

UNIVERZITA KARLOVA
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ
KATEDRA BIOLOGICKÝCH A LÉKAŘSKÝCH VĚD



DIPLOMOVÁ PRÁCE

**METABOLICKÉ PARAMETRY U ŽEN S GESTAČNÍM
DIABETES MELLITUS**

MARTINA KUGELOVÁ

Vedoucí diplomové práce: PhDr. Zděnka Kudláčková, Ph.D.

Konzultant: doc. MUDr. Alena Šmahelová, Ph.D.

HRADEC KRÁLOVÉ, 2021

Poděkování

Děkuji především své vedoucí diplomové práce PhDr. Zděnce Kudláčkové, Ph.D. za odborné vedení v průběhu celého studia za trpělivost s dokončením této diplomové práce. Děkuji také své konzultantce doc. MUDr. Aleně Šmahelové, Ph.D. za ochotu, vstřícnost a nedocenitelné rady, které mi v průběhu zpracování této práce poskytla. Poděkování patří také celé diabetologické skupině III. interní gerontometabolické kliniky Fakultní nemocnice v Hradci Králové za veškerou praktickou pomoc. Rovněž chci poděkovat za podporu své rodině.

„Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci jsou řádně citovány. Práce nebyla použita k získání jiného nebo stejného titulu.“

V Hradci Králové

Martina Kugelová

OBSAH

ABSTRAKT	7
ABSTRACT	10
1. ÚVOD	13
2. CÍL PRÁCE	14
3. TEORETICKÁ ČÁST	15
3.1 Historie diabetes mellitus	15
3.1.1 První zmínky o nemoci	15
3.1.2 Objev inzulínu a jeho účinku	16
3.1.3 Historie léčby těhotných žen s diabetem	16
3.2 Definice diabetes mellitus	19
3.2.1 Epidemiologie diabetes mellitus	19
3.3 Patogeneze diabetes mellitus	24
3.3.1 Fyziologie a metabolismus glukózy v lidském těle	24
3.3.2 Fyziologie a metabolismus inzulínu v lidském těle	30
3.3.2.1 Účinky inzulínu na energetický metabolismus	32
3.3.2.2 Inzulínová rezistence	33
3.3.3 C-peptid	35
3.4 Klasifikace diabetes mellitus	37
3.4.1 Diabetes mellitus I. typu	38
3.4.2 Diabetes mellitus II. typu	39
3.5 Gestační diabetes mellitus	41
3.5.1 Rizikové faktory pro vznik gestačního diabetes mellitus	41
3.5.2 Patofyziologie gestačního diabetes mellitus	42
3.5.3 Vývoj diagnostických metod pro gestačního diabetes mellitus	48
3.5.3.1 Screening gestačního diabetes mellitus v České republice	50
3.5.4 Hodnocené parametry gestačního diabetes mellitus	56
3.5.4.1 Laboratorní diagnostika	56
3.5.4.2 Pravidelné kontroly gravidních žen	62

3.5.5	Léčba gestačního diabetes mellitus	67
3.5.5.1	Dietní výživová terapie a pohybové aktivity během těhotenství.....	67
3.5.5.2	Farmakoterapie	69
3.5.6	Rizika plynoucí z gestačního diabetes mellitus pro děti.....	72
3.5.6.1	Apgar skóre	73
3.5.6.2	Porod žen s gestačním diabetes mellitus	74
4.	EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST	76
4.1	Metodická část	76
4.1.1	Použitý materiál	76
4.1.2	Postup práce	76
4.1.3	Statistické zpracování dat	77
4.2	Výsledky	80
4.2.1	Popisná statistika sledovaného výběrového souboru.....	80
4.2.2	Glykémie u žen s gestačním diabetes mellitus.....	88
4.2.3	Hodnocení vztahu glykémie a porodu	90
4.2.4	Zastoupení sledovaných faktorů v období porodu	91
4.2.5	Porodní hmotnost dítěte.....	95
4.2.6	Posouzení vlivu parametrů žen s GDM na porodní hmotnost dítěte	97
4.2.7	BMI žen před těhotenstvím	101
4.2.8	Vliv sledovaných faktorů na hmotnostní přírůstek žen během gravidity	103
4.2.9	Testování sledovaných parametrů mezi skupinou I. a II. fáze screeningu	105
4.2.10	Vyhodnocení vybraných kompenzačních opatření	107
4.2.11	Vzájemné vztahy mezi sledovanými parametry.....	110
5.	DISKUSE	112
6.	ZÁVĚR	123
7.	POUŽITÉ ZKRATKY.....	125
8.	SEZNAM TABULEK	129
9.	SEZNAM OBRÁZKŮ	130

10. SEZNAM GRAFŮ.....	131
11. SEZNAM PŘÍLOH.....	133
12. POUŽITÉ ZDROJE.....	134
13. PŘÍLOHY.....	154

ABSTRAKT

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra: Katedra biologických a lékařských věd

Autor: Martina Kugelová

Vedoucí diplomové práce: PhDr. Zděňka Kudláčková, Ph.D.

Konzultant: doc. MUDr. Alena Šmahelová, Ph.D.

Název práce: Metabolické parametry u žen s gestačním diabetes mellitus

Úvod: Gestační diabetes mellitus (GDM) je porucha metabolismu glukózy různého stupně, která se objeví v těhotenství a spontánně odezní v šestinedělí. Vzhledem k nepříznivým dopadům GDM na těhotenské výsledky, perinatální morbiditu a vývoj chronických onemocnění později v životě, je GDM věnována zvýšená pozornost.

Cíl práce: Cílem této práce byla základní charakteristika typů diabetes mellitus společně s popisem metabolických pochodů a některých vybraných biomarkerů s hlavním zaměřením na GDM. Dalším cílem bylo zhodnotit důsledky a posoudit vliv vybraných parametrů na vznik a rozvoj GDM, změny sledovaných hodnot během těhotenství a důsledky pro matku i plod.

Metody: Výzkumu bylo podrobena 110 gravidních žen s diagnózou GDM v Diabetologické ambulanci III. interní gerontometabolické kliniky Fakultní nemocnice Hradec Králové (FN HK) a následně na Porodnické a gynekologické klinice FN HK od 1. 11. 2019 do 11. 9. 2020. U 23 žen byl GDM diagnostikován v I. fázi screeningu (11.-14. týden gravidity) a u 87 žen ve II. fázi (24.-28. týden gravidity). Sledovali jsme a statisticky zpracovali tyto parametry a hodnoty: věk pacientky, výška, hmotnost před těhotenstvím, BMI před těhotenstvím, hmotnost před porodem, BMI před porodem, hmotnostní přírůstek během těhotenství, hodnoty glykémie, glykovaný hemoglobin (HbA_{1c}), thyrotropin (TSH) a volný thyroxin (T4V), terapii (dieta, *metformin*, inzulin), gestační stáří pacientky, způsob ukončení porodu, komplikace během porodu, hmotnost novorozence a apgar skóre.

Výsledky: V teoretické části práce jsme se zaměřili na problematiku diabetes mellitus. GDM jsme popsali jak po stránce historické, epidemiologické, fyziologické, patologické,

farmakologické, tak i klinické. Zaměřili jsme se také na popis faktorů, které provázejí/předpovídají inzulinovou rezistenci při GDM.

V našem výzkumu byl vyšší průměrný věk zjištěn u žen se stanovenou diagnózou GDM ve II. fázi screeningu. Hodnoty hmotnosti před otěhotněním a před porodem, T4V a gestační stáří byly nižší u žen II. fáze screeningu, zato hodnoty HbA_{1c} a TSH byly v porovnání s ženami I. fáze screeningu vyšší.

Diagnóza GDM byla stanovena dle směrnice WHO v I. fázi screeningu dvěma abnormálními hodnotami glykémie nalačno (hodnoty nepřesáhly 6,4 mmol/l) nebo orálním glukózovým tolerančním testem (oGTT), kdy nejčastější abnormální výsledky glykémie byly vyhodnoceny ve 120. minutě po zatížení žen roztokem se 75 g glukózy. Stejně tomu bylo i u žen II. fáze screeningu. Zjistili jsme statisticky významný kladný vliv ($p < 0,001$) mezi glykemií a faktory spojenými s porodem a po něm. Ženy se stanovenou diagnózou GDM v I. fázi screeningu podstoupily ve 13,0 % porod císařským řezem a v 87,0 % vaginální porod s nejčastějšími komplikacemi: ruptura hráze (21,7 %), epiziotomie (17,4 %) a poranění pochvy (17,4 %). Ženy s diagnózou GDM ve II. fázi screeningu podstoupily císařský řez v 26,4 % a vaginální porod v 73,6 % s nejčastější komplikací epiziotomií (31,0 %). Ze všech sledovaných žen byl zhoršený (suspektní) stav po porodu prokázán jen u 5 žen (4,5 %). Statisticky signifikantní vztah byl prokázán mezi komplikacemi během porodu a stavem po porodu ($p < 0,001$).

V naší studii se makrosomie objevila u 4 dětí (17,4 %) žen I. fáze screeningu a 9 dětí (10,3 %) žen II. fáze screeningu. Vzdávající porodní hmotnost dítěte je ve statisticky signifikantním vztahu se vzdávajícím BMI ženy před otěhotněním ($p = 0,007$), se zvyšujícím se gestačním stářím ($p < 0,001$) a léčbou inzulinem ($p = 0,027$). Dále jsme zjistili, že se vzdávajícím věkem gravidní ženy s diagnózou GDM se snižuje hmotnostní přírůstek během těhotenství ($p = 0,008$). V naší studii si 99,09 % žen udrželo svůj hmotnostní přírůstek vzhledem ke svému BMI před otěhotněním v optimálně stanoveném rozmezí. Ženy I. fáze screeningu měly před otěhotněním nejčastěji obezitu III. stupně (BMI $\geq 40,0$) (25,0 %) a ženy II. fáze screeningu měly nejčastěji nadváhu (BMI 25,0-29,99) (33,0 %).

Zjistili jsme signifikantní rozdíl u T4V ($\mu\text{mol/l}$) ($p = 0,01$) a u léčby inzulinem ($p = 0,017$). U žen I. fáze screeningu byl inzulin předepisován častěji a hodnota T4V byla vyšší. Pro kompenzaci GDM postačí až 48,0 % žen I. fáze screeningu dietní edukace, 26,09 % žen si aplikuje inzulin a 26,09 % užívá *metformin*. U žen II. fáze screeningu je kompenzováno dietou 85,0 % gravidních žen, 9,0 % si aplikuje inzulin a 6,0 % žen užívá *metformin*.

Ve výzkumu byla zjištěna korelace u BMI žen před porodem a porodní hmotnosti dítěte ($k = 0,302$), u gestačního stáří a porodní hmotnosti dítěte ($k = 0,522$), u BMI před těhotenstvím a léčby ženy inzulinem ($k = 0,394$), u BMI před porodem a léčby inzulinem ($k = 0,397$). V kladné korelaci bylo také gestační stáří ženy a apgar skóre novorozence ($k = 0,222$).

Závěr: Incidence poruch metabolismu glukózy v těhotenství narůstá a je spojena s obezitou a nadváhou žen v populaci. Prevalence se v České republice pohybuje mezi 1-14 %. Jedná se o onemocnění asymptomatické. Zjištěné výsledky podporují nutnost v klinické praxi aktivně přistupovat k vyhledávání bezpříznakových případů a klást důraz na pečlivou edukaci gravidních žen, neboť dekompenzovaný diabetes s sebou nese rizika pro matku a plod v průběhu gravidity i po porodu.

Klíčová slova: gestační diabetes mellitus, inzulinová rezistence, glukózová intolerance, orálně glukózový toleranční test, glykovaný hemoglobin, BMI, inzulin, glukóza, glykémie, porodní komplikace, gestační stáří, porod, apgar skóre.

ABSTRACT

Charles University, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department: Department of Biological and Medical Sciences

Author: Martina Kugelová

Supervisor: PhDr. Zdenka Kudláčková, Ph.D.

Consultant: doc. MUDr. Alena Šmahelová, Ph.D.

Title of Thesis: Metabolic parameters in women with gestational diabetes mellitus

Introduction: Gestational diabetes mellitus (GDM) is a glucose metabolism disorder of various degrees which occurs in pregnancy and resolves spontaneously in the puerperium. Due to the adverse effects of GDM on pregnancy outcomes, perinatal morbidity, and the development of chronic diseases later in life, increased attention is given to GDM.

Aim of the thesis: The aim of this thesis was to provide a basic overview of the types of diabetes mellitus together with a description of metabolic processes and some selected biomarkers, with the main focus on GDM. Another aim was to evaluate the consequences and assess the impact of selected parameters on the onset and development of GDM, changes in the monitored values during pregnancy and the consequences for mother and fetus.

Methods: The research subjects were 110 pregnant women diagnosed with GDM at the Diabetological Clinic of the 3rd Department of Internal Medicine-Metabolic Care and Gerontology of University Hospital Hradec Králové and subsequently at the Department of Obstetrics and Gynecology from November 1, 2019, to September 11, 2020. GDM was diagnosed in 23 women in the screening phase I (11-14 weeks of pregnancy) and in 87 women in the screening phase II (24-28 weeks of pregnancy). We monitored and statistically processed the following parameters and values: patient age, height, pre-pregnancy weight, pre-pregnancy BMI, pre-delivery weight, pre-delivery BMI, weight gain during pregnancy, glycemic values, glycosylated hemoglobin (HbA_{1c}), thyrotropin (TSH)

and free thyroxine (T4V), therapy (diet, metformin, insulin), gestational age of the patient, method of termination of labor, complications during childbirth, neonatal weight and apgar score.

Results: In the theoretical part of the thesis, we focused on the issue of diabetes mellitus. We have described GDM in terms of historical, epidemiological, physiological, pathological, pharmacological, and clinical aspects. We also focused on the description of factors that accompany / predict insulin resistance in GDM.

In our research, a higher average age was found in women with a GDM diagnosis in the screening phase II. Values such weight before pregnancy and before childbirth, T4V and gestational age were lower in women diagnosed in the screening phase II, but HbA_{1c} and TSH levels were higher compared to women diagnosed in the screening phase I.

The diagnosis of GDM in the screening phase I was established according to the WHO guideline based on two abnormal fasting blood glucose values (values did not exceed 6.4 mmol/l) or oral glucose tolerance test (oGTT). The abnormal blood glucose readings were found 120 minutes after administering a 75-g glucose solution to the subjects. The same applied to women diagnosed in the screening phase II. A statistically significant positive effect ($p < 0.001$) between glycemia and factors associated with childbirth and the postpartum period was found. 13.0 % of women GDM diagnosed in the screening phase I underwent a caesarean delivery and 87.0 % a vaginal delivery, with the most common complications being a perineal tear (21.7 %), episiotomy (17.4 %) and vaginal injuries (17.4 %). 26.4 % of women diagnosed in the screening phase II underwent a caesarean section and 73.6 % a vaginal delivery, with episiotomy (31.0 %) as the most common complication. A (suspect) exacerbation after childbirth was observed only in 5 (4.5 %) of all women monitored. A statistically significant relationship was demonstrated between complications during childbirth and the postpartum condition ($p < 0.001$).

In our study, macrosomia occurred in 4 children (17.4 %) of women diagnosed in the screening phase I and 9 children (10.3 %) of women diagnosed in the screening phase II. Higher neonatal weight had a statistically significant relationship with increasing BMI before pregnancy ($p = 0.007$), increasing gestational age ($p < 0.001$) and insulin treatment ($p = 0.027$). We also found that with increasing age, pregnancy weight gain

was lower in women diagnosed with GDM ($p = 0.008$). In our study, 99.09 % of women maintained their weight gain relative to their pre-pregnancy BMI in the optimal range. The most women diagnosed in the screening phase I (25.0 %) had class III obesity (BMI ≥ 40.0) and the most women diagnosed in the screening phase II (33.0 %) were overweight (BMI 25.0-29.99).

A significant difference was found in T4V ($\mu\text{mol/l}$) ($p = 0.01$) and insulin treatment ($p = 0.017$). In women diagnosed in the screening phase I, insulin was prescribed more frequently and the T4V levels was higher. As GDM treatment, dietary management was sufficient in up to 48.0% of subjects diagnosed in the screening phase I, 26.09% of subjects administered insulin and 26.09% used metformin. In 85.0% of women diagnosed in the screening phase II, compensation was reached by dietary management, 9.0% had to use insulin and 6.0% metformin.

The research found a correlation between the mother's preprium BMI and the birth weight of the child ($k = 0.302$), gestational age and birth weight of the child ($k = 0.522$), preprium BMI and insulin treatment ($k = 0.394$) and preprium BMI and insulin treatment ($k = 0.397$). The results also demonstrated a positive correlation between gestational age and the apgar score ($k = 0.222$).

Conclusion: The incidence of glucose metabolism disorders in pregnancy is increasing and is associated with obesity and overweight of women in the population. The prevalence in the Czech Republic varies between 1-14 %. It is an asymptomatic disease. The results support the need to actively approach the search for asymptomatic cases in clinical practice and emphasize the careful education of pregnant women, since decompensated diabetes carries risks for the mother and fetus during pregnancy and after childbirth.

Keywords: gestational diabetes mellitus, insulin resistance, glucose intolerance, oral glucose tolerance test, glycated hemoglobin, BMI, insulin, glucose, glycemia, labor complications, gestational age, childbirth, apgar score.

1. ÚVOD

Diabetes mellitus (DM) je celosvětově závažné chronické onemocnění, které se projevuje zvýšením glykémie na základě nedostatečného působení inzulínu nebo jeho absolutního nedostatku. Prevalence onemocnění se celosvětově stále zvyšuje, a proto se často hovoří o *pandemii 21. století*.

Jedním z typů DM je gestační diabetes mellitus (GDM). Je poprvé zjištěn během těhotenství a po toto období se také vyvíjí. V důsledku narůstajícího počtu obézní populace a zvyšujícímu se věku rodiček, může GDM zahrnovat nediodagnostikovaný pregestační (tj. již existující) DM II. typu.

Nové diagnostické přístupy a kritéria mají obvykle za následek vyšší odhad prevalence oproti dřívějšímu období. Dle nejnovějších kritérií Mezinárodní asociace pro studium cukrovky v těhotenství (IADPSG) má Evropa nejnižší prevalenci, a to v rozmezí 1,8-22,3 % s mediánem 5,8 % (Chiefari et al., 2017). V České republice se vyskytuje přibližně u 1-14 % gravidních žen s diagnózou GDM.

Mezi časté rizikové faktory vzniku GDM se řadí obezita, pozitivní rodinná či osobní anamnéza GDM, hypertenze, dyslipidémie a věk nad 35 let.

Po porodu GDM do šesti týdnů většinou vymizí, nicméně přináší řadu závažných až život ohrožujících komplikací jak pro matku (např. preeklapsie), tak pro dítě (např. makrosomie). A proto jsme se ve své práci zabývali u žen s GDM porovnáním vybraných, pro klinickou praxi významných, parametrů, které podstatně ovlivňují i následný zdravotní stav dítěte a matky po porodu.

