



UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA



Ústav pro péči o matku a dítě

Michala Lišková

**Porucha metabolismu cukrů v
těhotenství**
*Glucose-metabolism pathology during
pregnancy*

Diplomová práce

Praha, leden 2010

Autor práce: Michala Lišková

Studijní program: Všeobecné lékařství

Vedoucí práce: **MUDr. Kateřina Andělová**

Pracoviště vedoucího práce: **Ústav pro péči o matku**

a dítě v Praze Podolí

Datum a rok obhajoby:

20. ledna 2010

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem předkládanou práci zpracovala samostatně a použila jen uvedené prameny a literaturu. Současně dávám svolení k tomu, aby tato diplomová práce byla používána ke studijním účelům.

V Praze dne 28.května 2006

Michala Lišková

Poděkování

Na tomto místě bych ráda poděkovala školitelce své práce MUDr. Kateřině Andělové za vedení mé práce.

Obsah

ÚVOD

1. DEFINICE DIABETUS MELLITUS

- 1.1 Klasifikace diabetes mellitus
- 1.2 Diabetes mellitus 1. typu
- 1.3 Diabetes mellitus 2. typu
- 1.4 Specifické typy diabetu
- 1.5 Gestační diabetes
- 1.6 Hraniční poruchy glukózové tolerance

2. Diabetes mellitus v graviditě

- 2.1 Epidemiologie
- 2.2 Metabolické změny v průběhu fyziologického těhotenství
 - 2.2.1 *Změny metabolismu sacharidů*
 - 2.2.2 *Změny metabolismu tuků a aminokyselin*
 - 2.2.3 *Úloha placenty v metabolismu glukózy*
- 2.3 Rizika pro plod a matku při diabetickém těhotenství
 - 2.3.1 *Rizika pro matku*
 - 2.3.2 *Rizika pro plod a novorozence*
- 2.4 Klasifikace diabetu v těhotenství
- 2.5 Pregestační diabetes
 - 2.5.1 *Prekoncepční péče*
 - 2.5.2 *Dieta a inzulinoterapie*
 - 2.5.3 *Fyzická aktivita*
 - 2.5.4 *Další pravidelné sledování těhotné*
 - 2.5.5 *Komplikace těhotenství diabetičky*
 - 2.5.6 *Porod a šestinedělí*

ZÁVĚR

SOUHRN

SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

SEZNAM OBRÁZKŮ, TABULEK A GRAFŮ

Úvod

Diabetes mellitus je dnes poměrně časté onemocnění, jehož výskyt neustále narůstá. S tím souvisí i nárůst pacientek s diabetem ve fertilním věku. Pokroky ve znalostech o patogenezi jednotlivých typů diabetu, postupech výroby inzulínu a zlepšení prenatální péče za posledních 20 let, umožňují i ženám s DM donosit ve zdraví své dítě, což dříve nebylo možné. Taková těhotenství však nejsou bez rizika. Ve své práci jsem nastínila tato rizika, monitoraci a terapii chronických komplikací DM, které jsou méně časté, než komplikace akutní, ale jejich přítomnost má pro prognózu těhotenství velký význam.

Introduction

Diabetes mellitus is a relatively common disease in this time, whose incidence is rising. A related increase patients with diabetes in childbearing age. Advances in knowledge about the pathogenesis of various types of diabetes, insulin production processes and improving prenatal care in the last 20 years, allows to these women have healthy child, which previously was not possible. The pregnancy is not without risks. I outline these risks, monitoring and treatment of chronic complications of DM in my work. Chronic complication are less common than acute complications, but their presence is of great importance to the prognosis of pregnancy.

1. Definice diabetes mellitus

Diabetes mellitus (DM) je chronické metabolické onemocnění. Projevuje se poruchou metabolismu cukrů způsobené absolutním či relativním nedostatkem inzulínu. Jedná se o heterogenní skupinu onemocnění, jejichž společnými hlavními příznaky jsou zvýšená hladina glukózy v krvi a glykosurie. Jednotlivé typy diabetu se liší patogenezi, průběhem i léčbou. Při diabetu je kromě metabolismu cukrů porušen i metabolismus tuků, bílkovin a intermediální metabolismus.

1.1. Klasifikace diabetu

Klasifikace diabetu se vyvíjela v průběhu let v závislosti na přibývání poznatků o etiologii a patogenezi diabetu. Ani současné rozdělení není konečné. Dnešní klasifikace se nazývá klasifikací etiologickou, byla navržena v roce 1997 Americkou diabetologickou společností (ADA) a v roce 1999 jej přijala i Světová zdravotnická organizace (WHO).

Rozlišujeme:

Diabetes mellitus

- Diabetes mellitus 1. typu
 - autoimunitní
 - idiopatický
- Diabetes mellitus 2. typu
 - převážně inzulinrezistentní
 - převážně inzulín deficitní

- Gestační diabetes mellitus
- Specifické typy diabetu

Hraniční poruchy glukózové homeostázy

- zvýšená glykémie nalačno
- porušená glukózová tolerance

1.2. Diabetes mellitus 1. typu

Vzniká na podkladě selektivní destrukce B-buněk ostrůvků, v jejímž důsledku dochází k poruše syntézy inzulínu a tedy k jeho absolutního nedostatku. Klinicky se DM 1. typu projeví při destrukci 70-85% B-buněk. Manifestace může být akutní (rozvojem ketoacidózy) i chronická (s postupným rozvojem klinických příznaků).

Při autoimunitně podmíněném diabetu jsou B-buňky destruovány patologickou imunitní reakcí typu buněčné imunity. Přítomnost autoimunitního procesu u těchto pacientů prokazuje i pozitivita autoprotilátek např. protilátky proti antigenům ostrůvkovým buňkám (ICA, islet-cell antibodies), protilátky proti dekarboxyláze kyseliny glutamové (GADA, glutamic acid decarboxylase antibodies), protilátky proti inzulínu (IAA, inzulín autoantibodies) a protilátky proti ostrůvkovému antigenu 2 (IA2-Ab, autoantibodies to islet antigen 2). Vzhledem k absolutnímu nedostatku inzulínu jsou pacienti závislí na jeho exogenním přísunu. DM 1. typu se může manifestovat v kterémkoli věku. DM 1. typu se často asociuje i s jinými autoimunitními procesy např. Hashimotova thyreoiditis nebo celiakií.

Idiopatický DM 1. typu nevykazuje žádné známky autoimunitního procesu. Jeho etiologie není známa. Pacienti s tímto typem jsou závislí na exogenním přívodu inzulínu a mají sklon ke ketoacidóze.

