

Univerzita Karlova v Praze
3.lékařská fakulta

Diplomová práce

Poruchy metabolismu sacharidů v graviditě.

Glucose-metabolism pathology during pregnancy.

Vypracoval : Alena Janštová

Školitel : Mudr. Kateřina Andělová

2008

Obsah :

1. Úvod
2. Co je to diabetes mellitus ?
3. Klasifikace diabetes mellitus
4. Diabetes mellitus a těhotenství
 - Klasifikace diabetu v graviditě
 - Metabolické změny v graviditě
 - Úloha placenty
 - Ovlivnění plodu diabetickým těhotenstvím
 - Komplikace pro plod
 - Komplikace pro matku
5. Diabetes mellitus 2.typu
 - Etiopatogeneze a průběh
 - Genetika
 - Epidemiologie
 - Symptomatologie
 - Diabetes 2.typu a fertilita
6. Zásady péče o těhotnou diabetičku
 - Prekoncepční péče
 - Metabolická sledování
 - Další sledování v graviditě
 - Dietní režimy
 - Fyzická aktivita
 - Inzulinové režimy
 - Porodnické sledování
 - Porod
 - Předčasný porod a tokolýza
 - Šestinedělí
7. Porodnické komplikace diabetického těhotenství
 - Hypertenze
 - Preeklampsie
 - Polyhydramnion

- Syndrom náhlého intrauterinního úmrtí

8. Akutní metabolické komplikace diabetu v graviditě

- Hypoglykémie

- Hyperglykemické hyperosmolární neketoacidotické koma

9. Diabetes mellitus 2.typu s komplikacemi

- Diabetická nefropatie

- Diabetická retinopatie

- Diabetická neuropatie

- Diabetická makroangiopatie

Souhrn

Diabetes mellitus 2.typu je onemocnění vyskytující se většinou ve věku nad 40 let. V posledních letech se však stále častěji objevuje i u mladší populace, neřídka i u mladistvých a dětí. S tím souvisí i vzrůstající prevalence těhotných žen s diagnostikovaným pregestačním diabetem 2.typu. Závažnou skutečností je zhoršení výsledků gravidit u těchto žen. Výskyt VVV je 2 – 3krát vyšší oproti zdravé populaci. Prevalence náhlého intrauterinního úmrtí je vyšší přibližně čtyřikrát. Perinatální mortalita je srovnatelná u obou typů diabetu (2,6 % u diabetu 1. typu vs.3,7 % u diabetu 2. typu) ale příčiny vedoucí k úmrtí plodu jsou různé. U diabetiček 1.typu jsou nejčastější příčinou perinatální mortality závažné malformace plodu a komplikace související s prematuritou. U diabetiček 2.typu dominuje náhlé intrauterinní úmrtí plodu. Z těchto skutečností vyplývá jak důležité je co nejčasnější rozpoznání nemoci, význam prekoncepční péče s důrazem na plánované rodičovství a zabezpečení adekvátní prenatalní péče.

Summary

Diabetes type 2 is a disease that occurs mostly at the age over forty or later. However, many people from younger generations, including teens and kids, have been affected by this disease in past years. Therefore there is an increasing prevalence of pregnant women with diabetes 2 diagnose. That has a serious impact on the gravidity results of those women. Appearance of severe congenital malformations is 2 – 3 times higher compared to healthy population. Prevalence of sudden endouterine foetal death is approximately four times higher. Perinatal mortality is comparable with both types of diabetes (2,6 % - diabetes type 1 and 3,7 % -diabetes type 2), but causes leading to the foetal death vary. The most frequent causes of perinatal mortality are serious foetal malformation and complication related with premature labour - women with diabetes type 1. By women with diabetes type 2 there dominates sudden foetal death in uterus. From the above stated facts appears that the early recognition of this disease is the most important thing and shows how the pre – conceptual care with the responsible family planning and adequate antenatal care is important.

Úvod

V těhotenství se poměrně často setkáváme s poruchami sacharidového metabolismu. V minulých letech nejčastěji zaplňovali rizikové poradny pacientky s diabetes mellitus 1. typu. Většinou se o jejich onemocnění vědělo již prekoncepčně anebo šlo o první záchyt až v době gravidity. Pacientky s diagnózou diabetes mellitus 2. typu se objevili spíše jen výjimečně. V posledních letech se však situace mění. Výrazně vzrůstá incidence žen s diabetem 2. typu. Nemalou skupinu tvoří ženy s poruchou glukózové tolerance.

Ve své práci se zaměřuji právě na skupinu žen s pregestačním diabetem 2. typu. Popíšu současné poznatky o onemocnění a jeho vztahu ke graviditě a doplním je o nejnovější poznatky vyplývající z různých klinických studií. Nejdřív ale krátce uvedu problematiku onemocnění diabetes mellitus obecně a taktéž vliv těhotenství a s ním související hormonální změny na metabolismus sacharidů a ostatních živin.

Introduction

Introduction

We can see relatively many patients with glucose-metabolism pathology during the pregnancy. In past years the consulting rooms were crowded more often with women with diabetes type 1. Their disorders were known before they even were pregnant or it was revealed during the pregnancy for the first time. Patients with diabetes type 2 diagnosis were quite rare. However, the situation has been changing in recent years. Number of women with incidence of diabetes type 2 has increased significantly. Not so small group consists of women with glucose- toleration pathology.

In my thesis I tried to focus on a group of women with pregestational diabetes type 2. My intention is to describe a current piece of knowledge about this disease and its relation to pregnancy and to complete it with the latest clinical studies. Firstly, let me briefly introduce the problems with diabetes in general terms and the impact of pregnancy and hormonal changes on carbohydrate metabolism and other nutrients.

Co je to diabetes mellitus ?

Diabetes mellitus představuje skupinu chronických, etiopatogeneticky různorodých onemocnění, jejichž základním a společným rysem je hyperglykémie a v jejím důsledku i glykosurie. Onemocnění vzniká v důsledku nedostatečného účinku inzulínu při jeho absolutním nebo relativním nedostatku a je provázen komplexní poruchou metabolismu cukrů, tuků a bílkovin.

Diagnostika a klasifikace diabetického syndromu vychází z průkazu hyperglykémie a klinických známek onemocnění.

Klasifikace diabetes mellitus

V současnosti se používá klasifikace navržená Americkou diabetologickou asociací (ADA) z roku 1997, kterou pak v roce 1999 přijala i Mezinárodní diabetologická federace (IDF).

Diabetes mellitus

1. DM 1. typu A. imunitně podmíněn
 B. idiopatický
2. DM 2. typu
3. Ostatní specifické typy diabetu
4. Gestační diabetes mellitus

Hraniční poruchy glukózové homeostázy

1. Zvýšená glykémie nalačno
2. Porušená glukózová tolerance

Diabetes mellitus a těhotenství

Klasifikace diabetu v těhotenství

Pro klasifikaci diabetu v graviditě se používá klasifikační schéma (ADA 1998, WHO 1998)

1. Pregestační diabetes mellitus

DM 1. typu A bez komplikací
B s komplikacemi

DM 2. typu A bez komplikací
B s komplikacemi

2. Gestační diabetes A porucha glukózové tolerance v graviditě

B gestační diabetes

3. Další typy diabetu : Sekundární diabetes

MODY

Pooperační diabetes

Diabetes při jiné endokrinopatii...

4. Gestační diabetes v předchozích těhotenstvích

Do první skupiny, pregestačního diabetu řadíme pacientky s DM 1. typu nebo DM 2. typu o kterých víme již před graviditou a jsou již prekonceptčně léčeny.

Druhou skupinu, gestační diabetes, tvoří pacientky s různě závažnou poruchou tolerance sacharidů které se manifestují až v graviditě. Jde teda o poruchu, která vzniká v těhotenství a po porodu mizí. Je však nutné mít na zřeteli, že diagnózu gestačního diabetu lze stanovit až v určitém časovém odstupu od porodu. V průběhu gravidity může totiž dojít k manifestaci jiného typu diabetu (hyperglykémie i klinika trvá i po porodu).

Do třetí skupiny onemocnění jsou zahrnuty spíše vzácné typy diabetu, které se mohou prvně manifestovat až v graviditě.

Do čtvrté skupiny spadají ženy, u kterých se gestační diabetes objevil již v minulých graviditách. Důvodem zařazení této skupiny do klasifikačního schématu je vyšší riziko opakování poruchy anebo možnost, že jde o jiný typ diabetu.

Metabolické změny v graviditě

Těhotenství vyvolává řadu změn v metabolismu sacharidovém, lipidovém i v metabolismu aminokyselin. Jde o jevy fyziologické směřující k zabezpečení optimálního prostředí pro vývoj plodu.

a) *Změny metabolismu sacharidů v graviditě.*

Těhotenství je považováno za diabetogenní stav. Lačná glykémie, hladina glukózy nalačno, se po 8.týdnu gravidity snižuje. Pokles dosahuje maxima ve třetím trimestru. Pokles hladiny glukózy nalačno předchází změnám v sekreci inzulínu a je nejspíše způsoben hemodilucí a zvýšenou clearancí glukózy v ledvinách v průběhu těhotenství. Je to období častých hypoglykemických epizod.

Naopak postrandiální glykémie, hladina glukózy po požití potravy, se v průběhu gravidity zvyšují, a to i přes vzestup bazální i stimulované hladiny inzulínu. Je to pravděpodobně způsobeno snížením odpovědi periferních tkání na inzulín, zvýšení inzulínové rezistence, vyvolanou placentárními hormony, dále působením estrogenu a progesteronu přímo na mateřský pankreas. Inzulínová rezistence progreduje postupně ve třetím trimestru, což koreluje se stoupajícími hladinami placentárních hormonů.

Zde podávám krátký přehled reprodukčních hormonů a jejich vliv na glycidový metabolismus.

Humánní placentární laktogen (hPL) je považován vedle kortizolu za nejvýznamnější faktor vzniku inzulínové rezistence. Snižuje transport glukózy do buněk. Předpokládá se, že jde o postreceptorovou poruchu, protože nedochází ke změně vazby inzulínu na receptor. Navíc hPL vede k potenciaci lipolýzy a proteolýzy ve třetím trimestru a ke zvýšení transportu glukózy (další možná příčina snížení hodnoty glykémie nalačno) a aminokyselin do plodu.

Kortizol se podílí na zvýšení inzulínové rezistence a navíc také zvyšuje glukoneogenezy v játrech.

Estrogeny vedou v prvním trimestru ke snížení koncentraci glukózy v plazmě zlepšením senzitivity vůči inzulínu.

Progesteron má hyperglykemizující efekt. Snižuje schopnost inzulínu potlačit endogenní produkci glukózy v játrech.

Za hormon neovlivňující vznik poruchy glukózové tolerance v graviditě se dosud považuje **prolaktin**.

V posledních letech se zjistila souvislost mezi inzulínorezistencí v graviditě a dalšími hormony a faktory. Jde o leptin a tumor necrosis factor – alfa.

TNF- α zvyšuje inzulínorezistenci ve druhé polovině těhotenství. Opět se předpokládá, že jde o postreceptorovou poruchu.

Leptin způsobuje inzulínorezistenci. Jeho hladiny se zvyšují ve druhém i třetím trimestru, což souvisí i s jeho produkcí placentární tkáně. Mechanismus jakým způsobem ovlivňuje metabolismus sacharidů není přesně znám, ale zjistilo se, že se u některých žen vyvine v graviditě leptinová rezistence a ta nejasným způsobem souvisí s inzulínorezistencí. Navíc má vliv na zrání a růst plodu v graviditě.

I přes tyto změny je řada žen schopna udržet homeostázu v sacharidovém metabolismu, jenom s mírně nižšími hodnotami glukózy nalačno a naopak s mírně vyššími hodnotami postprandiálními. Přibližně u 3 – 5 % žen se v průběhu gravidity vyvine porucha glukózového metabolismu, nazývaná gestační diabetes. Je to způsobeno sníženou rezervní a kompenzační schopností beta–buněk matky.

b) Změny metabolismu tuků v graviditě

Začátek těhotenství je obdobím tzv. falicitovaného anabolizmu, kdy dochází k zvýšení lipogeneze. Ke konci těhotenství dochází naopak spíše k lipolýze.

V průběhu gravidity se postupně zvyšují hladiny triacylglycerolů, cholesterolu, fosfolipidů a volných mastných kyselin. Triacylglyceroly se zvyšují až čtyřnásobně. Estrogeny produkované placentární tkáně zvyšují jejich syntézu v játrech a snižují jejich odsun.

Ve třetím trimestru již přívod glukózy nepokrývá potřeby matky a rostoucího plodu. Proto se zvyšuje mobilizace tuků z tukové tkáně, nejspíše vlivem humánního placentárního laktogenu (hPL) a kortizolu. Stoupají hodnoty volných mastných kyselin, jakožto zdroje

energie a glycerolu jako substrátu pro glukoneogenezi. Mluvíme o tzv. akcerelovaném hladovění.

V důsledku zvýšené syntézy a sníženého katabolizmu se v průběhu gravidity plazmatický cholesterol zvyšuje asi o 25%.

c) Změny metabolismů proteinů a aminokyselin v graviditě

V průběhu gravidity dochází k řadě změn ve vstřebávání a utilizaci aminokyselin a k jejich zvýšené retenci v mateřských játrech, o čemž svědčí snížené postprandiální hodnoty aminokyselin v porovnání s netěhotnými ženami. V důsledku zvýšené sekrece některých aminokyselin v graviditě dochází k poklesu jejich plazmatických koncentrací. Nejedná se o aminokyseliny esenciální.