2. CÍL PRÁCE

Cílem této práce byla základní charakteristika všech typů diabetes mellitus společně s popisem metabolických pochodů a markerů v lidském organismu s hlavním zaměřením na gestační diabetes mellitus.

Dalším cílem práce bylo zhodnotit důsledky a posoudit vliv vybraných parametrů na vznik a rozvoj gestačního diabetu, změny sledovaných hodnot během těhotenství a důsledky pro matku i plod.

3. TEORETICKÁ ČÁST

3.1 Historie diabetes mellitus

3.1.1 První zmínky o nemoci

První zmínky o nemoci později nazvané jako diabetes mellitus se datují kolem roku 1550 př. n. l., kdy byla v Egyptském papyru popsána vzácná polyurická nemoc, při které nemocný stále pije a *maso a kosti se ztrácejí do moči*. Pacient je sužován velkou žízní, močí více než vypije, tělo hubne a pacient umírá (Kopecký, 1986).

První popsané případy se zařazují k diabetu I. typu. Ve stejném období si lékaři z Indie všimli, že moč nemocných přitahuje mravence, a tak ji klasifikovali jako *medová moč*. Příznaky provázející tuto nemoc popsali jako např.: slabost svalů, žízeň, časté močení. Mezi první léčebné postupy se řadila směs zeleného cypřiše, kukuřičná a pšeničná zrna společně se sladkým pivem. (Štěchová a kol., 2016). Výraz *diabetes* (slovo řeckého původu znamenající uplynout či odtékat; vyjadřuje příčinu smrti neléčeného diabetika, což je dehydratace) a výstižný popis příznaků této nemoci pochází z 2. století od Hippokratova žáka Aretaeuse z Kappadocie (Pelikánová a kol., 2018).

Začátkem novověku roku 1674 Angličan Thomas Willis zkoumal chuť moči nemocných a zjistil, že je sladká. Tím odlišil diabetes od jiných polyurických stavů. Na něho navázal v roce 1776 M. Dobson, který objevil metodu na detekci cukru v moči a v roce 1787 W. Cullen k názvu *diabetes* připojil *mellitus* (slovo latinského původu s významem sladký; mell znamená med) (Anonymous, 2009). Dalším velkým objevem se staly Langerhansovy ostrůvky, které v roce 1869 Paul Langerhans popsal ve své disertační práci. Podrobněji tyto ostrůvky s endokrinní funkcí prozkoumal M. A. Lane a rozlišil v nich buňky α a β . Oskar Minkowski a Joseph von Mering v roce 1889 zjistili roli pankreatu při diabetu v souvislosti s pankreatektomií¹ u psa. U něho se vyvinuly všechny příznaky diabetu a následně zemřel. (Šmahelová a kol., 2011; Mandal, 2019).

¹Pankreatektomie: chirurgické odstranění slinivky břišní.

3.1.2 Objev inzulinu a jeho účinku

Na dřívější poznatky v roce 1909 navazuje J. de Mayer se svojí hypotézou hormonu, který snižuje v krvi hladinu cukru a nazývá ho *inzulin* (z latinského slova *insula* znamenající ostrov) (Pelikánová a kol., 2018). Z důvodu neznámé příčiny nemoci, patřila cukrovka mezi nevyléčitelné nemoci. Revoluci přinesl až objev inzulinu v roce 1921 kanadským chirurgem Frederickem Bantingem spolu se svým asistentem, studentem medicíny, Charlesem Herbertem Bestem. Ten extrahoval aktivní hormon z pankreatu psa a zjistil, že po injekčním podání jinému psovi dochází k zmírnění diabetu a snížení cukru v krvi (Poretsky, 2009; Ganong, 2005). Následně byl takto úspěšně léčen i čtrnáctiletý chlapec Leonard Thompson. Od té doby se počet kompenzovaných pacientů na celém světě jenom zvyšoval. V roce 1923 se inzulin začal užívat i v Československu (Škrha a kol., 2009).

J. J. Abel v roce 1926 získal jako první na světě krystalický inzulin. V tomtéž období se C. Hagedorn zabýval otázkou, jak prodloužit účinek podaného inzulinu. Dospěl k závěru, že působení inzulinu se prodlužuje po jeho chemickém navázání na protamin. Po odvození molekulární struktury inzulinu v roce 1955 se zavedla nová imunoreaktivní metoda pro určení množství inzulinu v plazmě. V roce 1971 byl extrahován první chromatograficky čištěný inzulin a od roku 1978 se již vyrábí lidský inzulin. První lidský inzulin vyrobený metodou DNA rekombinace se datuje do roku 1986 a o dva roky později se začínají rozvíjet inzulinová analoga s krátkým či dlouhým působením (Pelikánová a kol., 2018; Škrha a kol., 2009).

3.1.3 Historie léčby těhotných žen s diabetem

První popis diabetu během těhotenství byl vytvořen v Německu roku 1824. Bennewitz klinicky popsal ženu s intenzivní žízní a opakující se glykosurií. Stejně stavy byly u téže ženy sledovány během třech gravidit. Jedno z dětí při narození vážilo dokonce 5500 g (Bennewitz, 1824).

Profesor porodnictví Williams v Baltimoru retrospektivně zkoumal odbornou literaturu a roku 1909 uvedl případy gestačního diabetu. Došel k závěru, že úmrtnost během porodu činila 27 % a dalších 23 % žen zemřelo do dvou let po porodu, perinatální úmrtnost se pohybovala od 27 % do 53 %. Již v roce 1856 byla popsána glykosurie během

těhotenství a laktace. Na základě tohoto poznatku se začala kontrolovat hladina cukru v moči před těhotenstvím a v průběhu těhotenství. Pokud se glykosurie objevila na začátku nebo v průběhu těhotenství, byla stanovena diagnóza GDM. Také s masivnější glykosurií na začátku těhotenství, byl predikován závažnější zdravotní stav ženy (Negrato et al., 2013).

Mezi lety 1920 a 1930 přibývalo zjištěných abnormalit pankreatu a hypertrofií Langerhansových ostrůvků u mrtvě narozených dětí matek s diabetem (Mestman, 2002).

Novým objevem inzulinu v roce 1922 svítla naděje i pro mladé ženy s diabetes mellitus, které předtím umíraly ve fertilním věku, nemohly otěhotnět anebo nebyly schopné dítě donosit a porodit (viz Graf 1). V roce 1926 Lambie v Edinburghu přišel s poznatkem, že když se cukrovka poprvé objeví v těhotenství, nejčastěji se projevuje v pátém až šestém měsíci. Následně navrhnul pro diagnostiku gestačního diabetu orální glukózový toleranční test (oGTT) (Lambie, 1926; Wilkerson, 1957).

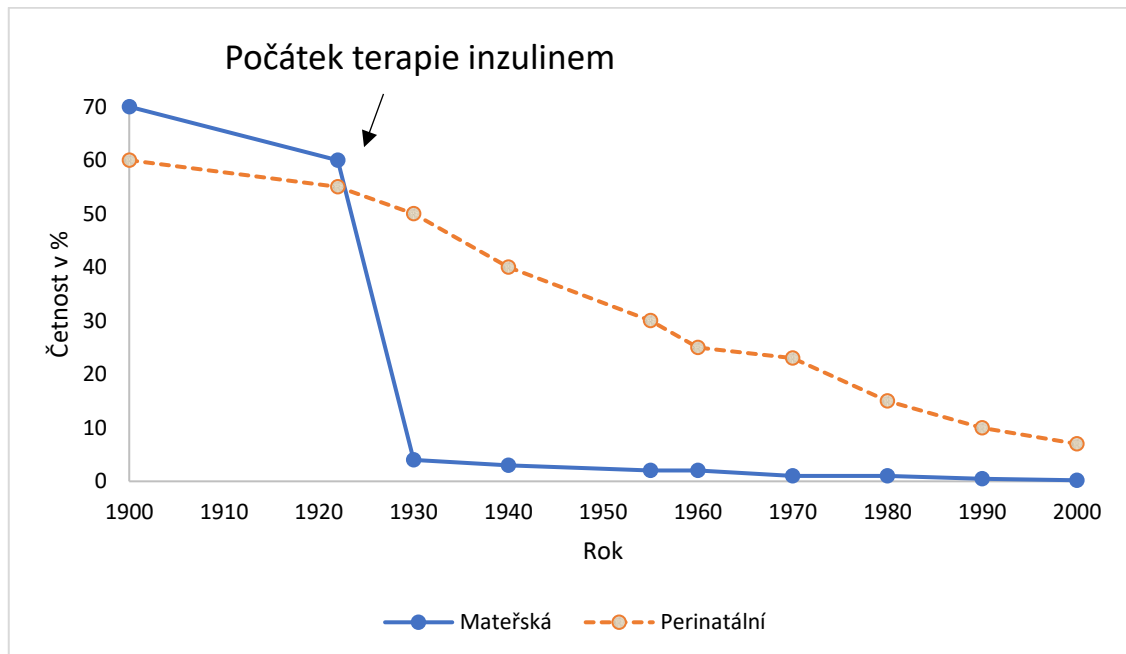
V padesátých letech minulého století bylo definováno mnoho rizikových faktorů pro vznik abnormalit v těhotenství a byl přijat termín *gestační diabetes mellitus* (Moss, 1951).

Velký pokrok výzkumu diagnostiky diabetu a znalostí jeho patogeneze započal během posledních dvaceti let 20. století. Došlo k rozdělení diabetu na jednotlivé typy a hlubšímu poznání cukrovky. Díky novým technologiím ve výrobě inzulinu a kompenzačních pomůcek, jsou pacienti lépe kontrolováni a metabolicky udržováni (Andělová, 2009; Mestman, 2002).

Již před 50 lety vznikla myšlenka (polo)automatického podávání inzulinu na podkladě naměřené glykémie. Ale až během posledních 10 let se tato myšlenka začala realizovat a postupně se vyvinuly inzulinové pumpy s hybridním polouzavřeným systémem. Skládají se ze senzoru pro kontinuální monitoring glykémie, inzulinové pumpy a řídicího algoritmu v operačním systému pumpy či v mobilním zařízení. Tyto systémy dokáží zastavit aplikaci inzulinu při hypoglykémii, automaticky zpomalovat nebo zrychlovat podávání inzulinu a automaticky vydávat korekční bolusové dávky inzulinu. Plně automatický systém pro regulaci glykémie u osob s chybějící sekrecí inzulinu či

pumpa se schopností produkce inzulínu a také glukagonu zůstává zatím v procesu výzkumu (Saudek, 2021).

Graf 1 Mateřská a perinatální úmrtnost



Zdroj: Vlastní, upraveno dle Mestman, 2002 (Lékařská fakulta Keck University of Southern California)

Mezi lety 1920 až 2000 došlo k významným pokrokům v péči o těhotné ženy s diabetem a o jejich děti. V tomto období se objevuje zřetelné snížení počtu úmrtí těhotných žen po aplikaci inzulínu. Zjištěná data potvrdila úspěch přísné metabolické kontroly před a během těhotenství a správného používání a interpretace diagnostických testů. Pokles je také viditelný i u mrtvě narozených dětí nebo zemřelých do 7 dnů po porodu (perinatální úmrtnost).

Podle Ústavu zdravotnických informací a statistiky ČR (ÚZIS) a Světové zdravotnické organizace (WHO) v Evropské unii v roce 2017 zemřelo 0,57 žen s DM ve věku 30-44 let na 100000 obyvatel a 0,13 žen s DM ve věku 15-29 let na 100000 obyvatel (WHO, 2020). Databáze neobsahuje data k úmrtnosti žen s GDM.

3.2 Definice diabetes mellitus

Diabetes mellitus je metabolické, chronické onemocnění vznikající na podkladě neschopnosti organismu zpracovávat glukózu, což se projevuje jako hyperglykémie, nebo neschopný udržet hladinu glukózy ve fyziologickém rozmezí (Marek, 2019). Toto heterogenní onemocnění vzniká na základě nedostatečného účinku inzulínu z důvodu jeho relativního nebo absolutního nedostatku, kdy inzulín není syntetizován slinivkou břišní.

Onemocnění je provázeno poruchou metabolismu sacharidů, lipidů i bílkovin. Pacient je vystaven jak akutním, tak chronickým komplikacím. Postupně se rozvíjí komplikace mikrovaskulární, makrovaskulární a neurologické.

3.2.1 Epidemiologie diabetes mellitus

Neustálou spoluprací lékařů a dalších zdravotnických pracovníků dochází k analýze výskytu onemocnění, jeho charakteru, průběhu, komplikací v daném čase, prostředí a dalších faktorů.

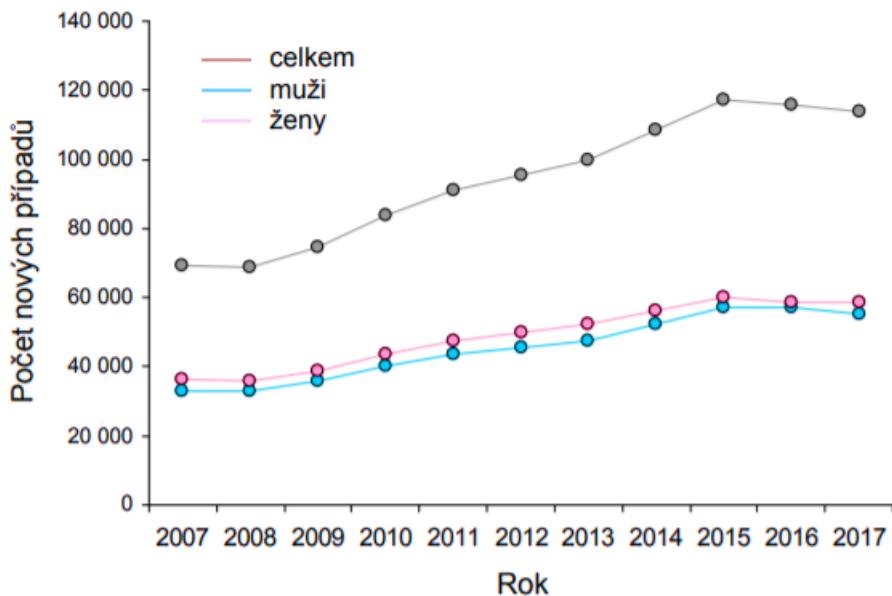
Na základě evidence všech nemocných s diabetem mellitus (DM) v České republice sleduje vývoj počtu diabetiků ÚZIS. Tento počet se neustále zvyšuje. Za posledních 25 let se počet více než ztrojnásobil (Karen, 2020).

Dle zprávy ÚZIS z roku 2018 je nemocných s DM v ČR více než 1 000 000, nicméně mnoho nemocných zůstává zatím nedagnostikováno. Incidence nových případů za rok se neustále zvyšuje. V roce 2007 byl počet nových případů 69 260 a v roce 2017 byl 113 734. Avšak od roku 2015 se po stálém zvyšování počtu nových případů s DM incidence stabilizovala a je možné z grafu vyčíst i mírné snižování počtu nově diagnostikovaných pacientů s DM. Důvodem může být kvalitnější diagnostika diabetiků (viz Graf 2).

Při vztažení počtu nově diagnostikovaných pacientů s DM na 1000 obyvatel ČR bylo v roce 2017 11 nových pacientů na 1000 obyvatel v populaci. Oproti tomu incidence na 1000 obyvatel v roce 2007 byla 7 případů. Každopádně mezi lety 2015 až 2017 došlo k mírnému poklesu. (viz Graf 3).

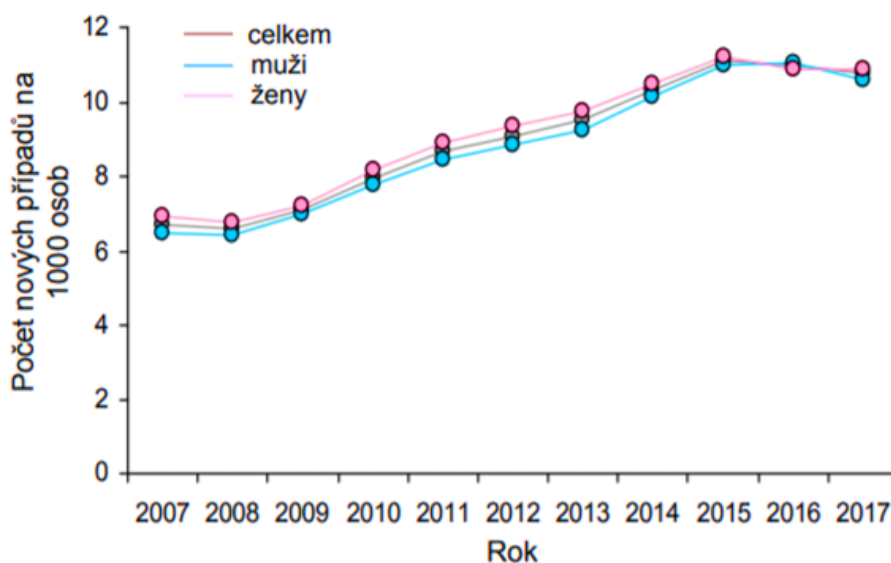
Počet úmrtí v roce 2017 vzrostl na skoro 28000 z 23000 v roce 2007. Ovšem v porovnání s rokem 2015 jsou počty úmrtí na DM během roku 2016 a 2017 nižší. (viz Graf 4).

