



**UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE**  
**3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA**

---

---



Ústav pro péči o matku a dítě

**Možnosti léčby gestačního diabetu  
perorálními antidiabetiky**

Oral hypoglycemics for the treatment  
of gestational diabetes mellitus

Diplomová práce

Praha 2007

**Jana TESAŘÍKOVÁ**

Autor práce: **Jana Tesaříková**

Studijní program: Všeobecné lékařství s preventivním zaměřením

Vedoucí práce: **MUDr. Kateřina Andělová**

Pracoviště vedoucího práce: Ústav pro péči o matku a dítě

Datum a rok obhajoby: 26.6.2007

## **Prohlášení**

Prohlašuji, že jsem předkládanou práci zpracovala samostatně a použila jen uvedené prameny a literaturu. Současně dávám svolení k tomu, aby tato diplomová práce byla používána ke studijním účelům.

V Praze dne 30.května 2007

Jana Tesaříková

## **Poděkování**

Ráda bych poděkovala MUDr. Kateřině Andělové za odborné vedení a poskytnutí cenných rad při vypracovávání diplomové práce.

# Obsah

|   |           |
|---|-----------|
| <b>Úvod</b>   | <b>6</b>  |
| <b>1. Diabetes mellitus (DM)</b>  | <b>7</b>  |
| <b>2. Diabetes mellitus v těhotenství</b>                                       | <b>10</b> |
| <b>2.1 Klasifikace diabetu v těhotenství</b>                                    | 10        |
| <b>2.2 Vztah gravidity a diabetu</b>  | 11        |
| 2.2.1 Ovlivnění plodu diabetickým těhotenstvím                                  | 11        |
| 2.2.2 Novorozenec matky s diabetem  | 12        |
| <b>2.3 Terapie a péče o pacientky s diabetem v těhotenství</b>                  | 12        |
| 2.3.1 Dieta   | 12        |
| 2.3.2 Léčba a péče o pacientky s DM 1. typu v těhotenství                       | 12        |
| 2.3.3 Léčba a péče o pacientky s DM 2. typu v těhotenství                       | 13        |
| <b>3. Gestační diabetes mellitus (GDM)</b>                                      | <b>14</b> |
| <b>3.1 Terapie gestačního diabetu</b>   | 16        |
| 3.1.1 Dieta   | 16        |
| 3.1.2 Fyzická aktivita  | 16        |
| 3.1.3 Terapie inzulinem   | 17        |
| 3.1.3 Léčba perorálními antidiabetiky   | 17        |
| <b>3.2 Gestační diabetes a perorální antidiabetika</b>                          | <b>18</b> |
| 3.2.1 Perorální antidiabetika (PAD)   | 18        |
| 3.2.2 Léčba gestačního diabetu perorálními antidiabetiky<br>(literární přehled) | 20        |
| 3.2.3 Bezpečnost užití glyburidu v těhotenství                                  | 23        |
| <b>4. Vlastní práce</b>   | <b>27</b> |
| <b>Závěr</b>  | <b>36</b> |
| <b>Souhrn</b>   | <b>37</b> |
| <b>Summary</b>  | <b>38</b> |
| <b>Použitá literatura</b>   | <b>39</b> |

## Úvod

Rozpoznání gestačního diabetu a správná terapie žen s významnou hyperglykemií během těhotenství jsou velmi důležité k minimalizaci perinatální morbidity zahrnující makrosomii, dystokii ramének, hyperbilirubinémii, hypoglykémii, dále jsou významné pro snížení výskytu intrauterinních úmrtí a císařských řezů. Pravidelné kontroly glykemií pomáhají snižovat incidenci těchto komplikací. Ačkoli většina žen dosáhne dostatečně správných hladin glykemií dietou a cvičením, přibližně 30 až 40 % žen vyžaduje farmakologickou terapii.

Tradičním lékem v terapii gestačního diabetu (GDM) při nedostatečném účinku diety byl vždy inzulin. Aplikace injekcí inzulinu představuje pro pacientku značné nepohodlí, dochází ke snížení její compliance, zvyšují se náklady léčby. Proto bylo potřeba najít v terapii gestačního diabetu stejně účinný lék jako inzulin.

Novým přístupem v léčbě GDM v posledních letech se stávají perorální antidiabetika (PAD). Použití PAD v graviditě bylo po mnoho let zakázáno. Vzhledem k podobnosti GDM s diabetem 2. typu se začaly zkoušet PAD v těhotenství.

Existuje již řada studií, které prokazují podobný efekt léčby inzulinem a perorálních antidiabetik v léčbě GDM. Zatím se to týká pouze jedné skupiny perorálních antidiabetik, a to derivátů sulfonylurey. Z této skupiny byl nejvíce studován v terapii GDM derivát sulfonylurey glyburid.

U nás je nadále lékem první volby v léčbě gestačního diabetu inzulin. Ale postupně se v terapii GDM začínají uplatňovat také perorální antidiabetika (glibenclamid).

# 1. Diabetes mellitus (DM)

Diabetes mellitus je skupinou chronických, etiopatogenetických, heterogenních onemocnění, jejichž základním rysem je hyperglykémie. Vzniká v důsledku nedostatečného účinku inzulínu při jeho absolutním nebo relativním nedostatku. Je provázen komplexní poruchou metabolismu cukrů, tuků a bílkovin.

Na podkladě této poruchy se postupně rozvíjejí dlouhodobé cévní komplikace, které jsou pro diabetes specifické (retinopatie, neuropatie, nefropatie) nebo nespecifické (ateroskleróza).

## Klinický obraz

Klinický obraz představuje soubor různou měrou vyjádřených příznaků, které odrážejí stupeň a trvání metabolické dekompenzace (hyperglykémie, ketoacidóza), přítomnost dlouhodobých makroangiopatických a mikroangiopatických komplikací, chyby v léčbě a také onemocnění, jehož je diabetes součástí (sekundární diabetes).

Klasické příznaky diabetu představuje polydipsie, polyurie, nykturie, hubnutí, únava, poruchy vědomí, acetonový zápach. Mezi další projevy diabetu patří recidivující infekce urogenitálního ústrojí a kůže, diabetická retinopatie, poruchy potence, poruchy vyprazdňování žaludku, průjmy, přechodné poruchy zrakové ostrosti, atd.

## Klasifikace diabetu (americká diabetologická asociace -1997)

- Diabetes mellitus
  - I. Diabetes mellitus 1.typu (DM1)
    - A. imunitně podmíněný
    - B. idiopatický
  - II. Diabetes mellitus 2.typu (DM2)
  - III. Ostatní specifické typy diabetu
  - IV. Gestační diabetes mellitus (GDM)

- Hraniční poruchy glukózové homeostázy (HPGH)
- I. Zvýšená glykémie nalačno (IFG = impaired fasting glucose)
  - II. Porušená glukózová tolerance (PGT)

### **Diabetes mellitus 1.typu**

DM 1.typu je charakterizován absolutním nedostatkem inzulínu. K tomuto dochází v důsledku pomalu probíhající destrukce  $\beta$ -buněk pankreatu. Pacienti jsou zcela odkázáni na přírodu inzulínu. Mezi typické příznaky DM 1. typu patří polyurie, polydipsie, sklon k hyperglykémii, ketoacidóze a hypoglykémii.

U diabetu 1.typu je charakteristický postupný vznik dlouhodobých komplikací, mezi které patří mikroangiopatické komplikace (diabetická nefropatie, diabetická retinopatie, diabetická neuropatie) a makroangiopatické komplikace (postižení zejména koronárních artérií a artérií dolních končetin). DM1 se může manifestovat v každém věku.

#### A. Imunitně podmíněný diabetes

Imunitně podmíněný diabetes je nejčastější formou DM 1.typu v naší populaci. K destrukci  $\beta$ -buněk pankreatu dochází na podkladě inzulinity (autoimunitně vzniklý zánět u geneticky predisponovaných osob). Důsledkem této destrukce dochází později k zániku všech  $\beta$ -buněk produkujících inzulín. Autoimunitní proces může probíhat pomalu s pozvolnou ztrátou  $\beta$ -buněk. Proto mohou zpočátku chybět příznaky ketoacidózy a onemocnění se může klinicky podobat DM 2.typu.

#### B. Idiopatický DM 1.typu

Idiopatický DM 1. typu je onemocnění neznámé etiologie vyskytující se v africké a asijské populaci.

### **Diabetes mellitus 2.typu**

DM 2.typu postihuje nejčastěji osoby s nadváhou či osoby obézní. Je spojen s řadou dalších metabolických odchylek, jako je hypertriacylglycerolémie, hyperinzulinismus, inzulínová rezistence a hypertenze. Charakterizuje ho inzulinorezistence a později vzniklá porucha sekrece inzulínu.



Je často spojen s pozitivní rodinnou anamnézou diabetu 2. typu. Nemocní nejsou životně závislí na podávání exogenního inzulínu, ačkoli občas vyžadují inzulín k udržení uspokojivé kompenzace diabetu. Začátek onemocnění bývá často pozvolný a jeho záchyt je proto často náhodný. Počet pacientů s diabetem 2. typu stoupá.

