proLékaře.cz | 15.8.2025

Liečba inzulínom počas tehotnosti

Insulin therapy during pregnancy

Silvia Dókušová[1],Emil Martinka[1], Karol Dókuš[2]

[1] Diabetologické oddelenie, NEDÚ, Ľubochňa
[2] Gynekologicko-pôrodnícka klinika JLF UK a UNM, Martin

✉ **MUDr. Silvia Dókušová, PhD.** | dokusova@nedu.sk| www.nedu.sk

Kľúčové slová
diabetes mellitus
hypoglykémia
inzulínové analógy
monitorovanie glykémie
tehotnosť

Key words
diabetes mellitus
glycemia monitoring
hypoglycemia
insulin analogues
pregnancy

Doručené do redakcie/
Received 19. 4. 2017
Prijaté po recenzii/
Accepted 2. 5. 2017

Abstrakt
U tehotných žien diabetičiek existuje zvýšené riziko závažných komplikácií tehotnosti z pohľadu plodu, novorodenca a matky, ktoré majú súvis najmä s nedostatočnou kontrolou diabetu. Dosiahnutie intenzívnej metabolickej kontroly je často limitované výskytom hypoglykémií. Pre tehotenstvo sú navyše špecifické fyziologicky a rýchlo sa meniace požiadavky na potrebu inzulínu. Za posledné roky došlo k významnému pokroku v spôsobe a efektívnosti sledovania glykémie, uvedeniu nových inzulínov a vývoju moderných postupov aplikácie inzulínu, najmä inzulínových púmp. Práca prináša prehľad v klinickej praxi aktuálne používaných inzulínových preparátov a možností ich využitia v tehotnosti.

Abstract
Pregnant women with diabetes mellitus are at increased risk of serious complications during pregnancy, in regard to the fetus, newborn and mother, which are mainly associated with insufficient diabetes control. The reaching of intensive metabolic control is often limited by occurrence of hypoglycemia. Furthermore, pregnancy entails specific physiologically and quickly changing requirements regarding insulin need. In recent years, significant progress has been achieved regarding the methods and effectiveness of monitoring glycemia, introduction of new insulin analogues and development of modern practices of insulin use, in particular the insulin pump. The paper brings an overview of insulin preparations currently used in clinical practice and possibilities of their utilization in pregnancy.

Úvod

Diabetes je jedným z najčastejších chronických ochorení u žien v reprodukčnom veku, ktoré postihuje približne 10 % všetkých tehotenstiev, z čoho približne v 0,2 až 0,5 % prípadov ide o ženy s diabetes mellitus 1. typu (DM1T).

Gravidity žien s DM1T sú spojené so zvýšenou mierou komplikácií vrátane neskorej vnútromaternicovej smrti plodu alebo jeho závažných vrodených malformácií, čo vedie k zvýšeniu chorobnosti a úmrtnosti novorodencov v porovnaní s nediabetickými tehotnosťami. Materské komplikácie sa tiež častejšie prejavujú zvýšenou mierou preeklampsie, cisárskeho rezu a materskej úmrtnosti. Neuspokojivá glykemická kontrola v čase koncepcie a organogenézy počas 1. trimestra je hlavnou príčinou zvýšeného výskytu vrodených chýb a komplikácií tehotenstva. Bolo potvrdené, že existuje pozitívna korelácia medzi hladinami hemoglobínu A_{1c} (HbA_{1c}) na začiatku tehotenstva a výskytom malformácií plodu a súčasne medzi dobrou kontrolou glykémie a poklesom prevalencie vrodených abnormalít, ktoré sa blížia úrovni v nediabetickej populácii.