Graf 2 Incidence pacientů s diabetes mellitus



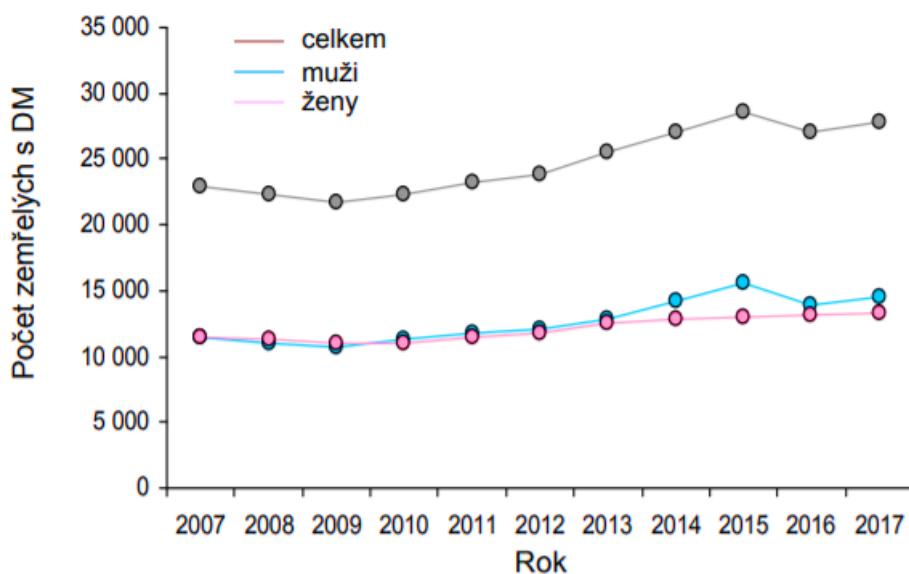
Zdroj: ÚZIS, Národní zdravotní informační systém, 2018

Graf 3 Incidence pacientů na 1000 obyvatel



Zdroj: ÚZIS, Národní zdravotní informační systém, 2018

Graf 4 Úmrtí ve skupině pacientů s diabetes mellitus



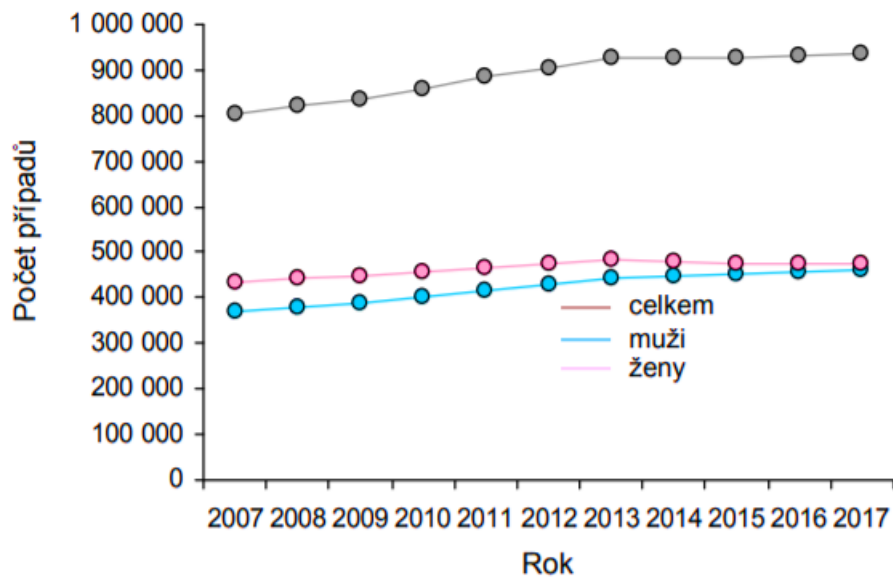
Zdroj: ÚZIS, Národní zdravotní informační systém, 2018

Údaje o celkovém počtu nemocných v ČR vzrostl z 804 987 pacientů v roce 2007, což je 78 nemocných na 1 000 obyvatel, na 936 124 pacientů v roce 2017, což je 88 nemocných na 1 000 obyvatel (viz Graf 5).

Nejvíce se vyskytuje pacientů s diabetem II. typu (84 % v roce 2017), 7,8 % je pacientů s poruchou glukózové tolerance a 6,8 % je diabetes mellitus I. typu. Zbytek případů je sekundární diabetes² Během sledovaného období došlo ke mírnému poklesu pacientů s DM II. typu, a naopak navýšení počtu pacientů s poruchou glukózové tolerance (viz Graf 6).

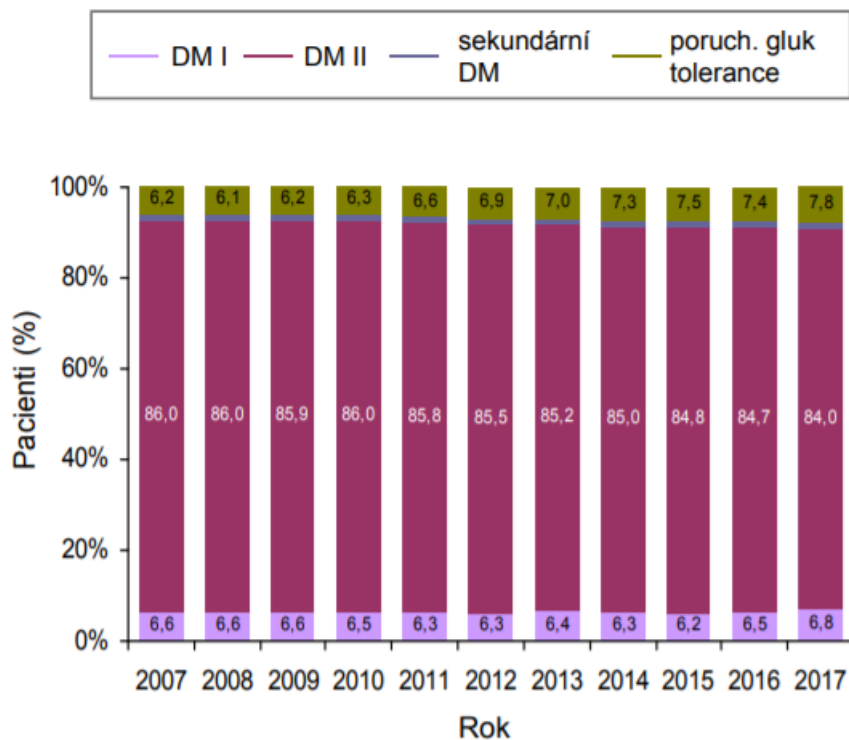
² Druh cukrovky, který se objeví jako následek jiného onemocnění. Podstatou je degradace buněk produkující inzulín. Sekundární diabetes mohou vyvolat např. tato onemocnění: cystická fibróza, hemochromatóza, chronická pankreatitida, syndrom polycystických ovaríí, Cushingův syndrom, zhoubný nádor slinivky břišní. Řadí se sem i forma navozená léky: kortikoidy, β -blokátory, některá diuretika.

Graf 5 Prevalence léčených pacientů s DM



Zdroj: ÚZIS, Národní zdravotní informační systém, 2018

Graf 6 Zastoupení typů DM



Zdroj: ÚZIS, Národní zdravotní informační systém, 2018

Epidemiologické studie vypracovává také Světová zdravotnická organizace (WHO) (viz Příloha 1). V těchto studiích zjišťuje mortalitu jednotlivých věkových skupin obyvatel ČR, proporcionální úmrtnost (% z celkového počtu úmrtí a všech věkových skupin), trendy věkově standardizované prevalence cukrovky, prevalenci diabetu a souvisejících rizikových faktorů a shrnuje zásady, pokyny a monitorování DM v ČR, dostupnost léčivých přípravků, základních technologií a postupů v sektoru veřejného zdraví.

3.3 Patogeneze diabetes mellitus

3.3.1 Fyziologie a metabolismus glukózy v lidském těle

U zdravého jedince je normoglykémie do 5,6 mmol/l (při odběru žilní krve nalačno). Její hodnota se udržuje několika mechanismy: hormonálním (přesmyk mezi anabolickou a katabolickou fází), neuroregulačním (sympatikus, parasympatikus), autoregulačním (hyperglykémie, hypoglykémie). Glukóza je trvale potřebná pro udržení metabolických procesů v organismu. Je-li v organismu množství glukózy nedostatečné (např. při nedostatečném příjmu potravy, ve stavu nalačno, při dlouhotrvající fyzické zátěži), zajišťuje její tvorbu v organismu kůra ledvin a játra (katabolická fáze) (Racek a kol., 1999; Pelikánová a kol., 2018).

A. Hormonální regulace glykémie

Glykémie je snižována inzulinem (jediný anabolický hormon) a zvyšována glukagonem, katecholaminy, glukokortikoidy a růstovým hormonem (somatotropinem) (katabolické hormony).

➤ Katabolická fáze:

Během katabolické fáze se z TG v tukové tkáni lipolýzou uvolňují glycerol a vyšší mastné kyseliny (VMK). VMK jsou přímým zdrojem energie ve svalu nebo se v játrech přeměňují na ketolátky, které představují pro mozek energetický zdroj. Ze zásobního glykogenu v játrech se glykogenolýzou tvoří glukóza. Ve svalové tkáni se ze zásobního glykogenu odbourává pyruvát a laktát, dále ze svalového proteinu vzniká alanin a glutamin. Z těchto prekurzorů a glycerolu z tukové tkáně se glukoneogenezí v játrech a ledvinách tvoří glukóza (Vlček a kol., 2009; Bureš, 2014).

➤ Anabolická fáze:

Tvorba glukózy z vlastních zásob organismu (katabolická fáze) je přerušena postprandiálně (po příjmu potravy) Po vstupu do organismu se glukóza metabolickým procesem glykolýzou přeměňuje na dvě molekuly pyruvátu. Dalším výtěžkem reakce jsou dvě molekuly adenosintrifosfátu (ATP) a dvě molekuly nikotinamidadeninukleotidu (NADH) jakožto zdroje energie (viz Příloha 2). Pyruvát je

dále za anaerobních podmínek mléčným kvašením redukován na laktát. Za aerobních podmínek podléhá oxidativnímu metabolismu v Krebsově cyklu³ a poté oxidativní fosforylaci (Duška a kol., 2006; Bureš, 2014).

Tabulka 1 Metabolické pochody v organismu

Lokalizace	Katabolické pochody	Anabolické pochody
Tuk	Lipolýza	Lipogeneze
Sval	Proteolýza	Proteosyntéza
Játra	Ketogeneze	Syntéza mastných kyselin
	β -oxidace mastných kyselin	
	Glukoneogeneze	Syntéza glykogenu
	Glykogenolýza	

Zdroj: Vlastní, upraveno dle Duška a kol., 2006; Bureš, 2014; Vlček a kol., 2009

Glukóza z potravy je přenášena krví. Z krve přestupuje pomocí glukózových transportérů GLUT do buněk. Tento přesun je rozdělen podle cílového orgánu. Do inzulín-senzitivní tkáně je přesun inzulín-dependentní přes GLUT 4 transportér. Jedná se především o tkáň svalovou a tukovou, ale také játra a střevo. Z glukózy ve svaích a játrech vzniká zásobní glykogen (zásobní energie pro katabolickou fázi) a v tukové tkáni triglyceridy (TG). Naopak non-inzulínovým transportem, zprostředkovaný GLUT 1, 2, 3, 5 transportéry, glukóza vstupuje facilitovanou difuzí (energicky nepodmíněná) po koncentračním spádu. Jedná se o tkáň centrálního nervového systému, krevní elementy, endotelové buňky, varlata nebo sítnice oka. V proximálních tubulech ledvin se glukóza transportuje kotransportem Na^+/K^+ -ATPázou na inzulínu nezávislém (Pelikánová a kol., 2018; Vlček a kol., 2009).

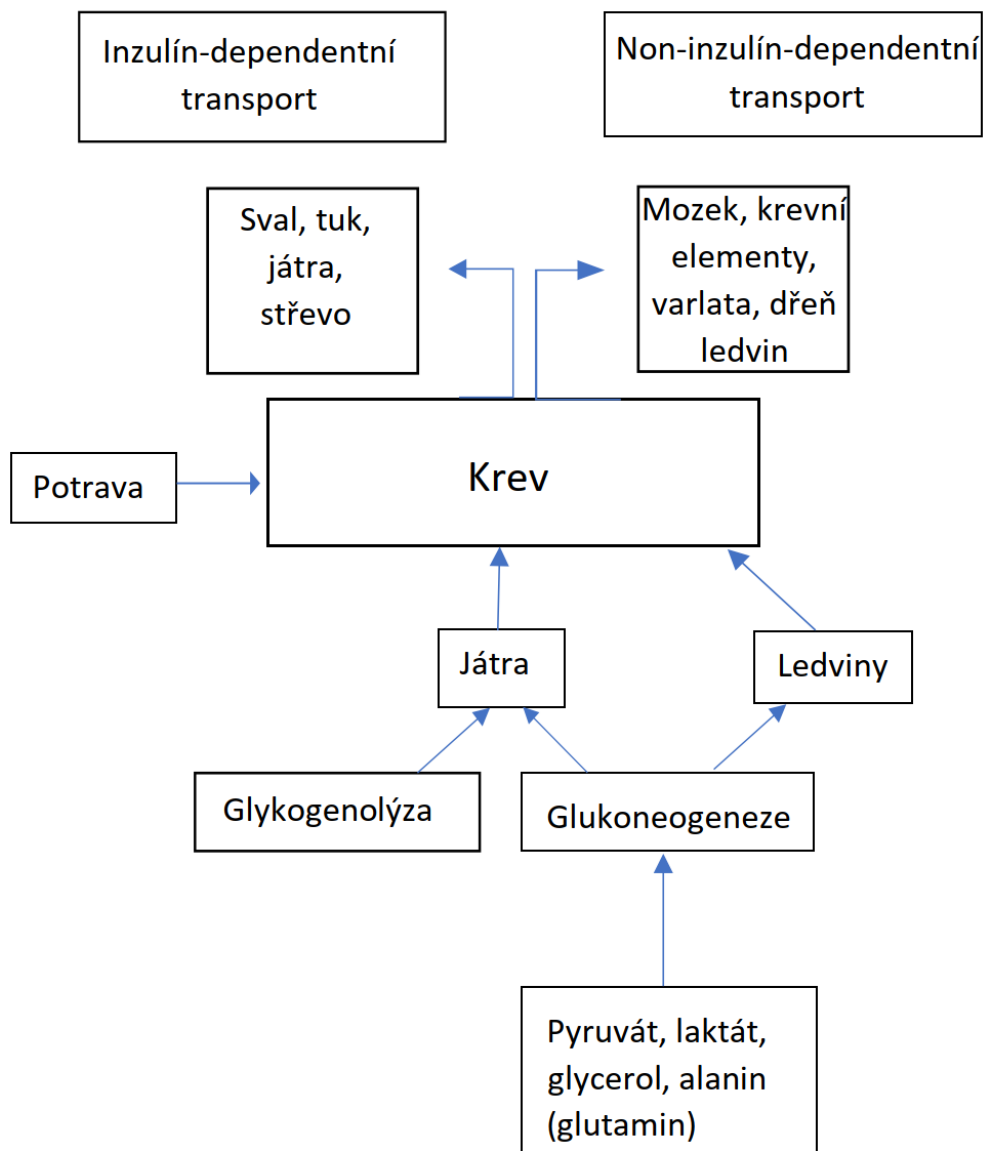
³ Citrátový cyklus je sled reakcí, které postupnou dekarboxylací a oxidací kyseliny citrónové vytvářejí redukční ekvivalenty, které jsou následně použity při oxidativní fosforylaci k syntéze ATP.

Tabulka 2 Glukózové transportéry

Název	Výskyt	Poznámky
GLUT 1	Mozek, erytrocyty, ledviny, placenta, endoteliální buňky bariérových tkání	Snížením hladiny glukózy se jejich počet zvyšuje a naopak.
GLUT 2	Membrána β -buněk pankreatu, ledvinných tubulů a tenkého střeva	Obousměrný transportér
GLUT 3	Neurony a placenta	Obousměrný transportér
GLUT 4	Tuková tkáň, příčně pruhovaný sval (kosterní a srdeční sval)	Obousměrný transportér v inzulin-dependentních tkáních
SGLT 1-2	Enterocyty, buňky proximálního tubulu ledvin	Kotransportér s Na^+ , sekundárně aktivní kotransport proti koncentračnímu gradientu glukózy do buňky.

Zdroj: Vlastní, upraveno dle Pelikánová a kol., 2018; Vlček a kol., 2009

Obrázek 1 Přísun glukózy do krve a její transport z krve



Zdroj: Vlastní

B. Autoregulace glykémie

Glykémie klesá pod dolní hranici (hypoglykémie) např. při hladovění nebo velké spotřebě energie a glukoneogenezí (novotvorbou glukózy) se doplňuje na stanovenou mez (normoglykémie). Při hyperglykémii (např. postprandiálně) se působením inzulínu glykémie vrací k normální hodnotě (glukóza se uloží do zásob nebo vstoupí do buněk non-inzulin dependentním odsunem, kde se spotřebuje). Při hyperglykémii je blokována

produkce glukózy v játrech a ledvinách (Pelcl, 2020; Pelikánová a kol., 2018). Během stavu hyperglykémie jsou tkáně poškozeny několika mechanismy:

- **Oxidační stres:** v organismu dochází ke zvýšené tvorbě reaktivních forem kyslíku (ROS) na základě glykoxidace (autooxidace glukózy) a jejich eliminace je snížena. ROS poškozují krevní elementy, buňky v intersticiu, extracelulární hmotu, buňky endotelu, fibroblasty, a tím dochází k jejich funkčním i metabolickým změnám (Škrha, 2009; Taniguchi a kol., 2006).
- **Neenzymatická glykace:** jedná se o reakce glukózy s lipidy, nukleovými kyselinami a proteiny, během kterých se za vzniku křížových vazeb mění jejich původní struktura a tvoří se pokročilé produkty glykace (AGEs). AGEs se následně ukládají v organismu a aktivují zánětlivé reakce. AGEs C-glykosylovou vazbou pozměňují také strukturu hemoglobinu za vzniku glykovaného hemoglobinu HbA_{1c}, který se využívá při hodnocení kompenzace diabetu.
- **Aktivace izoformu proteinkinázy C (PKC):** PKC je aktivována diacylglycerolem (DAG), který vzniká při zvýšení hladiny glukózy v krvi. PKC tak indukuje růstové faktory, transkripční faktory, mediátory angiogeneze a permeability cévní stěny, čímž se následně rozvíjí prozánětlivé odpovědi a poškození cév.
- **Sorbitolová dráha (Polyolová dráha):** při hyperglykémii je glukóza přeměňována na sorbitol, který je oxidací převeden na AGEs a DAG, který aktivuje PKC.
- **Hexosaminová dráha:** nadbytek glukózy vede ke vzniku glukózamin-6-fosfátu, který je prekurzorem derivátů hexosaminů. Jejich mechanismus biosyntézy vede k hyperinzulinémii a inzulínové rezistenci (Stoppler, 2020; Koyama, 1997; Taniguchi a kol., 2006).

C. Neuroregulační mechanismy

Vegetativní nervová soustava (hypothalamus) je informována o koncentraci glukózy přes aferentní dráhy parasymptiku (nervus vagus) z periferní tkáně. Změny koncentrace glukózy v játrech jsou rozeznány nervovými zakončeními parasymptiku v membránách hepatocytů, portální žíle a Disseho prostorech. V centrální nervové soustavě jsou další dva senzory. Aktivace parasymptiku má hypoglykemizující účinek.

V hypothalamu jsou také glukózové senzory sympatiku, jejichž účinek je po aktivaci oproti parasympatiku hyperglykemizující (Duška, 2006).

3.3.2 Fyziologie a metabolismus inzulínu v lidském těle

Inzulín je glykoprotein, který se skládá z řetězce A (21 aminokyselin) a řetězce B (30 aminokyselin) spojených disulfidickými můstky. Snižuje hladinu glykémie a udržuje v organismu normoglykémii. Poločas inzulínu je zhruba 3-5 minut, přičemž maximální koncentrace v plazmě dosahuje za 30 minut od vyloučení. Jeho koncentrace v organismu je úměrná příjmu potravy s obsahem sacharidů, jejich absorpci ze střeva a také na produkci glukózy z jater a ledvin. Nezpochybnitelný vliv na sekreci inzulínu mají i další faktory: ketolátky, aminokyseliny a mastné kyseliny. Sekundárními stimulatory sekrece inzulínu jsou hormonální faktory: glukagon, růstový hormon, glukagon-like peptid 1, sekretin, cholecystokinin, gastrin, vazoaktivní intestinální polypeptid, peptid uvolňující gastrin (GRP), glukózodependentní inzulínotropní polypeptid a nervové faktory: parasympatikus (Klener, 1997; Pelikánová a kol. 2018).

