

Specifika diabetes mellitus u žen

Ludmila Brunerová¹, Jan Brož²

¹ Diabetologické centrum II. interní kliniky 3. LF UK a FN Královské Vinohrady Praha, přednosta prof. MUDr. Michal Anděl, CSc.

² Diabetologické centrum Interní kliniky 2. LF UK a FN Motol Praha, přednosta prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA

Souhrn

Diabetes mellitus postihuje přibližně 4 % žen, u kterých v průběhu života dochází k interakci diabetu, jeho léčby a přirozených změn pohlavních hormonů (dětství, puberta, reprodukční období, gravidita, klimakterium). Přehledový článek shrnuje dosud publikovanou literaturu ke vzájemnému vztahu diabetu a pohlavního vývoje u žen.

Klíčová slova: diabetes mellitus – gestace – hormonální kontracepce – hyperandrogenismus – menopauza – pohlavní hormony – puberta

Specifics of diabetes mellitus in women

Summary

Approximately 4 % of female population suffers from diabetes. A permanent interaction between diabetes, its treatment and sex hormonal changes (childhood, puberty, reproduction, pregnancy, menopause) occurs in those women. This review article summarizes up to date published studies concerning reciprocal relationship between diabetes and sexual development in women.

Key words: diabetes mellitus – gestation – hormonal contraceptive – hyperandrogenism – menopause – puberty – sex hormones

Úvod

Diabetes mellitus je v současné době diagnostikován minimálně u 8 % populace a postihuje muže i ženy rovnoměrně. U žen je však soužití s touto chorobou složitější minimálně ze 2 důvodů:

- v průběhu života dochází u žen k výraznějším hormonálním změnám ovlivňujícím inzulinovou senzitivitu, než je tomu u mužů
- ženy jsou nositelkami reprodukce a přítomnost diabetu výrazným způsobem zasahuje do procesu kontracepce i následné gestace

Přes význam tohoto problému je odborná literatura pojednávající o různých aspektech vztahu žena – diabetes poměrně skoupá. V následujícím textu jsme se pokusili zpracovat několik aspektů tohoto vztahu: změny inzulinové senzitivity v průběhu života ženy (prepubertálně, pubertálně, premenopauzálně, v graviditě a postmenopauzálně) a jejich praktický dopad, vliv pohlavních hormonů na inzulinovou senzitivitu, zhodnocení sexuálních funkcí a menstruačního cyklu u diabetiček 1., resp. 2. typu a konečně použití kontracepce u žen s diabetem.

Vliv pohlavních hormonů na inzulinovou senzitivitu

O vztahu mezi inzulinovou senzitivitou a pohlavními hormony existují experimentální i klinické studie. Dívky

s časnou adrenarché mají vyšší inzulinovou rezistenci a také vyšší riziko rozvoje syndromu polycystických ovarií [1]. Těhotenství charakterizované vysokými hladinami estrogenů i progesteronu je spojeno s vyšší inzulinovou rezistencí [2]. U žen s anamnézou gestačního diabetu zvyšuje užívání kombinované estrogen-gestagenové antikoncepce inzulinovou rezistenci [3]. I samotný progesteron negativně ovlivňuje inzulinovou senzitivitu. V experimentu snižoval množství insulin-receptor substrate (IRS1), nitrobuněčné molekuly, která představuje klíčovou strukturu v transdukcii signálu po vazbě inzulinu na receptor – snižoval tedy významně autofosforylaci inzulinového receptoru [4]. Progesteron také inhiboval translokaci glukózového transportéru GLUT4 na membránu a inhiboval signální kaskádu inzulinového receptoru zprostředkovanou fosfatidyl-inozitol-3(PI3)-kinázou [4]. A konečně léčba androgeny (např. z indikace aplastické anémie) prokazatelně zhoršovala inzulinovou senzitivitu [5]. Naopak bylo prokázáno, že substituční dávky pohlavních hormonů (např. testosteronu u mužských hypogonadizmů či estrogenu postmenopauzálně) inzulinovou senzitivitu zlepšují [6,7]. Tyto studie naznačují, že v rámci fyziologického rozmezí hladin pohlavních hormonů je inzulinová senzitivita zachována, zatímco suprafyziologické hodnoty hormonů indukují inzulinovou rezistenci [8]. Uvažují se různé mechanismy indukce inzulinové

rezistence pohlavními hormony, zahrnující interferenci s vazbou inzulinu na inzulinový receptor [9], snížení autofosforylace inzulinového receptoru [10] či snížení exprese glukózových transportérů GLUT4 [11].

Změny inzulinové senzitivity v průběhu života ženy a jejich praktický dopad

Prepubertálně nejsou mezi pohlavími v inzulinové senzitivitě zásadní rozdíly, po nástupu puberty s nástupem pravidelného měsíčního kolísání hladin pohlavních hormonů u dívek dochází v průběhu menstruačního cyklu k poměrně významným změnám. Také ukončení aktivity pohlavních hormonů je u žen (na rozdíl od mužů) radikální nikoli pozvolné, což má opět vliv na inzulinovou senzitivitu.

