

# Diabetes mellitus, gestační diabetes, pregestační diabetes

MUDr. Jindřich Olšovský Ph.D.

II. Interní klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně

▶ **Diabetes mellitus (DM) v souvislosti s těhotenstvím  
rozdělujeme na:**

▶ Pregestační - diagnostikovaný před graviditou: DM 1. typu,  
2. typu, MODY, event. jiné typy diabetu)

▶ Gestační diabetes mellitus (GDM)

# Pregestační DM

- ▶ Perinatální morbidita a mortalita dětí matek s pregestačním DM je stále vyšší než u populace bez DM
- ▶ Neuspokojivá kompenzace DM (HbA1c) je rizikovým faktorem - ovlivňuje průběh gravidity a osud novorozence
- ▶ Studiemi bylo prokázáno, že dobrá kompenzace DM je spojena s nižším výskytem VVV a zlepšuje osud gravidity i novorozence
- ▶ To je cílem komplexní péče o těhotnou ženu s DM

# Pregestační DM

- ▶ Počet gravidit s pregestačním diabetem stoupá ( zvyš se incidence DM 1. a 2. typu a zlepšuje se péče o pacienty s DM)
- ▶ Dle zahraničních literárních údajů asi 0,5-2% těhotných žen má DM 1. nebo 2. typu
- ▶ S narůstajícím věkem rodiček (dle UZIS 2010 více jak 1/2 rodiček ve věku nad 30 let), stoupající prevalencí obezity a dalších rizikových faktorů MS výrazně narůstá počet gravidit žen s DM 2. typu ( až 40% všech těhotenství s pregestačním DM)

# Pregestační DM

- ▶ Péči o tyto pacientky je doporučeno koncentrovat do diabetologických a perinatologických center
- ▶ Týmová spolupráce lékařů- specialistů různých oborů ( diabetolog, gynekolog, endokrinolog, oftalmolog, ev. nefrolog ), ale i zdravotních sester z příslušných oborů včetně nutriční terapeutky

# Pregestační DM - DM 1. typu

- ▶ **Prekoncepční péče**
- ▶ - plánování gravidity
- ▶ - poučení o rizicích
- ▶ - co nejlepší metabolická kompenzace ( FPG 3,5-5,0, PPG 5,0-7,8 mmol/l) - je velmi těžké dosáhnout - rizika hypoglykemie- rozvoje syndromu nepoznané hypoglykemie - riziko těžké hypoglykemie - snaha je se přiblížit optimálně HbA1c 45 mmol/mol - 3 měsíce před koncepcí
- ▶ - znalost stavu komplikací DM (oční, renální, TK) těhotenství je nezávislým rizikovým faktorem pro vznik a progresi retinopatie - proto konzultace oftalmologa už před plánovanou graviditou

# Riziko zhoršení retinopatie

- ▶ U pacientek bez DR, nebo s nálezem pouze mikroaneurysmat - 10-15% riziko zhoršení
- ▶ U pokročilejší formy neproliferativní DR - 50-60% riziko progresu, u 30% pacientek až do stadia proliferativní DR
- ▶ U méně závažných forem DR změny na očním pozadí po porodu regredují
  
- ▶ Dalším rizikovým faktorem pro progresi DR je prudké zlepšení kompenzace DM

# Pregestační DM - DM 1. typu

- ▶ Gravidita se nedoporučuje při neuspokojivé kompenzaci
- ▶ HbA1c nad 65 mmol/mol představuje 2 násobné riziko VVV a 3 násobné riziko perinatální mortality
- ▶ S dalším nárůstem HbA1c stoupá riziko závažných komplikací
- ▶ Důrazně se gravidita nedoporučuje při hodnotách HbA1c nad 87 mmol/mol
- ▶ Dále se nedoporučuje při pokročilém stadiu diabetického onemocnění ledvin : proteinurie nad 1gr/24 hod a současně s GF pod 0,70 ml/s a nebo se závažnou HT již před graviditou léčenou více AH - důvodem je zvýšené riziko pro matku- preeklampsie + progresse renálního postižení do selhání ledvin s nutností náhrady fce ledviny

Při makroalbuminurii s norm hladinou krea těhotenství samotné nezhoršuje progresi renálního postižení, ale novorozenec má zvýšené riziko předčasného porodu, porodu novorozence s hmotností pod 2500 g (až 80%), mentálního postižení a perinatální mortality



