

Pregestační diabetes mellitus a gravidita

Jana Bělobrádková

Diabetologické centrum Interní gastroenterologické kliniky LF MU a FN Brno, pracoviště Bohunice

Souhrn

Těhotných žen s pregestačním diabetem v ČR přibývá. I pacientkám s DM 1. typu (DM1T), u kterých se onemocnění manifestovalo v dětském věku, umožnila současná léčba diabetu graviditu. Manifestace chronických komplikací diabetu u těchto pacientek zvyšuje riziko komplikací v průběhu gravidity. Vyrůstá počet pacientek s DM 2. typu (DM2T) a záchyt tohoto typu diabetu se posouvá do mladší věkové kategorie. Perinatální mortalita i morbidita dětí matek s pregestačním diabetem je vyšší než u ostatní populace a plánování gravidity je důležitou podmínkou jejich snížení.

Klíčová slova: diabetes mellitus – embryopatie – fetopatie – gravidita

Pregestional diabetes mellitus and pregnancy

Summary

There is a growing number of women with pregestational diabetes mellitus. Additionally, nowadays therapy of diabetes mellitus type I allows gravidity even in patients in whom diabetes manifested itself during their early childhood. Presence of chronic complications of diabetes increases risk of complications during pregnancy. There is increasing number of patients with DM type II and appearance of it shifts into younger age group. Perinatal mortality and morbidity of children of mothers with pregestational diabetes is higher than in comparison with common population and pregnancy planning is important measure to their decrease.

Key words: pregnancy – diabetes mellitus – embryopathy – fetopathy

Úvod

V ČR je dle údajů z ÚZIS (Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR) evidováno více než 800 000 diabetiků. Počet pacientů s DM 1. typu (diabetes mellitus 1. typu – DM1T) překročil 56 000, ale data ÚZIS již neuvádějí počet pacientek s DM1T a DM2T (diabetes mellitus 2. typu) v reprodukčním věku. Dle ÚZIS se zvýšil počet těhotných starších 30 let věku. Vyšší věk gravidních s sebou nese zvýšené riziko komplikací i nárůst obezity.

Těhotných žen s pregestačním diabetem v ČR přibývá. I pacientkám s DM1T, u kterých se onemocnění manifestovalo v dětském věku, umožnila současná léčba diabetu graviditu. Manifestace chronických komplikací diabetu u těchto pacientek zvyšuje v průběhu gravidity riziko komplikací. Vyrůstá počet pacientek s DM2T a záchyt tohoto typu diabetu se posouvá do mladší věkové kategorie.

Historie

Do objevení inzulinu v roce 1921 nebylo možné na zdárný průběh gravidity diabetičky pomýšlet. Perinatální mortalita dětí diabetiček se pohybovala kolem 60–70 %, vysoká byla i mateřská úmrtnost a její nejčastější příčinou byla diabetická ketoacidóza. Po objevení inzulinu klesla mateřská úmrtnost ze 45 % na 2 % [13].

Do konce 2. světové války byla problematice gravidity a diabetu věnována malá pozornost a perinatální mortalita se pohybovala kolem 30 %. V 60. letech minulého století byla hyperglykemie matky označena za příčinu diabetické fetopatie. Porod velkého plodu spojený s porodním poraněním, hypoglykemie novorozence, infekční komplikace a malformace plodu udržovaly perinatální mortalitu na hladině 20 %. O 10 let později začal být kladen důraz na zlepšení kompenzace diabetu, na self-monitoring, na sledování glykovaného hemoglobinu. Zlepšením kompenzace diabetu matky kleslo riziko úmrtí plodu v posledním trimestru a podařilo se posunout termín porodu směrem k 38. týdnu gravidity.

Od 80. let minulého století je snahou graviditu ženy s pregestačním diabetem naplánovat a snížit tak riziko embryopatie, perinatální mortalita klesla na 10 %. V současné době je perinatální morbidita diabetiček ve srovnání se zdravou populací stále vyšší [13] a největším problémem zůstává naplánovat graviditu do období optimální kompenzace v době početí a v době, kdy ještě nejsou rozvinuty chronické komplikace diabetu do závažnějších stadií.

