

Diabetes vyvolaný léky či chemikáliemi (glukokortikoidy – steroidní diabetes)

Yvona Pospíšilová

Interní, hematologická a
onkologická klinika FN Brno a LF
MU Brno

pospisilova.yvona@fnbrno.cz

Glukokortikoidy a glukózový metabolismus

- Aktivace endogenní tvorby glukózy (zvýšení glukoneogeneze v játrech)
 - zvýšení aktivity klíčových enzymů glukoneogeneze
 - zvýšení genové exprese těchto enzymů
 - zvýšení koncentrace glukoneogenních substrátů aktivací proteolýzy a lipolýzy

Glukokortikoidy a glukózový metabolismus

- Snížení utilizace glukózy v inzulín - dependentních periferních tkáních (inzulinorezistence)
 - porucha transportu glukózy (GLUT 4)
 - snížení počtu a funkce inzulínových receptorů
 - snížení inzulínem indukované vazodilatace ve svalové tkáni

■ Diabetes mellitus způsobený glukokortikoidy má charakter diabetu 2. typu

- inzulínorezistence**
- zvýšení postprandiálních glykémii**
- bez tendence ke ketoacidóze**
- častější výskyt hyperosmolárního kómatu**

- různá citlivost tkání ke glukokortikoidům u různých jedinců vede i k různě vyjádřeným vedlejším účinkům glukokortikoidů
- citlivost tkání na kortikoidy závisí i na:
 - roční době (nejvyšší je v zimě)
 - denní době (nejvyšší je večer)

■ Inzulinoresistence a hyperinzulinémie vzniklá při terapii glukokortikoidy je závislá na

- věku pacienta
- dávce glukokortikoidů
- délce podávání
- způsobu podávání (i.v., p.o., inhal.)
- chemické struktuře podávaného léku (betamethazon, deflazacort)

■ 30 mg prednisonu/den v dlouhodobé terapii - 10x vyšší riziko vzniku DM i bez jiných RF

Dlouhodobá terapie glukokortikoidy

- prakticky u všech jedinců vzniká porucha glykoregulace
- až u 25 % (4-44 %) osob manifestní DM
- u již diagnostikovaných diabetiků zhoršení kompenzace diabetu

TERAPIE

- Glykémie se začne zvyšovat za 4-6 hodin po podání glukokortikoidů a přetrvává zvýšená po dobu asi 12 hodin
 - nejvyšší hodnoty glykémie během odpoledne a večer
 - nejnižší hodnoty glykémie během noci a ráno
 - zhoršení postprandiálních glykemií
 - snížení inzulínové senzitivity

Terapie

■ Diabetes mellitus typ 1:

- zvýšení celkové dávky inzulínu (inzulinorezistence) a mnohdy i úprava jeho rozložení během dne (zvýšení dávek během dne – hlavně v poledne, noční dávka beze změn)

Terapie

■ Diabetes mellitus typ 2:

- pokračovat v terapii PAD ve vyšších dávkách
 - metformin, glimepirid, gliclazid, pioglitazon, inkretiny
- převedení na inzulinoterapii (nutné asi u poloviny pacientů)
 - celkový stav pacienta
 - hyperosmolární neketoacidotické koma
 - zvýšení postprandiálních a večerních glykemií

Terapie

■ Dosud nedignostikovaný diabetes:

