



JU Opća bolnica "Prim dr Abdulah Nakaš" Sarajevo
Odjeljenje za internu medicinu
13. novembar 2013.

DIABETES MELLITUS I TRUDNOĆA

Prim.dr. Dragan Stevanović, internista

- Diabetes mellitus je sindrom u kome postoji sistemski poremećaj metabolizma ugljenih hidrata, masti i proteina zbog apsolutnog ili relativnog nedostatka biološki aktivnog insulina sa posljedičnom hiperglikemijom koja dovodi do pojave akutnih i hroničnih komplikacija

Diabetes mellitus u trudnoći može se prezentirati kao :

- Diabetes mellitus typ 1.
- Diabetes mellitus typ 2.
- Gestacijski Diabetes mellitus
- Ostali specifični tipovi Diabetes mellitusa

- Gestacijski Diabetes mellitus se definira kao bilo koji stupanj poremećaja tolerancije glukoze koji nastaje ili se prvi put uoči tokom trudnoće.
- Na definiciju ne utiče vrsta terapije niti postojanje poremećaja nakon trudnoće.
- Ne isključuje se mogućnost da je poremećaj tolerancije glukoze počeo prije ili u isto vrijeme kada i trudnoća.

- Dijagnoza se postavlja na osnovu slijedećih kriterija:
- GUK na tašte iz pune krvi venske ili kapilarne veći od 6,1 mmol/l
- GUK na tašte iz plazme venske ili kapilarne veći od 7,0 mmol/l
- U OGTT-u nakon 120 min u punoj krvi GUK veći od 10,0 mmol/l, iz venozne krvi i veći od 11,1 mmol/l iz kapilarne krvi
- U OGTT-u iz plazme GUK nakon 120 minuta iz venozne krvi veći od 11,1 mmol/l i iz kapilarne krvi veći od 12,2 mmol/l.

TERAPIJA DIABETES MELLITUSA U TRUDNOĆI

- Zlatni standard, preporučen u svim relevantnim vodičima, je da se odmah, po saznanju o trudnoći, sve pacijentice prevode na insulinsku terapiju.
- Insulinska terapija može biti konvencionalna i intenzivirana, zavisno od stepena reguliranosti diabetesa

Insulini registrirani i preporučivani po svim vodičima u trudnoći su:

- svi humani insulini srednje dugog djelovanja
- rekombinantni insulini ultrakratkog djelovanja

- KO HOĆE TRAŽI I NALAZI NAČINE

- KO NEĆE TRAŽI I IZNALAZI RAZLOGE

- Ima li alternativa ovom pravilu o terapiji?
- Šta je sa primjenom rekombinantnih insulina dugog djelovanja u trudnoći ?
- Gdje je uloga metformina u terapiji Diabetes mellitusa u trudnoći ?

- Rekombinantni insulini dugog djelovanja se već više godina primjenjuju i u trudnoći.
- Postoji čitav nizi radova na dosta velikom broju pacijentica koji potvrđuju da su jednako sigurni po majku i plod kao i humani insulini.
- Ali ... još uvijek nisu zlatni standard u terapiji u trudnoći po važećim vodičima i u najskorije vrijeme, na temelju obimnih studija, očekuje se da će to postati.

A metformin i trudnoća ?

- Da bi odgovorili na ovo pitanje zadržaćemo se malo na jednoj nozološkoj jedinici koja je vrlo povezana sa mogućnošću začeca i iznošenja normalne trudnoće.
- Šta je to sindrom policističnih jajnika ?

SINDROM POLICISTIČNIH JAJNIKA

Stein i Leventhal prvi su 1935. opisali udruženost obostrano povećanih jajnika s amenorejom i hirzutizmom kod sedam neplodnih žena od kojih je četiri bilo pretilo.

Autori su već tada s pravom posumnjali u središnju ulogu jajnika u razvoju znakova i simptoma, jer je primjena obostrane resekcije i smanjenje volumena jajnika u liječenju žena dovelo do reguliranja menstruacijskog ciklusa, a dvije su zanijele te rodile živu i zdravu djecu.