Prepubertální období

Chronické choroby (včetně diabetu), zvláště jsou-li neuspokojivě kompenzované, významným negativním způsobem ovlivňují růst a také sexuální vývoj prepubertálních dětí, srovnatelně u obou pohlaví. Kalorická restrikce zapříčiněná výraznými ztrátami glukózy do moči při dekompenzovaném diabetu může vysvětlit poruchy růstu a opoždění sexuálního vývoje včetně pozdějšího nástupu puberty u dekompenzovaných prepubertálních diabetiků, analogicky k opoždění sexuálního vývoje u výkonnostních dětských sportovců [12].

Puberta

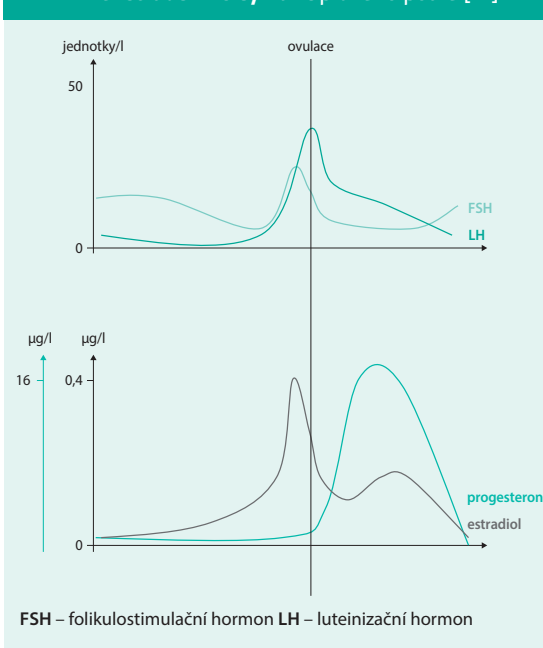
Potřeba inzulinu u prepubertálních dětí se průměrně pohybuje v množství 0,6 U/kg (j/kg) tělesné hmotnosti [13]. S nástupem puberty závisí denní spotřeba inzulinu nejen na tělesné hmotnosti, ale také na stupni pubertálního vývoje dle Tannera (tab. 1). U dívek dochází k výraznému nárůstu potřeby inzulinu, který kompenzuje anti-inzulinové účinky sexuálních hormonů, jednak adrenálních (souvisejících s adrenarché na začátku puberty), ale také ovariálních. Ve stadiu Tanner 1 se potřeba inzulinu zvyšuje na 0,7 U/kg, převážně s nutností zvýšení nočního inzulinu související s noční (v průběhu REM spánku) sekrecí gonadotropinů a růstového hormonu. Také denní spotřeba inzulinu se zvyšuje při nárůstu hmotnosti a vyšší energetické potřebě. Na vrcholu puberty dosahuje denní potřeba inzulinu až 2 U/kg tělesné hmotnosti. Po dosažení stadia Tanner 4 se z důvodu poklesu růstové aktivity potřeba inzulinu vrací k 0,6 U/kg. Na rozdíl od časné

postpubertálních dívek mají postpubertální chlapci potřebu inzulinu stabilní kolem 0,6 U/kg, která může s nárůstem svalové hmoty s následným zvýšením inzulinové senzitivity poklesnout až k 0,5 U/kg [13].

Reprodukční období ženy

Pravidelné (či zpočátku nepravidelné) cyklické změny pohlavních hormonů v rámci menstruačního cyklu ovlivňují spotřebu inzulinu. V průběhu folikulární fáze se postupně zvyšují hladiny folikulostimulačního hormonu (FSH), luteinizačního hormonu (LH) a estradiolu, následuje preovulační vrchol FSH a hlavně LH, který spustí ovulaci. S rozvojem žlutého tělíska kontinuálně roste sekrece zvláště progesteronu, který má prokazatelně anti-inzulinové působení. Nástup menstruace při neoplození vajíčka je charakterizován poklesem hladin všech hormonů (graf 1) [14]. Potřeba inzulinu se během menstruačního cyklu pohybuje ve folikulární a počátkem luteální fáze kolem 0,6 U/kg, v průběhu luteální fáze může

Graf 1. Průběh hormonálních hladin v průběhu menstruačního cyklu. Upraveno podle [14].



