

FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH STUDIÍ

Studijní program: Specializace ve zdravotnictví B5345

**Monika Seklová**

Studijní obor: Zdravotní laborant 5345R020

# **GESTAČNÍ DIABETES ZA POSLEDNÍ DESETILETÍ**

**Bakalářská práce**

Vedoucí práce: MUDr. Pavel Brož

PLZEŇ 2018





### **Prohlášení**

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracovala samostatně a všechny použité prameny jsem uvedla v seznamu použitých zdrojů.

V Plzni dne 29. 3. 2018.

.....

vlastnoruční podpis

## **Poděkování**

Děkuji MUDr. Pavlu Brožovi za odborné vedení, trvalý zájem, pevné nervy a cenné rady při psaní mé bakalářské práce.

## **Anotace**

Příjmení a jméno: Seklová Monika

Katedra: Katedra záchranářství, diagnostických oborů a veřejného zdravotnictví

Název práce: Gestační diabetes za poslední desetiletí

Vedoucí práce: MUDr. Pavel Brož

Počet stran – číslované: 46

Počet stran – nečíslované: 22

Počet příloh: 1

Počet titulů použité literatury: 61

Klíčová slova: gestační diabetes mellitus – těhotenství - komplikace během gravidity – diagnostika gestačního diabetu – metabolismus glukózy během gravidity

Souhrn:

Tato bakalářská práce se zabývá problematikou gestačního diabetu. Práce je rozdělena do dvou částí, teoretické a praktické. V teoretické části je popsán metabolismus glukózy v průběhu fyziologické gravidity a metabolismus glukózy v průběhu gravidity komplikované gestačním diabetem. Dále jsou zde rozebrány rizikové faktory, komplikace, diagnostika a léčba související s gestačním diabetem. Praktická část je zaměřena na statistickém vyhodnocení dat o gravidních ženách, které byly rozděleny do dvou stejně velkých skupin. První skupina je tvořena gravidními ženami, u nichž oGTT proběhl před rokem 2014. U těchto žen se hladina glykémie pohybovala v takovém rozpětí, že podle starších kritérií by těmto ženám nebyl diagnostikován GDM, ale podle nových kritérií by diagnózu GDM získaly. Do druhé skupiny jsou zařazeny gravidní ženy, u nichž oGTT proběhl podle nových kritérií přijatých v roce 2014. Tyto gravidní ženy měly podle nových kritérií diagnostikovaný GDM, ale podle starších kritérií by těmto ženám GDM diagnostikován nebyl. Výsledky jsou zobrazeny v tabulkách a v grafech v praktické části. Při zpracování bakalářské práce byla použita odborná literatura.

## **Annotation**

Surname and name: Seklová Monika

Department: Department of Rescue Services, Diagnostic Fields and a Public Health

Title of thesis: Gestational diabetes mellitus in the last decade

Consultant: MUDr. Pavel Brož

Number of pages – numbered: 46

Number of pages – unnumbered: 22

Number of appendices: 1

Number of literature items used: 61

Key words: gestational diabetes mellitus - pregnancy - complications during pregnancy - diagnosis of gestational diabetes - glucose metabolism during pregnancy

### Summary:

This Bachelor's thesis deals with the issue of gestational diabetes mellitus. The thesis is divided into two parts, theoretical and practical. In the theoretical part are described the glucose metabolism during the physiological pregnancy, the glucose metabolism during the pregnancy complicated by gestational diabetes and risk factors, complications, diagnosis and treatment associated with gestational diabetes mellitus. The practical part is focused on the statistical evaluation of data on sixty pregnant women, which were divided into two equally large groups. The first group consists of pregnant women whose oGTT was performed before 2014. In these women, the level of glycemia ranged to such a range that, according to older criteria, these women did not obtain the diagnosis of GDM, but according to the new criteria the GDM diagnosis would have been obtained. The second group included pregnant women whose OGTT was performed according to the new criteria adopted in 2014. These pregnant women were diagnosed with GDM according to the new criteria, but according to older criteria these GDM women would not be diagnosed. The results are presented in the table and in the graphs in the practical part.

## OBSAH

ÚVOD.....	10
TEORETICKÁ ČÁST.....	11
1 METABOLISMUS GLUKÓZY BĚHEM FYZIOLOGICKÉ GRAVIDITY .....	11
1.1 Metabolismus glukózy u matky.....	11
1.2 Inzulínová rezistence .....	11
1.3 Metabolismus glukózy u plodu.....	13
2 PLACENTA A VLIV JEJÍCH HORMONŮ V PRŮBĚHU TĚHOTESTVÍ NA METABOLISMUS GLUKÓZY .....	14
3 POJEM GESTAČNÍ DIABETES MELLITUS.....	16
3.1 Metabolismus glukózy při GDM .....	16
3.1.1 Inzulínová rezistence při GDM .....	17
4 KLASIFIKACE DIABETU MELLITU .....	18
4.1 DM 1. typu.....	18
4.2 DM 2. typu.....	19
4.3 Porušená glukózová tolerance.....	20
5 RIZIKOVÉ FAKTORY.....	21
5.1 Obezita u žen .....	23
5.2 Pokročilý věk matky .....	24
5.3 Makrosomie plodu .....	24
5.3.1 Komplikace související s makrosomií.....	24
5.4 Etnické a rasové skupiny .....	25
5.5 Kouření .....	26
6 KOMPLIKACE.....	27
6.1 Syndrom dechové tísně.....	27
6.2 Hypoglykémie.....	28
6.3 Hyperbilirubinémie.....	28
6.4 Komplikace během celého života u dítěte nebo matky .....	28
7 DIAGNOSTIKA GESTAČNÍHO DIABETU ZA POSLEDNÍ DESETILETÍ.....	30
7.1 Diagnostika GDM podle Světové zdravotnické organizace (dále jen WHO) .....	30
7.2 Současný screening GDM v České republice.....	31
7.2.1 Stanovení glykémie nalačno.....	31
7.2.2 oGTT .....	32
8 SLEDOVÁNÍ GRAVIDNÍCH ŽEN S GDM.....	33
9 LÉČBA .....	34
9.1 Strava .....	34
9.2 Fyzická aktivita.....	35



9.3 Farmakologická terapie.....	36
10 DALŠÍ SLEDOVÁNÍ ŽEN S GDM PŘED PORODEM A PO NĚM.....	38
PRAKTICKÁ ČÁST .....	39
FORMULACE PROBLÉMU.....	39
CÍL PRÁCE A HYPOTÉZY .....	40
CÍL PRÁCE.....	40
HYPOTÉZY .....	40
DRUH VÝZKUMU A POPIS SLEDOVANÉHO SOUBORU .....	41
VZOREK PROBANDŮ .....	41
METODIKA VÝZKUMU .....	42
Metodická část.....	42
Statistická část .....	42
INTERPRETACE VÝSLEDKŮ .....	43
DISKUZE .....	52
ZÁVĚR.....	55
SEZNAM LITERATURY A INTERNETOVÝCH ZDROJŮ.....	55
SEZNAM ZKRATEK .....	62
SEZNAM OBRÁZKŮ .....	63
SEZNAM GRAFŮ .....	64
SEZNAM TABULEK .....	65
SEZNAM PŘÍLOH .....	66
PŘÍLOHY .....	67

## ÚVOD

Téma „ Gestační diabetes za poslední desetiletí “ jsem si vybrala především proto, že žen s diagnózou gestačního diabetu přibývá a s tím i nežádoucích komplikací, jako je například makrosomie plodu.

Gestační diabetes mellitus je jakýkoliv stupeň glukózové intolerance s nástupem nebo prvním rozpoznáním během gravidity. Je spojen s nežádoucími účinky na matku a potomstvo. Prevalence gestačního diabetu se zvyšuje po celém světě. V současné době se toto onemocnění rozvíjí u 3–15 % žen během těhotenství. (HELSETH, 2014; MPONDO, 2015; PETRY, 2014)

V roce 2014 došlo k přijetí nových kritérií Českou diabetologickou společností a ke zpřísnění referenčních hodnot glykémie (nalačno, po 1. hodině a po 2. hodině). Před rokem 2014 byly fyziologické hodnoty glykémie nalačno do 5,5 mmol/l, po 1. hodině do 8,8 mmol/l a po dvouhodinové zátěži do 7,7 mmol/l. (ŠTECHOVÁ, 2014) V roce 2014 byla zpřísněna fyziologická hladina glykémie nalačno do 5,1 mmol/l, po 1. hodině do 10,0 mmol/l a glukóza po 2. hodině do 8,5 mmol/l. Touto diagnostikou by mělo dojít ke snížení možných komplikací během gravidity. (ŠTECHOVÁ, 2014)

Cílem mé bakalářské práce je zjistit, zdali po přijetí nových kritérií Českou diabetologickou společností došlo ke snížení incidence komplikací spojených s gestačním diabetem.

Bakalářská práce je rozdělena na dvě části, na teoretickou a na praktickou. Teoretická část obsahuje 10 kapitol. Zabývá se metabolismem glukózy během fyziologické gravidity, metabolismem glukózy během gravidity komplikované gestačním diabetem, rizikovými faktory, komplikacemi, diagnostikou a léčbou související s gestačním diabetem. Praktická část je založena na statistickém zhodnocení informací o gravidních ženách, které byly poskytnuty Ústavem klinické biochemie a hematologie Fakultní nemocnicí Plzeň. Veškeré výsledky jsou zpracovány pomocí tabulek a grafů v praktické části.

# TEORETICKÁ ČÁST

## 1 METABOLISMUS GLUKÓZY BĚHEM FYZIOLOGICKÉ GRAVIDITY

Během fyziologického těhotenství se citlivost na inzulín snižuje se zvyšujícím se věkem gestace. (NGALA, 2017) Organismus matky se musí podřídit výjimečné situaci, kdy plod zasahuje do mnoha funkcí organismu matky. (HÁJEK, 2014) Důvodem je, aby došlo k přesunu metabolických zdrojů do plodu pro jeho správný vývoj. (NGALA, 2017) Mezi metabolické zdroje plodu patří sacharidy, lipidy a bílkoviny. Všechny jeho buňky vyžadují dostatečné množství těchto zdrojů pro poskytnutí dostatku energie pro výrobu ATP a udržení celulórní integrity. (MCCANCE, 2010)

### 1.1 Metabolismus glukózy u matky

V průběhu fyziologické gravidity dochází k významným změnám v inzulínové rezistenci (dále jen IR) a k progresivně se zvyšující sekreci inzulínu. (PETRY, 2014) Inzulín je hormon tvořen a uvolňován z pankreatických  $\beta$  buněk Langerhansových ostrůvků jako odpověď na zvýšenou koncentraci glukózy v krvi, kterou se snaží udržet ve fyziologické hladině. (TIEU, 2014) Primární úlohou inzulínu je regulovat metabolismus glukózy, lipidů a aminokyselin, které jsou nezbytné pro tvorbu energie. (MCCANCE, 2010) Regulace metabolismu glukózy v průběhu těhotenství je složitá. (PETRY, 2014) V prvních týdnech těhotenství je u žen metabolismus sacharidů ovlivněn vysokými hladinami estrogenu a progesteronu, které stimulují hyperplazii pankreatických  $\beta$  buněk a sekreci inzulínu. (EMBABY, 2016) Koncentrace glukózy v plazmě (na lačno) je snížena o 11 až 30 %. Po jídle se hladina glukózy v plazmě zvyšuje přibližně o 2 až 10 % a je možno prokázat glukózurii. Vylučování glukózy močí se zvyšuje obvykle od časných fází gravidity. Je to způsobeno změnou renálního práhu pro glukózu, kdy renální tubuly mají sníženou schopnost reabsorbovat glukózu. Druhý a třetí trimestr je obdobný jako ten první, až na výskyt glukózy v moči. Během třetího trimestru má plod velké energetické nároky, a proto musí matka přijímat 30-50 g glukózy denně. (JABOR, 2008)

### 1.2 Inzulínová rezistence

Těhotenství se vyznačuje zvýšenou IR. (PETRY, 2014) Inzulín je hormon syntetizovaný v  $\beta$  buňkách Langerhansových ostrůvků pankreatu. V pankreatu se nachází přibližně 1 milion Langerhansových ostrůvků. Inzulínová molekula se skládá ze dvou

polypeptidových řetězců spojených dvěma disulfidovými můstky. (BILOUS, 2010) V játrech inzulín podporuje syntézu glykogenu a tuků, současně potlačuje glykogenolýzu a ketogenezi. V tukové tkáni podporuje ukládání tuků a syntézu glycerolu, potlačuje lipolýzu. Ve svalech podporuje syntézu glykogenu, proteinů a odbourávání glukózy na laktát nebo na vodu a oxid uhličitý. (NGALA, 2017) Vývoj IR slouží jako fyziologická adaptace matky k zajištění dostatečného zásobení sacharidů pro svůj rostoucí plod. (SONAGRA, 2014) V první polovině těhotenství je citlivost na inzulín normální nebo mírně zvýšená. (PETRY, 2014) Od 20. týdne těhotenství se v důsledku zvyšující IR kontinuálně zvyšuje koncentrace inzulínu v plazmě. (JABOR, 2008) To je zprostředkováno řadou hormonů spojených s graviditou, jako je zvýšená hladina estrogenu, progesteronu, kortizolu, hPL a dalšími faktory. (KC, 2015; SONAGRA, 2014) V těle matky zvýšená sekrece inzulínu snižuje hladinu glukózy v krvi a vlivem zvyšující se IR dochází k většímu využívání tuků jako zdroj energie než sacharidů. Tyto mechanismy slouží k zajištění dostatečného množství sacharidů pro rostoucí plod, protože plod produkuje minimální množství glukózy. (LAGER, 2012; SONAGRA, 2014) Po porodu se zastavuje produkce placentárního hormonu a IR se normalizuje. (KC, 2015) Během IR v graviditě dochází ke zmenšení biologické odpovědi živin na danou koncentraci inzulínu v cílové tkáni. Takto zvýšená rezistence je během těhotenství fyziologicky důležitá. Pozdní těhotenství je charakteristické růstem plodu a zvyšující se potřebou živin. Sacharidy jsou zvláště důležité jako hlavní zdroj energie pro fetální centrální nervový systém. Jelikož během gravidity se inzulín stává méně účinným, v krvi matky se udržuje snížená hladina glukózy, tím dochází k vychytání a oxidaci glukózy v citlivých tkáních na inzulín (svalová a tuková tkáň). Odolnost vůči působení inzulínu na lipolýzu a oxidaci tuků zachovává mastné kyseliny jako alternativní zdroj pro fetální oxidaci. (PETRY, 2014) Velikost IR během gravidity odpovídá růstu placenty a působení placentárních hormonů. (MCCANCE, 2010)

U gravidních žen se zvýšenou koncentrací glukózy v krvi se častěji vyskytují infekce, preeklampsie a častěji se u nich provádí císařský řez. (JABOR, 2008) Hyperglykémie u matek vede k přebytku inzulínu u plodu, což působí na plod dvěma způsoby. Buď inzulín podporuje ukládání tuku v důsledku přebytku živin, nebo inzulín působí jako růstový faktor, který podporuje růst plodu v děloze. (TIEU, 2014) IR po porodu brzy odezní a do jednoho roku po porodu se znormalizuje metabolismus glukózy. (NGALA, 2017)

### 1.3 Metabolismus glukózy u plodu

Lidský plod je závislý na živinách, které k němu putují z organismu matky. Mezi nejdůležitější patří glukóza, laktát, triacylglyceroly, aminokyseliny a volné mastné kyseliny. (HÁJEK, 2004) Glukóza je nejdůležitějším zdrojem energie pro plod. Ten má minimální schopnost produkovat vlastní glukózu, proto přibližně 80 % fetální energie pochází z oxidace glukózy. (PETRY, 2014) Během 3. trimestru má plod velké energetické nároky a vyžaduje od matky 30-50 g glukózy denně. (JABOR, 2008) Glukóza se od matky k plodu dostane přes placentu podstatně rychleji než jiné látky. „*Glukóza je transportována placentou proteinovou molekulou, s níž vytváří komplex rozpustný v tucích.*“ (HÁJEK, 2014, str. 38) V průběhu druhé poloviny gravidity se vzhledem k rostoucím požadavkům plodu zvyšuje přenos glukózy přes placentu. Pankreas plodu se vyvíjí na začátku 2. trimestru a od poloviny těhotenství je schopný produkovat inzulín v detekovatelných koncentracích. Hladina glukózy je následně regulována fetální sekrecí inzulínu. Fetální inzulín zvyšuje senzitivitu buněk pro glukózu. Tím dochází ke zvýšenému vychytávání a utilizaci glukózy u plodu. Mechanismus a časový průběh účinku inzulínu je u plodu obtížné určit. (PETRY, 2014)

## 2 PLACENTA A VLIV JEJÍCH HORMONŮ V PRŮBĚHU TĚHOTESTVÍ NA METABOLISMUS GLUKÓZY

Placenta je komplexní orgán, který plní širokou škálu funkcí, mezi něž patří přenos mateřských energetických zdrojů pro plod, syntéza různých hormonů a růstových faktorů. (MCCANCE, 2010) Je to bariéra mezi matkou a plodem, která hraje důležitou roli při transportu živin a odpadní látky pro správný růst a vývoj plodu. Kromě své metabolické a endokrinní funkce placenta vylučuje cytokiny, které významně ovlivňují růst plodu. Obecně je růst plodu podmíněn fyziologickým vývojem placenty. (PETRY, 2014)

Placenta je aktivní endokrinní orgán, který produkuje hormony jako je progesteron, kortizol, prolaktin, lidský placentární laktogen uvolňující se v polovině těhotenství. Placentární hormony přispívají ke snížení množství inzulínu během gravidity. (PETRY, 2014; TIEU, 2014) Placentární hormony přeprogramují fyziologii těhotných žen tak, aby dosáhla IR. (PETRY, 2014) Účinky těchto placentových hormonů způsobují zvětšení buněk Langerhansových ostrůvků a následné zvýšení sekrece inzulínu. To vytváří rovnováhu mezi nabídkou a poptávkou inzulínu. (NGALA, 2017) U gravidních žen s abnormální intolancí glukózy není dostatečně kompenzována rezistence na inzulín, což vede k nesnášenlivosti sacharidů. (TIEU, 2014) Některé hormony, jako je například hPGH, mohou ovlivnit přímo účinek inzulínu, jiné faktory mohou nepřímo přispět k rezistenci na inzulín prostřednictvím zvýšeného příjmu potravou nebo podporou lipogeneze. (MCCANCE, 2010)

