Fertilita žen s diabetem se od *zdravé populace* neliší...

59_diabetes_tehotenstviM.indd 1 11/7/08 4:02:48 PM

Text **MUDr. Kateřina Andělová**
ÚPMD Praha – Podolí

Diabetes a těhotenství

Vývoj posledních dvaceti let minulého století a prvního desetiletí 21. století přináší těhotným pacientkám s různými typy diabetu výrazně lepší vyhlídky na nekomplikovaný průběh těhotenství a narození zdravých dětí.

Příznivá perspektiva pacientek s diabetem v graviditě souvisí jednak se zavedením nových technologií, jako jsou široká dostupnost selfmonitoringu, možnost kontinuálního měření hladin glukózy, stále častější používání inzulinových pump nebo velice sofistikované aplikátory inzulinu pro intenzifikovanou konvenční léčbu několika denními dávkami, jednak se zlepšením kvality inzulinů, které spočívá v prakticky výhradním využívání lidských inzulinů v posledních letech. V neposlední řadě jim pomáhají inzulinová analoga, která mají velmi výhodné vlastnosti pro léčbu diabetu a v graviditě se používají stále častěji.

Prohlubující se znalosti o patofyziologických, genetických a dalších aspektech různých typů diabetu a o jejich léčbě jsou dalšími faktory, které nepochybně přispívají k lepším výsledkům oboru tzv. těhotenské diabetologie.

Přesto ale zůstávají výsledky těhotných pacientek s diabetem horší, než jsou výsledky zdravé populace. Jde zejména o perinatální morbiditu dětí diabetických matek, na které se nejvíce podílejí vyšší počty vrozených vývojových vad, a dále pak různé stupně neurologických a psychomotorických poruch, jichž je u dětí diabetických matek prokazatelně více než ve zdravé populaci. Bohužel i komplikace nejzávažnější – nitroděložní umrtí plodu v posledních týdnech gravidity – je častější u těhotných diabetiček.

v posledních letech se zvyšují počty těhotných žen prakticky u všech typů diabetu. Nejznatelnější je to u diabetu 2. typu, jehož výskyt obecně v populaci roste. Zvyšují se i počty pacientek s gestačním diabetem.

Vzhledem k rizikům pro vývoj plodu je velice důležité, aby těhotenství diabetiček byla plánována. Snahou je také co nejdříve a nejpřesněji diagnostikovat gestační diabetes u žen s rizikem vzniku těhotenské cukrovky.

Pregestační diabetes

Těhotné mohou být ženy se všemi typy diabetu. Jejich fertilita je srovnatelná se zdravou populací. Výjimku tvoří ženy s diabetem 1. typu se závažnými orgánovými komplikacemi – zejména těžkou neuropatií s pokročilou renální insuficiencí. Další výjimkou jsou ženy s diabetem 2. typu nebo poruchou glukózové tolerance a současným syndromem polycystických ovarií, kde je schopnost otěhotnět snížena.

Zlepšení výsledků těhotenství u žen s diabetem nepochybně souvisí také s možnostmi antikoncepce pro diabetičky. Moderní hormonální preparáty jsou již běžně určeny i pro ženy s diabetem, což umožňuje plánování těhotenství na dobu, kdy je diabetes dobře kompenzován a perspektiva pro graviditu příznivá.

Kvůli rizikům musejí diabetičky *těhotenství plánovat*

Vyspělé země stále zlepšují perinatologické výsledky diabetických gravidit, ale přes všechnu snahu se nedaří vyrovnat se v počtu komplikací zdravé populaci. Otázkou zůstává, zda je vůbec možné posunout perinatologická data u diabetických gravidit na úroveň výsledků gravidit zdravých žen.

V těhotenství se lze setkat se všemi typy diabetu, celkem je některým typem diabetu komplikováno přibližně 6 % všech těhotenství. Většinu, tj. asi 4 procenta, tvoří gestační diabetes, dále asi 1 % tvoří stále rostoucí počet pacientek s diabetem 2. typu a další 1 % také mírně se zvyšující počet žen s diabetem 1. typu.