Tab. 1. Průměrné denní dávky inzulinu v různých fázích pubertálního vývoje. Upraveno podle [13].

stadium pubertálního vývoje dle Tannera	charakteristika vývojového stadia	průměrná denní dávka inzulinu (j/kg)
prepubertální	nepřítomno ochlupení ani prsní žlázy	0,6
Tanner I.	malé množství řídkého ochlupení na mons pubis, hmatná prsní žláza pouze v oblasti dvorce	0,7–0,8
Tanner II.	ochlupení se šíří na symfýzu, prsní žláza hmatná i mimo dvorec, kónický prs	0,9–1,0
Tanner III.	ochlupení adultního typu, trojúhelníkového rozsahu, na prsu nepigmentovaná areola a neerektivní mamila	1,0–1,5
Tanner IV.	ochlupení a prs dospělého typu	1,5–2,0

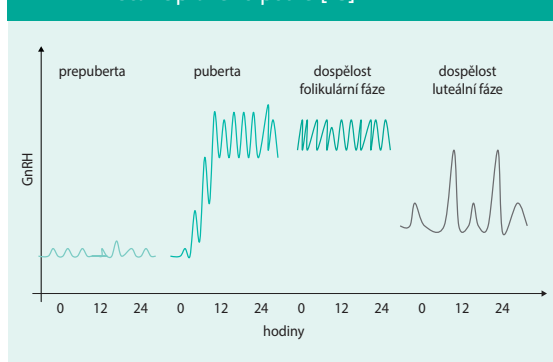
dojit potenciací inzulínové rezistence (fenoménu úsvitu) progesteronem ke zhoršení zvláště ranních glykemií na lačno s nutností navýšení potřeby inzulínu u některých žen až na 0,7–0,8 U/kg [13,15,16]. Vyšší výskyt hyperglykemií (při nezměněných dávkách inzulínu) u podskupiny diabetiček 1. typu v luteální fázi prokazuje i studie s kontinuální monitorací glukózy (CGMS) [17].

Primárním hormonem, zodpovědným za všechny výše uvedené hormonální změny, je **gonadotropin releasing hormon (GnRH)**, jehož sekrece je u obou pohlaví prepupertálně inhibována; je sice pulzní, ale s velmi nízkou amplitudou. V pubertě dochází u obou pohlaví k dezinhibici generátoru GnRH pulzů, tedy k výraznému zvýšení frekvence i amplitudy pulzů GnRH zvláště v noci (v průběhu REM spánku). Dichotomie pulzů GnRH mezi pohlavími je zjevná postpubertálně, u mužů se pulzy GnRH objevují s frekvencí přibližně 1–2 za hod, zatímco u žen během folikulární fáze je frekvence pulzů obdobná jako u mužů, ve fázi luteální se objevuje 1 pulz za 2–4 hod [18], graf 2.

Gravidita

V graviditě (od 2. trimestru) dochází z důvodu vyšší produkce estradiolu, progesteronu a dalších placentárních hormonů (jako např. HPL, lidský placentární laktogen) s anti-inzulínovým působením a také z důvodu nárůstu tělesné hmotnosti ke zvýšení inzulínové rezistence, která se u diabetiček léčených inzulínem projevuje obvykle nutností navýšení dávek inzulínu ze vstupních 0,7 U/kg tělesné hmotnosti v 6.–18. týdnu až na 1 U/kg v posledním měsíci gravidity; u diabetiček dosud inzulínem neléčených je často ve 2. půli gravidity nutné zahájit léčbu inzulínem [13], tab. 2. Nárůst inzulínové

Graf 2. Pulzy gonadoliberinu (GnRH) v průběhu života. Upraveno podle [18].



Tab. 2. Průměrné denní dávky inzulínu podle týdne gestace. Upraveno podle [13].

týden gestace	průměrná denní dávka inzulínu (j/kg)
6.–18.	0,7
18.–26.	0,8
26.–36.	0,9
36.–40.	1,0

rezistence ve 2. polovině gravidity je patogenetickým mechanismem vzniku gestačního diabetu. Těsná glykemická kontrola prekoncepčně a v graviditě je klíčová pro prevenci diabetické fetopatie spojené s makrosomií (a tudíž často obtížným přirozeným porodem z důvodu nepaměti), nezralostí plodu (zvláště plicní), s horší poporodní adaptací a v neposlední řadě také s vyšším rizikem kongenitálních malformací [19].

Maternální diabetes zhoršuje šance na graviditu jednak negativním ovlivněním preimplantačního vývoje embrya a indukci apoptózy [20], ale také vyšším rizikem časných spontánních abortů [21]. Na myších modelech bylo také prokázáno, že hyperglykemie zhoršuje kvalitu zrání preovulačních oocytů a apoptózu granulózových buněk. I tyto faktory mohou sehrát negativní roli v šanci na graviditu u žen s diabetem [22]. A epidemiologické studie skutečně prokázaly vyšší riziko spontánních abortů u diabetiček 1. typu ve srovnání s kontrolní nediabetickou populací (15 % vs 8 %; $p < 0,0001$), vyšší perinatální mortalitu (3,3 % vs 0,9 %; $p < 0,001$) a vyšší incidenci fetální makrosomie (29 % vs 16 %, $p < 0,001$) [23]. Také ženy s diabetem 2. typu mají horší gestační výsledky ve srovnání s nediabetickou populací, mají vyšší riziko spontánního abortu a 2násobné riziko předčasného porodu. Jejich potomci jsou zatíženi 2,5násobným rizikem perinatální mortality, 3,5násobným rizikem náhlé smrti novorozence do 1 měsíce a dokonce 6násobným rizikem náhlé smrti kojence do 1 roku a 11krát vyšším rizikem kongenitálních malformací [24].