Gravidita a diabetes mellitus 1. typu

Optimální kompenzace DM1T nejméně 3 měsíce před naplánovanou graviditou a nepřítomnost chronických

komplikací DM jsou předpokladem pro porod zdravého dítěte.

Cílem je zvolit takovou léčbu diabetu, která zajistí glykemie před jídly na hladině 4,5–5,5 mmol/l, po jídlech do 7,8 mmol/l a glykovaný hemoglobin (HbA_{1c}) 45–50 mmol/mol [6].

U všech pacientek s DM1T se nepodaří vždy docílit optimální kompenzace ve všech parametrech, snahou je proto se těmito hodnotám co nejvíce přiblížit. Gravidita se nedoporučuje při špatné kompenzaci DM1T. Při hodnotě $HbA_{1c} > 65$ mmol/mol vzrůstá 2násobně riziko vrozených vývojových vad dítěte a nejméně 3krát riziko perinatální mortality ve srovnání s výbornou kompenzací. Důrazně se gravidita nedoporučuje při $HbA_{1c} > 87$ mmol/mol [6].

Graviditu by pacientka s DM1T neměla odkládat. Pokud DM1T netrvá více než 10 let a pokud nedošlo ke vzniku pozdních komplikací diabetu, je i riziko komplikací v průběhu gravidity pro matku i plod sníženo.

Riziko dědičnosti pro dítě v případě DM1T matky je vyšší – asi 2 % (v nediabtické populaci asi 0,4 %). Před graviditou je vhodné provést genetické vyšetření.

Před plánovanou graviditou je nezbytné vyšetřit přítomnost pozdních komplikací diabetu – diabetické retinopatie, diabetické nefropatie a diabetické neuropatie.

Diabetická retinopatie

Gravidita představuje riziko pro vznik či progresi diabetické retinopatie (DR).

Vznik DR je podmíněn délkou trvání DM1T před graviditou a hladinou HbA_{1c} . Pokud diabetes trvá méně než 15 let, pak proliferativní forma DR je přítomna ve 13 % oproti ženám s délkou trvání diabetu nad 15 let – u nich je proliferativní DR zachycena v 39 % [8]. Riziko progresu očního nálezu v průběhu gravidity závisí na stupni DR před graviditou: oční nález bez patologie představuje riziko vzniku DR až 40 %, při nonproliferativní DR je riziko progresu až 50 % a při proliferativní DR je riziko progresu až 63 % [8,13]. Studie EURODIAB prokázala, že délka trvání diabetu a hladina HbA_{1c} představují riziko progresu DR.

Hemoreologické změny s hyperkinetickou cirkulací a s turbulentním prouděním krve, které jsou pro graviditu fyziologické, mohou vést k traumatům endotelu a ke zhoršení DR.

Oxidační stres, sorbitolová cesta, neenzymatická glykace a produkty AGE (advanced glycosylated end products – produkty pokročilé glykace) při hyperglykemii jsou považovány za příčinu vzniku diabetické retinopatie. Příčinou progresu DR jsou také endokrinní a růstové faktory.

Snaha o rychlé dosažení optimální kompenzace diabetu z období, kdy byl DM1T dlouhodobě špatně kompenzován a kdy došlo k poklesu počtu glukózových transportérů GLUT1, představuje riziko apoptózy buněk sítnice. Hypoxie sítnice při hypoglykemii je signálem pro neovaskularizaci.

Diabetická nefropatie

Diabetická nefropatie v počátečním stadiu albuminurie vyžaduje v průběhu gravidity kontrolu renálních funkcí

a udržení normotenze. Pokud dojde v průběhu gravidity ke zvýraznění albuminurie, pak se po porodu stav upravuje do výchozí polohy. Závažná forma diabetické nefropatie s hypertenzí však představuje riziko preeklampsie, eklampsie, předčasného porodu nezralého novorozence s nízkou porodní váhou a mentálním poškozením a zvyšuje perinatální mortalitu. Gravidita není doporučována při hladině kreatininu v séru > 175 μ mol/l, při poklesu glomerulární filtrace $< 0,7$ ml/s, proteinurii > 1 g/24 hod a při obtížně korigovatelné hypertenzi, která vyžaduje ještě před graviditou kombinaci léčiv [6].