Prekoncepčná starostlivosť a zlepšenie metabolickej kompenzácie diabetu zlepšili výsledky gravidít u žien s DM1T, čo je možné pozorovať aj na poklese výskytu vrodených malformácií, predčasných pôrodov a v zníženej neonatálnej morbidite, ktoré sa prejavujú aj klesajúcim výskytom makrosómie a potrebou ošetrovania novorodencov matiek diabetičiek na jednotkách intenzívnej neonatálnej starostlivosti. To všetko by nebolo možné bez významného vývoja metód monitorovania glykémie, zavedenia inzulínových púmp a vývoja inzulínových analógov.

Úskalia pri liečbe DM1T počas tehotenstva

Jednou z hlavných úloh starostlivosti o tehotné ženy s cukrovkou je dosiahnutie čo najlepšej metabolickej kompenzácie diabetu. Metabolické zmeny, ku ktorým dochádza v priebehu tehotenstva, túto úlohu sťažujú.

proLékaře.cz | 15.8.2025

Počas 1. trimestra je typická zvýšená citlivosť na inzulín, ktorá v kombinácii s neustálou snahou pacientiek dosahovať normoglykémiu prostredníctvom inzulínovej liečby zvyšuje aj riziko závažnej hypoglykémie. 2. a 3. trimester tehotenstva sa naopak vyznačuje zvýšenou sekréciou placentárnych hormónov, rastových faktorov a cytokínov, čo vedie k nárastu inzulínovej rezistencie a hyperglykémie. Hyperglykémia vedie k transportu zvýšeného množstva glukózy cez placentu, čo spôsobuje hyperinzulinémiu a makrosómiu plodu. Makrosómia plodu je potom príčinou komplikácií u matky a plodu a podľa rôznych údajov sa vyskytuje u asi 27–62 % tehotných žien s diabetom. Predchádzať jej možno starostlivým a pravidelným monitorovaním hladín glykémie a odpovedajúcou korekciou inzulínovej liečby tak, aby sa v tehotenstve zabránilo hyperglykémii.

Ženy s DM1T sú vystavené zvýšenému riziku komplikácií diabetu. Diabetická ketoacidóza (DKA), ktorá je relatívne častou komplikáciou pri DM1T, sa v priebehu tehotenstva môže vyvinúť rýchlejšie kvôli zníženej citlivosti na inzulín v 2. a 3. trimestri. DKA zostáva hlavnou príčinou fetálnych strát a postihuje 1–3 % žien s preexistujúcim diabetom [1]. Pre DM1T je tiež charakteristický zvýšený výskyt vaskulárnych komplikácií. Gestačná hypertenzia je bežnou komplikáciou a hlavným rizikovým faktorom pre kardiovaskulárne príhody, retinopatiu a nefropatiu. Okrem toho sa u gravidných žien s DM1T 2 až 4-krát častejšie vyskytuje preeklampsia, čo vedie ku komplikáciám tehotnosti, vrátane porúch rastu plodu a predčasným pôrodom [2]. Preeklampsia býva tiež spojená so závažnými komplikáciami u matky, ako sú eklampsia a hemolýza, zvýšené hladiny pečeňových enzýmov a nízky počet krvných doštičiek, tzv. HELLP syndróm. HELLP syndróm, závažná a život ohrozujúca komplikácia, býva spájaný s výskytom epizód ťažkých hypoglykémií počas tehotenstva. Optimálna kontrola glykémie znižuje riziko preeklampsie a súvisiacich komplikácií. U žien s DM1T, u ktorých sa neskôr rozvinie preeklampsia, sa častejšie objavujú aj vyššie hodnoty HbA_{1c} pred a počas tehotenstva. To kladie dôraz na význam pravidelného monitorovania a kontroly hladín HbA_{1c} počas tehotenstva u žien s DM1T.

