

Prekoncepčná príprava diabetičiek 1. a 2. typu

Lucia Féderová, Miroslav Korbel, Zuzana Nižňanská

I. gynekologicko-pôrodnická klinika LF UK a UN Bratislava, prednosta prof. MUDr. Miroslav Borovský, PhD.

Abstrakt

Gravidita u diabetičiek 1. a 2. typu tvorí iba malú časť problematiky diabetológie. Jej význam je však determinovaný vysokou rizikovosťou pre matku i plod. Intrauterínny vývoj a životaschopnosť plodu sú priamo závislé od prekoncepčnej prípravy a metabolickej kompenzácie diabetu. Článok sa zaoberá dostupnými možnosťami antikoncepčných metód a prekoncepčnej prípravy žien s diabetom 1. a 2. typu. Sumarizuje odporúčané postupy a najnovšie trendy v danej problematike.

Kľúčové slová: antikoncepcia – diabetes mellitus – materská morbidita – gravidita – perinatálna morbidita – prekoncepčná príprava

Preconception care of diabetic women type 1 and 2

Abstract

Pregnancy in diabetic women takes only a small part of diabetology, but it is high risk pregnancy. Intrauterine development and viability of the foetus in pregnancy of diabetic women depends on preconception care and metabolic compensation of diabetes mellitus itself. This article deals with contraception methods and preconception care of diabetic women type 1 and 2. It summarizes the recommended approaches and new trends in care of women with diabetes mellitus.

Key words: contraception – diabetes mellitus – maternal morbidity – perinatal morbidity – preconception care – pregnancy

Úvod

U mnohých žien s diabetes mellitus (DM) sa vyvinú komplikácie, ktoré významnou mierou ovplyvnia kvalitu ich života a definitívnu prognózu ochorenia. Keďže diabetes mellitus 1. typu (DM1T) začína vo veľmi mladom veku, výskyt diabetických komplikácií u týchto žien v reprodukčnom veku nie je nezvyčajný. Nie je však možné exaktne predikovať, do akej miery môžu komplikácie DM negatívne ovplyvniť priebeh tehotnosti, a naopak, do akej miery môže tehotnosť ovplyvniť ďalší vývoj komplikácií DM [1].

Vzostupný trend výskytu diabetes mellitus 2. typu (DM2T) v ostatných rokoch súvisí najmä s celosvetovým nárastom incidence obezity a metabolického syndrómu. K tomu sa pridružuje posúvanie reprodukcie do vyššieho veku, čo zvyšuje v ostatnom období podiel tehotných diabetičiek s DM2T aj s jeho pridruženými komplikáciami [1].

Koincidenca DM s graviditou prináša veľa závažných rizík pre matku a plod. Intrauterinný vývoj plodu a jeho životaschopnosť po narodení sú priamo závislé od úrovne metabolickej kompenzácie diabetu nielen počas celej gravidity, ale aj pred ňou. Preto je veľmi dôležité venovať náležitú pozornosť príprave diabetičiek

na tehotnosť. Prekoncepčná príprava vo svete absen-tuje približne u 2/3 diabetičiek 1. a 2. typu, ale na Slovensku je to u takmer 90 % diabetičiek [2,3].

Antikoncepcia u diabetičiek

Na ochranu pred neželanou tehotnosťou v čase, keď kompenzácia diabetu nie je ideálna, je možné diabetičkám ponúknuť široké spektrum antikoncepčných metód. V minulosti mali diabetičky veľmi obmedzený výber antikoncepcie. Kombinovaná hormonálna antikoncepcia (COC) s vysokými dávkami hormónov a gestagénovou zložkou s vedľajším androgénnym účinkom mala negatívny vplyv na metabolizmus sacharidov aj tukov. Zvyšovala riziko tromboembolických a mikrovaskulárnych komplikácií, najmä retinopatie. Čisto gestagénová tableta bola tiež nebezpečná pre možný vedľajší androgénny efekt progestagénu, ktorý bol v prípravku obsiahnutý. Diabetes mellitus bol jednou z kontraindikácií užívania hormonálnej antikoncepcie. Vnútromaternicové teliesko (IUD) sa považovalo za nevhodné z hľadiska zvýšeného rizika infekcie vnútorných rodidiel, vzniku zápalových komplikácií a trvalej neplodnosti [4]. Po uvedení prípravkov s obsahom nízkej dávky estrogénov a gestagénom s nízkou

