

Diabetické těhotenství: současné možnosti léčby

Dagmar Bartášková

Interní klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Souhrn

Je známým faktem, že počet žen léčených v graviditě pro nějaký typ diabetu stoupá. Důvodem je nárůst počtu žen s diabetes mellitus 1. typu, které z důvodu nových léčebných možností graviditu mohou a chtějí uskutečnit. Nárůst incidence diabetu 2. typu, vede k tomu, že stoupá rovněž počet žen s diabetem 2. typu v graviditě a žen s gestačním diabetem. Zejména ženy s pregestačně přítomným diabetem jsou vystaveny větším riziku porodnických i diabetologických komplikací. Více než polovina z nich graviditu neplánuje, užívá kontraindikovanou medicínu, nemá optimálně kompenzován diabetes. Důsledkem pak je větší procento předčasných porodů, urgentních sekcí, preeklampsie, eklampsie, vzniku či progresu již přítomných pozdních komplikací. Článek přináší náhled na současnou léčbu diabetu v graviditě a možnosti předcházení komplikacím.

Klíčová slova: diabetes mellitus 1. typu – diabetes mellitus 2. typu – gestační diabetes mellitus – gravidita – kontinuální glukozový monitoring v graviditě – léčba diabetu v graviditě – léčba inzulinem – selfmonitoring v graviditě

Diabetes in pregnancy: current ways of treatment

Summary

It is well known, that number of diabetics pregnancies is raising. It is due to growing amount of women with type 1 and type 2 diabetes, which can easily reach the right age for pregnancy. It allows new ways of diabetes treatment, new technologies and in general better health state of this women. Displacement the pregnancy to later age, leads to gestational diabetes increasing. Especially women with pregestational diabetes are in higher risk of perinatal and diabetic complications. More than half of all pregnancies are not planned and so that often not well controlled or used inappropriate medication. Preterm deliveries, acute sectiones cesarea, eclampsia, preeclampsia or higher risk of late diabetics complications are in consequences. The article brings the current point of view to treatment diabetic pregnancies with respect to prevent all types of complications.

Key words: continuous glucose monitoring in pregnancy – diabetes mellitus type 1 – diabetes mellitus type 2 – diabetes therapy in pregnancy – gestational diabetes mellitus – gravidita – insulinotherapy – pregnancy – selfmonitoring in pregnancy

Klasifikace diabetu v graviditě

Standardně se diabetes v graviditě rozděluje do čtyř kategorií:

- pregestační diabetes
 - diabetes 1. typu A (bez komplikací), B (s komplikacemi)
 - diabetes 2. typu A (bez komplikací), B (s komplikacemi)
- gestační diabetes mellitus (GDM)
- ostatní typy diabetu (diabetes mladistvých připomínající diabetes 2. typu/Maturity-Onset Diabetes of Young – MODY)
- gestační diabetes v předchozí graviditě

Fyziologické a patofyziologické poznámky

I. trimestr

Největším rizikem I. trimestru je závažná hypoglykemie. Na riziku hypoglykemie se podílejí: nárůstající hladiny

estrogenů a progesteronu, které vedou k ukládání glykogenu, snižující se hepatální produkci glukózy a dále k vyšší periferní utilizaci glukózy. Při dlouhodobé normoglykémii je žena náchylnější k závažné hypoglykémii, protože je u ní snížena kontraregulační odpověď. Stav může být ještě potencován dobou trvání diabetu (více než 10 let), protože mizí autonomní příznaky hypoglykemie (třes, pocení, palpitace) a nastupují příznaky neuroglykopenické. Práce Nielsena et al udává, že důsledkem výše uvedeného mohou být ženy s diabetes mellitus 1. typu (DM1T) v graviditě ohroženy závažnou hypoglykemií 3–5krát častěji, navíc i s rizikem úmrtí. Další otázkou je vliv hypoglykemie na vyvíjející se fetus. Výzkum na potkanech prokázal, že snížení glykemie na 50 % hladiny v mateřském těle má teratogenní následky, koncentrace glukózy nižší než 30–40 % mateřských hladin vedla k úmrtí embrya [6–8]. Rovněž riziko vzniku vývojových vad stoupá s ná-

růstem krevního cukru. V populaci je riziko vývojové vady asi 2 %, s vzestupem hladiny glykemie v období početí riziko roste až na 8–13 % [1–5].

II. a III. trimestr

Přibližně od 16. týdne produkuje placenta kortizol, prolaktin a humánní choriový gonadotropin (hCG). Narůstá inzulinová rezistence, snižuje se ukládání jaterního glykogenu, zvyšuje se hepatální produkce glukózy. Potřeba inzulinu stoupá, maxima dosahuje mezi 24.–36. týdnem gravidity. Působí-li hyperglykemie, dochází k rozvoji diabetické fetopatie. Inzulinová rezistence a hyperinzulinemie je etiologickým faktorem téměř všech projevů fetopatie. Nejčastěji pozorujeme makrosomii plodu, poporodní hypoglykemii, polycytemii, hyperbilirubinemii [4,6]. Následky dekompenzace diabetu v graviditě mohou mít negativní vliv i na další životní etapy dítěte (obezita či rozvoj DM v pozdějším věku).