Aminokyseliny mají zásadný význam ve vývoji plodu a akumulace proteinů plodem je nejvyšší ve třetím trimestru. V důsledku aktivního transportu aminokyselin proti koncentračnímu gradientu přes placentu, je koncentrace většiny aminokyselin ve tkáních plodu větší než u matky.

Úloha placenty

Placenta je významným regulátorem transportu živin a dalších látek mezi matkou a plodem. Zajišťuje veškeré energetické substráty pro normální vývoj a růst plodu. Avšak je prostupná i pro řadu nežádoucích látek, které mohou vést k intrauterinnímu poškození plodu.

Glukóza přestupuje placentou zcela volně, tzv. aktivní falicitovanou difuzí přes inzulin-dependentní transportní molekuly Glut 1 a 3. Tento transport je závislý na koncentraci glukózy v mateřské krvi. Glykémie plodu je tedy prakticky stejná jako glykémie matky, pouze s nepatrným snížením (cca o 0,5 mmol/l). Inzulin přes placentu nepřestupuje. Pouze nepatrné množství mateřského inzulinu může přejít ve vazbě na protilátky. U matek s pregestačním či gestačním diabetem hrozí riziko expozice plodu mateřskou hyperglykémii s následnou předčasnou stimulací beta-buněk fetálního pankreatu. To pak vede k fetálnímu hyperinzulinizmu. Inzulin jako mocný růstový faktor, je-li v nadbytku, vede k orgánové

makrosomii a excesivnímu růstu plodu, což je charakteristickým rysem novorozenců diabetických matek.

Ketolátky, jako acetoacetát a 3-hydroxybutyrát, přecházejí transplacentárně difuzí a jejich koncentrace v plodu je závislá na koncentraci v mateřské krvi. Proto může u pacientek s hyperglykémii a ketoacidózou dojít k poškození plodu v časných i pozdních stádiích gravidity.

Triacylglyceroly a cholesterol nepřecházejí přes placentu. Volné mastné kyseliny přes placentu volně difundují.

Existuje aktivní transport aminokyselin proti koncentračnímu gradientu přes placentární membránu, o čem svědčí vyšší koncentrace většiny aminokyselin ve tkáních plodu než u matky.

Ovlivnění plodu diabetickým těhotenstvím

Diabetické těhotenství je rizikové jak pro matku tak pro plod. Je známo, že dekompenzovaný diabetes může na počátku těhotenství způsobit častější spontánní potraty anebo závažné vrozené malformace plodu.

Komplikace pro plod

Komplikace pro plod můžeme rozdělit na komplikace vznikající intrauterinně a na komplikace které se objevují až po porodu.

a) Intrauterinní komplikace

V každém trimestru dominuje různé spektrum komplikací. Vznik té které poruchy závisí od doby ve které dojde k působení nežádoucího účinku diabetu matky.

V 1.trimestru, v období organogeneze, dochází nejčastěji k rozvoji spontánního potratu anebo k vrozeným malformacím (poruchy morfologické).

V 2. a 3.trimestru může diabetes mellitus vést k vzniku neurologického a mentálního postižení plodu s manifestací až v poporodním období (poruchy funkční), k intrauterinní

růstové retardaci (IUGR) či naopak vést k růstové akceleraci plodu, orgánové makrosomii a k předčasnému porodu nezralého plodu. V posledních týdnech těhotenství je zvýšené riziko náhlého intrauterinního úmrtí.

b) Poporodní komplikace

V časném novorozeneckém období dominují projevy diabetické fetopatie: hypoglykémie, polycytemie, hyperbilirubinémie, hypokalcemie, hypomagnezemie a respirační distress syndrom (RDS).

V dětství se objevují poruchy psychomotorického vývoje, přechodné poruchy glukózového metabolismu, diabetes a obezita.

V dospělosti se objevují poruchy související se změnami v produkci a působení inzulínu – obezita, diabetes, poruchy metabolismu tuků, ateroskleróza a dna.

<i><u>Komplikace pro plod při diabetu matky</u></i>		
<i>Intrauterinní komplikace</i>	<i>1. trimestr</i>	spontánní potrat
		vznik VVV
	<i>2. trimestr</i>	porucha psychomotorického vývoje plodu
	<i>3. trimestr</i>	vznik diabetické fetopatie
		porucha psychomotorického vývoje
		nitroděložní růstová retardace
		předčasný porod nezralého plodu
	syndrom náhlého nitroděložního úmrtí	
<i>Poporodní komplikace</i>	<i>časné komplikace</i>	projevy diabetické fetopatie
		porucha psychomotorického vývoje
	<i>pozdí komplikace</i>	porucha glukózové tolerance v dětství
		Obezita v dětství
		Diabetes
		opoždění psychomotorického vývoje
		metabolický syndrom (obezita, diabetes, hypertenze, porucha lipidového metabolismu, ateroskleróza, dna)

a) Spontánní potrat

Spontánní potrat se nejčastěji rozvine u matek s DM1 i s DM2, pokud dojde k dekompenzaci onemocnění v době koncepce či na počátku gravidity. Jde především o pacientky u kterých nebylo onemocnění diagnostikováno prekoncepčně (1. manifestace diabetu v graviditě) anebo nešlo o koncepci plánovanou v období dobré metabolické kompenzace. Častější spontánní potraty se objevují i u pacientek s výskytem ketoacidózy v graviditě v prvním či druhém trimestru.

Doporučují se proto opakované ultrazvukové vyšetření v prvním trimestru. Na zvýšené riziko spontánního potratu je nutno pomýšlet, objeví-li se známky zpomalení růstu a opoždění velikosti plodu oproti reálnému gestačnímu stáří. U pacientek s diabetem je i vyšší riziko zamlklých potratů v prvním trimestru.

b) Vrozené vývojové vady

Výskyt VVV u matek s DM 1. typu je přibližně 2 – 3krat vyšší než ve zdravé populaci. Paradoxem je, že v současnosti jsou výsledky gravidit u pacientek s DM 2. typu horší jako u pacientek s DM 1. typu. Je to způsobeno tím, že DM 2. typu je často před graviditou nepoznán a je diagnostikován až po období ranné organogeneze. (po 8. týdnu gravidity)

Výskyt VVV u matek s diabetem 1 anebo 2. typu v těhotenství je v přímé souvislosti se stavem metabolické kompenzace v době koncepce a v prvních týdnech těhotenství. Táto skutečnost úzce souvisí s významem plánovaného rodičovství u diabetiček a s nutností vyhledávat rizikové pacientky, u kterých se může v průběhu gravidity rozvinout gestační diabetes mellitus.

O stavu metabolické kompenzace diabetu vypovídá hladina glykovaného hemoglobinu, a teda s rostoucí hladinou glykovaného hemoglobinu v období koncepce roste i riziko vzniku vrozených vývojových vad. Také hladiny glukózy korelují s výskytem VVV. Čím vyšší je glykémie a čím delší trvání má, tím je větší riziko vzniku VVV.

Většina vrozených vad vzniká před 7. týdnem těhotenství (organogeneze končí do 8. týdne po koncepci, tj. do 10. týdne po poslední menstruaci). Proto je kladen velký důraz na plánované rodičovství u pacientek s diabetes mellitus.

Mechanismus vzniku vrozených malformací je multifaktoriální. Předpokládá se samozřejmě vliv genetických faktorů ale také vliv intrauterinního metabolického prostředí v období ranné gravidity.

Jednoznačným rizikem pro vznik VVV je dekompenzace diabetu s hyperglykémii, vysokými hladinami glykovaného hemoglobinu (HbA1c) a přítomnosti ketolátek. Důležité je poznání, že riziko vzniku vrozených vad je významně vyšší při kombinaci mírně zvýšené mateřské glykémii (subteratogenních hladinách) a minimálně teratogenní koncentraci ketolátek.

V posledních letech se objevují další možné teorie vzniku vrozených malformací. Uvažuje se vliv zvýšené tvorby volných kyslíkových radikálů, abnormality v metabolismu myoinozitolu a kyseliny arachidonové s následným poklesem produkce prostaglandinů v embryonálních tkáních v kritické době organogeneze. Poslední z možných hypotéz je i deficit zinku a změny v produkci parathormonu u žen s diabetem. V minulosti se jako teratogenní faktor považovali i stavy krátkodobé hypoglykémie, která se dávala do souvislosti s poškozením žloutkového váčku v období ranné organogeneze. Tato teorie je však v současnosti již překonána. Jako další teratogenní faktory se považují inhibitory somatomedinu, které mohou poškodit embryo v časných fázích jeho vývoje a tak negativně ovlivnit jeho další růst. Většinou jde o synchronní působení více faktorů.

U dětí diabetických matek se můžeme setkat prakticky se stejnými druhy vrozených vývojových vad jako u zdravých matek. Jde o vady postihující srdce, centrální nervový systém, vady gastrointestinálního traktu či vady urogenitálního ústrojí. Avšak u matek s diabetes mellitus pozorujeme významně vyšší prevalenci syndromu kaudální regrese. Jde o poruchu osifikace posledních obratlů a sakrální kosti, dále postihuje dlouhé kosti na dolních končetinách, především femur a extrémně vzácně může postihnout i horní končetiny. Chromozomální vady jako je např. Downův syndrom se u matek s diabetem nevyskytují významně častěji jako ve zdravé populaci.

Přehled vrozených vad vyskytujících se nejčastěji při diabetu poskytuje následující tabulka.

<i>Kardiovaskulární systém</i>	transpozice velkých cév
	septální defekty
<i>Centrální nervový systém</i>	porucha uzávěru nervové trubice
	Anencefalie
	spina bifida
<i>Urogenitální ústrojí</i>	ageneze ledvin
	malformace ureterů
<i>Gastrointestinální ústrojí</i>	anorektální atrézie
<i>Kosti</i>	syndrom kaudální regrese
	rozštepové vady
	Artrogrypóza

Podle klinické studie, která proběhla v Anglii, Walesu a v Severním Irsku (Macintosh et al.2003) je perinatální mortalita a prevalence vrozených vývojových vad vyšší u dětí matek s diabetem 1. i 2. typu. Cílem studie bylo také poukázat na rozdíly v zastoupení VVV a perinatální mortality mezi dětmi matek obou skupin. Zjistilo se, že poměrově není mezi oběma typy diabetu rozdíl. Soubor zahrnoval 2359 žen s pregestačním diabetem, z toho 652 diabetiček 2. typu a 1707 diabetiček 1. typu. Ženy s diabetes mellitus 2. typu byly častěji černé, asijské nebo jiné minoritní rasy (48,8%) než ženy léčící se s DM 1. typu (9,1%). Perinatální mortalita se pohybovala v počtu 31,8/1000 porodů. Perinatální mortalita je srovnatelná u dětí diabetiček 1. typu (31,7/1000 porodů) a diabetiček 2. typu (32,3/1000) a je téměř čtyřikrát vyšší než v běžné populaci rodiček. U 109ti dětí bylo potvrzeno 141 závažných vrozených vad. Prevalence závažných vrozených vad byla 46/1000 porodů u diabetiček (48/1000 porodů pro DM 1, 43/1000 porodů pro DM 2), více než dvojnásobek předpokládané. Tento rozdíl je dán vysokou prevalencí anomálií nervového systému, významnými defekty neurální trubice (4,2krát) a vrozenými srdečními vadami (3,4krát). Vady jsou antenálně diagnostikovány v 71/109 (65%) u anomálií nervového systému , v 23/42 (54,8%) u vrozených srdečních vad a v 48/67 (71,6%) u jiných než srdečních vad.

Zajímavý a pro českou populaci příznivý je poznatek, že perinatální mortalita dětí narozených diabetických matek 1. a 2. typu je srovnatelná se zdravou populací a dlouhodobě činí jen asi 3,9/1000, což je zhruba desetkrát méně než v populaci britských diabetiček. Perinatální morbidita dětí matek s diabetes mellitus 1 a 2. typu je přibližně 3x vyšší než u dětí zdravých matek. Prevalence vrozených vad v r. 2002 byla v České Republice 39,6/1000, dle dostupných informací není tento parametr u dětí diabetiček vyšší. Je možné, že nižší výskyt i jiné procentuelní zastoupení vrozených vad v naší populaci ve srovnání s populací britskou je dán dodržováním obecného doporučení dostatečného příjmu kyseliny listové v prekoncepčním období a v době rané koncepce. V naší republice byly v roce 2002 nejčastěji diagnostikovány vrozené chromozomální aberace (6,7%) a dále vrozené vady močového traktu (1,3%), následují vrozené srdeční vady a defekty neurální trubice (0,9%). Efektivita prenatalní diagnostiky v naší zemi se pohybuje v rozmezí 50 -100% podle typu a závažnosti vrozené vady. Pro ilustraci procento předčasně ukončených těhotenství z celkového počtu diagnostikovaných vad je u anencefalie téměř 100%, u spiny bifidy a omfalokély 50-60%, u gastroschízy 70-90%. Srovnáním výsledků britské populační studie zabývající se perinatální mortalitou a výskytem vrozených vad s prevalencí v České Republice je zřejmé, jak významná je výborná prenatalní a perinatální péče o zdravé těhotné i gravidní diabetičky v naší zemi a jak efektivně snižuje perinatální mortalitu, narození dětí s vážnými vrozenými vadami i perinatální morbiditu.

c) Akcerelace růstu plodu

Po ukončení organogeneze v dalším průběhu těhotenství diabetes matky ovlivňuje další růst a vývoj plodu.

Děti diabetických matek jsou často velké na svůj gestační věk (LGA – large for gestational age), což je způsobeno zvýšenou nabídkou nutričních substrátů matkou pro plod a jednak prostřednictvím IGF (insulin-like growth factor) a dalších růstových faktorů.