Během 24 hodin se u zdravého jedince vyprodukuje 20-40 IU⁴ inzulínu. Polovina připadá na bazální sekreci (není vyvolaná sekrečními podněty) a polovina na prandiální (stimulovanou) sekreci, která je odpovědí na příjem jídla (viz Graf 7). Obě tyto sekrece jsou pulzního charakteru. Mezi jídly se uvolňuje kontinuálně trvale 0,25-1,5 IU inzulínu za hodinu. Inzulín se tvoří i v noci a stabilizuje ranní glykémii po nočním lačnění. Mírný vzestup bazální produkce inzulínu bývá zaznamenán mezi 3. a 4. hodinou a v pozdních odpoledních hodinách (Leney a kol., 2009). Pokud u zdravého jedince dojde ke stavu hyperglykémie, který trvá déle než 4 hodiny, dochází k vyčerpání β -buněk a samovolnému snižování inzulínu (Klener, 1997; Pelikánová a kol., 2018; Kittnar, 2020).

Na molekulární úrovni po vzestupu hladiny glukózy v krvi, vzrůstá následně i ATP, a tím se iniciuje sekrece inzulínu. Současně se uzavřou draslíkové kanály (zprostředkované kaliumdependentní ATPázou), které jsou závislé na ATP, otevřou se kalciové kanály, dojde k depolarizaci membrány β -buněk Langerhansových ostrůvků a ke zvýšení množství nitrobuněčné koncentrace kalciových iontů (Zheng a kol., 2018; Ganong, 2005).

⁴ Mezinárodní měrná jednotka pro množství účinné látky. Je založená na měrném biologickém účinku.

Prvním krokem syntézy samotného inzulinu je tvorba pre-proinzulinu v ribozomech pankreatu. V endoplazmatickém retikulu je přeměněn na proinzulin, který je nadále transportován do centra β -buněk Langerhansových ostrůvků. Zde dojde k jeho rozštěpení na C-peptid a inzulin. Množství C-peptidu a inzulinu je ekvimolární⁵. Současně jsou po sekrečním podnětu exocytózou uvolněny do portálního řečiště. Již prvním průchodem játry se zachytí poloviční množství inzulinu. Zbylé množství inzulinu a C-peptid přecházejí do krevního oběhu odkud přecházejí do tkáně.

V cílové tkáni (játra, svalová tkáň, tuková tkáň) se inzulin naváže na α -podjednotku inzulinového receptoru. Po této iniciaci signální kaskády se na β -podjednotce inzulinového receptoru autofosforylují tyrozinové zbytky, které aktivují tyrozinkinázu a kaskáda pokračuje fosforylačně-defosforylační reakcí intracelulárních proteinů.

Signální kaskáda se posléze rozdojuje:

- a) směrem přes fosfatidilinozitol-3-kinázu (PI-3-kinázu), čímž se fosfolipid-dependentí kináza (PDK) a proteinkináza B (PKB) naváží k vnitřnímu povrchu membrány buněk (Murray, 2012).
- b) druhý směr kaskády je zprostředkován přes aktivaci RAS komplexu (přeměnou guanosintrifosfátu (GTP) za guanosindifosfát (GDP)). Ras-GTP poté aktivuje mitogeny aktivovanou proteinkinázu 3 (MAP3K), mitogeny aktivovanou proteinkinázu 2 (MAP2K) a následně mitogeny aktivovanou proteinkinátu (MAPK). Cesta Ras tak ovlivňuje mitogenní účinky inzulinu. (Marek, 2019; Duška, 2006).

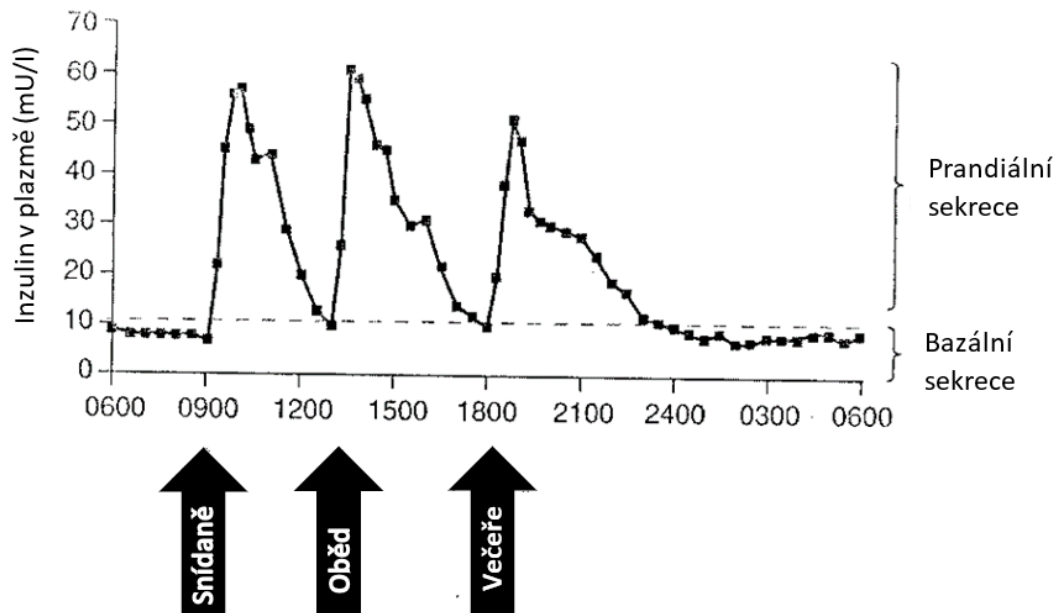
Jak popisuje Škrha, 2009: „*To má za následek jednak metabolické změny (syntéza glykogenu a lipogeneze), jednak stimulaci přesunu glukózových transportérů k buněčné membráně, kde podmiňují vychytávání glukózy do buňky.*“ Popsaný hypoglykemizující efekt inzulinu je regulován podle koncentrace glukózy (Kittnar, 2020).

Po ovlivnění biologického energetického metabolismu je molekula inzulinu degradována nebo se uvolní do extracelulárního prostředí. Degradace inzulinu probíhá v játrech při jejím prvním průchodem játry přibližně hodinu po jejím vytvoření. Zbylý

⁵ Ekvimolární množství vyjadřuje rovnost v molárních poměrech.

inzulin se ze systémové cirkulace dostává do ledvin. Zde je komplex inzulin-receptor rozkládán endocytózou působením degradačních enzymů (Duckworth a kol., 1998; Palmer, 2020).

Graf 7 Sekrece inzulinu během 24 hodin u zdravého jedince



Zdroj: Pelikánová a kol., 2018

Pulzní charakter sekrece inzulinu: po lačnění je křivka strmější, po delším vystavení organismu vysokým hladinám glukózy se křivka oploštuje.

3.3.2.1 Účinky inzulinu na energetický metabolismus

Inzulin má nezastupitelný účinek na organismus. Uplatňuje se ve všech buňkách lidského těla. Inhibuje přeměnu adenylátcyklázy, a tím zůstává aktivní glykogensyntáza. Fosforyláza jako řídicí enzym glykogenolýzy zůstává inaktivní. Aktivuje se acetyl-CoA-kyrboxyláza a inhibuje tak oxidaci mastných kyselin. Snižuje se syntéza fosfoenolpyruvátkarboxykinázy (enzym glukoneogeneze). Ketogeneze v játrech je inhibována a inhibuje se taktéž syntéza glukózy. Inhibicí inzulin senzitivní lipázy se v tukové tkáni inhibuje lipolýza triacylglycerolů. Inzulinem je aktivovaná lipoproteinová lipáza, která atakuje velmi nízkodenzitní lipoproteiny (VLDL) a chylomikrony a štěpí je na

volné mastné kyseliny a glycerol, které poté vstupují do adipocytů a dochází k lipogenezi (viz Tabulka 3) (Braunová a kol., 2009).

Tabulka 3 Metabolické účinky inzulínu

	Stimulace	Inhibice
Tuková tkáň	Ukládání tuku	Lipolýza
	Produkce adipokinů	
Svalová tkáň	Vychytání glukózy	Proteolýza
	Oxidace glukózy	
	Syntéza glykogenu	
Játra	Tvorba glykogenu	Produkce glukózy
	Syntéza mastných kyselin	Ketogeneze
	Produkce cytokinů	
CNS		Chuť k jídlu
Pankreas	Sekrece inzulínu	
Endotel	Produkce NO	
	Vazodilatace	
Trombocyty	Trombogeneze	
Makrofágy, lymfocyty	Syntéza prozánětlivých cytokinů	

Zdroj: Braunová a kol., 2009

3.3.2.2 Inzulinová rezistence

Pod pojmem inzulinová rezistence se obecně rozumí porucha účinku inzulínu. Při tomto patologickém stavu, buňky organismu nereagují adekvátně na inzulín. Stejně množství inzulínu nemá stejný vliv na transport a metabolismus glukózy v krvi jako u zdravého jedince. Snížená schopnost odpovědi na inzulín je především v tukové a svalové tkáni.

Při inzulínové rezistenci β -buňky Langerhansových ostrůvků produkují abnormální molekulu inzulínu nebo neúplně přeměněný proinzulin. Podkladem může být také strukturální anebo funkční změna inzulínového receptoru a postreceptorových pochodů. Inzulínová rezistence není samostatné onemocnění, ale je v přímé souvislosti s metabolickým syndromem, kardiovaskulárním onemocněním, arteriální hypertenzí, obezitou, diabetes mellitus, aterosklerózou, syndromem polycystických ovárií, Cushingovým syndromem, akromegaliemi, tyreotoxikózou, feochromocytomem, glaukomem, cirhózou, sepsí, horečkou, infekcí, hladověním, lipodystrofií, pubertou, stářím nebo těhotenstvím a dalšími (Svačina, 2006; Pelikánová a kol., 2018).

Příčin vzniku inzulínové rezistence a rizikových faktorů je několik. Můžeme je rozdělit na primární (geneticky podmíněné) a sekundární (stav se vrací k normě po odstranění příčiny, např. změny životního stylu, změny metabolismu, vyléčení z nemoci).

- a) Primární příčinou je porucha/mutace genů pro inzulínový receptor, glukózové transportéry, signální proteiny, buněčné enzymy a genů pro samotný účinek inzulínu.
- b) Sekundární příčiny inzulínové rezistence vznikají na humorálním podkladě (např. hyperinzulinismus, tumor nekrotizující faktor α (TNF- α), prozánětlivé cytokiny, zvýšení kontraregulačních hormonů). Reakcí na stres nebo infekční zánět se zvyšuje hladina hormonu kortizolu. Tento hormon zvyšuje glykémii, a tím se zvýší i tvorba inzulínu a následně inzulínová rezistence. Stejně tak inzulínovou rezistenci může vyvolat růstový hormon, lidský placentární laktogen nebo leptin. Leptin upozorňuje na nasycenost těla, takže při jeho nedostatku vzniká často obezita a následně inzulínová rezistence (Friedman, 2000; Newbern, 2011). Sekundární příčinou jsou také poruchy centrální a vegetativní nervové soustavy, zvýšené množství protilátek proti inzulínu a jeho receptoru, farmakoterapie (např. kortikosteroidy, atypická antipsychotika, inhibitory proteáz). Mezi metabolické příčiny řadíme oxidační stres, hyperglykémii, hyper/hypoosmolaritu, acidózu/alkalózu, zvýšení množství volných mastných kyselin (Koyama, 1997; Šmahelová a kol., 2011).

Při inzulínové rezistenci nereagují tkáně adekvátně na inzulín. Nejsou schopny ho zachytit, absorbovat, a proto se hromadí v krevním řečišti. β -buňky pankreatu produkci inzulínu ještě zvyšují a dochází k hyperinzulinémii. Nahromaděná glukóza v krvi je z počátku kompenzovaná zvýšenou produkcí inzulínu. Pokud kompenzace selže, zvýší se koncentrace glukózy na lačno i postprandiálně a vzniká celková hyperglykémie. Stav hyperglykémie aktivuje glukózové transportéry. Toto toxické působení glukózy má velký vliv na rozvoj mikrovaskulárních, makrovaskulárních i neurologických komplikací (Taniguchi a kol., 2006; Savage a kol., 2007; Koyama, 1997).

3.3.3 C-peptid

Molekula C-peptidu (connecting peptide) společně s inzulínem vzniká z molekuly proinzulínu. Tvoří spojovací bílkovinu, která je proteolyticky odštěpena od inzulínu a jelikož po uvolnění exocytózou do portálního řečiště není zachycena v játrech po prvním průchodu játry, přechází do systémové cirkulace krve. Množství C-peptidu je ekvimolární s množstvím inzulínu v organismu (Vlček a kol., 2009). Následně se dostává do ledvin, kde prochází glomerulární membránou, zde je cca 50 % C-peptidu vylučováno. To má za následek falešně pozitivní výsledky (zvýšenou koncentraci) C-peptidu v plazmě při vyšetření renální insuficience. Z toho důvodu při chronickém onemocnění ledvin nejsou hodnoty C-peptidu validní (Kudlová, 2015; Haluzík a kol., 2016).

C-peptid se řadí k základním vypovídajícím markerům při vyšetření nově vzniklého diabetu I. typu, při podezření na postupný zánik buněk pankreatu tvořící inzulín u DM II. typu, při zavádění terapie inzulínem, pro stanovení diabetu typu LADA (viz kapitola 3.4.1. Diabetes mellitus I. typu), ke stanovení příčiny opakující se hypoglykémie či hyperglykémie (Klener, 1997).

Tento peptid je využíván pro posouzení endogenní sekrece inzulínu. Stanovuje se základními metodami:

1) Měří se:

- nalačno 6 minut po intravenózním podání 1 mg glukagonu
- současně při oGTT
- nalačno 1 hodinu po předem stanovené snídani

2) Vyhodnocení ze žilní krve

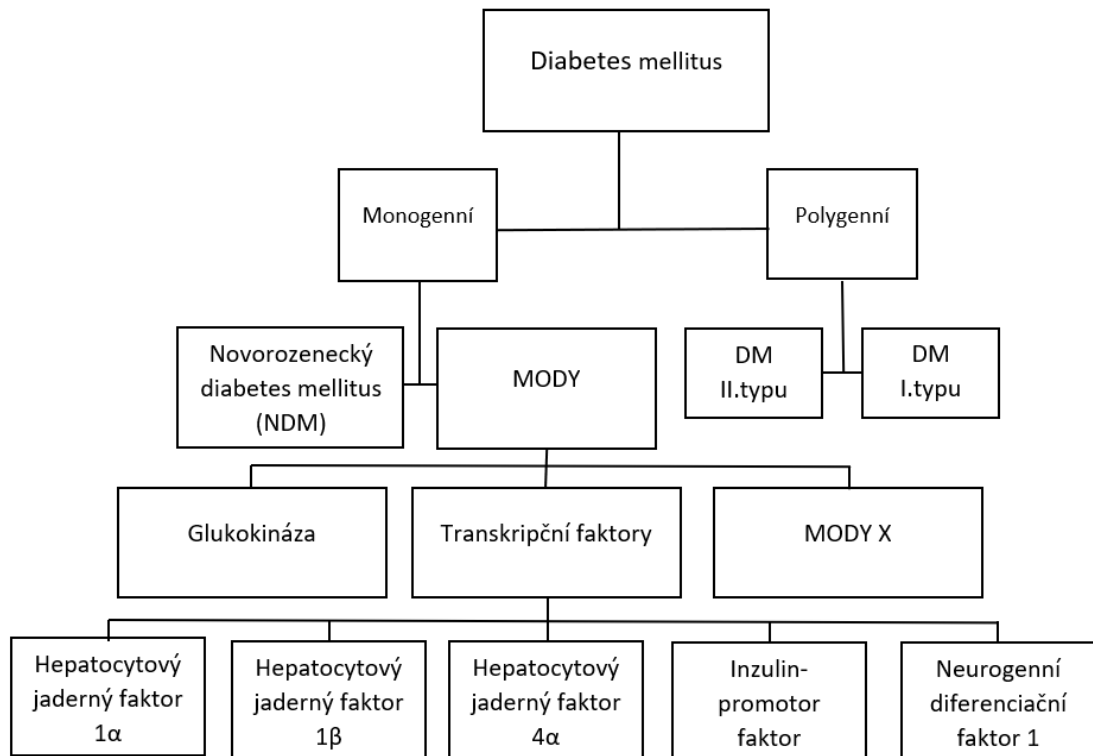
Koncentraci C-peptidu ovlivňuje fyzická zátěž, kouření a užívání biotinu (Klener, 1997; Zámečník a kol., 2002).

3.4 Klasifikace diabetes mellitus

Rozlišujeme čtyři skupiny diabetu: diabetes I. typu, diabetes II. typu, ostatní specifické typy diabetu, gestační diabetes mellitus.

Mezi ostatní specifické typy diabetu zařazujeme geneticky podmíněný defekt β -buněk-MODY (maturity-onset type diabetes of the young). Tento typ manifestuje ve věku do 25 let a jedná se o autozomálně dominantní dědičnost. Rozeznáváme 6 podskupin MODY na základě mutace genu pro glukokinázu nebo s mutacemi genů transkripčních faktorů (viz Obrázek 2) (Bazalová a kol., 2010; Pelikánová a kol., 2018). Dále se může jednat o dědičnou permanentní nebo tranzientní novorozenecký diabetes, geneticky podmíněný defekt účinku inzulinu (porucha přeměny proinzulinu, mutace genů pro inzulin, mutace receptoru pro inzulin), chronické onemocnění pankreatu, endokrinopatie (Cushingův syndrom, hypertyreóza, hypotyreóza, feochromocytom) či imunosuprese (Karen, 2020). Dále také onemocnění exokrinního pankreatu (pankreatitida, karcinom pankreatu, cystická fibróza, hemochromatóza). K rozvoji cukrovky může také dojít na základě farmakoterapie. Nejčastěji je diabetes spojen s užíváním glukokortikoidů (Poretsky, 2009; Laios, 2012).

Obrázek 2 Klasifikace diabetes mellitus



Zdroj: Vlastní, upraveno dle Bazalová a kol., 2010; Siddiqui et al., 2015

3.4.1 Diabetes mellitus I. typu

Destrukcí a ztrátou β -buněk Langerhansových ostrůvků pankreatu dochází k absolutnímu nedostatku inzulínu. Nemoc se manifestuje od dětství a inzulín musí být následně celý život exogenně podáván. Variantou diabetu I. typu je LADA (Latent Autoimmune Diabetes in Adults), která se vyskytne v jakémkoli věku.