– kontroly postprandiálních a večerních glykemií

■ krátkodobá prandiální sekretagoga

■ Metformin nebo Pioglitazon na snížení
inzulinové rezistence

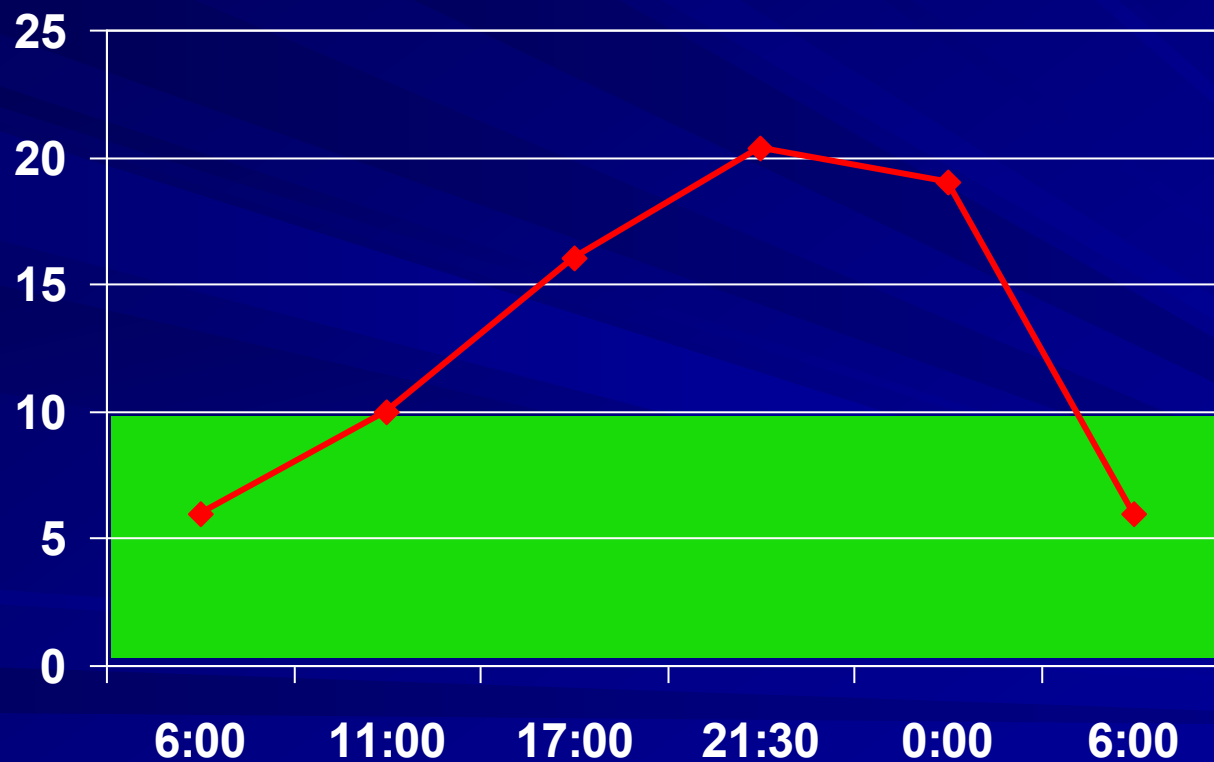
■ prandiální inzulin (analoga)

– např. Humulin R 6 -10 - 4 j.

Trvání zhoršené glykoregulace

- zvýšení glykémie přetrvává většinou ještě jeden až dva dny po vysazení kortikoidů
- po vysazení steroidní terapie se téměř vždy normalizuje porucha glukózové tolerance
- **klinický diabetes často přetrvává**

„Steroidní diabetes mellitus“



„Steroidní diabetes mellitus“

Prakticky u všech jedinců vzniká při terapii steroidy porucha glykoregulace, asi u 25 % osob manifestní DM a u již diagnostikovaných diabetiků zhoršení kompenzace diabetu

Nejvyšší hodnoty glykémie během odpoledne a večer a nejnižší hodnoty během noci a ráno

Terapie:

nejlépe inzulin

často nutno i 1-2 dny po vysazení kortikoidů

Diabetes mellitus v těhotenství

Yvona Pospíšilová

Interní, hematologická a onkologická
klinika FN Brno a LF MU Brno
pospisilova.yvona@fnbrno.cz

Diabetes a gynekologie

- Polycystická ovaria
- Diabetes a těhotenství
- Vyšší výskyt gynekologických nádorů u diabetických žen
- Častější gynekologické infekce u žen s diabetem

Polycystická ovaria

- U 5-10 % žen
- 50 % z nich má DM 2. typu

- Polycystická ovaria, hirsutismus, alopecie, akne

- Hyperandrogenismus
- Chronická anovulace

- Součást „Metabolického syndromu“:
 - + Diabetes mellitus 2. typu
 - + Hypertenze
 - + Dyslipidémie
 - + Obezita

Hormonální změny v těhotenství

- snížení lačné glykémie (vychytávání glukózy placentou) mezi 8.-12. týdnem gravidity – až příznaky hypoglykémie
- zvyšování lačné glykémie mezi 28.-32. týdnem gravidity
- časné zvýšení glykémie po jídle – již za 60 minut