Podtypem této skupiny je i tzv. LADA (latent autoimmune diabetes of adults, latentní autoimunitní diabetes dospělých), který má v počátečních fázích charakter spíše jako DM 2. typu a závislost na exogenním inzulínu se u něho objevuje až s určitou latencí. Postiženi jsou nejčastěji pacienti ve středním a pozdějším věku. Průkaz autoprotilátek, zejména GADA, však řadí nositele tohoto typu diabetu k DM 1. typu.

1.3. Diabetes mellitus 2. typu

Je způsoben poruchou citlivosti periferních tkání na inzulín (inzulínová rezistence), hladiny inzulínu jsou proto normální nebo zvýšené. S postupujícím onemocněním dochází k vyčerpání B-buněk a následně k absolutnímu nedostatku inzulínu. Nemocní nejsou zcela závislí na exogenním podávání inzulínu a také nemají sklon ke ketoacidóze. K manifestaci dochází nejčastěji okolo 40. roku věku, ale může se objevit i v mladším věku. Začátek onemocnění je pozvolný a je často diagnostikováno náhodně. Ke kompenzaci zpočátku postačuje kombinace dietních opatření spolu s perorálními antidiabetiky. U části nemocných dochází po letech k selhání této terapie a je nutno přistoupit k inzulinoterapii.

1.4. Specifické typy diabetu

Dříve označované jako sekundární diabetes.

Mezi nejčastěji se vyskytující specifické typy diabetu patří diabetes při onemocnění exogenního pankreatu. Dalším velice častým typem je diabetes při provázející endokrinopatie. Je způsoben převahou kontraregulačního hormonu, např. kortizonu u Cushingova syndromu, růstového hormonu u akromegalie, či katecholaminů u feochromocytomu.

MODY (maturity-onset diabetes of the young, diabetes mellitus charakteru diabetu dospělých vzniklý v mládí) tvoří samostatnou skupinu. Jedná se o typ diabetu s monogenně podmíněným defektem B-buněk s autosomálně dominantním typem dědičnosti, který se podobá DM 2. typu.

1.5. Gestační diabetes

Vzniká v průběhu těhotenství a po šestinedělí dochází k jeho normalizaci. Jedná se o abnormální glukózovou toleranci, která se může projevit jako DM nebo jako porucha glukózové tolerance. Za rizikové faktory vzniku se považuje pozitivní rodinná anamnéza diabetu, obezita, věk matky nad 35 let, předchozí porod novorozence s porodní hmotností nad 4000g, glykosurie v těhotenství, arteriální hypertenze.

Ve 24.-28. týdnu se provádí screeningové vyšetření k vyloučení gestačního diabetu (GDM) pomocí O'Sullivanova

testu. Při tomto testu se stanovuje glykémie 1 hodinu po zátěži 50g glukózy. Test se může provádět kdykoli během dne. Při hodnotách glykémie nad 7,7 mmol/l je indikován orální glukózový toleranční test (oGTT) pro potvrzení diagnózy. GDM je indikací k dispenzarizaci ženy a k pravidelným kontrolám tolerance glukózy pomocí oGTT.

Při persistenci GDM i po skončení šestinedělí, je nutno jej překlasifikovat na jiný typ diabetu.

1.6. Hraniční poruchy glukózové homeostázy

Tzv. hraniční poruchy glukózové homeostázy, jsou provázeny zvýšenou hladinou glukózy, která ještě nespĺňuje kriteria pro diagnózu diabetu.

Patří sem jednak hraniční glykémie nalačno (hodnoty 5,6 - 6,9 mmol/l), jednak porušená glukózová tolerance, jejíž diagnóza se stanovuje na základě oGTT (glykémie 7,8-11,0 mmol/l ve 120. minutě testu, ale s lačnou glykemií pod 7,0mmol/l). Oba tyto stavy jsou spojeny se zvýšeným rizikem rozvoje jakéhokoli typu DM, ale mohou se i normalizovat. DM se rozvine asi u 1/3 pacientů [1]. Dalším rizikem spojeným s těmito poruchami je rozvoj makrovaskulárních komplikací. Takto postižené osoby nevyžadují terapii, ale je potřeba je dispenzarizovat.

2. Diabetes mellitus v graviditě

Těhotenství je považováno za diabetogenní stav, protože v jeho průběhu dochází k vzestupu rezistence periferních tkání na inzulín. Potřeba inzulínu v těhotenství se zvyšuje zhruba o 30 %, přičemž větší nároky inzulínu jsou v I. a III. trimestru a menší v trimestru II. [2].

Při nedostatečné kompenzaci diabetu v těhotenství či jeho nerozpoznání se zvyšuje riziko mateřské i neonatální morbidity a v závažných případech i mortality.

2.1. Epidemiologie

Výsky diabetu v naší populaci prudce narůstá a je úzce spojen se vzestupem obezity v populaci. Prevalence se pohybuje od 1 do 14 % v závislosti na studované populaci, z 90 % se jedná o gestační diabetes mellitus [7]. Cca 6 % žen ve fertilním věku jsou diabetičky a zhruba 0,3 % těhotných se léčilo již před otěhotněním inzulínem [3].

2.2. Metabolické změny v průběhu fyziologického těhotenství

Fyziologické změny v metabolismu v těhotenství vedou k zajištění všech substrátů potřebných pro růst tkání plodu a tím k vytvoření optimálního prostředí pro jeho vývoj.

2.2.1. Změny metabolismu sacharidů

K hlavním změnám metabolismu cukrů během gravidity patří snižování citlivosti tkání k inzulínu a vzestup inzulinorezistence.

Od 8. týdne gravidity dochází ke snížení hladiny glukózy nalačno, toto snížení dosahuje vrcholu asi ve 12. týdnu [8]. Hladiny postprandiální glykémie se ale v průběhu gravidity zvyšují. Vzestup lačné glykémie je nejspíše důsledek zvýšené ledvinové clearance glukózy na počátku těhotenství. O něco později se objevují změny hladin inzulínu. Hladina inzulínu nalačno postupně stoupá a dosahuje vrcholu mezi 28.-32. týdnem [8]. Stoupá i inzulinémie po zátěži glukózou. Práce posledních let prokazují, že ve třetím trimestru těhotenství je první a druhá fáze glukózou stimulované sekrece inzulínu zvýšena na trojnásobek u normálních těhotných a toto zvýšení kompenzuje pravděpodobně redukovanou odpověď tkání k působení inzulínu [8].

Zvýšená rezistence k působení inzulínu je nejspíše postreceptorová porucha související s produkcí těhotenských

hormonů placentou po 20. týdnu. Jedná se o humánní placentární laktogen, kortizol a méně i progesteron, který působí spíše v počátku těhotenství. Humánní placentární laktogen snižuje citlivost k inzulínu, potencuje lipolýzu s proteolýzou a zvyšuje přísun glukózy a aminokyselin k plodu ve druhé polovině těhotenství.