Prekoncepční péče

Příprava ženy s gestacionálním diabetem na graviditu je zcela zásadní. Labilita a dekompenzace diabetu vede k řadě komplikací diabetologických či perinatologických. Riziko spontánního potratu je v běžné populaci 10–15 %, s nárůstem $HbA_{1c} > 65$ mmol/mol toto riziko stoupá až na 30 %. Pro minimalizaci možných problémů je doporučeno následující [1,4]:

- Graviditu plánovat; asi 3 měsíce před koncepcí dosáhnout normalizace glykemií. Cílové glykemie nalačno 4,5–5,5 mmol/l, postprandiálně 5,0–7,8 mmol/l. Hodnoty glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}) $\leq 45,0$ –50,0 mmol/mol jsou dle IFCC (The International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine) považovány pro graviditu za optimální.
- Stav pozdních komplikací diabetu: oční vyšetření, vyšetření renálních funkcí, znalost hodnot krevního tlaku.

- Screening tyreopatie: TSH, fT_4 , anti TPO, anti TGL. U žen s DM1T se setkáváme s přítomnou tyreopatií až u 40 % těhotenství. Neléčená tyreopatie zhoršuje kompenzaci diabetu, má nepříznivé účinky na průběh gravidity i osud novorozence.
- Screening celiakie, vyšetřit hladinu IgA (vyloučit deficit) a protilátky proti tkáňové transglutamináze v třídě IgA. Neléčená celiakie může být příčinou spontánního abortu, může zhoršovat kompenzaci diabetu.
- Zvažujeme neléčenou depresi či jiné psychické poruchy, které ovlivňují kompenzaci diabetu. Riziko představují i poruchy příjmu potravy. Zvyšují možnost hyperemesis gravidarum, předčasného porodu, omezeného růstu plodu, poporodní deprese.
- Genetické vyšetření.
- Kontrola kontraindikované medikace, nasazujeme substituci kyselinou listovou jako prevenci vývojových vad (acidum follicum 5 mg denně).

Léčba diabetu 1. a 2. typu v graviditě

Všechny pacientky s DM1T a většina žen s DM2T jsou léčeny intenzifikovaným inzulinovým režimem s nejméně 4 denními dávkami inzulinu nebo inzulinovými pumpami.

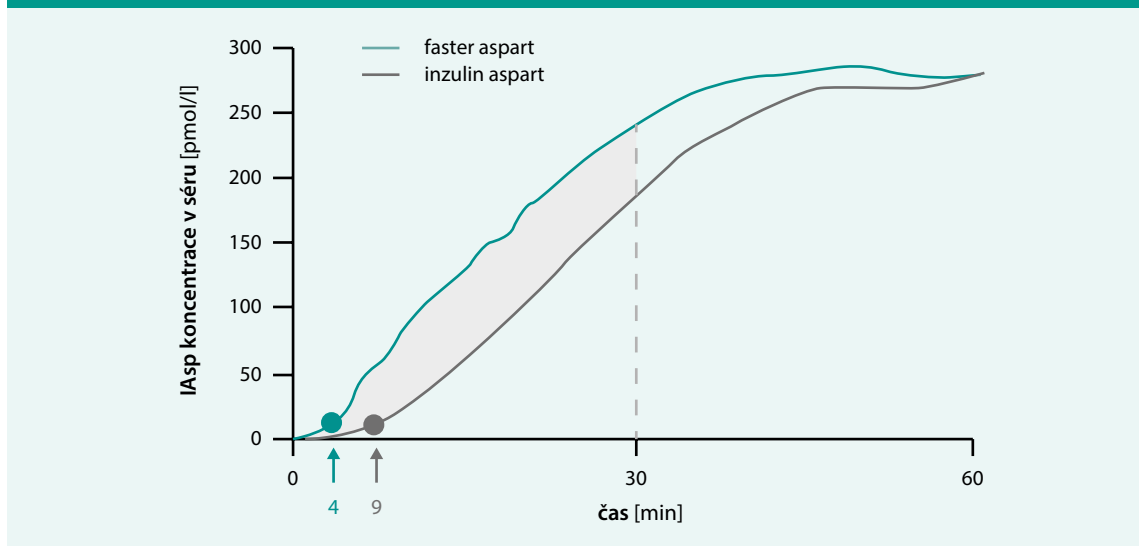
Léčba inzulinem

Druhy inzulinů pro užití v graviditě:

- krátkodobě působící humánní inzuliny (inzulin Actrapid, Humulin R, inzulin HMR)
- krátkodobá inzulinová analogá (aspart, faster aspart, lispro, glulisin)
- depotní inzuliny (inzulin Insulatard, Humulin N, NPH): dnes již výjimečně užívané
- dlouhodobá inzulinová analogá (glargin, levemir)

Nejběžnějším režimem je podávání dlouhodobého analogu 1–2krát denně a krátkodobě působící analog

Graf 1. Srovnání inzulinu aspart (Novorapid) a faster aspart (Fiasp)



3–5krát denně. Potřeba dávky inzulínu se v těhotenství mění. Pacientka obvykle potřebuje upravovat dávky inzulínu po 3–5 dnech. V I. trimestru hormonálními vlivy způsobená vyšší citlivost na inzulín vede k lehkému poklesu (obvykle asi o 10 %) potřeby inzulínu. Od 20. až 24. týdne pak výrazně roste inzulínová rezistence, která může vést až k vzestupu dávky inzulínu o 100 %. Pozor na náhlý pokles potřeby inzulínu ve III. trimestru! Může signalizovat poruchu placentární činnosti, pak indikujeme hospitalizaci a kontrolu funkce placenty [4,6].

Hlavní výhodou bolusového analoga je redukce závažných hypoglykemií, které ohrožují vývoj plodu (graf 1) [9].