Hormonální změny v těhotenství

- zvýšená inzulinorezistence ve druhém a téměř celém třetím trimestru
- intolerance glukózy působením placentárních „prodiabetogenních“ hormonů (kortizol, prolaktin, humánní choriový gonadotropin)
- při hladovění zvýšená pohotovost ke vzniku ketoacidózy

Diabetes v graviditě

- DM 1. typu A (bez komplikací), B (s komplikacemi)
- DM 2. typu A (bez komplikací), B (s komplikacemi)
- Gestační diabetes mellitus (GDM)
- Ostatní typy diabetu (např. MODY)
- Gestační diabetes v předchozí graviditě

■ **Pregestační DM** (typ 1, typ 2, MODY atp.)

- spojeno s vyšší perinatální morbiditou i mortalitou dětí
- spojeno s vyšším procentem vrozených vývojových vad

■ **Gestační DM** – poprvé dg během těhotenství a po porodu do konce šestinedělí vymizí, tedy diabetes zachycený během II.-III. trimestru (ADA – 2017)

- dg před 20 týdnem gravidity – většinou DM přetrvává
- dg po 20. týdnu gravidity – často vymizí, je ale vyšší riziko vzniku DM 2. typu v budoucnosti

Pregestační DM

■ Prekoncepční péče

- antikoncepce
- dobrá kompenzace diabetu (do 45 mmol/mol glyk. Hb) bez hypoglykemií
- tíže očních komplikací – těhotenstvím se zhoršuje retinopatie (včetně progresivních změn i při prudkém zlepšení kompenzace diabetu)
- tíže ledvinných komplikací
- tíže neuropatických komplikací

Pregestační DM

- Zvýšené riziko komplikací a vzniku patologií, pokud je DM spojený s:
 - thyreopatií (DM 1. typu)
 - celiakií (DM 1. typu)
 - hypertenzí (DM 2. typu)
 - obezitou (DM 2. typu)

Gravidita se nedoporučuje:

- Glyk. Hb nad (73) 87 mmol/mol
- při pokročilém stadiu diab. nefropatie
- při závažné arteriální hypertenzi
- při závažné diabetické retinopatii
- při závažné diabetická autonomní neuropatii
- při jakýchkoliv jiných závažných cévních změnách – nebo-li při makroangiopatii

Gestační DM neléčený - matka

- Preeklampsie
- Předčasný porod
- S.C.
- Makrosomie plodu
- Vysoká porodní váha
- Intenzivní neonatální péče

Gestační DM neléčený – „diabetická fetopatie“

- Makrosomie plodu (obezita, zvětšení vnitřních orgánů)
- Encephalopatie
- Hyperbilirubinémie
- Hypokalcémie
- Polycytémie
- Hypoglykémie těsně po narození
- Vrozené srdeční vady

Gestační DM neléčený – „diabetická fetopatie“

Důsledek hyperinzulinismu plodu na základě vysoké produkce inzulínu plodem, reagujícím na mateřskou hyperglykémii...

Gestační DM neléčený - dítě

V dalším životě u dítěte dále zvýšené:

- Psychomotorická retardace
- Riziko obezity
- Riziko vzniku DM 2. typu

GDM

(Gestační diabetes mellitus)

- Glukóza – prochází placentou: zvýšení glykémie u matky vede ke zvýšení glykémie u plodu – to vede ke zvýšení tvorby inzulínu pankreatu plodu a tedy ke zvýšení inzulínorezistence plodu (diabetická fetopatie, vyčerpání beta-bb-pankretu a v budoucnosti vznik DM 2. typu)
- **Inzulín** – neprochází placentou

Dg gestačního DM....?

- Stále nejasnosti, spory.....(2015 – např. ADA versus porodnická asociace v USA, která nová dg kritéria odmítla....)
- Stejně tak stran terapie (dieta? váha? léčba?)