# Pregestační DM - DM 1. typu

- ▶ Vzácně se těhotenství nedoporučuje u závažné diabetické autonomní neuropatie (recidivující gastroparéza)
- ▶ Při podezření nebo známé ICHS - komplexní vyšetření- vyjádření kardiologa
- ▶ Před plánováním gravidity screening tyreopatie - TSH aTPO a aTG- u DM 1. typu tyreopatie až u 40% těhotenství - neléčená tyreopatie zhoršuje komp. DM, má nepříznivé účinky na průběh gravidity i osud novorozence
- ▶ Dále vhodné pátrat po celiakii - hladina IgA, protilátky proti tkáňové transglutamináze- ve třídě IgA
- ▶ Myslet na neléčené deprese, psychické poruchy, poruchy příjmu potravy - zvyšují riziko hyperemesis gravidarum, předčasného porodu, omezeného růstu plodu, poporodní deprese
- ▶ Součástí prekoncepční péče je genetické vyšetření
- ▶ Před plán. graviditou zahajujeme substituci kyseliny listové a vysazujeme rizikovou medikaci (ACEI, ARB, statiny)

# Pregestační DM - DM 1. typu

- ▶ **Gravidita**
- ▶ Řada gravidit neplánovaná - doplnit výše uvedená vyšetření a vysadit rizikovou medikací (ACEI, ARB, statiny) - nejsou snad teratogenní ale mají nežádoucí vliv na další vývoj plodu
- ▶ Zvažování umělého přerušování těhotenství - komplikovaná otázka - vždy společné řešení gynekolog+ diabetolog + informovaná pacientka - prevence- edukace, plánování těhotenství, možnosti vhodné antikoncepce

# Pregestační DM - DM 1. typu

- ▶ **Selfmonitoring glykemií** : profily- měření 6-7x denně
- ▶ cílové hodnoty shodné s prekoncepční přípravou
- ▶ Měřené glykemie zásadní data pro měnící se potřebu inzulínu v graviditě
- ▶ U sy nerozpoznané hypoglykemie vhodné CBGM - pokud má zlepšit kompenzaci potom frekventní užití
- ▶ Vhodná pravidelná kontrola ketonurie (nutné při interkurentním onem., při glyk nad 12 mmol/l, ketoacidoza se může v graviditě manifestovat při nižších glykemiích 12-14 mmol/l)

# Komponenty Paradigm REAL-Time



## □ Senzor

- aplikován subkutánně a měří hladinu glukózy v intersticiální tekutině.

## □ Transmitter (vysílač)

- připojen na senzor a bezdrátově vysílá informace o hladině glukózy do pumpy.

## □ Pumpa

- dávkovač inzulínu a analytická jednotka s obrazovkou v jednom

# Pregestační DM - DM 1. typu

- ▶ Inzulín - minim 4x denně, často i častěji, nebo CSII- pumpa
- ▶ HM inzulíny nebo analoga
- ▶ Změny spotřeby inzulínu : mírný pokles v 1. a zač. 2. trimestru, potom postupný a od 24. týdne výrazný vzestup IR - do 34-36. gestačního týdne- může být 2-3 násobek, po 34.-35. týdnu často klesá FPG, ev i PPG
- ▶ Riziko hypoglykemie - dle zahr. Zdrojů 20-40% žen s DM 1.typu prodělá těžkou hypoglykemií v 1. trimestru - prevence reedukace, vybavení glukagonem, poučení rodinných příslušníků, ev. CSII s CBGM prekoncepčně
- ▶ Hyperglykemie na začátku gravidity teratogenní efekt, později akcelerace růstu plodu a zvýš perinatální morbidita
- ▶ Hypoglykemie - nebyl popsán jednoznačně nežádoucí vliv na vývoj plodu
- ▶ Extrémně vysoké, ale i nízké glykemie u těhotné zvyšují riziko spontánního abortu, příliš těsná PPG zvyšuje riziko růstové retardace plodu

# Pregestační DM - DM 1. typu

- ▶ **Diabetická dieta** - dietní režimy není třeba výrazně měnit- rozložený příjem sacharidů je vyhovující, ve 2. a 3. trimestru + 300 kcal/den - energetický příjem upravujeme individuálně- optimální váhový přírůstek dle BMI před graviditou
- ▶ Doporučuje se Ac. folicum 10 mg l/2 tbl/den a pokud není struma- jod- možno Jodid 100 mcg tbl/den
- ▶ **Pohybová aktivita** vhodná středně intenzivní fyzická aktivita, např chůze - 30 minut denně, pozor nestabilita, riziko pádu, monitoraqce glykemie- prevence hypo