alebo žiadnou vedľajšou androgénnou aktivitou sa ukázalo, že aj diabetičky môžu užívať hormonálne antikonceptíva. Podľa Americkej gynekologicko-pôrodníckej spoločnosti (ACOG) z roku 2006 môžu užívať hormonálnu antikoncepciu diabetičky nefajčiarky do 35 rokov bez zvláštnych obmedzení. Kombinovaná hormonálna antikoncepcia je pre diabetičky vhodná. V súčasnosti je možný výber veľmi nízkej dávky hormónov, ktoré možno použiť aj u žien s komplikovaným diabetom. Nízkodávkované COC neovplyvnia koagulačné parametre a nemajú vedľajší metabolický účinok. Naopak prípravky s veľmi nízkou dávkou etinylestradiolu (0,015–0,02 mg) majú priaznivý vplyv na lipidové spektrum. Zvyšujú hladinu HDL (high-density lipoprotein) a znižujú LDL (low-density lipoprotein). Tým sa vytvára vazoprotektívny účinok, ktorý znižuje riziko infarktu myokardu a náhlej cievnnej mozgovej príhody. Pri začatí užívania je potrebný intenzívnejší monitoring glykémie. Podľa odporúčaní Svetovej zdravotníckej organizácie (WHO) diabetičky 1. a 2. typu sú zaradené do kategórie 2 (benefit všeobecne prevyšuje riziko). Pre obe skupiny platí výber COC veľmi nízko dávkových s čo najnižšou androgénnou aktivitou progestínovej zložky. Takéto prípravky môžu užívať aj diabetičky s komplikovaným DM. Vývoj komplikácií (diabetická retinopatia, nefropatia, ischemická choroba srdca, zmeny v lipidovom profile) nezávisí od užívania COC. Kombinovaná hormonálna antikoncepcia nemôže užívať iba diabetičky s hypertenziou, vzhľadom na riziko výskytu infarktu myokardu pri dlhodobom užívaní [5,6]. Každá užívateľka má byť dôsledne sledovaná: metabolická kompenzácia, biochemické parametre, lipidové spektrum, hemokoagulačné parametre. Treba dbať aj na dodržiavanie liečebného, diétného a pohybového režimu i životosprávy [7]. Pri čisto gestagénovej antikoncepcii je preferovaná perorálna forma (s obsahom desogestrelu – s takmer žiadnou reziduálnou vedľajšou androgénnou aktivitou). Injekčná forma gestagénovej antikoncepcie, depotný medroxyprogesterónacetát, má reziduálnu androgénnu aktivitu – vykazujú vplyv na inzulínovú rezistenciu a zmenu metabolizmu glycidov. Účinok prípravku je dlhodobý (3–4 mesiace) a nemožno ho podľa potreby eliminovať. Preto je podľa WHO zaradený do kategórie 3 (riziko prevažuje výhody) a je pre diabetičky nevhodný [5,6].

Prínosom pre ženy s diabetom sú nové aplikačné formy, predovšetkým možnosť vaginálnej aplikácie kombinovanej hormonálnej antikoncepcie – vaginálny krúžok, aplikácia transdermálnej náplaste, alebo použitie subkutánneho implantátu [5,6].

Pre diabetičky je vhodný aj intrauterinný hormonálny systém (IUS) – intrauterinné teliesko s obsahom levonorgestrelu, ktorý sa postupne uvoľňuje v dávke 0,02 mg denne. Má minimálny reziduálny androgénny účinok a minimálny vplyv na lipidové spektrum. Podľa WHO patrí do kategórie 2: možno ho bezpečne použiť u diabetičiek 1. aj 2. typu. Vhodné je aj použitie vnútro-maternicového telieska bez hormónov (IUD) u multipár,

ale aj u nulipár. Táto forma kontracepcie je podľa WHO zaradená do kategórie 1 (žiadne obmedzenie v použití metódy). Podobne ako aj pri IUS treba dodržať opatrenia na prevenciu ascendentnej infekcie [5,7–9].