Rozlišujeme dvě kategorie DM I. typu:

- 1) Imunitně podmíněný DM se vyznačuje autoimunitní reakcí a pozitivním výskytem autoprotilátek. Postižené osoby jsou geneticky predisponované a podnětem bývá virová infekce anebo výskyt jiného agens. Spojitost je zde i s jiným autoimunitním onemocněním, např. perniciózní anémií, Hashimotovou tyreoiditidou či Addisonovou chorobou.
- 2) Druhou kategorií je idiopatický DM I. typu. Příčina tohoto typu onemocnění není známá. Výskyt autoprotilátek je negativní (Anonymous, 2020; Pelikánová a kol., 2018).

3.4.2 Diabetes mellitus II. typu

Jedná se o onemocnění s poruchou sekrece inzulínu a jeho relativním nedostatkem. Dochází k rozvoji inzulínové rezistence, která je kompenzovaná zvýšenou sekrecí inzulínu. Po selhání kompenzačních faktorů často dochází k hyperglykémii. Predispozicí pro vznik toho typu diabetu jsou genetické predispozice k obezitě, metabolickému syndromu, stres, nízká fyzická aktivita nebo kouření. Nemoc se obvykle manifestuje po 40 roku věku. Počátek onemocnění je oproti DM I. typu postupný. Oproti DM I. typu se ketoacidóza vyskytuje velmi vzácně. Základní farmakoterapií jsou perorální antidiabetika. Ta mohou u části nemocných v průběhu dlouhodobé léčby selhat a je zapotřebí započít terapii inzulínem (Šmahelová a kol., 2011; Karen a kol., 2020).

Tabulka 4 Porovnání DM I. typu a II. typu

	Diabetes I. typu	Diabetes II. typu
Epidemiologie	Mladší jedinci Normální hmotnost Vyšší výskyt v severní Evropě	Starší jedinci ⁶ Obvykle obezita/metabolický syndrom Vyšší výskyt v USA
Patogeneze	Autoimunitní reakce Thyreoiditida Addisonova nemoc	Zvýšená inzulínová rezistence Snížená sekrece β -buněk
Dědičnost	Mírná HLA-DR3/DR4 ($\geq 90\%$) 30-50 % jednovaječných dvojčat	Velmi silná Není vztah k HLA $\geq 95\%$ jednovaječných dvojčat
Endogenní inzulín	Nízký nebo úplně chybí	Většinou přítomen, častá hyperinzulinemie, relativní deficit inzulínu
Inzulínorezistence	Při hyperglykémii	Vyskytuje se

⁶ V dnešní době se DM II. typu stále častěji vyskytuje u dětí, jelikož roste počet obézních dětí (Šmahelová a kol., 2011).

Hladovění	Hyperglykemie, diabetická ketoacidóza	Euglykémie
Stres	Diabetická ketoacidóza	Hyperglykemický hyperosmolární stav
Klinický obraz	Deficit inzulínu, rozvoj diabetické ketoacidózy, nutné dodávat inzulín	Deficit inzulínu, rozvoj hyperglykemického hyperosmolárního stavu, perorální antidiabetika a v některých případech dodávat inzulín
Rizikové faktory	Nejasné (mikrobiální, chemické, dietní a další)	Věk, obezita, sedavý životní styl, gestační diabetes mellitus
Nálezy při diagnóze	Protilátky ICA, IA-2, GAD 65, IAA	Symptomy mikrovaskulárních a makrovaskulárních komplikací, v asymptomatickém stavu

Zdroj: Bureš a kol., 2014; Šmahelová a kol., 2011

3.5 Gestační diabetes mellitus

Gestační diabetes mellitus (GDM), jeden ze základní typů diabetu, je porucha glukózové homeostázy různého stupně, který vzniká v průběhu těhotenství. Podkladem pro vznik GDM je inzulinová rezistence (Kudlová, 2015). Gestační diabetes mellitus se ve většině případů v průběhu šestinedělí upraví, zároveň je předpokladem pro vznik DM II. typu po porodu (Bureš a kol., 2014; Pelikánová a kol., 2003). Riziko vzniku DM II. typu v pozdějším věku je 7krát větší (Chiefari et al., 2017). Podle České gynekologické a porodnické společnosti České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně se může v těhotenství také diagnostikovat zjevný diabetes mellitus. Kritéria diagnostiky tohoto typu diabetu jsou totožná s diagnostikou DM I./DM II. Často také přetrvává i po šestinedělí (Sbírka doporučených postupů č. 5/2019: Gestační diabetes mellitus, 2019.).

Gestační diabetes mellitus je spojen s nepříznivými výsledky těhotenství jako jsou: fatální makrosomie plodu, zvýšené riziko perinatální úmrtnosti, novorozenecké metabolické poruchy, zvýšená porodní hmotnost, vrozené malformace. Děti matek s GDM mají následně zvýšené riziko diabetu a obezity (Committee opinion no. 504, 2013).

3.5.1 Rizikové faktory pro vznik gestačního diabetes mellitus

Nejčastějšími rizikovými faktory pro rozvoj GDM je pozitivní rodinná anamnéza, prediabetes, poruchy glukózové tolerance, poruchy glykémie nalačno, předchozí diagnóza GDM, syndrom polycystických vaječnicků, nadváha či obezita. Další rizikem je vyšší věk matky (s věkem nad 35 let se zvyšuje riziko vzniku GDM) a předchozí těhotenství s makrosomií dítěte (Chu et al., 2007, Berger et al., 2019).

3.5.2 Patofyziologie gestačního diabetes mellitus

Během jednotlivých fází gravidity dochází u žen k řadám fyziologických změn v metabolismu, které zajišťují správný růst a vývoj plodu (viz Obrázek 4). Na začátku těhotenství se zvyšuje sekrece inzulínu, ale citlivost na inzulín se v prvotních fázích gravidity měnit nemusí. Inzulínová senzitivita postupně během prvního trimestru narůstá a umožňuje tak ukládat glukózu do tukové tkáně jako zásobu energie na další fáze těhotenství. Současně narůstá množství tukové tkáně v organismu, která je v pozdější fázi těhotenství mobilizována pro zajištění růstu plodu. Tuková tkáň a kosterní svalstvo, jakožto hlavní místa pro degradaci glukózy, se stávají během těhotenství stále více rezistentní na inzulín, což vede k prohlubování inzulínové rezistence, zvyšování jaterní endogenní produkce glukózy a volných mastných kyselin (stávají se nově hlavním zdrojem energie pro mateřský organismus). Inzulínová rezistence je kompenzována adaptačními změnami β -buněk pankreatu. Dochází u nich k hypertrofii a hyperplazii a zvýšení sekrece inzulínu stimulované glukózou. β -buňky pankreatu mohou postupně ztrácet schopnost reagovat na zvýšenou koncentraci glukózy a uvolňovat inzulín. V tomto případě hovoříme o dysfunkci β -buněk pankreatu a začíná bludný kruh hyperglykémie a inzulínové rezistence u matky a hyperglykémie u plodu s následnou utilizací glukózy a makrosomií plodu. Samotná placenta, jakožto regulátor prostředí pro plod, obsahuje GLUT transportéry pro přenos glukózy, takže po zvýšení glykémie jsou GLUT transportéry modulovány a zvyšuje se absorpce glukózy přes placentu (Barbour et al., 2007; Perichart-Perera et al., 2017; Goldmannová a kol., 2019).

Faktory pro vznik inzulínové rezistence:

1. Placentární hormony:

- Lidský placentární laktogen (hPL): během těhotenství se jeho množství zvyšuje až 30krát, indukuje uvolňování inzulínu z β -buněk pankreatu (Handwerker et al., 2000; Rodrigo et al., 2018).
- Lidský placentární růstový hormon (hPGH): může se během těhotenství navýšit až 8krát, nahrazuje růstový hormon produkovaný hypofýzou. Jeho nadměrná exprese způsobuje těžkou periferní inzulínovou rezistenci. Placentární růstový hormon také zvyšuje expresi p85 α PI3-

kinázy, která inhibuje aktivitu PI3-kinázy v signální dráze inzulínu⁷ (Newbern et al., 2011; Rodrigo et al., 2018; Ahmad et al., 1997).

- Estrogen
- Progesteron
- Kortizol

2. Adipocyty tukové tkáně:

- Adipokiny: prozánětlivé cytokiny (mediátory subklinického zánětu u gravidních žen), globulární proteiny, které jsou produkovány z adipocytů tukové tkáně, ale také např. z monocytů, makrofágů, neutrofilů, T-buněk, fibroblastů. Častěji se tyto faktory vyskytují u obézních gravidních žen. U těchto žen je také placenta zdrojem prozánětlivých mediátorů. Zvýšené množství adipokinů silně koreluje s hyperinzulinémií. Tyto markery způsobují inzulínovou rezistenci na základě zhoršení signální kaskády inzulínu, která je ovlivněna zvýšenou fosforylací serotoninového substrátu na inzulínovém receptoru a snížením aktivity tyrozinkinázy (Friedman et al., 1999; Barbour et al., 2007).
 - Interleukin-6 (IL-6): aktivuje B-lymfocyty a zvyšuje sekreci protilátek.
 - Interleukin-1 (IL-1): kostimulační faktor, ve vyšších koncentracích působí jako pyrogen.
 - TNF- α
 - Adiponektin: nepřímo koreluje s množstvím tukové tkáně. Hypoadiponektinémie se považuje za prediktivní faktor rozvoje GDM a makrosomie plodu. Ovlivňuje oxidaci mastných kyselin, inhibuje glukoneogenezi, stimuluje sekreci inzulínu. Jeho produkce placentou je zatím neobjasněna. (Catalano et al., 1999; Barbour et al., 2007).
 - Leptin: hormon sytosti, který hospodaří se zásobami energie a zvyšuje její výdej. Koncentrace leptinu pozitivně koreluje se

⁷ Obézní lidé mají zvýšenou aktivitu protein-tyrozinfosfatázy (PTPáza) v tukové tkáni, která defosforyluje a inaktivuje kinázu inzulínového receptoru.

stupněm obezity. Je vylučován placentou a u žen s GDM je jeho koncentrace větší (rozvíví se leptinová rezistence) (Goldmannová a kol., 2019).

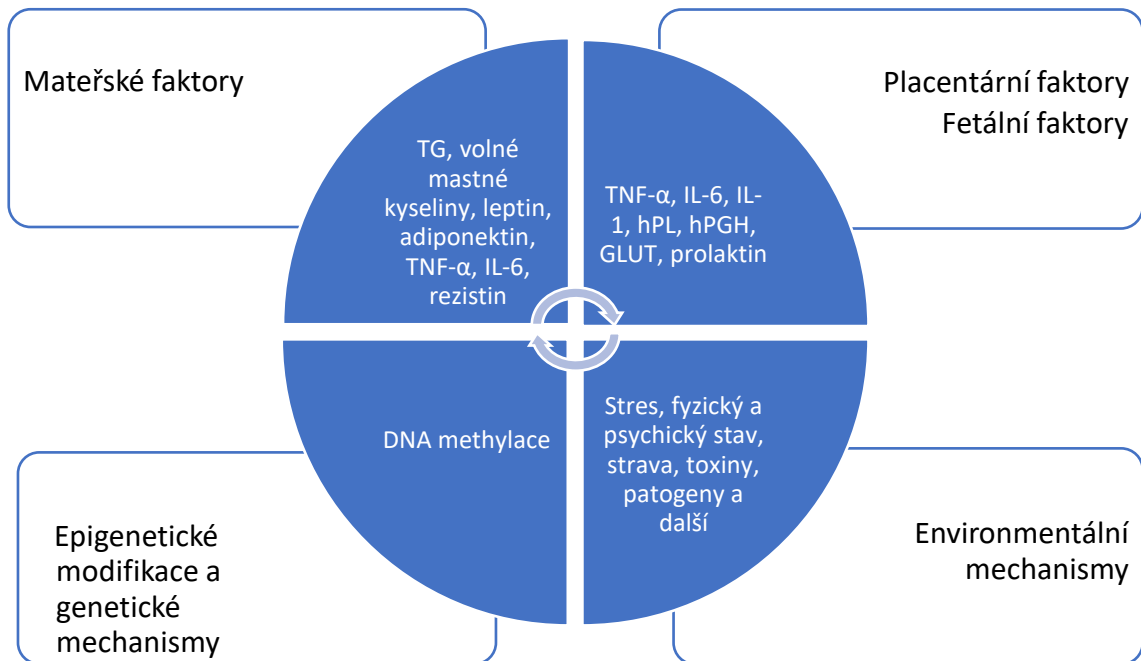
- Chemerin, omentin, visfatin, resistin, fetuin A: další adipokiny produkované tukovou tkání, které jsou v patogenezi GDM předmětem výzkumu.

3. Střevní mikrobiom: jeho složení je ovlivněno porodem, kojením, událostmi v dětství, ale i v dospělosti (užívání antibiotik, složení stravy). Během těhotenství se postupně snižuje výskyt bakterií produkujících butyrát a zvyšuje se *Faecalibacterium* a *Actinobacterium*, které produkují laktát. Ve třetím trimestru se zvyšuje množství bakterií rodu *Proteobacteria* a střevní bakteriální diverzita se zmenšuje. Tento stav je dán do souvislosti s váhovým přírůstkem, obezitou a inzulinovou rezistencí prostřednictvím vazeb mezi mikrobiálním fenotypem a imunitními a metabolickými změnami v organismu ženy. Další nálezy kmenů *Prevotellaceae* (ovlivňují permeabilitu střevní stěny, a tak je snazší průnik zánětlivých mediátorů do cirkulace a podněcují inzulinovou rezistenci), deplece kmenů *Collinsella*, *Bacteriodes* nebo *Firmicutes* (rozkládají rostlinné polysacharidy) a objev receptorů pro mastné kyseliny s krátkým řetězcem (SCFA) na buňkách různých tkání u gravidních žen s GDM jsou stále předmětem výzkumu. Dosavadní výsledky ukazují, že SCFA můžeme považovat za signální molekuly, které zprostředkovávají vazbu mezi středním mikrobiomem a hostitelským organismem. (Koren et al., 2012; Fugmann et al., 2015; Jayashree et al. 2014; Crusell et al., 2018).

Inzulinová rezistence během těhotenství je tedy multifaktoriální (viz Obrázek 3). Inzulin není schopný fosforylovat inzulinový receptor. Snižuje se exprese substrátu inzulinového receptoru (IRS-1) a zvyšuje se hladina p85a PI 3-kinázy. Inhibuje se inzulinová signalizace z důvodu potlačení tyrozinové fosforylace inzulinového receptoru ve prospěch serinové fosforylace inzulinového receptoru. Na základě porušení signalizační kaskády se snižuje množství GLUT 4 transportérů v tukové tkáni. Glukóza není dostatečně vychytávána (Zeghari et al., 2000; Nilsson et al., 2005).

V patogenezi GDM kromě genetiky hraje významnou roli i epigenetika. Jedná se především o chromozomální změny, které neovlivňují sekvenci DNA. Nejčastěji studovanou epigenetickou modifikací DNA je methylace DNA promotoru PPAR γ koaktivátor 1 α (PGC-1 α). Touto modifikací se snižuje produkce inzulinu v pankreatu a zvyšuje produkce glukózy v játrech (Barbour et al., 2007).

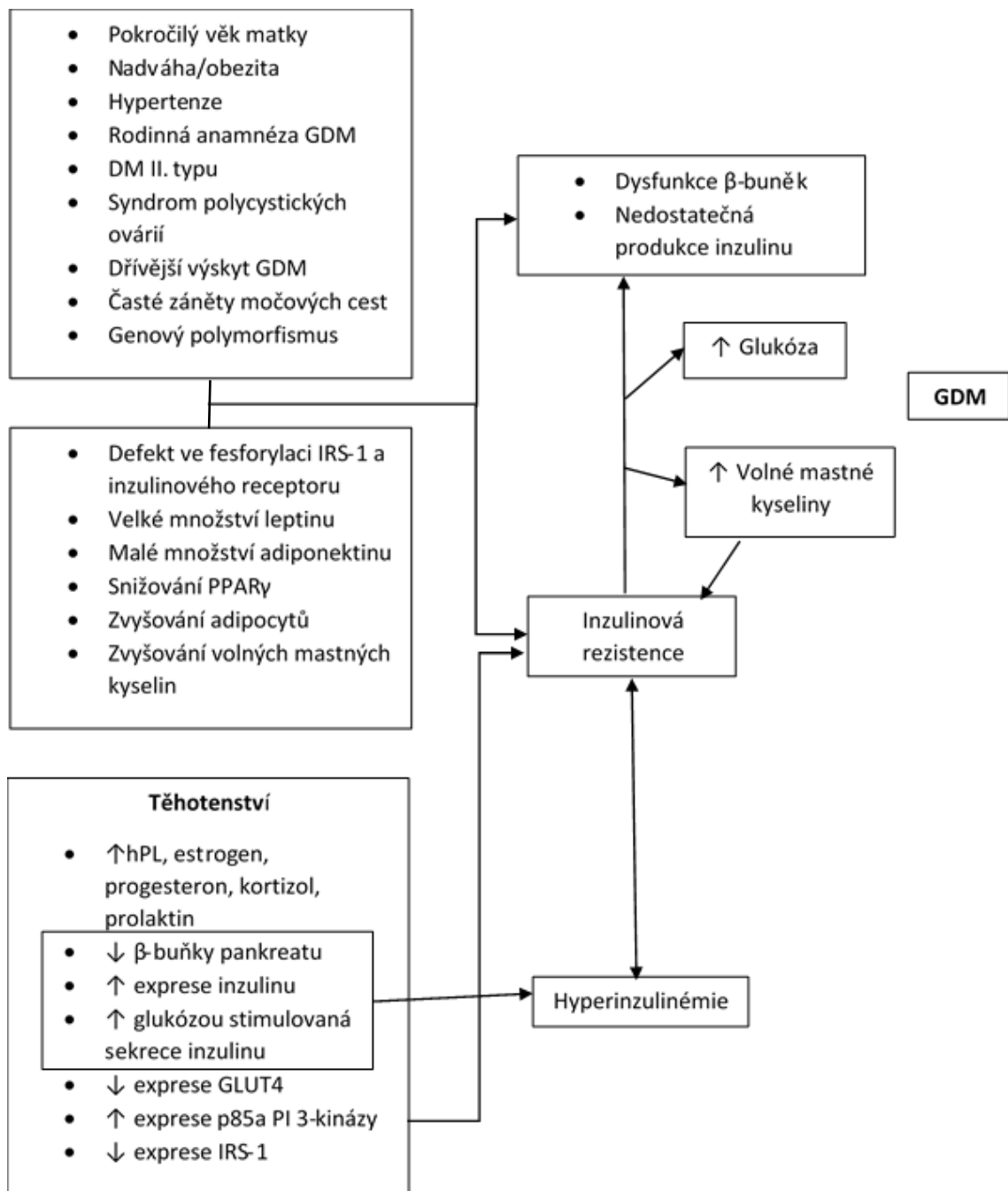
Obrázek 3 Patofyziologické mechanismy v GDM



Zdroj: Vlastní, upraveno dle Rodrigo et al., 2018

Biomarkery předpovídající vývoj GDM a jejich mechanismy vzniku. Souhra mezi mateřskými, placentárními, fetálními faktory, epigenetickými modifikacemi, genetickými mechanismy a environmentálními mechanismy. TG-triglyceridy, IL-interleukin, TNF- α -tumor nekrotizující faktor α , hPL-lidský placentární laktogen, GLUT-glukózový transportér, hPGH-lidský placentární růstový hormon.