# Pregestační DM - DM 1. typu

- ▶ Další sledování
  - ▶ Kontroly pac. v intervalu 1- 3 týdnů dle potřeby možno i telef konzultace
  - ▶ Nutné kontroly TK, hmotnosti váhový přírůstek, otoky
  - ▶ Výsledky gynek. vyš.- vývoj plodu
  - ▶ Laboratoře HbA1c za 4-8 týdnů, renální fce- s krea a změřená GF, albuminurie v každém trimestru, screening tyreopatie ( TSH, a TPO a TG) - normy TSH
1. trimestr 0,1-2,5, 2., trimestr 0,2- 3,0 a 3. trimestr 0,3- 3,0 mIU/ml
- ▶ Jaterní testy a mineralogram
  - ▶ 1. a 3 trimestr oční pozadí - při DR častěji

# Pregestační DM - DM 1. typu

- ▶ **Porod**
- ▶ V průběhu porodu I+G - s cílem normoglykemie
- ▶ Po porodu inzulin v běžném režimu
- ▶ Po porodu potřeba inzulinu klesá na  $\frac{1}{2}$  , na dávky před graviditou
- ▶ Při léčbě CSII se snižuje bazální dávka na  $\frac{2}{3}$ - $\frac{1}{2}$  už před porodem
  
- ▶ **Laktace**
- ▶ I u žen s DM 1. typu se doporučuje kojení
- ▶ Energetický příjem + 300-500kcal/den
- ▶ Snižuje dávka inzulinu o 10%



# Pregestační DM - DM 2. typu

- ▶ Stejná pravidla
- ▶ Menší metabolická labilita
- ▶ Prekoncepčně převod na inzul. terapii
- ▶ při neplánované graviditě co nejdříve převod na inzulín
- ▶ Při BMI nad 30 kg/m<sup>2</sup> - mírná redukční dieta
- ▶ Dle vstupního BMI optim váhový přírůstek

norm. BMI 11,5-16 kg, nadváha 7-11,5 kg, obezita 5-9 kg

- ▶ Obezita je samostatný rizikový faktor pro průběh gravidity proto možný i menší přírůstek než uvedeno, i malý váhový úbytek - předpoklad bedlivé sledování vývoje růstu plodu

# Gestační diabetes mellitus (GDM)

- ▶ GDM je definován jako porucha metabolismu glukózy různého stupně, která se objeví v těhotenství a spontánně odezní v průběhu šestinedělí.
- ▶ V těhotenství může být kromě GDM zachycen také zjevný diabetes mellitus, který splňuje dg kriteria pro všeobecnou populaci a zpravidla přetrvává i po šestinedělí
- ▶ GDM v užším slova smyslu je nově definován jako diabetes zachycený ve II. až III. trimestru těhotenství u žen, u kterých nebyl přítomen zjevný diabetes před těhotenstvím ( ADA 2017)

# Rizikové faktory pro GDM

- ▶ pozitivní rodinná anamnéza diabetu
- ▶ předchozí porod plodu s hmotností nad 4000g
- ▶ obezita
- ▶ věk nad 30 let
- ▶ glykosurie na počátku těhotenství
- ▶ hypertenze či preeklamsie v předchozích těhotenstvích
- ▶ diabetes v předchozím těhotenství

# GDM představuje riziko pro matku i plod

- ▶ Dystokie ramének
- ▶ Porodní traumata
- ▶ Zvýšené riziko císařského řezu
- ▶ Preeklampsie
- ▶ Makrosomie plodu

Screening GDM je **dvoufázový**:

I. fáze: do 14. týdne

II. fáze: ve 24.-28. týdnu

indikován u **všech těhotných** s výjimkou žen s již známou pregestačně vzniklou poruchou metabolismu glukózy, **organizován gynekologem** a prováděn v certifikované laboratoři, která se řídí doporučeným postupem České společnosti klinické biochemie ČLS JEP pro vyšetření glykemie nalačno z žilní krve a 75g orálním glukozový tolerančním testem (dále oGTT)

# I. fáze screeningu

**Indikace:** všechny těhotné ženy

**Termín:** do 14. týdne

**Metoda:** glykémie nalačno z žilní krve

## **Diagnostický postup:**

Glykémie nalačno < 5,1 mmol/l	glykémii není třeba opakovat
Glykémie nalačno ≥ 5,1 mmol/l	glykémii nalačno je nutné opakovat co nejdříve, ale ne ve stejný den
Opakovaná glykémie < 5,1 mmol/l	doporučeno provedení 75g oGTT

## Hodnocení výsledků a další postup:

Glykémie nalačno < 5,1 mmol/l	v normě	žena podstoupí II. fázi screeningu
Glykémie nalačno opakovaně 5,1–6,9 mmol/l	= GDM	žena je odeslána na diabetologii
Glykémie nalačno opakovaně ≥ 7,0 mmol/l	= zjevný DM	žena je odeslána na diabetologii