Hormon hPL (neboli lidský placentární laktogen) je peptid. Do krve matky je vylučován syncytiotrofoblastem. Jeho hladina se v průběhu gravidity nepřetržitě zvyšuje. (PETRY, 2014; HÁJEK, 2014) Působením prostřednictvím receptoru prolaktinu na mateřské  $\beta$  buňky zprostředkovává jejich zvýšení hmotnosti a funkce během těhotenství. Tato interakce mezi hPL a receptorem prolaktinu je nezbytná pro udržení glukózové homeostázy a pro řešení zvýšených metabolických nároků během těhotenství. (LE, 2013) Hormon hPL během gravidity ovlivňuje u matky metabolismus draslíku, dusíku, glycidu a lipidů. (VACEK, 2006) Stimuluje vzestup volných mastných kyselin, které slouží jako dostatečný zdroj energie pro matku. Tím způsobem dojde k získání dostatečného množství glukózy a aminokyselin pro plod. (KC, 2015) Lidský placentární laktogen se nachází v krvi matek od 6. týdne těhotenství a jeho hladina se neustále zvyšuje až do 35. týdne. (SIFAKIS, 2011) hPL slouží k posouzení funkce placenty. (VACEK, 2006)

Lidský placentární růstový hormon (dále jen hPGH) je produkován placentou a hraje důležitou roli v regulaci metabolismu glukózy v těhotenství. (SIFAKIS, 2011) Během gravidity postupně nahrazuje růstový hormon hypofýzy. (PETRY, 2014) Hormon hPGH je produkován syncytiotrofoblastovou vrstvou placenty. Uvolňování hPGH do oběhu matky je konstantní. Koncentrace hPGH v krvi matky se zvyšuje s gestací a tento hormon postupně nahrazuje růstový hormon hypofýzy. (SIFAKIS, 2011) Sekrece hPGL je regulována koncentrací glukózy. Hormon hPGL modifikuje metabolismus matky v průběhu těhotenství. Silně ovlivňuje jaterní glukoneogenezi a lipolýzu, tím zvyšuje množství energie pro fetálně-placentární jednotku. Tento hormon není detekovatelný v krevním oběhu plodu. (PETRY, 2014)

Další zajímavým hormonem je leptin. Leptin působí na více částí mozku, reguluje příjem potravy a endokrinní funkce pro udržení energetické rovnováhy. (MICHEL, 2016) Snižuje příjem živin a pomocí receptorů v hypotalamu reguluje hmotnost. Je to centrální hormon metabolické kontroly, který nepřímo podporuje IR. (MCCANCE, 2010) U matky v průběhu těhotenství ovlivňuje odbourávání tuků, reguluje hladiny mastných kyselin a glukózy. (HÁJEK, 2014) Hlavním zdrojem leptinu je tuková tkáň, (MCCANCE, 2010) v které je produkován adipocyty v poměru k celkové tukové hmotě. Hormon tím informuje mozek o celkové energii uložené v podobě triacylglycerolů v tukových buňkách. (MICHEL, 2016) Leptin se může rovněž vytvářet v různých orgánech fetoplacentární jednotky. Během těhotenství se vzrůstá koncentrace leptinu u matky o 30 % a placenta stává primárním zdrojem leptinu. Tento hormon podporuje produkci lidského choriového gonadotropinu, čímž přispívá k růstu placenty. (MCCANCE, 2010) Leptin hraje rozhodující roli v růstu a vývoji plodu. Ovlivňuje vývoj mozku, pravděpodobně aktivuje prozánětlivé cytokiny, které ovlivňují mnoho neurotransmiterních systémů regulujících chování. Leptin se u plodu podílí na uvolňování kortizolu, dopaminu, syntéze serotoninu. Po porodu se hladiny leptinu výrazně snižují. (VALLEAU, 2014)

### 3 POJEM GESTAČNÍ DIABETES MELLITUS

Gestační diabetes mellitus (dále jen GDM) je forma diabetu, jenž postihuje významnou populaci těhotných žen na celém světě. (MPONDO, 2015; TIEU, 2014) Je spojen s nežádoucími účinky na matku a potomstvo. Prevalence GDM se zvyšuje po celém světě. (HELSETH, 2014) Podle definice je GDM jakýkoliv stupeň glukózové intolerance s nástupem nebo prvním rozpoznáním během těhotenství. (MPONDO, 2015) Zahrnuje ženy s poruchou glukózové tolerance, u kterých nebyl dříve zjištěn GDM a ženy, u nichž se vyvinul diabetes 1. typu nebo diabetes 2. typu po porodu. (BILOUS, 2010) V současné době se GDM rozvíjí u 3-15 % žen během těhotenství. (PETRY, 2014) Tato porucha glukózové intolerance je nejčastější příčinou vzniku diabetu v průběhu gravidity, což představuje až 90 % těhotenství komplikovaných GDM. (MPONDO, 2015; TIEU, 2014) U žen s tímto onemocněním je 40-60 % pravděpodobnost vzniku diabetu mellitu do 5-10 let po porodu. (MPONDO, 2015) GDM zvyšuje riziko vzniku komplikací během těhotenství pro matku a dítě. (TIEU, 2014) Fetus, který se narodí matce s gestačním diabetem, má vyšší riziko vzniku makrosomie, neonatální hypoglykémie, hyperbilirubinémie a dalších periporodních a poporodních komplikací. Děti matek s gestačním diabetem mají zvýšené riziko vzniku diabetu a obezity v dětství i v dospělosti. U matky hrozí dlouhodobé riziko vzniku diabetu 2. typu a kardiovaskulárního onemocnění. (HELSETH, 2014; PETRY, 2014; SZABLEWSKI, 2011)

#### 3.1 Metabolismus glukózy při GDM

U žen, kterým se vyvinul GDM v průběhu těhotenství, se předpokládá, že mají omezenou schopnost se přizpůsobit zvýšené IR charakteristické pro pozdní těhotenství. (KIM, 2010) Tento stav se nejčastěji objeví ve druhé třetině těhotenství, kdy už plod má všechny své orgány vytvořeny. (DIABETICKÁ ASOCIACE ČR, 2014) Stejně jako u ostatních forem hyperglykémie je GDM charakterizován neschopností syntetizovat dostatečné množství inzulínu, který je potřeba k uspokojení potřeb těla matky. (KIM, 2010) U ženy s hyperglykémií během těhotenství dochází ke zrychlenému růstu plodu. (DIABETICKÁ ASOCIACE ČR, 2014) Protože inzulín neprochází placentou, je plod vystaven mateřské hyperglykémii. Na tu pankreas plodu reaguje zvýšenou sekrecí inzulínu, což se projevuje zrychleným růstem plodu a následnou makrosomií. (SZABLEWSKI, 2011)



Inzulín se v cílové tkáni váže na specifický typ receptoru. Receptorem je membránový protein (tetramer), jenž se skládá se ze dvou  $\alpha$  podjednotek a dvou  $\beta$  podjednotek, které jsou mezi sebou spojeny disulfidickými vazbami.  $\alpha$  podjednotky poskytují vazebné místo pro inzulín, zatímco  $\beta$  podjednotky vykazují aktivitu tyrosinkinázy a chovají se jako tyrosinkinázové receptory. Po navázání inzulínu se tento specifický typ receptoru stará o fosforylaci intracelulárních substrátů. (PETRY, 2014) Po navázání inzulínu a následné fosforylaci dojde k přenosu signálu, který způsobí absorpci glukózy. U žen s GDM je významný pokles fosforylace tyrosinkinázového receptoru v kosterním svalu a klesá absorpce glukózy stimulovaná inzulínem. (NGALA, 2017)

Placenta u žen s GDM je charakterizována různými morfologickými a funkčními změnami. GDM se nejdříve objevuje ve druhé polovině těhotenství, kdy jsou dokončeny základní kroky ve vývoji placenty. U placenty může dojít k zvýšení její hmotnosti a to se projeví zvýšeným nárůstem hmotnosti plodu. Kromě zvýšeného růstu placenty může být změněna i hrubá placentární struktura v důsledku zvětšení výměnné plochy placenty. Je však pravděpodobné, že ke zvýšení placentární hmotnosti přispějí i další mateřské růstové faktory. (KIM, 2010)

### **3.1.1 Inzulínová rezistence při GDM**

Buněčné mechanismy, které vedou ke vzniku IR v průběhu fyziologického těhotenství, či v průběhu těhotenství komplikovaném GDM, nejsou dosud zcela všechny známy. (PETRY, 2014) IR je běžný jev ve druhé polovině těhotenství a obvykle je kompenzována zvýšenou sekrecí inzulínu. U GDM nemůže být IR dostatečně kompenzována produkcí inzulínu matkou a v důsledku toho vzniká hyperglykemie. (KIM, 2010) Dochází k narušení schopnosti pankreatických  $\beta$  buněk regulovat hladiny glukózy kvůli celkové IR a zvýšené poptávce po inzulínu. (KENNA, 2016) V průběhu těhotenství komplikovaném GDM mohou některé růstové faktory, cytokiny a hormony ovlivnit růst a vývoj plodu a placenty. (MCCANCE, 2010) Patří sem zvýšené hladiny cytokinů a hormonů působící proti IR. Placenta exprimuje TNF $\alpha$  a leptinové receptory. Zvýšené hladiny TNF $\alpha$  a leptinu v mateřském nebo fetálním oběhu mohou měnit hladiny inzulínových signalizačních molekul. U GDM byly prokázány změny aktivace, fosforylace nebo exprese proteinů souvisejících s inzulínovou signalizací v klasických cílových tkáních pro inzulín. (KIM, 2010) Některé hormony, jako jsou steroidní hormony, progesteron a estrogy, se podílejí na funkci  $\beta$  buněk, ovlivňují přímo sekreci inzulínu a proliferaci  $\beta$  buněk. (KENNA, 2016)

## 4 KLASIFIKACE DIABETU MELLITU

Přiřazení typu diabetu jednotlivci často závisí na okolnostech, které jsou v době diagnózy přítomny. Pro klinického lékaře je důležitější porozumět patogenezí hyperglykémie a adekvátně ji léčit, než určit konkrétní typ diabetu. (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2015)

Dělení diabetu mellitus (dále jen DM) ze souboru: „Dělení diabetu“ od prof. MUDr. Milana Kvapila, CSc., MBA z webové stránky <http://diaplzen.cz/diabetes>.

### A. *Diabetes mellitus*

1. *Diabetes mellitus 1. typu (inzulín-dependentní diabetes mellitus, IDDM)*
2. *Diabetes mellitus 2. typu (noninzulín-dependentní Diabetes mellitus, NIDDM)*
  - a) *bez obezity*
  - b) *s obezitou*
3. *Diabetes mellitus jako součást jiných chorobných syndromů a definovaných stavů (tzv. sekundární diabetes):*
  - a) *nemoci pankreatu*
  - b) *hormonální syndromy*
  - c) *vyvolaný chemikáliemi či léky*
  - d) *abnormality inzulínového receptoru či molekuly inzulínu*
  - e) *genetické syndromy*
4. *Gestační (těhotenský) diabetes mellitus*

### B. *Porušená glukózová tolerance*

### C. *Porušení glykémie nalačno*

*Metabolický syndrom (Syndrom X, Reavenův syndrom)*

(KVAPIL, [b.r.] )

### 4.1 DM 1. typu

Tento typ diabetu postihuje přibližně 5-10 % pacientů s DM. (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2015) Nejčastěji tato endokrinní porucha vzniká v dětském věku nebo při dospívání. Pokud se tento typ diabetu objevuje v dospělosti po třicátém roku života, označuje se jako LADA (latent autoimmune diabetes in adults). (DIABETICKÁ ASOCIACE ČR, 2014) U této formy diabetu dochází k buněčně zprostředkované autoimunitní destrukce  $\beta$  buněk pankreatu. (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION,

2015) Pankreas není schopen produkovat inzulín a důsledkem toho je vznik hyperglykémie. (LOS, 2017) Rychlost destrukce  $\beta$  buněk je poměrně variabilní. U dětí je destrukce rychlá, u dospělých pozvolnější. (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2015) Lidé trpící tímto typem diabetu jsou celý život závislí na inzulínu. Inzulín si aplikují několikrát denně. Nedostatečná hladina endogenního inzulínu vede k hyperglykémii, glykosurii a bez léčby následně ke ketóze, acidóze, dehydrataci až smrti. Asi u třetiny pacientů s diagnostikovaným DM 1. typu je prvním projevem ketoacidóza. Nedostatečné dodání inzulínu nebo špatné stravování může vést k rozvoji ketózy. Pokud není rozpoznána a vhodně léčena, hladina ketokyselin se zvyšuje a dochází k poruše acidobazické rovnováhy a vzniku acidózy. (LOS, 2017) Tito pacienti jsou náchylní k dalším autoimunitním poruchám, jako je Gravesova nemoc, Hashimotova tyroiditida, Addisonova nemoc, celiakální sprue, autoimunní hepatitida, myasthenia gravis a perniciózní anémie. (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2015)

## 4.2 DM 2. typu

Tato forma diabetu postihuje 90-95 % pacientů trpících diabetem. (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2015) Velmi často se objevuje po 40. roce života. Většina pacientů s tímto typem diabetu bývá obézní. Samotná obezita pak způsobuje určitý stupeň IR. Nadměrný příjem nasycených mastných kyselin, obsažených v mase a mléčných výrobcích, zvyšuje riziko vzniku IR. (DAHLKE, 2014) IR se může zlepšit snížením hmotnosti, anebo farmakologickou léčbou hyperglykémie. Riziko vzniku DM 2. typu se zvyšuje s věkem, obezitou a nedostatkem fyzické aktivity. Častěji se vyskytuje u žen s předcházejícím GDM a u jedinců s hypertenzí nebo dyslipidemií a jejich četnost se liší v různých etnických skupinách. DM 2. typu je spojen se silnou genetickou predispozicí. Genetika této formy diabetu je však složitá a není plně objasněna. (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2015)

I když DM 1. a 2. typu jsou nepochybně hlavní formy diabetu, nejsou však jedinými typy. Existuje celá řada dalších vzácnějších forem. (PETRY, 2014)

Mezi přechodné stavy patří porucha glykémie nalačno a porucha glukózové tolerance. Lidé s poruchou glukózové tolerance mají glykémii po 2 hodinách při orálním glukózovém tolerančním testu (dále jen oGTT) v rozmezí 7,8-11,0 mmol/l. Porucha glykémie nalačno je charakterizována hladinami glukózy nalačno v rozmezí 6,1-7,0 mmol/l. (HÁJEK, 2014)

### 4.3 Porušená glukózová tolerance

Tento stav je považován za přechodnou diabetickou jednotku. Dochází k poruše časné fáze sekrece inzulínu, která je pravděpodobně způsobena toxickým efektem hyperlipidémie a glykémie na  $\beta$  buňky Langerhansových ostrůvků nebo poruchou glukózových přenašečů, anebo může být způsobena inzulínorezistencí  $\beta$  buněk. Tato porucha je zprvu reverzibilní, zejména pokud dojde k poklesu hmotnosti nebo při užívání antidiabetik. (SVAČINA, 2008) U jedné třetiny osob se porušená glukózová tolerance znormalizuje, u jedné třetiny postižených se zvrátí a dojde ke vzniku DM 2. typu, u ostatních bude nadále přetrvávat. U postižených se nevyvíjí pozdní komplikace specifické pro diabetes, ale může u nich dojít k rozvoji aterosklerózy a jejích komplikací, což je stejné jako u diabetiků. (KVAPIL, [b.r.]