V posledních letech se považuje za jeden z nejvýznamnějších faktorů vzniku inzulinorezistence TNF- α -1 [5]. Předpokládá se, že působení placentárních hormonů s antiinzulárním efektem je až sekundární a je ovlivňováno TNF [5].

Dalšími faktory vedoucímu k vzestupu rezistence k inzulínu jsou obezita těhotné ženy, genetická predispozice a faktory životního stylu.

2.2.2. Změny v metabolismu tuků a aminokyselin

Aminokyseliny jsou využívány fetoplacentární jednotkou jako stavební substrát pro syntézu proteinů, ale mohou být i oxidovány jako zdroj energie. Proto se v těhotenství snižuje hladina mateřské koncentrace aminokyselin typicky v počátku gravidity.

Během těhotenství převládá lipidový metabolismus, což je způsobeno zvýšenými hladinami kortizolu, estrogenu a progesteronu a jejich účinkem na lipogenezi a syntézu glukózy

v játrech. Dochází tedy ke kumulaci tuku. Plod vyžaduje k růstu mimo aminokyselin i glukózu, což vede k poklesu mateřského glykogenu a zvýšené produkci jaterní glukózy. Lipolýzou vznikají mastné kyseliny jako zdroj energie a glycerol jako substrát pro glukoneogenezi [5].

2.2.3. Úloha placenty v metabolismu glukózy

Placenta reguluje transport živin mezi matkou a plodem a tím zajišťuje přísun substrátů nutných pro vývoj plodu. Přestup glukózy placentou se děje facilitovanou difúzí přes inzulín-dependentní transportní molekuly GLUT 1 a 3. Aminokyseliny a volné mastné kyseliny prochází placentou aktivním transportem, ketolátky a tracylglyceroly prochází prostou difúzí. Inzulín ani glukagon přes placentu neprocházejí.

2.3. Rizika pro plod a matku při diabetickém těhotenství

2.3.1. Rizika pro matku:

V průběhu těhotenství se mohou manifestovat některá onemocnění nebo může dojít ke zhoršení již preexistujících postižení.

Komplikace diabetu

Mohou se vyskytnout akutní i chronické komplikace diabetu jako ketoacidóza, angiopatie.

Tab. 1. Přehled komplikací DM

| | | |
|----------------------|-------------------|----------------|
| Akutní komplikace | Hypoglykémie | |
| | Hyperglykémie | |
| | Ketoacidóza | |
| | Laktátová acidóza | |
| Chronické komplikace | Mikroangiopatie | Retinopatie |
| | | Nefropatie |
| | | Neuropatie |
| | Makroangiopatie | Ateroskleróza |
| | | Mediokalcinóza |

Zánětlivá onemocnění

Nejčastějšími zánětlivými komplikacemi v průběhu diabetické gravidity jsou infekce močových cest (asymptomatická bakteriurie, cystitida, pyelonefritida). U těhotných diabetiček jsou 2-5krát častější než u fyziologických těhotných [2]. Diabetes predisponuje k uroinfekci glykosurií a těhotenství dilatací močových cest podmíněnou těhotenskými hormony a stázou moči, která je způsobena tlakem zvětšené dělohy na močové cesty. Asymptomatická bakteriurie pravděpodobně ovlivňuje časně těhotenské a perinatální ztráty [3]. Častěji než u fyziologické gravidity se také vyskytují infekce poševní. Jedná se hlavně o kandidovou vulvovaginitidu projevující se hrudkovitým výtokem a pruritem. Ale tyto příznaky mohou být i prvními projevy probíhajícího diabetu v těhotenství.

Horečnatá onemocnění

Horečnatá onemocnění jsou u diabetických těhotných také častější než u fyziologických těhotenství, mohou být různé etiologie a postihovat různé orgány. Pro organismus diabetické matky jsou stresovým stavem a vedou téměř vždy k dekompenzaci diabetu.

Gestózy

Ranná gestóza (hyperemesis gravidarum) vede může způsobovat hypoglykemické stavy, má proto závažnější prognózu než u nediabetických těhotných.

Pozdní gestóza (preeklampsie) je 2-22krát častější u diabetiček než v běžné populaci a vyskytuje se častěji u žen s dlouhotrvajícím diabetem [3]. Preeklampsii vzniklou u těhotné diabetičky nazýváme superponovanou hypertenzí [2].

Operační ukončení těhotenství

Pro vyšší rizikovost a častější výskyt perinatálních komplikací se u diabetiček častěji přistupuje k porodu císařským řezem. Ke zvýšené frekvenci klesů u těchto pacientek nedochází [3].

Mateřská mortalita

Je asi 20krát vyšší než u žen s fyziologickou graviditou [3]. Nejčastější příčiny jsou: diabetické koma, preeklampsie, eklampsie, paralytický ileus, těžké infekce, infarkt myokardu a stavy po provedeném císařském řezu. Všechny tyto faktory často souvisí s nedostatečnou nebo nesprávnou prenatální a porodní péčí.

Návratnost diabetu

Návratnost diabetu v následující graviditě u gestačních diabetiček je mezi 30-50 % [3].

Perzistence gestačního diabetu

U lehkých poruch dochází po porodu k remisi v 95 %, u těžkých poruch v 80 %. U pacientek s gestačním diabetem dojde v 50 % v pozdější době k rozvoji diabetu manifestního [3].

2.3.2. Rizika pro plod a novorozence

Diabetické těhotenství je rizikové i z hlediska plodu a novorozence.

Spontánní potrat a zamklý porod

vyskytují se při dekompenzaci diabetu 1. typu v raných fázích těhotenství, při ketoacidóze v prvním trimestru gravidity.