KRITERIJI ZA DIJAGNOZU PCOS

- **Neredoviti menstruacijski ciklusi**

Oligomenoroične žene s povremenom anovulacijom gotovo u pravilu uspijevaju ostati u drugom stanju, te ih se zapravo vrlo rijetko vidi u kliničkoj praksi.

Amenoroična podskupina (WHO-I ili WHO-000) često ima nižu razinu estrogena, za razliku od skupine WHO II u kojih je razina estradiola (E2) često unutar normalnih granica, ali uz istodobnu visoku koncentraciju estrona.

- **Sastav i distribucija tjelesne mase.
Indeks tjelesne mase (BMI)**

Više od 50% žena s PCOS-om je pretilo, što je više nego u općoj populaciji, gdje je pretilost zastupljena s oko 30%. Među njima, najnepovoljniji endokrini profil može se pronaći u onih žena s distribucijom masti u gornjoj polovici tijela (trbuh, prsa, pazuh). Slično povećanje omjera opsega struka spram bokova udružena je s povećanjem cirkulirajućih androgena, povećanje bazalnih postprandijalnih vrijednosti inzulina u krvi i smanjene osjetljivosti tkiva na njegovo djelovanje.

○ **Hormon luteinizacije (LH)**

U PCOS se vrlo često mogu dokazati povišene vrijednosti LH uz istodobno normalne vrijednosti FSH. Takve pacijentice se i dalje ubrajaju u normogonadotropne.

Povišene serumske vrijednosti LH mogu potaknuti trajnu hipersekreciju androgena iz teka-stanica ovarija; posljedično povišenje intraovarijskih androgena u suvišku inhibira sazrijevanje folikusa i atreziju jajne stanice. Smatra se da je hipersekrecija LH posljedica lokalne (ovarijske) a ne centralne (hipotalmičke) regulacije, te je upravo zbog toga upitna njegova važnost za dijagnozu PCOS-a.

○ **Hiperandrogenizam**

Hiperandrogenizam je ključni znak PCOS-a i smatra se najjačim argumentom u prilog njegoj dijagnozi. Iako su androgeni (testosteron ili androstendion, T/A) općenito povišeni u PCOS, funkcionalni hiperandrogenizam se također može utvrditi na temelju niske vrijednosti, SHBG koje za posljedicu ima povišenje slobodnih oblika androgena.

U pacijentica s PCOS, selekcija dominantnog folikula je poremećena; intraovarijski inhibitori djelovanja FSH (IGF sustav) mogu biti odgovorni za poremećen učinak FSH na aktivnost aromateze u granulosa stanicama malih folikula. Stoga, zbog niske ili posve odsutne aktivnosti aromateze folikul ostaje u okolišu u kojem androgeni dominiraju što priječi sazrijevanje jajne stanice i vodi hiperandrogenizmu.

Gotovo 95% hiperandrogeničnih žena pati od PCOS, a gotovo 74% hiperandrogenemičnih žena, s posve redovitim i urednim ciklusima, ultrazvučno imaju izgled policistoze jajnika. Povećana razina testosterona udružena je s povećanjem vjerojatnosti hirzutizma, nepolodnosti i poremećaja ciklusa.

- **Inzulinska rezistencija (IR)**

Inzulinska rezistencija je komplicirana zbog selektivne tkivne osjetljivosti, odnosno selektivnog djelovanja unutar tkiva koje je osjetljivo odnosno rezistentno na njegovo djelovanje.

Žene s PCOS otporne su na djelovanje inzulina do stupnja koje korelira s onim nađenim u dijabetesu tipa 2. Unatoč kompenzacijske hiperinzulinemije, još uvijek postoji subnormalan odgovor na inzulinske poticaje metabolizma. Stoga, hiperinzulinermija pokreće produkciju androgena jajniku i nadbubrežnoj žlijezdi, stimulira proliferaciju lojnih žlijezda isuprimira proizvodnju SHBG u jetri. Precizan mehanizam selektivne osjetljivosti na inzulin nije poznat.