Objevují se abnormality v ukládání abdominálního tuku, zvětšuje se vrstva podkožního tuku a svalová hmota, ke vzniku organomegalie postihující hlavně játra, srdce a slezinu. Dále dochází k urychlení kostního zrání. Dochází teda k hypertrofii inzulin-senzitivních tkání.

Fetální makrosomie je podmíněna přítomností fetálního hyperinzulinizmu a ten zase zvýšenou nabídkou nutričních substrátů od matky jako glukóza a aminokyseliny arginin a leucin. Jsou to významné sekretagoga inzulínu a u diabetických matek jsou ve zvýšené míře nabízeny plodu. Pod jejich vplyvem dochází k hypertrofii beta-buněk ostrůvků fetálního pankreatu a ke zvýšení syntézy fetálního inzulínu. Mateřský inzulín se na rozvoji fetální makrosomie nepodílí, protože placentou neprochází, resp. prochází jen v minimálním množství navázaný na protilátky.

Hyperglykémie je však jen zčásti zodpovědná za fetální hyperinzulinismus a tudíž i za makrosomii plodu. Zjistilo se, že i u matek s velice dobře kompenzovaným diabetem a glykémii v normě se rodí velké plody. Předpokládá se zde vliv dalších hormonů a faktorů jako jsou změny v insulin-like growth factors (IGF-1 a IGF-2) a ve zvýšené produkci růstového hormonu.

Akcelerace růstu je asymetrická. Insulin-senzitivní tkáně hypertrofují, zatímco tkáně relativně insulin-independentní jako mozek a kalva mají normální velikost. Táto růstová asymetrie se využívá při ultrazvukové diagnostice velkých plodů. Zjišťuje se především zvětšený obvod břicha ve vztahu k biparietálnímu průměru hlavičky. Dalším poměrně přesným ukazatelem přítomnosti fetálního hyperinzulinizmu a akcelerovaného růstu plodu je tloušťka podkožního tuku nad femurem. V praxi se však příliš nevyužívá.

U matek s diabetem 2. typu a s gestačním diabetem hra svoji roli při vývoji velkých plodů také častá obezita těchto žen.

Jsou známe i etnické rozdíly ve výskytu velkých plodů se známkami orgánové makrosomie. Častější výskyt je popisován u žluté než u bílé rasy.

d) Intrauterinní růstová retardace

Až 20% dětí matek diabetiček se rodí postižené intrauterinní růstovou retardací (IUGR), charakterizovanou nízkou porodní hmotností a orgánovou nezralostí. Prevalence ve zdravé populaci je 3 až 7 %. Důvodem jsou poruchy oběhu v placentárním a uterinním řečišti, které se rozvíjejí jako důsledek pozdních komplikací diabetu typu makroangiopatie a mikroangiopatie.

Příčinou IUGR však mohou být i komplikace gravidity s diabetem nesouvisející.

e) Náhle intrauterinní úmrtí

Náhlá smrt plodu v děloze postihuje diabetičky asi čtyřikrát častěji jako zdravé matky. Toto nebezpečí se týká především posledních týdnů gravidity, proto se v minulosti diabetická těhotenství ukončovala dřív. Dnes se již díky zlepšení diabetologické a porodnické péči k tomuto neuchyluje, stále však platí snaha o zabránění přenášení těhotenství.

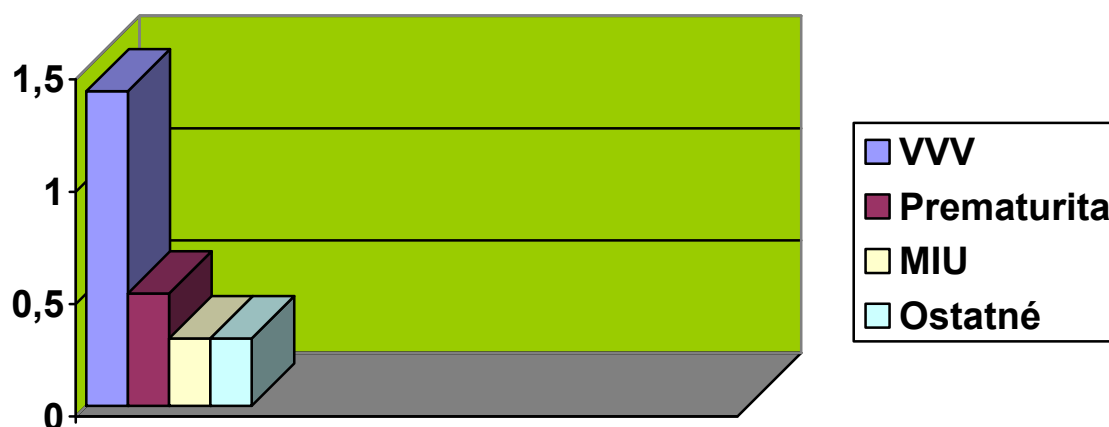
Přesný mechanismus vzniku intrauterinního úmrtí plodu není znám. Uvažuje se o fetální hypoxii, acidóze a hypokalémii vedoucí k maligní arytmii plodu. Dekompensace diabetu s rozvojem ketoacidózy a hypovolémie v důsledku polyurie vedou k poruše průtoku placentou a dělohou, což následně vede k rozvoji hypoxie plodu. Dále se uvažuje přímý toxický vliv ketolátek na prodlouženou míchu plodu a vznik maligní arytmie centrálně. Navíc, myokard plodu, který je postižen makrosomií je senzitivnější vůči hypoxii a snáze může vzniknout smrtící arytmie.

Dalším faktorem vedoucí k placentární hypoperfúzi je preeklampsie. Vede ke spazmu spirálních arteriol a tím ke snížení průtoku krve placentou. Preeklampsii jsou ženy s diabetem ohroženy častěji než zdravá populace.

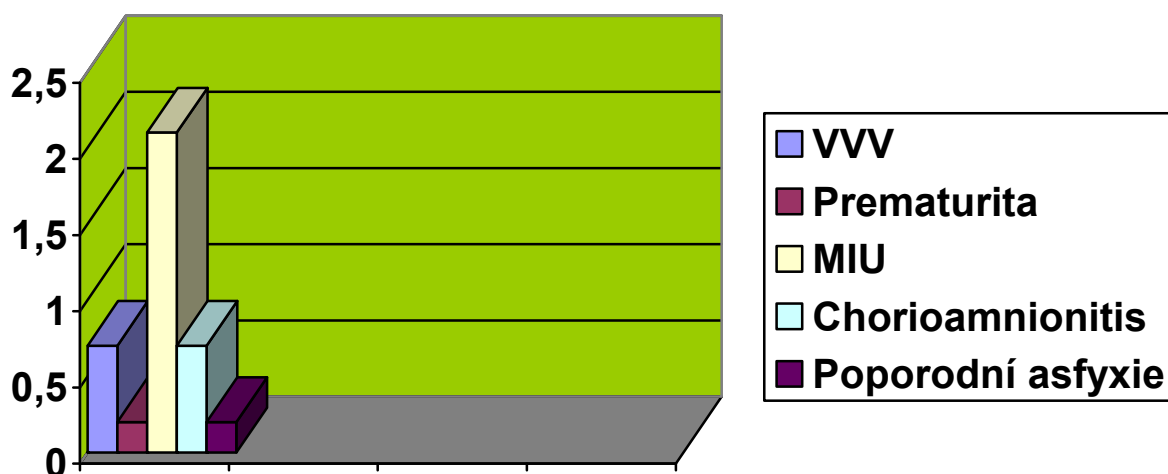
Na Novém Zélandě, v Aucklandě proběhla v letech 1986 – 2005 rozsáhlá prospektivní studie porovnávající výšku a příčiny perinatální mortality dětí narozených matkám s diabetem 1. i 2. typu. Soubor pacientek tvořilo 870 žen s pregestačním typem diabetu (330 diabetičky 1. typu a 540 diabetičky 2. typu) a 340 žen, u kterých byl diabetes diagnostikován až v průběhu gravidity - gestačný diabetes, ale příznaky onemocnění přetrvávali i po porodu (u 97 % z nich šlo o diabetes 2. typu s první manifestací v graviditě). Do perinatálního úmrtí byli započítávané všechny přerušení gravidity z lékařské indikace, úmrtí plodu v období od 20. – 28. gestačního týdne, dále pozdní úmrtí po 28. týdnu až do porodu a také úmrtí dětí do 28. dne po porodu. Nezapočítávali se spontánní potraty do 20. týdne a potraty z jiných příčin. Hlavní příčina úmrtí pak byla zařazena do jedné ze skupin : předčasný porod, VVV, chorioamnionitis, náhle intrauterinní úmrtí z nejasných příčin (death in utero), asfyxie v průběhu porodu a z jiných příčin. Intraamniální infekce byla diagnostikována na základě pozitivního nálezu zánětlivých buněk v placentě a pozitivní bakteriální kultivaci plodové vody.

Zjistilo se, že perinatální mortalita je srovnatelná u obou typů diabetu (2,6 % u diabetu 1. typu vs. 3,7 % u diabetu 2. typu) ale příčiny vedoucí k úmrtí plodu jsou různé. Z více než ze 75 % je perinatální mortalita u pacientek s diabetem 1. typu způsobená závažnými vrozenými vadami a neonatálními komplikacemi u gravidit komplikovaných předčasným porodem (prematurita). Zvýšené procento výskytu těžkých vrozených vad u diabetiček 1. typu se vztahuje k špatné metabolické kompenzaci v počátečním období gravidity (období organogeneze do 8. týdne gravidity). Je vyjádřena přímá závislost mezi počtem VVV a hodnotami glykémie a glykovaného hemoglobinu na počátku těhotenství. U diabetiček 2. typu jsou hlavní příčiny perinatální mortality náhlé intaruterinní úmrtí plodu, chorioamnionitis a asfyxie v časném poporodním období. Časování náhlého úmrtí plodů v děloze u diabetiček 2. typu (prekoncepční diabetes 2. typu i časně rozpoznány diabetičky 2. typu v graviditě) spadá hlavně do středního a pozdního období těhotenství (po 28. ale hlavně po 34. týdnu gestace). Náhlé úmrtí plodu in utero je signifikantně častější u matek s diabetem 2. typu oproti diabetičkám 1. typu. Předpokládá se, že vyšší hodnoty náhlého intrauterinního úmrtí plodu u diabetiček 2. typu jsou spojovány s vyšší obezitou a vyšším věkem těchto žen, ačkoliv věkový rozdíl diabetiček 1. a 2. typu byl v této studii jen 3 roky. Toto zjištění potvrzuje i studie Kristensen et al., která zjistila, že riziko náhlého úmrtí in utero a neonatální úmrtnost jsou dvojnásobně vyšší u matek s BMI nad 30. Další zajímavý poznatek, který přináší tato studie je, že onemocněním diabetes mellitus 2. typu trpí častěji ženy z různých minoritních etnických skupin a většinou z nižších sociálních vrstev. To nejspíš souvisí s pozdější návštěvou diabetologické poradně po zjištění gravidity na rozdíl od diabetiček 1. typu a teda i pozdějším zahájením adekvátní terapie diabetu v graviditě.

Procentuální rozložení příčin perinatální úmrtnosti u diabetiček 1.typu



Procentuální zastoupení příčin perinatální úmrtnosti u diabetiček 2.typu



f) Poruchy psychomotorického vývoje

Jde o širokou škálu postižení novorozenců od pouze velmi diskrétních poruch, které postupem věku mizí až po závažná trvalá postižení. Tyto poruchy vznikají nejčastěji v období 2. anebo 3. trimestru, také jako důsledek hypoxie plodu anebo v důsledku přímého vplyvu ketolátek na plod.

g) Pozdní komplikace

Děti diabetických matek mají větší riziko rozvoje diabetu v průběhu postnatálního života. Když dojde u matky k dekompenzaci diabetu mezi 16. až 26. týdnem gravidity, dojde k hypertrofii beta-buněk fetálního pankreatu a ke zvýšení sekrece fetálního inzulínu. V dalším období gravidity i přes zlepšenou metabolickou kompenzaci diabetu může fetální hyperinzulinismus perzistovat. Předpokládá se, že tyto změny neovlivňují pouze období fetální ale mohou zasahovat i do postnatálního života.

Děti diabetických matek mnohem častěji trpí obezitou a poruchou glukózové tolerance, která se objevuje již v dětském věku. V dospělosti pak u nich často nalézáme známky metabolického syndromu, charakterizovaného jako současně se vyskytující obezitu, diabetes, hypertenzi a hypertriacylglycerolémii. Výsledkem poruch glukózového metabolismu a metabolického syndromu je zvýšené riziko rozvoje komplikací aterosklerózy.

Komplikace pro matku

Komplikace, které provázejí těhotenství matek s diabetem je celá řada. Mohou se objevit problémy související se samotným onemocněním diabetes mellitus anebo komplikace, ke kterým mají pacientky s diabetem vyšší náchylnost ale přímo s diabetem nesouvisí. Jde například o rozvoj hypertenze a preeklampsie, častěji se vyskytují pyelonefritidy a poporodní infekce. Projevem dekompenzace diabetu jsou akutní metabolické komplikace jako hyperglykémie s nebo bez rozvoje ketoacidózy anebo závažné hypoglykémie.

V období gravidity dochází častěji k dekompenzaci diabetu i u pacientek s prekoncepčně velmi dobře kompenzovaným onemocněním. Dále může dojít ke zhoršení diabetických komplikací, anebo k rozvoji novým komplikacím, které se dosud neprojeví. Nejčastěji se zhoršují oční a renální komplikace.