Recentně publikovaný přehledový článek [25] shrnuje současná doporučení pro vedení porodu u diabetiček. Na základě analýzy studií publikovaných k tomuto tématu autoři konstatují, že pro nedostatek robustních klinických dat by definitivní rozhodnutí porodníka o načasování a způsobu porodu mělo být přísně individuální s ohledem na klinickou situaci a vedeno snahou o snížení rizika narození mrtvého dítěte, makrosomie a dystokie ramének (stav, při němž po porodu hlavičky nelze vybavit raménka plodu).

Menopauza

Menopauza je definována jako absence menstruace po dobu delší než 6 měsíců a souvisí s poklesem odpovědi ovarií na gonadotropiny a vyčerpáním zásoby oocytů. Nicméně hormonální změny – pokles estradiolu a nárůst gonadotropinů – je možno pozorovat až 5 let před nástupem menopauzy, což v praxi pro diabetičky obvykle znamená možnost snížení dávek inzulínu, či vyšší riziko hypoglykemií při ponechání dávek stávajících. Potřeba inzulínu u postmenopauzálních žen je obvykle o 20 % nižší ve srovnání s premenopauzou [13].

Pohlavní rozdíly ve výskytu komplikací

Velmi zajímavou kapitolou představují rozdíly v riziku akutních i chronických mikrovaskulárních a makrovaskulárních diabetických komplikací mezi pohlavími. Hyperglykemické hyperosmolární kóma je diagnostikováno 2krát častěji u žen než u mužů a také ketoacidóza se vy-

skytuje u žen 1,5krát častěji. Rozdíly ve specifických mikrovaskulárních komplikacích (s výjimkou diabetické nefropatie, která pravděpodobně progreduje více a časněji u diabetiček) nejsou mezi pohlavími jednoznačně vyjádřené. Naopak, kardiovaskulární riziko diabetiček, jak vyplývá z dat Framinghamské studie, je ve srovnání s nediabetičkami zvýšeno 3,5krát, u mužů diabetiků pak „pouze“ 2,1krát. Autoři přehledového článku věnovaného tomuto tématu [26] uvádějí možné mechanismy tohoto rozdílu mezi pohlavími (např. rozdílný vliv na aktivaci systému renin-angiotenzin-aldosteron).

Sexuální funkce a menstruační cyklus u diabetiček 1. typu

Sexuální funkce a endokrinní profil žen diabetiček 1. typu se liší od nediabetických žen v několika aspektech. Diabetičky 1. typu ve srovnání s kontrolní skupinou měly v dotaznících hodnotících sexuální funkce (touhu po sexu, lubrikaci, dosažení orgazmu) horší skóre a měly vyšší míru sexuálního distresu (zvláště vyšší bolestivost při sexuálním styku) převážně v luteální fázi. Diabetičky 1. typu také ve folikulární fázi měly nižší hladiny estradiolu, androstendionu a dehydroepiandrosteronu sulfátu (DHEAS), zatímco v luteální fázi měly vyšší hladiny testosteronu, ale nižší hladiny estradiolu a progesteronu ve srovnání s kontrolní skupinou. Pokles sexuálních funkcí nesouvisel s náladou, kompenzací diabetu, ale vykazoval spíše vztah k hladině mužských pohlavních hormonů [27].

U diabetiček 1. typu byly také popsány častější poruchy menstruačního cyklu – diabetičky 1. typu do 30 let věku měly statisticky významně delší cykly, prodloužené a těžší krvácení ve srovnání se svými zdravými sestrami a kontrolami. Po 30. roce věku již tyto rozdíly významné nebyly. Regresní analýza ukázala, že přítomnost diabetu 1. typu (DM1T) zvyšuje dvojnásobně výskyt poruch menstruačního cyklu u žen do 30 let věku. U diabetiček 1. typu byl také prokázán pozdější nástup menarché, časnější menopauza, méně gravidit a více předčasných porodů ve srovnání s kontrolami. Hormonální antikoncepce působila protektivně na všechny poruchy menstruačního cyklu [28].