Obrázek 4 Patofyziologie GDM



Zdroj: Vlastní

3.5.3 Vývoj diagnostických metod pro gestačního diabetes mellitus

Gestační diabetes mellitus jako jakýkoli stupeň glukózové intolerance se rozvíjí nebo je rozpoznán během těhotenství. Počáteční kritéria pro jeho diagnostiku byla stanovena před více než 50 lety. S mírnými úpravami přetrvávají dodnes (International Association of Diabetes in Pregnancy Study Group (IADPSG), 2015).

Možností výskytu GDM během těhotenství se zabýval již v roce 1882 J. Matthews Duncan. Uvedl, že na konci těhotenství ustane (Duncan et al., 1882). U žen s GDM byla v padesátých letech 20. století objevena makrosomie plodu a v roce 1957 Elsie Reed Carrington vytvořil termín *gestační diabetes mellitus*. Postupně se začala rozvíjet samotná diagnostika GDM (Coustan et. al., 2013).

Diagnostika GDM se v USA začala provádět orálním glukózovým tolerančním testem (oGTT), kdy byl pacientce odebrán vzorek žilní krve nalačno a následně žena vypila roztok 100 g glukózy. Posléze jí byl odebrán vzorek venózní krev v 60. minutě, 120. minutě a 180. minutě po vypití 250 ml tohoto roztoku. Ze všech odebraných vzorků bylo stanoveno množství glukózy. V roce 1964 O'Sullivan a Mahan ve své práci uvedli prahové hodnoty glukózy pro diagnostiku GDM. Hodnoty byly zjištěny z odebraných vzorků žilní plné krve a analyzovány technikou Somogyi-Nelson (viz Tabulka 5) (Carrington et. al., 1957; O'Sullivan et. al., 1964; NDDG, 1979).

Většina laboratoří začala postupně odebírat ženám vzorek plné venózní krve. Tu nechali vysrážet a odebrali vzniklé krevní sraženiny, čímž získali krevní sérum, ze kterého diagnostikovali množství glukózy v organismu. Také využívali místo krevního séra krevní plazmu, která oproti krevnímu séru obsahuje navíc fibrinogen a srážecí faktory. National Diabetes Data Group (NDDG) v roce 1979 zohlednil rozdíly mezi glukózou v plné krvi a plazmatickou či sérovou glukózou a zvýšil referenční hodnoty glykémie pro diagnostiku GDM o 15 % oproti původním hodnotám O'Sullivana a Mahana.

Druhá sada diagnostických hodnot byla publikována v roce 1982. Nové referenční hodnoty se oproti původním hodnotám O'Sullivana a Mahana snížili o 0,28 mmol/l a následně zvýšila o 14 %, jelikož laboratorní analýza pro diagnostiku GDM byla změněna na specifickou enzymatickou metodu využívanou nejdříve pro vzorky plné žilní krve a posléze pro vzorky krevní plazmy. Tato analytická metoda byla pojmenována Carpenter

and Coustan (C&C) a schválena American Diabetes Association (Americkou asociací pro cukrovku (ADA)) a The American College of Obstetricians and Gynecologists (Americkou vysokou školou porodníků a gynekologů (ACOG)) (Coustan et. al., 2013; ACOG, 2011).

Tabulka 5 Glukózové prahové hodnoty dle zvolené metody

Čas měření glukózy	Žilní plná krev, Somogyi-Nelsonova metoda (mmol/l)	Plazma, modifikace NDDG (mmol/l)	Plazma, modifikace C&C (mmol/l)
Nalačno	5,00	5,83	5,27
1. hod. po zátěži	9,16	10,55	9,99
2. hod. po zátěži	7,94	9,16	8,60
3. hod. po zátěži	7,05	8,05	7,77

Zdroj: Coustan et. al., 2013

V roce 2010 publikovalo Mezinárodní sdružení studijních skupin pro cukrovku a těhotenství (*The International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups, IADPSG*) Doporučení o diagnostice a klasifikaci hyperglykémie v těhotenství (*Recommendations on the Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Pregnancy*). Zde byl doporučen dvoustupňový oGTT. Nejdříve byla stanovena glykémie ze žilní krve nalačno a poté ženy vypily roztok se 75 g glukózy. Pacientkám byla odebírána venózní krev v 60. minutě a 120. minutě po vypití roztoku a stanovena glykémie. (International Association of Diabetes in Pregnancy Study Group (IADPSG), 2015; Benhalima et al., 2013).

Doporučení IADPSG:

1) První návštěva lékaře

a) Diagnostika preexistujícího diabetu

- Plazmatická glukóza nalačno $\geq 6,99$ mmol/l
- Hb A_{1c} ≥ 48 mmol/mol

- Náhodná plazmatická glukóza $\geq 11,1$ mmol/l

b) Diagnostika GDM

- Plazmatická glukóza nalačno $\geq 5,11$ mmol/l $<6,99$ mmol/l

2) Návštěva lékaře mezi 24. a 28. týdnem gravidity; screening pomocí dvoustupňového oGTT (roztok 75 g glukózy) *

- Nalačno $\geq 5,11$ mmol/l
- V 60. minutě $\geq 9,99$ mmol/l
- Ve 120. minutě $\geq 8,49$ mmol/l

* Pokud je jedna nebo více zjištěných hodnot rovna nebo větší než dané hodnoty glukózy v plazmě, přiřadí se diagnóza GDM.

WHO přišla se stejným doporučením pro diagnostiku GDM jako IADPSG. Prahové hodnoty byly stanoveny jak pro gravidní ženy, tak i pro negravidní jedince (Alptekin et al., 2016).

Snaha vytvořit stejná diagnostická kritéria napříč zeměmi měla zamezit variabilitě v prevalenci GDM. Nicméně údaje ze studie HAPO⁸ v 15 studijních střediscích v 9 zemích prokázaly velkou heterogenitu v prevalenci GDM v různých populacích. Je to dáno tím, že prevalence GDM není ovlivněna pouze screeningovými postupy, analytickými metodami a diagnostickými kritérii referenčních hodnot, ale hlavně charakteristikami studované populace (Benhalima et al., 2013; Capula et. al., 2016).

3.5.3.1 Screening gestačního diabetes mellitus v České republice

Dle doporučených postupů ČGPS ČLS JEP (viz Graf 9) je screening GDM dvoufázový a je indikován u všech těhotných žen, které ještě nemají známou pregestační poruchu metabolismu glukózy (DM I. a II. typu)⁹. Screening je vždy organizován gynekologem a

⁸ Studie HAPO je kontrolovaná randomizovaná studie hyperglykémie a nepříznivého těhotenství, za účelem vyhodnotit vztah mezi koncentracemi glukózy v plazmě a nepříznivými výsledky těhotenství (hyperinzulinémie plodu, zvýšené ukládání tuku v plodu, makrosomie).

⁹ Pregestační diabetes mellitus u žen má za následek teratogenní účinky v první polovině gravidity při vzniku hyperglykémie a v druhé polovině gravidity dochází k akceleraci růstu plodu a perinatální morbiditě. Je zde nutná kontrola renálních funkcí a retinopatie.

dle doporučených postupů České společnosti klinické biochemie ČLS JEP prováděn v certifikovaných laboratořích (Sbírka doporučených postupů č. 5/2019: Gestační diabetes mellitus, 2019).

První fáze screeningu je doporučována provést u gravidních žen se zvýšeným rizikem vzniku GDM*co nejdříve na začátku těhotenství do 14. týdne. Stanovuje se glykemie nalačno z žilní plazmy standardní laboratorní metodou. Je-li koncentrace glukózy nalačno ≥ 7 mmol/l ($HbA_{1c} \geq 48$ mmol/mol) hovoříme o zjevném diabetes mellitus. Při opakované diagnostice koncentrace glukózy nalačno ze žilní plazmy (FPG) 5,1-6,9 mmol/l zjištěné ve dvou testech ne ve stejný den, diagnostikujeme gestační diabetes mellitus. Orální glukózový toleranční test je indikován při jednou pozitivním a jednom negativním testu (viz Tabulka 6 a 7) (Friedecký a kol., 2015; Rybka a kol., 2006).

Tabulka 6 Diagnostické postupy I. fáze screeningu GDM

Glykemie nalačno < 5,1 mmol/l	Screening se neopakuje
Glykemie nalačno $\geq 5,1$ mmol/l	Screening je nutné opakovat co nejdříve (ne ve stejný den)
Opakovaná glykemie < 5,1 mmol/l	Doplnění 75 g oGTT v I. fázi screeningu

Zdroj: Sbírka doporučených postupů č. 5/2019: Gestační diabetes mellitus, 2019

Tabulka 7 Hodnocení výsledků I. fáze screeningu GDM

Glykemie nalačno < 5,1 mmol/l	V normě	Žena podstoupí II. fázi screeningu
Opakovaná glykemie 5,1-6,9 mmol/l	GDM	Žena je odeslána na diabetologii
Opakovaná glykemie $\geq 7,0$ mmol/l	Zjevný DM	Žena je odeslána na diabetologii
Glykemie při oGTT: v 60. min < 10,0 mmol/l a	V normě	Žena podstoupí II. fázi screeningu

v 120. min < 8,5 mmol/l		
Glykemie při oGTT: v 60. min ≥ 10,0 mmol/l a/nebo v 120. min ≥ 8,5 mmol/l	GDM	Žena je odeslána na diabetologii

Zdroj: Sběrka doporučených postupů č. 5/2019: Gestační diabetes mellitus. 2019

* Ženy se zvýšeným rizikem vzniku GDM:

- Gestační diabetes v předchozí graviditě
- Rodinná anamnéza GDM
- Anamnéza předčasného porodu
- Opakované potraty
- Porod většího plodu v minulé graviditě (nad 4000 g)
- Hypertenze
- Opakující se infekce močových cest
- Obezita
- Glykosurie
- Věk nad 30 let

(Rybka a kol., 2006)

Druhá fáze screeningu je indikovaná u všech gravidních žen mezi 24. -28. týdnem těhotenství, které měly negativní výsledky v I. fázi screeningu nebo I. fázi screeningu nepodstoupily (viz Tabulka 8 a 9). Na žádost gynekologa může být proveden i v jiné době. Není možné ho provést u žen s virózou či po úraze. Využívá se tříbodového (dvoustupňového) oGTT, kdy je žena zatížena roztokem se 75 g glukózy (viz Graf 8).

Podmínky oGTT:

- 3 dny před testem neomezovat příjem sacharidů (nejméně 150 g/den) a vykonávat obvyklou tělesnou aktivitu, den před testem vynechat zvýšenou tělesnou zátěž

- po minimálním 8hodinovém lačnění se odebere vzorek krve ze žíly
- každé jednotlivé hodnoty glykemie se musí stanovit standardní metodou ze standardní zkumavky do 30 minut od odběru/ze zkumavky s tříložkovým antiglykolytickým činidlem (NaF + EDTA + citrát sodný) do 24 hodin od odběru
- žena vypije 75 g glukózy rozpuštěné ve 250-300 ml vody nebo čaje během 5-10 minut
- pacientka po celou dobu testu sedí, nekouří
- další vzorek krve je odebrán za 60 a 120 minut po zátěži glukózou
- léky s antiinzulinovým efektem (hydrokortizon, thyroxin, progesteron aj.) užít až po dokončení testu
- test je možné odložit z důvodu virózy, hyperemesis gravidarum a další

Tabulka 8 Diagnostické postupy II. fáze screeningu GDM

Glykemie nalačno < 5,1 mmol/l	Žena podstoupí 75g oGTT
Glykemie nalačno ≥ 5,1 mmol/l	Opakovat co nejdříve odběr nalačno (ne ve stejný den)
Opakovaná glykemie < 5,1 mmol/l	Žena podstoupí oGTT

Zdroj: Sbíрка doporučených postupů č. 5/2019: Gestační diabetes mellitus. 2019

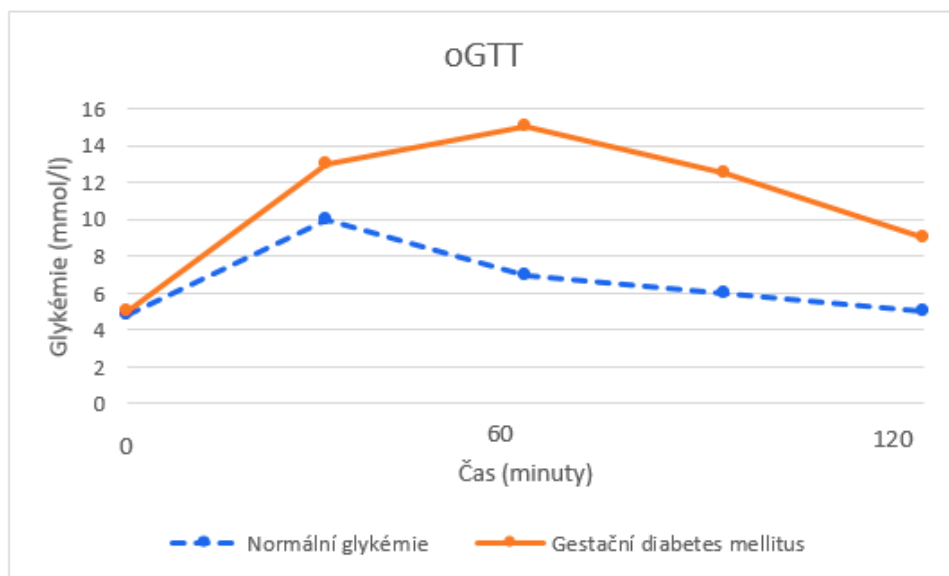
Tabulka 9 Hodnocení výsledků II. fáze screeningu GDM

Opakovaná glykemie ≥ 5,1 mmol/l	GDM	Odeslat na diabetologii
Glykemie při oGTT: V 60. min < 10,0 mmol/l a V 120. min < 8,5 mmol/l	V normě	Standardní péče
Glykemie při oGTT: V 60. min ≥ 10,0 mmol/l	GDM	Odeslat na diabetologii

a/nebo v 120. min $\geq 8,5$ mmol/l		
--	--	--

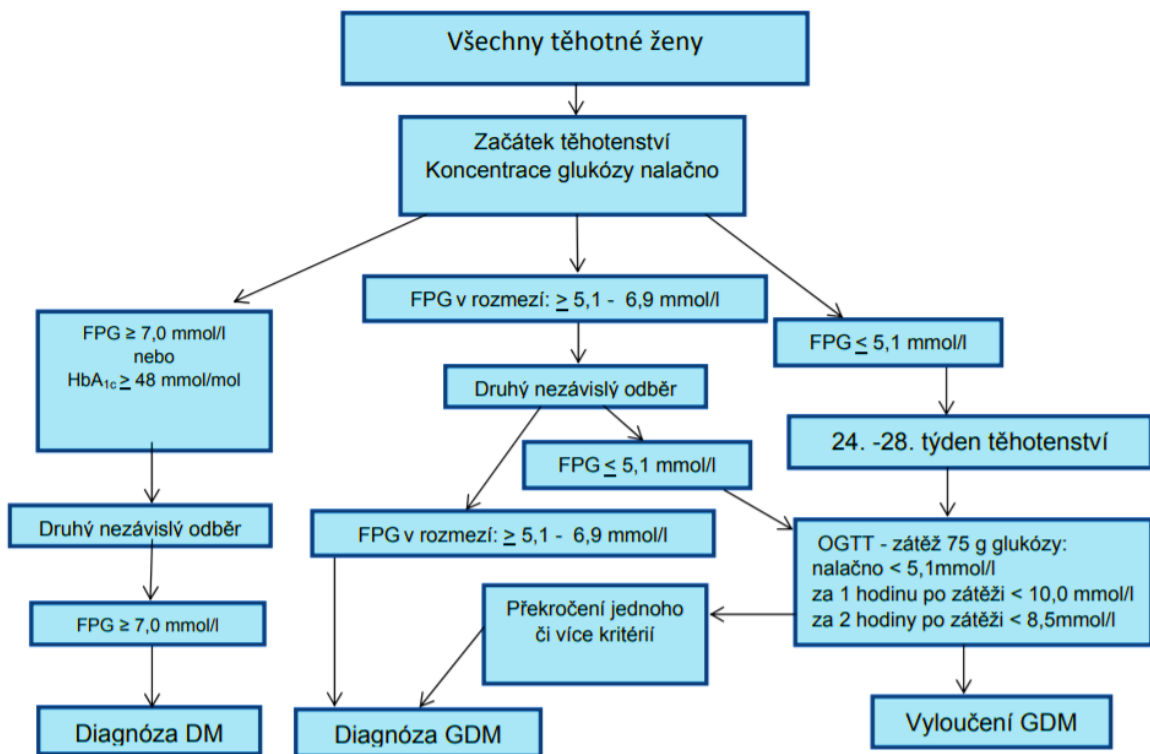
Zdroj: Sbíрка doporučených postupů č. 5/2019: Gestační diabetes mellitus. 2019

Graf 8 Glykemické křivky během oGTT



Zdroj: Vlastní

Graf 9 Algoritmus pro screening GDM



Zdroj: Friedecký a kol., 2015

3.5.4 Hodnocené parametry gestačního diabetes mellitus

Sledování kompenzace a kvality léčby gestačního diabetes mellitus se kromě výše popsaného postupu využívá klinického a biochemického hodnocení. Stanovují se hodnoty glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}), thyroidních hormonů, lipidový profil, C-peptid, sleduje se hmotnost, krevní tlak, dávky inzulínu, farmakoterapie perorálním antidiabetikem (Klener a kol., 1997; Sběrka doporučených postupů č. 5/2019: Gestační diabetes mellitus. 2019).

3.5.4.1 Laboratorní diagnostika

Laboratorní diagnostika probíhá v laboratořích s průkazem analytické způsobilosti, který je získán po úspěšném absolvování akreditovaného programu externího hodnocení kvality podle ISO 17043 alespoň 2krát ročně (Friedecký a kol., 2015).

➤ **Glykovaný hemoglobin HbA_{1c}**

Glykovaný hemoglobin je typ bílkoviny hemoglobinu červených krvinek, který se tvoří, když jsou červené krvinky vystaveny glukóze v plazmě (WHO. Chronická onemocnění a podpora zdraví, 2011). Dochází ke glykaci bílkovinného řetězce nativního hemoglobinu HbA₀ na N-terminálním valinu a lysinových zbytcích (β-řetězec). Glykace závisí na koncentraci glukózy a době expozice a probíhá na všech proteinech v séru.¹⁰ Celkový glykovaný hemoglobin (HbA₁) se skládá z několika minoritních frakcí glykovaného hemoglobinu¹¹ (Pelikánová a kol., 2018).