Diabetes mellitus 2.typu

V posledních letech se zvyšuje prevalence žen s onemocněním diabetes mellitus 2. typu a žen s poruchou glukózové tolerance v graviditě. Předpokládá se, že je to dáno jednak vzrůstajícím věkem matek prvorodiček ale i zlepšením prenatální diagnostiky.

U těhotných žen je důležité rozlišovat zda se jedná o pacientky s onemocněním diabetes mellitus diagnostikovaným již prekoncepčně – pregestačný diabetes 2. typu a také jestli jsou u pacientky rozvinuté diabetické komplikace nebo nikoliv. Druhou skupinou žen jsou ženy u kterých došlo k první manifestaci diabetu až v graviditě, což je považováno za gestační diabetes. Pokud-li trvá onemocnění i po ukončení gravidity diagnózu gestačního diabetu musíme překlasifikovat na diabetes mellitus 2. typu s první manifestací v graviditě.

Etiopatogeneze a průběh onemocnění

Diabetes mellitus 2.typu je onemocnění charakterizováno abnormalitami v produkci inzulínu a jeho účinku v cílových tkáních. Snížená syntéza inzulínu je následkem chronického hyperinzulinizmu, při kterém dochází k postupnému vyčerpávání beta-buněk Langerhansových ostrůvků pankreatu (na rozdíl od DM1 jde o neimunitní dysfunkce beta-buněk). Není jasné, která z poruch je primární, zda snížená syntéza inzulínu nebo inzulínová rezistence, jisté však je, že se obě poruchy vzájemně potencují. Snížený odsun glukózy do buněk vede ve snaze udržet glykémii v mezích normy ke zvyšování produkce inzulínu. Porucha glukózové tolerance či diabetes se projeví až při neschopnosti beta-buněk se s vyššími nároky na inzulín vyrovnat. Klinický obraz onemocnění je tedy charakterizován přítomností obou odchylek.

Inzulínová rezistence, je popisována jako stav, kdy normální koncentrace volného inzulínu v plazmě vyvolává subnormální metabolickou odpověď. Může být způsobená změnou struktury a funkce inzulínových receptorů nebo defektem na úrovni postreceptorových pochodů. Většinou má charakter kombinované poruchy, receptorové i postreceptorové. Fyziologicky se objevuje ve stáří, přechodně v pubertě, v těhotenství, ve stresu a při hladovění. Kromě receptorových poruch se na rozvoji inzulínové rezistence podílejí i další vlivy jako hyperinzulinémie, vedoucí k down regulaci receptorů, hyperglykémie (toxický efekt glukózy), zvýšení volných mastných kyselin a

kontraregulačních hormonů, amylin (peptid vyplavovaný z beta-buněk Langerhansových ostrůvků spolu s inzulínem), poruchy acidobázické rovnováhy, porucha syntézy glykogenu ve svalu (syntéza glykogenu ve svalu představuje základní mechanismus odsunu glukózy) a další vlivy. V neposlední řadě také přejídání a obezita, psychický stres, nedostatečná fyzická aktivita, kouření, ale i nedostatečná výživa matky během intrauterinního vývoje a nízká porodní váha novorozence může v pozdějším období vést k rozvoji inzulínové rezistence. Lze teda říci, že inzulín je biologicky neaktivní a vzniká teda jeho relativní deficit (i při relativně vysokých hladinách cirkulujícího inzulínu).

Nejčastější používanou metodou ke zjištění inzulínové rezistence je tzv. euglykemicko- hyperinzulinemický clamp. Jde o vyšetření při kterém je paralelně podáván inzulín (s konstantní rychlostí a v konstantním množství) a glukóza které množství musí být kontinuálně upravováno tak, aby bylo dosaženo euglykémie (v rozmezí 4,8 – 5,2) Množství exogenní glukózy, které musí být podáno, vyjadřuje senzitivitu na inzulín. Čím je potřeba exogenní glukózy nižší, tím vyšší je inzulínová rezistence. Při sérii clampů můžeme sestavit křivku dávkové závislosti inzulínu (spotřeba glukózy) na koncentraci inzulínu v plazmě. Podle průběhu křivek rozlišujeme jednotlivé typy poruchy účinku inzulínu.

Porucha senzitivity – projevuje se posunem křivky doprava. Popisuje receptorový defekt. Po zvýšení koncentrace inzulínu je možné dosáhnout normální maximální účinek inzulínu.

Porucha responzivity – projevuje se oploštěním křivky. Jde o poruchu na postreceptorové úrovni. Maximální účinek inzulínu je snížen a nelze ho překonat ani zvýšením koncentrací inzulínu.

Nečastější je kombinace obou poruch.

Hyperinzulinémie je definována jako stav, kdy hladiny inzulínu v plazme jsou vyšší než hladiny předpokládané pro danou plazmatickou koncentraci glukózy.

U diabetiků 2.typu nalézáme normální anebo mírně zvýšené hodnoty bazálního inzulínu. Je patrná především hyperinzulinémie nalačno. S prohlubováním poruchy se hladina inzulínu postupně snižuje. Naproti tomu stimulovaná sekrece inzulínu je nižší oproti normálu. Je postižena především časná fáze sekrece inzulínu (proto je také vyšší postprandiální glykémie typickým nálezem u diabetiků 2.typu). Je patrná i porucha dynamiky pozdní fáze sekrece. To znamená, že po adekvátním stimule dochází k opožděnému vzestupu koncentrace inzulínu v plazmě a hyperinzulinémie pak dlouho přetrvává. S prohlubováním poruchy se hladina stimulovaného inzulínu snižuje, podobně jako hladina inzulínu nalačno. Dále u

pacientů s DM 2. typu nalézáme vyšší podíl proinzulínu v plazmě a ztrátu pulsatilní sekrece inzulínu.

Příčiny poruchy a úbytku sekrece inzulínu jsou multifaktoriální. Mohou se zde uplatňovat vlivy genetické, no především jde o vlivy sekundární, vedoucí k poškození beta-buněk Langerhansových ostrůvků. Celková masa ostrůvků a také beta-buněk je u diabetiků v poměru ke zdravé populaci redukována o 50 - 60%. To však nevysvětluje sníženou sekreci inzulínu, protože ta se projeví až při zániku více než 80% endokrinní tkáně. Proto se předpokládá morfologické poškození B-buněk a tím i jejich funkce. Nejdůležitější morfologickou změnou je depozice amyloidu v ostrůvcích. Jde o depozita složená z amylinu, ostrůvkového amyloidního polypeptidu. Dále se uvažuje o přímém toxickém vlivu glukózy a o lipotoxicitě (daná chronickým zvýšením volných mastných kyselin).

Na symptomu hyperglykémie se v neposlední řadě podílí porucha homeostázy inzulín–glukagon. Jejich funkce jsou vzájemně úzce spřaženy. Při nedostatku endogenního inzulínu nedochází k dostatečné inhibici účinku glukagonu v játrech. Na symptomu hyperglykémie se teda podílí zvýšená glukoneogeneze v játrech podmíněná zvýšenými hladinami glukagonu v plazmě. Největší koncentrace glukagonu nacházíme ráno (hyperglykémie po nočním hladovění).

Genetika

Diabetes mellitus představuje skupinu heterogenních onemocnění, charakterizovaných hyperglykemií, přičemž různorodost se objevuje na úrovni genotypové, patofyziologické i fenotypové – klinické. Vyznačuje se polygenní dědičností.

Nejčastěji se klinicky projevuje jako metabolický syndrom X, pro který je typická obezita centrálního typu, inzulínová rezistence, arteriální hypertenze, hypertriacylglycerolémie a diabetes mellitus 2. typu. U žen se ještě k tomuto souboru symptomů přidává hirsutizmus spojený se syndromem polycystických ovárií. Vyskytuje se nejvíce ve vyšším věku kolem 40 let. Může však vzniknout i u neobézních a v nižším věku.

Často u pacientů s DM 2. typu předchází manifestaci onemocnění poměrně dlouhé (i několik let) prediabetické období, charakterizované periferní inzulínorezistencí a hyperinzulinémií. Bohužel již i v tomto období dochází k rozvoji orgánových komplikací makrovaskulárního typu, k předčasnému rozvoji aterosklerózy.

Vztah mezi diabetem 2.typu a HLA systémem, jaký vidáme u DM1 nebyl prokázán. Základný gen odpovědný za vznik diabetes mellitus 2.typu je zatím neznámý a vzhledem k charakteru postižení nejspíše nebude nikdy objeven. Spíše se předpokládá, že k rozvoji onemocnění může vést postižení různých, pro metabolismus glukózy důležitých funkčních proteinů, jako jsou enzymy, transportéry, receptory...Proto se v současnosti vyhledávají spíše tzv. kandidátní geny kódující tyto proteiny.

Pouze u velmi malého procenta pacientů se vyskytuje monogenně podmíněný (1 genem způsobený) diabetes mellitus 2.typu. Jde o různé typy MODY diabetu (maturity onset diabetes of the young.).Volně přeloženo diabetes dospělých u mladých. Je pro ně typická časná manifestace diabetu a vysoká rodinná zátěž. Většinou jde o lidi gracilního habitu. Příznivým jevem pro tyto pacienty je nízké riziko rozvoje diabetických komplikací.

Epidemiologie

V České Republice je diabetes mellitus 2.typu velmi častý. Trpí ním více než 500000 osob. Nejčastěji postihuje starší občany. Ve věku nad 60 let postihuje až 20% občanů. Nejčastější záchyt onemocnění je po 40., častěji po 50.roce věku. V posledních letech se však mnohem častěji potkáváme s diagnózou DM 2.typu i u mladších lidí. Jde hlavně o obézní lidi. U žen můžeme diagnostikovat DM 2 typu poprvé až v graviditě, kdy se pod vplyvem řady hormonálních změn a změn v metabolizmech jednotlivých živin, zhorší dosud latentně probíhající onemocnění. Dnes již není výjimkou ani u dětí.

Symptomatologie

Manifestace diabetes mellitus 2.typu je často velmi nenápadná a může probíhat měsíce i léta skrytě. Nezřídka se manifestuje až komplikací jako například náhodně zjištěnou diabetickou retinopatií při očním vyšetření, příznaky neuropatie – parestézie, kožní infekcí, pruritus či těžká paradontóza.

Mezi typické symptomy, při kterých musíme zvážit onemocnění diabetem mellitus jsou chronická žízeň a polydipsie, polyurie a noční močení, únava, malátnost a hubnutí i při normální chuti k jídlu. Až u 60 – 90 % pacientů současně pozorujeme obezitu.

Velice vzácně se můžeme potkat s vážnou akutní manifestací hyperosmolárním neketoacidotickým kómatem .

Pro diagnostiku diabetu 2.typu nemusí být přítomny všechny uvedené charakteristiky, jediným kritériem pro diagnózu je hyperglykémie bez životní závislosti na exogenním inzulínu (opakovaná lačná hyperglykémie vyšší než 7,0 mmol/l). V případě hraničních hodnot je nutné provést orální glukózový toleranční test (oGTT).

Diabetes mellitus 2.typu a fertilita

Fertilita žen s diabetem mellitus je prakticky stejná jako u zdravé populace. Je jen o něco málo nižší. U žen s diabetes mellitus 2.typu se častěji vyskytuje syndrom polycystických ovárií. Jde o onemocnění charakterizováno obezitou, inzulínorezistencí, anovulačními cykly a infertilitou.

Fertilita je dále snížena u žen se závažnými diabetickými komplikacemi, hlavně u diabetické neuropatie.

Zásady péče o těhotnou diabetičku

Pro prenatální péči u diabetiček 2.typu platí stejné zásady jako u těhotných s diabetem 1.typu. Hlavní zásada je, že po zjištění gravidity nebo nejlépe již prekoncepčně se tyto pacientky převádí na inzulín po celou dobu gravidity a až po porodu a po ukončení laktace se vracejí ke své původní léčbě (dieta a perorální antidiabetika). Ženy, které byli před graviditou jen na dietě, mohou tak setrvat i v prvním trimestru. Musí však být zajištěna pečlivá kontrola glykemií. Ve druhém a třetím trimestru se již doporučuje zahájit terapii inzulínem. Ženy, které byli již prekoncepčně léčeny PAD, musí být ihned převedeny na inzulín. Léčba perorálními antidiabetiky se v době gravidity nedoporučuje. Dále se doporučuje úprava diety u obézních pacientek a taktéž fyzické pravidelné cvičení pokud nejsou přítomny porodnické komplikace. Cvičení výrazně zlepšuje inzulínorezistenci.

Prekoncepční péče

Prekoncepční péče sehrává jak u pacientek s diabetem 1. typu tak i u pacientek s diabetem 2. typu velkou roli. Do prekoncepční péče spadá edukační aktivita lékařů za účelem co nejširší informovanosti pacientek o jejich onemocnění ve vztahu ke graviditě, ale i samotné vyšetřování za účelem získání podrobné znalosti o jejich aktuálním zdravotním stavu se zaměřením se na vyšetřování přítomnosti diabetických komplikací.

Pro zajištění optimálního průběhu těhotenství a porod zdravého dítěte je důležitá informovanost pacientky o možnostech, rizicích a komplikacích těhotenství. Je nutné zdůrazňovat význam plánovaného rodičovství a výhody koncepce v dobrém metabolickém stavu, nebo alespoň co nejčasnější diagnostiku gravidity a zahájení péče v těhotenství. S plánovaným rodičovstvím úzce souvisí informovanost pacientek o možnostech antikoncepce před i po těhotenství. Dále by měli pacientky znát všechny rizika pro plod i pro matku, která gravidita přináší, vysvětlit vliv na matčino chronické onemocnění, možné zhoršení orgánových komplikací a také podat informace o možných porodnických komplikacích, z nichž nejčastější je rozvoj hypertenze, preeklampsie, polyhydramnion, předčasný porod, náhlá smrt plodu intrauterinně a vyšší riziko infekcí v těhotenství i v šestinedělí. Nesmíme opomenout pacientky upozornit na rizika spojené s nikotinizmem, s užíváním alkoholu, drog a některých léků. Dále je potřeba zdůraznit význam častých návštěv v prenatálních poradnách a význam preventivní hospitalizace před porodem k podrobnému sledování plodu i matky. V neposlední řadě vyzdvihujeme pozitivní význam kojení.