Pre diabetičky, ktoré nechcú užívať alebo netolerujú žiadnu zo spomenutých antikoncepčných metód, môžu byť alternatívou prirodzené bariérové alebo chemické metódy kontracepcie. Vykazujú však nižšiu spoľahlivosť ako hormonálna a intrauterinná antikoncepcia. Na zvýšenie ich efektívnosti je vhodné metódy kombinovať. Prirodzené metódy (Oginova-Knaussova, Billingsova) využívajú poznanie fyziológie menštruačného cyklu. Z bariérových metód je najrozšírenejšie používanie kondómu; používanie diafragmy a cervikálnych pessarov nenašlo širšie uplatnenie. Chemické metódy využívajú aplikáciu spermicídnych látok vo forme peny, krému, želé, rozpustných globulí alebo čapíkov. Môžu však spôsobiť lokálnu iritáciu pošvovej sliznice s následnou infekciou. Medzi ireverzibilné metódy kontracepcie patrí sterilizácia, preto táto forma antikoncepcie sa musí poriadne zvážiť a mať opodstatnenú indikáciu [6].

Prekoncepčná príprava diabetičiek

Dobrá metabolická kompenzácia pred a na začiatku tehotnosti je predpokladom prevencie vývoja diabetickéj embryopatie. Prekoncepčné zlepšenie metabolickej kompenzácie diabetu má pozitívny vplyv na perinatálne výsledky. Zvyčajne udávaná frekvencia vrodených vývojových chýb (VVCH) u plodov zdravých matiek je 1 až 2,5 %, ale u diabetičiek je podstatne vyššia (4 až 10 %), zvyšuje sa v závislosti od metabolickej kompenzácie diabetu [10–12].

Ak boli priemerné glykémie matky pred otehotnením < 6,7 mmol/l, len 2,1 % plodov malo VVCH. Ak sa glykémie pohybovali od 6,7 do 14,6 mmol/l, VVCH malo 5,2 % plodov. Pri glykémiami matky > 14,6 mmol/l malo VVCH až 30,4 % plodov. Rovnako dôležitá je dobrá metabolická kompenzácia počas celej gravidity [11]. Je preto potrebné plánovať graviditu do obdobia optimálnej kompenzácie diabetu. Prekoncepčná príprava diabetičky by mala začať 3–6 mesiacov pred plánovanou koncepciou [13,14].

Prekoncepčná starostlivosť vyžaduje interdisciplinárnu spoluprácu medzi pôrodnikom a diabetológom, prípadne ďalšími odborníkmi (oftalmológ, nefrológ, neurológ, kardiológ, angiológ a pod). Diabetička by mala byť dôkladne edukovaná o problematike diabetu počas gravidity a nutnosti dobrej metabolickej kompenzácie. Cieľom prekoncepčnej prípravy je dosiahnuť hladinu glykozylovaného hemoglobínu HbA_{1c} v rozmedzí normálnych hodnôt [8,10,13]. Prílišná snaha o dosiahnutie ideálnej metabolickej kompenzácie pred koncepciou (HbA_{1c} < 6 % podľa DCCT, < 4,5 % podľa IFCC) často vedie k neželaným hypoglykémiami a výraznejším výkyvom glykémii. Nie typ inzulínu, ale kolísanie hladín glykémie u matky je významný teratogén [16]. Rýchla úprava metabolickej kompenzácie u diabetičiek 2. typu (pri prechode na intenzifikovaný inzulínový režim) zhoršuje dia-

betických retinopatiu. Preto je potrebné citlivé nastavenie tejto terapie [17].

Súčasťou prekoncepčnej prípravy je aj **komplex vyšetrení zameraných na zhodnotenie mikro- a makrovaskulárnych komplikácií diabetu** [13].