Stanovuje se množství nejstabilnější frakce HbA_{1c}. Jedná se o nejdůležitější parametr kompenzace cukrovky a jeden z parametrů pro diagnostiku poruch glukózové homeostázy (ve vztahu k prediabetu), protože vyjadřuje dlouhodobý stav glykémie za 8 až 12 týdnů, což souvisí s poločasem doby života erytrocytů. Ta se pohybuje v rozmezí 100 až 140 dnů. Tento rozptyl způsobuje variabilitu hodnot HbA_{1c} (SZÚ, 2014). Dle kohortové observační studie DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) byla

¹⁰ Glykace je reakce NH₂ skupiny bílkoviny a glukózy. Prvně vzniká aldimin (pre-HbA_{1c}), který je labilní, a tak se stabilizuje přesmykem na ketoamin (Pelikánová a kol., 2018).

¹¹ HbA_{1a1}, HbA_{1a2}, HbA_{1b1}, HbA_{1b2}, HbA_{1b3}, HbA_{1c}, HbA_{1d1}, HbA_{1d2}, HbA_{1d3}, HbA_{1e} (Pelikánová a kol., 2018).

potvrzena asociace mezi rizikem akutních i chronických komplikací diabetu a zvýšenými hodnotami HbA_{1c}. Stejně tak data ze studie DCCT/EDIT (Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications) potvrdila HbA_{1c} jako důležitý rizikový faktor kardiovaskulárních komplikací diabetu, který lze ovlivnit (Nathan et al., 2014).

Stanovení glykovaného hemoglobinu s sebou nese spoustu výhod: pacient nemusí být nalačno, odběr lze provést kdykoliv, jednodušší preanalytické podmínky, ale i několik nevýhod jako např.: jeho výsledky mohou být ovlivněny přidruženými chorobami (např. sideropenie, anémie, hemoglobinopatie), jeho stanovení nereflektuje stavy, které přímo ohrožují zdraví člověka. Jedná se o momentální hyperglykémii a hypoglykémii (krátkodobé kolísání glykémie). Tyto stavy se objevují častěji u pacientů léčených inzulínem v intenzifikovaném režimu (Pelcl, 2020).

K měření množství glykovaného hemoglobinu se používá vzorek nesrážlivé krve, obvykle odebraný do kyseliny ethylendiamintetraoctové (EDTA). Výsledky nejsou ovlivněny věkem, pohlavím ani etnikem. Mohou být ovlivněny hemoglobinopatií, anémií, sníženou dobou života erytrocytů (WHO, Use of Glycated Haemoglobin (HbA_{1c}) in the Diagnosis of Diabetes Mellitus, 2011; Klinická biochemie a metabolismus, 2011; Nielsen et al., 2020).

Pro standardizaci výsledků získaných z různých laboratoří při použití různých metod měření, bylo již v roce 2010 vydáno stanovisko pro referenční metodu stanovení HbA_{1c}, která byla odvozená od metody měření Mezinárodní federace klinické chemie a laboratorní medicíny (IFCC). Hodnocení podle IFCC je nová metoda, která využívá vysokoúčinné kapalinové chromatografie s tandemovou hmotnostní detekcí (HPLC/MS) nebo vysokoúčinné kapalinové chromatografie spojené s kapilární elektroforézou (HPLC/CE), kdy se měří glykovaná a neglykovaná forma hemoglobinu, které jsou štěpeny na peptidy. V České republice je toto hodnocení platné od 1.1.2004. (Hanas et al., 2010; Pelikánová a kol., 2018; Friedecký a kol., 2015).

Výsledné hodnoty glykovaného hemoglobinu mohou být uvedeny ve dvou jednotkách (viz Tabulka 10) podle třech metod:

- a) Dle IFCC jednotka mmol/l (standardizovaná jednotka v Evropě)
- b) Dle IFCC jednotka % IFCC (užívané v Evropě)
- c) Dle DCCT¹² (Diabetes Control and Complications Trial) Součást vědecké výzkumné báze Americké diabetologické asociace (ADA) jednotka % NGSP/DCCT (užívané v USA)

(Doporučení výboru ČSKB ČLS JEP, 2011; Nathan et al., 2014)

Česká společnost klinické biochemie ČLS JEP (ČSKB) a Česká diabetologická společnost ČLS JEP (ČDS) ve spolupráci s Referenční laboratoří pro klinickou biochemii (RLKB) a na základě konsenzu Světové federace klinické chemie a laboratorní medicíny (IFCC) Americké asociace pro diabetes (ADA), Mezinárodní federace pro diabetes (IFD), Evropské asociace pro studium diabetu (EASD) a Mezinárodní společnosti pro pediatrický a adolescentní diabetes (ISPAD) uvedla, že s platností od 1. ledna 2012 se mění jednotka pro vyjadřování výsledku měření glykovaného hemoglobinu a dochází tím i ke změnám rozhodovacích mezí. Novou jednotkou pro vyjadřování výsledků měření glykovaného hemoglobinu HbA_{1c} je mmol/mol (Hanas et al., 2010; Friedecký a kol., 2012).

Tabulka 10 Vztahy pro přepočítání jednotek HbA_{1c}

Přepočítání z jednotky % IFCC na jednotku mmol/mol:
$X_{\text{mmol/mol}} = 10 \cdot X_{\%IFCC}$
Přepočítání z jednotky % NGSP/DCCT na jednotku mmol/mol:
$X_{\text{mmol/mol}} = (X_{\%NGSP/DCCT} - 2,152) / 0,09148$

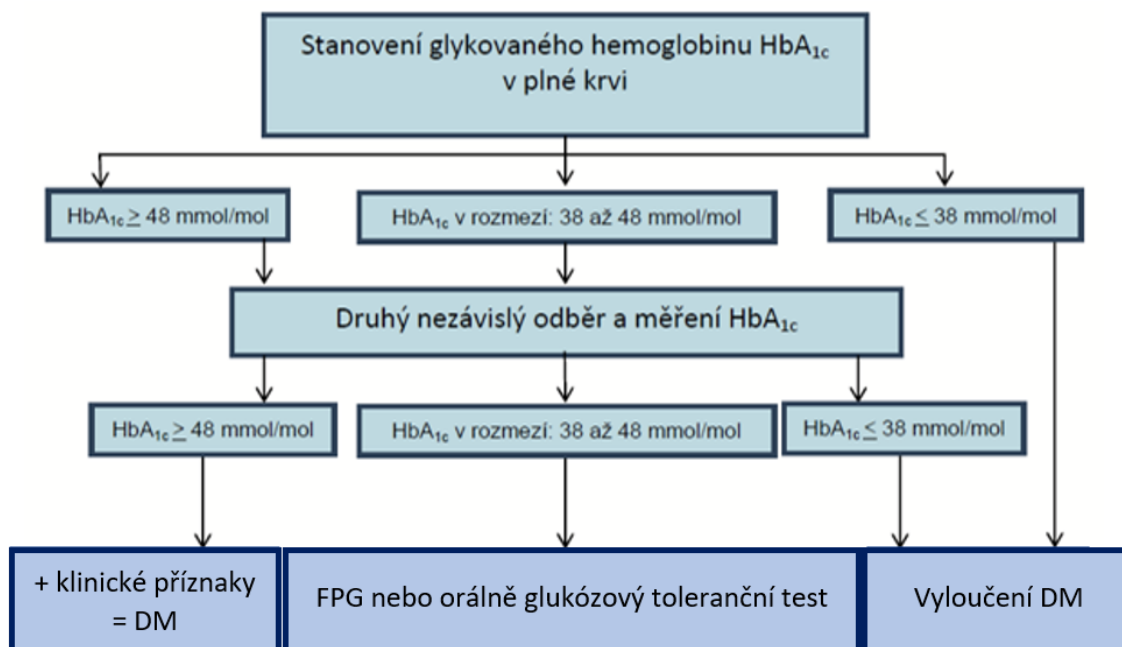
Zdroj: Hoelzel et al., 2004

Ke zdravé populaci se vztahuje interval 20-42 mmol/mol. Zvýšené riziko diabetu je při hodnotách 38-48 mmol/mol. Od hodnoty 48 mmol/mol (pro negravidní) je diagnostikován diabetes. O kompenzovaném diabetu mluvíme při hodnotách 43-53

¹² Na základě výsledků studie DCCT byly v roce 1994 stanoveny cílové hodnoty HbA_{1c} a referenční metoda afinitní boronátové chromatografie. Laboratoře, které užívají pro stanovení glykovaného hemoglobinu tuto metodu, byly certifikovány na základě The National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) (Nathan et al., 2014; Pelikánová a kol., 2018).

mmol/mol. Hodnoty nad 53 mmol/mol signalizují dekompenzovaný diabetes a je nutné změnit terapeutický režim (viz Graf 10) (Friedecký a kol., 2015; Hoelzel et al., 2004).

Graf 10 Návrh algoritmu pro diagnózu diabetu pomocí stanovení HbA_{1c}



Zdroj: Upraveno dle Friedecký a kol., 2015

Glykovaný hemoglobin je nepřímo spojen s objemem krevní plazmy a jeho změnami a se zrychleným obratem červených krvinek. Proto během těhotenství, kdy dochází k častým variabilitám v objemu krevní plazmy, se mohou vyskytovat nepřesnosti v jeho stanovení. Dle studie O'Connora a kol. byly na základě odebraných vzorků krve těhotných i netěhotných žen stanoveny referenční intervaly hodnot glykovaného hemoglobinu pro jednotlivé trimestry gravidity. Všechny vzorky byly laboratorně testovány dle standardního doporučení IFCC. Pro první trimestr byl stanoven interval 24-36 mmol/mol, pro druhý trimestr 25-33 mmol/mol a pro třetí trimestr 28-39 mmol/mol (O'Connor et al., 2011).

Glykovaný hemoglobin může také predikovat komplikace u gravidních žen a plodu. V retrospektivní kohortové studii se došlo k závěru, že hodnota HbA_{1c} > 41 mmol/mol koreluje se zvýšeným rizikem makrosomie plodu, císařským řezem a hypertenzí u ženy (Sweeting et al., 2017).

WHO ve svém doporučení z roku 2011 zpochybnila užití HbA_{1c} k diagnóze GDM. Důležité je na začátku těhotenství identifikovat rizikové faktory pro vznik GDM, zaměřit se na prevenci a současně provádět vyšetření glykémie (nalačno, oGTT) pro včasnou diagnózu diabetu (John et al., 2011).

➤ **Lipidogram**

Koncentrace sérových lipidů jsou často vypovídající o uspokojivé či neuspokojivé kompenzaci diabetu (viz Tabulka 11). Změny lipidového profilu těhotných jsou charakterizovány hypercholesterolémií a hypertriglyceridémií. Také jsou zvýšené hladiny VLDL-C v játrech v důsledku zvýšené hladiny estrogenu. Dochází ke snížení exprese genu LPL a tím se snižuje i aktivita lipoproteinové lipázy (LPL) (Fialová a kol., 2005).

Tabulka 11 Mezní hodnoty lipidového profilu

<i>Vyšetřovaná hodnota</i>	<i>Meze (mmol/l)</i>
<i>CHOL</i>	2,9-5,0
<i>HDL-C</i>	1,2-2,7
<i>LDL-C</i>	1,2-3,0
<i>TG</i>	0,45-1,7

CHOL celkový cholesterol, HDL-C cholesterol s vysokou hustotou lipoproteinů (high density lipoprotein), LDL-C lipoproteiny o nízké hustotě (low density lipoprotein), TG triglyceridy.

Dle prospektivní studie *Leptin, resistin and visfatin as useful predictors of gestational diabetes mellitus* byly na prenatální kliniku Volta Regional v Ho Municipality v Gheně přijaty ženy mezi 11. a 13. týdnem gravidity, u kterých byl poté zjištěn rozvoj gestačního diabetes mellitus. Byl jim odebrán vzorek žilní krve a následně vyhodnocen první lipidový profil v I. trimestru. Výsledky studie kromě jiného odhalily pozitivní korelaci mezi sérovými lipidy a GDM. Sérové lipidy byly vyšší mezi těmi, u kterých se následně vyvinul GDM. To znamená, že změny v profilu lipidů předcházejí nástupu GDM a mohly by hrát hlavní roli ve stavech inzulinové rezistence u GDM (Bawah et al., 2019). Tyto výsledky jsou v souladu s předchozími studií, kde byly též hlášeny významné rozdíly mezi účastníky s GDM a kontrolami (Asare-Anane et al., 2013).

Hyperlipidémie pozorovaná během těhotenství má za následek ukládání tuku, a to hlavně kolem 20. týdně těhotenství, kdy progesteron inhibuje LPL v hypotalamu, což vede ke zvýšení koncentrace lipidů. Jak bylo uvedeno výše, ukládání tuků může začít už dříve (Mankuta et al., 2010). Výhodou včasné identifikace těhotných žen, u nichž je pravděpodobné, že se vyvine GDM, by bylo včasné zabránění vzniku glukózové intolerance. Toho lze dosáhnout snížením tělesné hmotnosti, úpravou stravy, přiměřenou fyzickou aktivitou (Vrijkotte et al., 2012).

➤ **Hormony štítné žlázy**

Při stanovení diagnózy GDM se provádí kontrola tyreopatie. Zdravá štítná žláza zásobená dostatkem jodu je pro těhotnou ženu velmi důležitá. Potřeba jodu se v graviditě zvyšuje na hodnotu 250 µg za den. Je doporučován jod v tabletkách nebo zvýšit příjem mořských ryb. Zvýšená syntéza thyroxin vázajícího globulinu (TBG) v játrech způsobuje zvýšení celkového thyroxinu T4 a tím hladina volného T4 (T4V) klesá. Vzestup TBG je dán estrogenně indukovanou jaterní glykosylací TBG N-acetylgalaktosaminem s prodloužením metabolické clearance a zvýšením celkové T4 a T3 (Bureš a kol. 2014). Tvorbu tyroxinu T4 a trijodtyroninu T3 a jejich uvolňování ze štítné žlázy stimuluje thyreotropní hormon (TSH). Největší pokles TSH je sledován v I. trimestru. Pro zjištění poruch štítné žlázy se prvně stanovuje TSH, a to z séra mezi 7. až 13. hodinou. Referenční intervaly pro hodnoty TSH a T4V se liší dle metod analýz. Těhotenský screening by měl být proveden v 5. - 6. týdnu gravidity (viz tabulka 12 a 13), nebo během 1. trimestru v rámci screeningu vrozených vývojových vad u plodu (Lazarus et al. 2012).

Tabulka 12 Fyziologické hodnoty TSH během těhotenství

Trimestr	TSH (mIU/ml)
I.	0,1-2,5
II.	0,2-3,0
III.	0,3-3,0

Zdroj: Krejčí a kol., 2017

Tabulka 13 Fyziologické hodnoty T4V během těhotenství

Trimestr	T4V ($\mu\text{mol/l}$)
I.	10,7-16,3
II.	9,16-13,5
III.	9,30-13,7

Zdroj: Doporučení pro diagnostiku a léčbu onemocnění štítné žlázy v těhotenství a pro ženy s poruchou fertility, 2013

Hypothyreóza v těhotenství je dána relativním nedostatkem jodu v době zvýšených nároků (T4V je nízké a TSH zvýšené). Dochází ke zvýšení rizika potratu, předčasného porodu, nízké porodní hmotnosti, poruch neuropsychického vývoje dítěte nebo gestační arteriální hypertenze (Stagnaro-Green et al. 2011; Doporučení pro diagnostiku a léčbu onemocnění štítné žlázy v těhotenství a pro ženy s poruchou fertility, 2013).

Hypertyreóza je naopak stav, kdy štítná žláza produkuje více hormonů, než je potřeba. Hodnoty TSH jsou snižené, zato T4V jsou zvýšené. I přesto že toto postižení štítné žlázy není tak časté, může zapříčinit potrat, poruchu vývoje placenty, předčasný porod či snížit kontraktilitu dělohy. U plodu se mohou vyskytnout vzácné vrozené vady, je ovlivněna rychlost jeho růstu a vývoj (Doporučení pro diagnostiku a léčbu onemocnění štítné žlázy v těhotenství a pro ženy s poruchou fertility, 2013).

3.5.4.2 Pravidelné kontroly gravidních žen

Po diagnostice GDM je pacientka předána do rukou ambulantního diabetologa či diabetologa v diabetologickém centru. Je seznámena s onemocněním, jeho riziky, komplikacemi, terapií, monitoringem. Prochází počáteční edukací, kde je pacientce vysvětlen stravovací plán, pohybové aktivity, léčba, selfmonitoring glykémie a hmotnosti.

Další pravidelné kontroly jsou v intervalech 2-4 týdnů, dle individuálních předpokladů. Vychází se z hodnot a stability glykémie, stáří těhotenství, compliance pacientky. Na těchto kontrolách je sledován hmotnostní přírůstek těhotné, její hmotnost, krevní tlak, přítomnost otoků, přeměřuje se glykemický profil, kontrolují se zapisované hodnoty ze selfmonitoringu glykémie, dochází k úpravě jídelníčku a

eventuelně reedukace úpravy životosprávy, popřípadě zahájení farmakoterapie (Čechurová a kol., 2014; Krejčí a kol., 2017).

➤ **Tělesná hmotnost a váhový přírůstek**

Jedním z rizikových faktorů pro vznik a rozvoj GDM je vysoká tělesná hmotnost a obezita. Ženy s nadváhou a obezitou mohou mít inzulinovou rezistenci již před otěhotněním. Ženy, které jsou obézní, mají zvýšené riziko vzniku komplikací, a to GDM, preeklapsii, porod císařským řezem, z důvodu makrosomie plodu, předčasný porod nebo gestační hypertenzi. Obézní ženy po porodu mají zvýšené riziko žilní tromboembolie, deprese a obtíží s kojením (Gaillard, 2015).

Významnými parametry jsou výška a váha ženy před otěhotněním a vypočtená hodnota BMI (body mass index) (viz Tabulka 14). Jedná se o nejběžněji užívanou antropometrickou metodu měření obezity a vypočítá se jako podíl váhy jedince v kilogramech a výška v metrech na druhou.

$$BMI = m / h^2$$

Tabulka 14 Referenční hodnoty BMI

Podvýživa	< 16,99
Podváha	< 18,49
Normální hmotnost	18,5-24,99
Nadváha	25,0-29,99
Obezita I. stupně	30,0-34,99
Obezita II. stupně	35,0-39,99
Obezita III. stupně	≥ 40,0

Zdroj: Keys at al., 1972

Dalším rizikovým faktorem je vysoký přírůstek hmotnosti během těhotenství. Tento rizikový faktor může mít za následek stejné komplikace jako obezita nebo nadváha. Ovlivněno je i zdraví matky po porodu, kdy vysoká hmotnost přetrvává, a současně i zdraví potomka. Je to z toho důvodu, že tuková tkáň v nadměrném množství

negativně ovlivňuje a reguluje metabolismus, vznik zánětů v těle, oxidační stres, a to posléze ovlivní růst a vývoj placenty (Catalano et al., 2017). Podpora normální hmotnosti před těhotenstvím a vyrovnaného gestačního přírůstku hmotnosti může snížit zátěž těhotenských komplikací, a nakonec i riziko mateřské a novorozenecké morbidity (Sun et al., 2020; Santos et al., 2019).