Výše uvedená čísla platí pouze přibližně, rozdíly mezi různými etniky a také geografické rozdíly ve výskytu diabetu ve světě mohou činit i několik procent. Podstatné však je, že

Hlavní rizika pro vývoj plodu diabetičky

Jde především o špatnou kompenzaci diabetu v době koncepce a poté po celou dobu gravidity. V prvních osmi týdnech gravidity představuje špatná kompenzace diabetu riziko vzniku kongenitální malformace. Platí, že čím je glykémie vyšší a čím déle trvá, tím je riziko vrozené vývojové vady vyšší. Podobně je to s přítomností ketolátek při špatné kompenzaci diabetu matky v prvních týdnech gravidity. Z literatury je známo, že výše hladin glykovaného hemoglobinu v době koncepce a v prvních týdnech gravidity je přímo úměrná riziku vzniku malformace. Plánování těhotenství má proto pro ženy s diabetem známým již před těhotenstvím nesmírný význam a dobrá metabolická kompenzace je zcela zásadní pro snížení rizika pro plod.

Foto: Alias

59_diabetes_tehotenstviM.indd 2 11/7/08 4:02:50 PM

V dalších týdnech a měsících těhotenství (v průběhu druhého a třetího trimestru) je při špatné kompenzaci diabetu plod ohrožen vznikem neurologického postižení, které se může projevit až v období po porodu. V posledním trimestru mají vysoké glykémie u matky vliv na akceleraci růstu plodu a vznik diabetické fetopatie, což je soubor příznaků rozeznávaných u dětí diabetických matek. Míra vyjádření diabetické fetopatie je velice různá a někdy ne zcela jasně závisí na dobré či horší kompenzaci diabetu.

Do syndromu diabetické fetopatie je řazena vysoká porodní hmotnost, orgánová makrosomie, dále hypoglykémie v prvních hodinách po narození, hyperbilirubinemie, polycytemie, sklon k hypokalcemii a křečím a dechové obtíže dětí narozených na hranici zralosti (před 37. týdnem gravidity). Nejzávažnější důsledky může mít orgánová makrosomie novorozence, zejména makrosomie srdce, jež může vést ke vzniku závažných arytmií novorozence po porodu.

U žen s rozvinutými orgánovými komplikacemi diabetu (nefropatie, méně často i závažná retinopatie) je často třeba ukončovat těhotenství předčasně. Nezralost novorozence přitom představuje řadu rizik nejen pro období těsně po porodu, ale i do dalšího života. Vedle dlouhodobých následků nezralosti při porodu je u dětí diabetických matek vyšší riziko vzniku obezity v dětství i dospělosti a také vyšší riziko vzniku diabetu a hypertenze v pozdějším životě.

porod nezralého plodu. U žen s diabetem 1. typu se závažnějšími stupni nefropatie může těhotenství zhoršit renální funkce a i přes zlepšení v období po porodu u nich může dojít v dalších letech k rychlejšímu rozvoji závažné renální insuficience.

Diabetická retinopatie se může v graviditě mírně zhoršit, po porodu se nálezy na očním pozadí opět zlepšují. U závažnějších preproliferativních a proliferativních očních nálezů lze kdykoli v průběhu těhotenství ošetřit oční pozadí laserovou fotokoagulací.

Nelze dále nezmínit akutní komplikace diabetu, jako jsou závažné hypoglykémie či hyperglykémie s možným rozvojem ketózy a ketoacidózy. Hypoglykémie jsou větším rizikem pro matku, vývoj plodu jimi není příliš ohrožen. Naopak hyperglykémie a ketóza či ketoacidóza představují pro plod vysoké riziko možného postižení, zejména tam, kde je prolongované jejich trvání.

Tromboembolické komplikace či komplikace infekční nejsou u diabetiček častější než u zdravých těhotných žen.

Nutnost včasné diagnózy

Diabetes 1. typu je nepochybně rizikem pro graviditu, ale jeho znalost před graviditou umožňuje plánování těhotenství na dobu optimální kompenzace. Počet pacientek, které otěhotní neplánovaně a prenatální péči zahájí poměrně pozdě, je ale stále poměrně vysoký.

Gravidní *ženy s diabetem* ohrožuje hlavně hypertenze

Rizika pro těhotnou ženu – diabetičku

Nejčastějším rizikem pro matky je vývoj hypertenze v průběhu gravidity nebo zhoršení hypertenze již léčené před graviditou a vývoj hypertenze do preeklampsie, která je u všech typů diabetu častější než ve zdravé populaci těhotných. V případě preeklampsie je nutno graviditu ukončit vzhledem k možnému ohrožení plodu a nebezpečí dalšího orgánového postižení matky, zejména ohrožení funkce ledvin. Preeklampsií jsou pochopitelně více ohroženy ženy s diabetem 1. typu a s preexistující diabetickou neuropatií. Čím je stupeň nefropatie závažnější, tím je riziko hypertenze a preeklampsie vyšší.