## II. fáze screeningu

**Indikace:** všechny těhotné ženy s neg. výsledkem v I. fázi screeningu, i ženy které I.fázi nepodstoupily

**Termín:** 24-28. týden

**Metoda:** tříbodový 75g oGTT za standardních podmínek



## II. fáze screeningu

**Diagnostický postup:** nejprve je stanovena glykémie nalačno a podle výsledku se postupuje následovně:

Glykémie nalačno < 5,1 mmol/l	žena podstupuje 75g oGTT: vypije roztok 75g glukózy rozpuštěný ve 300 ml vody během 3–5 minut, další vzorek krve se odebírá v 60. a 120. minutě po zátěži glukózou
Glykémie nalačno $\geq$ 5,1 mmol/l	glykémii nalačno je nutné opakovat co nejdříve, ale ne ve stejný den
Opakovaná glykémie nalačno < 5,1 mmol/l	žena podstupuje 75g oGTT
Opakovaná glykémie nalačno $\geq$ 5,1 mmol/l	= GDM, žena nepodstupuje oGTT

## Třibodový 75g oGTT se provádí za standardních podmínek:

- v ranních hodinách po minimálně 8hodinovom lačnění
- tři dny před testem měla své obvykle stravovací návyky a vyloučila FA  
odběry musí být provedeny ze žíly, nelze použít kapilární krev z prstu
- pravidelné dávky léků s antiinzulinovým efektem (zejména hydrokortizon, thyroxin, betasympatikomimetika, progesteron) lze užít v den testu až po jeho dokončení
- důvodem k odložení testu je akutní onemocnění

# Hodnocení výsledků oGTT

všechny výsledky glykémie jsou v normě: nalačno < 5,1 mmol/l v 60. min < 10,0 mmol/l ve 120. min < 8,5 mmol/l	= negativní screening	standardní péče
splněno kterékoliv z následujících kritérií: nalačno opakovaně ≥ 5,1 mmol/l v 60. min ≥ 10,0 mmol/l ve 120. min ≥ 8,5 mmol/l	= GDM	žena je odeslána na diabetologii

# Diabetologická péče - léčba GDM

- ▶ První návštěva po zjištění dg GDM
- ▶ Seznámení s povahou onem., jeho riziky, léčbou a způsobem sledování
- ▶ Edukace - rizika GDM pro matku a plod, rizika kouření, dietní doporučení, význam pravidelné fyzické aktivity, význam pravidelného selfmonitoringu glykemií, význam kojení pro plod i snížení rizika následného rozvoje DM 2. typu u matky
- ▶ Pacientka je vybavena glukometrem a zaučena v jeho používání

**Doporučený postup screeningu, gynekologické, perinatologické, diabetologické a neonatologické péče 2017  
Konsenzuální stanovisko ČGPS, ČDS a ČNS ČLS JEP**

# Diabetologická péče - léčba GDM

- ▶ základním léčebným opatřením u GDM je **diabetická dieta a pravidelná přiměřená pohybová aktivita**. Pouze změna životního stylu může až u **90% žen stačit k docílení výborné kompenzace GDM**. Léčba GDM vede ke snížení rizika těhotenských a perinatálních komplikací
- ▶ **diabetická dieta je individuálně upravena dle pregestačního BMI, fyzické aktivity, váhového přírůstku ženy a glykemické odpovědi**. Vhodná je strava s nízkým glykemickým indexem a glykemickou náloží, s důrazem na kvalitní přirozené potraviny. Redukční diety vhodné nejsou. Frekvenci jídel je vhodné individuálně nastavit 3-6 porcí denně

# Pohybová aktivita v graviditě

- ▶ Řadou studií u nediabetické populace je prokázán příznivý vliv přiměřené pohybové aktivity na průběh těhotenství. Během fyziologicky probíhající gravidity se doporučuje středně intenzivní fyzická aktivita, vhodná je například chůze, alespoň 30 minut denně. Během cvičení vyhnout se nárazům, nestabilitě a riziku pádů. Druh a intenzita fyzické aktivity mají být v souladu s doporučením gynekologa- porodníka

# Selfmonitoring u GDM

- kontrola glykémie se provádí formou glykemických profilů – v prvních dvou týdnech 4× denně: nalačno a 1 (nebo 2) hodiny po hlavních jídlech.
- **cílové glykémie při léčbě GDM jsou:**
- **nalačno do 5,3 mmol/l, za 1 hodinu po jídle do 7,8 mmol/l (ev. za 2 hodiny do 6,7 mmol/l).**
- při výborných hodnotách glykémie během celého dne lze individuálně intenzitu selfmonitoringu snižovat (glyk. profil 4–3× týdně- minimum 1x týdně).