Od roku 2017 je možno použít ultrarychlý bolusový inzulín (faster aspart) i pro léčbu v graviditě. Ve srovnání s klasickými krátkodobě působícími analogy má 2krát rychlejší průnik do cirkulace, 2násobnou expozici inzulínu v prvních 30 minutách, o 74 % účinnější působení inzulínu v prvních 30 minutách po podání. Tyto vlastnosti umožňují aplikaci 0–5 min před jídlem a vedou k lepší kontrole postprandiální glykemie. V případě nejistoty v příjmu sacharidů (GIT potíže) ho lze aplikovat až po jídle a dávku volit podle přijatého počtu sacharidů. V pozdějších fázích gravidity ale inzulínová rezistence nutí k předsazování i faster aspart inzulínu asi 15–30 min před jídlo [10].

Inzulínové režimy

- **preprandiálně**, tedy většinou 3krát, ale často i 4–5krát denně podaná **krátkodobě působící analoga inzulínu**; výhodou je možnost podání krátce před jídlem (10–20 min dle stupně těhotenství); lze použít u DM2T či GDM normoglykemií na lačno
- **preprandiálně podaný krátkodobě působící inzulín** (dnes již výjimečně) či inzulínový analog a dlouhodobý analog na noc; tzv. režim vícečetných denních injekcí (Multiple Dose Injections – MDI) se používá pro většinu diabetiček 1. a 2. typu
- konvenční inzulínové režimy (premixovaný inzulín 2krát denně), pro graviditu nevhodné
- **aplikace jedné injekce depotního inzulínu** na noc při vzestupu pouze ranní glykemie, výjimečně pro DM2T, často pro GDM s hyperglykemií nalačno
- **inzulínová pumpa** (Continuous Subcutaneous Insulin Infusion – CSII); metaanalýzou 12 klinických studií bylo prokázáno, že léčba CSII v porovnání s terapií MDI vede k poklesu HbA_{1c} o 0,5 % [17]; těhotné ženy jsou velmi motivovanou a spolupracující skupinou, mohou maximálně využít výhody, které léčba CSII nabízí; při léčbě pumpou záleží na přístupu pacienta k terapii, na tom, zda je schopen a ochoten využívat všechny možnosti, které terapie CSII poskytuje

Léčba CSII

Léčba CSII umožňuje:

- nastavit bazální a bolusové dávky inzulínu tak, aby se zamezilo kolísání glykemie, lépe umožňuje přizpůsobit fyziologickým potřebám podávání inzulínu

- užívání real time monitoringu (Real Time Continuous Glucose Monitoring – RT-CGM) vedle léčby inzulínovou pumpou informuje o aktuálních hladinách glykemie, rovněž umožňuje předvídání hladiny glykemie v blízké budoucnosti
- propojení RT-CGM s inzulínovou pumpou s možností přerušení dodávky inzulínu v případě hrožící hypoglykemie (tzv. Senzor Augmented Pump – SAP), posouvá možnosti léčby inzulínovou pumpou ještě dál: nastavením prahu pro hypoglykemie pumpa sama zastaví dodávku inzulínu, a zabrání tak vzniku hypoglykemie; po normalizaci glykemie se dodávka inzulínu opět obnoví bez nutnosti zásahu pacienta

Léčba pumpou s využitím technologií umožňuje dosažení ideální kompenzace diabetu, je navíc bezpečná, výrazně snižuje riziko závažné hypoglykemie a snižuje variabilitu glykemií [18].

Perorální antidiabetika

V průběhu posledních let dochází k revizi náhledu na léčbu perorálními antidiabetiky (PAD) v graviditě. V graviditě by neměly být užívány léky, které vedou k hyperinzulinemii plodu, která je příčinou dalších porodnických komplikací. Protože GDM a DM2T jsou charakterizovány inzulínovou rezistencí a relativně sníženou produkcí inzulínu, léčba moderními PAD, která ovlivňuje právě tyto dvě odchylky, by mohla být zajímavá.

Deriváty sulfonylurey

Glibenklamid je jediný z derivátů sulfonylurey, který je v graviditě užíván. Glibenklamid přestupuje placentární bariéru jen minimálně, asi ve 4 %. Práce, která porovnávala efekt glibenklamidu s léčbou inzulínem u žen s GDM, prokázala, že léčba glibenklamidem je spojena se zvýšeným rizikem makrosomie plodu a dále s větším výskytem neonatální hypoglykemie. V Evropě se během gravidity nepoužívá [11,15].

Metformin

Metformin (MTF) u gravidních žen s DM2T nebo GDM redukuje inzulínovou rezistenci. Prostupuje placentární bariérou, je užíván pro snížení inzulínové rezistence žen se syndromem polycystických ovaríí. Metaanalýza 5 randomizovaných kontrolovaných studií 1 270 pacientek ukazuje srovnatelné výsledky inzulínu a metforminu u GDM v hladinách glykemie, jeho použití se zdá výhodnější u mírnějších forem GDM, zejména s hyperglykemií nalačno. Užití MTF vede k menšímu přírůstku hmotnosti, ke snížení incidence hypertenze. Dlouhodobé sledování dětí ukazuje normální vývoj. Podávání MTF vedlo k nižšímu průměrnému gestačnímu věku při porodu [4,12,13]. Nejnovější doporučení ADA pro léčbu MTF pro rok 2019 jej ovšem nedoporučují pro léčbu v graviditě, nicméně není jednoznačně kontraindikován a konečné rozhodnutí je na domluvě lékaře a pacientky [23].

