

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

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. XLIV

2015

Брой 2

РЕФЕРАТИ

ДИАБЕТ И БРЕМЕННОСТ – ПРЕПОРЪКИ НА ЕНДОКРИННОТО ДРУЖЕСТВО

Blumer, I. et al. Diabetes and Pregnancy: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. – J. Clin. Endocrinol. Metab., **98**, 2013, № 11, 4227-4249.

В препоръките на Ендокринното дружество от 2015 г. се прави опит да се отговори на няколко въпроса: какво да е поведението при жените със захарен диабет тип 1 и тип 2 преди, по време на и след бременността; как да се поставя диагнозата гестационен диабет и как да се подхожда към жените с гестационен диабет по време на и след бременността.

Всички жени с диабет задължително подлежат на консултации преди забременяване – т.нар. планиране на бременността (1,++). Кръвната захар на гладно и гликираният хемоглобин преди концепция трябва да бъдат възможно по-близо до нормата при здрави, стига това да не се постига за сметка на значими хипогликемии (2,++). Още при започването на опитите за забременяване е оправдано вече лекуването с инсулин да преминат на интензифициран инсулинов режим или постоянна подкожна инфузия на инсулин (инсулинова помпа). Това е така, тъй като режимите с предварително готови микстури са по-ригидни и с тях трудно се постига оптимална кръвна захар преди концепция (1,++). Също уместно би било преминаването към новата инсулинова схема да стане още преди преустановяване на контрацептивните мерки. Това е особено важно, ако жената ще преминава на инсулинова помпа, която е нов вид устройство и изисква известно време за обучение (Нестепенувана препоръка). Предлага се преди концепция да се премине към бързи аналогови инсулини (инсулин aspart или инсулин lispro), вместо човешките бързодействащи (2,++). Ако пациентките успешно са контролирали кръвната си захар с дългодействащи инсулинови аналози (detemir или glargine), могат да продължат с тях преди и по време на бременността (2,++).

Поддържането на нормална кръвна захар е една от най-важните цели преди концепция. Следващите няколко препоръки обхващат други важни мероприятия преди забременяване.

Препоръчва се суплементацията с **фолиева киселина** да започне три месеца преди концепция с цел намаляване на риска от дефекти на невралната тръба (1,++). Предлаганата от Ендокринното дружество доза е 5 мг дневно (около 10 пъти по-висока от приетата за профилактика при жени без диабет) (2,++).

Грижата за **очите** включва детайлна оценка от специалист офталмолог и е задължително да се извърши още преди преустановяване на контрацептивните методи (1,++++). Ако се установи ретинопатия, жената трябва да бъде информирана за риска от влошаването ѝ при евентуална бременност. При установяване на ретинопатия, за която е показано лечение, на пациентката следва да се препоръча да продължи да използва контрацепция, докато лечението бъде проведено и докато се достигне обективно стабилизиране на състоянието на очите (1,++++). При ретинопатия и настъпила бременност консултациите с офталмолог следва да се провеждат всеки триместър, после 3 месеца след раждането, след което на интервали, преценени от проследяващия лекар (1,+). Жените с диабет, при които до момента на концепцията не е установявана ретинопатия при офталмологични прегледи, следва да проведат детайлен очен преглед скоро след забременяване, а след това подлежат на периодична преоценка по време на бременността (2,++).

Бременност и бъбречна функция

Препоръките по този въпрос произлизат от опита на авторите и не са обосновани с доказателства. Всички жени с диабет, желаещи бременност, би трябвало да бъдат изследвани, преди да започнат опитите за забременяване – измерване на съотношение албумин/креатинин, серумен креатинин, изчислена скорост на гломерулна филтрация (eGFR). При намалена eGFR е уместна консултация с нефролог за оценка на риска от допълнителното ѝ влошаване при евентуална бременност. При наличие на бъбречна дисфункция и постигната бременност, проследяването продължава на чести интервали през бременността.

Бременност и хипертония

Прицелното артериално налягане преди забременяване е < 130/80 (1,++). Преди да започнат опитите за забременяване, ACE инхибиторите и АРБ блокерите трябва да бъдат спрени и заменени с антихипертензивни медикаменти, разрешени за употреба по време на бременност (1,++). В редките случаи на силно понижена бъбречна функция пациентът и лекарят трябва да вземат равноправно участие в крайното решение дали да се спре ACE инхибиторът, или да се продължи до настъпването на бременност. В тези случаи пациентът получава информация за риска от влошаване на бъбречната функция при спиране на медикамента и потенциалната вреда, свързана с тератогенния потенциал на медикамента спрямо плода (консенсусно становище). При положителен тест за бременност ACE инхибиторът трябва да бъде спряен незабавно (1,++).