UTVRĐIVANJE INZULINSKE REZISTENCIJE

- Test opterećenja glukozom (OGTT)
- Inzulin natašte (I0)

DRUGI POTENCIJALNI BILJEZI INZULINSKE REZISTENCIJE

- **Homocistein.** Povišenje razine homocisteina udružena je s hiperinzulinemijom.
- **Plazmoinogen Activator Inhibitor-1.** Dokazana je izravna veza između cirkulirajućeg inzulina i aktivnosti PAI-1, važnog člana fibrinolitičkog sustava sa učestalim pobačajima u žena s PCOS.
- **Globulin koji veže spolne steroide (Sex Hormone-Binding Globulin, SHBG).** SHBG je dobro dokumentiran biljeg IR-a u dijabetičnih osoba, a niske vrijednosti ovog proteina opisane su u adolescentica s prijevremenim pubarhom.
- **Protein koji veže inzulinu sličan faktor rasta (Insulin-Like Growth Factor Binding Protein-1, IFGBP-1).** Visoka razina ovog proteina može oponašati djelovanje IGF-1 preko veznog receptora za IGF-1 (poput zrcalne slike) na sam receptor za IGF-1, i čini se da je ovaj mehanizam jedan od najodgovornijih u nastanku inzulinom posredovanom hiperandrogenizmu

○ **PCOS i lijekovi koji povećavaju osjetljivost na inzulin (inzulinski senzibilizatori)**

Metformin je insulin-senzibilizirajući lijek koji je detaljno proučen, i spada u grupu druge generacije bigvanida, uvedenog sredinom 1990-tih. Primjena metformina smanjuje razinu šećera u krvi, a s time i razinu inzulina; periferna inzulinska neosjetljivost smanjena je sposobnošću lijeka da aktivira transport glukoze u mišićima i jetri.

Najveći broj objavljenih radova o upotrebi metformina u PCOS pokazao je regulaciju menstruacijskog ciklusa i uspostavu spontanih ovulacija nakon promjene dnevne doze od 1500 mg.

Najopširnija randomizirana studija s najdužom primjenom metformina sprovedena je od strane Moghetti i sur. U toj studiji, 32 žene s PCOS-om dobivale su metformin ili placebo i praćene su tijekom 26 mjeseci; 54% na koncu su uspostavile redovit ciklus, neke čak nakon dvije godine. Androgeni profil također je normaliziran na terapiju metforminom: ukupni i slobodni testosteron je bio smanjen u skupini s metforminom uz istodobno povišenje vrijednosti SHBG.

Uobičajne doze metformina su 1500 mg/dan, podjeljene u dvije ili tri dnevne doze.

Citiraću samo neka saopćenja:

- Khattab S, Mohsen IA, Aboul Foutouh I, Ashmawi HS, Mohsen MN, van Wely M, van der Veen F, Yousseff MA. Can metformin reduce the incidence of gestational diabetes mellitus in pregnant women with polycystic ovary syndrome? Prospective cohort study. *Gynecol Endocrinol* . 2011 ;27(10):789-93.
- Simmons D. Metformin treatment for Type 2 diabetes in pregnancy? *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2010; 24(4):625-34.
- Zisser H. *Polycystic ovary syndrome and pregnancy: is metformin the magic bullet? Diabetes Spectrum*. 2007;20(2):85-89.

UMJESTO ZAKLJUČKA:

- Diabetes mellitus u trudnoći je vrlo kompleksan problem koji zahtijeva za cijelo vrijeme trudnoće punu saradnju pacijentice, endokrinologa, ginekologa i farmaceuta.
- Zbog čitavog niza etičkih i moralnih pitanja svako istraživanje oko primjene novih lijekova u trudnoći je vrlo kompleksno i ograničeno te zbog toga traje vrlo dugo.

- Zlatni standard u terapiji Diabetes mellitusa u trudnoći su humani insulini srednje dugog djelovanja i rekombinantni insulini ultrakratkog djelovanja.
- Primjena rekombinantnih insulina dugog djelovanja i metformina u Diabetes mellitusu typ 2 je moguća, po dosadašnjim saopćenima sigurna i korisna po plod i majku, ali još nije postala standard u terapiji.