Současná doporučení České diabetologické společnosti (ČDS) pro léčbu metforminem v graviditě zní:

- Výhodou MTF je menší váhový přírůstek a nepřítomnost rizika hypoglykemie. Nevýhodou je menší účinnost (u více než 40 % léčených žen je nutné přidat inzulin) a nutnost pomalé titrace dávky pro riziko dyspeptických potíží. MTF přechází přes placentu a samotný či v kombinaci s inzulinem nevede ke zvýšení perinatálních komplikací ve srovnání se samotným inzulinem. Před zahájením léčby MTF je nutné pacientku informovat o rozporu současných znalostí medicíny s údaji o léku, které jsou uvedené v SPC. SPC metforminu uvádí, že během těhotenství se užívání MTF nedoporučuje a diabetes by měl být léčen inzulinem. Je proto vhodné založit do dokumentace podepsaný informovaný souhlas pacientky [22].
- Po dobu kojení pro možný přestup do mléka doporučeno MTF nepodávat.
- Použití MTF v indikovaných případech v graviditě je tedy na rozhodnutí lékaře a pacientky.

Současná praxe v ČR: Metformin je užíván pro léčbu diabetu v graviditě pro GDM a DM2T v indikovaných případech, tedy pokud je z klinického obrazu zřejmá inzulinová rezistence.

Ostatní PAD: Zatím nejsou kontrolována data o jejich vhodnosti v průběhu těhotenství, proto není léčba těmito preparáty v těhotenství doporučena [13].

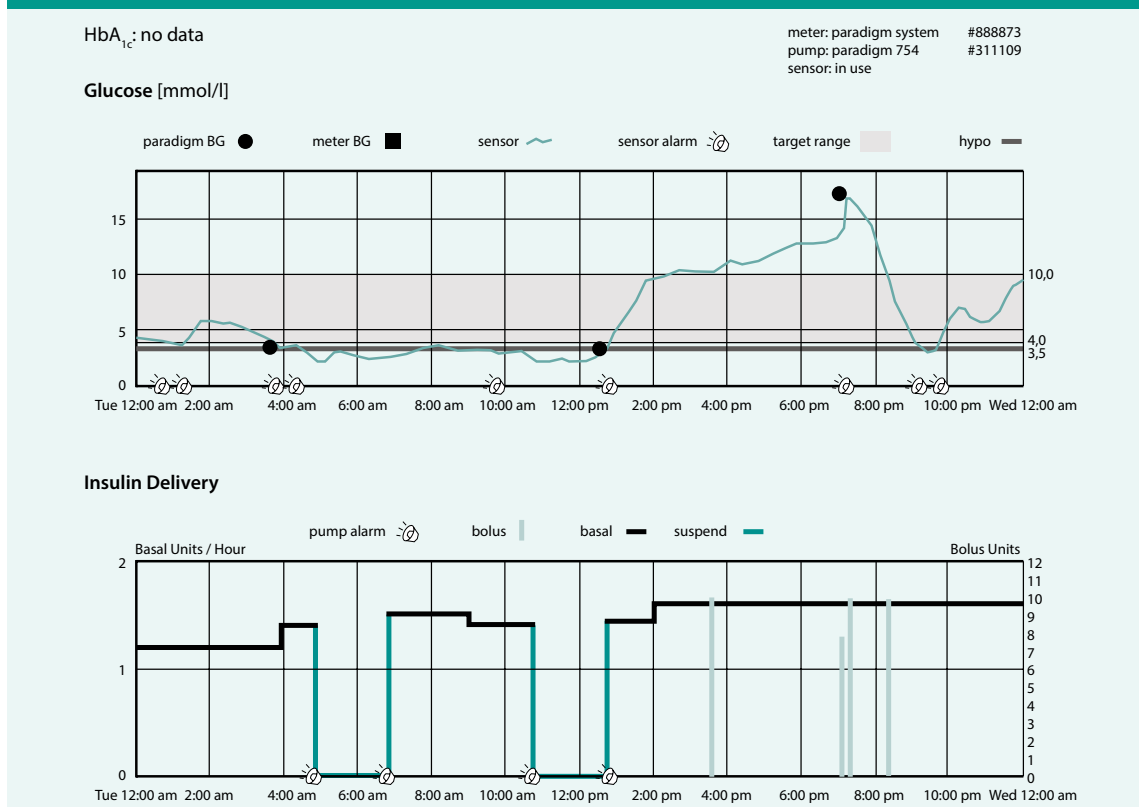
Selfmonitoring a technologie v graviditě

Cílem využití technologií je minimalizovat rizika:

- riziko opakované nebo těžké hypoglykemie, jež může vést k poškození vývoje plodu, ale může i ohrozit na životě matku
- snížit riziko vzniku diabetické fetopatie dané nárůstem glykemie ve II. a III. trimestru
- normalizovat glykemie, což je prevencí dalších komplikací gravidity (progrese pozdních komplikací diabetu, gynekologicko-porodnické komplikace)

Selfmonitoring glukometrem je doporučen denně po celou graviditu, a to 6–7krát. Cílem léčby je předcházet nežádoucím účinkům hyperglykemie u matky nebo dítěte. Cílové glykemie jsou stejné jako během prekoncepční přípravy: glykemie nalačno (před jídlem 4,0–5,5 mmol/l), postprandiálně 5,0–7,8 mmol/l. Kontinuální glukózový monitoring u zdravých gravidních žen ukazuje, že průměrná hladina postprandiálních glykemií je $6,1 \pm 0,9$ mmol/l. Postprandiální hyperglykemie jsou spíše

Graf 2. Záznam z užití inzulinové pumpy a kontinuálního monitoringu glukózy



V horní části je křivka glykemií, černé tečky znázorňují změřenou glykemie, při hypoglykémii (znázorněno alarmem) dochází k přerušení dodávky inzulinu (znázorněno červeně v dolní části obrázku). Dolní část obrázku ukazuje křivku podávání inzulinu, modře svle se značí podání bolusových dávek inzulinu k jídlu nebo ke korekci glykemie.

prediktorem makrosomie plodu [16,21]. Při postprandiální hyperglykemii si pacientka přidává malé dávky inzulínu po jídle a následně zvyšuje bolusové dávky preprandiálně, aby k hyperglykemii po jídle nedocházelo.