### **Ostatní specifické typy diabetu**

Do této skupiny diabetu patří MODY diabetes (maturity onset diabetes in young), poruchy inzulínového receptoru, onemocnění exokrinního pankreatu, endokrinopatie, atd.

U MODY diabetu se jedná o poruchu genu pro glukokinázu a několika dalších genových mutací pro HNF (hepatální nukleární faktor). Dědí se autozomálně dominantně, manifestuje se v mladém věku.

### **Gestační diabetes mellitus**

Gestační diabetes se definuje jako porucha tolerance sacharidů, která se poprvé diagnostikuje v těhotenství a po porodu mizí.

### **Hraniční poruchy glukózové homeostázy**

Tvoří přechod mezi normální tolerancí glukózy a diabetem. Patří sem zvýšená glykémie na lačno s hodnotami glykémie méně než 7 mmol/l a porucha glukózové tolerance definovaná glykemií ve 120 min OGTT 7,8 až 11mmol/l. Tyto hodnoty jsou považovány za hraniční, zvyšují riziko vzniku diabetu.

## 2. Diabetes mellitus v těhotenství

### Úvod

V dnešní době se již velmi podobají výsledky perinatální a mateřské mortality žen s diabetem a žen zdravých. Bohužel stále převažuje vyšší perinatální morbidita dětí diabetických matek než dětí matek zdravých. Týká se hlavně vyššího výskytu vrozených vývojových vad. Snahou je, co nejvíce přiblížit výsledky perinatální morbidity diabetických dětí výsledkům dětí ve zdravé populaci.

### 2.1 Klasifikace diabetu v těhotenství

- **Pregestační diabetes mellitus**

Do této skupiny se řadí diabetes 1. typu bez komplikací, s komplikacemi a diabetes 2. typu bez komplikací a s komplikacemi.

O pregestačním diabetu víme již před těhotenstvím pacientky, pacientky jsou pro něj již prekoncepčně léčeny. DM1 se vyskytuje asi u 1 až 1,5 % všech těhotenství. Jeho výskyt se liší etnicky a geograficky. Diabetes 1. typu se může poprvé manifestovat v těhotenství.

Počet těhotných žen s diabetem 2. typu stále stoupá. DM 2. typu bývá často před těhotenstvím nerozpoznán, proto mají pacientky často horší výsledky v těhotenství než pacientky s diabetem 1. typu.

- **Gestační diabetes mellitus**

Gestační diabetes mellitus zahrnuje širokou skupinu poruch glukózového metabolismu, které se manifestují v graviditě.

- **Ostatní typy diabetu**

Do této skupiny patří sekundární diabetes, MODY diabetes, pooperační diabetes, diabetes při jiné endokrinopatii, atd. Tato skupina diabetu se v graviditě vyskytuje vzácně.

- **Gestační diabetes v předchozích graviditách**

Gestační diabetes v předchozích graviditách byl do klasifikace nově zařazen. Důvodem je vyšší riziko vzniku GDM u pacientek, které měly gestační diabetes již v předchozí graviditě a také možnost, že při opakování gestačního diabetu se jedná o zcela jiný typ diabetu.

## **2.2 Vztah gravidity a diabetu**

### **2.2.1 Ovlivnění plodu diabetickým těhotenstvím**

Těhotenství pacientky s diabetem se považuje za rizikové pro plod i matku, proto vždy vyžaduje zvýšenou péči. Diabetes mellitus může způsobit v prvním trimestru spontánní potrat, vznik vrozené vývojové vady (VVV).

Ve druhém trimestru může vést k poruše psychomotorického vývoje. Mezi možné další intrauterinní komplikace třetího trimestru patří diabetická fetopatie, porucha psychomotorického vývoje, nitroděložní růstová retardace, syndrom náhlého úmrtí plodu.

U novorozence diabetické matky se mohou objevit časně poporodní komplikace, mezi které řadíme diabetickou fetopatii (hypoglykémie, polycytémie, hyperbilirubinémie, hypokalcémie, hypomagnezémie, respiratory distress syndrom) a poruchu psychomotorického vývoje.

Mezi pozdní poporodní komplikace dítěte matky s diabetem patří porucha glukózové tolerance v dětství, obezita v dětství, diabetes mellitus, opoždění psychomotorického vývoje a metabolický syndrom (obezita, hypertenze, diabetes, poruchy metabolismu tuků).

Děti matek s diabetem mají dvakrát až třikrát vyšší riziko vzniku vrozených vývojových vad (VVV) proti dětem zdravé populace. Proto by u všech diabetických pacientek mělo být těhotenství plánované, abychom zabránili metabolické dekompenzaci diabetu v době koncepce a prvních týdnech gravidity (hyperglykémie, vysoké hladiny glykovaného hemoglobinu, přítomnost ketoláték).

Většina vrozených vývojových vad vzniká do sedmého týdne gravidity. Nejčastějšími vrozenými vývojovými vadami jsou vady srdeční (vady s přito-

mností plicní hypertenze a cyanózy), ale můžeme se setkat se všemi typy vroze-  
ných vývojových vad.

### **2.2.2 Novorozenec matky s diabetem**

Novorozenec diabetické matky je ohrožen několika poporodními kompli-  
kacemi. Především orgánovou makrosomií, hypoglykemií, hyperbilirubinemií, hy-  
pokalcemií, hypomagnezemií, polycytémií, metabolickou acidózou po vaginálním  
spontánním porodu, smíšenou respiračně-metabolickou acidózou po obtížném po-  
rodu, strangulací, kompresí pupečníku a laktátovou acidózou u respiračních po-  
ruch.

Novorozenec matky s diabetem bývá hypertrofický. Může mít poruchy dý-  
chání až apnoické pauzy, respiratory distress syndrom, svalovou hypotonii a zvý-  
šenou neuromuskulární dráždivost. Orgánová makrosomie se vyskytuje většinou  
u dětí, které mají porodní hmotnost více než 4000g. Porodní hmotnost novoro-  
zenců matek léčených inzulinem bývá o 650 g vyšší než porodní hmotnost dětí  
zdravých matek.

## **2.3 Terapie a péče o pacientky s diabetem v těhotenství**

### **2.3.1 Dieta**

Pacientky mají sestaveny stejné dietní režimy jako před graviditou. Dietní  
opatření jsou velmi významná pro podporu stability metabolické kompenzace dia-  
betu. Ve 2. a 3. trimestru můžeme navýšit energetický příjem pacientky o 100 až  
300 kcal/den, v období kojení o 300 až 500 kcal/den. Ke stravě v těhotenství se  
přidává kyselina listová, vitamíny, případně železo při anémii.

### **2.3.2 Léčba a péče o pacientky s DM 1. typu v těhotenství**

#### **Léčba inzulinem**

Při léčbě DM1 v graviditě používáme humánní inzuliny a inzulinová  
analogá. Inzulin se podává většinou 4-6 krát denně, kombinuje se krátkodobě  
působící inzulin s inzulinem středně nebo dlouhodobým (intenzifikovaný inzu-

linový režim). V těhotenství se často počet denních dávek inzulínu zvyšuje. Druhý způsob aplikace inzulínu v těhotenství je inzulínovými pumpami.

Všechny ženy dostávají domů glukometry ke kontrole hladin glykemií (selfmonitoring).

### **Fyzická aktivita**

U pacientek s DM1 se vždy doporučuje pravidelná fyzická aktivita, ale její frekvence a typ se musí přizpůsobit těhotenství. Optimálním cvičením v graviditě je mírná aerobní zátěž 2-3 krát týdně po 30 minutách.

### **Sledování v graviditě**

Pacientkám s diabetem se při každé návštěvě lékaře měří krevní tlak, zaznamenává hmotnostní přírůstek a vyšetřuje se přítomnost edémů. Pravidelné kontroly glykemických profilů pacientkou v průběhu dne jsou samozřejmostí. Glykovaný hemoglobin se většinou měří jednou za 4-6 týdnů.

V každém trimestru se vyšetřuje mikroalbuminurie, z důvodu zhoršení diabetické nefropatie a vyššího rizika preeklampsie. Při výskytu diabetické nefropatie již před těhotenstvím se vyšetřují renální funkce (kreatinin, glomerulární filtrace, urea) na začátku a na konci gravidity. Vždy musíme vyšetřit štítnou žlázu u DM1, protože autoimunitní tyreoiditidy se často sdružují s diabetem 1. typu. Jednou za čtyři až šest týdnů provádíme bakteriologické vyšetření moči. Oční pozadí vyšetřujeme dle potřeby na začátku a na konci těhotenství.