Diabetická neuropatie

Diabetická vegetativní neuropatie ohrožuje graviditu hyperemesis gravidarum s rozvratem vnitřního prostředí, stav si může vyžádat ukončení těhotenství.

Makrovaskulární komplikace

Makrovaskulární komplikace představují závažné riziko gravidity a vyžadují vyjádření kardiologa.

Léčba

DM1T je v současné době léčen intenzifikovaným inzulínovým režimem nebo inzulínovou pumpou. V průběhu gravidity se potřebné dávky inzulínu mění, v době plánování gravidity je pro pacientku vybrán inzulínový režim, který tyto změny umožní. První trimestr v důsledku hormonálních změn zvyšuje riziko hypoglykemie. Závažná hypoglykemie s poruchou vědomí v období embryogeneze představuje riziko spontánního potratu a odumření plodu. Riziko této komplikace zvyšuje i délka trvání DM1T > 10 let s vymizením autonomních příznaků hypoglykemie [1].

Ve 2. a 3. trimestru potřeba inzulínu postupně narůstá v důsledku hormonů placenty, které zvyšují inzulínovou rezistenci, zvyšují jaterní glukoneogenezu a klesá ukládání glykogenu do jaterní tkáně. Toto období vyžaduje zvyšování dávek inzulínu a snahu o co nejprísnější kompenzaci diabetu matky jako prevenci diabetické fetopatie.

Porod

O způsobu porodu rozhoduje gynekolog porodník. Vliv na zvolený způsob porodu mají nejen parametry gynekologické, ale i stadium přítomných komplikací diabetických.

Gravidita a diabetes mellitus 2. typu

Pravidla pro naplánování gravidity a cíle léčby jsou identické s pravidly pro pacientky s DM1T. Léčbu diabetu v době plánování gravidity měníme na léčbu inzulínem v podobě intenzifikovaných inzulínových režimů s analogy inzulínu. Pokud nebylo těhotenství naplánováno, léčbu inzulínem zahajujeme co nejdříve. Léčba metforminem či glibenklamidem není dle dostupné literatury považována za riziko embryopatie. V současnosti probíhá revize názoru na možnou léčbu diabetu v graviditě perorálními antidiabetiky [10].

Vyšší věk pacientek s DM2T a obezita společně s přítomnými chronickými komplikacemi zvyšují riziko pro

plod i pro matku. Pro závažnější formy obezity s BMI nad 30 kg/m² je vhodná mírně restriktivní dieta za monitorování růstu plodu ultrazvukem a monitorování kompenzace diabetu a ketonurie.

Ostatní typy pregestačního diabetu

Autozomálně dominantně dědičný MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young) znamená 50% riziko tohoto typu diabetu pro dítě. Nejčastěji se vyskytující MODY 2 vyžaduje v průběhu gravidity k udržení optimální kompenzace medikamentózní léčbu.

Riziko pro dítě (schéma)

Závažná hypoglykemie matky v prvním trimestru je rizikem pro odumření embrya/plodu a v hraničním případě představuje riziko i pro život matky. Hypoglykemie v další fázi gravidity je dle literatury řazena k příčinám poruchy neuropsychického rozvoje [2,14] či intrauterinní růstové retardaci a nízké váhy placenty. Hypoglykemie matky může způsobit poruchu srdečního rytmu plodu [9]. Literatura nespécifikuje závažnost hypoglykemií jako teratogenu ani jejich četnost v posouzení rizika pro plod.

Hyperglykemie matky je rizikovým faktorem pro vznik embryopatie a fetopatie.

Diabetická embryopatie

Diabetická embryopatie vzniká v důsledku teratogenního působení dekompenzovaného diabetu [7,11], negativní vliv je připisován i ketóze, vyšší hladině blokátorů somatomedinů nebo poklesu hladiny myoinozitolu.