Součástí prekoncepční péče je dále podrobná znalost zdravotního stavu pacientky se zaměřením na vyšetření přítomnosti diabetických komplikací. To zahrnuje vyšetření aktuální metabolické kompenzace, tj. kontrola glykemických profilů pacientky, vyšetření glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}). Dále podrobné fyzikální vyšetření, vyšetření krevního tlaku, oftalmologické vyšetření, chemické vyšetření moči (mikroalbuminurie, proteinurie), bakteriologické vyšetření moči, vyšetření renálních funkcí, dále krevní obraz, koagulaci a biochemický screening. Dále je doporučováno vyšetření proti zarděnkám a neurologické vyšetření u pacientek s neurologickými komplikacemi. Samozřejmostí je gynekologické vyšetření.

U pacientek s diabetem 2. typu se v současnosti setkáváme jen velmi ojediněle s tak závažnými diabetickými komplikacemi kvůli kterým je gravidita zcela kontraindikována. U těchto žen se především objevují komplikace makrovaskulární, na úkor

mikrovaskulárních, kterými trpí zase hlavně diabetičky 1. typu. Také mají menší sklon ke ketoacidóze. Pro úplnost uvádím všechny stavy, kdy se gravidita nedoporučuje. Jde o rozvinutou aterosklerózu postihující velké cévy (cévy koronární a velké cévy dolních končetin). Dále se nedoporučuje při již rozvinutých komplikacích mikroangiopatie. Jde zejména o diabetickou neuropatii s hladinou kreatininu vyšší než 150 $\mu\text{mol/l}$, clearance kreatininu menší 40 ml/min, proteinurií vyšší než 1 – 2 g/den a s hypertenzí již před graviditou léčenou více antihypertenziv. Dále při neošetřené proliferativní retinopatii a při závažné vegetativní neuropatii postihující gastrointestinální trakt. Ta může postihnout motilitu žaludku a střev a vést k nezvládatelnému zvracení a průjmům.

Při dodržení všech zmíněných aspektů, plánování těhotenství, udržení dobré metabolické kompenzace v průběhu celého těhotenství má pacientka přibližně 95% šanci porodit zcela zdravého potomka.

Metabolická sledování

Optimální kompenzace diabetu je nezbytná pro úspěšný průběh gravidity po celou dobu trvání těhotenství. Cílem je udržení normoglykémie a hladin glykovaného hemoglobinu v normálních mezích. To je nejdůležitější pro období ranné gravidity, období organogeneze, až do ukončeného 8. týdne, ale i v ostatním období.

Za ideální stav považujeme již prekoncepční sledování a časování koncepce do období velmi dobré metabolické kompenzace. V případě neplánované koncepce je třeba začít s přísnou metabolickou kontrolou co nejdříve.

Je kladen velký důraz na důkladné provádění selfmonitoringu. Ten umožňuje všem těhotným ženám s diabetem sledovat vlastní metabolickou kompenzaci, a tím zdokonaluje metabolickou kontrolu během těhotenství, redukuje nutnost hospitalizace a také zvyšuje motivaci. Táto kontrola je výborným prostředkem ke snižování rizika spontánního potratu a vzniku kongenitálních malformací v prvním období gravidity. Ale i v druhém a třetím trimestru má velký význam, protože redukuje další formy novorozenecké morbidity jako makrosomie, hypoglykémie, RDS, postižení psychomotorického vývoje.

Všechny pacientky jsou vybaveny glukometry a dostatečným množstvím testovacích proužků. Provádějí selfmonitoring systémem kombinace tzv. velkých a malých profilů. Velké profily se provádějí 1- 2krát týdně. Zahrnují měření glykémii vždy před každým jídlem nalačno a pak hodinu po jídle, dále jedno měření před spaním a jedno noční měření mezi 2 – 3

hodinou ránní. Malý profil se provádí denně. Měří se 2 – 3 hodnoty nalačno i postprandiálně. Frekvence monitorování do jisté míry závisí i na pacientce samotné a na její metabolické kompenzaci. Ideální hodnoty nalačno jsou do 5,5 mmol/l, postprandiálně do 7,8 mmol/l.

<i>Glykémie nalačno</i>	<i>do 5,5 mmol/l (maximum do 6,3)</i>
<i>Glykémie 1 hodinu po jídle</i>	<i>do 7,8 – 8,3 mmol/l (maximum do 8,8)</i>

Dále jsou pravidelně sledovány hodnoty glykovaného hemoglobinu v 4 – 5týdenních intervalech, minimálně 3krát v průběhu těhotenství. Glykovaný hemoglobin podává zpětnou informaci o metabolické kompenzaci diabetu v posledních 4 – 6 týdnech před vyšetřením. Jeho hodnoty by se měly pohybovat do 7,0 % (hodnoty se liší dle laboratoře). Zvláštní význam má znalost hodnot glykovaného hemoglobinu především na počátku gravidity ve vztahu k možným kongenitálním malformacím. Je známo, že výskyt vrozených vývojových vad novorozenců diabetických matek úzce souvisí s hodnotami glykemií a glykovaného hemoglobinu v prvním trimestru gravidity. Vysoké hodnoty glykovaného hemoglobinu mohou pomoci v rozhodování o přerušení těhotenství tehdy, když je o vysoké riziko vzniku vrozené vývojové vady.

Dále se doporučuje pacientkám sledovat ketolátky v moči , zejména v ranním vzorku. Pacientky s DM 2.typu však nemají velký sklon ke ketoacidóze. Glykosurie nemá diagnosticky velký význam. Jen u pacientek dosud zdravých, s výskytem glykosurii na počátku gravidity mohou signalizovat vyšší riziko rozvoje gestačního diabetu. Toto riziko stoupá s pozitivní rodinnou anamnézou na diabetes mellitus.

Další sledování v graviditě

Dalšími sledovanými parametry jsou mikroalbuminurie, která informuje o stavu ledvin a může být varovným příznakem pro vznik preeklampsie. Měla by se vyšetřovat každý trimestr a měla by dosahovat hodnot maximálně 200 g/l. Pravidelné sledování renálních funkcí, vyšetření sérového kreatininu, hladiny kyseliny močové a glomerulární filtrace, se doporučuje u pacientek u kterých byla přítomna diabetická nefropatie již před graviditou. Jinak alespoň na začátku a na konci těhotenství. Dále provádíme bakteriologická vyšetření moči k vyloučení močové infekce a to jednou za 4 – 6 týdnů. Léčíme nejen manifestní infekce ale i asymptomatické bakteriurie. Oftalmologické a neurologické vyšetření se indikuje

individuálně dle klinického stavu pacientky. Dále pravidelně sledujeme krevní tlak, hmotnostní přírůstek a přítomnost edémů. Na začátku a na konci gravidity se také vyšetřují funkce štítné žlázy (TSH, volný tyroxin – fT4 a protilátky anti-TPO).

Dietní režimy v průběhu gravidity

Dietní opatření se v průběhu gravidity výrazně nemění. Přístup k dietním režimům by měl být velmi individuální a měl by zohledňovat hmotnost pacientky před graviditou, hmotnostní přírůstky během těhotenství a její stravovací zvyklosti. Veškerá dietní opatření by měla směřovat k podpoře stability metabolické kompenzace diabetu.

Není-li pacientka obézní, skladba a energetický příjem potravy zůstává stejný. Pokud je však pacientka obézní, není třeba se bát ani mírné energetické restrikce. A obezita je bohužel u diabetiček 2. typu velice častá. Přílišná kalorická energetická restrikce se však v době těhotenství nedoporučuje.

Denní příjem sacharidů by neměl být menší než 200 g na den, výjimku tvoří obézní ženy. Ve druhém i třetím trimestru gravidity se doporučuje zvýšení energetického příjmu pacientky podle její hmotnosti a dosavadního přírůstku v těhotenství. Jedná se o přibližně o 100 – 300 kcal/den. Složení diety je přibližně stejné jako před graviditou. Sacharidy by měli tvořit 50 – 55 % celkového kalorického příjmu a tuků by nemělo být více než 30 %. Co se týče proteinů, odborná veřejnost je nejednotná. Objevují se práce, které doporučují vyšší příjem proteinu 1,5 – 2,0 g / kg, ale i takové, které to nepovažují za nutné a upozorňují na riziko nadměrného zatížení ledvin proteiny u pacientek s diabetickou neuropatií již prekonceptně.

Ideální hmotnostní přírůstek závisí na hmotnosti před těhotenstvím. Ženy s nadváhou s BMI nad 26 by neměli přibrat víc než 7 kg, u žen s normální váhou (BMI 19 – 26) je běžný přírůstek 11 – 16 kg a u žen s nízkou hmotností před těhotenstvím je i přírůstek 18 kg ještě v normě.

V období laktace by měla mít každá pacientka zvýšený kalorický příjem o cca 300 – 500 kcal / den.

Mezi další doporučení patří suplementace kyselinou listovou v prvním trimestru jako prevence poruch uzávěru neurální trubice, jódu a eventuelně železa ke stravě. Podávání polyvitaminózních přípravků není nezbytné, pokud má žena pravidelnou a pestrou stravu. Samozřejmě se nedoporučuje kouření, užívání drog a některých léků a požívání většího

množství alkoholu. V neposlední řadě se nedoporučují některé druhy sýra, hlavně ty s plísněmi na povrchu, pro možný rozvoj listeriózy a také konzumace syrového masa pro možné nakažení se toxoplasmózou.

Fyzická aktivita

Pro pacientky s diabetem 2. typu má pravidelná fyzická aktivita výborný vplyv na snižování inzulinoresistence. V graviditě je pouze potřeba frekvenci a typy cvičení přizpůsobit aktuálnímu stavu pacientky a stadiu těhotenství. Vždy musí proběhnout konzultace s gynekologem o možném rozsahu fyzické zátěže tak, aby byla zcela bezpečná pro matku i plod. Jsou-li přítomné komplikace jiného původu než diabetického, cvičení se raději nedoporučuje. V tom případě je ale potřebné přizpůsobit dietní režim a léčbu inzulínem tak, aby byla i při vyloučení fyzické aktivity kompenzace diabetu dobrá.

Cvičením vhodným pro těhotné je mírná aerobní zátěž s frekvencí 2 – 3krát týdně po dobu 30 minut. Optimálním je i plavání, nejsou-li přítomny gynekologické potíže, například myotická infekce vagíny, které jsou v době gravidity časté a pacientky s diabetem k nim mají ještě větší náchylnost než zdravá populace žen.

Inzulinové režimy

Pro péči v těhotenství platí pro diabetičky 2. typu, které byli již prekoncepčně léčeny perorálními antidiabetiky zásada, že budou po celou dobu gravidity převedeny na inzulín. U těchto pacientek je neoptimálnější převod na inzulín ještě před koncepcí. Ty které byly před graviditou léčeny pouze dietou, je možné v prvním trimestru za pečlivých kontrol glykémie ponechat pouze dietní léčbu. Ve druhém a třetím trimestru je však v naprosté většině nutné přejít na inzulínoterapii. Přejít na původní terapii dietou anebo PAD se po porodu doporučuje až po ukončení laktace. Perorální antidiabetika se po dobu gravidity nedoporučují. PAD přecházejí přes placentu a jsou potenciálně teratogenní. Sulfonylurea navíc stimuluje přímo fetální beta-buňky a může zhoršovat hyperinzulinismus a makrosomii plodu.

Pro léčbu gravidní pregestační diabetičky je podle standardů České diabetologické společnosti z roku 2007 doporučeno dosažení výborné kompenzace s hodnotami

glykovaného hemoglobinu (HbA1c) do 5,4 %, lačné glykémie do 5,5 mmol/l a glykemie1 hodinu po jídle do 7,9 mmol/l. (u pacientky s gestačním diabetem dokonce do 7,2 mmol/l.)

Volba inzulínových režimů je stejná jako u diabetiček 1.typu. Lze se rozhodovat mezi používáním intenzifikovaného inzulínového režimu anebo inzulínové pumpy. Většinou se u diabetiček 2.typu používají konvenční intenzifikované režimy. Používání inzulínových pump s kontinuálním subkutánním podáváním inzulínu systémem basal – bolus totiž nepřinášejí zvláštní výhody v graviditě, proto se jejich používání nijak neupřednostňuje. Lze je ponechat akorát u diabetiček 1.typu, které jsou na pumpě již před graviditou a jsou velmi dobře kompenzovány.

Používají se různé modely intenzifikovaného režimu s poměrně velkou individuální variabilitou podle potřeb každé jednotlivé pacientky. Podává se krátkodobě působící inzulín k hlavním jídlům a někdy i malá dávka k dopolední a odpolední svačině. Některé pacientky potřebují i malou noční dávku. Současně se podává středně dlouho působící inzulín večer a ve druhé polovině gravidity se často přidává i ráno.

U diabetiček 2.typu se díky zachované alespoň částečné vlastní endogenní sekreci inzulínu, často používají i tzv. mixované formy inzulínů ve dvou denních dávkách. Tyto pacientky je však potřeba velmi pečlivě sledovat a při sebemenším zhoršení kompenzace diabetu je nutno je převést na více dávek inzulínu za den.