Tab. 2. Přehled rizik pro plod diabetické matky

| | | |
|--------------------------|-------------------|--|
| Intrauterinní komplikace | 1. trimestr | Spontánní potrat VVV |
| | 2. trimestr | Porucha psychomotorického vývoje |
| | 3. trimestr | Diabetická fetopatie Porucha psychomotorického vývoje Nitroděložní růstová retardace Předčasný porod nezralého plodu Syndrom náhlého nitroděložního úmrtí |
| Poporodní komplikace | Časná komplikace | Diabetická fetopatie Porucha psychomotorického vývoje |
| | Pozdní komplikace | Porucha glukózové tolerance v dětství Obezita v dětství Diabetes Opoždění psychomotorického vývoje Metabolický syndrom (obezita, diabetes, hypertenze, porucha lipidového metabolismu, ateroskleróza, dna) |

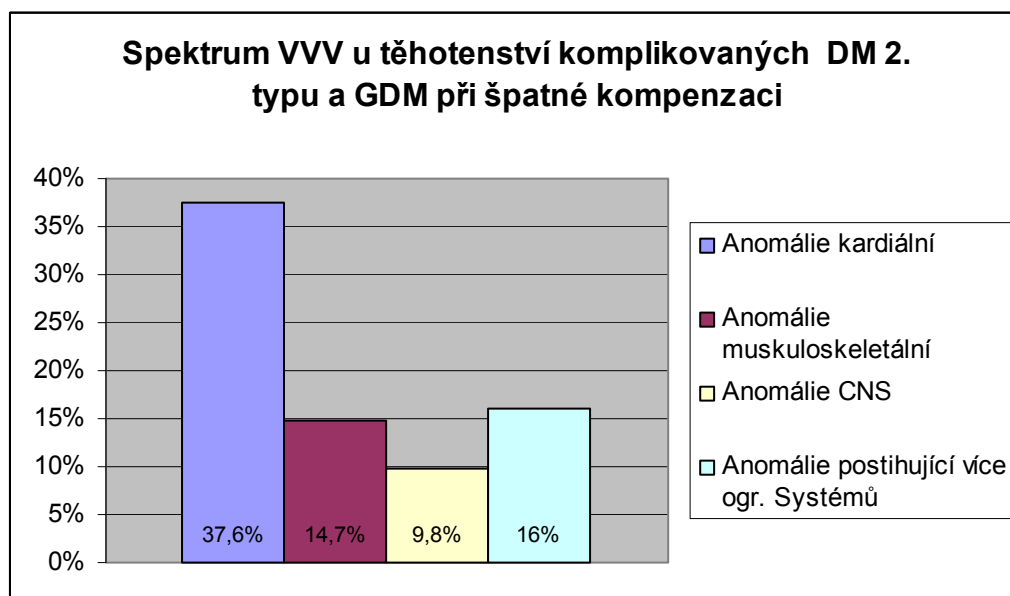
Diabetická embryopatie

Zahrnuje spektrum vrozených vývojových vad (VVV), které jsou 2-3krát častější u novorozence matky diabetičky než v normální populaci [3]. Na jejich vzniku se podílí dekompenzace diabetu (tedy hyperglykemické a ketoacidotické stavy) a riziko jejich vzniku je úměrné hladinám glykovaného hemoglobinu v období rané organogeneze.

Studie typů VVV u diabetických těhotenství z roku 2000 (Patterns of congenital anomalies and relationship to initial maternal fasting glucose levels in pregnancies by type 2 and

gestational diabetes) posuzovala u 4180 těhotenství komplikovaných DM 2. typu nebo GDM přítomnost kongenitálních malformací diagnostikovaných před propuštěním z nemocnice. Ve vztahu k anomáliím byla posuzována anamnestická data od pacientek, hodnoty iniciální glykémie nalačno (z oGTT u GDM, nebo při zařazení do prenatální péče u DM 2. typu), hodnoty glykovaného hemoglobinu před inzulinoterapií. Výsledky studie prokázaly signifikantně vyšší výskyt VVV u gravidit se zvýšenými hodnotami iniciální lačné glykémie a glykovaného hemoglobinu.

Graf 1.



Mohou vzniknout prakticky všechny druhy vad například malformace kardiovaskulárního, urogenitálního a gastrointestinálního systému. Velice častou VVV při diabetu je tzv. syndrom kaudální regrese, při kterém dochází k poruše osifikace dlouhých kostí dolních končetin. Většina vrozených vývojových vad vzniká před 7. týdnem gravidity, proto je velmi důležitá plánovaná koncepce do období dobré kompenzace.

Obr. 1. Novorozenec se syndromem kaudální regrese [12]



Diabetická fetopatie

Je způsobena nedostatečnou kompenzací diabetu ve třetím trimestru. Jde o soubor morfologických i funkčních odchylek plodu, které se ale mohou vyskytovat i u jiných onemocnění a nejsou pro diabetické těhotenství specifické (i když se při něm vyskytují častěji). Patří sem poruchy jako jsou makrosomie plodu (hmotnost přesahující 4000g), poporodní hypoglykémie (pod 1,7 mmol/l), hypokalcémie a hypomagnezémie.

Obr. 2. Makrosomie novorozence s diabetickou fetopatií

[11]



RDS

Častější výskyt RDS u těchto novorozenců je způsoben opožděnou tvorbou surfaktantu.

Hematologické komplikace

Představuje hlavně novorozenecká žloutenka, způsobená častým výskytem polycytémie u těchto novorozenců.

Předčasný porod

V závislosti na intenzivní péči o těhotné diabetičky dochází k poklesu frekvence předčasného porodu (zvláště iatrogenní prematurity), hypotrofie plodu a perinatální asfyxie. Tím dochází ke snížení perinatální mortality a morbidity. Nicméně tyto dvě sledované veličiny dosahují u dětí diabetických matek vyšších hodnot než v běžné populaci [3].

Výskyt diabetu u dětí diabetických rodičů

1,3 % dětí diabetiček 1. typu onemocní DM do 20 let. Pokud je i otec diabetik, je pravděpodobnost vzniku diabetu již 6,1 % [3].

2.4. Klasifikace diabetu v těhotenství

Nyní užívaná klasifikace vychází z doporučení americké diabetologické společnosti (ADA) z roku 1997 a v roce 1999 přijatých i Světovou zdravotnickou organizací (WHO)

Pregestační diabetes mellitus

- DM 1. typu
 - s komplikacemi
 - bez komplikací
- DM 2. typu
 - s komplikacemi
 - bez komplikací

Ostatní typy diabetu

- Sekundární diabetes
- MODY
- Pooperační diabetes
- Diabetes při jiné endokrinopatii

Gestační diabetes mellitus

- třída A (odpovídá poruše glukózové tolerance)
- třída B (odpovídá diabetu)

Gestační diabetes v předchozí graviditě

2.5. Pregestační diabetes mellitus 1.typu

Jedná se o diabetes, který se u pacientek vyskytuje už před těhotenstvím a pacientky jsou již prekoncepčně léčeny.

DM 1.typu je komplikací asi 1-1,5 % všech těhotenství [4]. Pacientky s tímto typem DM jsou závislé na exogenním přívodu inzulínu a mají sklon k vývoji hyperglykémie s následnou ketoacidózou a nebo naopak k vývoji hypoglykémie. DM 1. typu je dále charakteristický rozvojem mikroangiopatických a makroangiopatických komplikací.