Nejčastěji se vyskytují vrozené srdeční vady. Vztah mezi vrozenou srdeční vadou kompletního AVSD (atrio-ventrikulární septum defect) a pregestačním DM matky prokázala Baltimore-Washington Infant Study, která proběhla v letech 1981–1989. Vrozené drobnější defekty komorového septa dle literatury často po narození spontánně re-

gredují, větší samostatné defekty vyžadují operační řešení s dobrými výsledky [3].

Defekty neurální trubice jsou druhou nejčastější vrozenou vývojovou vadou a mohou se zkombinovat i s dalšími vadami gastrointestinálního či urogenitálního traktu. Defekty neurální trubice jsou výrazně ovlivněny nejen genetikou, ale i zevními faktory a literatura hovoří o multifaktoriální dědičnosti [4,5].

V minulosti popisovaná nejčastější vrozená vývojová vada – syndrom kaudální regrese nyní zaujímá třetí místo v pořadí výskytu vrozených vad. Diabetes matky je označen v pětině případů této vady jako příčina vzniku [15].

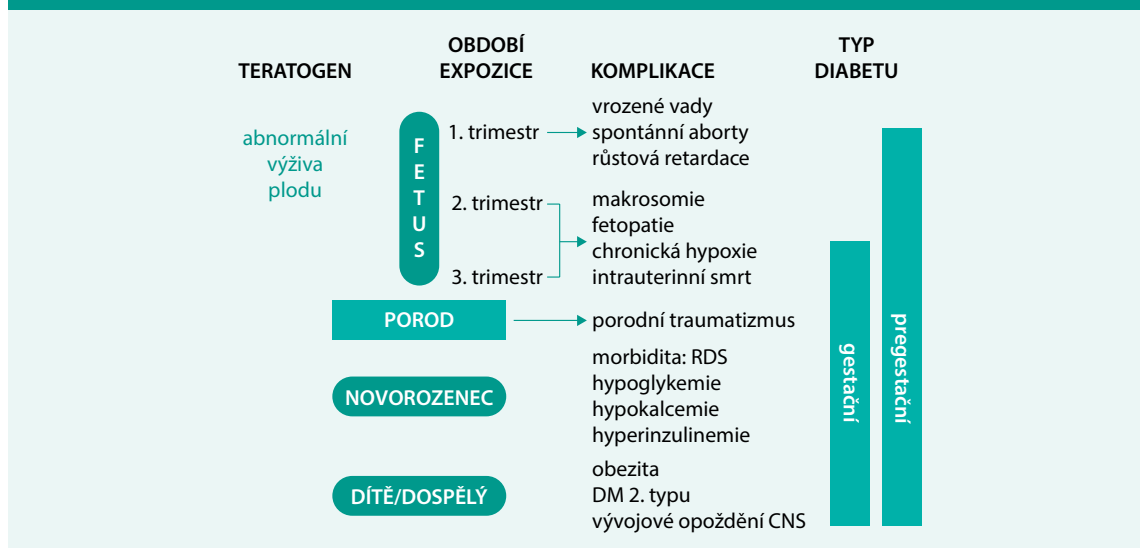
Diabetická fetopatie

Diabetická fetopatie s makrosomií a funkční nezralostí vzniká při špatné kompenzaci diabetu v pozdějších fázích gravidity. Literatura se různí v názoru, které parametry kompenzace jsou pro vznik diabetické fetopatie větším rizikem: zda je to glykemie preprandiální nebo postprandiální či hladina glykovaného hemoglobinu. Makrosomie plodu s makrosomií vnitřních orgánů může představovat i hypertrofickou kardiomyopatii a hypertrofii jater. Kvalitní neonatologická péče výrazně snížila výskyt plně rozvinutého RDS (respiratory distress syndrom), respirační komplikace však v důsledku deficitního vývoje plicního surfaktantu často porod fetopatického dítěte provázejí. U dětí se vyskytuje žloutenka, snížená hladina kalcia a magnézia, nebezpečím je polycytemie a novorozenecký hyperviskózní syndrom v důsledku tvorby erytropoetinu [12].

