosis in Premenopausal Women with Previous History of Gestational Diabetes Mellitus. – *Heart Views*, 16, 2015, 13-18.
50. Shah, BR, Retnakaran R, Booth G. Increased risk of cardiovascular disease in young women following gestational diabetes mellitus. – *Diabetes Care* 31, 2008, 1668-1669.

51. Carr, DB, Utzschneider KM, Hull RL et al. Gestational diabetes mellitus increases the risk of cardiovascular disease in women with a family history. – Diabetes Care 29, 2006, 2078-2083.
52. Standards of medical care in diabetes 2016. – Diabetes care, 39, 2016, Supplement 1:1-109
53. Diabetes in pregnancy: management from preconception to the postnatal period. – NICE guideline. 2015, nice.org.uk/guidance/ng3, p 34.
54. Clark, HD, Walraven CV, Code C et al.: Did publication of a clinical practice guideline recommendation to screen for Type 2 diabetes in women with gestational diabetes change practice? – Diabetes Care, 26, 2006, 265-268.
55. Gabbe, S, Pratt R, Powe M et al.: Management of diabetes mellitus by Ob/GYNs. – Obstet. Gynecol., 103, 2004, 1229-1234.
56. Rumbold, AR, Crowther C: Guideline use for gestational diabetes mellitus and current screening, diagnosis and management practices in Australian hospitals. – Aust. NZ J. Obstet. Gynaecol., 41, 2001, (1): 86-90.
57. Lewis, RB, Levkoff S, Stuebe A et al. Gestational diabetes mellitus: postpartum opportunities for the diagnosis and prevention of Type 2 diabetes mellitus. – Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab., 4, 2008; (10): 552-558.
58. Knowler, WC, Barrett-Connor E, Fowler SE et al.: Reduction in the incidence of Type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. – N. Engl. J. Med. 346, 2002, 393-403.
59. Tuomilehto, J, Lindström J, Eriksson JG et al.: Prevention of Type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. – N. Engl. J. Med. 344, 2001, 1343-1350.
60. Pan, XR, Li GW, Hu YH et al.: Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and diabetes study. – Diabetes Care, 20, 1997, 537-544.
61. Ratner, RE, Christophi CA, Metzger BE, et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. Prevention of diabetes in women with a history of gestational diabetes: effects of metformin and lifestyle interventions. – J Clin Endocrinol Metab, 93, 2008, 4774-4779
62. Aroda, VR, Christophi CA, Edelstein SL, et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. The effect of lifestyle intervention and metformin on preventing or delaying diabetes among women with and without gestational diabetes: the Diabetes Prevention Program Outcomes Study 10-year follow-up. – J Clin Endocrinol Metab, 100, 2015, 1646-1653.
63. Stage, E, Ronneby H, Damm P: Lifestyle change after gestational diabetes. – Diabetes Res Clin Pract, 63, 2004, (1):67-72.
64. Lie, ML, Hayes L, Lewis-Barned NJ, May C, White M, Bell R: Preventing type 2 diabetes after gestational diabetes: women's experiences and implications for diabetes prevention interventions. – Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association, 30, 2013, (8):986-993.
65. Megia, A, Vendrell J, Gutierrez C, Sabate M, Broch M, Fernandez-Real JM, Simon I: Insulin sensitivity and resistin levels in gestational diabetes mellitus and after parturition. – Eur J Endocrinol, 158, 2008, (2):173-178.
66. Genova, M.P., K. Todorova – Ananieva, B. Atanasova and K. Tzatchev Assessment of beta-cell function during pregnancy and after delivery. – Acta Medica Bulgarica, XLI, 2014, (1): 5-12.
67. Hussain, A, Claussen B, Ramachandran A, Williams R: Prevention of type 2 diabetes: a review. – Diabetes Res Clin Pract 76, 2007, (3):317-326.
68. Buchanan, TA, Xiang AH, Peters RK et al.: Preservation of pancreatic  $\beta$ -cell function and prevention of Type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high risk Hispanic women. – Diabetes, 51, 2002, 2796-2803.
69. Тодорова, К. Диабет и бременност. София, Артек 2001, 2010, 151-153
70. Kitzmiller, J., L. Dang-Kilduff and M. M Taslimi. Gestational Diabetes After Delivery. Short-term management and long-term risks. – Diabetes Care, 30, 2007; (2):225-235

✉ Адрес за кореспонденция:

М. П. Генова  
Катедра по Клинична лаборатория и клинична имунология  
УМБАЛ „Александровска“  
Медицински университет  
ул. "Г. Софийски" № 1  
1431 София

### ОФЕРТИ ЗА РЕКЛАМНО УЧАСТИЕ В ИЗДАНИЯТА НА ЦМБ:

1. Отпечатване на многоцветна рекламна страница:
  - на корица – 720 лв.;
  - в книжното тяло – 600 лв.
2. Отпечатване на черно-бяла реклама и/или текст за 1 страница – 150 лв.
3. Разпространение на готова вложка със списание – 1.20 лв./брой.

*При отпечатване на повече от една реклама се правят отстъпки по договаряне.*

*По желание на рекламодателя многоцветните реклами могат да бъдат придружени от безплатно отпечатване на 1 страница текст след съгласуване на съдържанието му с редколегията.*

*Всеки рекламодател получава книжки от списанието.*