2.5.1. Prekoncepční péče

V prekoncepční péči je velice důležité poučení diabetických pacientek. Existuje řada edukačních programů, v nichž se pacientky mohou obeznámit riziky a komplikacemi diabetického těhotenství. Důležité je vysvětlit pacientkám význam plánovaného rodičovství a informovat je o možnostech antikoncepce.

Součástí každé prekoncepční péče by měla být monitorace akutní metabolické kompenzace tedy vyšetření stanovující glykovaný hemoglobin, krevní obraz, koagulační parametry, výši krevního tlaku, oftalmologické vyšetření, stanovení renálních funkcí, chemické a mikrobiologické vyšetření moči, vyšetření štítné žlázy, biochemický screening a případně i neurologické vyšetření. Při plánované koncepci a u nekomplikovaného DM s dobrou metabolickou kompenzací v celém průběhu gravidity

má pacientka asi 95% šanci na porod zdravého potomka (Temple et.al, 2002; Andělová,2005) [5]. I přes tato opatření ale většina pacientek otěhotní neplánovaně.

Při neplánovaném otěhotnění je vždy třeba zvážit kompenzaci matky v době koncepcie a v raných fázích gravidity (cca do 8. týdne), proto se provedou všechna doporučená prekoncepční vyšetření ihned při potvrzení gravidity. Následně je nutné poučit pacientku o rizicích těhotenství, konečné rozhodnutí o osudu těhotenství však záleží pouze na pacientce samotné.

Tab. 3. Kontraindikace gravidity [4]

| | | |
|------------------------|--------------------------|---|
| Mikroangiopatie | DM nefropatie | Kreatinin nad 140-150 $\mu\text{mol/l}$ Snížení glomerulární filtrace Proteinurie nad 1-2 g/24 h Závažná hypertenze |
| | DM retinopatie | Neléčená retinopatie |
| | DM neuropatie | Vegetativní neuropatie (v oblasti GIT a kardiovaskulárního sys.) |
| Makroangiopatie | Postižení velkých cév | Koronárních artérií Velkých cév dolních končetin Jiných periferních cév |
| Metabolické komplikace | metabolická dekompenzace | Hyperglykémie a ketonémie Ketoacidóza Dlouhodobá špatná kompenzace s vysokými hodnotami HbA _{1c} Opakované hypoglykémie |

2.5.2. Dieta a inzulinoterapie

Doporučená dieta se nijak výrazně neliší od stavu před graviditou. Ve 2. a 3. trimestru je možno zvýšit energetický příjem o 400 až 1300 kJ/den (300 – 500 kcal/den). [5] Složení stravy zůstává stejné může se obohatit o přidání kyseliny listové (pro prevenci vzniku VVV), vitaminových preparátů, jodu (po vyšetření štítné žlázy) a někdy i železa (pro prevenci anémie).

V letech 1983 - 1993 probíhala ve Spojených Státech amerických studie DCCT (Diabetes Control and Complications Trial). Náplní této studie bylo vyšetřit účinky intenzivní léčby diabetu (s glykemií udržované v hodnotách blízkých normálnímu rozmezí) na progresi chronických komplikací u DM 1. typu. Do studie bylo zapojeno 1441 dobrovolníků ve věku 13 – 39 let. Tito pacienti byli sledováni ve 29 diabetologických centrech ve Spojených Státech a Kanadě. Tato studie prokázala, že intenzivní léčba oddaluje a pomaluje progresi diabetické retinopatie, nefropatie a neuropatie u pacientů s DM 1. typu. Hlavním nežádoucím efektem intenzivní terapie DM 1. typu byl nárůst výskytu těžkých hypoglykemických stavů (i do té míry, že postižení potřebovali pomoc druhé osoby) [10].

K léčbě DM 1. typu se dnes používají výhradně lidské (humánní) inzulíny nebo inzulinová analoga, což jsou látky s odlišnou strukturou, ale se stejným účinkem jako inzulín. V léčbě se užívají intenzifikované režimy nebo inzulinová pumpa.

Potřeba inzulínu na začátku gravidity (cca do 14. týdne) mírně klesá, po té stoupá (cca do 32. týdne), po 32. týdnu se

ustálí a 1-2 týdny před porodem mírně klesá. V šestinedělí se pak dávky inzulínu vrací na hodnoty před těhotenstvím. V průběhu těhotenství je nutné přizpůsobovat dávky inzulínu glykemickému profilu pacientky. Proto jsou všechny těhotné vybaveny glukometrem s možností selfmonitoringu hladin glukózy a tím sledování kompenzace DM. Selfmonitoring se provádí metodou tzv. velkého glykemického profilu, který zahrnuje 7-8 měření glykémie denně s hodnotami nalačno, před hlavními jídly, hodinu po nich a 1-2 noční hodnoty. Existuje také metoda malého glykemického profilu s 2-3 měřeními denně. Za ideální hodnoty glykémie se považují 5,5 mmol/l lačné glykémie a 7,8 mmol/l po jídle.

2.5.3. Fyzická aktivita

Pravidelná fyzická aktivita se obecně doporučuje všem diabetikům, toto doporučení platí i pro těhotné diabetičky. Fyzická zátěž a typ cvičení je ale třeba přizpůsobit graviditě, aby nepředstavovalo rizika pro plod nebo matku. O vhodném cvičení se žena může poradit s ošetřujícím gynekologem, optimální je aerobní mírná zátěž 30 min 2-3krát týdně.

2.5.4. Další pravidelné sledování těhotné

Při každé návštěvě je třeba zkontrolovat krevní tlak, přírůstek hmotnosti a přítomnost edémů. Mikroalbuminurie jako indikátor zhoršení diabetické nefropatie a rizika vzniku preeklampsie se vyšetřuje každý trimestr. Při preexistující nefropatii se v každém trimestru vyšetří renální funkce

(koncentrace kreatininu, clearance kreatininu, koncentrace kyseliny močové). Vyšetření glykosurie pro snížení ledvinového prahu pro glukózu během těhotenství neodráží aktuální stav DM a proto její vyšetření nemá u těhotné velký význam. Také je nezbytná terapie všech manifestních uroinfekcí i asymptomatických bakteriurií na základě preventivního mikrobiologického vyšetření moče. Vyšetření očního pozadí se řídí doporučením oftalmologa. Dalším nutným vyšetřením je vyšetření štítné žlázy pro velice častý výskyt autoimunitní thyreoiditidy při DM. Porušená funkce štítné žlázy může také neblaze ovlivnit průběh těhotenství. Vyšetření štítné žlázy se provádí před nebo na počátku gravidity a na jeho základě se rozhodne o dalším sledování pacientky. Vyšetřuje se volný thyroxin (ft4), TSH a protilátky anti-TPO (protilátky proti thyroideální peroxidáse).