Od roku 2017 probíhá pilotní projekt zdravotních pojišťoven pro využití telemedicíny: žena je vybavena glukometrem s možností online přenosu glykemií, které jsou hodnoceny lékařem a online konzultovány. Nedochází tak k prodlení při nutnosti navýšování dávek inzulínu.

Kontinuální glukózový monitoring

Kontinuální glukózový monitoring v reálném čase (Real Time-Continuous Glucose Monitoring – RT-CGM) – metaanalýza dat porovnávací léčbu RT-CGM s klasickým self-monitoringem uzavírá, že RT-CGM převyšuje self-monitoring glykemií, protože vede ke snížení HbA_{1c}, zejména pokud byl CGM propojen s inzulínovou pumpou, jeho užívání rovněž snižuje kolísání glykemií během dne, snižuje se četnost hypoglykemií a hyperglykemií. Výraznějšího snížení HbA_{1c} bylo dosaženo, pokud pacienti užívali senzor minimálně po 60 % sledovaného období [18]. To je pro fyziologický vývoj plodu nezbytné, protože plod je ohrožen nejen chronickou hyperglykemií, ale bylo zjištěno, že např. etiologie embryopatie a fetopatie je multifaktoriální. Kromě hyperglykemie se na ní může podílet hypoglykemie, ketonurie i osmolalita [4]. RT-CGM může být užíván samostatně jako doplněk k léčbě inzulínovými pery nebo je součástí inzulínové pumpy, která při hypoglykemii sama zastavuje dodávku inzulínu (graf 2).

Zaslepený senzor iPRO2 (graf 3) je vhodný ke kontrole nastavení terapie spíše tedy v prekoncepční fázi. Pacient nevstupuje do činnosti senzoru, nevidí reálné hodnoty glykemií. Po dobu 7 dnů zaznamenává stravu, pohybovou aktivitu, dávky inzulínu a provádí 4 měření glykemie glukometrem denně. Podrobný rozbor záznamu použijeme při edukaci pacienta o úpravě dávek inzulínu, ev.

změně nastavení dávek inzulínu či inzulínového režimu (např. při nočních hypoglykemiích).

Praktické poznámky při užívání RT-CGM v graviditě

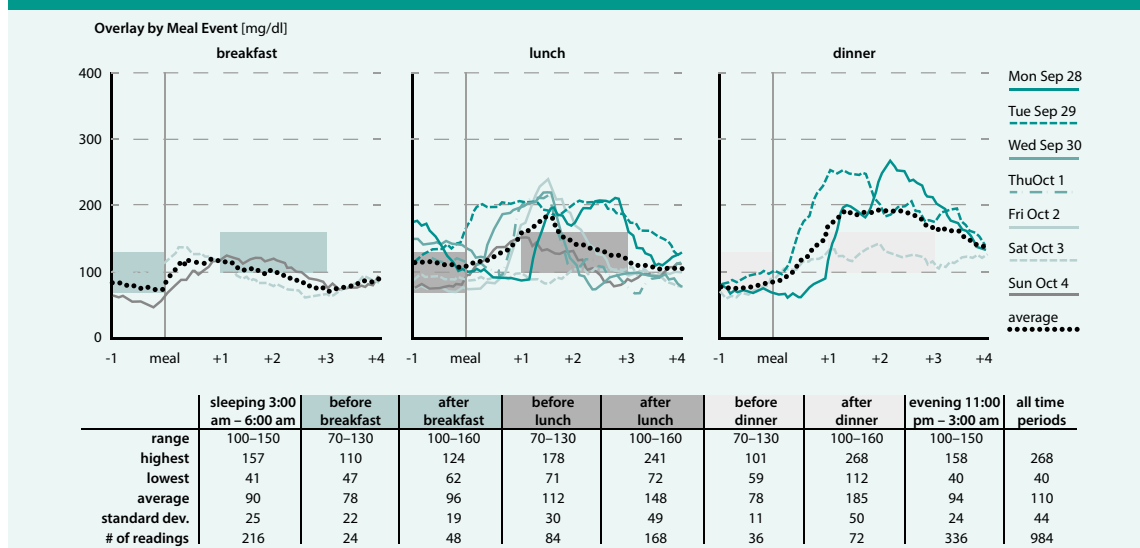
Je vhodné začít používat senzory již v prekoncepční fázi, abychom předešli kolísání glykemie při neznalosti systému. Při nesprávné kalibraci nebo nesprávném vyhodnocení trendů vzestupu či poklesu glykemie může dojít špatně zvolenou dávkou inzulínu ke značnému kolísání glykemie. Výhodou RT-CGM není znalost aktuální glykemie, ale především trend, ve kterém se hodnota glykemie pohybuje. Pomocí šipek na obrazovce je pacient informován o předpokládaném pohybu glykemie a může zareagovat dříve, než dojde k výkyvu směrem do hypoglykemie nebo hyperglykemie.