## 5 RIZIKOVÉ FAKTORY

GDM je spojen s nežádoucími účinky na matky a jejich potomstvo. Prevalence GDM se zvyšuje po celém světě. (HELSETH, 2014) V současné době se GDM rozvíjí u 3-15 % žen během těhotenství. (PETRY, 2014) Epidemiologické studie naznačují lineární vztah u gravidních žen se zvýšenou hladinou plazmatické glukózy a vznikajícími komplikacemi během těhotenství. (HELSETH, 2014) Hyperglykémie ve fetálním období může mít významný vliv na vývoj  $\beta$  buněk pankreatu a adipocytů plodu. To může vést k neonatální hypoglykémii, makrosomii, polycytémii, hyperbilirubinémii a hypomagnezémii. (PETRY, 2014) Ženy s GDM mají ve srovnání s ženami s fyziologickou hladinou glukózy v těhotenství sedmkrát vyšší pravděpodobnost vývoje DM 2. typu později v životě. (DAVIS, 2017) Rizikové faktory pro vznik GDM mohou být genetické nebo negenetické. Mohou existovat před těhotenstvím nebo se rozvinout během těhotenství. Faktory, které přispívají ke zvýšené rezistenci na inzulín nebo k relativnímu nedostatku inzulínu před nebo během těhotenství, mohou mít během gravidity škodlivý účinek. (KIM, 2010) Znalost rizikových faktorů pro vznik GDM je pro lékaře důležitá, protože záchyt pacientek s rizikem GDM může mít vliv na způsob a načasování screeningu v diagnostice GDM. Při časném zjištění rizikových faktorů mohou být provedena opatření s cílem zabránit vzniku GDM nebo alespoň minimalizovat jeho vznik. (PETRY, 2014)

Tabulka 1 Rizikové faktory pro vznik GDM podle rizikovosti

<b>Kategorie rizik</b>	<b>Rizikové faktory</b>
<b>Vysoké riziko</b>	Výrazná obezita
	Věk nad 30 let
	Silná rodinná anamnéza DM 2. typu
	Porucha metabolismu glukózy
	Glykosurie (na počátku těhotenství)
	Předchozí anamnéza GDM nebo nesnášenlivost glukózy
	Makrosomie plodu (při předchozí graviditě měl novorozence hmotnost nad 4000 g)
	Opakované potraty nebo předchozí porod mrtvého plodu
<b>Nízké riziko</b>	Pokročilý věk matky (věk < 25 let)
	Etnické a rasové skupiny (Asiatky)
	Normální hmotnost před těhotenstvím a při těhotenství nadměrné přibývání na váze
<b>Nezařazené</b>	Fyzická nečinnost
	Hypertenze či preeklampsie v předchozím těhotenství

Zdroj: (RYBKA, 2007; MPONBO, 2014; PETRY, 2014; JABOR, 2008)

## 5.1 Obezita u žen

Důležitým rizikovým faktorem je obezita. Počet obézních žen na celém světě roste a s ním roste i riziko související se vznikem GDM. (WHITE, 2017) Nadváha nebo obezita před těhotenstvím a stejně tak nadměrný váhový přírůstek v graviditě jsou hlavními rizikovými faktory pro vývoj GDM. (DAVIS, 2017; SORBYE, 2017) Obezita je nezávislý rizikový faktor. Objevuje se přibližně u 20 % žen s GDM. (PETRY, 2014) Nadměrný přírůstek hmotnosti v různých obdobích života před těhotenstvím má zásadní vliv na plodnost ženy a její těhotenství. (PETRY, 2014; KIM, 2010) Nadváha během gravidity zvyšuje riziko komplikací v průběhu těhotenství, při porodu a u novorozenců. (SORBYE, 2017; PETRY, 2014) Riziko vzniku GDM ve druhém těhotenství se zvyšuje se zvyšujícím se přírůstkem hmotnosti mezi těhotenstvími a je silnější u žen, které měly při první graviditě BMI nižší než 25. Obézní ženy mají během gravidity menší přírůstek na váze a tím vysoké riziko vzniku GDM. Proto je důležité brát v úvahu BMI při vyšetření gestačního přírůstku hmotnosti. Nejvyšší riziko vzniku GDM bylo zjištěno u žen s nejnižším gestačním přírůstkem hmotnosti. (SORBYE, 2017) Bylo prokázáno, že drobný stupeň glukózové intolerance souvisí s obezitou. (PETRY, 2014) U těchto žen s nadváhou dochází k nárůstu glukózové intolerance, která je způsobená zhoršující se funkcí  $\beta$  buněk pankreatu. (NGALA, 2017) Nesprávné stravování je spojeno s rozvojem nesnášenlivosti glukózy. Stravování během těhotenství, charakterizované zejména vysokým příjmem červeného masa, zpracovaného masa, sladkostí, rychlého občerstvení a pizzy, bylo spojeno se zvýšeným rizikem rozvoje GDM. (KIM, 2010) Ženy, které konzumují stravu bohatou na tuk, zvláště na nasycené mastné kyseliny, mají zvýšené riziko vzniku poruchy metabolismu glukózy. (PETRY, 2014) Během těhotenství mají obézní ženy s GDM poruchu metabolismu lipidů. Koncentrace triacylglycerolů je zvýšená a koncentrace LDL cholesterolu je nižší než u neobézních těhotných žen. (SZABLEWSKI, 2011) U žen s GDM byly prokázány vyšší hladiny rozvětvených a aromatických aminokyselin, ketonů, adipokinů, jaterních a zánětlivých markerů ve srovnání s ženami, které GDM nemají. (WHITE, 2017)

## 5.2 Pokročilý věk matky

Zvyšující se věk matky je významným rizikovým faktorem vzniku GDM. (MAKGOBA, 2012) Je jedním z nejlépe prozkoumaných a dobře dokumentovaných rizikových faktorů vzniku GDM. Četné studie prokázaly, že neexistuje žádný mezní věk (cut off hodnota), od něhož by toto onemocnění vznikalo. Spíše se jedná o lineární souvislost mezi věkem matky, rasovým původem a výskytem GDM. (PETRY, 2014) U Evropanek v rozmezí 20-24 let je pravděpodobnost vývoje GDM nižší než u žen starších 30 let. U Afričanek je zvýšené riziko výskytu GDM od 25 let a u jižních Asiatických žen je zvýšené riziko výskytu od 20 let. (MAKGOBA, 2012) Pokročilý věk matky je rizikovým faktorem pro vznik GDM, při čemž věkové hranice se pohybuje od 30 do 40 let. U žen do 20 let je pravděpodobnost výskytu GDM 0,15 %. U starších žen nad 30 let je prevalence 4,2 %. (PETRY, 2014)

## 5.3 Makrosomie plodu

Fetální makrosomie je definovaná jako porodní hmotnost  $\geq 4\ 000$  g. (LANGER, 2015) Může postihnout 12 % novorozenců žen s fyziologickým průběhem těhotenství a 15-45 % novorozenců žen s GDM. (KC, 2015) Zvýšené riziko makrosomie u žen s GDM je způsobeno především zvýšenou IR u matky. (PETRY, 2014) Gravidita komplikovaná GDM je způsobena poruchou regulace glykemie a vysokou hladinou glukózy v krvi matky. Protože glukóza prochází přes placentu, ale mateřský ani exogenně podaný inzulín placentou neprochází a do 2. trimestru plod nemá funkční pankreas, dochází ke vzniku hyperglykemie plodu. Od druhého trimestru je fetální pankreas schopen vylučovat inzulín, reagovat na hyperglykémii a vylučovat inzulín autonomním způsobem bez ohledu na stimulaci glukózy. V důsledku této kombinace, hyperinzulinémie a hyperglykemie, se v plodu ukládá nadbytečná glukóza v podobě tělesného tuku, což způsobuje makrosomii. (KC, 2015)

### 5.3.1 Komplikace související s makrosomií

#### Komplikace u matky

Pokud je plod příliš velký, je vyšší pravděpodobnost vzniku komplikací při porodu přirozenou cestou. Existuje riziko prodlouženého těhotenství, předčasného porodu nebo nutnosti porodu pomocí císařského řezu, což může zapříčinit smrt plodu. (PETRY, 2014) Během porodu existuje větší riziko ruptury vaginální tkáně, anebo svalů mezi vaginou



a konečníkem v porovnání s porodem dítěte s fyziologickou velikostí. Svalová část dělohy se po porodu nemusí správně uzavřít, což bývá spojeno se silným krvácením a poporodním krvácením. Také zde hrozí riziko poranění pohlavních orgánů. Jestliže při předchozím porodu byl proveden císařský řez, existuje větší šance roztržení dělohy. (KC, 2015) Rodička může trpět porodními traumaty. (PETRY, 2014)

#### Komplikace u plodu

U makrosomického plodu může dojít k předčasnému narození, což může způsobit potíže s dýcháním, krmením, vznikem infekcí a ikteru. (BECKMANN, 2010) Jednou z nejzávažnějších komplikací související s porodem makrosomického plodu je dystokie ramének a fraktura klíční kosti. (PETRY, 2014) Tito novorozenci mají jedinečnou strukturu těla. Ve srovnání s novorozenci matek bez gestačního diabetu mají tyto novorozenci s podobnými hmotnostmi větší obvod ramének a končetin, snížený poměr hlavy k ramenům, větší množství tělesného tuku, a tím silnější horní končetiny (PETRY, 2014; KC, 2015) Makrosomie je spojena s vyšší neonatální morbiditou. Novorozenci žen s GDM mají pětikrát vyšší pravděpodobnost vzniku těžké hypoglykemie, která je způsobena nadměrnou sekrecí fetálního inzulínu. Také mají dvakrát vyšší pravděpodobnost vzniku novorozeneckého ikteru než novorozenci matek, které měly fyziologický průběh těhotenství. Novorozenci narození ženám s GDM by měli být pečlivě sledováni. Po porodu by měli podstoupit fyzické vyšetření. Hladina glukózy v jejich krvi by měla být vyšetřena do jedné hodiny života a pak každou hodinu po dobu 6-8 hodin a poté dle potřeby. (KC, 2015)

#### 5.4 Etnické a rasové skupiny

Etnický původ spolu s obezitou patří mezi dva nejsilnější nezávislé rizikové faktory pro GDM. (HEDDERSON, 2012) V posledních desetiletích je pozorována u všech rasových a etnických skupin zvýšená prevalence GDM. (HEDDERSON, 2012; XIANG, 2011) Rasové a etnické skupiny jsou GDM neúměrně postiženy. (TANG, 2015) Nejčastěji postižené ženy GDM jsou Asiatky z pacifických ostrovů a hispánské ženy. Výskyt GDM je srovnatelný u žen europoidní rasy a negroidní rasy. (YUEN, 2015; XIANG, 2011) Prevalence GDM se liší v závislosti na rozmanitosti screeningu a diagnostických kritériích v jednotlivých zemích. Zatímco údaje ze západních zemí jsou často hlášeny, údaje z hlášení v rozvojových zemích jsou řídké. V roce 2015 bylo zjištěno, že výskyt GDM u žen z Belgie, Dánska, Estonska, Irska, Jižní Koreje, jižní Afriky a ze Spojeného

království se pohybuje do 5 %. Výskyt GDM u žen do 10 % se pohybuje v zemích jako je Itálie, Turecko, Brazílie, Austrálie, do 20 % je výskyt GDM v Bermudách a Nepálu. (KAMPMANN, 2015) Pro každou etnickou skupinu existuje rozdílné riziko vzniku GDM. U asijských žen je výskyt GDM nejen nejčastější, ale také se v rámci jednotlivých asijských zemí výrazně liší. Prevalence jihoasijských žen (indických, srílanských, pákistánských) s GDM je vyšší než u jihovýchodní Asiatic (kambodžské, vietnamské, laoské, thajské, filipínské, malajské) a východoasijských žen (čínské, jihokorejské, tchajwanské a japonské). Těhotné ženy z Asie s GDM mají vyšší výskyt abnormálních výsledků u testů na toleranci glukózy po porodu a tím je u nich vyšší riziko vzniku DM 2. typu. Hispánské nebo afroamerické ženy s GDM mají vyšší pravděpodobnost výskytu hypertenze po porodu. (YUEN, 2015) U žen negroidní rasy s GDM je nejvyšší riziko vzniku diabetu. (XIANG, 2011)

## 5.5 Kouření

Kouření cigaret vidíme u těhotných žen běžně, ačkoli v uplynulém desetiletí byl zaznamenán pokles o 8 % v počtu kouřících žen během gravidity. (KIM, 2010) Pokud žena zjistí, že je těhotná, měla by přestat kouřit a totéž by měli udělat i ostatní členové domácnosti, protože i pasivní kouření je škodlivé. V těhotenství kuřačky může docházet k mnoha komplikacím a vzniku vrozených vývojových vad plodu. (LEIFER, 2004) Kouření u matek vede ke zhoršení metabolismu glukózy tím, že dojde ke změně vývoje ostrůvků pankreatu a apoptóze  $\beta$  buněk. (BAO, 2015) Současně se zvyšuje rezistence na inzulín. (KIM, 2010) U těchto žen se zvyšuje riziko vzniku DM. V jedné studii byl publikován pozitivní vztah mezi kouřením matky během gravidity a rizikem GDM u její dcery. Pokud žena vykouří během těhotenství více než 25 cigaret denně, riziko vzniku GDM u dcery je okolo 98 %. (BAO, 2015)

## 6 KOMPLIKACE

GDM může vést ke krátkodobým nebo dlouhodobým zdravotním důsledkům pro matku i pro její dítě. GDM je spojen s významnými komplikacemi během těhotenství a po porodu. Mezi vážné dlouhodobé následky patří: zvýšený počet porodů pomocí císařského řezu, vyšší riziko ketonémie, preeklampsie, infekce močových cest, zvýšená perinatální morbidita (např. makrosomie, neonatální hypoglykemie a neonatální žloutenka), vznik vrozených vad u plodu (kdy vysoká hladina glukózy v krvi matky s GDM může poškodit vývojové orgány plodu), syndrom dechové tísně a extrémní nezralost způsobující většinou perinatální úmrtí. (PETRY, 2014; COLLIER, 2017; KC, 2015) U žen s GDM existuje 1,5 až 3 krát vyšší riziko perinatálního úmrtí potomků ve srovnání s nediabetickými těhotenstvími. Většina žen s GDM může porodit zdravé děti. Nicméně GDM může vést k obtížně kontrolovatelným hladinám glukózy v krvi matky a způsobit tím zdravotní komplikace pro matku i pro jejího potomka. (PETRY, 2014) Mezi komplikace postihující zejména novorozence patří syndrom respirační tísně, neonatální hypoglykemie, hyperbilirubinémie, polycytémie a hypokalcémie. (COLLIER, 2017)

### 6.1 Syndrom dechové tísně

Syndrom dechové tísně je jedním z vážných komplikací, který může mít za následek poporodní smrt dítěte. (AHMAD, 2013) Častěji tento syndrom nacházíme u předčasně narozených dětí v důsledku nedostatečně vyvinutých plic a nedostatku surfaktantu. (PETRY, 2014; ROZTOČIL, 2017) U novorozenců matek s GDM se předpokládá vyšší riziko vzniku syndromu respirační tísně, než novorozenců žen bez GDM. (PETRY, 2014; HOD, 2016) Protože plod při fyziologické graviditě má zralé plíce ve středním gestačním věku, to je ve 34. -35. týdnu, zatímco při těhotenství komplikovaném GDM dochází k velkému zpoždění v dozrávání plic. (AHMAD, 2013) Hlavní mechanismus této komplikace se opírá o změnu syntézy povrchově aktivních látek v plicích v důsledku hyperinzulinismu plodu, kdy vlivem inzulínu dochází ke změně povrchově aktivních látek. Závažné neonatální dýchací poruchy by měly být považovány u novorozenců narozených po 34. týdnu ženám s GDM jako nezávislý rizikový faktor, aby se zabránilo poporodní smrti novorozence. (HOD, 2016) Nyní se zralost plic plodu stanovuje měřením povrchově aktivní látky v plodové vodě, což se ukázalo jako užitečný doplněk k snižování rizika tohoto syndromu. (KIM, 2010)

## 6.2 Hypoglykémie

Až u 15-25 % novorozenců žen s GDM se vyvine hypoglykémie během novorozeneckého období. (PETRY, 2014) Nejčastěji se tato porucha metabolismu vyskytuje u makrosomických novorozenců, jejichž matka měla během těhotenství GDM. (KC, 2015) Hypoglykémie vzniká v důsledku nárůstu koncentrace inzulínu novorozence jako reakce na hyperglykémii matky. (PETRY, 2014; KC, 2015) Nerozpoznaná poporodní hypoglykémie může vést k novorozeneckým křečím, bezvědomí a poškození mozku dítěte. (PETRY, 2014) Mezi hlavní dlouhodobé následky patří neurologické poškození vedoucí k mentální retardaci, opakujícím se záchvatům, zpožděním ve vývoji a poruchám osobnosti. (KC, 2015) Zjistí-li se ihned po porodu hypoglykémie u novorozence, následuje jeho krmení umělou stravou nebo se kojí. Tím se zabrání dalšímu poklesu hladiny glukózy v jeho krvi. U novorozence se nadále kontroluje koncentrace glukózy v pravidelných intervalech, dokud nedojde ke stabilizaci hladiny glukózy. (LEIFER, 2004)

## 6.3 Hyperbilirubinémie

Hyperbilirubinémie se vyskytuje až u 38 % potomků žen, jejichž těhotenství komplikuje GDM. Příčiny jsou rozmanité. (PETRY, 2014) Patří sem nezralost, narušená jaterní konjugace bilirubinu, zvýšený enterohepatální oběh a polycytemie, které přispívají ke zvýšeným hladinám bilirubinu v krvi novorozence. (PETRY, 2014; KC, 2015) V těle dítěte dochází ke zvýšené destrukci erytrocytů. Odbourává se červené barvivo hemoglobin (obsažené v erytrocytech), ze kterého postupně vzniká bilirubin. Zvýšená hladina bilirubinu přispívá ke vzniku neonatálního ikteru. (KC, 2015) Při nadměrných hladinách bilirubinu dochází dráždění centrální nervové soustavy novorozenců. (HÁJEK, 2004) Léčba této komplikace je obvykle fototerapií, ale pokud jsou hladiny bilirubinu extrémně zvýšené, je nutné podat transfuzi. (PETRY, 2014)

## 6.4 Komplikace během celého života u dítěte nebo matky

V posledních letech je zřetelné, že děti narozené ženám s GDM mohou mít nepříznivé důsledky až do dospělosti. Plod vystavený mateřské hyperglykémii in utero má do budoucna zvýšené riziko vzniku obezity a DM 2. typu. (PETRY, 2014; GUNDERSON, 2015; KC, 2015) Děti narozené ženám s glukózovou intolerancí mají o 20 % vyšší tělesný tuk než kojenci narození matkám s fyziologickou glukózovou tolerancí. (KC, 2015) Tito potomci mají pomalejší tempo růstu během prvních dvou let života, ale mají rychlý přírůstek hmotnosti. (GUNDERSON, 2015) Dlouhodobé účinky u potomků žen s GDM

nejsou vždy patrné v raném dětství, ale spíše se objevují během puberty. Průzkumová studie zjistila, že děti narozené ženám s GDM mají větší obvod pasu ve věku od 6 do 13 let, také mají vyšší rychlost růstu BMI a větší množství tělesného tuku. (KC, 2015)

DM 2. typu se vyvine později v životě až u poloviny žen, u kterých byl diagnostikován GDM během těhotenství. (RAYANAGOUDAR, 2016; COLLIER, 2017) Toto onemocnění může během gravidity odrážet preexistující DM 2. typu, který byl dosud nediodagnostikovatelný. V těhotenství dojde k jeho zesílení, které je způsobeno fyziologickými a hormonálními změnami během gravidity. (KIM, 2007) GDM postihuje přibližně 20-60 % žen, u nichž se v průběhu 5-10 let od počáteční diagnózy objeví DM 2. typu. (TANG, 2015; XIANG, 2011) Obvykle se hladina glukózy normalizuje krátce po porodu. (EADES, 2015) Pokud tyto ženy znovu otěhotní a mají nediodagnostikovaný DM 2. typu nebo opakující se GDM, mohou být jejich budoucí potomci nepříznivě postiženi. (TANG, 2015) Současné pokyny doporučují sledovat ženy s GDM, aby se dala zachytit počáteční fáze vznikajícího DM 2. typu. (RAYANAGOUDAR, 2016)