Potřeba inzulínu na počátku gravidity mírně klesá a to přibližně do 14. týdne gravidity. Poté již kontinuálně stoupá. Maximum spotřeby inzulínu dosahuje mezi 24. až 32. týdnem gravidity, kdy je potřeba úměrně zvyšovat dávky inzulínu. Pak je až do 37.týdne gravidity spotřeba inzulínu již stabilní a k mírnému poklesu dochází opět 1 – 2 týdny před porodem. V šestinedělí se pak dávky inzulínu snižují na hodnoty na počátku gravidity. Je potřeba počítat s úpravami dávek inzulínu v průběhu těhotenství a je potřeba pacientku informovat o potřebě zvyšovat celkovou denní dávku podle aktuální metabolické kompenzace. Není výjimkou ani dvojnásobné až trojnásobné zvýšení dávky inzulínu v průběhu těhotenství. Je třeba mít na paměti, že ihned po porodu placenty potřeba inzulínu výrazně poklesne, protože se zruší vplyv hormonů produkovaných placentou na rozvoji inzulínorezistence.

V současnosti se kladou mnohé otázky v souvislosti s používáním analog inzulínu v těhotenství. V minulých letech se objevovalo množství pochybností o bezpečnosti inzulínových analog pro matku i plod. V současnosti se však na základě již proběhlých studií objevují první doporučení o možnosti jejich užívání v průběhu gravidity. To se však týká výhradně krátkodobě působících analog – lispro (Humalog) a aspart (Novorapid). Pro tyto analogy jsou k dispozici klinické studie, prokazující jejich bezpečnost v těhotenství.

Vzhledem ke krátké době používání glulisinu tato klinická data chybí. Studie na zvířatech ale neprokázali škodlivé účinky na intrauterinní a postnatální vývoj plodu. Otázka dlouhodobě působících analog (glargine, detemir) a jejich použití v graviditě zůstává zatím otevřena. Co se týče klinických studií v současnosti jsou k dispozici pouze omezené informace o možnosti jejich použití v těhotenství, proto se obecně zatím k léčbě během gravidity nedoporučují.

Analoga inzulínu jsou biosynteticky připravené molekuly inzulínu, které se od humánního inzulínu liší na určitých pozicích aminokyselin a mají specifické vlastnosti. Dělí se na :

- ***krátkodobě působící analoga*** - lispro (Humalog), aspart (Novorapid), glulisin (Apidra) - mají rychlý nástup účinku na rozdíl od humánního inzulínu a lze je aplikovat těsně před anebo i v průběhu jídla. Lze aplikovat i po jídle v období zvracení a dyspepsie. Nejlépe napodobují fyziologickou odpověď sekrece inzulínu na jídlo a snižují hyperglykémie.
- ***Dlouhodobě působící analoga*** - glargine (Lantus) - jeho výhodou je rovnoměrné uvolňování, bez vrcholového peaku, doba trvání účinku více než 24 hodin. Taktéž se zjistil nižší výskyt nočních hypoglykemií, glykemií nalačno a vůbec lepší kompenzace diabetu obou typů.
 - detemir (Levemir) – u něho dochází k menší intraindividuální variabilitě kolísání glykémie v porovnání s humánním inzulínem, době účinku závisí na dávce, snižuje výskyt nočních hypoglykemií a lačních glykemií a vede k nižšímu hmotnostnímu přírůstku.

Lispro a aspart v graviditě – experimentální a klinické studie

Klinické studie (Lapola et al.2005, Petit et al.2003, Mathiesen et al.2007) prokázali, že krátkodobě působící analoga lispro a aspart výrazně redukuje postprandiální hyperglykémii ve srovnání s humánním inzulínem u těhotných žen s diabetem. Taktéž bylo nalezeno o 28 % nižší riziko vzniku těžkých hypoglykemií ve srovnání s léčbou lidským inzulínem. Některé studie prokázali statisticky významně větší pokles glykovaného hemoglobinu ve skupině léčené listrem oproti skupině léčené humánním inzulínem (Loukovaara et al. 2003). Význam co nejlepší korelace postprandiální glykémie v graviditě dokazují další studie. Zjistila se korelace mezi hodnotami postprandiálních glykemií a výskytem makrosomie plodu. Dále že postprandiální glykémie je silnějším prediktorem vzniku komplikací v průběhu gravidity než preprandiální glykémie či glykémie nalačno. Co se týče bezpečnosti lispra a aspartu, nebyly

prokázány žádné nepříznivé účinky. Byli vysloveny obavy z možného zhoršení diabetické retinopatie a z možného kancerogenního účinku analog pro jejich výraznou afinitu k IGF – 1 receptorům, k inzulinovému receptoru a pro jejich mitogenní potenciál. Avšak ani ve velkých studiích ani v rutinní léčbě nebyly pozorovány v tomto smyslu žádné vedlejší účinky (Kautzky-Willer 2005, Gonzáles et al.2005, Lapollaet al.2005). V klinických studiích se prokázalo, že VVV se vyskytli u nižšího procenta žen léčených listrem než u žen léčených humánním inzulinem (4,8 % ve.6,8 %). Rozdíly ve výskytu předčasného porodu, preeklampsie a neonatální morbidity prokázány nebyly. Studie srovnávající léčbu espartem s léčbou lidskými inzuliny (Mathiesen et al. 2007) prokázali ve skupině léčených aspartem významně nižší výskyt noční hypoglykémie a to až o 52 %, nižší výskyt těžké hypoglykémie o 28 % a byly pozorovány lepší postprandiální glykémie. Nebyl zjištěn rozdíl při srovnání mortality plodu a výskytu VVV.

Glargin v graviditě – experimentální a klinické studie

Na základě retrospektivní studie z Finska (Poyhonen-Alho et al. 2007) bylo prokázáno během gravidity signifikantné snížení glykovaného hemoglobinu u žen na glarginu, výskyt hypoglykemií byl srovnatelný u obou skupin a nebyl prokázán žádný nežádoucí účinek glarginu na průběh gravidity a plod. Mnohé další studie prokazují srovnatelný průběh gravidit na glarginu a na humánním inzulinu. Taktéž se nepotvrdil vyšší výskyt VVV a makrosomie plodu. Dá se konstatovat, že glargin pomáhá zlepšit kompenzaci diabetu v průběhu gravidity bez nežádoucích účinků na matku i novorozence. Je však také nutné konstatovat, že vzhledem k typu a počtu provedených studií, použití glarginu zatím nelze obecně doporučit.

Zde se na povrch dostává otázka jak postupovat u pacientek, které jsou prekoncepčně léčené dlouhodobě působícími analogy v souvislosti s graviditou. Pokud jde o plánované těhotenství, řešení je jednoduché a před koncepcí je pacientka převedena na humánní inzulin anebo na inzulinovou pumpu. Pokud však otěhotní neplánovaně, většinou se k diabetologovi dostane až kolem 8. týdne gravidity což je z hlediska možného vzniku VVV pozdě a zde se pak objevuje otázka jestli má smysl měnit terapii v období zvýšené lability diabetu (1.trimestr). Navíc mnohé pacientky byly v minulosti léčené humánním inzulinem ale z důvodů špatné kompenzace anebo častých hypoglykemií byly převedeny na dlouhodobě působící analoga. Na druhé straně problému stojí fakt, že pro používání analog dosud není dostatečné množství důkazů o jejich naprosto bezpečném užívání v průběhu gravidity.

Porodnická sledování

Prenatální péče probíhá v současné době u naprosté většiny pacientek ambulantně. Porodnická sledování jsou však u diabetiček častější než u zdravé populace. Kontroly probíhají ve dvou týdenních intervalech do 28. týdne a pak každý týden až do porodu.

Velký význam mají časté ultrazvuková vyšetření.

V prvním trimestru mohou včas odhalit kongenitální malformaci. První ultrazvukové vyšetření zaměřeno na odhalené VVV by mělo proběhnout již mezi 10. – 12. týdnem gravidity. Lze odhalit pouze velké kongenitální malformace jako například anencefalie. Dále by se mělo co nejpřesněji určit gestační stáří plodu. Objevíme-li ultrazvukové nálezy, kdy se opoždíuje růst plodu za gestačním stářím, může to být signálem zvýšeného rizika spontánního potratu. S tím úzce souvisí metabolická kompenzace matek – diabetiček na počátku gravidity. Je známo, že s horší metabolickou kompenzací v době gestace roste i riziko spontánních potratů. A při dobré metabolickém stavu pacientky je riziko stejné jako u zdravé populace žen. Frekvence kontrol v prvním trimestru se doporučuje individuálně v závislosti na konkrétní pacientce. Obvykle je ve dvou týdenních intervalech. Minimálně však jednou za měsíc.

Ve druhém trimestru se provádí screeningové vyšetření na vrozené vývojové vady v 16. – 17. týdnu. Vyšetřuje se alfa-fetoprotein (AFP) v kombinaci s lidským choriogonadotropinem (hCG) a nekonjugovaným estriolem. Hladiny AFP bývají u diabetiček sniženy, proto jsou normy pro diabetické těhotenství upraveny. Lze takhle odhalit 80 – 90 % poruch uzávěru neurální trubice a asi 60 % postižení Downovým syndromem. Při podezření na vadu je nutné provést ultrazvukové vyšetření a amniocentézu. Dále by se mělo s velkou důsledností provést ultrazvukové vyšetření ve 20. týdnu gravidity. V tomto období již můžeme rozpoznat další i drobnější kongenitální malformace, jako jsou vrozené vady srdce, ledvin, gastrointestinálního ústrojí, kostí atd'.

Ve druhém trimestru se mohou objevit tzv. malé komplikace, což je u diabetiček v důsledku jejich chronického onemocnění častější. Pacientky trpí častěji infekcemi dolních cest močových, pyelonefritidou, vaginálními mykózami ale i pyrózou. Je potřeba mít na paměti, že ke konci druhého trimestru se mohou vzácně objevit i komplikace jinak typické až pro třetí trimestr. Jde o hypertenzi, preeklampsii, polyhydramnion, růstová retardace či naopak makrosomie plodu a intrauterinní úmrtí plodu. V průběhu druhého trimestru se kontroly doporučují ve dvou týdenních intervalech.

Ve třetím trimestru je sledování pacientek ještě častější. Od 30. – 34. by se měla pacientka kontrolovat každý týden. V tomto období se musí pečlivě sledovat růst plodu aby se před porodem včas odhalil kefalopelvický nepoměr, a tak se mohlo předejít komplikacím během porodu. Objeví-li se růstová akcelerace musí porodník určit riziko spontánního porodu pro matku i dítě a podle toho rozhodnout o způsobu vedení porodu, spontánní porod nebo plánovaný císařský řez. Problémem zůstává, že přes ultrazvuk nelze určit rizika ze stoprocentní jistotou. A tak se při rozhodnutí rodit přirozenou cestou a i přes veškerou starostlivost lékaře může stát, že bude nutné během porodu konvertovat k operativnímu porodu, o čemž je nutné pacientku předem informovat. Součástí ultrazvukového vyšetření je i pravidelné sledování průtoků krve pupečnickovými cévami (flowmetrie) a vyšetření biofyzikálního profilu plodu.

Před porodem kolem 37.týdne gravidity se pacientky obvykle hospitalizují pro zajištění důkladného sledování matky i plodu. U matek s diabetem jsou totiž zaznamenány častější případy náhlého intrauterinního úmrtí plodu ke konci gravidity. Proto se před porodem častěji natáčejí kardiografické záznamy srdeční akce plodu a to i několikrát denně.

Porod

V dnešní době je snahou dovést těhotenství co nejbližší k plánovanému termínu porodu, přibližně mezi 38. – 39. týdnem gravidity. Taktéž je snaha vést maximum porodů spontánně, přesto je u pacientek diabetiček větší procento císařských řezů než ve zdravé populaci. Ještě častější jsou porody indukované, to znamená plánované na určitou dobu. K indukci přistupujeme je-li pacientka dobře kompenzována, je-li příznivý porodnický nález a kardiografické vyšetření plodu je normální.

Při porodu se dle potřeby monitoruje kontinuálně anebo intermitentně srdeční činnost plodu a provádějí se kontroly glykemií a mineralogram. Není-li nutná kontinuální monitorace, kontroly provádíme v 1 – 2 hodinových intervalech.

Spontánní i operační porod se zajišťuje kontinuálním podáváním infuze 10 % glukózy a inzulínu rychlostí 1 – 2j.inzulínu za hodinu. Je snaha o udržení glykémie v mezích normy kolem 6,0 mmol/l. Ke snížení rizika poporodní infekce podáváme v průběhu porodu také antibiotika. Volíme buď 3 profylaktické dávky nebo vyžaduje-li to stav, pokračujeme v jejich podávání i po porodu. V případě operačního porodu musíme zahájit prevenci

tromboembolické nemoci. Obvykle se podává nízkomolekulární heparin (Fraxiparine, Clexane). V tromboprophylaxi se po porodu pokračuje ještě přibližně 5 dní nebo až do úplné mobilizace pacientky.

Ihned po porodu placenty potřeba inzulinu výrazně klesá. Je to v důsledku hormonálního spádu, kdy se porodem placenty zruší účinek antiinzulárně působících hormonů – humánního placentárního laktogenu a kortizolu. Po porodu asi 30 minut před prvním hlavním jídlem se infuze ukončí a podá se výrazně snížená dávka, která odpovídá buď třetině dávky na konci těhotenství, nebo dávce kterou pacientka měla na počátku gravidity.

V případě operačního ukončení gravidity se v infuzi glukózy s minimální dávkou inzulinu pokračuje ještě 24 hodin po operaci. Ve velmi nízké dávce inzulinu se pokračuje ještě pár dnů, protože v pooperačním období je navíc minimální i příjem potravy.