Používání RT-CGM se dnes stává pro vedení gravidity s DM1T běžnou praxí, i když jeho používání není zatím plně hrazeno ZP (zdravotní pojišťovna). Od roku 2016, při splnění určitých podmínek, (gravidita je jednou z nich) pojišťovna přispívá 75 % ceny z nákladů na nejlevnější senzor na trhu, a to do celkového počtu až 43 ks/rok. Vyšší náklady na léčbu jsou ovšem vyváženy nejen lepší kompenzací, nižším rizikem porodnických komplikací, ale i lepší kvalitou života.

Kontrola ketolátek pomocí BHB (betahydroxybutyrát) v krvi či moči na přítomnost ketolátek je nutná při interkurentním onemocnění, při vzestupu hladin glykemie > 12 mmol/l a klinických potížích. Toto doporučujeme zejména pro pacientky léčené inzulínovou pumpou, u nichž vzniká z důvodu užívání pouze krátce působících inzulínů při přerušení dodávky inzulínu riziko rozvoje diabetické ketoacidózy.

Je vhodný samostatný monitoring krevního tlaku, protože zejména u diabetiček 1. typu s diabetickou nefropatií je zvýšené riziko preeklampsie.

Graf 3. Vyhodnocení dat získaných ze zaslepeného systému monitoringu glykemie



Laboratorní a specializovaná vyšetření

Zde odkazujeme na řadu článků, které na toto téma byly vydány, či publikaci Dítě diabetické matky autorů Štechová et al [4].

Základním kamenem v léčbě je **dieta**. Podle hmotnosti a fyzické aktivity by měl být individualizován denní přísun sacharidů a energie. Celkový energetický příjem by měl odpovídat stupni těhotenství, hmotnosti pacientky a jejím fyzickým aktivitám. Obvykle bývá doporučována dieta s obsahem 225–325 g sacharidů na den. V zásadě se jedná o racionální stravu rozloženou do 5–6 porcí jídla (tab. 1).

Komplikace a kontraindikace gravidity

Zde také odkazují na řadu článků, které na toto téma byly vydány, či publikaci Dítě diabetické matky autorů Štechová et al [4].

Porod: Přibližně 14 dnů před koncem těhotenství je prováděna tzv. preventivní hospitalizace. Důvodem je skutečnost, že je zvýšeno riziko akutních porodnických komplikací (arytmie plodu, náhlé úmrtí plodu). Je snaha o spontánní porod, pokud se tak však nestane, obvykle se ve 38.–39. týdnu provádí indukce porodu. Císařský řez je užíván i u komplikací, které těhotenství mohou provázet, jako je např. velký plod, těžká diabetická retinopatie, preeklampsie, nepostupující porod a další (v praxi je asi 50 % všech porodů žen s pregestačním diabetem ukončováno sekci). V průběhu porodu je podáván kontinuálně inzulín společně s glukózou tak, aby se hladina glykemie pohybovala mezi 5–8 mmol/l. Provádíme frekventní monitoring glykemií pomocí glukometru nebo RT-CGM. Průměrná koncentrace glykemie 0–120 min před porodem totiž koreluje s výskytem závažné neonatální hypoglykemie [20]. Po porodu se dávka inzulínu snižuje zhruba o 30–50 %.

Laktace: U žen s DM1T se doporučuje kojení; energetický příjem se navyšuje o 300–500 kcal/den a dle potřeby se snižuje dávka inzulínu (o 10 %) pro sklon k hypoglykémii.

Diabetes mellitus 2. typu

Pro pacientky s DM2T platí stejná pravidla péče jako pro těhotné s DM1T. Vzhledem k obvykle vyššímu věku

a často neplánované graviditě jsou průběh a rizika perinatálních komplikací stejně závažná jako u DM1T. Prekoncepčně pacientky s DM2T převádíme na inzulínovou terapii, při neplánované graviditě zahajujeme léčbu inzulínem co nejdříve po potvrzení gravidity. Zde popisujeme pouze odchylky od péče o ženy s DM1T.

Diетní léčba: Pacientkám s BMI > 30 kg/m² lze doporučit mírně redukční dietu. Recentní studie naznačují, že u obezity vyššího stadia může menší váhový přírůstek v graviditě, než bylo doposud doporučováno, přispět k příznivějšímu průběhu gravidity a osudu novorozence (dokonce v individuálních případech se jednoznačně neodmítá ani možnost malého váhového úbytku). Podmínkou jsou pravidelné USG kontroly vývoje růstu plodu [4].

Gestační diabetes mellitus

Procento pacientek s GDM tvoří asi 10 % ze všech těhotných žen.

Gestační diabetes se vyšetřuje ve 2 fázích u všech těhotných žen následovně:

- co nejdříve po zjištění těhotenství, glykemie v žilní plazmě nalačno: norma je < 5,1 mmol/l; jsou-li 2 hodnoty během 1 týdne ≥ 5,1 mmol/l, je stanovena diagnóza GDM; je-li jen jedna hodnota patologická, provádí se orální glukózový toleranční test (oGTT)
- v případě negativního výsledku na počátku gravidity se dále provádí 24.–28. týden těhotenství oGTT se 75 g glukózy:

Normální hodnoty glykemií při provádění oGTT po podání 75 g glukózy:

nalačno	< 5,1 mmol/l
1 hod po zátěži	< 10,0 mmol/l
2 hod po zátěži	< 8,5 mmol/l

Test je hodnocen jako pozitivní v případě positivity jednoho výsledku.