Diabetičky léčené pro hypertenzi před těhotenstvím ACE inhibitory nebo antagonisty AT musejí před těhotenstvím nebo ihned po zjištění gravidity nefroprotektivní či antihypertenzivní léčbu ukončit a začít užívat léky v graviditě bezpečné.

Nefropatie má vedle vývoje hypertenze a preeklampsie ještě další riziko. Je jím růstová retardace plodu, která je známkou chronické hypoxie při porušené funkci placenty a zhoršení průtokových parametrů v pupečníkových cévách. Při nálezu růstové retardace plodu je třeba graviditu ukončit se všemi riziky pro

I přes tato úskalí jsou perinatologické výsledky pacientek s diabetem 1. typu stále zlepšovány. Poněkud odlišná situace je u diabetu 2. typu, kde je diagnóza často stanovena až v průběhu gravidity a přítomnost onemocnění na počátku těhotenství vede k vyššímu riziku pro plod. V posledních letech – s rostoucím počtem pacientek s diabetem 2. typu – jsou výsledky perinatologických auditů u žen s diabetem 2. typu dokonce horší než u žen s diabetem 1. typu.

Pokud je onemocnění diabetem 2. typu známo již před těhotenstvím a pacientky jsou léčeny dietou nebo perorálními antidiabetiky, je léčba na počátku gravidity změněna na inzulin. Jen malé procento žen je možno ponechat v první polovině těhotenství pouze s dietním režimem za pečlivého monitorování kompenzace diabetu. I u těchto pacientek je v druhé polovině těhotenství zahájena léčba inzulinem.

Předcházet pozdní diagnóze diabetu 2. typu je možné pouze sledováním rizikových skupin žen již před těhotenstvím a snahou o zjištění možné poruchy co nejdříve. Takové preventivní opatření patří nejspíše do kompetence praktických lékařů nebo gynekologů, u nichž jsou pacientky v dlouhodobé péči.

59_diabetes_tehotenstviM.indd 3 11/7/08 4:02:50 PM

Počty diabetu *všech typů* v graviditě stále mírně rostou

Inzulin a inzulinová analoga

Léčba diabetu inzulinem podobně jako další péče o diabetes doznala v posedních letech řady změn. V těhotenství je již možno použít vedle lidských inzulinů i inzulinová analoga – krátkodobá inzulinová analoga jsou již oficiálně schválena pro použití v graviditě. Dlouhodobě působící analoga inzulinu nemají ještě jasné schválení pro použití v graviditě, informace o jejich užití v graviditě s dobrým efektem se přesto objevují čím dál častěji.

Léčba inzulinovými pumpami v těhotenství je již zcela běžnou praxí. Potřeba inzulinu roste ve druhé polovině gravidity kvůli rostoucí inzulinové rezistenci, která trvá prakticky až do porodu.

Gestační diabetes

Gestační diabetes je druhou nejčastější endokrinologickou komplikací v těhotenství po onemocnění štítné žlázy. Průměrně 4 % gravidit jsou komplikována těhotenským diabetem. Počty gestačního diabetu v posledních letech stoupají, křivka zvýšení je velice podobná rostoucím počtům diabetu 2. typu v populaci. Rizikovými faktory pro vznik gestačního diabetu jsou obezita, rodinný výskyt diabetu, některá z mnoha komplikací v porodnické historii ženy (porod mrtvého plodu, hypertenze, preeklampsie, gestační diabetes v minulých graviditách a další), dále přítomnost onemocnění provázených poruchami glukózové tolerance či používání léků zhoršujících toleranci glukózy.

Je důležité stanovit diagnózu gestačního diabetu co nejdříve a nejpřesněji. U žen s kombinací rizik je doporučeno vyšetření již v prvním trimestru gravidity, u žen s menším rizikem je optimální doba pro stanovení diagnózy gestačního diabetu v době mezi 24. a 28. týdnem gravidity. Tyto týdny jsou považovány za období maximální produkce antiinzulárních látek placentou, manifestace poruchy je tedy nejpravděpodobnější.