I mírná hyperglykémie v průběhu gravidity může nepříznivě ovlivnit zdraví matky. Tyto ženy mají významně vyšší riziko vzniku hypertenzních poruch a metabolických poruch. (PETRY, 2014) Metabolický syndrom nebo syndrom IR je předpokladem vývoje kardiovaskulárních komplikací. Koncem 80. let jsou s pojmem metabolický syndrom spojovány souvislosti objevené panem Reavenem. Mezi ně patří IR, porucha glukózové tolerance, hyperinzulinémie, zvýšené hladiny VLDL cholesterolu, snížené hodnoty HDL cholesterolu a hypertenze. Metabolický syndrom celkem narušuje 7 patofyziologických dějů, jejichž prvotní poruchou je porucha inzulínové rezistence. (SVAČINA, 2008; KVAPIL, [b.r.]) Poté dochází k hyperinzulinémii. Po spotřebě všech kompenzačních zdrojů sekrece inzulínu vzniká porucha glukózové tolerance. Hyperinzulinémie způsobuje i změny v lipidovém spektru a také se podílí významně na rozvoji vysokého krevního tlaku. (KVAPIL, [b.r.]) Tento syndrom je zčásti vyvolán vlivy prostředí a zčásti vlivem genetiky. Mezi vlivy prostředí se řadí přejídání, kouření, nedostatek pohybu a stres. (SVAČINA, 2008) Metabolický syndrom je silným prediktorem vzniku DM 2. typu a kardiovaskulárního onemocnění. (JEPSEN, 2014)

## **7 DIAGNOSTIKA GESTAČNÍHO DIABETU ZA POSLEDNÍ DESETELETÍ**

Někteří odborníci doporučují screening GDM u všech gravidních žen, jiní neprovádí screening u těhotných žen, které mají nízké riziko vzniku GDM. Obecně existují dva přístupy pro hodnocení žen s GDM. Jde o jednostupňový přístup a dvoustupňový přístup. V jednostupňovém přístupu se provádí pouze oGTT bez předchozí analýzy plazmatické glukózy. (MPONDO, 2015) U dvoustupňového přístupu dochází ke screeningu v 1. trimestru, kdy se stanovuje hodnota glukózy v plazmě žilní krve nalačno. (FAIT, 2014) Další screening se provádí mezi 24. -28. týden gravidity pomocí oGTT. (ČECHUROVÁ, 2014)

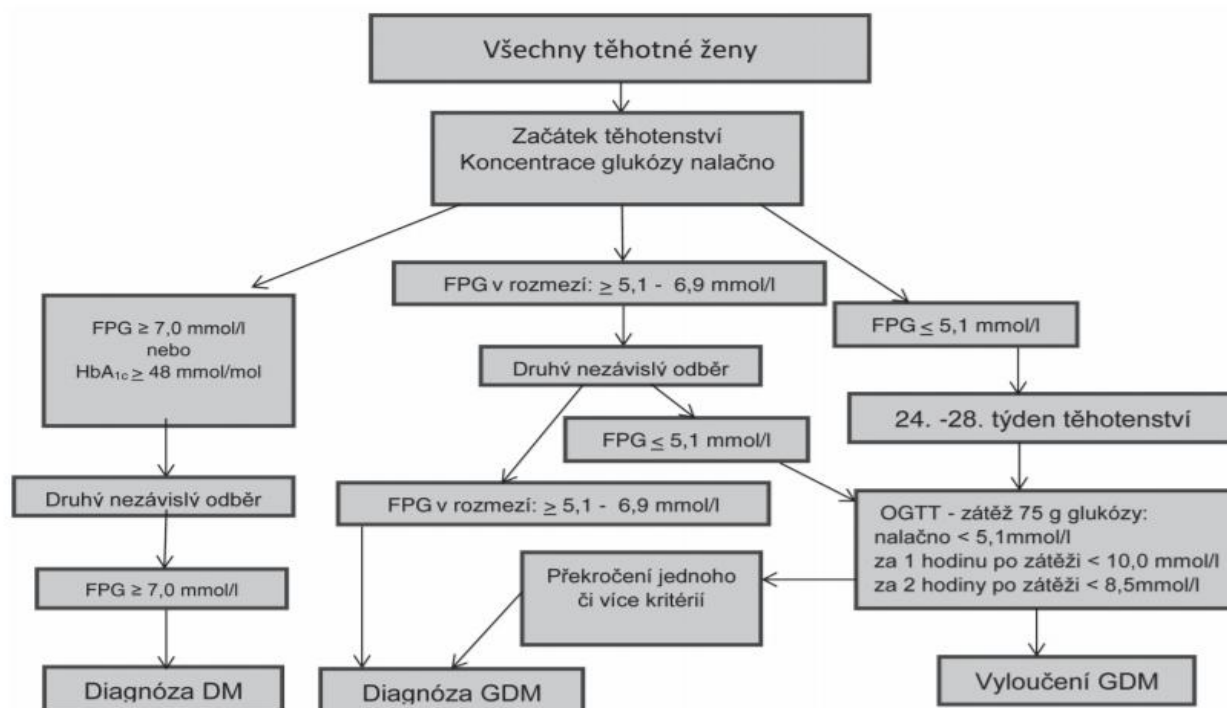
### **7.1 Diagnostika GDM podle Světové zdravotnické organizace (dále jen WHO)**

V letech 1979–1980 WHO a US National Diabetes Data Group (dále jen NDDG) stanovily, že hlavním diagnostickým testem na glukózovou intoleranci bude oGTT. U lidí mimo graviditu se na diagnostiku používalo 75 g glukózy a hladina glykémie se měřila nalačno a po 2 hodinách. U těhotných žen byly provedeny dva rozdílné přístupy. Zatímco NDDG doporučila stanovit hladinu glykémie nalačno a po 3. hodině, kdy se těhotné ženě podá 100 g glukózy, WHO použila stejnou diagnostiku jako u osob mimo těhotenství. (WENDLAND, 2012) WHO stanovila pro všechny dospělé i pro těhotné ženy fyziologické hodnoty glukózy v plazmě nalačno do 7,8 mmol/l a po dvou hodinách 11,1 mmol/l. Tento přístup byl kritizován, protože nezohledňoval fyziologické změny metabolismu sacharidů během těhotenství. V roce 1999 WHO snížila prahovou hodnotu glukózy v plazmě. Z toho plynulo, že ženám s jakoukoliv glukózou intolerancí se bude diagnostikovat GDM. (HOUSHMAND, 2013) Fyziologické hodnoty glykémie nalačno byly do 5,5 mmol/l, po 1. hodině do 8,8 mmol/l a po dvouhodinové zátěži do 7,7 mmol/l. (ŠTECHOVÁ, 2014) V roce 2013 WHO změnila prahové hodnoty koncentrace glukózy. Fyziologická hladina glykémie nalačno je do 5,1 mmol/l, po 1. hodině je nižší než 10,0 mmol/l a koncentrace glukózy po 2. hodině je nižší než 8,5 mmol/l. Jsou-li použita kritéria WHO, přibližně dvakrát většímu počtu pacientek bude diagnostikován GDM ve srovnání s jinými kritérii. (MPONDO, 2015) Touto diagnostikou se sníží možnost vzniklých komplikací během těhotenství. (ŠTECHOVÁ, 2014)

## 7.2 Současný screening GDM v České republice

„Česká diabetologická společnost přijala v roce 2014 nová kritéria diagnostiky GDM dle IADPSG.“ (ŠTECHOVÁ, 2014, str. 65) Nyní se v České republice celoplošně diagnostikuje GDM. Používá se dvoustupňový screening. (FAIT, 2014)

Obrázek 1 Dvoustupňový screening GDM



zdroj schématu: (FRIEDESKÝ, 2015; str. 16)

### 7.2.1 Stanovení glykémie nalačno

Nejprve se u všech těhotných žen v 1. trimestru stanoví hladina glykémie nalačno. (FAIT, 2014) Fyziologická hranice glykémie nalačno je do 5,1 mmol/l. Těhotných ženy, u kterých v 1. trimestru screening GDM vyjde negativní, jsou znovu vyšetřovány ve 24. -28. týdnu gravidity pomocí oGTT. Pokud těhotné ženě vyjde hladina glykémie nalačno mimo fyziologickou mez a je opakovaně větší nebo rovna 7,0 mmol/l, je u této ženy diagnostikován zjevný diabetes mellitus. Pokud je u těhotné ženy stanovena hladina glykémie nalačno v rozmezí 5,1-6,9 mmol/l, žena musí jít znovu na odběr krve jiný den a vyšetření se opakuje. Jakmile se ženě znovu stanoví hladina glykémie vyšší nebo rovna 5,1 mmol/l, je jí diagnostikován GDM. Jestliže se při opakovaném měření hodnota

glykémie nalačno nachází ve fyziologickém rozmezí, žena podstupuje oGTT. (ČECHUROVÁ, 2014)

Těhotné ženy s faktory ukazujícími na vysoké riziko vzniku GDM (např. výrazná obezita, předchozí anamnéza GDM nebo rodinná anamnéza diabetu) by měly být co nejdříve vyšetřeny na případný vznik GDM, nejlépe během první návštěvy u gynekologa. Pokud tyto ženy mají fyziologickou hladinu glukózy v krvi, měly by být znovu vyšetřeny mezi 24. -28. týdnem těhotenství. (MPONDO, 2015; PETRY, 2014)

### **7.2.2 oGTT**

oGTT je považován za „zlatý standard“ pro diagnostiku GDM. (TIEU, 2014) U všech těhotných žen, u kterých nebyl dříve diagnostikován jakýkoliv typ diabetu, se diagnostika GDM znovu provádí mezi 24. -28. týdnem těhotenství. Je to doba, kdy je nejvyšší pravděpodobnost odhalení této poruchy. (RYBKA, 2007) Toto období odráží vyváženost mezi dostatečným časem pro ovládnutí GDM a schopností detekovat vývoj sacharidové intolerance. (TIEU, 2014) V tomto období dochází k maximální produkci placentárních hormonů působících proti inzulínu, které vedou k růstu inzulínové rezistence. (RYBKA, 2007) oGTT je třibodovým testem. Skládá se z analýzy glykémie nejprve nalačno, potom po 1. hodině a po 2. hodině. (ČECHUROVÁ, 2014) Těhotná žena vypije roztok glukózy v podobě čaje. Roztok se skládá ze 75 g glukózy, která je rozpuštěna ve 250 ml vody. (FRIEDESKÝ, 2015) GDM je diagnostikován, pokud je splněno jedno nebo více z následujících kritérií. Plazmatická hladina glukózy v krvi nalačno je do 5,1 mmol/l. Plazmatická glukóza je po 1. hodině do 10,0 mmol/l a po 2. hodině je do 8,5 mmol/l. (FRIEDESKÝ, 2015; ČECHUROVÁ, 2014) Pro provedení tohoto třibodového testu musí být splněny určité podmínky. Pro všechny tři stanovení glykémie se odebírá žilní krev matky. Test se provádí v ranních hodinách, kdy je žena minimálně osm hodin nalačno. Po celou dobu testu je těhotná žena ve fyzickém klidu pod dohledem sestry nebo lékaře. Teprve až po stanovení hladiny glykémie nalačno v žilní krvi lékař rozhoduje o dalších postupech. (ČECHUROVÁ, 2014; WHO, 2013)



## 8 SLEDOVÁNÍ GRAVIDNÍCH ŽEN S GDM

Bylo prokázáno, že kontrolou hladiny glykémie u těhotných žen s GDM se snižují nepříznivé následky. (MPONDO, 2015) Během gravidity by měla pacientka s GDM provádět selfmonitoring glykemií. (ŠTECHOVÁ, 2014) Tím si kontroluje glykémie formou glykemických profilů několikrát denně. (ČECHUROVÁ, 2014) Glykemické profily informují lékaře i těhotnou ženu o vývoji její glykémie v průběhu celého dne. (ČECHUROVÁ, 2014; ŠTECHOVÁ, 2014) Ukazují vliv potravy, přijímaných léků, fyzické zátěže a jiných vnějších faktorů. (KUDLOVÁ, 2015) Zpočátku si pacientky obvykle kontrolují hladinu glukózy v krvi čtyřikrát denně, nalačno jednu nebo dvě hodiny po jídle a před spaním. (ČECHUROVÁ, 2014; MPONDO, 2015) Fyziologická hladina glykémie nalačno je do 5,1 mmol/l, jednu hodinu po jídle do 7,8 mmol/l. (ČECHUROVÁ, 2014) Pokud dvě koncentrace glykémie překračují fyziologické hodnoty v průběhu týdne, doporučuje se ženám farmakoterapie. (MPONDO, 2015) Později v těhotenství se selfmonitoring glykémie provádí individuálně podle potřeb pacientky. Gravidní ženě s GDM se dále pravidelně měří krevní tlak, sleduje přírůstek hmotnosti. Jsou jí také prováděny další testy, jak funkční, tak biochemické. (ŠTECHOVÁ, 2014)

## 9 LÉČBA

Cílem terapie GDM je zabránění vzniku komplikací a to lze normalizací glykémie. (HÁJEK, 2014) Důkazy ukazují, že screening a léčba GDM vede ke snížení perinatální morbidity a ke zlepšení hladin glykémie. (MPONDO, 2015) Proto tyto ženy s poruchou glukózové tolerance potřebují upravit zdravotní styl, aby snížily váhu, zvýšily svou fyzickou aktivitu a zlepšily svůj profil kardiovaskulárního rizika. (BILOUS, 2010) Základem léčby diabetu je dieta, kdy se pomocí nutriční terapie snažíme udržet hladinu glukózy v krvi ženy s GDM, jež je srovnatelná s hladinou glukózy u matky bez GDM. (KIM, 2010) Druhou složkou v léčbě diabetu je pohybová aktivita. (ARTAL, 2006) Zhruba tři čtvrtiny žen s GDM změnou svého životního stylu dosáhnou výborné kompenzace GDM. (ČECHUROVÁ, 2014)

### 9.1 Strava

Pro všechny typy diabetu je základem léčby úprava stravy. (KIM, 2010) Přejídání i podvýživa v těhotenství jsou spojeny s nepříznivými krátkodobými a dlouhodobými zdravotními následky pro matku a pro dítě. (PETRY, 2014) Význam výživy při terapii gestačního diabetu je dobře znám. Společným cílem pro všechny těhotné ženy je zajistit dostatečnou výživu pro sebe i plod a zároveň omezit nadbytečný přírůstek tuku. (KIM, 2010) V první řadě se ženám s GDM upraví jídelníček, kde se respektují jejich zvyky a chutě. Doporučuje se, aby tyto ženy ve svém jídelníčku snížily příjem sacharidů na 275-300 g denně. (HÁJEK, 2004) Omezení celkového příjmu cukru lze provést buď snížením jejich příjmu, nebo příjmem sacharidových zdrojů s různým glykemickým indexem (dále jen GI). Dieta složená z potravin s nízkým GI je základním kamenem léčby GDM a používá se jako prvotní léčba. (PETRY, 2014) Velký důraz se klade na rozložení denní dávky stravy během dne. Pacientky by měly jíst více menších porcí. Důvod je ten, že dochází ke zvyšování hladin cukrů po sacharidové zátěži, což je typické pro GDM. Proto je nutné, kvůli sacharidovému obsahu, rozdělit stravu na menší dávky během dne. (HÁJEK, 2004) Celkově by ženy s GDM měly získat 50 % energie ze sacharidů, 35 % z tuků a 15 % z bílkovin s důrazem na zdravou stravu. (PETRY, 2014) Díky známé aktuální hmotnosti ženy v těhotenství můžeme potom určit denní energetický příjem. (HÁJEK, 2004) U žen, které mají normální hmotnost, je doporučený příjem kalorií 3000 kcal /kg za den. Ale omezené množství kalorií menší než 1 500 kcal /den zvyšuje ketonémii. Jako prevence před ketoacidózou je zapotřebí minimální příjem 1700-1800 kcal /den. (PETRY, 2014)

Pozornost se také musí věnovat příjmu bílkovin, vitamínů, C, D, E, skupiny B, vápníku, magnezia a železa. Pacientky s GDM, které trpí nadváhou, či jsou obézní, by měly dodržovat dietu s nízkým obsahem sacharidů. (HÁJEK, 2004) Těmto ženám může být doporučeno skromné energetické omezení, aby došlo ke snížení jejich hladiny glukózy v krvi bez zvýšení hladiny mastných kyselin v plazmě nebo vyvolání ketonurie. Dietní strategie je základem léčby pro optimalizaci výsledku při těhotenství, avšak až 39 % žen GDM nemůže být léčeno samotnou dietou. Mnoho z těchto pacientek má buď pocit hladu, nebo postprandiální hyperglykémii, případně obojí. (KIM, 2010)

## 9.2 Fyzická aktivita

Dalším krokem, který by měly ženy s GDM učinit, je zvýšení tělesné aktivity. (HÁJEK, 2004) Snížená fyzická aktivita a sedavý způsob života jsou rizikovými faktory pro vznik obezity. Zjistilo se, že fyzická aktivita během fyziologického těhotenství snižuje rezistenci na inzulín a může pomoci snížit riziko GDM. (PETRY, 2014) Správně sestaveným cvičebním programem by ženy mohly zlepšit svou postprandiální hladinu glukózy v krvi a citlivost na inzulín. (ARTAL, 2006) Hypoglykemické reakce během cvičení nebo po něm mohou být pozitivním markerem ke zlepšení citlivosti na inzulín. Pokud ženy cvičí ve večerních hodinách, je zapotřebí je sledovat. Důvodem je zvyšující se příjem glukózy po několika hodinách po cvičení a to může způsobit noční hyperglykémii.