Сърдечно-съдов риск

В днешно време, когато нараства обичайната възраст на концепция, е необходимо да се прави и оценка на сърдечно-съдовия риск. Той се определя главно от давността на диабета и възрастта на жената. При висок риск се налага скрининг за коронарна съдова болест, преди да се предприемат опити за забременяване (1,+). При коронарна съдова болест е наложително да се оцени нейната тежест, да се предприеме адекватно лечение, както и да се разяснят на пациентката рисковете за нея и плода при евентуално настъпване на бременност (1,++++).

Бременност и дислипидемия

Статините не бива да бъдат използвани от жените, желаещи бременност (1,++). Същото се отнася за фибратите и ниацина (2, ++).

Тиреоидна функция при бременност и диабет

При жените със захарен диабет тип 1 е препоръчително, преди започване на опитите за забременяване, да се изследват ТСХ и ТРО антитела (ако ТРО статусът е неизвестен) (1,+).

Наднормено тегло и затлъстяване

Препоръчва се редукция на теглото преди забременяване при жени с наднормено тегло или затлъстяване и диабет (1,+++).

Гестационен диабет

Пренаталният скрининг за диабет се препоръчва при всички жени **до 13. гестационна седмица** или възможно най-рано след този срок. Скринингът представлява измерване на кръвна захар на гладно, гликиран хемоглобин или случайна кръвна захар (1,++). При кръвна захар на гладно над 5,1 ммол/л се приема наличие на гестационен диабет (табл. 1). При стойност над 6,9 ммол/л се касае за изявен (негестационен) диабет и диагнозата трябва да се потвърди с още един тест, извършен в друг ден (HbA1c%, орален глюкозотолерансен тест, втора сутрешна кръвна захар на гладно или случайно измерена кръвна захар), освен ако високата стойност не се комбинира с клиника на хипергликемия.

Таблица 1. Диагностични критерии за явен диабет и гестационен диабет през първата пренатална консултация (до 13. гестац. седмица) за жените без известен захарен диабет

Диагноза	Кръвна захар на гладно (mmol/l)	Случайна кръвна захар (mmol/l)	Гликиран хемоглобин HbA1c%
Явен захарен диабет	≥ 7.0	≥ 11.1	≥ 6.5%
Гестационен диабет	5.1-6.9	Няма критерий	Няма критерий

24-28. гестационна седмица

Всички жени, които са скринирани през ранната бременност и не са имали отклонения в кръвната захар, подлежат на втори скрининг, през 24-28. гестационна седмица, когато се провежда 2-часов орален глюкозотолерансен тест (ОГТТ) със 75 г глюкоза (1,+++). При кръвна захар над 5,1 (5,1-6,9) ммол/л на гладно или над 10 ммол/л на 60-ата минута, или между 8,5-11,0 ммол/л на 120-ата мин, се приема наличие на гестационен диа-

бет (IADPSG критерии) (табл. 2). Тестът се провежда след поне 8-часов глад, но не по-дълъг от 14 часа, като предходният ден и предните няколко дни пациентът не бива да се подлага на диета, а да продължи обичайния си прием на въглехидратна храна. По време на теста пациентът е седнал. Пушенето не е разрешено. Само една абнормна стойност е показателна за гестационен диабет, докато при по-големи отклонения в захарта в хода на теста, говорещи за явен диабет (тип 1 или тип 2, или друг), диагнозата се потвърждава при положителен втори тест – гликиран хемоглобин HbA1c $\geq 6,5\%$, кръвна захар на гладно над 7 ммол/л или случайна кръвна захар над 11,1 ммол/л, или повторен орален глюкозолерансен тест в друг ден (освен ако не са налични признаци на хипергликемия).