Ťažká hypoglykémia, ktorá je jednou z hlavných komplikácií pri liečbe DM1T, bola hlásená u 19–44 % tehotných žien s cukrovkou liečených pomocou intenzifikovanej inzulínovej liečby, najmä v 1. trimestri. Opakované epizódy hypoglykémie môžu viesť k syndrómu neuvedomovania si hypoglykémie, čo vedie k ďalšiemu oslabovaniu symptómov bežne sprevádzajúcich autonómnu odpoveď organizmu na hypoglykémiu. Navyše typické príznaky hypoglykémie (nevoľnosť, úzkosť atď) sa môžu mylne pokladať za normálne symptómy tehotenstva, čo zvyšuje nebezpečenstvo vzniku ťažkej hypoglykémie. Jedným zo spôsobov jej prevencie je individuálne dávkovanie inzulínu, spočívajúce v znižovaní potrebných dávok inzulínu počas 1. trimestra [3]. Riziko hypoglykémie je možné znížiť aj používaním analógov inzulínu namiesto bežného humánneho inzulínu. Výraznou mierou k zníženiu ich frekvencie dnes prispieva aj využívanie najmodernejších inzulínových púmp s kontinuálnym monitoringom glykémií a s funkciou LGS (low glucose suspend) alebo PLGM (predictive low glucose management)], **ktoré okrem podávania inzulínu pumpou dokážu v prípade potreby výdaj inzulínu zastaviť a ochrániť tak organizmus pred hypoglykémiou. Systém je tvorený z glukózového senzora, vysielača, pumpy a glukomera.**

Pokrok v liečbe DM1T u tehotných žien

Používanie analógov inzulínu

V súčasnosti je pre liečbu DM1T u tehotných žien charakteristická pomerne široká a verejná dostupnosť množstva relevantných medicínskych informácií. Pacientky majú oveľa lepšie možnosti byť o svojej liečbe informované ako ešte v nedávnej minulosti. Vyššie percento tehotenstiev tak môže byť plánované, čo poskytuje príležitosť na primeranú predkoncepčnú prípravu ženy s minimalizáciou potenciálnych komplikácií dôsledkom DM1T.

Dosiahnuť zlepšenie metabolickej kompenzácie diabetu je dnes možné aj podávaním krátkodobých a dlhodobých analógov inzulínu. Liečba DM1T sa spravidla zakladá na intenzifikovanom inzulínovom režime (IIT), ktorý zahŕňa aplikáciu minimálne 4 injekcií podávaných pred jedlom a pred spaním, resp. pomocou inzulínovej pumpy. Cieľom podávania rýchle pôsobiaceho inzulínu je ovplyvniť postprandiálnu glykémiu. V porovnaní s bežným ľudským inzulínom má bolusový analóg rýchlejší nástup a kratšie trvanie účinku, čo vedie k účinnejšej redukcii postprandiálnej hyperglykémie a vyhýbaniu sa hypoglykémiám medzi jedlami [5].

Dva rýchlo účinkujúce analógy inzulínu, lispro a aspart, sú v súčasnosti klasifikované do kategórie B z pohľadu rizika v gravidite (FDA). Hlavným prínosom inzulínových analógov je zníženie závažných hypoglykemických príhod u tehotných žien s DM1. Glulizín je ďalším inzulínovým analógom s rýchlym nástupom účinkom, neexistujú však žiadne kontrolované štúdie zamerané na overenie jeho bezpečnosti počas tehotenstva, a preto sa neodporúča jeho podávanie tehotným ženám s DM[5].

V posledných rokoch nastali zmeny aj v možnosti využitia bazálnych analógov – glarginu a detemiru počas gravidity. Až donedávna bol ako jediný bazálny inzulín schválený v tejto indikácii (NPH) inzulín, považovaný za štandard starostlivosti o diabetes v tehotenstve. Po podaní NPH inzulínu však vrchol jeho účinku prichádza s odstupom 4 až 8 hodín a má pomerne vysokú variabilitu, ktorá môže viesť k zvýšenému riziku hypoglykémie medzi jedlami a v noci. Glargin vykazuje pomerne plochý akčný profil s trvaním približne 24 hodín, má nižšiu vnútornú variabilitu v porovnaní s NPH. Výsledkom toho je, že glargin dosahuje popri dobrej kontrole glykémie značne nižšie riziko hypoglykémie.