Epidemiologie

- asi 0,5-2,0 % těhotných žen má pregestační DM (typ 1, 2, MODY, sekundární..)
- 5-17 % těhotných žen má GDM

Gestační DM - asi 18 % všech těhotných – rizikové faktory

- Věk (nad 30 let)
- Obezita
- Polycystická ovaria
- Kouření
- Etnikum/rasa
- DM 2. typu v RA
- *Porod dítěte vážícího více jak 4 kg*
- Urychlený růst plodu během těhotenství

■ Přestávka.....?

GDM – ČDS + ČNS a ČGPS 2017

- V prvním trimestru – max. do 14 týdne
 - u všech těhotných vyšetření glykémie nalačno (norma do 5,0 mmol/l)
 - glykémie nalačno 5,1-6,9 mmol/l – GDM
 - glykémie ≥ 7 mmol/l nebo HbA1c ≥ 48 mmol/l - DM diagnostikovaný v těhotenství při nejasnosti (např. jeden pozit. a jeden negat. výsledek pro DM – tříbodové oGTT)

GDM – ČDS + ČNS a ČGPS 2017

■ Ve 24-28 týdnu těhotenství

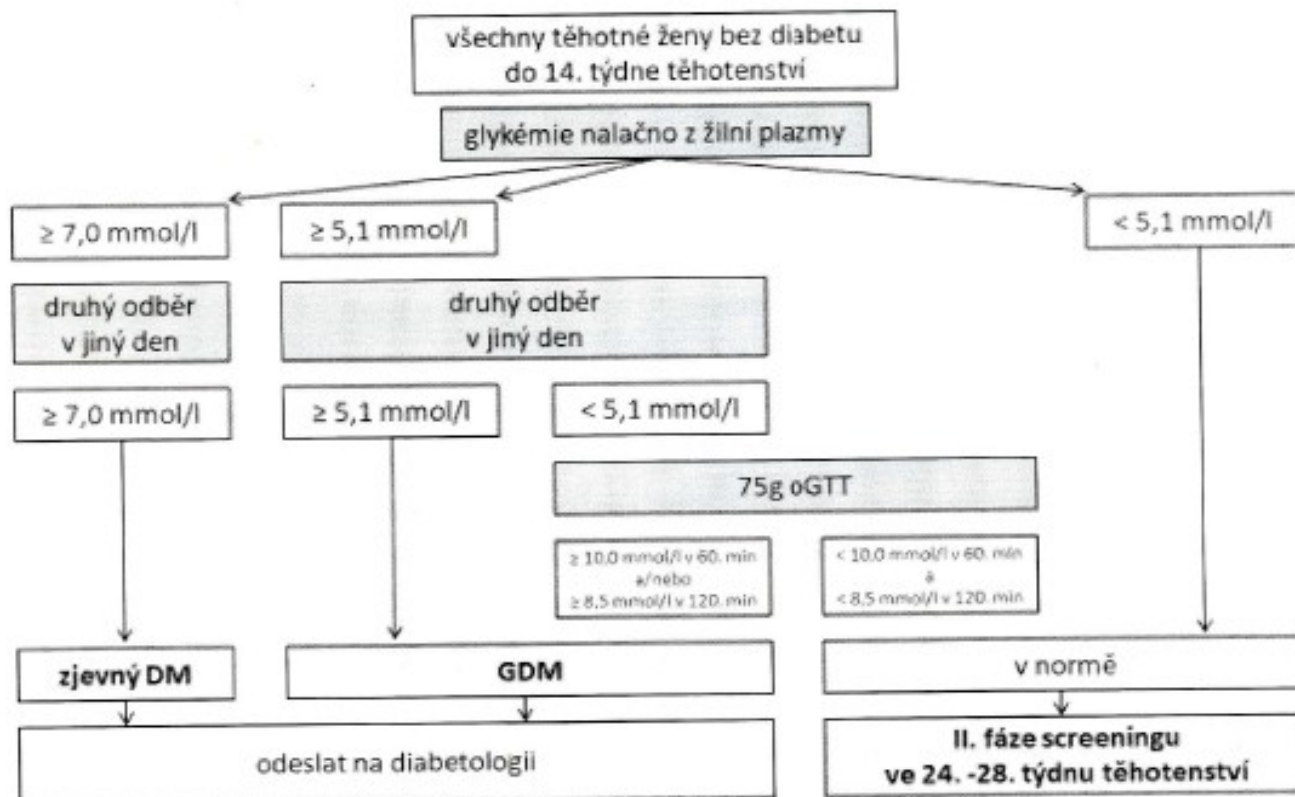
- u všech těhotných provedení oGTT
- (dg: GDM – odeslání pac. na diabetologii)
 - nalačno 5,1 mmol/l a více
 - v 1. hodině 10,0 mmol/l a více
 - ve 2. hodině 8,5 mmol/l a více