Таблица 2. Диагностични критерии за явен диабет и гестационен диабет в хода на ОГТТ през 24-28 гестац. седмица за жените без установени въглехидратни отклонения при първия скрининг

Диагноза	Кръвна захар на гладно (mmol/l)	1-ви час кръвна захар (mmol/l)	2-ри час кръвна захар (mmol/l)
Явен захарен диабет	≥ 7.0	Няма критерий	≥ 11.1
Гестационен диабет	5.1-6.9	≥ 10.0	8.5-11.0

Когато се установи някакво въглехидратно отклонение по време на бременността, целта на лечението е кръвната захар да се поддържа възможно най-близко до нормалната (1,++). Ако се касае за гестационен диабет, първата стъпка включва хранителен режим и ежедневни физически упражнения по 30 или повече минути (1,+++). Като втора стъпка, ако първата се окаже недостатъчна, се добавят фармакологични средства. Целта е да се постигне нормогликемия (1,++++).

Постпартално жените, които са имали **гестационен диабет**, трябва да проследят **кръвната си захар на гладно 24 до 72 часа след раждането**, за да се установи персистираща ли хипергликемията (1,+). **За целта глюкозопонижаващите средства се спират веднага след раждането (2,++)**. **На 6-12 седмица след**

раждането се извършва следващата преоценка. Целта е да се установи дали все още въглехидратният толеранс е нарушен – предиабет или диабет (1,+++). Провежда се 2-часов 75-грамов ОГТТ. При нормален резултат, изследването следва да се повтара профилактично на определени интервали, особено при желание за следваща бременност (1,++). Това не се отнася за жените, при които се подозира явен захарен диабет; при тях преценката за спиране на антидиабетните медикаменти веднага след раждането се прави индивидуално (2,++). Теглото на плода при раждането и данните за това дали майката е имала гестационен диабет трябва да бъдат добре документирани в досието на детето (не-тепенувана препоръка). Всички жени с гестационен диабет трябва да получат подробна информация по отношение на мерките за превенция на захарния диабет в бъдеще, както и по отношение на необходимостта от задължително проследяване на кръвната захар, особено при желание за поредна бременност (1,+).

Какво да се прави и какви са целите на лечението

Препоръчва се бременните жени с **гестационен или изявен захарен диабет** да проследяват ежедневно кръвната си захар (с глюкомер) на гладно, постпрандиално на 1-вия или на 2-рия час след хранене, както и преди лягане и нощно време, ако се налага (2,++).

Целите на гликемичния контрол са еднакви за жените с известен отпреди бременността и с новооткрит захарен диабет или гестационен диабет – **кръвната захар сутрин на гладно** да бъде **< 5,3 ммол/л** (1,++). Ако могат да бъдат постигнати и по-ниски стойности на гладно (< 5,0), без те да са за сметка на значими хипогликемии, това е препоръчително (2,+). Целта е кръвната захар **постпрандиално** да бъде **< 7,8 ммол/л на 1-вия час** и **< 6,7 ммол/л на 2-рия час** (2,+), стига тези стойности да бъдат постижими без увеличени хипогликемии (табл. 3).

Що се отнася до жените с анамнеза за захарен диабет, прицелната стойност за гликирания хемоглобин трябва да е HbA1c% $\leq 7\%$ (или още по-добре $\leq 6,5\%$) (2,+).

Продължителното глюкозно мониториране е алтернативен вариант за проследяване на кръвната захар в случай на труднос-

ти при проследяването ѝ с глюкомер, например при наличие на хипогликемии или незадоволителен гликиран хемоглобин, ако се касае за жена с изявен диабет (2,++).

Таблица 3. Цели на гликемичния контрол преди концепция за жените с известен захарен диабет и по време на бременност за жените с изявен захарен диабет или гестационен диабет

Прицелна стойност на кръвната захар	
Кръвна захар сутрин на гладно	≤ 5,3
1 час след храна	≤ 7,8
2 часа след храна	≤ 6,7

Диетолечение и с каква скорост да се покачва телесното тегло

Хранителната терапия е основна част от лечението (1,++). Стремехът трябва да е към равномерно покачване на теглото през втория и третия триместър – 0,51 кг седмично, ако жената е с поднормено телесно тегло; 0,42 кг седмично за жени с изходно нормален индекс на телесна маса; 0,28 кг седмично при наднормено телесно тегло преди забременяване. Жените със затлъстяване и гестационен/явен диабет трябва да не допускат наддаване повече от 0,22 кг седмично през втория и третия триместър на бременността (по ревизирани препоръки на Института по медицина в САЩ за покачване на теглото по време на бременност, 2009). През първия триместър очакванията за всички жени е да повишат теглото си с не повече от 2 кг за целия период (табл. 4).