### **2.3.3 Léčba a péče u pacientky s DM 2. typu v těhotenství**

Pokud byly pacientky s diabetem 2. typu před těhotenstvím léčené pouze dietou, mohou v ní pokračovat v prvním trimestru za předpokladu dobře kontrolovaných glykemických profilů. Ve druhém a třetím trimestru se většinou u pacientek s DM2 zahajuje terapie inzulínem. Jestliže byla pacientka před těhotenstvím léčená navíc perorálními antidiabetiky, zahajuje se u ní léčba inzulínem od počátku gravidity. Způsob terapie inzulínem je stejný jako u diabetu 1. typu.

### **3. Gestační diabetes mellitus (GDM)**

#### **Definice**

Gestační diabetes je porucha tolerance sacharidů, která se poprvé diagnostikuje v těhotenství a po porodu mizí. GDM se vyskytuje asi u 3-4% všech těhotných žen.

#### **Patogeneze**

U všech těhotenství je v určité míře přítomna inzulinová rezistence. Pouze u žen, které ji nedovedou kompenzovat, se rozvíjí GDM.

Mezi primární faktory inzulinové rezistence patří změny inzulinových receptorů, defekty glukózových transportérů a defekty některých genů, které jsou zodpovědné za intracelulární účinek inzulinu.

Mezi sekundární faktory inzulinorezistence se řadí tvorba polyklonálních IgG protilátek proti inzulinovým receptorům a působení hormonů (progesteron, kortizol, lidský placentární laktogen, tumor necrosis factor  $\alpha$  a leptin).

Ke vzniku inzulinové rezistence v periferních tkáních vedou faktory přítomné již před těhotenstvím společně s působením antiinzulárních těhotenských hormonů. U žen s gestačním diabetem je nejpravděpodobnější postreceptorový charakter poruchy (normální počty inzulinových receptorů).

#### **Rizikové faktory**

Mezi rizikové faktory gestačního diabetu řadíme obezitu, věk nad 25 let, výskyt DM (hlavně DM 2. typu) v rodině, diabetes v předchozím těhotenství, DM či poruchu glukózové tolerance spojenou s užíváním hormonální antikoncepce, předchozí porod velkého plodu nad 4000g, opakované spontánní potraty, porod mrtvého plodu, glykosurii na počátku těhotenství, hypertenzi a preeklampsii v předchozích graviditách a rizikové etnické skupiny.

#### **Diagnostika**

Vyšetření na přítomnost gestačního diabetu se provádí u pacientek s předpokládaným vyšším rizikem možného vzniku gestačního diabetu či poruchy glukózové tolerance v těhotenství. Americká diabetologická asociace (ADA)

navrhuje vyšetření všech těhotných žen kromě žen mladších 25 let, žen bez anamnézy obezity a přítomnosti diabetu v rodině a žen bez komplikací v porodnické anamnéze. Kritéria výběru ADA v současné době platí i v České Republice.

Gestační diabetes se nejčastěji manifestuje a tedy nejlépe diagnostikuje mezi 24. až 28. týdnem gravidity, protože v tomto období dochází k produkci velkého množství antiinzulárně působících placentárních hormonů, které zhoršují inzulinorezistenci.

Diagnóza gestačního diabetu se stanovuje orálním zátěžovým glukózovým testem (OGTT). OGTT se u nás standardně provádí zátěží 75g glukózy ráno na lačno, hodnotí se glykémie po dvou hodinách. Hodnoty glykémie na lačno by měly být do 5,5 mmol/l, za dvě hodiny po zátěži glukózou by glykémie neměla přesáhnout 7,8 mmol/l. Podle posledního doporučení se OGTT stanovuje vyšetřením venózní plazmy. Fakultativní je hodnocení glykémie hodinu po zátěži, které by nemělo přesáhnout 8,8 mmol/l.

### **Porodnická péče**

Porodnická péče u pacientek s gestačním diabetem je podobná péči zdravých pacientek. Častěji se provádí ultrazvuková vyšetření, od 24. týdne každé 3 až 4 týdny a také častěji v posledních týdnech těhotenství. Porod by měl proběhnout do 40. týdne těhotenství. Většinou se těhotenství u pacientek s GDM ukončuje indukcí porodu ve 39. až 40. týdnu těhotenství. Pacientka může i spontánně porodit, jsou-li pečlivě prováděny kontroly.

Od 38. týdne gravidity doporučujeme pravidelné kardiokografické monitorování pacientky. Souvisí to s náhlým intrauterinním úmrtím plodu, které se vyskytuje u gestačního i pregestačního diabetu čtyřikrát častěji než ve zdravé populaci.

V průběhu porodu není nutné podávat pacientkám inzulin, ale je potřeba častějšího monitorování glykemií. Po porodu se podávání inzulinu přeruší a provede se kontrola glykemického profilu. Každá žena s GDM v graviditě je po porodu převedena do další péče diabetologa, který pacientku dále po porodu sleduje.

## **Sledování pacientky po porodu**

Jednoznačnou diagnózu GDM můžeme udělat až při kontrolním vyšetření pacientky v určitém časovém odstupu od porodu (nejlépe 3-6 měsíců), v průběhu gravidity totiž může dojít k manifestaci některého jiného typu diabetu, který je v těhotenství považován za gestační diabetes. Proto je velmi důležité další poporodní sledování pacientky. Přibližně u 40% žen, které měly gestační diabetes, se později v životě rozvine diabetes 2. typu.

## **3.1 Terapie gestačního diabetu**

### **3.1.1 Dieta**

Prvním krokem v terapii gestačního diabetu je úprava stravy. Doporučujeme dietu se sníženým obsahem sacharidů (275-300g denně), pro pacientky s nadváhou či pro pacientky obézní s ještě nižším obsahem sacharidů (225-250g denně).

Velmi podstatné je rozložení potravy do více menších porcí, aby nedocházelo ke zvyšování hladiny glykémie po zátěži sacharidy. Optimální dieta minimalizuje postprandiální hyperglykémii pacientky, ale zároveň nepostrádá výživové a kalorické potřeby těhotenství.

Denní energetický příjem určujeme podle hmotnosti pacientky. Příjem bílkovin by měl být 1,5 až 2 g/kg/den, protože pacientky s gestačním diabetem jsou zranitelnější vůči proteinové malnutrici. Velmi důležitý je také příjem vitaminů B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, C, D a E, vápníku, hořčíku a železa.

Glykémie se stanovuje jednou až dvakrát za dva týdny na lačno a jednu hodinu po jídle u pacientek léčených pouze dietou.

### **3.1.2 Fyzická aktivita**

Dalším krokem v terapii GDM je zvýšení fyzické aktivity. Doporučujeme aerobní typ cvičení několikrát týdně po dobu 20-30 minut. Cvičení nesmí způsobovat fetální distres, děložní kontrakce ani vznik mateřské hypertenze. Pacientka by se měla poradit o typu a stupni fyzické zátěže v těhotenství se svým lékařem.



Optimální aerobní cvičení snižuje inzulínovou rezistenci, a tím i plazmatické hladiny glukózy na lačno i postprandiálně. Vedle pravidelného cvičení doporučujeme pravidelné procházky zejména po jednotlivých jídlech.

### **3.1.3 Terapie inzulínem**

Terapii inzulínem zahajujeme pokud nedojde k normalizaci glykémie úpravou stravy a tělesným cvičením. To se týká přibližně 5 až 30% pacientek s GDM.

Mezi indikace inzulínoterapie patří nález vyšších hladin glykemií v opakovaných glykemických profilech v období několika dnů, růstová akcelerace plodu na ultrazvukovém vyšetření a opakovaný nález ketolátek v moči u pacientky.

U růstové akcelerace plodu k zahájení inzulínoterapie není nutný současný nález vyšších glykemií. Růstová akcelerace značí známky hyperinzulinismu plodu, proto podáváme malé dávky inzulínu.

Nejčastěji podáváme malé dávky krátkodobě působícího humánního inzulínu před hlavními jídly, někdy ho kombinujeme večer se střednědobě působícím inzulínem při vyšších hodnotách glykémie ráno na lačno.

Inzulínové režimy volíme podle výsledků vyšetření glykemických profilů a podle potřeb pacientky. Používáme zásadně lidské inzulíny pro nejnižší antigenicitu a minimální tvorbu antiinzulinárních protilátek. Krátkodobě působící analoga inzulínu používáme v korekci postprandiální hyperglykémie. Kontrolu léčby inzulínem si provádí pacientky samy glukometry (selfmonitoring).

Hodnoty glykémie na lačno by neměly převyšovat hodnoty vyšší než 5,5 mmol/l a hodnoty glykémie za jednu hodinu po jídle 7,2-7,5 mmol/l. Vyšetření glykovaného hemoglobinu nám může pomoci k upřesnění délky trvání těhotenské poruchy.

Pravidelně měříme pacientkám krevní tlak (vyšší riziko vzniku hypertenze v těhotenství u pacientky s GDM) a také sledujeme hmotnostní přírůstek.