Klinický obraz a možné komplikace gestačního diabetu

Následky dekompenzace diabetu v graviditě mohou mít negativní vliv i na pozdní životní etapy dítěte (vznik

Tab. 1. Doporučené denní rozložení sacharidů při denním příjmu 225 g

hodina	jídlo	% celkového příjmu sacharidů	sacharidy v g na jídlo
8:00	snídaně	10	25–30 g
10:30	dopoledne	5	10 g
13:00	oběd	30	60–70 g
15:00	odpoledne	10	asi 20 g
17:00	odpoledne	5	10 g
20:00	večerní jídlo	30	60–70 g
23:00	před spaním	10	asi 20 g

Výše zmíněná doporučení jsou převzata z Evropské asociace perinatální medicíny. Doporučený váhový přírůstek v graviditě je 7 kg pro ženy s nadváhou (BMI > 29) a až 18 kg pro ženy se sníženou hmotností (BMI < 19,8 kg/m²). Zastoupení sacharidů v celkovém energetickém příjmu má být 35–40 %, a to především v podobě polysacharidů; dále 20–25 % bílkovin a 35–40 % tuků.

obezity či rozvoj DM v dospělosti). GDM trvá jen krátké období, většinou vzniká mezi 26.–28. týdnem gravidity a po porodu odeznívá, proto je zapotřebí léčbu, pokud je nezbytná, zahájit včas. Glykemie u GDM jsou jen mírně zvýšeny, proto nejsou obvykle přítomny klinické známky. Pokud není GDM včas diagnostikován a léčen, může se u dítěte rozvinout tzv. diabetická fetopatie.

GDM však neohrožuje pouze plod. Neadekvátně léčený GDM může vést k předčasnému porodu, infekcím či vzestupu krevního tlaku ev. eklampsii. Na druhé straně je nutno upozornit na skutečnost, že pokud je diabetes včas podchycen a léčen, těhotenství nebývá komplikováno a probíhá stejně jako u žen, které těhotenský diabetes nemají [4].

Terapie těhotenského diabetu

Cíle léčby: O ideální doporučené hladině glykemií na lačno a postprandiálně se stále vedou diskuse. Kontinuální glukózový monitoring u zdravých gravidních žen ukazuje, že průměrná hladina postprandiálních glykemií je $6,1 \pm 0,9$ mmol/l. Cílem dnešní léčby GDM je přiblížit hladiny glykemie fyziologickým hodnotám (tab. 2).

Selfmonitoring glykemií pomocí glukometru: Doporučujeme provádění 3–4 denních profilů týdně. Profil znamená vyšetření glykemie nalačno a postprandiálně, celkem 4krát denně.

Selfmonitoring ketonurie: Malé množství ketolátek se v moči vyskytuje v průběhu hladovění. Glykemie je obvykle v normě a nejsou změny v acidobazické rovnováze. Monitoring moči na ketonurii již dnes není standardem při vedení GDM.

Laboratorní vyšetření: HbA_{1c} vždy při vstupu, moč na každé kontrole, TSH, fT_4 , anti TGL, anti TPO (doporučené hodnoty v tab. 3) na počátku gravidity.

Onemocnění štítné žlázy může ovlivnit průběh těhotenství. Je doporučeno sledování v ambulanci specialisty endokrinologa. Obvykle se ženám s léčenou hypotyreózou navyšují dávky hormonů štítné žlázy o 30 %. Dále se doporučuje podávat jód v graviditě a při kojení 100 μ g denně [4].

Léčba GDM se zahajuje dietou a selfmonitoringem glykemií. Podle výsledů se pak přistupuje k další tera-

pii. Užití CGM při vedení GDM ukazuje, že bez ohledu na typ stravy (snídaně, oběd, večeře), je nejvyšší postprandiální glykemie 90 min po jídle. Tato práce doporučuje kontrolovat hladinu glykemie po jídle v čase 90 min od zahájení stravy [16].

Dieta: viz tab. 1.

Inzulin: V případě, že glykemie opakovaně i při dodržování dietního režimu stoupá, je indikována terapie inzulinem. Inzulinový režim je vždy volen individuálně. Používají se lidské inzuliny, které se aplikují většinou 2–4krát denně. Při léčbě GDM je zásadní včasná diagnostika, a pokud je to nutné, tak včasné zahájení terapie. Nastavení inzulínové terapie až při ultrasonografickém průkazu makrosomie plodu je již známkou chybného (pozdního) zavedení inzulínu.

Léčba PAD: viz léčba diabetu 1. a 2. typu v graviditě, s. 257n.

Doporučení po porodu: Porodem ve většině případů GDM odeznívá. K vedení porodu inzulín obvykle není nutný. Po porodu terapii inzulínem ukončujeme, pokud byla během těhotenství nutná ke korekci glykemie. Po šestinedělí se provádí kontrolní oGTT. Ženy, které byly během těhotenství léčeny pro gestační diabetes, mají 20–30% pravděpodobnost, že se u nich v budoucnu vyskytne DM2T. Proto je vhodné provádět kontroly krevního cukru první 3 roky po porodu 1krát za rok.

Závěr

Díky nejnovějším způsobům léčby diabetu a zlepšeným možnostem gynekologicko-porodnického sledování dnes není problémem, aby ženy léčené pro DM1T či DM2T porodily zdravé dítě. Velmi důležité je plánování těhotenství, tak aby se minimalizovala rizika z gravidity vyplývající. Je doporučeno všechna taková těhotenství vést ve specializovaných centrech. Každá žena ve fertilním věku by měla být poučena o cílových hodnotách HbA_{1c} , které jsou doporučovány pro optimální vývoj plodu, o možnostech hormonální antikoncepce a o způsobech léčby diabetu, kterými lze normalizovat hladiny krevního cukru s možností využití všech technologií (léčba inzulínovou pumpou, RT-CGM).