Tab. 4. Sledování pacientek s pregestačním diabetem [4]

| | |
|---|---|
| Glykemický profil | denně, týdně |
| Glykovaný hemoglobin (HbA _{1C}) | 1 x za 4-6 týdnů |
| Mikroalbuminurie | 1 x v každém trimestru nebo dle potřeby |
| Renální funkce | dle potřeby, nejčastěji na počátku a na konci gravidity (36. týden) |
| Oční vyšetření | dle potřeby, nejčastěji na počátku a na konci gravidity (36. týden) |
| Bakteriologické vyšetření moči | 1 x za 4-6 týdnů |
| Krevní tlak, hmotnostní přírůstek | týdně |
| Vyšetření štítné žlázy | na počátku a na konci gravidity |
| Neurologické vyšetření | dle potřeby |

2.5.5. Komplikace těhotenství diabetičky

Diabetická nefropatie

Diabetická nefropatie (DN) neboli Kimmelstielův-Wilsonův syndrom je nejzávažnější mikroangiopatickou komplikací diabetu, s velkým vlivem na těhotenství. Jejími hlavními patogenetickými faktory jsou hyperglykémie, hypertenze a hyperfiltrace ledvin. Hyperglykémie vede k neenzymatické glykaci proteinů bazální membrány glomerulu a mezangia. K vzestupu renálního průtoku dochází i během fyziologické gravidity (až o 50 %), ale nevede ke zhoršení renálních funkcí. U těhotných diabetiček může ale být postižení glomerulu přítomné již prekoncepčně, tato fyziologická hyperfiltrace se pak může uplatnit na progresi DN.

Klinicky se DN projevuje perzistentní proteinurií, otoky, poklesem glomerulární filtrace až renálním selháním. Podle toho se rozlišují 3 stadia:

- ***Počínající diabetická nefropatie***
 - mikroalbuminurie 30-300 mg/den
 - normální glomerulární filtrace
- ***Klinicky zjevná diabetická nefropatie***
 - makroproteinurie vyšší než 0,3 g/den
 - mírný pokles glomerulární filtrace
 - hypertenze
- ***Fáze renálního selhání***
 - generalizovaný uzávěr glomerulů
 - pokles glomerulární filtrace pod 10 ml/min

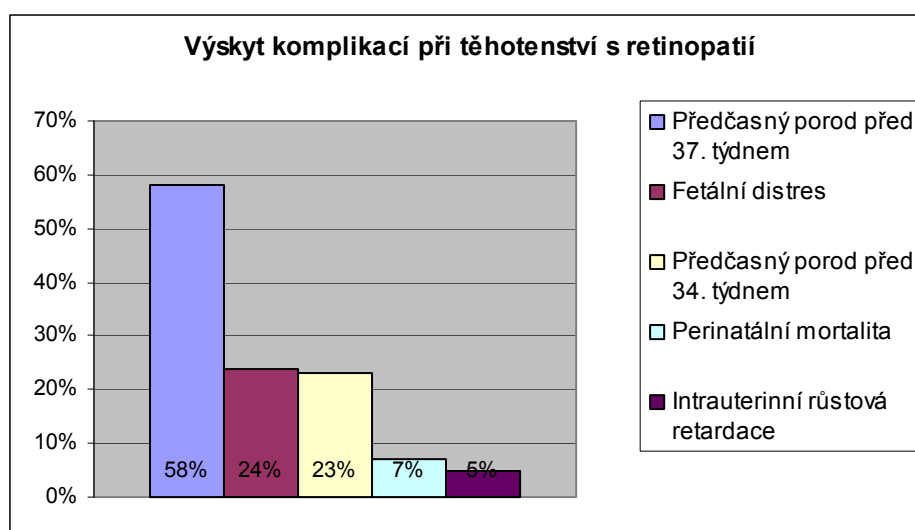
- zvýšené plazmatické hladiny kreatininu a urey

Úspěšný průběh těhotenství lze předpokládat u nálezů koncentrace kreatininu pod 125 $\mu\text{mol/l}$ a diastolického tlaku pod 85 mm Hg. Při koncentracích kreatininu pod 250 $\mu\text{mol/l}$ a snížení jeho clearance dojde k poškození plodu u více než poloviny případů. Pokud má pacientka výrazněji snížené renální funkce prekoncepčně je pro ni gravidita riziková jejich dalším ireverzibilním zhoršením.

U žen bez manifestní DN nebo s počínající DN před otěhotněním se sice ledvinné funkce během gravidity mohou mírně snížit, ale změny jsou plně reverzibilní.

Nejčastějšími komplikacemi gravidity s nefropatií je předčasný porod před 37. týdnem, fetální distres, předčasný porod před 34. týdnem, intrauterinní růstová retardace, perinatální mortalita.

Graf 2.



V terapii počátečních fází DN se jako hlavní léky užívají inhibitory ACE v nízkých tzv. nefroprotektivních dávkách. Výhodné jsou i jejich antihypertenzivní účinky. Tyto léky jsou ale během gravidity absolutně kontraindikovány pro své teratogenní působení na plod v období organogeneze a nefrotoxické účinky pro plod, vedoucí až k renálnímu selhání postnatálně. Pokud si pacientka přeje otěhotnět, ACE inhibitory se vysazují, pokud dojde ke koncepci neplánovaně a pacientka je jimi léčena vysazují se ihned při zjištění těhotenství. Tomto případě je nutná konzultace s genetikem. Uvádí se, že i povysazení inhibitoru ACE trvá nefroprotektivní efekt léku pro matku ještě nějaký čas, a proto je možné tyto léky bez náhrady po dobu gravidity neužívat. [5]

Diabetická retinopatie

Diabetická retinopatie (DR) je podmíněna postižením sítnicových cév, může být:

- ***Neproliferativní***
 - mikroaneurismata cév očního pozadí
 - mikrovaskulární abnormality intraretinálně
 - venózní abnormality
 - exsudáty a hemoragie v perimakulární oblasti
 - edém optického disku
 - makulopatie
- ***Proliferativní***
 - neovaskularizace
 - fibrózní exsudáty
 - hemoragie do sklivce
 - amoce sítnice

Neproliferativní DR vzniká cca po 15 letech trvání DM. Proliferativní retinopatie je provázena vážným rizikem poškození zraku až slepoty.

Těhotenství pravděpodobně neovlivňuje diabetické změny na sínici, pokud k otěhotnění došlo v období normoglykémie a v těhotenství byl diabetes dobře kompenzován. [2]

DR postihuje 20- 27 % diabetických žen v produktivním věku. Její vznik se mimo jiné přičítá i produkci angiogenních růstových faktorů placenty např. humánního placentárního laktogenu, který podobné účinky na retinální tkáň jako hormon růstový. Dalším faktorem progresu RT je hypertenze, která provází 10-20 % všech těhotenství.