### **3.1.3 Léčba perorálními antidiabetiky**

V posledních letech se začaly zkoušet perorální antidiabetika (PAD) při terapii GDM. Několik studií prokazuje podobný efekt užití inzulínu v porov-

nání s deriváty sulfonylurey při léčbě GDM. U nás je nadále lékem první volby v terapii gestačnímu diabetu inzulin.

## **3.2 Gestační diabetes a perorální antidiabetika**

### **3.2.1 Perorální antidiabetika (PAD)**

Perorální antidiabetika jsou látky s hypoglykemizujícím účinkem. Používají se hlavně při léčbě diabetu 2. typu, pokud není dosaženo uspokojivé metabolické kompenzace dietou. PAD nenahrazují dietu ani redukci tělesné hmotnosti.

#### Rozdělení perorálních antidiabetik:

- deriváty sulfonylurey
- biguanidy
- inhibitory střevních alfa-glukozidáz
- ostatní PAD

#### Ve farmakologické léčbě perorálních antidiabetik se uplatňují následující přístupy:

- ovlivnění sekrece inzulinu
- snížení inzulinové rezistence
- zpomalení vstřebávání glukózy ze střeva
- zásah do intermediárního metabolismu

#### **Deriváty sulfonylurey**

Deriváty sulfonyurey zvyšují vnímavost  $\beta$ -buněk vůči glukóze a neglukózovým sekretagogům. Stimulují sekreci inzulinu a jeho uvolnění z granulí  $\beta$ -buněk Langerhansových ostrůvků pankreatu. Předpokladem účinku je proto zachovaná sekreční schopnost  $\beta$ -buněk pankreatu. Indikací léčby derivátů sulfonylurey je selhání diety u nemocných s diabetem 2. typu s vlastní sekrecí inzulinu.

### **Příklady derivátů sulfonylurey a jejich generické názvy**

Diaprel (gliklazid), Amaryl (glimepirid), Minidiab (glipizid), Glucobene, Gluben, Maninil (glibenclamid), Glurenorm (gliquidon).

### **Dávkování**

Léčba se začíná nejnižší dávkou, která se v období jednoho až dvou týdnů postupně zvyšuje na nejnižší možnou účinnou dávku. Deriváty sulfonylurey podáváme většinou půl hodiny před jídlem.

### **Nežádoucí účinky**

Mezi nežádoucí účinky derivátů sulfonylurey patří hypoglykémie, kožní reakce, gastrointestinální potíže, nauzea, zvracení, bolesti hlavy.

### **Glibenclamid**

Glibenclamid je perorální antidiabetikum užívané k léčbě gestačního diabetu u nás, ve Spojených státech amerických se stejná látka nazývá glyburid. Jedná se o perorální antidiabetikum ze skupiny derivátů sulfonylurey II. generace.

Jeho účinek spočívá ve stimulaci sekrece inzulínu  $\beta$ -buňkami pankreatu, také ve zlepšení citlivosti periferních tkání na inzulín.

Firemní název glibenclamidu je např. Maninil, Glucobene. Vyrábí se v dávkování 1,75 mg, 3,5 mg nebo 5 mg v jedné tabletě.

### **Dávkování**

Dávkování glibenclamidu je velmi individuální. Jako při léčbě jinými deriváty sulfonylurey se začíná léčba malými dávkami a podle potřeby se postupně dávky v týdenním intervalu zvyšují o 1/2 tablety, dokud se nedosáhne patřičné kompenzace diabetu. Zpočátku se užívá 1,75 mg, 2,5 mg nebo 5 mg glibenclamidu většinou ráno před snídaní. Celková dávka glibenclamidu (2,5 mg až 15 mg denně) je rozdělena do několika dílčích dávek za den, které se užívají asi půl hodiny před jídlem.

Během léčby glibenclamidem je nutno dodržovat dietní režim, u obézních pacientek snížit příjem kalorií a vykonávat pravidelnou fyzickou aktivitu.

### **Nežádoucí účinky**

Jako nejčastější nežádoucí účinek glibenclamidu je udávána hypoglykémie. Hypoglykémie vzniká zejména při nepravidelném příjmu potravy, při dietě s nízkým obsahem sacharidů, při nadměrné dávce glibenclamidu nebo při zvýšené tělesné zátěži.

### **3.2.2 Léčba gestačního diabetu perorálními antidiabetiky (literární přehled)**

#### **Úvod**

Asi od roku 2000 se ve Spojených státech amerických zabývalo několik lékařů ve svých klinických studiích porovnáváním glyburidu a inzulínu v terapii gestačního diabetu. Srovnávali skupiny pacientek léčené glyburidem s pacientkami léčenými inzulínem. Sledovali bezpečnost užití glyburidu, dávkování glyburidu v léčbě GDM. Zjišťovali rizikové předpovídající faktory selhání léčby glyburidem. Dále porovnávali výsledky těhotenství, věk pacientky, přítomnost obezity, rodinnou anamnézu, etnickou skupinu, týden těhotenství při diagnóze diabetu, týden gravidity při porodu, atd.

#### **Nevýhody léčby inzulínem**

Tradičně byl jediným možným lékem při terapii gestačního diabetu při nedostatečném účinku diety inzulín. Nevýhodou inzulínoterapie je aplikace injekcí. Díky tomuto nepohodlí dochází k nižší compliance pacientky a tím také ke zvyšování nákladů léčby. Proto bylo velmi potřebné najít k inzulínu nějakou stejně účinnou alternativu v terapii GDM.

#### **Diagnóza gestačního diabetu**

V obou studiích Langerova (2000, 2005) i studii Rochona pacientky pro potvrzení diagnózy gestačního diabetu byly testovány s 50 g glukózy per os, glykémie jim byla měřena 60 minut po zátěži glukózou (GCT). Jestliže měly pacientky hodnotu CGT  $\geq 130$  mg/dl (7,3 mmol/l) po 60 minutách po zátěži, byly vyšetřovány znovu se 100 g glukózy per os (OGTT).

Diagnózu gestačního diabetu v Langerově (2000) studii splňovaly ženy s dvěma a více naměřenými abnormálními hodnotami krevní glukózy. Stupeň

závažnosti gestačního diabetu Langer určil podle hladiny glykémie na lačno při OGTT.

Pacientky s hodnotou BMI (body-mass index = váha v kg/výška v m<sup>2</sup>)  $\geq$  než 27,3 byly považovány za obézní.

### **Anamnéza gestačního diabetu**

Lékaři po stanovení diagnózy gestačního diabetu každé pacientce velmi pečlivě odebrali anamnézu. Tato anamnéza obsahovala podrobné informace pacientky o průběhu předchozích gravidit a porodů zahrnující předchozí gestační diabetes, makrosomii plodu, atd. Dále byla doplněna sociální anamnéza, etnická skupina a také demografická data pacientky.

### **Dieta u GDM**

U většiny patientek se zahajovala terapie gestačního diabetu dietou. Jejich denní strava byla rozdělena do třech hlavních jídel a čtyř svačin. Ve studii Langer z roku 2000 byla doporučena obézním pacientkám dieta s 25 kcal/kg váhy a neobézním pacientkám dieta s 35 kcal/kg váhy, z toho 40 až 45 % tvořily sacharidy. Dodržování životosprávy bylo kontrolováno pravidelně každý týden v nemocnici.

### **Výběr léku**

Po selhání dietní terapie u pacientky byla zahájena farmakologická léčba gestačního diabetu. Výběr glyburidu nebo inzulínu byl většinou náhodně zvolen dle databáze počítače. Ve studii Langer z roku 2004 byl náhodně přidělen glyburid nebo inzulín pacientkám při hodnotě glykémie na lačno  $\geq$  95mg/dl (5,3 mmol/l) a méně než 139 mg/dL (7,7 mmol/l) při OGTT nebo pokud nedosáhly dobrých glykemických kontrol při dietní terapii.

### **Dávkování inzulínu**

Pacientkám se přepočítávala dávka inzulínu na 0,7 U/kg jejich aktuální hmotnosti. V počátku si aplikovaly inzulín třikrát denně subkutánně, v případě potřeby se jim dávka inzulínu jednou za týden zvyšovala.

### **Dávkování glyburidu**

Glyburid byl zpočátku podáván v dávce 2,5 mg ráno, v případě potřeby se dávka zvyšovala následující týden o dalších 2,5 mg, poté o 5 mg týdně. Jestliže dávka překročila 10mg denně, byl lék podáván ve dvou denních dávkách. Pokud pacientka stále neměla správné hodnoty glykemií, bylo nutné přizpůsobit dávku individuálně do maxima 20 mg denně. Pokud i toto bylo neúspěšné, byla pacientka převedena na léčbu inzulinem.

### **Selhání terapie glyburidem**

Podle studie Rochona nebylo-li dosaženo správných hladin glykemií i při maximální dávce glyburidu nebo pacientky netolerovaly glyburid z jiného důvodu (hypoglykémie, vedlejší gastrointestinální příznaky, atd.), jednalo se o selhání terapie glyburidem a pacientka byla následně převedena na inzulin.