Таблица 4. Препоръки на Института по медицина в САЩ за общото покачване на теглото и за скоростта на покачването му през бременността, базирани на изходния индекс на телесна маса, 2009

Индекс на телесната маса (ИТМ) преди забременяване	Общо покачване на теглото (в кг) през цялата бременност	Скорост на покачване на теглото (кг/седмица) през втори и трети триместър
Поднормено тегло < 18.5 kg/m ²	12.5-18	0.51 (0.44-0.58)
Нормално тегло 18.5-24.9 kg/m ²	11.5-16	0.42 (0.35-0.50)
Наднормено тегло 25.0-29.9 kg/m ²	7-11.5	0.28 (0.23-0.33)
Затлъстяване ≥ 30 kg/m ²	5-9	0.22 (0.17-0.27)

Жените, които са със затлъстяване преди бременността и имат доказан захарен диабет или гестационен диабет, е уместно да намалят ежедневния калориен прием с около една трета (сравнено с обичайния им калориен прием преди бременността), като той не бива да спада под 1600-1800 ккал дневно (2,++).

Въглехидратната част от храната трябва да е около 35-45% от общите калории за деня, като се раздели в три малки или умерено големи порции и 2 до 4 междинни закуски, като едната от тях да бъде преди лягане (2,++).

Суплементация с хранителни добавки

Препоръките тук не се различават от общите, валидни за всички бременни жени. Разлика има само по отношение на фолиевата киселина – препоръчва се да се започне в много по-висока от обичайната доза – 5 мг дневно три месеца преди забременяване, която да се приема до края на 12 гестац. седмица, след което да се намали на поддържаща доза от 0,4-1 мг дневно до края на лактацията (2,++).

Глюкозопонижаващи лекарствени средства

Инсулинови препарати

При показание за **започване на базален инсулин по време на бременността** се препоръчва като единствен най-подходящ избор инсулин **detemir**. Той е и най-уместният, ако се предполага риск от хипогликемии при използване на NPH инсулин. Ако инсулин **detemir** вече се използва, той се продължава (2,++++). Ако преди бременността се използва друг базален инсулин – инсулин **glargine**, той може да бъде продължен, без да е необходима замената му с **detemir** (2,++). По отношение на бързодействащите инсулини се препоръчва използването на инсулини **lispro** или **aspart** вместо обикновен разтворим човешки инсулин (2,+++). Ако преди бременността пациентката е постигала отличен гликемичен контрол, използвайки устройство за продължителна подкожна инсулинова инфузия (инсулинова помпа), то това лечение следва да бъде продължено (1,+++). Започването на такъв вид лечение по време на самата бременност обаче не се смята за най-добрия вариант, тъй като свикването с устройството изисква време. Този

вариант трябва да се обмисля само ако вече са изпробвани различни видове инсулинови схеми с инсулинови писалки, които са се оказали неефективни (2,++).

Антидиабетни перорални медикаменти

Glyburide (**Glibenclamide**) е подходяща алтернатива на инсулиновата терапия **при жени с гестационен диабет**, в случай че: 1) бременността е напреднала, по-точно след 25-а гестац. седмица; 2) кръвната захар на гладно е < 6,1 ммол/л ; 3) терапията с диета и физически упражнения е прилагана 1 седмица и не е дала резултат (2,++). При липса на успех от хранителната терапия и кръвна захар на гладно над 6,1 ммол/л или период на бременността преди 25-ата гестац. седмица, се предпочита започването на инсулин (2,++).

Прилагането на **метформин** е възможен вариант при жените с гестационен диабет, които нямат добър гликемичен контрол на фона само на хранителна терапия и: 1) не са в първи триместър на бременността; 2) отказват употреба на инсулинови препарати или glibenclamide или те не са подходящи за тях (2,++).

Цели на гликемичния контрол по време на раждането, периода на лактация и в постпарталния период

По време на самото раждане се препоръчва кръвната захар да се поддържа между 4,0 и 7,0 ммол/л (2,++). И тук препоръката се отнася както за жените с гестационен диабет, така и за тези с изявен такъв.

Що се отнася до въпроса, който задават част от жените, дали кърменето е вредно, отговорът е, че то всъщност се препоръчва и доказателствата за това са много убедителни (1,++++). Жените, които се лекуват с glibenclamide или метформин по време на бременността и имат нужда от продължаване на лечението и в периода на лактацията, могат да продължат приема на тези медикаменти безопасно (1,++++).