■ Objevení s rizikového faktoru

- provedení glykémie nalačno či oGTT kdykoliv i jindy během těhotenství

- Zopakovat zvýšenou hodnotu jiný den, nedělat závěry z jednoho měření.....
- Nárůst gestačního diabetu po 30.tém roce věku rodičky
- Nebyl nárůst gestačního diabetu po změně kritérií

Gestační diabetes mellitus I. fáze screeningu



Příloha 3. Algoritmus pro laboratorní screening gestačního DM – II.fáze

Gestační diabetes mellitus II. fáze screeningu



GDM – ČDS + ČNS a ČGPS 2017 - léčba

- **GDM s nízkým rizikem** – dieta, ev. + metformin do 1000 mg/den nebo inzulin do 10j/den
- **GDM se zvýšeným rizikem** – inzulin nad 10j./den, metformin nad 1000mg/den, abnormální růst plodu, obezita, hypertenze, neuspokojivá kompenzace

Metformin u GDM

Ale dle doporučení léčby GESTAČNÍ DIABETES MELLITUS (2017)

- **Metformin je bezpečnou léčbou GDM.** Léčba se zahajuje dávkou 500 mg večer, kterou lze po několika dnech podle odpovědi zvýšit. Pro riziko dyspeptických potíží je vhodná postupná titrace jeho dávky. Maximální denní dávka metforminu je 3000 mg, u formy XR 2000 mg, zpravidla rozdělená do 2-3 dílčích dávek.
- U více než 40% léčených žen bývá nutné přidání inzulínu. Při nutnosti přidání inzulínu je vhodné v léčbě metforminem pokračovat, neboť může snížit potřebu dávek inzulínu až o třetinu.
- Metformin je kromě obvyklých kontraindikací uvedených v SPC u těhotných kontraindikován také při preeklampsii, závažnější gestační nefropatii a hepatopatii.
- **Léčbu metforminem ukončíme 48 hodin před plánovaným císařským řezem, v ostatních případech v den porodu.**
- **Při kojení je metformin kontraindikován.**

Selfmonitoring

- „velký profil“ – 7 x denně 2 x týdně – hodinu či dvě po jídlech
- „malý profil“ - 3 x denně každý den
- ketonurie denně ráno není potřeba, je v těhotenství fyziologická

Cílové hodnoty

V těhotenství (DM 1, DM 2, GDM):

- nalačno 3,3-5,3 mmol/l
- 1 hodinu po jídle do 7,8 mmol/l
- 2 hodiny po jídle do 6,7 mmol/l
- glyk. Hb < 40 mmol/mol (ale bez hypo, cave – anemie v těhotenství...glyk. Hb během gravidity klesá...)

Hyperglykémie

- Teratogenní vliv v počátku gravidity
- Akcelerace růstu plodu v druhé polovině gravidity
- Zvýšená perinatální morbidita
- Zvýšené riziko spontánního potratu

Hypoglykémie

- Zvýšené riziko spontánního potratu
- Riziko růstové retardace plodu

Terapie gestačního DM

- 80 % dietní opatření
- 20 % léčba inzulinem, event. PAD

Dietní opatření při DM v graviditě

■ **Není k dispozici žádná studie specifických opatření u GDM-...**

- vynechání jednoduchých sacharidů
- více složených sacharidů
- Nevhodné průmyslově upravené tuky, přirozené živočišné i rostlinné
- více vlákniny, minerálů, vitamínů, omega3kys.
- více bílkovin (min. 1g/kg váhy)
- probiotika?