### **Selfmonitoring**

Všechny pacientky obdržely vlastní glukometry. Byly poučeny o správném používání glukometrů. Ženy si měly vyšetřovat glykémie nejméně čtyřikrát denně (glykémie na lačno a dvě hodiny po jídle). Většinou si začínaly měřit glykémie již jeden týden před začátkem farmakologické léčby.

Glykémie byly měřeny glukometry a také kontrolovány laboratorně každý týden.

### **Kompenzace GDM**

Pacientky byly léčeny tak, aby dosáhly stejných metabolických výsledků založených na měření glykemií glukometry. Při každé návštěvě u lékaře se hodnotil jejich glykemický profil a poté se podle potřeby zvyšovala dávka inzulinu či glyburidu.

Podle studie Langer a kolektivu z roku 2004 byla určena střední hodnota glykémie od diagnózy GDM až k porodu jako  $\leq 95\text{mg/dl}$  ( $5,3\text{ mmol/l}$ ), glykémie na lačno mezi  $60$  až  $90\text{ mg/dl}$  ( $3,4$  až  $5,0\text{ mmol/l}$ ), postprandiální glykémie po 2 hodinách  $\leq 120\text{mg/dl}$  ( $6,7\text{ mmol/l}$ ) a glykémie před jídly mezi  $80$  až  $95\text{ mg/dl}$  ( $4,5$  až  $5,3\text{ mmol/l}$ ). Pacientky s glykemií  $\leq 95\text{mg/dl}$  ( $5,3\text{ mmol/l}$ ) byly

považovány za dobře kontrolované, pacientky s hodnotami glykémie > 95mg/dl (5,3mmol/l) byly považovány za špatně kontrolované.

### **Vyšetření novorozenců**

Všichni novorozenci pacientek s gestačním diabetem byli po porodu pečlivě vyšetřeni. Novorozenci s porodní váhou nad 90. percentilem byli zařazeni mezi hypertrofické novorozence (LGA = large gestational age) a novorozenci pod 10. percentilem byli považováni za hypotrofické novorozence (SGA = small gestational age). Makrosomie byla určena jako porodní váha 4000 g a více.

U každého novorozence byl vyšetřován inzulin z pupečnickové krve. Krev pro vyšetření glykémie byla odebírána z patičky nejméně třikrát během první hodiny po narození, poté po čtyři hodiny každých třicet minut. Hypoglykémie byla určena jako hodnota 40 mg/dl (2,2 mmol/l) nebo méně ve dvou po sobě následujících měřeních.

Hyperbilirubinémie byla definována jako hodnota sérového bilirubinu 12 mg/dl (205  $\mu$ mol/l) a více. Bilirubin byl vyšetřován pouze při zjevném ikteru. Hematokrit byl měřen u všech novorozenců z pupečnickové krve, za polycytémii se pokládala hodnota hematokritu nad 60 %. Hypokalcémie byla určena jako hodnota 70mg/dl (1,8 mmol/l) sérového kalcia.

### **3.2.3 Bezpečnost užití glyburidu v těhotenství**

#### **Studie Langer z roku 2000**

Jako první se bezpečností užití glyburidu v porovnání s inzulinem v terapii gestačního diabetu zabýval ve své klinické studii Langer v roce 2000.

Léky skupiny sulfonylurey nebyly spojené s vyšší perinatální mortalitou ani s vyšším výskytem kongenitálních abnormalit v porovnání s inzulinem. Podobné výsledky zaznamenal také u žen bez diabetu. Také popisuje podobný počet LGA novorozenců a incidenci makrosomie u žen léčených glyburidem v porovnání s ženami bez diabetu.

Pouze u několika pacientek byla změněna léčba glyburidem za inzulin pro nedostatečnou kompenzaci diabetu (správné hodnoty glykemií).

Prokázal, že perorální antidiabetika, speciálně glyburid, nepřechází významně přes placentu.

U pacientek léčených glyburidem i inzulinem uvádí stejné perinatologické výsledky. Považuje glyburid za alternativní terapii k inzulinu v léčbě GDM.

### **Studie Langer z roku 2004**

Znovu se Langer zabýval porovnáváním inzulinu a glyburidu v terapii gestačního diabetu v roce 2004. Tentokrát se snažil prozkoumat vztah dávky glyburidu, stupeň závažnosti diabetu a výsledky těhotenství pacientek léčených inzulinem a pacientek léčených glyburidem.

Závažnost gestačního diabetu definoval hodnotou glykémie na lačno při vyšetření OGTT. Se stoupající závažností GDM bylo těžší dosáhnout správných hodnot glykemií. Nicméně při všech stupních závažnosti gestačního diabetu prokázal glyburid i inzulin stejný efekt.

Pacientky rozdělil podle stupně závažnosti gestačního diabetu. Poté v těchto skupinách pacientek hodnotil porodní hmotnost novorozenců a metabolické komplikace. Nenachází mezi skupinou glyburidu a inzulinu žádné významné rozdíly.

Za rizikové faktory porodu hypertrofického novorozence považuje závažnost gestačního diabetu, předchozí makrosomii a váhový přírůstek během těhotenství. Nenachází spojitost mezi výskytem LGA a způsobem terapie.

Selhání léčby glyburidem a převedení na inzulin se týkalo 28 žen (18%). Selhání léčby bylo přisuzováno u osmi žen hypoglykémii, u čtrnácti žen špatné kontrole diabetu a u šesti žen to nebylo známo z dokumentace. Mateřská hypoglykémie byla sice vzácná, ale častější byla ve skupině žen léčených glyburidem.

Považuje inzulin a glyburid za stejně účinné v léčbě GDM při všech stupních závažnosti diabetu, jestliže glykémie na lačno byla mezi 95 až 139 mg/dl (5,3 až 7,7 mmol/l) OGTT.

Přes 80% pacientek s GDM, které užívaly glyburide, dosáhlo správných hodnot glykemií. Většina pacientek (71%) k dosažení správných hodnot užívala do 10 mg glyburidu denně. Ke zlepšení těhotenských výsledků bylo nejdůležitější dosáhnout stabilních hodnot glykemií a neměnný způsob terapie diabetu.



### **Studie Jakobsona z roku 2005**

Studie Jakobsona informovala v *Journal* v roce 2005 o účinnosti glyburidu v terapii gestačního diabetu s glykemií na lačno do 140mg/dl (7,8 mmol/l) nebo méně.

Od zveřejnění článku Langerova začal být glyburid používán v široké lékařské veřejnosti. Ve studii některé pacientky dosáhly lepších hodnot glykemií při terapii glyburidem než při léčbě inzulinem.

Nenašel významnější rozdíly mezi mateřskými a perinatologickými výsledky obou skupin léků. Popsal vyšší výskyt preeklampsie, potřeby novorozenecké fototerapie a poranění novorozenců u žen léčených glyburidem. Novorozenci ze skupiny inzulinu byly častěji přijímáni na oddělení novorozenecké intenzivní péče (NICU), ačkoli délka jejich pobytu na jednotce intenzivní péče byla kratší než u skupiny glyburidu, ale ta mohla být prodloužena fototerapií.

Zmiňuje stejný výskyt LGA novorozenců a makrosomie, ale vyšší výskyt selhání terapie glyburidem (potřeby převedení na inzulin) než Langerova studie, ale srovnatelně s menšími zprávami.

Proto zdůrazňuje potřebu dalších studií, které by posoudily méně časté komplikace jako je preeklampsie, přijetí na NICU, potřeba fototerapie nebo porodní poranění při terapii glyburidem.

### **Studie Durnwalda z roku 2005**

Skupina Durnwalda shrnuje ve svém článku z roku 2005 všechny dosavadní znalosti z klinických studií, které se zabývaly porovnáváním léčby glyburidu s inzulinem.

Klinické studie vedené Langerem porovnávaly účinnost glyburidu s inzulinem při léčbě GDM. Nenašly žádný významný rozdíl mezi těmito skupinami léků týkající se střední hodnoty glykémie, frekvence LGA novorozenců, výskytu makrosomie, respiračních komplikací novorozenců, novorozenecké hypoglykémie a počtem přijetí na NICU.

Několik jiných menších studií informovalo o úspěchu dosažení dobrých glykemických kontrol s glyburidem, ale poukazovaly také na nepatrně vyšší výskyt selhání léčby glyburidem.

Dle pozorování American College of Obstetricians se ukázalo, že 13% dotazovaných lékařů předepisuje glyburid jako lék první volby po dietním selháním pacientek s GDM.

### **Studie Rochona z roku 2006**

Rochon popisuje glyburid stejně účinný v terapii gestačního diabetu jako předchozí zdroje.

Oproti studii Langer, který uvedl v roce 2000, že 96% žen, které užívaly glyburid dosáhlo správných hodnot glykemií, zaznamenal tento výsledek nižší. Popisuje několik možných důvodů tohoto horšího výsledku. Ve studii Langer ženy s glykemií na lačno > 95 mg/dl (5,3 mmol/l) začínaly ihned farmakologickou terapií bez předchozí diety. Do studie nebyly zařazeny pacientky s hodnotou glykémie na lačno více než 140 mg/dl (7,8 mmol/l), ani ženy, u kterých byl GDM diagnostikován v prvním trimestru.