Indikací vedoucí k operačnímu ukončení porodu sekci existuje celá řada. Pro císařský řez se porodník rozhoduje při nálezů makrosomie plodu, při intrauterinní růstové retardaci plodu, preeklampsii, známkách hypoxie plodu, při známkách intraamniální infekce či zhoršení diabetické retinopatie.

Předčasný porod a tokolýza

Hrozí-li předčasný porod nasazujeme tokolytickou terapii. Současně se zahajuje terapie k indukci zralosti plicní tkáně. Používají se beta-adrenergní agonisté, depotní kortikoidy, ambroxol či TRH k indukci zralosti plicní tkáně plodu. Při této terapii se musí zvýšit dávka inzulinu asi o jednu třetinu a to ještě před zahájením podávání kortikoidů či tokolýzy. Taktéž se vyžadují častější kontroly glykemií. Z tokolytik upřednostňujeme antagonisty Oxytocinu (Atosiban, Tractocile), které nemají diabetogenní efekt jako beta – sympatomimetika.

Je-li nutné porod ukončit dříve, je třeba vyšetřit zralost plic plodu, aby se zabránilo RDS po porodu dítěte. Toto vyšetření se provádí z plodové vody určením sfyngomyelinového poměru (LS), který by měl být větší jako 2,0. Dále nám o dostatečné zralosti plicní tkáně vypovídá přítomnost fosfatidylglycerolu v plodové vodě.

Šestinedělí

Šestinedělí je charakterizováno malou spotřebou inzulínu. Spotřeba inzulínu se podobá hodnotám na počátku těhotenství. Mohou se častěji vyskytovat epizody hypoglykémie. Nedoporučuje se ale další snižování inzulínu při hypoglykemiích, ale zvýšení energetického příjmu přibližně o 500 kcal/den. Kojení dětí diabetických matek je vřele doporučováno, i když je známo, že matky s diabetem většinou kojí kratší dobu než matky zdravé. Po ukončení kojení se u pacientek s diabetem 2. typu ukončuje inzulínoterapie a vracejí se ke své původní léčbě pouze dietou nebo také perorálními antidiabetiky.

Porodnické komplikace diabetického těhotenství

Hypertenze

Hypertenze se u diabetiček vyskytuje častěji než ve zdravé populaci. Může jít o chronickou hypertenzi jako primární onemocnění probíhající souběžně s onemocněním diabetes mellitus, nebo může být sekundární jako komplikace diabetu anebo může jít o těhotenstvím indukovanou hypertenzi.

Z léků se užívají ty, které jsou pro těhotenství bezpečné. Na prvním místě je metyldopa a dále kardioselektivní beta-blokátory. Pro akutní potřebu snížení krevního tlaku můžeme použít blokátory kalciového kanálu 2. generace. U závažných forem hypertenze se používá parenterálně podávaný dihydralazin a v poslední době i beta-blokátory.

Trpí-li pacientka hypertenzi již před graviditou a užívá inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) musí být nejlépe ještě před koncepcí převedena na bezpečná antihypertenziva, protože ACEI jsou v graviditě kontraindikovány. V případě vysazení ACEI až po zjištění gravidity má pacientka podstoupit genetické vyšetření a ultrazvukové kontroly v prvním trimestru.

Preeklampsie

Preeklampsie je závažnou mateřskou komplikací ohrožující matku i plod. Největší riziko postižení mají primipary a starší rodičky. Frekvence preeklampsie je dvakrát větší u pacientek s diabetem než u zdravé populace. Postihuje z nich přibližně 10 %. Pokud jsou však u pacientky přítomny cévní komplikace, riziko stoupá až na 30 %. Vyšší riziko vzniku preeklampsie mají také ženy, které se léčí s hypertenzí již před graviditou a také ženy s rozvinutou diabetickou nefropatií.

Preeklampsie se nejčastěji objevuje až ve třetím trimestru gravidity, ale u žen s hypertenzí anebo orgánovými komplikacemi diabetu se může objevit již na konci druhého trimestru.

U diabetiček s diabetickou nefropatií je někdy těžké rozhodnout jestli jde o preeklampsii nebo o zhoršení nefropatie jako důsledek těhotenství. U obou komplikací pozorujeme hypertenzi, proteinurii a edémy. Přidrželi-li se nálezy hyperurikémie, trombocytopenie, vzestup jaterních testů a známky diseminované intravaskulární koagulace (DIC) je téměř jisté, že jde o preeklampsii. Jedinou účinnou terapií je ukončení těhotenství porodem. U žen s nefropatií, kdy je diagnóza nejasná, přistupujeme k ukončení gravidity, když dochází k dalšímu zhoršování renálních funkcí anebo k medikamentózně nezvládnutelné hypertenzi. Při známkách disstresu plodu se ukončuje těhotenství okamžitě.

Polyhydramnion

U pacientek s diabetem se polyhydramnion vyskytuje přibližně o 25 % častěji než u zdravých těhotných. Vzniká v důsledku polyurie plodu při hyperglykémii plodu. Při nálezu polyurie je vždy nutné vyloučit možnost přítomnosti vrozené vývojové vady gastrointestinálního ústrojí.

Polyhydramnion vede k mateřskému diskomfortu. Dále může způsobit předčasný odtok plodové vody a teda i předčasný porod. Také se jeho přítomnost spojuje s vyšším rizikem náhlých intrauterinních úmrtí ve třetím trimestru.

Někdy se dají provést odlehčovací punkce. Problémem je rychlý návrat tekutiny a nutnost opakování punkcí, což sebou nese poměrně velké riziko intraamniální infekce. Proto se tento způsob nedoporučuje. Zkouší se použití nesteroidních antirevmatik, jako

indometacin, používaných pro snížení produkce fetální moči. Ani tato terapie není příliš rozšířena pro vyšší riziko předčasného uzavěru Botalovy dučejky plodu.

Syndrom náhlého intrauterinního úmrtí plodu.

U těhotných s diabetem se vyskytuje 4krát častěji než ve zdravé populaci. Etiologie není jasná. Předpokládá se negativní vplyv hyperglykémie, která je spojena se zvýšenou produkcí laktátu v placentě. To pak vede k zvýšeným nárokům plodu na kyslík a následně k hypoxii plodu. Riziko náhlého úmrtí plodu v děloze je vyšší u pacientek s horší metabolickou kompenzací diabetu, anebo u pacientek s orgánovými komplikacemi diabetu.

Před porodem je u pacientek s diabetem proto velmi důležitá hospitalizace pacientky s možností častého sledování kardiokografických záznamů plodu. Provádí se nonstress test, při kterém se monitoruje srdeční akce plodu a současně děložní činnost matky na kardiokografu. Dále se provádí zátěžový oxytocinový test. Podá se malé množství oxytocinu, který vyvolá slabou děložní činnost: Na kardiokografu sledujeme opět srdeční aktivitu plodu v závislosti na změně děložní aktivity. Dále se provádí flowmetrie, vyšetření průtoku pupečnickových cév. Je velmi důležitá především u pacientek s hypertenzí anebo s nefropatií, protože změny v průtoku mohou být časnou varovnou známkou ohrožení plodu. Časově nejnáročnější je stanovení biofyzikálního profilu plodu při ultrazvukovém vyšetření. Měří se počet pohybů plodu, svalový tonus, dýchací aktivita plodu a množství plodové vody za určitý čas.

Akutní metabolické komplikace diabetu v graviditě

Mezi akutní komplikace těhotných s diabetem mellitus 2. typu patří akutní epizoda hypoglykémie s různě silně vyjádřenou poruchou vědomí a taktéž hyperglykemické hyperosmolární koma. S ketoacidotickým hyperglykemickým kómatem se u pacientek s diabetem 2. typu nesetkáváme.

Hypoglykémie a hypoglykemická kóma

Hypoglykémie je stav, kdy glykémie poklesne pod 3,4 mmol/l. U pacientek s diabetem 2. typu je naštěstí poměrně vzácná. Její incidence je asi 0,2 %.

Závažná hypoglykémie se objevuje častěji v časném těhotenství (do 20.týdne gravidity), což je spojeno se snížením glukózy nalačno o 0,3 až 0,6 mmol/l jako reakce na zvýšený příjem glukózy fetoplacentární jednotkou. Normální odpovědi na hypoglykémii je vyplavení protiregulačních hormonů adrenalinu a glukagonu. Tak dojde k vyplavení glukózy ze zásob a zvýšení glukoneogeneze. U těhotných diabetiček k této protiregulační odpovědi dochází také ale až při významně nižších hladinách glukózy. Proto je pro těhotné diabetičky typické horší rozpoznání hypoglykémie.

Příčin vedoucích k rozvoji hypoglykémie u těhotných žen s diabetes mellitus 2. typu je celé spektrum. V prvním trimestru se zvyšuje senzitivita k inzulinu, dále se na hypoglykémii podílí abnormální odpověď kotreregulačních hormonů, dále nechutenství s poruchou příjmu potravy, ranní nevolnost a těhotenské zvracení, přítomnost mrtvého plodu v děloze. Další možnou příčinou je vegetativní neuropatie postihující gastrointestinální trakt a způsobující nekontrolovatelné zvracení a průjmy, často až s nutností ukončit těhotenství. A v neposlední řadě může jít o vysokou dávku inzulinu anebo nízký příjem potravy vzhledem k inzulinu.

Symptomatologie hypoglykémie může být velmi různorodá a v těhotenství navíc změněná a hůře rozpoznatelná. Může být vyjádřena známkami autonomní dysfunkce jako třes, pocení (z pocená chladná kůže, ale dobře hydratovaná), slabost, palpitace, úzkost. Dále se mohou objevit poruchy CNS diplopie, rozmazané vidění, abnormální chování, zmatenost, amnézie, a někdy i rychle nastupující bezvědomí (i v průběhu několika desítek sekund) a křeče. Noční hypoglykémie se může projevit jako noční poty, noční můry, ranní bolesti hlavy a netečnost.

Léčba hypoglykemií je velmi jednoduchá. Při lehké hypoglykémii se pacientce podá sladký nápoj či jídlo (2 – 4 kostky cukru). Při závažné hypoglykémii , která je definována jako stav, kdy pacientka potřebuje pomoc další osoby, podáváme intramuskulárně 1 mg glukagonu, který má mít každý diabetik u sebe. Nezapere-li můžeme ho podat opakovaně. V nemocnici se podává 40 ml 40 % glukózy. A pokud se z bezvědomí neprobírá, lze dávku znovu zopakovat. U pacientek, u kterých nastala hypoglykémie po derivátech sulfonylurey se podání glukagonu nedoporučuje. To se ale u těhotných diabetiček většinou nestává, protože během těhotenství jsou převedeny na inzulin.

Když byla hypoglykémie rychle diagnostikována a okamžitě adekvátně залéčena, je prognóza dobrá. Opakované hypoglykémie anebo hypoglykémie prolongovaná je však nebezpečná pro matku i pro plod. U matky může vést k ireverzibilnímu poškození mozgu a předčasné demenci. Hypoglykémie pro plod sice není teratogenní jako se donedávna předpokládalo, ale může vést ke změnám v srdeční frekvenci plodu a redukci fetálních pohybů plodu. Prolongovaná hypoglykémie v pozdější fázi těhotenství může vést až k intrauterinní fetální smrti.

Hyperglykemické hyperosmolární neketoacidotické kóma

Představuje typickou akutní komplikaci diabetiček 2. typu. Vyskytuje se spíše ve vyšším věku, ale vyvolávajícím momentem mohou být i infekce, např. uroinfekce, ke kterým mají těhotné diabetičky zvýšenou náchylnost.

Při tomto kómatu dochází k hyperglykémii a tím i k osmotické diuréze, která vede k extrémní dehydrataci. Svědčí o tom vysoký hematokrit a vysoké hladiny natria v plazmě. K acidóze však nedochází díky alespoň reziduální sekreci inzulínu, která je však postačující, aby zabránila acidóze. Je však nedostatečná, aby umožnila odsun glukózy z extracelulární tekutiny do buněk.

Klinický obraz je dán především extrémní dehydrataci. Symptomy se vyvíjejí pomalu, dny až týdny. V tomto období dominuje žízeň a polyurie. Postupně se rozvine některá z forem kvalitativní poruchy vědomí (somnolence, sopor, kóma) a známky dehydratace. Je významně snížen turgor kůže a očních bulbů. Sliznice v dutině ústní a jazyk jsou suché. V důsledku hypovolémie je přítomna arteriální hypotenze a tachykardie. Centrální žilní tlak je negativní. Jako důsledek hypovolémie je přítomna i hypoperfúze ledvin. Mohou se objevit i křeče.

Z laboratorních nálezů dominuje hyperglykémie, která často dosahuje hodnoty až nad 55 mmol/l, hodnoty natria se pohybují přes 165 mmol/l a osmolalita je také výrazně zvýšena. Časté jsou také projevy akutního selhání ledvin se vzestupem koncentrací kreatininu a urey. Může být přítomný určitý stupeň metabolické acidózy na kterém se nepodílí zvýšená hladina ketolátek jako u hyperglykemického ketoacidotického kómatu u diabetiků 1. typu, ale retence kyselin při selhávání ledvin. Dále se z důvodu tkáňové hypoxie při hypoperfuzi ve zvýšené míře tvoří laktát.

Terapie hyperglykemického neketoacidotického kómatu spočívá především v okamžité a intenzivní rehydrataci a v substituci inzulinem.

Rychlost rehydratace korigujeme podle aktuálních hodnot centrálního žilního tlaku. Je důležité, aby neprobíhala ani příliš pomaly, protože hrozí vznik cirkulačního šoku, ale ani příliš rychle, protože by se mohl rozvinout edém mozgu.