Existuje množstvo hlásení a štúdií o použití glarginu aj u gravidných žien, údaje (viac ako 1 000 gravidít) nepreukázali žiadne špecifické nežiaduce účinky inzulínu glargin na graviditu a žiadne špecifické malformácie ani

proLékaře.cz | 15.8.2025

toxicitu inzulínu glargin pre plod/novorodenca, neexistujú však zatiaľ väčšie randomizované klinické štúdie, ktoré by posudzovali jeho bezpečnosť práve počas tehotenstva. Z toho dôvodu je zrejme inzulín glargin v súčasnosti klasifikovaný do kategórie C v tehotnosti [5].

Detemir tiež vykazuje plochejší profil a dlhšie trvanie účinku ako NPH, blížiaci sa k 24 hodinám pri bežnom klinickom dávkovaní. V roku 2012 došlo k preklasifikovaniu detemiru do kategórie B bezpečnosti v gravidite. Pokiaľ ide o účinnosť, detemir preukázal porovnateľný účinok k NPH [6]. Značný počet žien v obidvoch sledovaných skupinách (41 % v skupine detemir, 32 % v skupine NPH) dosiahli cieľovú hodnotu HbA_{1c} 6,0 % v 24. a 36. týždni gravidity. Je zaujímavé, že plazmatická glykémia nalačno bola výrazne nižšia v skupine liečenej najmä u žien, ktoré začali túto liečbu už pred tehotenstvom. Nebol pozorovaný žiadny rozdiel vo výskyte hypoglykémie, žiadne významné rozdiely neboli zistené v zmysle fetálnych strát, morbidity a mortality novorodencov [7].

Inzulínové premixy sa ukázali byť užitočné pri liečbe všeobecnej populácie s cukrovkou, najmä u pacientov, ktorí potrebujú zjednodušené dávkovacie režimy. Premixované inzulíny však nie sú vhodné na liečbu tehotných žien s DM1T, pretože nemôžu poskytnúť požadovanú flexibilitu dávkovania inzulínu počas rôznych období tehotenstva.

Metódy monitorovania glykémie a aplikácia inzulínu

Sledovanie glykémie je dôležité pre optimálnu kontrolu diabetu. Až donedávna to bolo možné robiť len samovyšetrovaním kapilárnej glykémie pomocou glukometrov. Vývoj zariadení na nepretržité monitorovanie glukózy (CGM) znamenal výrazný pokrok v možnosti zlepšenia metabolickej kompenzácie DM, hlavne v prevencii hypoglykémií. Niekoľko štúdií sledovalo prínos CGM u diabetikov, ale len niekoľko z nich bolo vykonaných u tehotných žien s DM1T. Štúdia od Yogeva et al potvrdila, že používanie CGM v tehotenstve umožňuje odhaliť hypoglykémiu a najmä nočnú hypoglykémiu, ktoré by inak boli prehliadnuté pri jej intermitentnom monitorovaní. Malá randomizovaná štúdia, ktorú vykonali Murphy et al, ukázala, že CGM zlepšuje kontrolu glykémie u žien s DM1T a DM2T a vedie k nižšej pôrodnej hmotnosti a znižuje aj riziko makrosómie plodu. Na základe týchto výsledkov Americká asociácia klinických endokrinológov (AACE) odporučila používať CGM u všetkých tehotných žien s DM1T [8].