V minulosti bylo těhotným ženám zabráněno zapojit se do fyzických aktivit z obavy o škodlivé účinky na plod. Nyní je dobře známo, že pravidelné tréninkové cvičení zvyšuje citlivost na inzulín a zvyšuje účinnost inzulínu především na svalovou tkáň. (KIM, 2010) Cvičení by mělo být prováděno několikrát týdně po dobu 20-30 minut. Musí se jednat o aerobní typ cvičení a nesmí způsobit fetální distres, děložní komplikace, či vznik mateřské hypertenze. (HÁJEK, 2004) Citlivost na inzulín se zvyšuje jedním cvičením u zdravých lidí po 12-48 hodinách a ztrácí se po 3-6 dnech nečinnosti. (KIM, 2010) Rozhodnutí o typu a stupni fyzické zátěže by měla pacientka probrat se svým diabetologem nebo gynekologem, aby neublížila plodu. (HÁJEK, 2004) Pacientkám s rizikem předčasného porodu se nedoporučuje provádět fyzickou aktivitu. Gravidní ženy mohou provádět cvičení bez zátěže například plavání nebo stacionární cyklistiku. (KIM, 2010)

### 9.3 Farmakologická terapie

Pokud úprava stravy a zvýšená pohybová aktivita dostatečně neovlivní hladinu glykémie, následuje farmakologická léčba. (HÁJEK, 2004; ČECHUROVÁ, 2014; TIEU, 2014) K léčbě GDM se používá inzulín, analoga inzulínu a perorální hypoglykemické, či antihyperglykemické přípravky. (KIM, 2010; ČECHUROVÁ, 2014) U 30-40 % žen s GDM úprava stravy ani zvýšená aktivita nezabírá, proto je nutné užívat farmaka. (MPONDO, 2015)

Léčba inzulínem je nejčastější používanou farmakoterapií. (HÁJEK, 2004; MPONDO, 2015; FAIT, 2014). Inzulín u těhotných žen s GDM je indikován, pokud jejich glykémie nalačno je vyšší než 5,3 mmol/l a také, je-li 1. hodinu po jídle vyšší než 7,8 mmol/l, či 2 hodiny po jídle je vyšší než 6,7 mmol/l. Inzulín se aplikuje rovněž v případě, kdy nelze hladinu glykémie snížit různými nefarmakologickými opatřeními. (HÁJEK, 2014) Dále musí být u vyšetřovaných glykemických profilů zvýšená koncentrace glukózy v krvi odhalena minimálně třikrát. (ČECHUROVÁ, 2014) Žena je následně předána do rukou diabetologa, který jí sestaví individuální inzulínový program. (HÁJEK, 2014) Pokud lékař vede terapii adekvátně a zabraňuje tak vzniku hyperglykémie nebo hypoglykémie, poté je riziko pro plod srovnatelné se zdravým novorozencem. (HÁJEK, 2014; MPONDO, 2015) K léčbě se používají středně dlouho působící humánní inzulíny, případně krátkodobě působící humánní inzulíny. Mohou se také používat analoga inzulínu ultrakrátkodobé nebo dlouhodobé. (FAIT, 2014)

Mezi krátkodobě působící humánní inzulíny patří Actrapid HM, Humulin R, Insuman Rapid. Ultrakrátkodobě působící analoga inzulínu existují tři druhy: Aspart (Novorapid), Lispro (Humalog), Glulisin (Apidra). (PETRY, 2014) Tyto inzulínové léky nemají žádný nepříznivý vliv na těhotenství ani na zdraví plodu. (FAIT, 2014) Studie ukázaly, že ultrakrátkodobá analoga inzulínu jsou účinnější než běžné humánní inzulíny. (MPONDO, 2015; FAIT, 2014) Tyto analoga inzulínu mají podobu hexamerů a při subkutánní injekci se disociují na monomery. To vede k jejich rychlému působení. (PETRY, 2014) Léčba těmito analogy snižuje hladinu glykovaného hemoglobinu a riziko vzniku hypoglykémie. (FAIT, 2014) Udržuje fyziologické hladiny glukózy v krvi a minimalizuje riziko vzniku makrosomie. Analoga inzulínu jsou klinicky účinná, mají kratší trvání účinku, rychlejší působení než krátkodobě působící humánní inzulíny a neprostupují přes placentu. (MPONDO, 2015; FAIT, 2014)

Mezi středně dlouho působící humánní inzulíny řadíme Insulatard, Humulin N, Insuman Basal. Levemir a Glargine (Lantus) patří mezi dlouhodobá analogá inzulínu. Tato analogá inzulínu udržují hladinu glykémie stabilnější, snižují riziko hypoglykémie a přírůstek hmotnosti, neprostupují placentou. (FAIT, 2014; PETRY, 2014)

Jako další způsob farmakoterapie se využívají perorální antidiabetika. Tyto přípravky by měly být pro těhotnou ženu a plod bezpečné. Doporučovány jsou pouze Glyburid a Metformin. Ostatní perorální antidiabetika jsou nevhodná, protože se mohou transportovat přes placentu a negativně působit na plod. Glyburid působí primárně na pankreas a tím zvyšuje sekreci inzulínu. Používá se u gravidních žen, které nemohou, nebo nechtějí být léčeny inzulínem. (MPONDO, 2015) Glyburid minimálně prochází placentou. Tím umožňuje bezpečnou léčbu pro těhotnou ženu i pro její plod. (KOREN, 2001) Metformin je druhý perorální přípravek používaný jako náhrada za inzulín při léčbě GDM. (MPONDO, 2015) Jeho pozitivem je menší váhový přírůstek a rovněž nevzniká nebezpečí hypoglykémie. Jeho negativem je menší účinnost. Proto až polovina takto léčených žen bere současně ještě inzulín. (ČECHUROVÁ, 2014) Metabolismus působení zůstává nejasný. Ví se, že snižuje hyperglykémii potlačením produkce glukózy v játrech (glukoneogeneze) a zvyšuje citlivost jater na inzulín. Metformin není bezpečný jako Glyburid, protože prochází placentou. Existuje zde riziko pro potomky matky, která byla léčena Metforminem. Účinky by mohly být objeveny mnoho let po narození potomka, a proto mnozí lékaři zůstávají opatrní při jeho indikaci. (PETRY, 2014) Před zahájením terapie Metforminem musí lékař těhotnou ženu seznámit s údaji o léku. Protože léčba Metforminem by se neměla používat během gravidity, je ženám s GDM předepisován inzulín. Pokud těhotná pacientka souhlasí s léčbou Metforminem, musí podepsat lékaři informovaný souhlas. (ČECHUROVÁ, 2014)

## 10 DALŠÍ SLEDOVÁNÍ ŽEN S GDM PŘED PORODEM A PO NĚM

Žena s GDM je během gravidity kontrolována diabetologem. Diabetolog provádí u těchto žen ambulantní kontroly po dvou až čtyřech týdnech, individuálně podle jejich potřeby, hodnot a stability hladin glukózy v krvi, vzniklých komplikací u ženy a podle gestačního stáří. Při jakékoliv kontrole se pacientce změří krevní tlak, zváží se a lékař zhodnotí glykemické profily. (ČECHUROVÁ, 2014)

Žena s GDM by měla porodit ve vypočítaném termínu. (MPONDO, 2015) Pokud je doba porodu oddalována, zvyšuje se riziko možného úmrtí plodu intrauterinně. To může být způsobeno makrosomickým plodem, který má makrosomii orgánů nebo to může vést k intrauterinní hypoxii. (ŠTECHOVÁ, 2014) Pokud to lze, je vhodnější porod přirozenou cestou. (HÁJEK, 2014) Důvodů je mnoho. Vaginální porod je šetrnější než císařský řez. Císařský řez představuje pro rodičku větší operační zátěž s možnostmi vzniku pooperačních komplikací. (ŠTECHOVÁ, 2014) Ženy s GDM berou až do porodu předepsané dávky inzulínu od svého diabetologa. (FAIT, 2014) Při porodu je ženě léčené inzulínem každou hodinu kontrolována hladina glukózy v krvi. (MPONDO, 2015) Během porodu je třeba udržovat hladinu glykémie v rozmezí 5-8 mmol/l. Pokud žena nemá tuto hladinu při porodu, anebo je nalačno více než 3 hodiny, je jí podávána infuze 10 % glukózy s inzulínem. Infuze se ukončí před prvním příjmem potravy. (FAIT, 2014) O průběhu a načasování porodu rozhoduje zkušený porodník. (ŠTECHOVÁ, 2014) Při porodu musí být na porodním sále přítomen neonatolog. (HÁJEK, 2014)

Po porodu by měla žena vysadit farmaka na léčbu GDM, protože po porodu se IR obvykle rychle normalizuje. (MPONDO, 2015; ČECHUROVÁ, 2014) U těchto žen, které užívaly k léčbě GDM léky, se po jednom až třetím dnu od jejich vysazení provádí kontrola glykemických profilů. (ČECHUROVÁ, 2014)

Praktický lékař nebo diabetolog musí aktivně sledovat každou ženu, které byl v minulosti diagnostikován GDM. (ČECHUROVÁ, 2014) Přibližně u 40-60 % postižených žen se v budoucnu rozvine DM 2. typu. Tyto ženy jsou také vystaveny zvýšenému riziku vzniku GDM v budoucích těhotenstvích. (MPONDO, 2015) Těmto ženám se 3-6 měsíců po porodu kontroluje, zda se jim obnovil fyziologický metabolismus glukózy. Kontrola se provádí pomocí oGTT. (FAIT, 2014; ČECHUROVÁ, 2014) Další kontrolní oGTT by měl být prováděn znovu za rok od porodu a pak každé 3 roky. (MPONDO, 2015; ČECHUROVÁ, 2014; HÁJEK, 2014)

# PRAKTICKÁ ČÁST

## FORMULACE PROBLÉMU

V roce 2014 došlo k přijetí nových kritérií pro diagnostiku GDM. Byla zpřísněna kritéria pro fyziologickou hladinu glykémie nalačno, dále byly změněny hodnoty glykémie naměřené po 1. hodině a po 2. hodině zátěže (znázorněno v následující tabulce). Je-li překročena jedna z hodnot uvedených v následující tabulce, gravidní ženě je diagnostikován GDM.

Tabulka 2 Srovnání kritérií u oGTT při diagnostice GDM

	Před přijetím nových kritérií pro GDM v roce 2014	Podle nových kritérií pro GDM v roce 2014
Glykémie nalačno před zátěží	$> 5,5$ mmol/l	$\geq 5,1$ mmol/l
1. h po zátěži	$\geq 8,8$ mmol/l	$\geq 10,0$ mmol/l
2. h po zátěži	$\geq 7,7$ mmol/l	$\geq 8,5$ mmol/l

V České republice se všem těhotným ženám během gravidity stanovuje koncentrace glukózy v krvi. Nejprve se v 1. trimestru stanoví hladina glykémie nalačno. (FAIT, 2014) Pokud gravidní ženě byla stanovena fyziologická hladina glykémie v 1. trimestru, druhý screening na GDM se provádí mezi 24.-28. týdnem těhotenství pomocí oGTT. Pokud má těhotná žena hladinu  $\geq 5,1$  mmol/l, vyšetření se opakuje jiný den. Jestliže je ženě znova stanovena hladina glykémie  $\geq 5,1$  mmol/l, je jí diagnostikován GDM, jestliže je při opakovaném měření hladina glykémie nalačno nižší než 5,1 mmol/l, žena podstupuje oGTT na začátku těhotenství. (ČECHUROVÁ, 2014)

Jsou-li použita tato nová kritéria WHO, přibližně dvakrát většímu počtu pacientek bude diagnostikován GDM ve srovnání se staršími kritérii. (MPONDO, 2015) Tato nová kritéria by měla vést ke snížení komplikací během gravidity. (ŠTECHOVÁ, 2014)

## **CÍL PRÁCE A HYPOTÉZY**

### **CÍL PRÁCE**

Cílem mé bakalářské práce je ověřit, zda došlo ke snížení komplikací u žen s GDM po přijetí nových kritérií v roce 2014.

### **HYPOTÉZY**

- Předpokládám, že kritéria přijatá Českou diabetologickou společností v roce 2014 snížila incidenci komplikací vznikajících při GDM.
- Předpokládám, že gravidním ženám s GDM se od roku 2014 narodí méně makrosomických potomků, protože zpřísněním kritérií diagnostiky GDM jsou nyní tyto těhotné ženy více sledovány.



## **DRUH VÝZKUMU A POPIS SLEDOVANÉHO SOUBORU**

Pro svou práci jsem si vybrala kvantitativní formu výzkumného šetření. Provedla jsem retrospektivní analýzu. Zkoumala jsem informace o šedesáti gravidních ženách. Podklady mi byly poskytnuty Ústavem klinické biochemie a hematologie Fakultní nemocnice Plzeň.

## **VZOREK PROBANDŮ**

Okruh testovaných tvořily 2 stejně velké skupiny po 30 ženách. Všechny těhotné ženy byly ve věku medián 31 let (23-36), data jsou prezentována jako medián (min-max), mezi nimi bylo 5 kuřáček. Těmto ženám se narodilo 34 chlapečků a 26 holčiček.

První skupina byla tvořena gravidními ženami, u nichž oGTT proběhl před rokem 2014. U těchto žen se hladina glykémie pohybovala v takovém rozpětí, že podle starších kritérií těmto ženám nebyl diagnostikován GDM, ale podle nových kritérií by diagnózu GDM získaly. Do druhé skupiny byly zařazeny gravidní ženy, u nichž oGTT proběhl podle nových kritérií přijatých v roce 2014. Tyto gravidní ženy měly podle nových kritérií diagnostikovaný GDM, ale podle starších kritérií by těmto ženám GDM diagnostikován nebyl.

## **METODIKA VÝZKUMU**

### **Metodická část**

V mé bakalářské práci byla zpracována data celkem o šedesáti gravidních ženách. Tabulky a grafy byly vytvořeny z vlastních zdrojů.

Ve své práci jsem se věnovala informacím o těhotných ženách: datum porodu, jejich věk při porodu. Dále jsem se zabývala porodními údaji novorozenců sledované gravidity: porodní hmotností, Apgar skórem, délkou hospitalizace novorozenců a způsobem porodu (ženy buď rodily spontánně, nebo pomocí císařského řezu). Také jsem sledovala biochemické parametry novorozenců: pH pupečnickové krve, koncentraci laktátu a koncentraci bilirubinu. Ve své práci jsem hodnotila statistické rozdíly v parametrech mezi dvěma soubory žen. Ženy do obou skupin byly náhodně vybrány. První skupina byla tvořena gravidními ženami, u nichž oGTT proběhl před rokem 2014. U těchto žen se hladina glykémie pohybovala v takovém rozpětí, že podle starších kritérií by těmto ženám nebyl diagnostikován GDM, ale podle nových kritérií by diagnózu GDM získaly. Do druhé skupiny byly zařazeny gravidní ženy, u nichž oGTT proběhl podle nových kritérií přijatých v roce 2014. Tyto gravidní ženy měly podle nových kritérií diagnostikovaný GDM, ale podle starších kritérií by těmto ženám GDM diagnostikován nebyl.

### **Statistická část**

K základnímu popisu dat byl použit MS Excel 2007 (verze 12.0.6784.5000). Není-li uvedeno jinak, data jsou prezentována jako medián (min-max). Ke statistickému zpracování dat byly užity programy MedCalc software (MedCalc Software, version 16.4.1, MedCalc Software bvba, Ostend, Belgie) a R software (verze 3.1.3, R Development Core Team, R Foundation for Statistical Computing, Vídeň, Rakousko). Ke zhodnocení normality rozložení dat bylo užito Shapirova-Wilkova testu. K porovnání jednotlivých proměnných bylo v případě normálního rozdělení dat užito Studentova nepárového t-testu, v případě nenormálního rozdělení dat pak Wilcoxonova nepárového testu. Jako hladina významnosti byla stanovena hodnota  $\alpha=0,05$ .

## INTERPRETACE VÝSLEDKŮ

Tabulka 3 Přehled hodnocených parametrů

	Do roku 2014 před přijetím nových kritérií pro GDM		Od roku 2014 podle nových kritérií pro GDM		p
	medián	min. -max.	medián	min. -max.	
Věk matky při porodu [rok]	31	23 – 34	31	24 – 36	0,19
Porodní hmotnost novorozence* [g]	3455,00	1490,00 – 4620,00	3475,00	2270,00 – 4370,00	0,97
Apgar skóre*	30	17 – 30	30	23 – 30	0,42
Délka hospitalizace* [dny]	4	3 – 25	4	3 – 18	0,95
Bilirubin* [μmol/l]	28	1 – 275	144	1 – 297	<b>0,04</b>
Laktát při porodu* [mmol/l]	2,1	1,0 – 11,2	2,5	1,0 – 6,2	0,47
pH pupečníkové krve*	7,27	7,04 – 7,41	7,35	7,12 – 7,51	<b>0,006</b>

Legenda k tabulce 3:

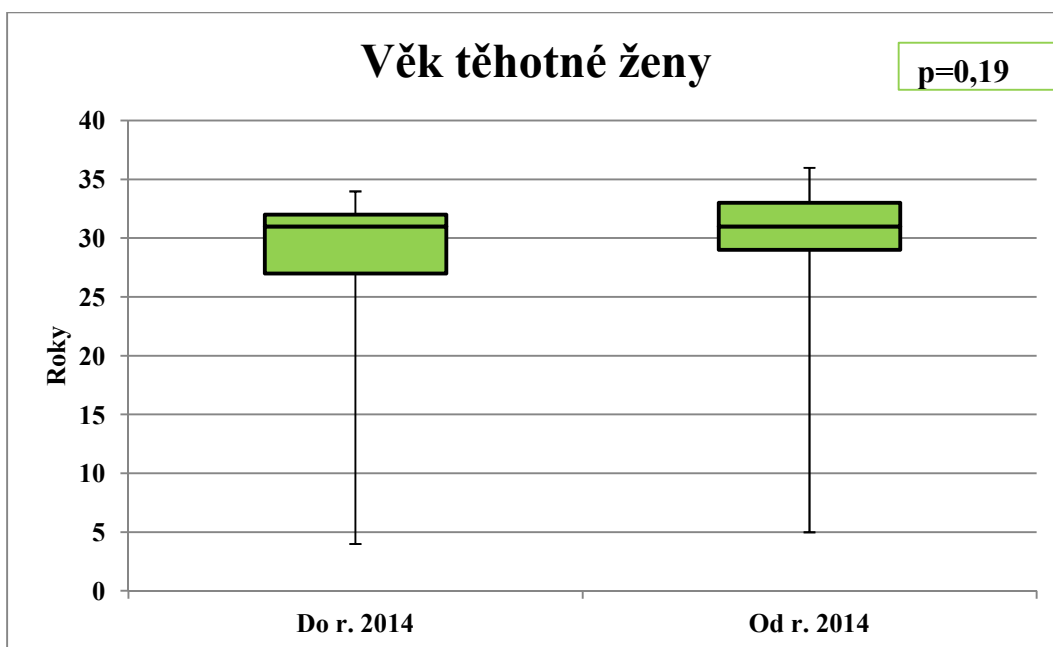
\* .....jedná se o hodnoty novorozence

min. .... minimum

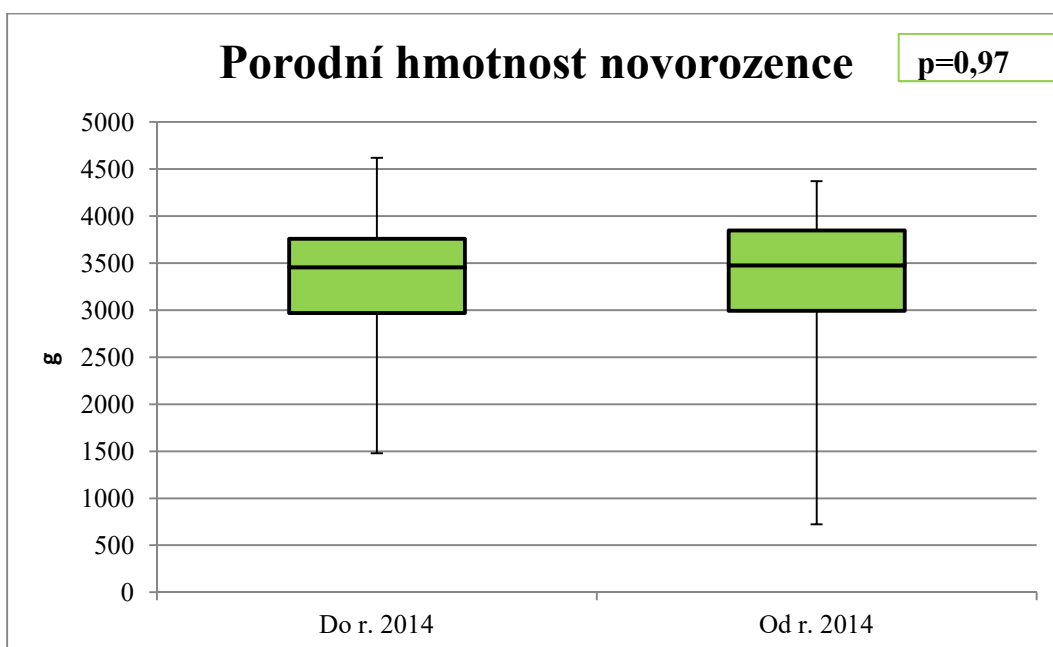
max. .... maximum

Ke statisticky významné změně došlo v případě koncentrace bilirubinu a pH pupečnickové krve, kdy v případě bilirubinu byly hodnoty ve skupině diagnostikované podle starších kritérií nižší než v druhé skupině ( $p=0,04$ ) a u pH pupečnickové krve, kdy hodnoty u skupiny diagnostikované podle novějších kritérií byly nižší než u první skupiny ( $p=0,006$ ). Ke statisticky významné změně nedošlo u koncentrace laktátu ( $p=0,47$ ), u doby hospitalizace ( $p=0,95$ ), u věku matky při porodu ( $p=0,19$ ), u porodní hmotnosti novorozence ( $p=0,97$ ) a u Apgar skóre ( $p=0,42$ ).

Graf 1 Srovnání věku gravidních žen u dvou skupin

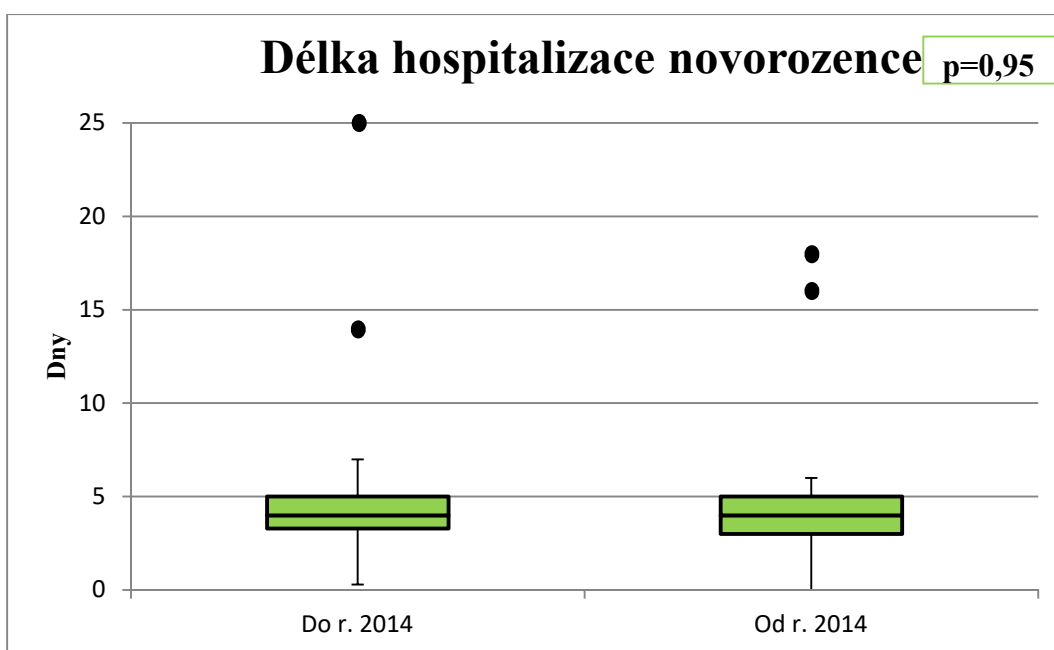


Graf 2 Sledování porodní hmotnosti novorozence u dvou skupin

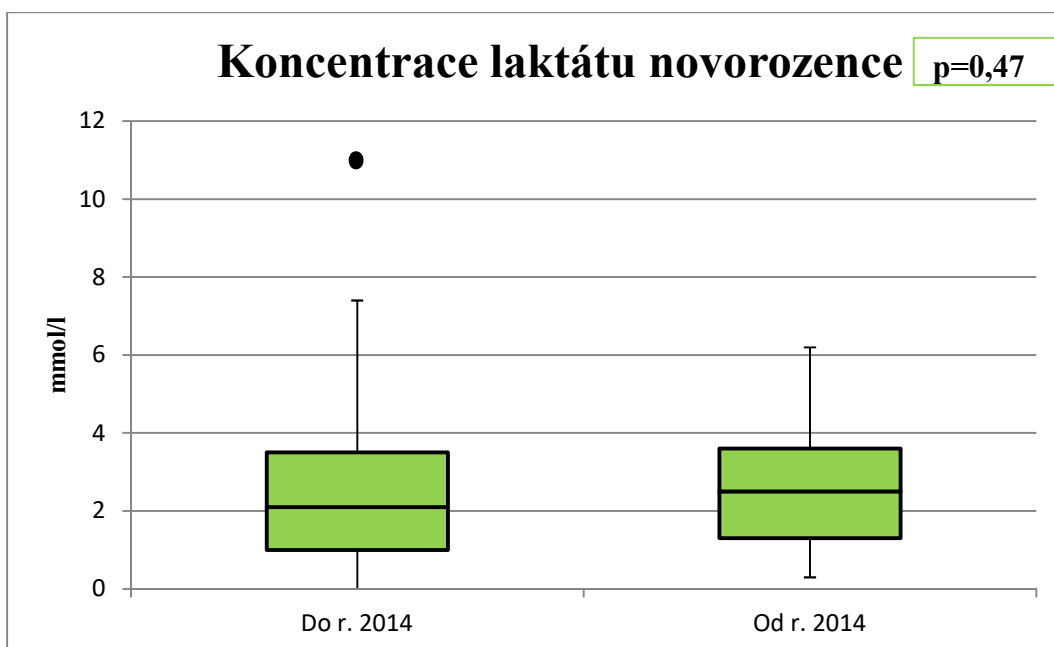


U souboru žen hodnoceného podle kritérií platných do roku 2014 byl věk žen 31 (23-34) let. U souboru žen hodnoceného podle nových kritérií byl věk žen 31 (24-36) let. U souboru žen hodnoceného podle kritérií platných do roku 2014 byla porodní hmotnost novorozence 3455 (1490-4620) g. U souboru žen hodnoceného podle kritérií platných po roce 2014 byla porodní váha novorozence 3475 (2270-4370) g.

Graf 3 Srovnání délky hospitalizace novorozence u dvou skupin

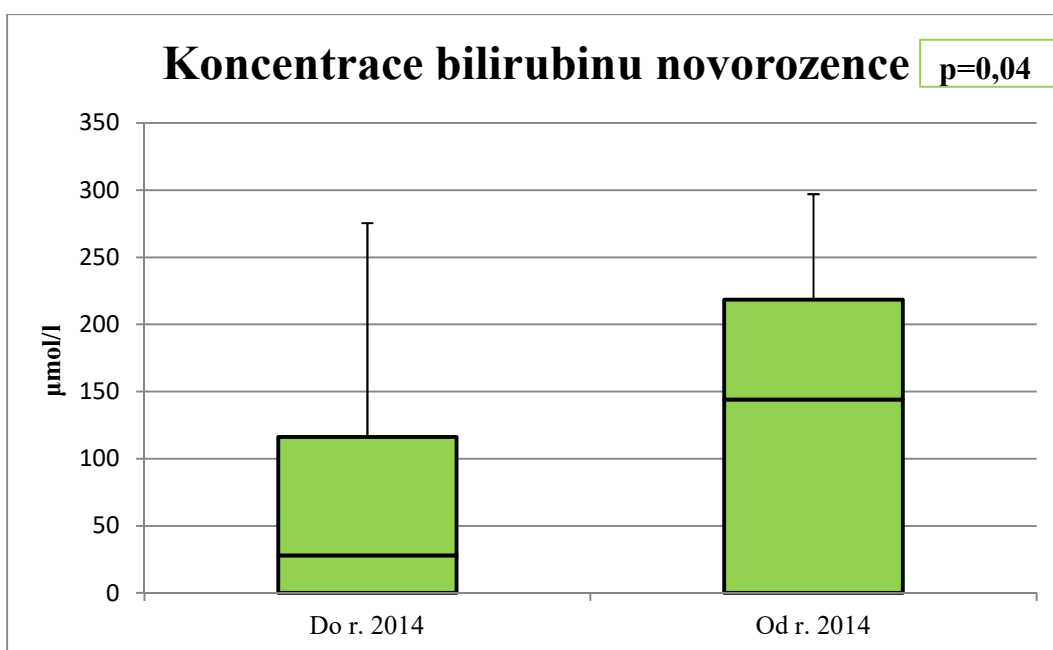


Graf 4 Srovnání koncentrace laktátu novorozence u dvou skupin

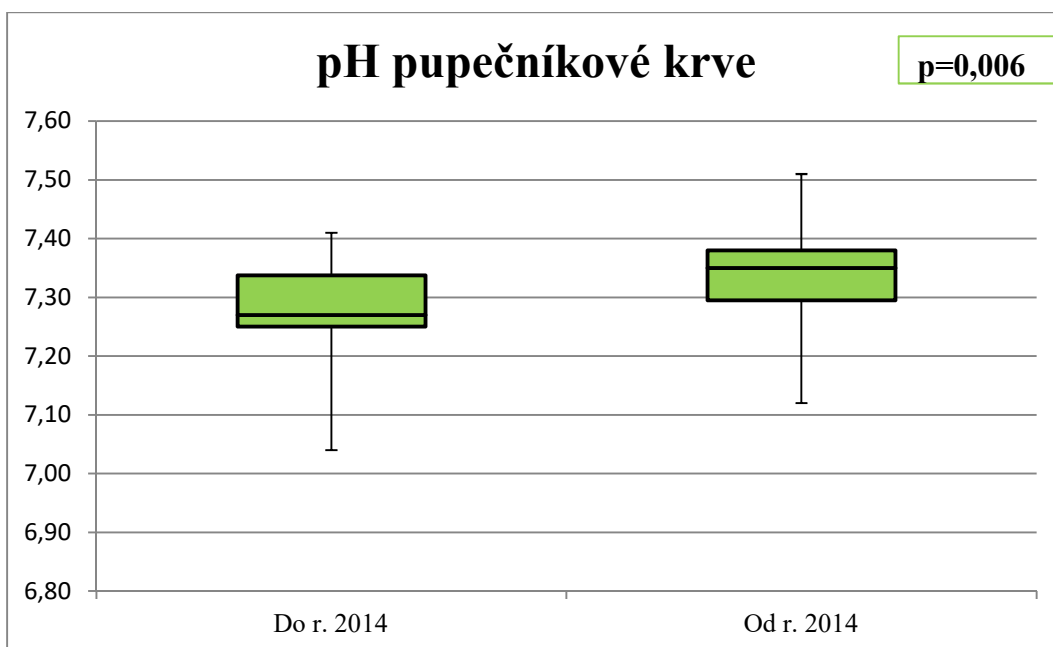


U souboru žen hodnoceného podle kritérií platných do roku 2014 byla koncentrace laktátu novorozence 2,1 (1,0-11,2) mmol/l. U skupiny žen hodnocené podle nových kritérií byla koncentrace laktátu novorozence 2,5 (1,0-6,2) mmol/l. U souboru žen hodnoceného podle kritérií platných do roku 2014 byla délka hospitalizace 4 (3-25) dnů. U skupiny žen hodnocené podle nových kritérií byla délka hospitalizace 4 (3-18) dnů.

Graf 5 Srovnání koncentrací bilirubinu novorozence u dvou skupin

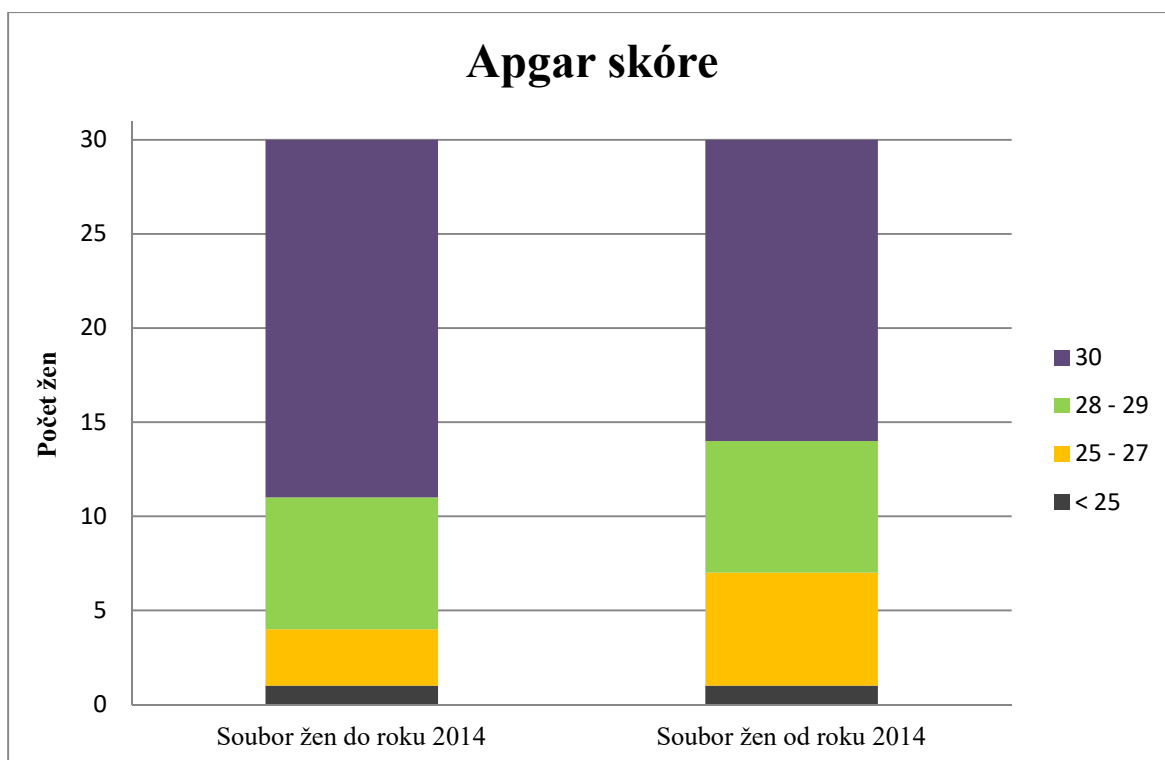


Graf 6 Srovnání pH pupečnickové krve u dvou skupin



U souboru žen hodnoceného podle kritérií platných do roku 2014 byla koncentrace bilirubinu novorozence 28 (1-275)  $\mu\text{mol/l}$ . U skupiny žen hodnocené podle nových kritérií byla koncentrace bilirubinu novorozence 144 (1-297)  $\mu\text{mol/l}$ . U souboru žen hodnoceného podle kritérií platných do roku 2014 bylo pH pupečnickové krve 7,27 (7,04-7,41). U souboru žen hodnoceného podle nových kritérií bylo pH pupečnickové krve 7,35 (7,12-7,51).