Rochon zařadil do své studie všechny ženy mezi 24. až 28. týdnem gestace i ženy, které při své první návštěvě lékaře měly v anamnéze rizikové faktory (gestační diabetes v předchozím těhotenství, obezitu, makrosomii v předchozím těhotenství).

Nepotvrdil, že hodnoty glykemií na lačno souvisí s výskytem selhání léčby glyburidu.

Překvapivě našel vyšší výskyt přijetí novorozenců na NICU ve skupině pacientek léčených glyburidem v porovnání se studií Jakobsona. Důvodem přijetí byla hypoglykémie a respiratory distress syndrom.

## 4. VLASTNÍ PRÁCE

### **Cíl práce**

Vlastní práce spočívala ve zjištění účinnosti léčby perorálními antidiabetiky (PAD) deseti pacientek v terapii gestačního diabetu. Mezi těmito pacientkami se porovnával BMI před těhotenstvím, dávka glibenclamidu, váhový přírůstek během těhotenství, termín a způsob porodu, poporodní adaptace a porodní váha novorozence. Pacientky byly po celou dobu těhotenství sledovány v Ústavu péče pro matku a dítě.

Byla to první práce, která se předběžně zabývala výsledky léčby gestačního diabetu perorálními antidiabetiky u nás. Sledovaná skupina pacientek nebyla dostatečně velká a nebyla porovnávána se skupinou pacientek léčených jinými léky.

### **Diagnóza gestačního diabetu a průběžné kontroly GDM**

Diagnóza gestačního diabetu byla u všech pacientek potvrzena orálním glukózovým tolerančním testem. Každý týden v nemocnici byly kontrolovány glykemické profily pacientek. Vyšetřoval se také glykovaný hemoglobin.

### **Léčba glibenclamidem**

Pacientky začínaly užívat glibenclamid před 30. týdnem těhotenství. Devět pacientek užívalo Maninil 5 mg, pouze jedna pacientka užívala Glucobene 3,5mg. Pacientky terapii glibenclamidem dobře tolerovaly.

**Tabulka č. 1:** BMI před těhotenstvím, denní dávka Maninilu (Glucobene), porodní váha novorozenců deseti pacientek s GDM léčených PAD

| Pacientka             | BMI před těhotenstvím [kg/m <sup>2</sup> ] | Váha novorozence [g] | Denní dávka Maninilu [mg] |
|-----------------------|--|----------------------|---------------------------|
| S.H.                  | 20   | 3600                 | 10                        |
| A.M.                  | 20   | 3300                 | 5                         |
| I.N.                  | 21   | 3490                 | 5                         |
| L.A.                  | 21,5                                       | 3140                 | 10                        |
| L.Č.                  | 24,5                                       | 3310                 | 5                         |
| J.K.                  | 30   | 4340                 | 7,5                       |
| M.L.                  | 31   | 4230                 | 7,5                       |
| P.R.                  | 32   | 2200                 | 10                        |
| I.F.                  | 32,5                                       | 3000                 | 5                         |
| T.F.                  |  | 2840                 | 10,5                      |
| <b>Střední průměr</b> | <b>25,833</b>                              | <b>3345</b>          | <b>7,55</b>               |

### BMI před těhotenstvím

Průměrná hodnota BMI pacientek před těhotenstvím byla 25,833. Čtyři pacientky byly obézní (BMI  $\geq$  30 ).

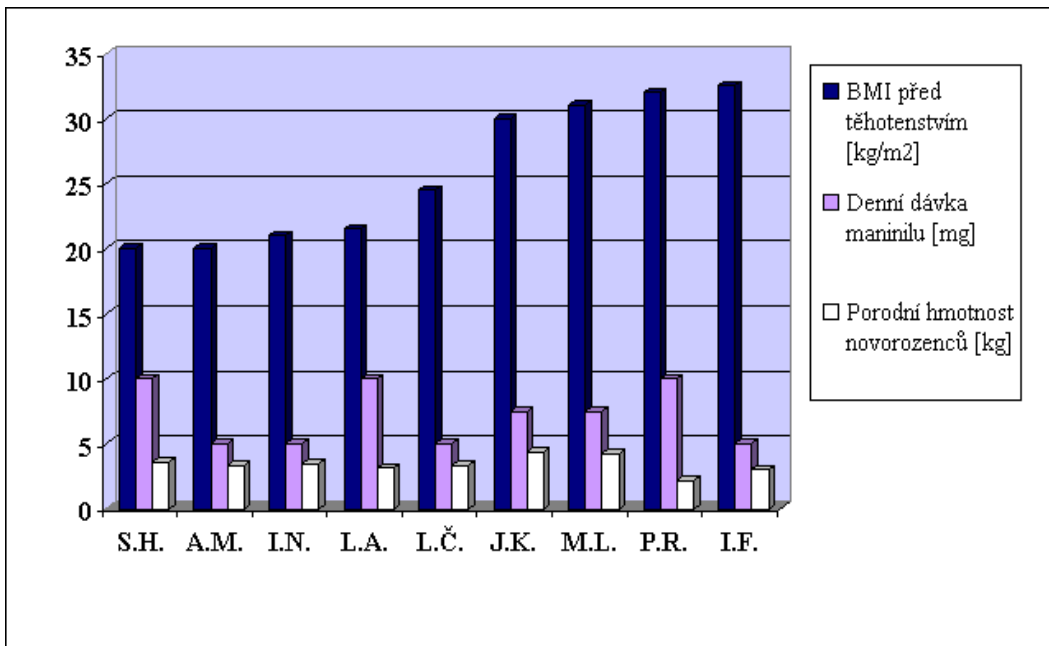
### Porodní váha novorozenců

Sedm novorozenců se narodilo s normální porodní hmotností ( $\geq$  2500 a méně než 4000 g). Jeden novorozenec měl nižší porodní váhu ( $<$  2200 g). Dva novorozenci se narodili s vyšší porodní hmotností ( $>$ 4000 g). Průměrná porodní hmotnost deseti novorozenců byla 3345 g. Děti matek léčených glibenclamidem se narodily zdravé.

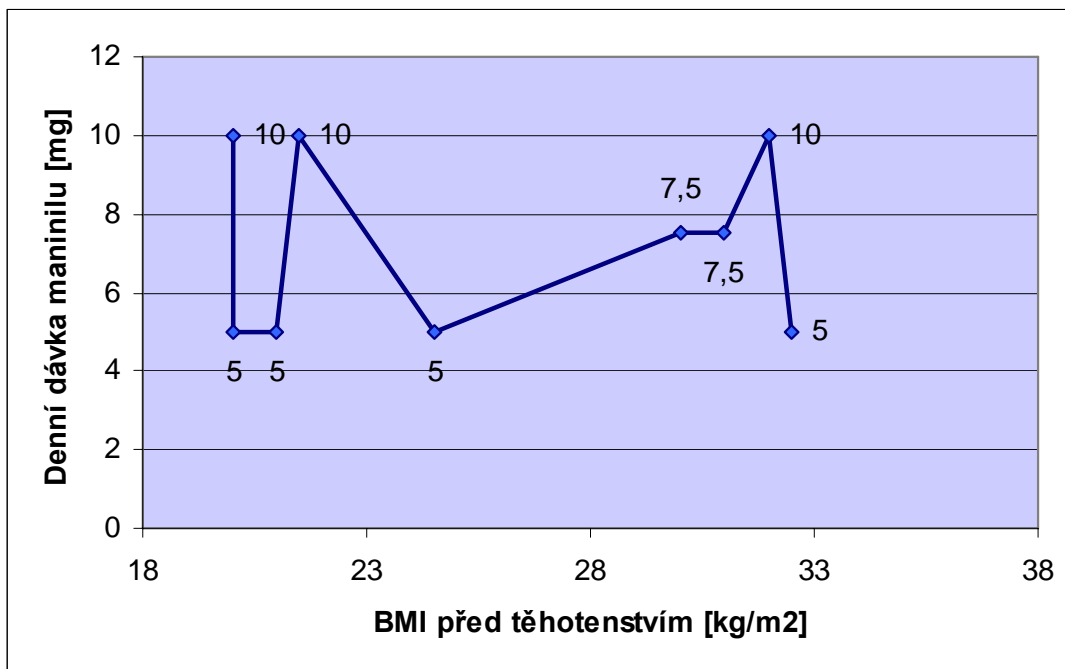
### Léčba glibenclamidem

Průměrná dávka Maninilu a Glucobene deseti pacientek byla 7,55 mg.

