

Gestational diabetes



**Maria Boyadzhieva,
MD, PhD**

Department of
Endocrinology,
Medical University
Sofia, USHATE "Akad.
Ivan Penchev", Sofia,
Bulgaria

Gestational diabetes mellitus (GDM) is the most common medical complication of pregnancy. It is associated with maternal and neonatal adverse outcomes. Maintaining adequate blood glucose levels in GDM reduces morbidity for both mother and baby. There is a lack of uniform strategies for screening and diagnosing GDM globally. This review covers the main characteristics of GDM, regarding pathogenesis, risk factors, screening and treatment of GDM.

keywords:

pregnancy, screening, gestational diabetes

ГЕСТАЦИОНЕН ЗАХАРЕН ДИАБЕТ

Гестационният захарен диабет (ГЗД) е най-честото усложнение по време на бременността. Той е свързан с неблагоприятни последици както за майката, така и за новороденото. Поддържането на добър гликемичен контрол при жените с ГЗД намалява рисковете както за майката, така и за бебето. Липсват единни стратегии за скрининг и диагностициране на ГЗД в световната практика. Този обзор обхваща основните характеристики по отношение на патогенезата, рисковите фактори, скрининга и лечението на ГЗД.



**г-р Мария
Бояджиева, гм**

Категра по ендокри-
нология, МУ-София,
УСБАЛЕ „Акад. Иван
Пенчев“, гр. София

Въведение

Гестационният захарен диабет (ГЗД) се определя като всяко нарушение в обмяната на въглехидратите, което се установява за първи път по време на бременността. Определението се прилага независимо от нуждата на провеждане на инсулиново лечение и независимо дали състоянието персистира след приключване на бременността^[1]. В 90% от случаите на въглехидратни нарушения по време на бременността говорим за ГЗД, като честотата му в световен мащаб варира от 3-10%.

В проучване, проведено в България сред високорискова група бременни жени, се установява честота от 29%, която е съпоставима на честотата на проведени групи подобни проучвания в Европа^[2]. Честотата на ГЗД в световен мащаб нараства, паралелно с нарастващата честота на захарен диабет тип 2 (ЗД)^[3], като в това число все повече попадат и жените в хетерогна възраст. В 10% от случаите на въглехидратни нарушения по време на бременността говорим и за предхождащ бременността захарен диабет, като в около 8 от тези 10% той е ЗД тип 2 и в

едва около 2% – ЗД тип 1. Независимо дали се касае за диабет, предхождащ бременността или установен в хода на нейното протичане, хипергликемията се асоциира с повишен риск от усложнения както за майката, така и за плода/новороденото. Промяната в нивото на кръвната захар само с 0.4 mmol/l се свързва с повишен риск за настъпване на майчини и фетални усложнения. От една страна, жените с предхождащ бременността диабет имат повишен риск за влошаване на диабетната ретинопатия и нефропатия. От друга страна, независимо от

Ключови думи:
бременност,
скрининг,
гестационен
захарен диабет

типа на захарния диабет тези жени имат по-висок риск за развитие на хипертония, прееклампсия и необходимост от цезарово сечение като метод на родоразрешение^[4]. По отношение на плода се наблюдава повишен риск за вродени малформации, преждевременно раждане, макрозомия и травма по време на раждане, повишена перинатална смъртност, неонатална хипогликемия и респираторен дистрес синдром, необходимост от интензивни грижи след раждането и не на последно място – повишен риск от развитие на затлъстяване и захарен диабет на по-късен етап от живота^[5].

Патогенеза

Бременността при хората се характеризира с редица ендокринни и метаболически промени, обезпечаващи енергийните и хранителни нужди на фетуса. През ранната гестационална възраст инсулиновата секреция се увеличава, докато инсулиновата чувствителност остава непроменена, намалена или дори увеличена. Наблюдава се нарастване на майчините мастни запаси и намаляване концентрацията на свободните мастни киселини. От средата до края на бременността инсулиновата чувствителност прогресивно намалява до нива, сходни на инсулиновата резистентност при пациенти със ЗД тип 2^[6]. Тази асоциация и данните за множеството рискови фактори сочат, че двете заболявания най-вероятно имат обща етиология^[7]. В тази връзка често метаболическите нарушения, които се

установяват при пациентки с ГЗД, са сходни като при пациентите със ЗД тип 2.