Na výskytu různých poruch menstruačního cyklu se může podílet i častější výskyt různých orgánových autoprotilátek, což může vyústit do manifestního orgánového autoimunitního onemocnění. Šnajderová et al sledovali výskyt různých orgánových autoprotilátek u adolescentních diabetiček 1. typu. Anti-ovariální protilátky byly pozitivní u 2/3 sledovaných dívek (ve srovnání s 4,8 % kontrol), jejich výskyt se však nelišil mezi dívkami s poruchami menstruačního cyklu a dívkami s normálním menstruačním cyklem. Antityroideální protilátky byly přítomné u 10 % dívek, z nichž většina (80 %) měla nepravidelný menstruační cyklus [29].

Pravidelnost menstruačního cyklu ovlivňuje také kompenzace diabetu, neboť v retrospektivní přehledové studii adolescentek s DM1T byly poruchy menstruačního cyklu statisticky významně častější u dívek s horší kompenzací diabetu (HbA_{1c} 11,4 % vs 9,7 % podle DCCT). Vztah mezi

kompenzací diabetu a menstruačními poruchami ovšem nebyl lineární. Až vzestup HbA_{1c} nad 10 % podle DCCT byl spojen se 7násobným nárůstem rizika menstruačních poruch [30]. I Deltsidou et al popsali u diabetiček 1. typu ve srovnání s kontrolami pozdější nástup menarché (12,2 vs 11,7 let; $p < 0,0001$) a téměř 8krát vyšší riziko oligomenorey. Horší kompenzace a čtenější hypoglykemie zvyšovaly riziko oligomenorey 5násobně [31].

S optimální glykemickou kontrolou také souvisí četnost ovulačních cyklů u adolescentek s diabetem 1. typu. Při dobré kompenzaci (definované jako HbA_{1c} pod 7,5 % DCCT) byl počet ovulačních cyklů 51 % ve srovnání s pouhými 29 % u špatně kompenzovaných diabetiček, nicméně ve srovnání s kontrolami měly dobře kompenzované diabetičky obdobnou proporci ovulačních cyklů. Skutečností ovšem je, že časně po menarché je četnost anovulačních cyklů obecně vyšší [32].

Sexuální funkce a menstruační cyklus u diabetiček 2. typu

Sexuální funkce u diabetiček 2. typu zkoumali Yencilek et al v průřezové studii. Přítomnost diabetu a nepravidelnost menstruačního cyklu ovlivňovala sexuální funkce bez ohledu na věk, body mass index (BMI), socioekonomický stav, délku manželství či paritu. Ženy s anamnézou diabetu 2. typu (DM2T) delší než 10 let měly signifikantně horší skóre v dotaznících hodnotících sexuální funkce [33]. Také recentně publikovaná práce tureckých autorů [34] ukázala významně vyšší výskyt sexuální dysfunkce (hodnoceno pomocí dotazníku FSFI – Female Sexual Function Index) u premenopauzálních i postmenopauzálních žen s metabolickým syndromem ($p = 0,001$). Při analýze vztahu jednotlivých komponent metabolického syndromu a sexuální dysfunkce byla statisticky významná korelace zjištěna pouze mezi FSFI a vyšší hladinou glykemie nalačno ($p < 0,05$).

Vztah mezi menstruačním cyklem a DM2T je pravděpodobně reciproční. Několik epidemiologických studií prokázalo, že ženy s delším menstruačním cyklem (> 40 dní) mají 2krát vyšší riziko vzniku DM2T, toto riziko se dále zvyšovalo s rostoucím BMI (u BMI nad 30 kg/m^2 bylo téměř 4násobné) [35]. V korejské studii měly diabetičky 2. typu signifikantně delší menstruační cykly a 2krát vyšší frekvenci nepravidelných cyklů ve srovnání s kontrolami [36]. Délka menstruačního cyklu (> 36 dní) také zvyšovala riziko vzniku gestačního diabetu (1,6krát) zvláště u žen, které byly již pregravidně obézní [37].

Diabetes mellitus a poruchy menstruačního cyklu sdílí obezitu jako společný rizikový faktor. Zvýšená periferní konverze androgenů na estrogény v tukové tkáni zvyšuje riziko vzniku poruch menstruačního cyklu a obezita nárůstem inzulínové rezistence zvyšuje riziko vzniku DM2Tu [38]. Inzulínová rezistence a hyperinzulinemie zvyšuje riziko nepravidelnosti menstruačních cyklů, neboť inzulín zvyšuje v thékálních buňkách ovarií produkci androgenů a zvyšuje také jejich biologickou dostupnost, neboť snižuje produkci globulinu vážícího pohlavní hormony (SHBG) v játrech [39].