Graf 7 Apgar skóre



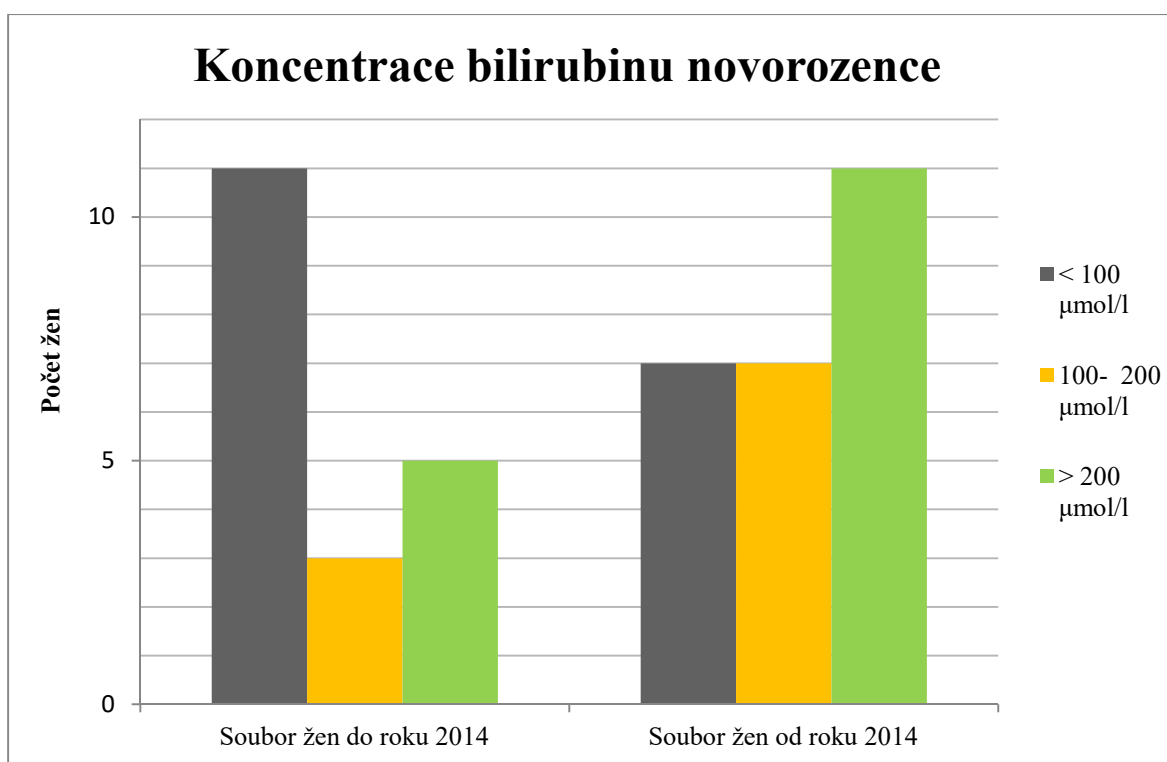
Tabulka 4 Apgar skóre

Apgar skóre	Do roku 2014 před přijetím nových kritérií pro GDM	Od roku 2014 podle nových kritérií pro GDM
< 25	1	1
25 – 27	3	6
28 – 29	7	7
30	19	16

Ke statisticky významné změně u Apgar skóre nedošlo. Ve zkoumaném souboru žen hodnoceného podle kritérií platných do roku 2014 bylo Apgar skóre u 1 novorozence menší než 25, u 3 novorozenců byl zdravotní stav po narození v rozmezí Apgar skóre 25-27, u 7 novorozenců v rozmezí 28-29 a u 19 novorozenců mělo Apgar skóre hodnotu 30. U souboru žen hodnoceného podle kritérií platných od roku 2014 bylo Apgar skóre u jednoho novorozence menší než 25, u 6 novorozenců bylo Apgar skóre v rozmezí 25-27, u 7 novorozenců v rozmezí 28-29 a u 16 novorozenců mělo Apgar skóre hodnotu 30.



Graf 8 Koncentrace bilirubinu novorozence



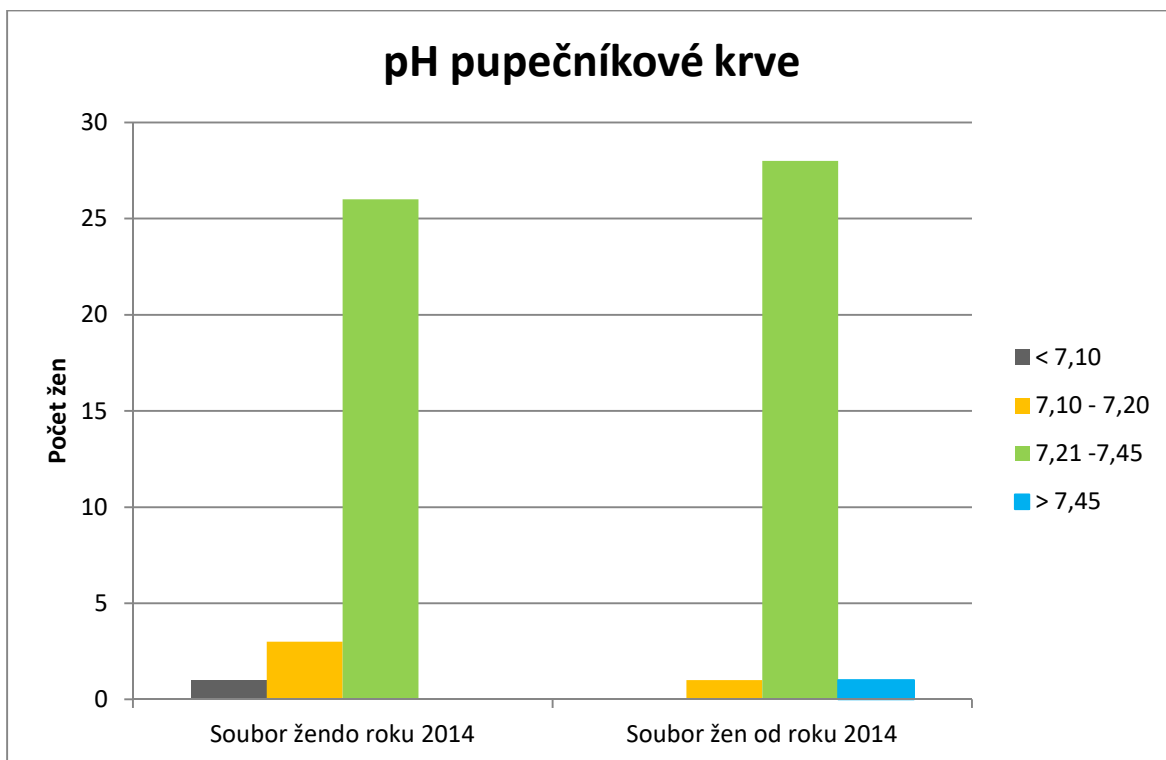
Tabulka 5 Koncentrace bilirubinu

Koncentrace bilirubinu [μmol/l]	Do roku 2014 před přijetím nových kritérií pro GDM	Od roku 2014 podle nových kritérií pro GDM
< 100	11	7
≤ 200	3	7
> 200	5	11

U koncentrace bilirubinu došlo ke statisticky významné změně. Hodnoty bilirubinu byly ve skupině diagnostikované podle starších kritérií nižší než v druhé skupině testovaných ( $p=0,04$ ). 11 novorozenců matek ze souboru žen hodnoceného podle kritérií platných do roku 2014 mělo koncentrace bilirubinu nižší než 100 μmol/l, 3 novorozenci měli koncentraci bilirubinu 200 μmol/l nebo vyšší a 5 novorozenců mělo hladinu bilirubinu vyšší než 200 μmol/l. U novorozenců žen ze souboru hodnoceného podle nových kritérií bylo zjištěno, že 11 novorozenců mělo hladinu bilirubinu nad 200 μmol/l, 7 novorozenců

mělo koncentraci bilirubinu 200  $\mu\text{mol/l}$  nebo vyšší a u sedmi novorozenců byla stanovena koncentrace bilirubinu nižší než 100  $\mu\text{mol/l}$ .

Graf 9 pH pupečnickové krve novorozence



Tabulka 6 pH pupečnickové krve

<b>pH pupečnickové krve</b>	<b>Do roku 2014</b> před přijetím nových kritérií pro GDM	<b>Od roku 2014</b> podle nových kritérií pro GDM
< 7,10	1	0
7,10-7,20	3	1
7,21-7,45	26	28
> 7,45	0	1

U pH pupečnickové krve došlo ke statisticky významné změně. Hodnoty pH pupečnickové krve u skupiny diagnostikované podle novějších kritérií byly nižší než u skupiny diagnostikované podle starších kritérií ( $p=0,006$ ). Ve skupině žen hodnocené podle kritérií platných do roku 2014 měl jeden novorozenec hodnoty pH pupečnickové krve nižší než 7,10, 3 novorozenci měli pH pupečnickové krve v rozmezí 7,10-7,20

a 26 novorozenců mělo hodnotu pH pupečnickové krve v rozmezí 7,21-7,45. Ze souboru žen hodnoceném podle kritérií platných od roku 2014 měl jeden novorozenec pH pupečnickové krve v rozmezí 7,10-7,20, 28 novorozenců mělo pH v rozmezí 7,21-7,45 a jeden novorozenec měl hodnotu pH pupečnickové krve vyšší než 7,45.

## DISKUZE

V praktické části této práce byla provedena retrospektivní kvantitativní analýza dat získaných Ústavem klinické biochemie a hematologie Fakultní nemocnice Plzeň. Pro účely výzkumu bylo náhodně vybráno 60 gravidních žen rozdělených do dvou skupin podle toho, zda u nich byl oGTT hodnocen podle kritérií platných do roku 2014 nebo podle nových kritérií platných od roku 2014. U těhotných žen byla statisticky zhodnocena data o jejich věku při porodu, údaje o jejich potomcích jako je pohlaví, porodní hmotnost, Apgar skóre, délka hospitalizace novorozence, pH pupečnickové krve, koncentrace laktátu a koncentrace bilirubinu novorozence.

Žen s diagnózou gestačního diabetu přibývá a s tím i četnost výskytu nežádoucích komplikací, jako je makrosomie plodu, hyperbilirubinémie, dystrofie ramének a další. (MPONDO, 2015) V České republice se všem těhotným ženám během gravidity stanovuje koncentrace glukózy v krvi. Nejprve se v 1. trimestru stanoví hladina glykémie nalačno. (FAIT, 2014) Pokud je gravidní ženě stanovena fyziologická hladina glykémie v 1. trimestru, druhý screening na GDM se provádí mezi 24. -28. týdnem těhotenství pomocí oGTT. Pokud má těhotná žena hladinu  $\geq 5,1$  mmol/l, vyšetření se opakuje jiný den. Jestliže je ženě znova stanovena hladina glykémie vyšší nebo rovna 5,1 mmol/l, je jí diagnostikován GDM, jestliže je při opakovaném měření hodnota glykémie nalačno  $\geq 5,1$  mmol/l, žena podstupuje oGTT na začátku gravidity. (ČECHUROVÁ, 2014) Přijetím nových kritérií se zvýšil počet žen s diagnózou GDM o polovinu vůči kritériím platných do roku 2014. (MPONDO, 2015) Cílem mé práce bylo zjistit, zda kritéria přijatá Českou diabetologickou společností v roce 2014 snížila incidenci komplikací vznikajících při GDM.

Hlavní komplikací, která znesnadňuje porod, je makrosomie plodu. Tato komplikace může postihnout 15-45 % novorozenců žen s GDM. (KC, 2015) Provedeným porovnáním dvou skupin žen před a po zavedení nových kritérií hodnocení měl být potvrzen či vyvrácen předpoklad, že díky zavedení nových kritérií došlo ke snížení výskytu makrosomie plodu. Tento předpoklad se však nepotvrdil. Matkám ze souboru hodnoceného podle kritérií platných do roku 2014 se narodilo 5 makrosomických novorozenců a ženám ze souboru hodnoceného podle kritérií platných od roku 2014 se narodilo 6 makrosomických novorozenců. Důvodem způsobujícím makrosomii plodu však nemusí být pouze diabetes během těhotenství, ale patří mezi ně i další rizikové faktory,

jako doba porodu oddálená nad 41. týden, věk rodičky nad 35 let, plod mužského pohlaví, žena bílé rasy, váhový přírůstek během těhotenství přes 15 kg a obezita, která s makrosomií úzce souvisí. (UTRACKÁ, 2016) Málokdy je makrosomie plodu způsobena pouze jedním rizikovým faktorem, zpravidla se jedná o seskupení více faktorů. (UTRACKÁ, 2016)

Dalším významným rizikovým faktorem pro vznik GDM je věk matky. Porovnáním dvou sledovaných skupin žen mělo být zjištěno, zda v období po zavedení nových kritérií došlo ke změně věku žen s diagnózou GDM. Výsledky mého výzkumu nepotvrdily žádnou statisticky významnou změnu, věk žen ze skupiny hodnocených podle kritérií platných do roku 2014 byl 31 let (23-34), a stejně tak i u souboru žen hodnoceného podle nových kritérií byl věk žen 31 let (24-36).

Hyperbilirubinémie se vyskytuje až u 38 % potomků narozených ženám, jejichž těhotenství komplikuje GDM. Příčiny u novorozenců matek s GDM jsou rozmanité: nezralost, narušená jaterní konjugace bilirubinu, zvýšený enterohepatální oběh a polycytémie. Tyto faktory přispívají ke zvýšené koncentraci bilirubinu v krvi novorozence. (PETRY, 2014) Hodnoty koncentrace bilirubinu novorozenců zjištěné podle kritérií platných do roku 2014 vykazují statisticky hraničně významnou odlišnost ( $p=0,04$ ) oproti hodnotám zjištěným podle kritérií platných od roku 2014. Jak je uvedeno výše, hyperbilirubinémie novorozence může vzniknout na podkladě více faktorů, což pravděpodobně může vysvětlit statisticky hraniční rozdílnost mezi sledovanými soubory.

Analýza pH pupečnickové krve patří mezi první stanovení, která se u novorozence po porodu provádí. Slouží ke zjištění acidobazických poměrů novorozence. Pro novorozence jsou nebezpečné hodnoty pod 7,10, které mohou značit nedostatečné zásobení plodu kyslíkem, což může způsobit hypoxii plodu. (HÁJEK, 2014) Pod 7,10 měl pH pouze jeden novorozenec ze souboru žen hodnoceného podle kritérií platných do roku 2014. Ve skupině žen hodnocených podle nových kritérií se takto nízká hodnota nevyskytla ani u jednoho novorozence. Všechny 30 novorozenců z této skupiny mělo hodnotu pH pupečnickové krve vyšší než 7,10. Celkově byly hodnoty pH pupečnickové krve u skupiny žen hodnocených podle starších kritérií vyšší oproti hodnotám zjištěným u souboru žen hodnocených podle kritérií platných od roku 2014. Rozdíl v naměřených hodnotách představuje statisticky významnou odchylku ( $p=0,006$ ). Vhodné by bylo provést další studii, v lepším případě založenou na více pozorováních, zda by se výsledky zjištěné

v mojí práci potvrdily, či nikoli. Současně by bylo vhodné provést analýzu jednotlivých příčin sníženého pH.

Posledním biochemickým parametrem, který jsem sledovala, byla koncentrace laktátu. Hladina laktátu se u novorozenců stanovuje z pupečnickové krve a ukazuje na případnou hypoxii plodu. (HÁJEK, 2014). Rozdíl mezi hodnotami koncentrace laktátu zjištěnými podle starých a nových kritérií nepředstavuje statisticky významnou odchylku ( $p=0,47$ ).

Délka hospitalizace po porodu se v České republice pohybuje průměrně mezi 3-5 dny. (ROZTOČIL, 2017) Moje studie ukazuje, že ke statisticky významné změně u tohoto parametru nedošlo ( $p=0,95$ ). Hodnoty Apgar skóre slouží ke zhodnocení základních životních funkcí novorozence. U hodnot Apgar skóre ke statisticky významné změně nedošlo ( $p=0,42$ ).

Výsledky mé bakalářské práce byly poněkud překvapující. Nečekala jsem, že pouze u dvou biochemických parametrů (koncentrace bilirubinu a pH pupečnickové krve) bude zjištěna statisticky významná změna, navíc v jednom případě se bude jednat o změnu v neprospěch souboru žen hodnocených podle nových kritérií, byť s hraniční významností. Tyto výsledky mohly být způsobeny například relativně malým souborem zkoumaných žen, neznalostí detailní anamnézy, či dalšími faktory. (MPONDO, 2015) Ženy s diagnózou GDM mohou mít v průběhu gravidity i další onemocnění, která mohla zapříčinit odchylky ve sledovaných parametrech, což však nebylo v rámci možností mojí práce možné sledovat.

## ZÁVĚR

V bakalářské práci jsem se zabývala komplikacemi u žen s GDM. Předpokládala jsem, že kritéria přijatá Českou diabetologickou společností v roce 2014 snížila incidenci komplikací vznikajících při GDM. Ke statisticky významné změně ve prospěch nových kritérií došlo pouze v případě pH pupečnickové krve novorozence ( $p=0,006$ ). V případě bilirubinu byla zaznamenána pouze hraniční statistická významnost v neprospěch nových kritérií ( $p=0,04$ ). V případě ostatních parametrů nebyly zaznamenány statisticky významné změny.

Ze studie vyplývá, že přijetí nových kritérií diagnostiky gestačního diabetu by nemuselo vést ke snížení některých komplikací u žen s GDM.

Hypotéza, že se gravidním ženám s GDM po roce 2014 narodí méně makrosomických potomků díky přísnějším kritériím se však nepotvrdila. Domnívám se, že moje práce by měla být následována rozsáhlejší studií zaměřenou též na detailnější rozbor anamnézy a dalších rizikových faktorů jednotlivých gravidních žen.

## SEZNAM LITERATURY A INTERNETOVÝCH ZDROJŮ

AHMAD, S. I. (2012). *Diabetes an old disease, a new insight*. New York: Springer Science+Business Media. ISBN 978-1-4614-5441-0.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. (2015). Classification and diagnosis of diabetes. Sec. 2. *In Standards of Medical Care in Diabetes-2015* [online] Diabetes Care 201538 (Suppl. 1);S8-S16, [cit. 2017-10-29]. Dostupné z:

<http://www.bvs.hn/Honduras/UICFCM/Diabetes/Diabetes.Care-1.pdf>

BAO, W., et al. (2016). Parental smoking during pregnancy and the risk of gestational diabetes in the daughter. *International Journal of Epidemiology*. [online], 45(1), 160–169, [cit. 2017-10-10]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4881834/>

BASU, R., et al. (2014). Exercise, Hypoglycemia, and Type 1 Diabetes. *Diabetes Technology & Therapeutics* [online], 16.6, 331–337, [cit. 2017-10-10]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4029043/>

BECKMANN, Ch. R. B. (2010) *Obstetrics and gynecology. 6th ed.* Lippincott Williams & Wilkins. ISBN 978-0-7817-8807-6.

BILOUS, R. (2010). *Handbook of Diabetes, 4 th Edition*. Wiley-Blackwell. ISBN 978-1-4051-8409-0.

COLLIER, A., et al. (2017). Reported prevalence of gestational diabetes in Scotland: The relationship with obesity, age, socioeconomic status, smoking and macrosomia, and how many are we missing? *Journal of Diabetes Investigation* [online], 8(2), 161–167, [cit. 2017-10-10]. Dostupné z: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jdi.12552/abstract>

ČECHUROVÁ, D., ANDĚLOVÁ, K. (2014) Doporučený postup péče o diabetes mellitus v těhotenství 2014, *Česká diabetologická společnost* [online], [cit. 2018-11-10]. Dostupné z: [http://www.diab.cz/dokumenty/DP\\_DM\\_tehotenstvi\\_CDS\\_2014.pdf](http://www.diab.cz/dokumenty/DP_DM_tehotenstvi_CDS_2014.pdf)

DAHLKE, R. (2014) *Strava pro klid v duši*. Brno: CPress. ISBN 978-80-264-0502-3.