# Pravidelné diabetologické kontroly

- ▶ Intervaly dle potřeby, dle hodnot a stability glykemií, compliance pacientky stáří gravidity po 2- 4 týdnech
- ▶ Při každé amb ko: měření TK, měření tělesné hmotnosti, sled. přítomnosti otoků, zhodnocení přírůstků tělesné hmotnosti, provedení rozboru glykemií a jídelníčků
- ▶ V případě záchytu hypertenze- vyšetřit moč na přít bílkoviny, u pozit. výsledku- hospitalizace, v individuálních případech domácí KO TK,
- ▶ závažná hypertenze TK nad 160/110 mmHg také důvod k hospitalizaci
- ▶ Kontroly ketolátek v moči u GDM nejsou nutné, těhotenská ketoza je fyziologická a nepředstavuje riziko pro matku ani plod

**Doporučený postup screeningu, gynekologické, perinatologické, diabetologické a neonatologické péče 2017  
Konsenzuální stanovisko ČGPS, ČDS a ČNS ČLS JEP**



# Farmakoterapie GDM

- ▶ Indikací k zahájení farmakoterapie jsou opakované nálezy glykémie vyšší než doporučené hodnoty, alespoň 3x ve vyšetřovaných glykemických profilech.
- ▶ HbA1c je v těhotenství méně spolehlivým ukazatelem komp., zejména při sideropenické anemii- mohou být falešně vyšší hodnoty, zvýš HbA1c může zachytit nedodržování režimu nezachyceného v glykemických profilech
- ▶ Před zahájením farmakoterapie musí být vyloučeny předchozí dietní chyby, zohledňují se rezervy v dietních opatřeních, stáří těhotenství a růst plodu
- ▶ Předčasné zahájení inzulinoterapie zhoršuje IR, vede k vyšším hmotnostním přírůstkům ženy a k nadměrné výživě plodu

# Farmakoterapie GDM

- ▶ Z farmakoterapie lze použít **inzulín nebo analoga inzulínu**. Kromě inzulínu byla na základě Evidence Based Medicine (randomizované studie) prokázána bezpečnost a účinnost pro léčbu GDM po 24. týdnu těhotenství pro **metformin**. Výhodou metforminu je menší váhový přírůstek a nepřítomnost rizika hypoglykémie. Nevýhodou je menší účinnost (u více než 40 % léčených žen je nutné přidat inzulín) a nutnost pomalé titrace dávky pro riziko dyspeptických potíží.
- ▶ MTF je KI také při preeklampsii, závažnější gestační nefropatii a hepatopatii
- ▶ Léčbu MTF ukončujeme 48 hod před plán. SC, v ostatních případech v den porodu, Je KI při kojení
- ▶ Cíle léčby fyziologické hladiny glykemií, optimální hmotnostní přírůstky matky, fyziologický růst plodu

# Léčba po porodu

- ▶ Po porodu se doporučuje racionální strava zejména s ohledem na potřebu kojení, vhodná je pravidelná fyzická aktivita ( 5x týdně 30-45 minut- rychlá chůze)
- ▶ Pro vysoké riziko manifestace DM v dalším průběhu života (30-60%) je každá pacientka s anamnézou GDM dispenzarizována praktickým lékařem nebo diabetologem.
- ▶ Nejvyšší pravděpodobnost manifestace DM je prvních 5 let po porodu
- ▶ Prediktory pro manifestaci trvalého DM : GDM s vyšší glykemií nalačno, s potřebou inzulínoterapie, vyšší BMI před i během těhotenství a pozitivní RA pro DM. Jedná se hlavně o manifestaci DM 2. typu. Kojení snižuje riziko následného rozvoje DM 2. typu u matky i dítěte
- ▶ Za 3-6 měsíců po porodu je indikováno provedení kontrolního oGTT. V případě plného kojení odložit. Další screening DM 1x za rok - glykemie nalačno a HbA1c nebo oGTT.

# Možnosti časně diagnostiky GDM

- ▶ Očekávaný metabolický profil populace žen ve vysokém riziku vzniku GDM:
- ▶ zvýšená hodnota inzulínové rezistence
- ▶ nízká sekreční rezerva beta-buněk
- ▶ dysregulace hladin adipokinů- snížená hladiny adiponektinu a zvýšená hladina leptinu
- ▶ model lze doplnit o vyšetření genů regulujících proliferaci beta-buněk (TCF7L2 a CDKN2)

Děkuji za pozornost