За да се постигне нормогликемия, е необходимо инсулиновата секреция да нарасне 2 до 2.5 пъти, за да преодолее нарасналата ИР. През късната бременност майчината мастна тъкан намалява, докато постпрандиалните нива на свободни мастни киселини се увеличават. Нивото на инсулин-медирираното глюкозно освобождаване намалява с 40-60% спрямо нивото му преди бременността^[8]. В допълнение, намалява и способността на инсулина да потиска липолизата^[9]. Нарушената регулация на тези процеси допринася за развитието на ГЗД. Той се развива, когато β -клетъчните резерви на панкреаса са недостатъчни, за да компенсират намалялата инсулинова секреция. По този начин инсулиновата секреция не е достатъчна, за да компенсира нарасналата инсулинова резистентност. В резултат, постпрандиално нарастват значимо свободните мастни киселини, нараства чернодробната глюкозна продукция, изразената инсулинова резистентност и съот-



ветно нивата на кръвната захар в кръвта.

Рискови фактори за развитие на ГЗД

Американската диабетна асоциация (ADA) и Европейската асоциация за изучаване на диабета (EASD) препоръчват провеждане на скрининг още с установяването на бременността при високорисковата група бременни жени. Като такива се определят жените, които имат родственици по права линия, страдащи от ЗД, а самите те имат наднормено телесно тегло или затлъстяване, имат анамнеза за нарушен глюкозен толеранс, за ГЗД при предходна бременност, за синдром на поликистозни яйчници (СКПЯ), за репродуктивни неудачи, раждане на плод с тегло >4000 g или възраст >30, а също така и много раждали жени. При липса на подобни отклонения се препоръчва скрининг на всички бременни жени между 24-28 г.с.

Диагноза

Диагнозата ГЗД се поставя след провеждане на орален глюкозо-толерантен тест със 75 g глюкоза, при спазени условия за теста, а именно: провеждането след 8-12-часово нощно гладуване без ограничаване в приема на въглехидрати през предходните 3 дни, за двата часа, в които се провежда изследването е необходимо бременната жена да е в спокойно, седнало положение. Изследва се кръвната захар на гладно, на 60- и 120 минута в хода на обременяването с глюкоза. Когато поне една от стойностите е по-голяма или равна на 5.1 mmol/l на гладно, 10

mmol/l на 60 минута и 8.5 mmol/l на 120 минута, бихме могли да поставим диагнозата ГЗД. До момента всяко нарушение във въглехидратния метаболизъм, възникнало или за първи път установено по време на бременност, бе приемано за ГЗД^[1]. През 2015 г. Международната федерация по акушерство и гинекология (FIGO) създаде препоръки за диагноза и поведение по време на бременност, които следва да бъдат адаптирани повсеместно^[10]. Според тях жените, чиито стойности на кръвната захар в хода на ОГТТ са по-високи или равни на тези за поставяне на диагноза ЗД (критерии на СЗО), трябва да бъдат приемани за ЗД, независимо от срока на бременността. Това разделение се налага с оглед на по-високия риск за плода от неблагоприятен изход от бременността при жените със ЗД спрямо тези с ГЗД.

Показатели за проследяване

Понастоящем лечението на ГЗД е фокусирано основно върху мониториране, оценка и контрол на кръвната захар. В клиничната практика се изследват два типа показатели – кръвна захар и гликиран хемоглобин (HbA1c) – показател, даващ оценка на гликемията за по-дълъг период от време. Всеки показател има своите недостатъци. Кръвната захар зависи от множество фактори – хранене, психическо състояние, стрес. Тя варира значимо във времето, което я прави недостатъчно точен показател за цялостния гликемичен контрол. Стойностите, които бременната жена трябва да изследва с цел мониториране на кръвната захар, са на гладно и един час след нахранва-

не, тъй като това са показателите, над референтната стойност на които се наблюдава неблагоприятен изход от бременността. За разлика от ЗД, където HbA1c се използва като рутинен диагностичен показател, при ГЗД неговата роля не е доказана. Стойностите на HbA1c по време на бременността се влияят от скъсеня полуживот на еритроцитите и релативната анемия в резултат на хемодилуцията^[11]. Гликираният хемоглобин дава информация за предходните 2-3 месеца, което го прави показател с ниска чувствителност по време на бременност. От друга страна, гликирането на протеините и в частност на албумина, дава информация за гликемията само за предходните 2-3 седмици. Това го прави по-чувствителен показател за гликемичен контрол при едно динамично състояние, каквото е бременността. В допълнение, гликираният албумин (ГА) не се влияе от полуживота на еритроцитите. В проучването HAPO (Hyperglycemia and adverse pregnancy outcome), на базата на което са изградени настоящите препоръки на IADPSG за скрининг за ГЗД, не се предлагат ясни стойности по отношение на показателите за оценка на гликемичния контрол. До момента не е възприета стойност на HbA1c или ГА за поставяне на диагноза ГЗД.