DAVIS, J. N. et al. (2017). Dietary Variables Associated with Substantial Postpartum Weight Retention at 1-Year among Women with GDM Pregnancy. *BMC obesity* [online], 4: 31, [cit. 2017-05-04]. Dostupné z:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5541731/>



DIABETICKÁ ASOCIACE ČESKÉ REPUBLIKY. (2014) Další typy diabetu. *Diabetická Asociace České Republiky* [online]. Diabetická asociace ČR 2014, [cit. 2017-10-10].

Dostupné z: <http://www.diabetickaasociace.cz/co-je-diabetes/dalsi-typy-diabetu/>

EADES, C., E, et al. (2015). Progression from gestational diabetes to type 2 diabetes in one region of Scotland: an observational follow-up study. *BMC Pregnancy and Childbirth* [online]. 15(1), -, [cit. 2017-09-08]. Dostupné z:

<http://bmcpregnancychildbirth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12884-015-0457-8>

EMBABY, H., et al. (2016). Insulin Sensitivity and Plasma Glucose Response to Aerobic Exercise in Pregnant Women at Risk for Gestational Diabetes Mellitus. *Ethiopian Journal of Health Sciences*. [online], 26(5), 409-414, [cit. 2017-07-04]. Dostupné z:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5389055/>

FAIT, T., a kol. (2014). *Moderní farmakoterapie v gynekologii a porodnictví*. Praha: Maxdorf, Jessenius. ISBN 978-80-7345-403-6.

FRIEDECKÝ, B., a kol. (2015) *Diabetes mellitus - laboratorní diagnostika a sledování stavu pacientů* [online], [cit. 2017-10-10]. Dostupné z:

[http://www.cskb.cz/res/file/doporuceni/DM/DM\\_dop\\_201601.pdf](http://www.cskb.cz/res/file/doporuceni/DM/DM_dop_201601.pdf)

GUNDERSON, E., P., et al. (2015). The study of women, infant feeding and type 2 diabetes after GDM pregnancy and growth of their offspring (SWIFT Offspring study): prospective design, methodology and baseline characteristics. *BMC Pregnancy and Childbirth* [online]. 15(1), -, [cit. 2017-09-08]. Dostupné z:

<http://bmcpregnancychildbirth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12884-015-0587-z>

HÁJEK, Z., a kol. (2004). *Rizikové a patologické těhotenství*. Praha: Grada. ISBN 80-2470-418-8.

HÁJEK, Z., a kol. (2014). *Porodnictví. 3., zcela přepracované a doplněné vydání*. Praha: Grada. ISBN 978-80-247-4529-9.

HEDDERSON, M., et al. (2012). Racial/Ethnic Disparities in the Prevalence of Gestational Diabetes Mellitus by BMI. *Diabetes Care* [online], 35(7), 1492–1498, [cit. 2017-07-11].

Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3379591/>

HELSETH, R., et al. (2014). Gestational diabetes mellitus among Nordic Caucasian women: Prevalence and risk factors according to WHO and simplified IADPSG criteria. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation* [online], 74(7), 620-628, [cit. 2017-07-11]. Dostupné z: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/00365513.2014.928942?scroll=top&needAccess=true>

HOD, M. (2016). *Textbook of Diabetes and Pregnancy, Third Edition*. CRC Press. ISBN 978-14-822-1362-1.

HOUSHMAND, A., et al. (2013). Evolution of diagnostic criteria for gestational diabetes mellitus. *Acta Obstet Gynecol Scand* [online], 92:739–745, [cit. 2017-10-11]. Dostupné z: <http://onlinelibrary.wiley.com/wol1/doi/10.1111/aogs.12152/full>

JABOR, A., a kol. (2008). *Vnitřní prostředí*. Praha: Grada. ISBN 978-80-247-1221-5.

KAMPMANN, U., et al. (2015). Gestational diabetes: A clinical update. *World Journal of Diabetes* [online], 6(8), 1065–1072, [cit. 2018-10-08]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4515446/>

KC K., et al. (2015). Gestational Diabetes Mellitus and Macrosomia: A Literature Review. *Annals of Nutrition and Metabolism*. [online], 66(2), 14-20, [cit. 2017-08-08]. Dostupné z: <https://www.karger.com/Article/FullText/371628#>

KENNA, L. A., et al. (2016).  $\beta$ -Cell death is decreased in women with gestational diabetes mellitus. *Diabetology & Metabolic Syndrome* [online], 8(1), 60. [cit. 2017-07-31]. Dostupné z <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4997764/>

KIM, C., et al. (2007). Recurrence of Gestational Diabetes Mellitus: A systematic review. *Diabetes Care* [online], 30(5), 1314-1319, [cit. 2017-09-06]. Dostupné z: <http://care.diabetesjournals.org/cgi/doi/10.2337/dc06-2517>

KIM, C., FERRARA, A. (2010) *Gestational Diabetes During and After Pregnancy*. Springer, 2010. ISBN 978-1-84882-120-0.

KOREN, G. (2001). Glyburide and fetal safety; transplacental pharmacokinetic considerations. *Reproductive Toxicology* [online], 15(3), 227-229, [cit. 2017-09-25].

Dostupné z:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0890623801001228?via%3Dihub>

KUDLOVÁ, P. (2015). *Ošetrovatelská péče v diabetologii*. Grada. ISBN 978-80-2479-858-5.

KVAPIL., M. ([b.r.]) Dělení diabetu. *Svaz diabetiků České republiky* [online], [cit. 2017-10-10]. Dostupné z:

[http://diaplzen.cz/\\_diabetes/Obecne\\_o\\_diabetu/3.%20Deleni%20diabetu.pdf](http://diaplzen.cz/_diabetes/Obecne_o_diabetu/3.%20Deleni%20diabetu.pdf)

LANGER, O. (2015). *The diabetes in pregnancy dilemma: leading change with proven solutions*. Second edition. Shelton, Connecticut: People's Medical Publishing House-USA. ISBN 978-1-60795-182-7.

LE, T. N., et al. (2013). Prolactin Receptor Gene Polymorphisms Are Associated with Gestational Diabetes. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers* [online], 17(7), 567–571, [cit. 2017-07-09]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC37004340/>

LEIFER, G. (2004) *Úvod do porodnického a pediatrického ošetrovatelství*. Vyd. 1. české. Praha: Grada. ISBN 978-80-247-0668-9.

LOS, E., WILT, A. S. (2017). Diabetes Mellitus, Type 1, Pediatric. *StatPearls Publishing*. [online], [cit. 2017-09-11]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441918/>

MAKGOBA, M., et al. (2012). An analysis of the interrelationship between maternal age, body mass index and racial origin in the development of gestational diabetes mellitus. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* [online], 119: 276–282, [cit. 2017-08-09]. Dostupné z: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1471-0528.2011.03156.x/abstract;jsessionid=C159AAE37C364E77341C8182948F2CF4.f01t03>

MCCANCE, R. D., et al. (2010). *A Practical Manual of Diabetes in Pregnancy*. Wiley-Blackwell. ISBN 978-1-4051-7904-1.

MICHEL, M., et al. (2016). Leptin signaling regulates glucose homeostasis, but not adipostasis, in the zebrafish. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* [online], 113(11), 3084–3089, [cit. 2017-08-09]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4801292/>

MPONDO, Bonaventura C. T., ERNEST A., DEE. H. E. (2015). Gestational diabetes mellitus: challenges in diagnosis and management. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders* [online], 14(1), -, [cit. 2017-08-09]. Dostupné z: <https://jdmtonline.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40200-015-0169-7>

NGALA, RA., et al. (2017). Placental peptides metabolism and maternal factors as predictors of risk of gestational diabetes in pregnant women. A case-control study. *PLoS ONE* [online], 12(7), e0181613, [cit. 2017-08-09]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5521813/>

PETRY, J. C. (2014). *Gestational Diabetes: Origins, Complications, and Treatment*. CRC Press. ISBN 978-1-4398-7997-9.

RAYANAGOUDAR, G., et al. (2016). Quantification of the type 2 diabetes risk in women with gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis of 95,750 women. *Diabetologia* [online], 59, 1403–1411, [cit. 2017-11-01]. Dostupné z: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00125-016-3927-2>

ROZTOČIL, A., a kol. (2017) *Moderní porodnictví: 2., přepracované a doplněné vydání*. Grada. ISBN 978-80-271-9757-6.

RYBKA, J. (2007) *Diabetes mellitus - Komplikace a přidružená onemocnění: Diagnostické a léčebné postupy*. Praha: Grada. ISBN 978-80-2476-734-5.

SIFAKIS, S., et al. (2011). Maternal serum human placental growth hormone (HPGL) at 11 to 13 weeks of gestation in preeclampsia. *Hypertension in Pregnancy*. [online], 30(1) 74-82, [cit. 2017-05-04]. Dostupné z: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/10641955.2010.486461?journalCode=ihp20>

SONAGRA, A. D., et al. (2014). Normal Pregnancy- A State of Insulin Resistance. *Journal of Clinical and Diagnostic Research: JCDR*, [online], 8(11), CC01–CC03, [cit. 2017-04-22]. Dostupné z: <http://doi.org/10.7860/JCDR/2014/10068.5081>

SORBYE, L. M., et al. (2017). Gestational diabetes mellitus and interpregnancy weight change: A population-based cohort study. *PLoS Medicine* [online], 14(8), [cit. 2017-09 01]. Dostupné z: <http://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1002367>

SVAČINA, Š. (2008) *Klinická dietologie*. Praha: Grada, 2008. ISBN 978-80-247-2256-6.

SZABLEWSKI, L. (2011). Glucose Homeostasis – Mechanism and Defects, Diabetes - Damages and Treatments [online]. *Everlon Cid Rigobelo*. ISBN 978-953-307-652-2. [cit. 2017-08-22]. Dostupné z: <https://www.intechopen.com/books/diabetes-damages-and-treatments/glucose-homeostasis-mechanism-and-defects>

ŠTECHOVÁ, K., a kol. (2014) *Dítě diabetické matky - Komplexní pohled na diabetes a těhotenství*. GEUM, 2014. ISBN 978-80-87969-9.

TANG, J. W., et al. (2015). Perspectives on Prevention of Type 2 Diabetes After Gestational Diabetes: A Qualitative Study of Hispanic, African-American and White Women. *Maternal and Child Health Journal* [online]. 19(7), 1526-1534, [cit. 2017-09-06]. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s10995-014-1657-y>

TIEU, J., et al. (2014). Screening and subsequent management for gestational diabetes for improving maternal and infant health. *Cochrane Database of Systematic Review*. [online]. [cit. 2017-04-22]. Dostupné z: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD007222.pub3/pdf>

UTRACKA, E. (2016) Makrosomie plodu, *zdravi.euro.cz - Zdravotnictví a medicína* [online], [cit. 2018-11-10]. Dostupné z: <https://zdravi.euro.cz/clanek/postgradualni-medicina/makrosomie-plodu-483641>

VACEK, Z. (2006). *EMBRYOLOGIE: Učebnice pro studenty lékařství a oborů všeobecná sestra a porodní asistentka*. Praha: Grada. ISBN 978-80-2476-999-8.

VALLEAU, J. C., SULLIVAN, E. L. (2014). The Impact of Leptin on Perinatal Development and Psychopathology. *Journal of Chemical Neuroanatomy* [online], 0, 221–232, [cit. 2017-04-09]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4241386/>

WENDLAND, E. M, et al. (2012). Gestational diabetes and pregnancy outcomes - a systematic review of the World Health Organization (WHO) and the International Association of Diabetes in Pregnancy Study Groups (IADPSG) diagnostic criteria. *BMC Pregnancy and Childbirth* [online], 12(1), -, [cit. 2017-10-04]. Dostupné z: <http://bmcpregnancychildbirth.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2393-12-23>

WHITE, S. L., et al. (2017). Metabolic profiling of gestational diabetes in obese women during pregnancy. *Diabetologia* [online], 60(10), 1903-1912, [cit. 2017-09-01]. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s00125-017-4380-6>

WHO. (2013). Diagnostic Criteria and Classification of Hyperglycaemia First Detected in Pregnancy. *World Health Organization 2013*[online], [cit. 2018-11-10]. Dostupné z: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85975/1/WHO\\_NMH\\_MND\\_13.2\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85975/1/WHO_NMH_MND_13.2_eng.pdf)

WHO. (2016) Assessment for nutrition-related disorders in women during pregnancy. 301 *Moved Permanently* [online], [cit. 2017-11-10]. Dostupné z: <http://www.who.int/elena/titles/assessment-methods-pregnancy/en/>

XIANG, A. H., et al. (2015) Racial and ethnic disparities in extremes of fetal growth after gestational diabetes mellitus. *Diabetologia* [online], 58(2), 272-281, [cit. 2017-09-06]. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s00125-014-3420-8>

YUEN, L., WONG, V. W. (2015). Gestational diabetes mellitus: Challenges for different ethnic groups. *World Journal of Diabetes* [online], 6(8), 1024–1032, [cit. 2017-10-10]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4515442/>

## SEZNAM ZKRATEK

BMI.....	body mass index
b.r.....	bez roku
DM.....	diabetes mellitus
GDM .....	gestační diabetes mellitus
GI.....	glykemický index
hPGH.....	lidský placentární růstový hormon
hPL.....	lidský placentární laktogen
IR.....	inzulínová rezistence
např.....	například
NDDG.....	US National Diabetes Data Group
oGTT.....	orální glukózový toleranční test
r.....	rok
WHO.....	Světová zdravotnická organizace
TNF $\alpha$ .....	tumor nekrotizující faktor

## **SEZNAM OBRÁZKŮ**

Obrázek 1 Dvoustupňový screening GDM.....	31
---	----



## SEZNAM GRAFŮ

Graf 1 Srovnání věku gravidních žen u dvou skupin.....	45
Graf 2 Sledování porodní hmotnosti novorozence u dvou skupin.....	45
Graf 3 Srovnání délky hospitalizace novorozence u dvou skupin.....	46
Graf 4 Srovnání koncentrace laktátu novorozence u dvou skupin.....	46
Graf 5 Srovnání koncentrací bilirubinu novorozence u dvou skupin.....	47
Graf 6 Srovnání pH pupečnickové krve u dvou skupin.....	47
Graf 7 Apgar skóre.....	48
Graf 8 Koncentrace bilirubinu novorozence.....	49
Graf 9 pH pupečnickové krve novorozence.....	50

## **SEZNAM TABULEK**

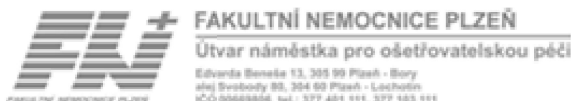
Tabulka 1 Rizikové faktory pro vznik GDM podle rizikovosti.....	22
Tabulka 2 Srovnání kritérií u oGTT při diagnostice GDM.....	39
Tabulka 3 Přehled hodnocených parametrů.....	43
Tabulka 4 Apgar skóre.....	48
Tabulka 5 Koncentrace bilirubinu.....	49
Tabulka 6 pH pupečnickové krve.....	50

## **SEZNAM PŘÍLOH**

Příloha 1 Povolení sběru informací ve FN Plzeň.....	67
---	----

# PŘÍLOHY

## Příloha 1 Povolení sběru informací ve FN Plzeň



Vážená paní  
Monika Seklová  
Studentka oboru Zdravotní laborant  
Fakulta zdravotnických studií, Katedra teoretických oborů  
Západočeská univerzita v Plzni

### Povolení sběru informací ve FN Plzeň

Na základě Vaší žádosti Vám jménem Utvaru náměstkyně pro ošetrovatelskou péči FN Plzeň **uděluji souhlas** se sběrem a zpracováním anonymizovaných dat z výsledků laboratorních metod, používaných v Ústavu klinické biochemie a hematologie (UKBH) FN Plzeň. Tento souhlas je vydáván, při splnění níže uvedených podmínek, v souvislosti s vypracováním Vaší bakalářské práce s názvem „Gestační diabetes za poslední desetiletí“.

Podmínky, za kterých Vám bude umožněna realizace Vašeho šetření ve FN Plzeň:

- Vrchní zdravotní laborant UKBH souhlasí s Vaším postupem.
- Osobně povedete svoje šetření.
- Vaše šetření nenaruší chod pracoviště ve smyslu provozního zajištění dle platných směrnic FN Plzeň, ochrany dat pacientů a dodržování Hygienického plánu FN Plzeň. **Vaše šetření bude provedeno za dodržení všech legislativních norem, zejména s ohledem na platnost zákona č. 372/2011 Sb., o zdravotních službách a podmínkách jejich poskytování, v platném znění.**
- Údaje ze zdravotnické dokumentace pacientů, které budou uvedeny ve Vaší bakalářské práci, musí být anonymizovány.
- Sběr informací budete provádět v době Vaší, školou schválené, odborné praxe a pod přímým vedením oprávněného zdravotnického pracovníka, kterým je **MUDr. Pavel Brož, lékař ÚKBH FN Plzeň.**

Po zpracování Vámi zjištěných údajů poskytnete zdravotnickému oddělení / klinice či organizačnímu celku FN Plzeň závěry Vašeho šetření, pokud o ně projeví oprávněný pracovník ZOK / OC zájem a budete se aktivně podílet na případné prezentaci výsledků Vašeho šetření na vzdělávacích akcích pořádaných FN Plzeň.

Toto povolení nezakládá povinnost zdravotnických pracovníků s Vámi spolupracovat, pokud by spolupráce s Vámi narušovala plnění pracovních povinností zaměstnanců. Spolupráce zaměstnanců FN Plzeň na Vašem šetření je dobrovolná.

Přeji Vám hodně úspěchů při studiu.

Mgr. Bc. Světluše Chabrová  
manažerka pro vzdělávání a výuku NELZP  
zástupkyně náměstkyně pro oš. péči

Útvar náměstkyně pro oš. péči FN Plzeň  
tel.: 377 103 204, 377 402 207  
e-mail: [chabrovas@fnplzen.cz](mailto:chabrovas@fnplzen.cz)

19. 6. 2017