Dôležité je **vyšetrenie očného pozadia**. Ak je prítomná proliferujúca retinopatia, je indikovaná liečba laserom ešte pred otehotnením [13].

Treba vyšetriť **obličky** – klírens kreatinínu a mikroalbuminúriu (MIA). Ak je MIA > 300 mg/deň, je potrebné vyšetriť kvantitatívnu proteinúriu. Diabetičky s nefropatiou je vhodné pred graviditou predliečiť ACE-inhibítormi (inhibítory angiotenzín konvertujúceho enzýmu) a potom prestaviť na antihypertenzívnu liečbu vhodnú v gravidite [13].

Potrebné je aj vyšetrenie funkcie štítnej žľazy (TSH, fT4, antiTPO, ultrasonografické vyšetrenie), nakoľko 5–10 % diabetičiek 1. typu má zároveň hypo- alebo hypertyreózu [13].

Echokardiografické vyšetrenie srdca je indikované u žien nad 40 rokov, alebo pri trvaní diabetu viac ako 10 rokov [13].

Neurologické vyšetrenie, príp. elektromyografické (EMG) je dôležité na odhalenie diabetickej neuropatie [13,15].

Diabetičky s **hypertenziou** je potrebné nastaviť na antihypertenzívnu liečbu vhodnú pre tehotné – metyldopa, betablokátory, blokátory kalciového kanála, hydralazínové preparáty.

Diabetičkám 1. a 2. typu s **mikroangiopatiou** sa odporúča prekoncepčne kyselina acetylsalicylová 75–100 mg [13].

Prekoncepčná starostlivosť u diabetičiek 2. typu

Prekoncepčná fáza starostlivosti má mimoriadny význam u diabetičiek 2. typu. Tie sú zvyčajne obézne, majú hypertenziu a hyperlipoproteinémiu. Potrebná je zmena antihypertenzívnej liečby a vysadenie hypolipidemík (v gravidite sú kontraindikované). Perorálne antidiabetiká (PAD) sú v 1. trimestri tehotnosti zásadne kontraindikované (riziko teratogénneho účinku na plod). Pokiaľ sa prekoncepčne nedosiahne euglykémia diétnymi a režimovými opatreniami, začína sa liečba humánnym inzulínom alebo inzulínovými analógmi [13].

Diabetičky sú prekoncepčne alebo v gravidite (ak absentovala prekoncepčná príprava) nastavované na intenzifikovaný inzulínový režim (IIT) a v ostatnej dobe na inzulínovú pumpu (CSII), ktorá predstavuje najfyziológickejší spôsob aplikácie inzulínu. Ideálny model liečby diabetu predstavuje uzavretý systém, tzv. closed loop [2,15,18].

V ostatnom čase boli vyvinuté experimentálne protokoly prevencie VVCH plodov diabetickej matiek. Spočívajú v podávaní antioxidantov – vitamínu C, E, kyseliny listovej (400 µg/deň) a nenasýtených mastných kyselín. V laboratórnych podmienkach dokázateľne znižujú výskyt VVCH u embryí vystavených zvýšenému

prívodu glukózy. Klinické štúdie zatiaľ chýbajú. Črtá sa tu ale možnosť prevencie teratogénnych dôsledkov porušeného metabolizmu glukózy a oxidačného stresu [19–21].

Dôležitou podmienkou prekoncepčnej prípravy je aj dobrá spolupráca samotnej diabetičky, jej primeraný diétny a pohybový režim [18,22].

Záver

Gravidita žien s DM1T a DM2T je vysoko riziková a vyžaduje si interdisciplinárnu starostlivosť. Napriek výrazným pokrokom v diagnostike a liečbe diabetu je neonatálna morbidita aj mortalita novorodencov diabetickej matiek stále vysoká. Dobré perinatálne výsledky u diabetičiek sú však možné pri dobrej metabolickej kompenzácii pred graviditou, počas celej gravidity a pri spolupráci diabetičky.