Лечение

Хипергликемията по време на бременността несъмнено представлява заплаха за майката и за плода^[1]. Състоянието би могло да се контролира чрез индивидуален подход, включващ хранителен и двигателен режим, както и инсулин. Голяма част от изброените усложнения могат

да бъдат намалени или дори избегнати чрез подобряване на гликемичния контрол и достигане на стойности на кръвната захар близки до нормалните, често се налага включване на терапия с инсулин. При гестационния захарен диабет, след изчерпване на възможностите на хранителния режим, единствен медикамент на избор остава инсулинът.

По време на бременност обичайно се използват бързодействащи и интермедиерни (NPH) инсулинови препарати. Разрешени за употреба са и някои аналогови инсулини^[4,12-14]. Според препоръките на Американската диабетна асоциация (АДА) по време на бременност с предхождащ бременността диабет е необходимо да се премине към бързо- и бавнодействащ инсулинов аналог^[15]. Налице са убедителен брой проучвания, обхващащи голям брой бременни жени с различна етническа принадлежност, които показват по-добър гликемичен контрол, намалена честота на хипогликемии и съответно подобрен неблагоприятен изход от бременността при приложение на аналогови инсулини (бързодействащи и дългодействащи) спрямо човешки^[12,14]. Тези проучвания са довели до преквалифицирането на някои инсулинови аналози от U.S. Food and Drug Administration (FDA) от клас С към клас В за приложение по време на бременност. Какви са целите при избора на оптимален инсулинов препарат по време на бременност? Той трябва максимално да наподобява физиологичната инсулинова секреция, да намалява риска от хипогликемии и да бъде възпроизводим и предвидим. На *Фиг. 1* е представена графика на действието на различните видове инсулини и техния полуживот. ■

книгопис:

1. International Association of D., et al., International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care*, 2010. 33(3): p. 676-82.
2. Boyadzhieva, M.V., et al., Comparative analysis of current diagnostic criteria for gestational diabetes mellitus. *Obstet Med*, 2012. 5(2): p. 71-7.
3. Cho, N.H., et al., IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract*, 2018. 138: p. 271-281.
4. Mathiesen, E.R., et al., Maternal glycemic control and hypoglycemia in type 1 diabetic pregnancy: a randomized trial of insulin aspart versus human insulin in 322 pregnant women. *Diabetes Care*, 2007. 30(4): p. 771-6.
5. Veeraswamy, S., et al., Gestational diabetes: the public health relevance and approach. *Diabetes Res Clin Pract*, 2012. 97(3): p. 350-8.
6. Miehle, K., H. Stepan, and M. Fasshauer, Leptin, adiponectin and other adipokines in gestational diabetes mellitus and pre-eclampsia. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2012. 76(1): p. 2-11.
7. Bellamy, L., et al., Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 2009. 373(9677): p. 1773-9.
8. Catalano, P.M., et al., Longitudinal changes in glucose metabolism during pregnancy in obese women with normal glucose tolerance and gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol*, 1999. 180(4): p. 903-16.
9. Barbour, L.A., et al., Cellular mechanisms for insulin resistance in normal pregnancy and gestational diabetes. *Diabetes Care*, 2007. 30 Suppl 2: p. S112-9.
10. Hod, M., et al., The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Initiative on gestational diabetes mellitus: A pragmatic guide for diagnosis, management, and care. *Int J Gynaecol Obstet*, 2015. 131(3): p. 30007-2.
11. Panzer, S., et al., Glycosylated hemoglobins (GHb): an index of red cell survival. *Blood*, 1982. 59(6): p. 1348-50.
12. Mathiesen, E.R., et al., Maternal efficacy and safety outcomes in a randomized, controlled trial comparing insulin detemir with NPH insulin in 310 pregnant women with type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 2012. 35(10): p. 2012-7.
13. Hod, M., et al., A randomized trial comparing perinatal outcomes using insulin detemir or neutral protamine Hagedorn in type 1 diabetes. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2013. 12: p. 12.
14. Lepercq, J., et al., Meta-Analysis of Maternal and Neonatal Outcomes Associated with the Use of Insulin Glargine versus NPH Insulin during Pregnancy. *Obstet Gynecol Int*, 2012. 649070(10): p. 16.
15. Kitzmiller, J.L., et al., Managing preexisting diabetes for pregnancy: summary of evidence and consensus recommendations for care. *Diabetes Care*, 2008. 31(5): p. 1060-79.