V důsledku těchto faktorů dochází k cévním změnám v retině s její následnou ischemizací.

V minulosti se jako možná příčina progresu DR uváděly akutní změny intraabdominálního, intrakraniálního a nitroočního tlaku ve II. vypuzovací době porodní. Předpokládalo se, že tyto výkyvy tlaku mohou způsobit hemoragie v retinální oblasti. Proto bylo tyto pacientky indikovány k ukončení těhotenství elektivní císařským řezem. Dnes se objevují poznatky, že retinální cévní změny se u DR nacházejí v postarteriolárních úsecích cév, nejsou tedy ovlivněny zvýšením krevního tlaku. Dnes se doporučuje spíše individuální posouzení vhodnosti vaginálního nebo operačního porodu.

Riziko zhoršení očního nálezu pro těhotné diabetičky bez DR (nebo pouze s mikroaneurizmaty na očním pozadí) je 10-15 %. Riziko žen pokročilými stadii neproliferativní DR činí 50-60 % (z toho asi 30 % progreduje do stadia proliferativní DR).

Většina těchto změn je však reverzibilní. Riziko představuje i rychlá normalizace glykémie na počátku těhotenství (asi u poloviny pacientek)

Častost očního vyšetření v průběhu gravidity se řídí doporučením oftalmologa. Gravidita nepředstavuje kontraindikaci pro laserovou fotokoagulaci, ke které může být pacientka odeslána kdykoliv v průběhu těhotenství. Tento zákrok dlouhodobě zastavuje progresi DR, může tak znamenat pro pacientku záchranu zraku. Její velkou výhodou je možnost ambulantního ošetření.

Diabetická neuropatie

Je sice nejčastější komplikací u DM 1. typu, ale gravidita sebou nese rizika jejího zhoršení.

Dle lokalizace postižení se dělí na:

- ***Periferní***
 - postižení periferních nervů
- ***Vegetativní***
 - postižení vegetativních nervů (hlavně trávicího a kardiovaskulárního systému)
- ***Pánevní neuropatie***
 - postižení inervace genitálu

U periferní neuropatie je nutná jen úprava medikace s ohledem na těhotenství, jinak nenese pro těhotenství žádná rizika.

Závažná, ale naštěstí vzácná neuropatie vegetativní, způsobuje gastroparézu a poruchu střevní motility. Matka je ohrožena rekurentním zvracením a profúzními průjmy (a v jejich důsledku metabolickým rozvratem), malnutricí (až potřebou

parenterální výživy) a rizikem vzniku respirační pneumonie a plicního edému. Plod je ohrožen intrauterinní růstovou retardací, potratem nebo předčasným porodem. Vegetativní neuropatie je považována za relativní kontraindikaci těhotenství.

Postižení velkých cév

I při dlouholetém průběhu u DM 1. typu je v reprodukčním věku vzácná, přesto je její výskyt možný, pak je těhotenství absolutně kontraindikováno.

Hypertenze

Vyskytuje se u žen s DM častěji než v běžné populaci, z toho plyne i nutnost častější kontrol krevního tlaku v diabetickém těhotenství. Antihypertenziva indikována v graviditě jsou metyldopa, kardioselektivní β -blokátory. Pro akutní terapii zvýšeného krevního tlaku se užívají blokátory kalciových kanálů II. generace a k parenterální terapii dihydralazin nebo parenterální β -blokátory. Při preexistující hypertenzi je nutné převést pacientku na tyto léky, ACE inhibitory jsou v graviditě kontraindikovány.

Preeklampsie

Diabetičky jsou preeklampsií postiženy dvakrát častěji. Jde o komplikaci typickou pro III. trimestr, ale u pacientek s přítomnými orgánovými změnami (DN), nebo u pacientek s hypertenzí se může objevit i dříve.

Střední a pokročilá stadia DN s nasedající preeklampsií mohou vyústit až v renální selhání u matky s reziduálním zhoršením nemoci ledvin i po porodu. V tomto případě je nutné ukončení těhotenství.

2.5.6. Porod a šestinedělí

I přes snahy vést co nejvíce porodů vaginální cestou, je procento císařských řezu u rodiček s DM vyšší než v běžné populaci.

Porod se indukuje po 38. týdnu po zkontrolování porodnického nálezu, kompenzace matky a CTG vyšetření plodu. Při nutnosti ukončit těhotenství dříve je navíc třeba vyšetřit zralost plic plodu a tím vyloučit nebezpečí RDS.

Gravidita se ukončuje ihned při známkách hypoxie plodu, preeklampsie, náhlého zhoršení DR, renálního selhání, intraamniální infekce.

Rodičce je kontinuálně podívána glukóza s inzulínem v infúzi. Glykémie je monitorována každou hodinu (její požadovaná hodnota je 6,0 mmol/l). Po porodu se prudce sníží potřeba inzulínu (díky spádu placentárních hormonů). Potřeba inzulínu je nízká i v šestinedělí. Při laktaci se doporučuje cca o 500 kcal denně vyšší příjem.

Závěr

Zlepšení péče o pacienty s diabetem a jejich dlouhodobá kompenzace vede k dlouholetému průběhu onemocnění a rozvoji chronických komplikací (diabetické retinopatie a diabetické nefropatie). Ty sice nejsou považovány u diabetické pacientky za kontraindikaci těhotenství (pokud pokud nejsou přítomny v pokročilých stádiích již prekoncepčně), ale představují určitá rizika jak pro plod tak pro matku. Proto je u těchto pacientek nezbytná komplexní péče zahrnující spolupráci gynekologa, diabetologa a oftalmologa, která vede ke snaze o jejich maximální kompenzaci a sledování progresu. Cílem mé práce bylo nastínit tato rizika a možnosti jejich sledování a léčby podle nynějších poznatků.

Conclusion

Improving care for patients with diabetes and their long-term compensation leads to long disease course and development of chronic complications (diabetic retinopathy and diabetic nephropathy). They are not considered contraindication of pregnancy in diabetic patients (if they are not present in advanced stages have already pre-conception), but represent a risk to the fetus and the mother. Therefore, these patients required complex care involving collaboration gynecologist, ophthalmologist and special doctor for diabetes, which leads to the pursuit of maximum compensation and monitoring progression. The aim of my work was to outline the risks and possibilities of their monitoring and treatment according to current knowledge

Souhrn [na nové stránce]

Těhotenství diabetické pacientky je považováno za rizikové.