Literatúra

1. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2013. *Diabetes Care* 2013; 36(Suppl 1): S11–S66. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.2337/dc13-S011>>.
2. Tošerová E. Diabetes mellitus 1. a 2. typu – diabetologický manažment. *Gynekol prax* 2005; 3(2): 84–89.
3. McCance DR. Pregnancy and diabetes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011; 25 (6): 945–958. Dostupné z DOI: <doi:10.1016/j.beem.2011.07.009>.
4. American Diabetes Association. Preconception Care of Women with Diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23(Suppl 1): S65/S68.
5. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 4th ed. World Health Organization (WHO) 2010. ISBN 978 92 4 156388 8.
6. Nižňanská Z. Antikoncepcia u žien s diabetom. *Gynekol prax* 2005; 3(2): 101–104.
7. Shawe J, Mulnier H, Nicholls P et al. Use of hormonal contraceptive methods by women with diabetes. *Prim Care Diabetes* 2008; 2(4): 195–199.
8. Nižňanská Z, Korbef M, Féderová L. Low dose combined hormonal contraception in diabetic women. 5th International symposium on Diabetes and Pregnancy, Sorrento, Italy, March 26–28, 2009. Dostupné z WWW: <<http://www2.kenes.com/dip2009/Pages/Home.aspx>>.
9. Yeshaya A. Contraception for the diabetic patient. 5th International symposium on Diabetes and Pregnancy, Sorrento, Italy, March 26–28, 2009. Dostupné z WWW: <<http://www2.kenes.com/dip2009/Pages/Home.aspx>>.
10. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2011; 34(Suppl 1): S62–S69.
11. Korbef M. Manažment diabetičky počas gravidity – pohľad pôrodníka. In: XVIII. diabetologické dni s medzinárodnou účasťou. Košice 28.–30.5.2008.
12. Kitzmiller JL, Block JM, Brown FM et al. Managing preexisting diabetes for pregnancy: summary of evidence and consensus recommendations for care. *Diabetes Care* 2008; 31(5):1060–1079.
13. Diabetes and pregnancy. Evidence based. Update and guidelines. Prague, Working group on Diabetes and Pregnancy. EAPM: Praha 2006.
14. Kinsley B. Achieving better outcomes in pregnancies by type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther* 2007; 29 (Suppl D): S153–S160.
15. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2009. *Diabetes Care* 2009; 32(Suppl 1): S13–S61.
16. Corcoy R. Should we recommend HbA1c < 6 % for conception? 5th International symposium on Diabetes and Pregnancy, Sorrento, Italy, March 26–28, 2009. Dostupné z WWW: <<http://www2.kenes.com/dip2009/Pages/Home.aspx>>.

17. Henricsson M, Berntorp K, Ferlund P. Progression of retinopathy in insulin – treated type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2002, 25(2): 381–385.

18. Mathiesen ER, Ringholm L, Damm P. Pregnancy management of women with pregestational diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2011; 40(4): 727–738.

19. Capel I, Corcoy R. What dose of folic acid should be used for pregnant diabetic women? *Diabetes care* 2007; 30(7): e63.

20. Wentzel P. Folic acid supplementation – Good or bad? 5th International symposium on Diabetes and Pregnancy, Sorrento, Italy, March 26–28, 2009. Dostupné z WWW: <<http://www2.kenes.com/dip2009/Pages/Home.aspx>>.

21. Erriksson U, Wentzel P. Diabetic embryopathy. *Methods Mol Biol* 2012; 889(4): 425–436.

22. Ballas J, Moore TR, Ramos GA. Management of diabetes in pregnancy. *Curr Diab Rep* 2012;12(1): 33–42.

MUDr. Lucia Ďuračková Féderová

✉ lucia.federova@gmail.com

doc. MUDr. Miroslav Korbeř, CSc.

MUDr. Zuzana Nižňanská, PhD.

I. gynekologicko-pôrodnická klinika LF UK a UN Bratislava

www.unb.sk

Doručené do redakcie 5. 5. 2014

Prijaté do tlače po recenzii 28. 5. 2014