Hyperandrogenní stavy u žen s diabetem

Syndrom polycystických ovaríí je definovaný na základě přítomnosti 2 z uvedených 3 tzv. Rotterdamských kritérií: anovulační cykly, klinický nebo laboratorní hyperandrogenismus a sonografický obraz polycystických ovaríí. Často je přítomna nadváha či obezita, hyperinzulinemie a inzulínová rezistence [40]. Hyperinzulinemie u žen s PCOS dále zhoršuje hyperandrogenismus stimulací produkce androgenů v ovaríích a poklesem SHBG. Strategie zaměřené na snížení inzulínové rezistence (metformin, glitazony) upravují nejen metabolické odchylky, ale také poruchy menstruačního cyklu včetně dosažení vyšší frekvence ovulačních cyklů, zvýšené šance na koncepci a pozitivně ovlivňují hyperandrogenismus [41].

Hyperandrogenismus se také častěji vyskytuje u adolescentek s diabetem 1. typu ve srovnání s nediabetickými kontrolami, nebyl však asociován s kompenzací diabetu či způsobem léčby (intenzifikovaný inzulínový režim vs inzulínová pumpa), ale pozitivně koreloval s hmotností, věkem a negativně s porodní váhou [42].

Hormonální antikoncepce u žen s diabetem

Velmi zajímavá je otázka užívání hormonální antikoncepce u žen s diabetem. Ačkoli je u diabetiček vyšší tlak na plánovanou koncepci z důvodu vysokého maternálního i fetálního rizika zvláště při neuspokojivé kompenzaci, využívají diabetičky metodu hormonální antikoncepce mnohem méně než ženy bez diabetu [43]. V průřezové britské studii užívaly diabetičky 1. i 2. typu hormonální antikoncepci signifikantně méně často ve srovnání s nediabetickými kontrolami (relativní riziko – RR pro DM1T 0,83, pro DM2T 0,6). Antikoncepce čistými gestageny byla diabetičkám 1. a zvláště 2. typu předepisována výrazně častěji (RR pro DM1T 1,56, RR pro DM2T 3,57) [44]. Autoři italské studie sledovali způsob antikoncepce u fertálních diabetiček 1. a 2. typu v průběhu 1 roku. 30 % užívalo hormonální antikoncepci (srovnatelně diabetičky 1. a 2. typu), 12 % si nechalo zavést nitroděložní tělíčko (IUD), 10 % nepoužívalo žádnou z antikoncepčních metod, 47 % používalo bariérovou antikoncepci, ale 7 % z celého souboru prodělalo chirurgickou sterilizaci [45]. Data z Velké Británie těmto výsledkům odpovídají – 25 % diabetiček 1. typu fertálního věku (ve srovnání se 32 % nediabetičkami) byla praktickými lékaři předepsána antikoncepce, diabetičkám 2krát častěji gestagenová než nediabetičkám, kombinovaná estrogen-gestagenová pak 2krát méně často [46].

Metaanalýza srovnávající rozdíly v používání kombinované estrogen-gestagenové, čistě gestagenové či nehormonální antikoncepce v účinnosti zabránění otěhotnění, vlivu na metabolismus sacharidů a lipidů a chronické makrovaskulární i mikrovaskulární komplikace, vzhledem k malému množství dobře provedených studií zahrnula pouze 3 randomizované kontrolované studie. Jedna studie porovnávající IUD s levonorgestrem vs IUD bez hormonální aktivity nezjistila po 12 měsících žádný vliv na potřebu inzulínu, glykemie nalačno

či HbA_{1c} u diabetiček 1. typu. Zbýlé 2 studie porovnávaly gestagenovou vs kombinovanou antikoncepci. Vykazovaly ovšem závažné metodologické chyby (např. byly sponzorované farmaceutickými firmami). Z výsledků těchto studií vychází, že kompenzace diabetu je u obou způsobů srovnatelná, pouze u antikoncepce s vyššími dávkami estrogenů docházelo k negativnímu vlivu na lipidový metabolismus, zatímco čistá gestagenová antikoncepce parametry lipidového metabolismu spíše zlepšovala. Autoři uzavírají, že dosud bylo publikováno velmi málo kvalitních studií, aby bylo možno provést validní srovnání kontracepčních metod u diabetiček [47]. Principiálně mohou diabetičky užívat obdobnou hormonální antikoncepci jako nediabetičky, problémem je volba antikoncepce u diabetiček s pokročilými mikrovaskulárními či makrovaskulárními komplikacemi z důvodu zvýšeného trombotického rizika, neboť u těchto skupin nebyly publikovány téměř žádné studie [48].

Závěr

Diabetes mellitus a pohlavní hormony u žen se vzájemně úzce ovlivňují. Změny pohlavních hormonů v průběhu života ženy významným způsobem ovlivňují kompenzaci jejího diabetu, naopak přítomnost diabetu zvyšuje pravděpodobnost sexuální dysfunkce, poruch menstruačního cyklu, snižuje šanci na koncepci a během gestace zvyšuje riziko fetálních komplikací (vrozené vývojové vady, zhoršená porodní adaptace apod). Vzhledem k významu plánování gravidity do období optimální kompenzace diabetu je otázka některé z antikoncepčních metod u diabetiček velmi aktuální, ovšem velmi málo v literatuře řešená. Podle současných názorů lze u diabetiček volit obdobné formy hormonální antikoncepce, nejasnosti stále panují ohledně preskripce antikoncepce u diabetiček s pokročilými makrovaskulárními či mikrovaskulárními komplikacemi.