Agentúra pre výskum a kvalitu zdravotnej starostlivosti (Agency for Healthcare Research and Quality – AHRQ) v USA zverejnila v roku 2012 systematický prehľad porovnávajúci IIT a CSII liečbu [8]. Podľa týchto výsledkov sa hodnoty HbA_{1c} porovnateľne zlepšili ako na IIT tak aj na CSII liečbe. Novšia retrospektívna pozorovacia štúdia potvrdila podobný efekt CSII aj IIT na pokles hodnoty HbA_{1c} v tehotnosti: v skupine s CSII bolo menej hypoglykemických a hyperglykemických príhod. Neboli zistené žiadne rozdiely v materských, fetálnych alebo perinatálnych výsledkoch [9]. Používanie CSII s kontinuálnym monitoringom u tehotných žien s cukrovkou sa čím ďalej tým viac stáva štandardom aj v našich podmienkach. Za prelomový v tomto smere možno považovať rok 2016, odkedy sú u nás v tehotnosti ženám hradené senzory ku CGM z verejného zdravotného poistenia.

Záver

DM1T v tehotnosti predstavuje vysoko rizikový stav spojený so značnou pravdepodobnosťou vzniku komplikácií u tehotnej a plodu. Klinická prax a výskum však dokazujú, že plánovanie tehotenstva, prenatálne poradenstvo a optimálna kontrola glykémie majú pozitívny vplyv na výsledky tehotenstva.

Hlavným cieľom pri starostlivosti o gravidné ženy trpiace DM1T by malo byť dosahovanie takmer normálnych hodnôt glykémie bez zvýšeného rizika hypoglykémií. Vývoj inzulínových analógov s lepšími profilmi bezpečnosti a účinnosti ako bežný humánny inzulín umožnil začať napĺňať tieto ciele. Dôkazy podporujú štandardné využívanie bolusových analógov inzulínu, lispro a aspart, v rámci IIT režimu či CSII liečby. Ďalší výrazný pokrok znamenal začiatok využívania liečby inzulínovou pumpou s kontinuálnym monitorovaním glukózy počas gravidity.

Literatúra

1. 1. Vargas R, Repke JT, Ural SH. Type 1 diabetes mellitus and pregnancy. Rev Obstetr Gynecol 2010; 3(3): 92–100.

2. Holmes VA, Young IS, Patterson CC et al. Optimal glycemic control, pre-eclampsia, and gestational hypertension in women with type 1 diabetes in the diabetes and pre-eclampsia intervention trial. Diabetes Care 2011;34(8):1683–1688. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/dc11–0244>.

3. Ringholm L, Pedersen-Bjergaard U et al. Hypoglycemia in pregnant women with type 1 diabetes: clinical features and management. Diabetic Hypoglycemia 2011; 3(3): 3–7.

4. Keating GM. Insulin detemir: a review of its use in the management of diabetes mellitus. Drugs 2012; 72(17): 2255–2287. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.2165/11470200–000000000–00000>.

5. Durnwald CP, Landon MB. Insulin analogues in the management of the pregnancy complicated by diabetes mellitus. Curr Diab Rep 2011; 11(1): 28–34. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11892–010–0160–0>.

6. Mathiesen ER, Hod M, Ivanisevic M et al. Maternal efficacy and safety outcomes in a randomized, controlled trial comparing insulin detemir with NPH insulin in 310 pregnant women with type 1 diabetes. Diabetes Care 2012; 35(10): 2012–2017.

7. Hod M, Mathiesen ER, Jovanovic L et al. A randomized trial comparing perinatal outcomes using insulin detemir or neutral protamine Hagedorn in type 1 diabetes. J Matern Fetal Neonatal Med 2014; 27(1): 7–13. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/14767058.2013.799650>.

8. Golden SH, Sapir T. Methods for insulin delivery and glucose monitoring in diabetes: summary of a comparative effectiveness review. J Manag Care Pharm 2012; 18(9): 1–17.

9. Wender-Ozegowska E, Zawiejska A, Ozegowska K et al. Multiple daily injections of insulin versus continuous subcutaneous insulin infusion for pregnant women with type 1 diabetes. Aust N Z J Obstet Gynaecol 2013; 53(2): 130–135. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/ajo.12027>.