**Graf č. 1:** Srovnání BMI před těhotenstvím, denní dávky Maninilu a porodní váhy novorozenců devíti pacientek na PAD s gestačním diabetem



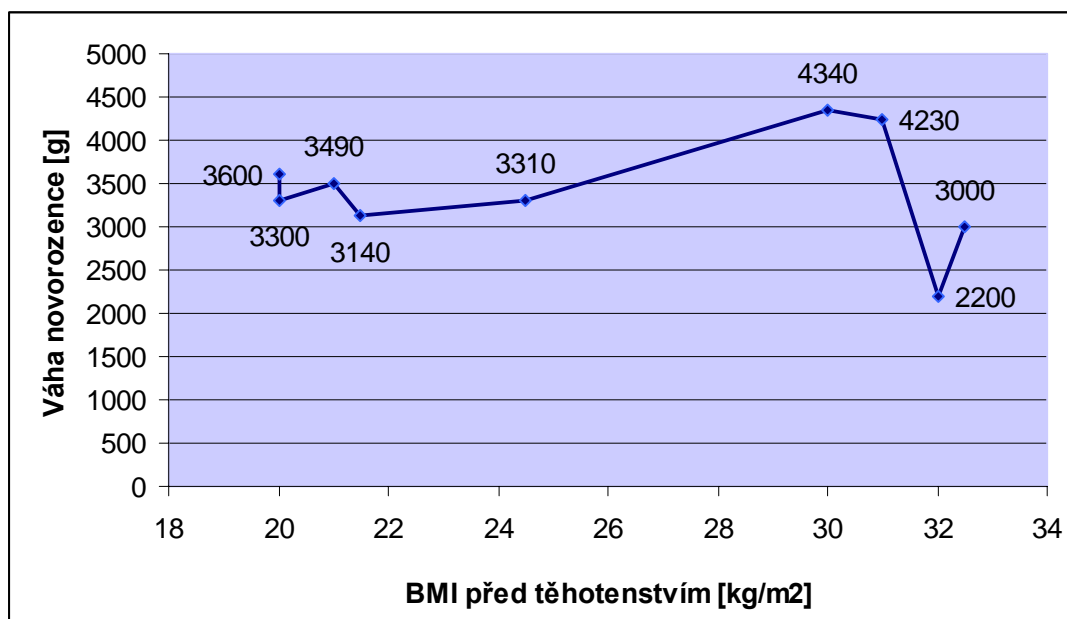
**Graf č. 2:** Závislost denní dávky Maninilu na BMI před těhotenstvím devíti pacientek na PAD s gestačním diabetem



### Závislost denní dávky Maninilu na BMI

Nebyla prokázána závislost BMI pacientek před těhotenstvím s dávkou Maninilu (Glucobene).

**Graf č.3:** Závislost porodní hmotnosti novorozence na BMI před těhotenstvím devíti pacientek s gestačním diabetem léčených PAD



### Závislost porodní hmotnosti devíti novorozenců na BMI matek

Z devíti pacientek byly čtyři pacientky obézní ( $BMI \geq 30$ ). První dvě matky s obezitou porodily hypertrofické novorozence, třetí matka porodila eutrofického novorozence a čtvrtá matka hypotrofického novorozence. Všechny matky (celkem 5) s normálním BMI před těhotenstvím ( $BMI \leq 25$ ) porodily eutrofické novorozence.

**Tabulka č. 2:** BMI před těhotenstvím, váhový přírůstek deseti pacientek během těhotenství s GDM na PAD

| <b>Pacientka</b>      | <b>BMI před těhotenstvím[<math>\text{kg}/\text{m}^2</math>]</b> | <b>Váhový přírůstek [kg]</b> |
|-----------------------|---|------------------------------|
| <b>S.H.</b>           | 20  | <b>14</b>                    |
| <b>A.M.</b>           | 20  | <b>15</b>                    |
| <b>I.N.</b>           | 21  | <b>14</b>                    |
| <b>L.A.</b>           | 21,5  | <b>14,5</b>                  |
| <b>L.Č.</b>           | 24,5  | <b>13</b>                    |
| <b>J.K.</b>           | <b>30</b>   | 12                           |
| <b>M.L.</b>           | <b>31</b>   | <b>17</b>                    |
| <b>P.R.</b>           | <b>32</b>   | 1                            |
| <b>I.F.</b>           | <b>32,5</b>   | <b>14</b>                    |
| <b>T.F.</b>           |   | 8                            |
| <b>Střední průměr</b> | <b>25,833</b>   | <b>12,25</b>                 |

#### **Váhový přírůstek pacientek**

Sedm pacientek z deseti mělo váhový přírůstek během těhotenství větší než 12 kg. Průměrný váhový přírůstek pacientek s GDM byl 12,25 kg.

**Tabulka č. 3:** Týden porodu, způsob vedení porodu deseti pacientek s gestačním diabetem na PAD

| Pacientka             | Týden porodu | Způsob vedení porodu                                   |
|-----------------------|--------------|--|
| S.H.                  | 40+2         | <b>Partus maturus inductus pro gestační hypertenzi</b> |
| A.M.                  | 39+3         | Sectio Caesarea  |
| I.N.                  | 39+5         | Partus maturus spontaneus                              |
| L.A.                  | 39+0         | Partus maturus spontaneus                              |
| L.Č.                  | 37+5         | Sectio Caesarea  |
| J.K.                  | 39+3         | Sectio Caesarea  |
| M.L.                  | 37+5         | Sectio Caesarea  |
| P.R.                  | 38+1         | <b>Partus maturus inductus pro IUGR</b>                |
| I.F.                  | 37           | Sectio Caesarea  |
| T.F.                  | 38+0         | Partus maturus spontaneus                              |
| <b>Střední průměr</b> | 38+6         |  |

#### **Porod pacientek s gestačním diabetem na PAD**

Pacientky průměrně rodily ve 38+6 týdnu. Polovina pacientek porodila spontánně a polovina pacientek porodila císařským řezem. U dvou pacientek musel být porod indukován z důvodu gestační hypertenze a IUGR.



**Tabulka č. 4:** Novorozenci matek s gestačním diabetem na PAD

| <b>Pacientka</b> | <b>Novorozenec</b>   |
|------------------|--|
| <b>S.H.</b>      | Donošená eutrofická dívka s dobrou poporodní adaptací  |
| <b>A.M.</b>      | Donošená eutrofická dívka s dobrou poporodní adaptací  |
| <b>I.N.</b>      | Donošená eutrofická dívka s dobrou poporodní adaptací  |
| <b>L.A.</b>      | Donošená eutrofická dívka s dobrou poporodní adaptací  |
| <b>L.Č.</b>      | Donošený eutrofický chlapec s dobrou poporodní adaptací  |
| <b>J.K.</b>      | Donošený <b>hypetrofický</b> chlapec s dobrou poporodní adaptací, ale <b>přetrvávající hypotonii</b> |
| <b>M.L.</b>      | Donošená <b>hypertrofická</b> dívka s dobrou poporodní adaptací                                      |
| <b>P.R.</b>      | Donošená <b>hypotrofická</b> dívka s dobrou poporodní adaptací                                       |
| <b>I.F.</b>      | Hraničně zralá eutrofická dívka s dobrou poporodní adaptací  |
| <b>T.F.</b>      | Donošená eutrofická dívka s dobrou poporodní adaptací  |

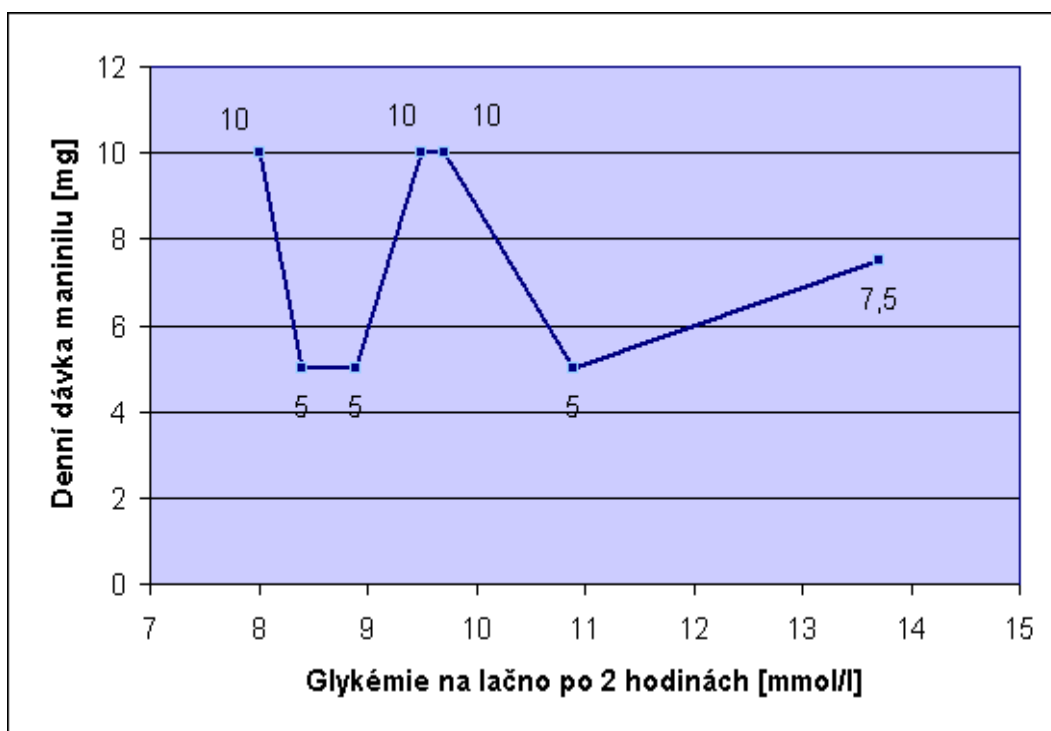
#### **Novorozenci diabetických matek na PAD**

Dvěma pacientkám se narodily hypertrofické děti, jedné matce hypotrofický novorozenec. Pouze jeden novorozenec ze všech měl horší poporodní adaptaci. Žádná matka neporodila předčasně (před 37. týdnem).