Literatura

1. Livingstone C, Collison M. Sex steroids and insulin resistance. Clin Sci (Lond) 2002; 102(2): 151–166.
2. Hollingsworth DR. Alterations of maternal metabolism in normal and diabetic pregnancies: difference in insulin dependent, non-insulin dependent and gestational diabetes. Am J Obstet Gynecol 1983; 146(4): 417–429.
3. Godsland IF, Walton C, Felton C et al. Insulin resistance, secretion and metabolism in users of oral contraceptives. J Clin Endocrinol Metab 1992; 74(1): 64–70.
4. Wada T, Hori S, Sugiyama M et al. Progesterone inhibits glucose uptake by affecting diverse steps of insulin signaling in 3T3-L1 adipocytes. Am J Physiol Endocrinol Metab 2010; 298(4): E881–E888.
5. Woodward TS, Burghen GZ, Kitabachi AE et al. Glucose intolerance and insulin resistance in aplastic anaemia treated with oxymetholone. J Clin Endocrinol Metab 1981; 53(5): 905–908.
6. Hollingsworth DR. Alterations of maternal metabolism in normal and diabetic pregnancies: difference in insulin dependent, non-insulin dependent and gestational diabetes. Am J Obstet Gynecol 1983; 146(4): 417–429.
7. Polderman KH, Gooren LJG, Asscheman H et al. Induction of insulin resistance by androgens and estrogens. J. Clin Endocrinol Metab 1994; 79(1): 265–271.