Literatura

1. Bartoš V, Pelikánová T. Praktická diabetologie. 4. ed. Maxdorf: Praha 2010. ISBN 978–80–7345–216–2.
2. Diabetes and Pregnancy Evidence Based Update and Guidelines, European Association of Perinatal Medicine, Prague, 2006, Working Group on Diabetes and Pregnancy.
3. Reece EA, Coustan DR, Gabbe SG (eds). Diabetes Mellitus in Women: Adolescence through Pregnancy and Menopause. 3rd ed. Lippincott Williams and Wilkins: 2004. ISBN-13: 978–0781738613
4. Štechová K et al. Dítě diabetické matky. Geum: Semily 2014. ISBN 978–80–87969–06–9.
5. Temple RC, Aldridge VJ, Murphy HR. Pregnancy care and pregnancy outcome in women with type 1 diabetes. Diabetes Care 2006; 29(8): 1744–1749. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc05-2265>>.
6. Van Assche FA. Diabetes and Pregnancy. European Practice in Gynaecology and Obstetrics 2004; 10: 56–92.
7. Nielelsen LR, Pedersen-Bjergaard U, Thorsteinsson B et al. Hypoglycaemia in pregnant women with type 1 diabetes: predictors and

Tab. 2. Cíle léčby GDM

čas testování	hladina glykemie (mmol/l)
nalačno	< 5,1–5,3
1 hod po jídle	< 7,8
2 hod po jídle	< 6,7

Tab. 3. Cílové hodnoty hormonů tyreoidy při léčbě tyreopatie v graviditě

	I. trimestr	II. trimestr	III. trimestr
TSH	0,1–2,5	0,2–3,0	0,2–3,0
fT_4	10,7–16,3	9,16–13,5	9,3–13,7

- role of metabolic control. *Diabetes Care* 2008; 31(1): 9–14. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc07-1066>>.
8. Smoak IW, Sadler TW. Embryopathic effects of short-term exposure to hypoglycemia in mouse embryos in vitro. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163(2): 619–624.
 9. James ML, Brendan T. Insulin therapy for the treatment of type 1 diabetes during pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014; 27(12): 1270–1275.
 10. Heise et al. ADA 76th Scientific Sessions 2016: Pooled analysis of NN1218 trials 3887, 3888, 3889, 3891, 3921, 3978. GIR.
 11. Bertini AM, Silva JC, Taborda W et al. Pperinatal outcomes and the use of oral hypoglycemic agents. *J Perinat Med* 2005; 33(6): 519–523. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1515/JPM.2005.092>>.
 12. Brown FM, Wychoff J, Rowan JA et al. Metformin in pregnancy: its time has not yet come. *Diab Care* 2006; 29(2): 485–486.
 13. Homko CJ, Sivan E, Reece AE. Is there a role for oral antihyperglycemics in gestational diabetes and type 2 diabetes during pregnancy? *Treat Endocrinol* 2004; 3(3): 133–139.
 14. Huges RC, Rowan JA. Pregnancy in women Type 2 diabetes: who takes metformin and what is the outcome? *Diabet Med* 2006; 23(3): 318–322. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-5491.2006.01750.x>>.
 15. Ramos GA, Jacobson GF, Kirby RS et al. Comparison of glyburide and insulin for the management of gestational diabetics with markedly elevated oral glucose challenge test and fasting hyperglycemia. *J Perinatol* 2007; 27(5): 262–267. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/sj.jp.7211683>>.
 16. Hewapathirana NM, O'Sullivan E, Murphy HR. Role of Continuous Glucose Monitoring in the management of Diabetic Pregnancy. *Curr Diab Rep* 2013; 13(1): 34–42. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11892-012-0337-9>.
 17. Pickup J, Keen H. Continuous subcutaneous insulin infusion at 25 years: evidence base for the expanding use of insulin pump therapy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25(3): 593–598.
 18. Štechová K et al. *Technologie v diabetologii*. Maxdorf: Praha 2016: 37–52. ISBN 978–80–7345–479–1.
 19. Stenninger E, Lindqvist A, Aman J et al. Continuous subcutaneous glucose monitoring system in diabetic mothers during labour and postnatal glucose adaptation of their infants. *Diabet Med* 2008; 25(4): 450–454. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-5491.2008.02416.x>>.
 20. Yeh HC, Brown TT, Maruthur N et al. Comparative effectiveness and safety of methods of insulin delivery and glucose monitoring for diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012; 157(5): 336–347. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-157-5-201209040-00508>>.
 21. Yogev Y, Ben-Haroush A, Chen R et al. Continuous Glucose Monitoring for treatment adjustment in diabetic pregnancies, a pilot study. *Diabet Med* 2003; 20(7): 558–562.
 22. Doporučení České diabetologické společnosti pro léčbu diabetu metforminem v těhotenství. Dostupné z WWW: <www.diab.cz>.
 23. American Diabetes Association. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes – 2019. *Diabetes Care* 2019; 42(Suppl 1): S165–S172. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.2337/dc19-S014>>.

MUDr. Dagmar Bartášková

✉ dagmar.bartaskova@centrum.cz

Interní klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

www.fnmotol.cz

Doručeno do redakce 13. 8. 2018

Přijato po recenzi 31. 1. 2019