Matka může být ohrožena vývojem akutních i chronických komplikací diabetu, hypertenzí, častějším výskytem infekčních onemocnění i mateřskou mortalitou. Rizika pro plod představují předčasný porod nebo potrat, diabetickou embryopatii zahrnující VVV, a diabetickou fetopatii s makrosomií plodu a s poporodní hypoglykemií. Riziko pro pozdější rozvoj diabetu u dítěte diabetické matky činí 1,3%.

V prekoncepční péči je kladen důraz na naplánování těhotenství do období dobré kompenzace. Diabetologická péče v graviditě zahrnuje inzulinoterapii intenzifikovanými režimy nebo inzulinovou pumpou. Dieta se neliší od diety před otěhotněním, je možný vyšší energetický příjem ve 2. a 3. trimestru.

Nejzávažnějšími komplikacemi diabetického těhotenství s následky pro plod i matku jsou diabetická retinopatie a diabetická nefropatie.

Diabetická nefropatie (DN) vzniká na podkladě glykace proteinů bazální membrány glomerulu, dalšími faktory jsou hypertenze a hyperfiltrace. Při clearanci kreatininu pod 125 $\mu\text{mol/l}$ diastolickém tlaku pod 85 mm Hg je prognóza těhotenství dobrá. Při prekoncepčně přítomné výrazné alteraci renálních funkcí se těhotenství nedoporučuje. Nejčastějším postižením plodu při této komplikaci je předčasný porod před 37. týdnem. Dále IUGR a perinatální mortalita. ACE inhibitory, používané v terapii DN mimo graviditu jsou během těhotenství kontraindikovány, mohou se vysadit bez náhrdy.

Neproliferativní stadium diabetické retinopatie (DR) vzniká cca po 15 letech průběhu DM. Její progresi během gravidity mohou potencovat i růstové faktory produkované placentou a hypertenze. Většina změn očního nálezu je reverzibilních. Těhotenství se nedoporučuje pouze u neléčené špatně kompenzované DR. Oční vyšetření se provádí na počátku gravidity, jeho další četnost určí oftalmolog

Relativně je těhotenství kontraindikováno při vegetativní neuropatii, ohrožující matku metabolickým rozvratem v důsledku zvracení a profúzních průjmů. Plod může být postižen IUGR, potratem nebo předčasným porodem. Za absolutní kontraindikace se považuje makroangiopatické postižení velkých cév (hl. koronárních a cév DK)

Summary

Pregnancy of patients with DM is risk. Mother may be threatened by the development of acute and chronic complications of diabetes, hypertension, frequent occurrence of infectious diseases and maternal mortality. Risks for the fetus are premature birth or abortion, diabetic embryopathy, including congenital malformations, and diabetic fetopathy with fetal macrosomia and postnatal hypoglycaemia. The risk for later development of diabetes in children of diabetic mothers is 1.3%.

The pre-conception care is insist on planning pregnancy to term of good compensation. Diabetes care in pregnancy include insulin therapy or insulin's pump. Diet is not different from the diet before pregnancy, it is possible higher energy intake in the 2nd and 3 trimester.

The most serious complications of pregnancy with DM consequences for the fetus and mother are diabetic retinopathy and diabetic nephropathy.

Diabetic nephropathy (DN) develops on the basis of protein glycation glomerulus basement membrane, other factors are hypertension and hyperfiltration. Creatinine clearance less than 125 micromol / l diastolic pressure below 85 mm Hg prognosis of pregnancy is good. At present pre-conception significantly altered renal function, a pregnancy is not recommended. The most common disabilities in the fetal complications as premature delivery before the 37th week. Furthermore, IUGR and perinatal mortality. ACE inhibitors, used in treatment DN outside pregnancy, during pregnancy, may be discontinued without satisfaction.

Non-proliferative stage of diabetic retinopathy (DR) occurs approximately 15 years during DM. Its progression during pregnancy may potentiate the growth factors produced by the placenta and hypertension. Most of the changes of ocular finding is reversible. Pregnancy is recommended only for untreated poorly compensated DR. Eye examination is performed during early pregnancy and its subsequent frequency determined by an ophthalmologist

Pregnancy is relatively contraindicated in vegetative neuropatii threatening maternal metabolic disruption due to vomiting and diarrhea profusion. Fetus may be affected by IUGR, miscarriage or premature labour. An absolute contraindication makroangiopatic disability is considered large vessels (mainly coronary arteries and DK).

Seznam použité literatury

1. Klener, P. et al. Vnitřní lékařství. Praha: Galén 2001, 1158 s.
2. Čech, E., et al. Porodnictví. Praha: Grada, 2006, 544 s.
3. Roztočil, A. Porodnictví, Brno: Institut pro vzdělávání pracovníků e tdravotnictví, 2001, 333 s.
4. Andělová, K. Těhotenství a diabetes mellius. In Hájek, Z. a kol. Rizikové a patologické těhotenství, Praha: Grada, 2004, s. 141 - 162
5. Andělová, K. Diabetes a těhotenství. In Škrha, J. et al. Diabetologie, Praha: Galén, 2009, s.352 - 371
6. Andělová, K. Diabetes a těhotenství. In Bartoš, V., Pelikánová, T. a kol. Praktická diabetologie. Praha: Maxdorf, 2003, s. 351 - 362
7. Rybka, J. a kol. Diabetologie pro sestry. Praha: Grada, 2006, 283 s.
8. Andělová, K. Diabetes a těhotenství. IN Trendy soudobé diabetologie. Praha :Galén, 1998, sv. 2. (s.11 – 35)
9. Edelsberger, T. 500 klinických studií v diabetologii. Praha: Maxdorf, 2009, 717 s.
10. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: Diabetes Control and Complications Trial. [on line]. New England Journal of Medicine, 329 (14), September 30, 1993. Dostupné z www: <http://diabetes.niddk.nih.gov/dm/pubs/control/>
11. Schäfer, U. Management of pregnancies with gestational diabetes based solely on maternal glycemia versus glycemia plus fetal growth. Graf [on line] Zertifizierter Dokumentenserver der Humboldt-Universität zu Berlin, June 06, 2004

12. Jones, K. Smith 's recognizable Patterns of Human Malformation. Philadelphia, Pensilvania: Elsevier saunders, 2006

Seznam obrázků, tabulek a grafů

Obr. 1. Novorozenec se syndromem kaudální regrese

Obr. 2. Makrosomie novorozence s diabetickou fetopatií

Tab. 1. Přehled komplikací DM

Tab. 2. Přehled rizik pro plod diabetické matky

Tab. 3. Kontraindikace gravidity

Tab. 4. Sledování pacientek s pregestačním diabetem

Graf 1. Spektrum VVV u těhotenství komplikovaných DM 2. typu a GDM při špatné kompenzaci

Graf 2. Výskyt komplikací při těhotenství s retinopatií