8. Kumagai S, Holmang A, Björnthorp P. The effects of oestrogen and progesterone on insulin sensitivity in female rats. *Acta Physiol Scand* 1993; 149(1): 91–97.
9. Tsibris JCM, Raynor LO, Buhi WC et al. Insulin receptors in circulating erythrocytes and monocytes from women on oral contraceptives or pregnant women near term. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 51(4): 711–717.
10. Moran C, Huerta L, Conway-Myers BA et al. Altered autophosphorylation of the insulin receptor in the ovary of a woman with polycystic ovarian syndrome. *Fertil Steril* 2001; 75(3): 635–638.
11. Rosenbaum D, Haber RS, Dunaif A. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome: decreased expression of GLUT4 glucose transporters in adipocytes. *Am J Physiol* 1993; 264(2 Pt 1): E197–E202.
12. Silverstein JH, Rosenbloom AL. The journey to metabolic control in diabetes: many more miles to go. *J Pediatr* 2003; 143(6): 704–706.
13. Jovanovic L. Advances in diabetes for the millennium: diabetes in women. *Med Gen Med* 2004; 6(Suppl 3): 3.
14. Silbernagl S, Despopulos A. Atlas fyziologie člověka. Grada: Praha 1993: 262–263. ISBN 80–85623–79–X.
15. Escalante Pulido JM, Alpizar Salazar M. Changes in insulin sensitivity, secretion and glucose effectiveness during menstrual cycle. *Arch Med Res* 1999; 30(1): 19–22.
16. Trout KK, Rickels MR, Schutta MH et al. Menstrual cycle effects on insulin sensitivity in women with type 1 diabetes: a pilot study. *Diabetes Technol Ther* 2007; 9(2): 176–182.
17. Goldner WS, Kraus VL, Sivitz WI et al. Cyclic changes in glycemia assessed by continuous glucose monitoring system during multiple complete menstrual cycles in women with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2004; 6(4): 473–480.
18. Cibula D, Henzl MR, Živný J et al. Základy gynekologické endokrinologie. Grada: Praha 2002: 21–26. ISBN 80–247–0236–3.
19. Farrell T, Neale L, Cundy T. Congenital anomalies in the offspring of women with type 1, type 2 and gestational diabetes. *Diabet Med* 2002; 19(4): 322–326.
20. Moley KH. Hyperglycemia and apoptosis: mechanisms for congenital malformations and pregnancy loss in diabetic women. *Trends Endocrinol Metab* 2001; 12(2): 78–82.
21. Greene MF. Spontaneous abortions and major malformations in women with diabetes mellitus. *Semin Reprod Endocrinol* 1999; 17(2): 127–136.
22. Chang AS, Dale AN, Moley KH. Maternal diabetes adversely affects preovulatory oocyte maturation, development, and granulosa cell apoptosis. *Endocrinology* 2005; 146(5): 2445–2453.
23. Al-Agha R, Firth RG, Byrne M et al. Outcome of pregnancy in type 1 diabetes mellitus (T1DMP): results from combined diabetes-obstetrical clinics in Dublin in three university teaching hospitals (1995–2006). *Ir J Med Sci* 2012; 181(1): 105–109.
24. Dunne F, Brydon P, Smith K et al. Pregnancy in women with Type 2 diabetes: 12 years outcome data 1990–2002. *Diabet Med* 2003; 20(9): 734–738.
25. Maso G, Piccoli M, Parolin S et al. Diabetes in pregnancy: timing and mode of delivery. *Curr Diab Rep* 2014; 14(7): 506.
26. Franconi F, Campesi I, Occhioni S et al. Sex-gender differences in diabetes vascular complications and treatment. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2012; 12(2): 179–196.
27. Salonia A, Lanzi R, Scavini M et al. Sexual function and endocrine profile in fertile women with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29(2): 312–316.
28. Strotmeyer ES, Steenkiste AR, Foley Jr. TP. Menstrual cycle differences between women with type 1 diabetes and women without diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26(4): 1016–1021.
29. Šnajderová M, Martinek J, Hořejší J et al. Premenarchal and postmenarchal girls with insulin-dependent diabetes mellitus: ovarian and other organ-specific autoantibodies, menstrual cycle. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 1999; 12(4): 209–214.
30. Schroeder B, Hertweck SP, Sanfilippo JS et al. Correlation between glycemic control and menstruation in diabetic adolescents. *J Reprod Med* 2000; 45(1): 1–5.
31. Deltsidou A, Lemonidou C, Zarikas V et al. Oligomenorrhoea in adolescents with type 1 diabetes mellitus: relationship to glycaemic control. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010; 153(1): 62–66.
32. Codner E, Eyzaguirre FC, Iñiguez G et al. Chilean Group for the Study of Ovarian Function in Type 1 Diabetes. Ovulation rate in adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Fertil Steril* 2011; 95(1): 197–202.
33. Yencilek F, Attar R, Erol B et al. Factors affecting sexual function in premenopausal age women with type 2 diabetes: a comprehensive study. *Fertil Steril* 2010; 94(5): 1840–1843.
34. Otuntemur A, Dursun M, Ozbek E et al. Impact of Metabolic Syndrome on Sexual Function in Pre- and Post-Menopausal Women. *J Sex Marital Ther* 2014; May 13: 1–10. [Epub ahead of print].
35. Solomon CG, Hu FB, Dunaif A et al. Long or highly irregular menstrual cycles as a marker for risk of type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2001; 286(19): 2421–2426.
36. Shim U, Oh JY, Lee HJ et al. Long menstrual cycle is associated with type 2 diabetes mellitus in Korean women. *Diabetes Metab J* 2011; 35(4): 384–389.
37. Dishi M, Enquobahrie DA, Abetew DF et al. Age at menarche, menstrual cycle characteristics and risk of gestational diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2011; 93(3): 437–442.
38. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL et al. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* 1999; 22(1): 141–146.
39. Plymate SR, Matej LA, Jones RE et al. Inhibition of sex hormone-binding globulin production in the human hepatoma (Hep G2) cell line by insulin and prolactin. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67(3): 460–464.
40. Salley KE, Wickham EP, Cheang KI et al. Glucose intolerance in polycystic ovary syndrome: a position statement of the Androgen Excess Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(12): 4546–4556.
41. Lashen H. Role of metformin in the management of polycystic ovary syndrome. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2010; 1(3): 117–128.
42. Bizzarri C, Benevento D, Ravà L et al. Ovarian hyperandrogenism in adolescents and young women with type 1 diabetes is primarily related to birth weight and body mass index. *Fertil Steril* 2011; 96(6): 1497–1502.
43. Denoble AE, Hall KS, Xu X et al. Receipt of Prescription Contraception by Commercially Insured Women With Chronic Medical Conditions. *Obstet Gynecol* 2014; 123(6): 1213–1220.
44. 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.
45. Napoli A, Colatrella A, Botta R et al. Italian diabetic pregnancy study group (sid). contraception in diabetic women: an Italian study. *Diabetes Res Clin Pract* 2005; 67(3): 267–272.
46. Lawrenson RA, Leydon GM, Williams TJ et al. Patterns of contraception in UK women with Type 1 diabetes mellitus: a GP database study. *Diabet Med* 1999; 16(5): 395–399.
47. Visser J, Snel M, Van Vliet HA. Hormonal versus non-hormonal contraceptives in women with diabetes mellitus type 1 and 2. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 4: CD003990.
48. Sadloňová J. Možnosti hormonální antikoncepce a substituce u diabetiček. *Vnitř Lék* 2009; 55(4): 375–383.

MUDr. Ludmila Brunerová, Ph.D.

✉ brunerova@seznam.cz

Diabetologické centrum II. interní kliniky 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha
www.fnkv.cz

Doručeno do redakce 19. 3. 2014

Přijato po recenzi 18. 5. 2014