Závěr

Protože jsou matky s preexistujícím diabetem i jejich děti vystaveny většímu riziku komplikací během těhotenství a porodu, je nezbytné graviditu naplánovat a co nejlépe stabilizovat diabetes. Zodpovědnost žen s dia-

Schéma. Riziko diabetu pro dítě



betem při plánování gravidity ale není ideální, důležité jsou edukační programy. Největším léčebným problémem pak je udržet ideální a těsnou kompenzaci diabetu matky a současně nezvýšit riziko hypoglykemie. Pacientky by měly využít sledování na specializovaných pracovištích s multioborovým odborným zajištěním péče.

Literatura

1. Bartoš V, Pelikánová T. Praktická diabetologie. 5. ed. Maxdorf: Praha 2012. ISBN 978–80–7345–244–5.
2. Boluyt N, van Pempen A, Offringa M. Neurodevelopment after neonatal hypoglycemia: a systematic review and design of an optimal future study. *Pediatrics* 2006; 117(6): 2231–2242.
3. Briggs LE, Kakarla J, Wessels A. The pathogenesis of atrial and atrioventricular septal defects with special emphasis on the role dorsal mesenchymal protrusion. *Differentiation* 2012; 84(1): 117–130. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.diff.2012.05.006>>.
4. Coop AJ, Greene ND. Genetics and development of neural tube defects. *J Pathol* 2010; 220(2): 217–230. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/path.2643>>.
5. Coop AJ, Greene ND. Neural tube defects – disorders of neurulation and related embryonic processes. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol* 2013; 2(2): 213–227. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/wdev.71>>.
6. Čechurová D, Andělová K. Doporučený postup péče o diabetes mellitus v těhotenství 2014. Standardy České diabetologické společnosti. Dostupné z WWW: Dostupné z DOI: <http://www.diab.cz/dokumenty/DP_DM_tehotenstvi_CDS_2014.pdf>
7. Hawdon J. The infant of a Diabetic mother. In: Robertson's Textbook of Neonatology. 4th ed. Elsevier/Churchill Livingstone: 2005. ISBN 978–0443073557.
8. Klein BE, Moss SE, Klein R. Effects of pregnancy on progression of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 1990; 13(1): 34–40.
9. Kramer DC, Fleischer FS, Marx GF. Fetal bradycardia resulting from maternal hypoglycemia. A report of two cases. *J Reprod Med* 1995; 40(5): 394–396.
10. Merlob P, Levit O, Stahl B. Oral antihyperglycemic agents during pregnancy and lactation: a review. *Paediatr Drugs* 2002; 4(11): 755–760.
11. Miodovnik M, Minouni F, Dignan PS et al. Major malformations in infants of IDDM women. Vasculopathy and early first-trimester poor glycemic control. *Diabetes Care* 1988; 11(9): 713–718.
12. Neison SM, Freeman DJ, Sattar N et al. Erythrocytosis in offspring of mothers with Type 1 diabetes – are factors other than insulin critical determinants? *Diabet Med* 2009; 26(9): 887–892. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-5491.2009.02797.x>>.
13. Reece EA, Coustan DR, Gabbe SG (eds). Diabetes in Women: Adolescence, Pregnancy and Menopause. 3rd ed. Lippincott Williams and Wilkins: Philadelphia 2004. ISBN 978–0781738613.
14. ter Braak EW, Evers IM, Willem Erkelens D et al. Maternal hypoglycemia during pregnancy in type 1 diabetes: maternal and fetal consequences. *Diabetes Metab Res Rev* 2002; 18(2): 96–105.
15. van Zalen-Sprock M, van Vugt JM, van der Harten JJ et al. Early second-trimester diagnosis of sirenomelia. *Prenat Diagn* 1995; 15(2): 171–177.

MUDr. Jana Bělobrádková

✉ jbelobradkova@fnbrno.cz

Interní gastroenterologická klinika LF MU a FN Brno, pracoviště Bohunice

www.fnbrno.cz

Doručeno do redakce 17. 8. 2016

Přijato po recenzi 5. 10. 2016