В постпарталния период е уместно изследване на ТСХ на 3-тия и 6-ия месец с цел търсене на постпартален тиреоидит у жените със захарен диабет тип 1 (2,++).

След раждането не се налага използването на някаква по-различна контрацепция от жените с анамнеза за гестационен диабет или захарен диабет (1,+++).

Доказателствата

Хипергликемията през първите няколко седмици от бременността повишава риска от фетални малформации, спонтанен аборт и перинатална смъртност. Не е установено точно какви трябва да бъдат стойностите на кръвната захар и на гликирания хемоглобин непосредствено преди забременяване. Известно е, че ако бъде сравнен с общата здрава популация в репродуктивна възраст, рискът за плода е по-голям при жените с диабет, и то още при HbA1c 6,4% (една твърде ниска стойност). Също така има съобщения, че рискът от аномалии е около 3,9-5,0% при HbA1c до 10,4% преди забременяване и нараства на 10,9%, ако HbA1c е над 10,4%.

По отношение на избора на инсулин, инсулиновите аналози се смятат за по-подходящи, поради това че с тях по-лесно се нормализира постпрандиалната кръвна захар, както и заради по-малкия риск от хипогликемия, особено нощна. По отношение на здравето на плода обаче човешките инсулини и инсулиновите аналози са сравними. Само инсулин detemir е одобрен от FDA за употреба по време на бременност, но в клиничната практика успешно и безопасно се използват и двата базални инсулинови аналога – detemir и glargine. Този факт все пак трябва да се коментира с пациентката, като се спомене и теоретичният митогенен потенциал на инсулин glargine. От бързодействащите инсулинови аналози само инсулин glulisine все още не е одобрен от FDA за употреба по време на бременност (изпитванията се провеждат в момента).

Glyburide е доказано безопасен медикамент, който не се открива в пълната връв или се открива в пренебрежимо количество. За разлика от него метформин преминава плацентната бариера, като концентрацията му от двете страни е еднаква. Въпреки че метформин е даван по време на бременност в много клинични изпитвания и това не е повишило честота на феталните аномалии, той не е одобрен за употреба по време на бременността. Освен това неговият ефект често е незадоволителен и се налага

преминаване към инсулин. Също така приемът на метформин е свързан с повишена честота на преждевременните раждания.

По отношение на гликемичния контрол винаги трябва да се напомня на пациентите важността на хранителната терапия, като един умерен дневен прием от 1600-1800 ккал подобрява кръвната захар и инсулинемията на гладно, без да се отразява негативно върху растежа на плода. Обратно, много големите ограничения, например < 1500 ккал на ден или с 50% по-малко от дневния прием преди бременността, водят до повишено кетообразуване, което е свързано с нарушено развитие на нервната система на плода.

М. Ванкова

ФАРМАКОЛОГИЧНО ЛЕЧЕНИЕ НА ЗАТЛЪСТЯВАНЕТО – ПРЕПОРЪКИ НА ЕНДОКРИННОТО ДРУЖЕСТВО

Provia n, C. M. et al. Pharmacological Management of Obesity: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. – J. Clin. Endocrinol. Metab., **100**, 2015, № 2, 342-362.

През 2015 година бяха публикувани обновените препоръки на Ендокринното дружество за справяне със затлъстяването. И ако според авторите фармакологичният подход все още крие рисковете на страничните ефекти от лечението, то нефармакологичните методи, в частност поведенческите, изпъкват на преден план като силна препоръка още при прехвърляне на границата, делеяща хората с нормално и с наднормено телесно тегло, т.е. при индекс на телесна маса (ИТМ) $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ (1,++++)*.

При затлъстяване (ИТМ $\geq 30 \text{ kg/m}^2$) се налага започване на медикаментозно лечение. Такова е показано и още при ИТМ $\geq 27 \text{ kg/m}^2$, но тогава то трябва да бъде обосновано, т.е. да бъдат описани усложненията, които пациентът вече е развил поради повишеното си тегло – артериална хипертония, дислипидемия, захарен диабет тип 2, обструктивна сънна апнея (2,++), остеоартрит, неалкохолна чернодробна стеатоза или депресивно разстройство. Бариатрична хирургия се препоръчва на всички с ИТМ $> 40 \text{ kg/m}^2$.

*силна препоръка; 2 – слаба препоръка; (+) – много ниско качество на доказателствата; (++) – ниско качество; (+++) – умерено качество; (++++) – високо качество