Diagnóza je stanovena na základě standardního glukózového orálního testu (OGTT). V hodnocení výsledku testu není dosud jednoznačný konsenzus, v České republice platí obecná diagnostická kritéria pro diabetes (v OGTT glykémie nalačno a 2 hodiny po zátěži). Většina diabetologických pracovišť i ambulantních diabetologů dává však přednost přísnějším kritériím pro diagnózu gestačního diabetu a v hodnocení OGTT používají i hodnotu glykémie v první hodině po zátěži. Přísnější kritéria pro těhotné pacientky mají své opodstatnění ve významu nitroděložního prostředí pro příznivý vývoj plodu a snaze odhalit i méně závažné poruchy glukózové tolerance, které – pokud nejsou poznány a léčeny – mohou představovat rizikové faktory řady onemocnění v budoucím životě dítěte narozeného matce s nerozpoznaným gestačním diabetem. Diagnózu gestačního diabetu lze však stanovovat kdykoli v graviditě, pokud se objeví skutečnosti, které vedou k podezření na možnou poruchu.

Léčba gestačního diabetu

Zahajuje se prakticky vždy změnou režimu stravy a omezením sacharidů v dietě, přibližně 70–80 % pacientek dostačuje dieta k udržení normoglykemie a k dobré kontrole poruchy. U zbývající části žen je nutno sáhnout k léčbě medikamentózní, a tou je nadále nejčastěji inzulin. Podobně jako u diabetu 1. a 2. typu lze použít všechny typy inzulinů (lidské inzuliny, inzulinová analoga). Režimy léčby jsou velice volné a inzulin je podáván od jedné denní dávky až k intenzifikovanému režimu. Celkem s výhodou je možné používat i premixované preparáty. Dávky inzulinu jsou často poměrně vysoké, není však třeba se obávat hypoglykemií, u gestačního diabetu léčeného inzulinem jsou výjimkou.

Inzulin je podáván do porodu, po porodu není třeba v léčbě inzulinem pokračovat. Pokud je nutno po porodu dále inzulin podávat, vždy je třeba pomýšlet na možnost jiného typu diabetu, než je prostá gestační porucha. Pak je třeba pacientku dále vyšetřit a diagnózu poruchy upřesnit. Obecně platí pravidlo, že diagnózu gestačního diabetu je možno přesně stanovit až po vyšetření, které následuje cca 3 měsíce po porodu. Provádí se opět standardní OGTT. V naprosté většině případů je OGTT po porodu již v normě, ale ani to neznamená, že by pacientka neměla být již dále kontrolována. V průběhu příštích 20 let onemocní diabetem – nejčastěji 2. typu – přibližně 40 % žen, které měly v některé ze svých gravidit těhotenskou cukrovku.

V léčbě gestačního diabetu se v několika posledních letech objevila i možnost podávání perorálních antidiabetik. Do nedávné doby se jednalo pouze o antidiabetika ze skupiny sulfonylureových preparátů – jmenovitě o glybenclamid. Teprve v posledních přibližně dvou letech narůstají zkušenosti i s použitím dalších antidiabetik, jedná se především o metformin ze skupiny biguanidů.

S oběma léky jsou zatím jen menší zkušenosti, ale dosavadní znalosti prokazují prakticky stejný efekt léčby jako u inzulinu. Zatím se neobjevily žádné komplikace, které by podávání perorálních antidiabetik v graviditě pro léčbu gestačního diabetu limitovaly. Upozorňuji však na jejich využívání pouze u gestačního diabetu, kde je léčba zahajována nejčastěji až ve druhé polovině gravidity a kde již není riziko poškození vývoje orgánů plodu jako v prvním trimestru.

Diabetu v graviditě přibývá

Počty diabetu všech typů v graviditě stále mírně rostou, přesto tvoří poměrně malou část problematiky rizikových gravidit na straně jedné a celého oboru diabetologie na straně druhé. Průběh diabetu v graviditě je pro další život dítěte i matky velmi významný a správnou diagnostikou, léčbou a následným sledováním matky i dítěte lze pozitivně ovlivnit nejen průběh gravidity, ale i další roky jejich životů. ■

59_diabetes_tehotenstviM.indd 4 11/7/08 4:02:50 PM