Dietní opatření při DM v graviditě

- 1. trimestr beze změn
- 2.-3. trimestr – zvýšení energetického příjmu o cca 300 kcal/den
- + kyselina listová
- + jod

- Přiměřená fyzická aktivita (chůze)

Obezita + těhotenství + DM

- Mírná redukční dieta?
- Optimální váhový přírůstek:
 - BMI pod 18,5 + 12,5-18 kg
 - norm. BMI + 11,5-16 kg
 - nadváha + 7-11,5 kg
 - obezita + 5-9 kg

Dietní opatření při GDM

- Diabetická dieta + pravidelná pohybová aktivita postačí u $\frac{3}{4}$ žen k dosažení výborné kompenzace GDM
- Obvykle dieta se 250g S (2 150 kcal/den), event. 300 g S (2 400 kcal/den)
- U obézních 180- 225 g S
- 23-25 kcal/kg před těhotenstvím u obézních, 30-34 kcal/kg u žen s norm. hmotností před těhotenstvím

Dietní opatření při GDM

■ Review a meta-analýza (Diabetes Care 2014):

- redukce příjmu sacharidů na 35-45 % z celkového příjmu potravy
- redukce energetické hodnoty potravy
- snížení glykemického indexu potravin

Dieta se snížením glykemického indexu potravin vedla k nejlepším pozitivním výsledkům

DM 1. typu + gravidita

- Snížení dávek inzulínu v prvním trimestru (asi o 10%)
- Zvýšení dávek inzulínu ve druhém (méně ve třetím trimestru (až o 100%))
- Snížení dávek inzulínu těsně před porodem a po porodu

DM 1. typu + gravidita

- Snížení bazálního a zvýšení prandiálního inzulínu!
- Snížení dávek inzulínu během laktace – pozor na hypoglykémie!

DM 2. typu + gravidita

- Režimová opatření
- Inzulinoterapie
- Metformin...užívá se stále častěji, i během laktace..
- Glibenclamid (preparát SU)...USA

Ale pozor, všechna PAD prochází placentou!

Gestační DM

- Režimová opatření
- Inzulinoterapie
- Metformin – vyšší počet porodů v nižším gestačním týdnu? snadno prochází placentou, NU? – i vyšší hodnoty jako v krvi matky, vhodný při glykémiiích nalačno...
(neprokázáno více komplikací, není hypo, nutný ale souhlas pacientky)
- Glibenclamid (preparát SU) – pouze USA, v Evropě ne – méně přestupuje placentou, asi pouze ve 4 %, bývá ale makrosomie a hypoglykémie plod

Terapie inzulinem

- Mírný pokles spotřeby inzulinu v prvním trimestru
- 2-3 x vyšší spotřeba inzulinu od cca 24. do cca 36. týdne těhotenství (inzulinorezistence)
- Prudký pokles potřeby inzulinu před porodem a po porodu (o cca polovinu)
- Po porodu za 1-2 týdny opět zvýšení potřeby inzulinu

Vedení porodu

- Asi 14 dní před porodem vhodná „preventivní hospitalizace“
- Snaha o porod ve 38.-39. týdnu těhotenství
- Podáván inzulin s glukózou, potřeba inzulinu po porodu klesá o 30-50 %

Laktace

- Navýšení energetického příjmu o 300-500 kcal/den
- Snížení dávky inzulínu o cca 10 %
- Metformin kontraindikován
- Kojení může vést k hypoglykemiím matky

Laktace

- Snížení obezity u matky
- Snížení obezity u dítěte v budoucnosti
- Snížení poruchy glukózové tolerance u dítěte v budoucnosti

– 6 měsíců...

Gestační DM – postup po porodu

- - glyk. profily 1-3 dny po porodu
- - 3 - 6 měsíců po porodu – oGTT, dg kriteriia jako pro netěhotné (7,0....11,1 mmol/l)
- - doživotní screening stran možného vývoje DM – každé 3 roky

Gestační DM

- Ženy s gestačním diabetem a následně záchytem prediabetu – dop. změna životního stylu nebo + metformin
- U cca 50 % žen s GDM se během 10-20 let vyvine DM 2. typu

Gestační diabetes mellitus - závěr

- Procento žen s gestačním diabetem narůstá
- Gestační DM představuje zdravotní riziko pro matku i dítě
- Jeho brzká diagnóza umožňuje jeho adekvátní terapii
- Ve většině případů stačí úprava režimových opatření



Děkuji vám za pozornost.....