**Tabulka č. 5:** Glykémie 120 minut po zátěži, denní dávka Maninilu u pacientek s gestačním diabetem na PAD

| Pacientka             | Glykémie 120 minut po zátěži [mmol/l] | Denní dávka Maninilu [mg] |
|-----------------------|---------------------------------------|---------------------------|
| L.A.                  | 8                                     | 10                        |
| A.M.                  | 8,4                                   | 5                         |
| L.Č.                  | 8,9                                   | 5                         |
| P.R.                  | 9,5                                   | 10                        |
| S.H.                  | 9,7                                   | 10                        |
| I.F.                  | 10,9                                  | 5                         |
| M.L.                  | 13,7                                  | 7,5                       |
| <b>Střední průměr</b> | <b>9,871</b>                          | <b>7,5</b>                |

**Graf č. 4:** Závislost denní dávky Maninilu na glykémii 120 minut po zátěži



## Závěr

V dnešní době se již velmi podobají výsledky mateřské mortality diabetických žen a žen zdravých. Riziko intrauterinního úmrtí plodu a neonatální morbidity se neliší od zdravé populace, pokud je léčba gestačního diabetu zahájena včas a je správně vedena (euglykemie). Bohužel stále převažuje vyšší perinatální morbidita dětí diabetických matek než dětí matek zdravých. Týká se hlavně vyššího výskytu vrozených vývojových vad.

Dobrá kompenzace gestačního diabetu snižuje riziko vzniku obezity a poruchy glukózové tolerance dítěte diabetické matky později v dětství.

Gestační diabetes vzniká častěji u žen s vyšším váhovým přírůstkem v graviditě. Prevencí výskytu gestačního diabetu by mohly být nižší váhové přírůstky v těhotenství.

Základní léčbu gestačního diabetu představuje dieta a inzulinoterapie. Stále se hledají nové možnosti léčby gestačního diabetu (mimo inzulin a dietu). Zkouší se terapie gestačního diabetu perorálními antidiabetiky (glyburide). Na základě literárních údajů lze považovat v současnosti léčbu perorálními antidiabetiky - glyburidem (glibenclamidem) za účinnou alternativu k léčbě inzulinem. Dosud publikované výsledky svědčí pro bezpečnost podávání perorálních antidiabetik v terapii gestačního diabetu. Perinatologická data získaná od skupin pacientek léčených perorálními antidiabetiky se neliší od dat těhotných léčených pro gestační diabetes inzulinem. Je třeba však upozornit na fakt, že je potřeba dalších studií a dalšího ověření výsledků u většího množství pacientek.

Ve vlastní práci byla hodnocena také terapie gestačního diabetu perorálními antidiabetiky (glibenclamidem). Výsledky vlastní práce deseti pacientek léčených glibenclamidem v terapii gestačního diabetu byly podobné s výsledky publikovaných v literárních zdrojích.

U nás je nadále lékem první volby v léčbě gestačního diabetu inzulin. V opodstatněných případech je možno i u nás použít v terapii gestačního diabetu perorální antidiabetika (glibenclamid).

Obecně diabetes a jeho komplikace patří mezi nejčastější příčiny úmrtí a vzhledem k rostoucímu počtu pacientů s diabetem, zejména diabetem 2. typu lze předpokládat i zvýšení počtu komplikací.

Asi 40% žen s gestačním diabetem onemocní po 20 letech od posledního těhotenství některým typem diabetu, nejčastěji diabetem 2. typu. Prevencí vzniku diabetu v pozdějším věku pacientky je správná péče o poruchu glukozové tolerance typu gestačního diabetu v graviditě a následné sledování pacientek i v poporodním období. Sledování pacientek, úprava životosprávy, udržování hmotnosti v normálních mezích v dalším životě pacientky snižuje riziko vzniku diabetu.

Včasná diagnóza, správná léčba gestačního diabetu, informovanost a poporodní sledování pacientky snižuje výskyt možného rizika pokračování těhotenské poruchy po graviditě, objevení se diabetu v pozdějším věku pacientky a také výskytu porodních a poporodních komplikací matky a dítěte.

Proto má nepochybně velký význam hledání nových možností léčby diabetu v graviditě, mezi které patří i použití perorálních anidiabetik. Do budoucna lze očekávat i možné použití dalších léků v terapii gestačního diabetu.

## **Souhrn**

Gestační diabetes je porucha tolerance sacharidů různého stupně, která je poprvé diagnostikována v těhotenství. Počty pacientek s gestačním diabetem se stále zvyšují stejně jako počty pacientek s diabetem 2. typu. Včasná diagnóza gestačního diabetu, normalizace glykemií, informovanost a spolupráce pacientky, porodní i poporodní sledování pacientky a konečně správná terapie gestačního diabetu jsou nejpodstatnější kroky v prevenci negativních účinků gestačního diabetu na matku a plod (novorozence).

V budoucnosti se očekává většího užití perorálních antidiabetik v léčbě gestačního diabetu. Perorální antidiabetika se zdají být na základě dosavadních klinických studií bezpečné. I v této studii byly výsledky léčby gestačního diabetu perorálními antidiabetiky podobné s dosavadními výsledky klinických studií.

## **Summary**

Gestational diabetes mellitus (GDM) is carbohydrate intolerance resulting in hyperglycaemia of varying severity with onset or first recognition during pregnancy. The number of patients with GDM are still rising as well as number of patients with diabetes mellitus type 2. The most important steps to minimize negative consequences of GDM are early diagnosis, normalization of glycaemia, patient's compliance, observation of patient during and after delivery and finally adequate therapy.

Oral hypoglycemics seem to be drug of the future in therapy of GDM. In clinical studies oral hypoglycemics appear to be safe and effective alternative to insulin for the treatment of GDM. Results of this study correspond with other similar clinical studies.

## Seznam použité literatury

HÁJEK, Z. Rizikové a patologické těhotenství. Praha: Grada Publishing, a.s., 2004, s.141-160.

ČECH, E. a HÁJEK, Z. a MARŠÁL, K. a SRP, B. a kolektiv. Porodnictví. 2. přepracované a doplněné vydání. Praha: Grada Publishing, a.s., 2006, s.290-295.

BARTOŠ, V. a PELIKÁNOVÁ, T., Praktická diabetologie, 3.vydání. Praha: Maxdorf, 2003, s. 12-182.

KLENER, P. Vnitřní lékařství. Praha: Galén, 1999, s. 725-41.

PHARMIMEDIX KOMPENDIUM 2001. Praha: MediMedia Information, spol.s.r.o., 2001. s. 750-751, 1012-1013.

PROVAZNÍK, K. a KOMÁREK, L. a JANOVSÁ, J. a OŠANCOVÁ, K. Manuál prevence v lékařské praxi II., Výživa. Praha: Fortuna, 1995, s.54.

LANGER, O. et al. A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. The New England Journal of Medicine. Boston: 2000, vol. 343, no. 16, p. 1134-8.

LANGER, O. et al. Insuline and Glyburide therapy: Dosage, severity level of gestational diabetes, and pregnancy outcome. American Journal of Obstetrics and Gynecology. New York: 2005, vol. 192, no. 1, p. 134-9.

DURNWALD, C. et al. Glyburide: The new alternative for treating gestational diabetes? American Journal of Obsterics and Gynecology. New York: 2005, vol. 193, p. 1-2.

JAKOBSON, G. F. et al. Comparison of glyburide and insulin for the management of gestational diabetes in a large managed care organization. American Journal of Obsterics and Gynecology. New York: 2005, vol. 193, p. 118-24.

ROCHON, M. et al. Glyburide for the management of gestational diabetes: Risk factors predictive of failure and associated pregnancy outcomes. New York: 2006, vol. 195, p. 1090-4.

CHIRAYATH, H. H. Diabetes management in pregnancy. Reviews in Gynecological and Perinatal Practice, 2006, vol.6, p. 106-114.