Při natrémii do 155mmol/l se jako rehydratačný roztok používá fyziologický roztok, při natrémii 155 – 165 mmol/l poloviční fyziologický roztok a pokud je natrémie vyšší než 165 mmol/l podáváme 5 % glukózu. Množstvo podávaných tekutin je velké, kolem 6 – 10 l/den. Když poklesne glykémie pod 15 mmol/l pokračujeme s podáváním 5 % glukózy. Terapii inzulinem zahajujeme podáním bolusové dávky 12 – 20 j. i.v. a poté podáváme 8 -12j. kontinuálně v infúzi. Teprve když poklesne glykémie pod 15 mmol/l přejdeme na subkutánní inzulín. Taktéž je nezbytné zaléčit hypokalémii která tento stav obvykle doprovází.

Jako další terapie se doporučuje prevence tromboembolické nemoci. Podává se preventivně heparin či fraxiparin. Některé pracoviště doporučují také malé dávky Tensaminu pro zlepšení perfuze ledvin.

<i>Rozdíly mezi jednotlivými typy kómatu</i>			
	<i>Hypoglykemické kóma</i>	<i>Hyperglykemické hyeosmolární neketoacidotické kóma</i>	<i>Hyperglykemické ketoacidotické kóma</i>
<i>Rychlost nástupu</i>	rychlá (min., sec.)	pomalá (dny, týdny)	pomalá (hod., dny)
<i>Turgor kůže</i>	normální	sníženy	sníženy
<i>Sliznice</i>	normální	suché	suché
<i>Kůže</i>	zpcená	suchá	suchá
<i>Tonus očních bulbů</i>	normální	sníženy	sníženy
<i>Glykémie</i>	snížena	extrémně vysoká	vysoká
<i>Osmolalita</i>	normální	extrémně zvýšená	zvýšená
<i>pH</i>	normální	normální	snížené
<i>Ketolátky v moči</i>	nepřítomny	nepřítomny	přítomny
<i>Dýchání</i>	normální	v případě šoku mělké	Kussmaulovo
<i>Porucha vědomí</i>	kóma	často kóma	většinou sopor, vzácně kóma

Diabetes mellitus 2. typu s komplikacemi

Do této skupiny řadíme těhotné ženy s pregestačním typem diabetu 2. typu u kterých se již rozvinula některá forma diabetické komplikace. Může jít o diabetickou retinopatii, nefropatii, polyneuropatii či makrovaskulárne komplikace.

Diabetická nefropatie

Diabetická nefropatie je komplikací postihující hlavně pacientky s diabetem mellitus 1. typu. Může se ale vyvinout i u žen s diabetem 2. typu.

Hyperglykémie představuje hlavní faktor podílející se na rozvoji onemocnění. Indukuje ukládání depozit do glomerulární membrány a mezangia, zvyšuje expresi kolagenu 4, lamininu, fibronektinu a jejich nonenzymatickou glykosylaci. Na rozvoji onemocnění se uplatňuje taktéž zvýšená glomerulární filtrace, která je pro těhotenství běžným jevem, ale u pacientek s diabetem nasedá na preexistující glomerulární poruchu. Za další rizikové faktory podporující vznik onemocnění se považují hypertenze, zvýšení hladiny LDL cholesterolu a kouření

Symptomatologie zahrnuje především perzistentní proteinurii, hypertenzi a pokles glomerulární filtrace. V konečné fázi může dojít k renálnímu selhávání s urémií.

Rozlišujeme 3 klinické stadia nemoci :

1. **Počínající diabetická nefropatie** - je to ještě klinicky symptomatické stadium. Mikroalbuminurie dosahuje hodnot 30 – 300 mg/ den a glomerulární filtrace je ještě normální.
2. **Klinicky manifestní diabetická nefropatie** – makroproteinurie je vyšší než 0,3 g za den, je již přítomné mírné snížení glomerulární filtrace a objevuje se sekundární hypertenze.
3. **Fáze renálního selhávání** – je charakterizována snížením glomerulární filtrace pod 10 ml/min a zvýšením plazmatické hladiny kreatininu a urey.

Diabetická nefropatie silně ovlivňuje výsledek těhotenství . Lze říci, že úspěšný průběh těhotenství lze očekávat u pacientek, u kterých hodnoty kreatininu jsou v době před koncepcí nižší než 175 $\mu\text{mol/l}$ a diastolický tlak menší než 90 mmHg. Pokud jsou však hodnoty kreatininu v době koncepce vyšší než 250 $\mu\text{mol/l}$, méně než polovina gravidit končí porodem zdravého dítěte.

Mezi nejčastější komplikace u pacientek s diabetem 2. typu a s nefropatií patří předčasný porod před 37. týdnem gravidity, disstres plodu, intrauterinní růstová retardace plodu a taktéž je výrazně zvýšené riziko perinatální mortality dětí oproti dětem zdravých matek.

U žen s diagnostikovanou diabetickou proteinurií již prekoncepčně může vlivem těhotenství dojít k jejímu zhoršení. To se však stane většinou jen u pacientek s nefropatií již značně pokročilou. U pacientek, které nemají známky diabetické nefropatie anebo u těch, u kterých se objevili známky počínající diabetické nefropatie (mikroalbuminurie) až v průběhu gravidity se sice mohou objevit známky zhoršení diabetické nefropatie, avšak jde o stav plně reverzibilní a po porodu známky zhoršení nefropatie vymizí. Přesto je však nevyhnutné pravidelně sledovat proteinurii u všech pacientek s diabetem. V souvislosti s diabetickou nefropatií je potřebné vědět, že v posledních letech se u pacientek s počínající nefropatií v léčbě používají malé dávky - nefroprotektivní dávky ACE inhibitorů. ACE inhibitory se také s oblibou používají na léčbu hypertenze. Před plánovanou graviditou nebo okamžitě po zjištění gravidity je potřebné ACE inhibitory vysadit. Patří totiž mezi teratogenně působící léky a při jejich používání v době organogeneze vedou k malformacím plodu. Jsou však kontraindikovány i v pozdější fázi těhotenství, protože mohou vést k závažnému poškození ledvin plodu se známkami ireverzibilního renálního selhání po porodu. Předpokládá se, že nefroprotektivní účinek ACE inhibitorů po jejich vysazení ještě trvá nějakou dobu a počas gravidity je není potřeba nahrazovat jiným lékem.

Léčba nefropatie v rámci diabetického těhotenství teda spočívá v časně diagnóze, důsledné kontrole diabetu, kontrole krevního tlaku a léčbě hypertenze a léčbě preeklampsie.

Diabetická retinopatie

Diabetická retinopatie je další z chronických komplikací diabetu. Prevalence retinopatie u diabetiků 1. typu je přibližně 40 % a u diabetiků 2. typu asi 20 %.

Patogeneze onemocnění je multifaktoriální. Uplatňuje se zde hyperglykémie, dále růstový hormon (GH) a insulin like růstový faktor-1 (ILG-1). V průběhu gravidity se na patogenezi onemocnění podepisuje také placenta a hormonální působky které produkuje. Uplatňuje se zde především placentární laktogen, který má podobný účinek na retinální tkáň jako růstový hormon. Placenta produkuje také další působky - angiogenní růstové faktory, které vedou k cévní proliferaci. Na proliferaci onemocnění se podílí také hypertenze, která provází přibližně 20 % diabetických těhotenství. Výsledkem cévních změn je retinální

ischémie a hypoxie. Tvoří se arteriovenózní shunty, nazývané intraretinální mikrovaskulární abnormality (IRMA). Hypoxická retinální tkáň stimuluje tvorbu neovaskularizací. Endotel novotvořených cév je méněcenný a dochází k prosakování. Posledním faktorem, který může zhoršit diabetickou retinopatii akutním nikoliv dlouhodobým působením , je zvýšení intraabdominálního tlaku, ale i tlaku nitrolebního a intraočního ve 2.době porodní při expulzi plodu.

U diabetické retinopatie se rozlišují dvě stadia onemocnění :

1. Neproliferativní retinopatie – charakteristickým nálezem jsou mikroaneurysmata, lipoproteinové exsudáty, makulární edém, intraretinální mikrovaskulární abnormality, venózní abnormality a exsudáty a hemoragie v perimakulární oblasti.
2. Proliferativní retinopatie - základním projevem pokročilé formy diabetické retinopatie je tvorba neovaskularizací. Dále jsou přítomny fibrózní exsudáty, hemoragie do sklivce a amoce sítnice.

Těhotenství představuje rizikový faktor zhoršení onemocnění jen u pacientek s pokročilou formou neproliferativní retinopatie. U nich se až v 50 – 60 % zhorší nález a u 30 % z nich progreduje neproliferativní stadium do proliferativního. U žen bez retinopatie anebo jen s minimálním nálezem na očním pozadí je riziko zhoršení kolem 10 – 15 %. Po porodu u nich většinou dochází k regresi částí změn a ke zlepšení nálezu.

Potřeba vyšetření pacientky oftalmologem v průběhu gravidity je individuální a závisí na její stavu před graviditou, na metabolické kompenzaci diabetu a na aktuálním očním nálezem.

V předchozích letech představovala proliferativní forma diabetické retinopatie absolutní kontraindikaci těhotenství. Dnes se již tento názor nezastává. Lze totiž retinopatii kdykoliv ošetřit laserovou koagulací a tak zabránit dalšímu zhoršování nemoci. Laserová koagulace je výkon zcela bezpečný pro matku i plod a lze ho vykonat kdykoliv i v průběhu těhotenství a jen ambulantně. Absolutní kontraindikací gravidity je neošetřená forma proliferativní retinopatie.

Diabetická neuropatie

Diabetická neuropatie postihuje jak diabetiky 1. tak i 2. typu.

Periferní neuropatie nebývá v těhotenství problém, nedochází k jejímu zhoršení. Pouze je v době gravidity potřeba volit léky které jsou bezpečné pro matku i plod.

Vegetativní neuropatie především s postižením gastrointestinálního traktu však může představovat relativní kontraindikací gravidity. Může se totiž rozvinout gastropatie projevující se rekurentním zvracením a chronickými průjmy. Ta může vést až k metabolickému rozvratu pacientky a k malnutrici s nutností parenterální výživy. U plodu může v prvních týdnech gravidity vést k potratu, v dalším období k rozvoji intrauterinní růstové retardaci či předčasnému porodu.

Diabetická makroangiopatie

Diabetická makroangiopatie je typickou komplikací pacientů s diabetem 2. typu. Diabetes výrazně zvyšuje riziko akutního infarktu myokardu, mozkových cévních komplikací a ischemické choroby dolních končetin.

Jako makroangiopatie se označuje postižení velkých cév aterosklerózou. Aterosklerotický proces je diabetem i porušenou glukózovou tolerancí výrazně akcelerován. U diabetiků 2. typu se na rozvoji a rychlé progresi aterosklerózy podílí řada faktorů. Jde především o hyperinzulinémii a inzulinovou rezistenci, dále hypercholesterolémii, hypertriacylglycerolémii, hypertenzi, obezitu, vyšší hladiny kyseliny močové a chronickou hyperglykémii. Všechny výše uvedené symptomy jsou součástí tzv. metabolického syndromu X neboli Raevanova syndromu.

Prevencí aterosklerózy je normalizace hladin cholesterolu, triacylglycerolů, kyseliny močové a normalizace krevního tlaku. U diabetiků je hypertenze spojována s hyperinzulinémií. Inzulin zvyšuje reabsorpci sodíku v proximálních tubulech ledvin a tedy i reabsorpci vody. Takto je hypertenze u diabetiků 2. typu spojená s hyperinzulinémií a inzulinovou rezistencí. Velmi důležité je také udržování normoglykémie. Je prokázáno, že i mírně zvýšená glykémie (porušená lačná glykémie), přestože nedosahuje hodnot, podle kterých je možné diagnostikovat diabetes, výrazně zvyšuje riziko vaskulárního postižení.

Postižení velkých cév by mělo představovat absolutní kontraindikaci těhotenství. Riziko pro plod i matku je příliš vysoké. Mateřská mortalita je extrémně vysoká a i mrtvorozenost a předčasné porody vysoce přesahují čísla ve zdravé populaci.

Riziko pro matku spočívá především v možnosti rozvoje infarktu myokardu v průběhu gravidity či při porodu, vývoj srdečního selhání a plicního edému.

Z těchto důvodů se doporučuje přerušit těhotenství v prvním trimestru. Pokračuje-li těhotenství dál, doporučuje se ho ukončit předčasně, podle stavu matky.

Použitá literatura :

1. M. Anděl et al, Diabetes mellitus a další poruchy metabolismu, Galén 2001
2. Z. Hájek a kol, Rizikové a patologické těhotenství, Grada 2004
3. A. Zwinger et al, Porodnictví, Galén 2004
4. J. Perušičová, Trendy soudobé diabetologie, svazek 2, Galén 1998
5. V. Bartoš, T. Pelikánová a kol, Praktická diabetologie, Maxdorf 2000
6. P.Klener et al, Vnitřní lékařství, Galén 2001
7. Čechurová D, Lacinová S, Rušavý Z. Analoga inzulinu a gravidita. Diabetologie, metabolismus, endokrinologie, výživa 2008,1:14–17.
8. Macintosh MCM, Fleming KM, Bailey JA, Doyle P, Moder J, Amolet D, Golightly S, Miller A. Perinatal mortality and congenital anomalies in babies of women with type 1 or 2 diabetes in England, Wales, and Northern Ireland: population based study. BMJ 2006,333,177-.<http://bmj.com/cgi/kontent/full/333/7560/177>.