Optimální přírůstek hmotnosti vychází z hmotnosti ženy před otěhotněním. Na základě zjištěné prekoncepční hmotnosti se stanovuje celkový hmotnostní přírůstek za celou graviditu a současně za jednotlivé trimestry (viz Tabulka 15).

Tabulka 15 Optimální hmotnostní přírůstek během gravidity

BMI prekoncepčně	Celkový hmotnostní přírůstek (kg)	Hmotnostní přírůstek za týden ve II. a III. trimestru (kg)
< 18,5	12,5-18,0	0,5-0,6
18,5-24,9	11,5-16,0	0,4-0,5
25,0-29,9	7,0-11,5	0,2-0,3
≥ 30,0	5,0-9,0	0,2-0,3

Zdroj: Krejčí a kol., 2017

Podle provedených studií se zjistilo, že pouze 37 % těhotných žen má správný hmotnostní přírůstek a 30 % žen má hmotnostní přírůstek větší, než je doporučeno (Horosz et al., 2013; Rasmussen et al., 2009; Goldmannová a kol., 2019).

Obézní matky s vysokým přírůstkem hmotnosti během těhotenství jsou vystaveny nejvyššímu riziku komplikací stejně jako jejich potomci. Ti se následně potýkají s dětskou obezitou, která může přetrvávat do dospělosti a vyvinout se v metabolický syndrom, který je jeden z hlavních rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění. V ideálním případě by měly být obézní ženy v reprodukčním věku poučeny o rizicích, které jsou s nadváhou a obezitou spojeny, a vyzvány k redukci své hmotnosti před otěhotněním (Gaillard, 2015).

➤ **Poměr obvodu pasu a boků**

Poměr obvodu pasu a boků WHR (Waist Hip Ratio) je ukazatel distribuce tuku v těle (viz Tabulka 16). Stejně jako BMI se řadí mezi antropometrické metody pro maximálně objektivní stanovení stavby těla a indikaci zdravotního stavu. Měření obvodu se provádí v oblasti pasu, a to uprostřed mezi okrajem spodního hmatatelného žebra a vrcholem trnu kosti kyčelní, a v oblasti boků v nejširším místě vyboulení hýždí. Během měření je důležité mít nohy u sebe, paže rozpaženy a váhu těla rovnoměrně rozloženou (Czernichow et al., 2011). U žen je tento typ vyšetření vhodný provést před těhotenstvím.

Změřené obvody se následně vydělí.

$$WHR = \text{obvod pasu (cm)} / \text{obvod boků (cm)}$$

Tabulka 16 Vyhodnocení indexu WHR

Hodnota	Typ postavy	Distribuce tuku v těle
< 0,75	Periferní (hruška)	Tuk se hromadí na bocích a hýždích
0,75-0,85	Vyrovnaný	Tuk rozložen na těle rovnoměrně
0,8-0,85	Centrální	Tuk se hromadí v oblasti břicha
> 0,85	Centrální rizikový	Tuk se hromadí v oblasti břicha

Zdroj: Vlastní, upraveno dle Czernichow et al., 2011

Ženy s hodnotou > 0,85 jsou vystaveny vyššímu zdravotnímu riziku. Hodnota 0,7 silně koreluje s optimální hladinou estrogenu. Ženy jsou zdravější a více plodné, méně náchylné k chorobám kardiovaskulárního systému, rakovině vaječníků, diabetes mellitus. Také se předpokládá, že gravidní ženy s vyšší hodnotou WHR mají v těle více polynenasycených mastných kyselin, které se dostávají do tělního oběhu plodu a negativně působí na jeho vývoj mozku (Lassek et al., 2008).

➤ **Selfmonitoring**

Jelikož gravidní ženy s GDM nejsou denně pod dohledem diabetologa, kontrolují a zapisují si své hodnoty glykémie samy společně s denní hmotností a jídelníčkem. K tomu je jim vypůjčen glukometr, se kterým jsou v ambulanci po technické stránce seznámeny.

Vzorek krve se odebírá z laterální strany 3.-5. prstu. Obecnými pravidly jsou čisté umyté ruce, vydezinfikovaný koneček prstu a zkontrovaný kalibrační kód glukometru a testovacích proužků včetně jejich expirace (Tuhá, 2010). Z počátku léčby GDM je vhodné si glykémii kontrolovat pravidelně každý den. Po správném nastavení kalorického příjmu, pohybových aktivit a dosahování požadovaných hodnot glykémie je frekvenci selfmonitoringu individuálně upravována a snižována, např. 4-bodový profil ob den, tj. 3-4krát týdně (Mendez-Figueroa et al., 2017; Hawkins et al., 2009).

Pokud je pacientka léčena dietou nebo *metforminem*, zvolí si jednu ze dvou možností 4-bodového glykemického profilu kontroly glykémie.

- a) Glykémie měřena ráno nalačno a 1 hodinu po každém hlavním jídle
- b) Glykémie měřena nalačno ráno a 2 hodiny po každém hlavním jídle

Pokud je žena kompenzována inzulínem, selfmonitoring provádí denně každé 4-8 hodin.

Selfmonitoring glykémie umožňuje rychlé a okamžité odhalení hypoglykémie i hyperglykémie, a tak upozornit na nesprávné nastavení léčby anebo potvrzení její správnosti (viz Tabulka 17) (Tuhá, 2010). Glukometry odrážejí hladiny glukózy v plazmě, nikoli v plné krvi. Nicméně postprandiální koncentrace glukózy bývá vyšší v kapilární krvi (Weinstock, 2020).

Tabulka 17 Cílová glykémie u selfmonitoringu

Glykémie nalačno	< 5,3 mmol/l
Glykémie 1 hodinu po jídle	< 7,8 mmol/l
Glykémie 2 hodiny po jídle	< 6,7 mmol/l

Zdroj: Durnwald, 2020

3.5.5 Léčba gestačního diabetes mellitus

Pokud se během těhotenství objeví GDM, klíčovým terapeutickým cílem je vyhnout se hyperglykémii u matky. Stav hyperglykémie zvyšuje riziko vzniku komplikací během těhotenství i během porodu. Kontrola množství glukózy v krvi během porodu zabraňuje vzniku hyperglykémie, rozvoji fetální acidémie a novorozenecké hypoglykémie. Po porodu placenty dochází k velkým a rychlým změnám koncentrace hormonů matky a zvýšení rizika hypoglykémie (Siri, 2020). Žena se špatně kontrolovanou a kompenzovanou glykémii vystavuje plod dlouhotrvající hyperglykémii. Ta u plodu způsobuje hyperplázii pankreatu a nadměrnou sekreci inzulínu in utero (Hamel et al., 2019).

Hlavními cíli léčby gestačního diabetes mellitus je zachování fyziologické hladiny glykémie, udržení optimálního hmotnostního přírůstku matky a zachování fyziologického růstu plodu.

3.5.5.1 Dietní výživová terapie a pohybové aktivity během těhotenství

70-85 % těhotných žen s GDM dosáhne normoglykémie pouze úpravou životního stylu, což vyžaduje zásah do nutriční, přiměřenou pohybovou aktivitu a regulaci hmotnosti (Crowther et al., 2005). Diabetická dieta je sestaveny vždy individuálně podle glykémie, hmotnostního přírůstku, BMI a fyzické aktivity. Stravovací plán zahrnuje tři středně velká jídla a dvě až čtyři malé svačiny. Dietní plán je upravován podle výsledků glykémie, selfmonitoringu glukózy, chuti k jídlu a hmotnostního přírůstku. Vhodná je strava s nízkým glykemickým indexem, avšak redukční diety nejsou vhodné, protože mohou vést v těhotenství ke ketogenezi (Goldmannová a kol., 2019). Správné nastavení kalorického příjmu není jednotně dané. Prvotně se vychází z BMI před otěhotněním a následně se kalorický příjem upravuje (viz Tabulka 18) (Durnwald, 2020). Během prvního trimestru se nedoporučuje zvyšování kalorií, v druhém trimestru je možné kalorický příjem zvýšit o 340 kcal/den a během třetího trimestru o dalších 452 kcal/den. Nicméně neexistují žádná definitivní data o optimálním kalorickém příjmu u žen s GDM (Food and Nutrition Board, 2002).

Tabulka 18 Kalorický příjem

Prekoncepční BMI	Kalorický příjem (kcal/kg)
< 18,5	35-40
18,5-24,9	30-34
25,0-29,9	25-29
≥ 30,0	≤ 24

Zdroj: Krejčí a kol., 2017

Postprandialní hodnotu glykémie přímo ovlivňuje příjem sacharidů v potravě. Není ale žádoucí sacharidy z jídelníčku úplně vynechat, jelikož při nedostatku sacharidů dochází k vyšší spotřebě tuků, která ovlivňuje inzulinovou rezistenci a složení těla plodu. Množství přijatých sacharidů je tedy omezeno na 40-45 % energetického příjmu, tj. 250 g při denním kalorickém příjmu 2150 kcal. U obézních pacientek je možné příjem snížit na 225 g/den. Stanovení denního energetického příjmu je možné na základě hmotnosti ženy před otěhotnění. U obézních žen se pohybujeme v rozmezí 23-25 kcal/kg hmotnosti, u žen s normální hmotností je interval stanoven na 30-34 kcal/kg hmotnosti (Čechurová a kol., 2014). Ze stravy by měly být vyřazeny potraviny s rychle vstřebatelnými sacharidy, a tedy s vysokým glykemickým indexem (např. slazené nápoje, džusy, smažené pokrmy, sladkosti atd.). Vhodné je méně sladké ovoce v množství 1-2 ks/den. Potraviny a pokrmy bohaté na škrob (pečivo z bílé mouky, brambory, bílá rýže) nahrazovat zeleninou, celozrnným pečivem. V těhotenství není vhodné užívat umělá sladidla (Viana et al., 2014; Durnwald, 2020).

Zbytek kalorií je rozdělen mezi tuky a bílkoviny. Mluvíme-li o tucích, máme na mysli tuky v jejich přirozené formě. Především se jedná o omega-3 mastné kyseliny, rostlinné oleje, ořechy, avokádo, ryby, máslo, sádlo, a to ve 40 % denního kalorického příjmu. Nevhodné jsou průmyslově zpracované margaríny, rafinované oleje, ztužené tuky a uzeniny. Na bílkoviny je vyhrazeno 20 % denního kalorického příjmu, což zhruba odpovídá 1 g/kg tělesné hmotnosti + 6-10 g/den. Jedná se především o mléčné výrobky, luštěniny, libové maso, ryby a vejce (viz Příloha 4) (Krejčí a kol., 2017).

Pro české ženy byly podle antropometrických parametrů (hmotnost W a výška H) vytvořeny predikční rovnice pro výpočet příjmu tuků, sacharidů a bílkovin (viz Tabulka 19), které zohledňují nárůst hmotnosti a růst plodu v průběhu celé gravidity.

Tabulka 19 Predikční rovnice pro výpočet nutrientů

$\text{Bílkoviny/kg} = (0,0146 \cdot W) + (0,0087 \cdot H) + 0,6964 \text{ [g/kg]}$
$\text{Tuky/kg} = (0,0143 \cdot W) + (0,0085 \cdot H) + 0,688 \text{ [g/kg]}$
$\text{Sacharidy/kg} = (0,054 \cdot W) + (0,032 \cdot H) + 2,5256 \text{ [g/kg]}$

Zdroj: Bureš a kol., 2014

Pro zajištění normoglykémie je kromě diabetické diety také klíčovým prvkem pravidelná fyzická aktivita. V těhotenství se upřednostňuje středně intenzivní fyzická aktivita jako chůze alespoň 30 min denně (Colberg et al., 2010). Aktivita vždy musí ženě vyhovovat, nesmí být doprovázena nárazy a pády. Intenzita pohybové aktivity je na uvážení diabetologa tak, aby ve výsledku došlo ke snížení koncentrace glukózy nalačno i po jídle (Horton, 1991).

3.5.5.2 Farmakoterapie

Těhotných žen postižených gestačním diabetes mellitus roste souběžně s epidemií obezity. Pokud změny stravy a životního stylu nevedou k cílovým hodnotám glykémie (jsou alespoň 3krát ve vyšetřovacích glykemických profilech opakované nálezy vyšších hodnot), měla by být zahájena léčba inzulínem, *metforminem*¹³ popřípadě *glibenklamidem*¹⁴. Vždy musí být před zahájením farmakoterapie vyloučeny dietní chyby, zohledněno gestační stáří a hmotnostní přírůstek ženy. U žen s diagnostikovaným prediabetem bylo prokázáno, že aktivní životní styl a *metformin* zpomalují až zastavují rozvoj DM II. typu (Mack et al., 2017).

➤ Inzulín

Těhotné ženy s GDM jsou léčeny lidským inzulínem nebo inzulínovými analogy. Režimy inzulínové léčby jsou zvoleny individuálně. S výhodou se používají krátkodobě rychle působící analoga před hlavními jídly, která ovlivňují hlavně postprandiální glykémii. Dle randomizované otevřené studie podání lidského inzulínu čtyřikrát denně

¹³ Na základě randomizované studie Evidence Based Medicine byla prokázána účinnost a bezpečnost pro léčbu gravidních žen s GDM po 24. týdnu těhotenství.

¹⁴ Užití *glibenklamidu* v léčbě GDM se nepředpokládá, jelikož léčba není benefitní v porovnání s *metforminem* a inzulínem (Balsells et al., 2015). Aktivně se na českém trhu nevyskytuje. Jeho nevýhodou je menší účinnost, hypoglykémie a menší snášenlivost pacientkou, nicméně placentou prochází omezeně (Čechurová a kol., 2014).

zlepšilo výsledky glykémie (Nachum et al., 1999). Dostatek bezpečnostních studií mají humánní analoga *lispro* a *aspart*. Inzulinový analog *glulisin* se v těhotenství prozatím nedoporučuje, ale již se k terapii připravuje. Začíná se obvykle dávkou 2-4 IU, aby bylo dosaženo postprandiálních hodnot pod 7,2 mmol/l. Také je možné podávat samostatně bazální večerní dávku střednědobě působícího humánního inzulínu v případě, kde je glykémie nalačno vyšší než 5,5 mmol/l. Dle studií u žen s GDM se může podat dlouhodobě působící analog *glargin* (Fang et al., 2009; Egerman et al., 2009, Farrar et al., 2017). Ve srovnání se střednědobým inzulínem nebyly prokázány komplikace u plodu. Další studie také poukazují na jeho výhody k dosažení glykemických cílů (Negrato et al., 2010). Je možné využít intenzifikovaného inzulínového režimu, kdy je ke krátkodobě působícímu lidskému inzulínu, podávanému k hlavním jídlům, přidán střednědobě působící humánní inzulín mezi 2.-3. hodinou k udržení ranní normoglykémie (Čechurová a kol., 2014; Pelikánová a kol., 2018; SÚKL, 2012).

Při zahájení léčby inzulínem nejsou ženy hospitalizovány, inzulín je podáván i při akceleraci růstu plodu a je vysazen po porodu (Krejčí a kol., 2017). Inzulín neprochází placentou, ale jeho nevýhodou je hypoglykemizující efekt. Terapie inzulínem je častěji zahajována u žen s vyšší glykemií nalačno, se stanovenou diagnózou GDM v I. fázi screeningu, předchozí anamnézou GDM, vyšší hodnotou HbA_{1c}, vyšším věkem a BMI (Farrar et al., 2017; Goldmannová a kol., 2019).

➤ **Metformin**

Pro regulaci GDM se také běžně využívá perorální antidiabetikum. O užívání *metforminu* u těhotných žen je stále nedostatek podložených informací, avšak není prokázáno zvýšené riziko vrozených vad u plodu (Metformin, 2018). Výhodou při užívání *metforminu* je menší přírůstek hmotnosti, nepřítomnost rizika hypoglykémie, zvýšení inzulínové senzitivity, zvýšení vychytávání glukózy a snížení glukoneogeneze. Terapie se zahajuje dávkou 500 mg večer. Tato dávka může být po několika dnech zvýšena. Maximální denní dávka je 3000 mg (rozdělená do 2-3 dávek) a u formy XR 2000 mg. Dávku *metforminu* je nutné titrovat a podávat s jídlem nebo po jídle, aby se předešlo dyspeptickým potížím. U více jak 40 % žen je společně s *metformínem* podáván inzulín, kterého je v tomto případě potřeba o třetinu méně. I přesto že *metformin* přechází přes placentu, nevede ke vzniku perinatálních komplikací. Nicméně dle studie dvou

randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studií bylo u potomků zjištěno vyšší BMI a zvýšená prevalence nadváhy a obezity (Hanem et al., 2018). Jeho kontraindikace u těhotných žen jsou preeklampsie, gestační nefropatie, hepatopatie, diabetická ketoacidóza nebo laktátová acidóza (American Diabetes Association, 2020; Krejčí a kol., 2017). Podle observační a randomizované kontrolované studie, která srovnávala *metformin* a inzulín, se prokázala krátkodobá bezpečnost pro matku i dítě při užití *metforminu*. Dále byl prokázán menší hmotností přírůstek, nižší riziko neonatální hypoglykémie a nižší výskyt makrosomie plodu při terapii *metforminem* oproti terapii inzulínem (Farrar et al., 2017).

Ačkoliv je léčba *metforminem* podle studií a současných znalostí medicíny krátkodobě bezpečná a účinná, dle SPC se nedoporučuje užívání *metforminu* během těhotenství (Metformin, 2018). Ženy musí být o těchto skutečnostech informovány a před začátkem terapie *metforminem* seznámeny s využitím informovaného souhlasu (viz Příloha 3) (Čechurová a kol., 2014). Pokud je plánovaný císařský řez, užívání *metforminu* je zastaveno 48 hodin předem nebo v den porodu.

3.5.6 Rizika plynoucí z gestačního diabetes mellitus pro děti

Vývoj plodu u těhotných žen s GDM lze ovlivnit, a to vhodnou léčbou, která snižuje výskyt komplikací. Pokud je žena špatně kompenzovaná, může dojít ke komplikovanému těhotenství, porodu, poporodnímu období a také se vše odráží na zdraví dítěte.

Mezi časté vývojové vady řadíme růstovou restrikci plodu. Tato retardace je způsobena neschopností dosáhnout své geneticky předurčené velikosti. Důvodem je nedostatek kyslíku a živin u plodu. Dochází k hypoxii, omezení srdečního výdeje a k centralizaci krevního oběhu. Je zvýšen průtok krve srdcem, mozkiem a nadledvinami. To může vést k úmrtí plodu, encefalopatii, křečím, syndromu dechové tísně, dětské obrně, DM II. typu, retinopatii a další (Janota a kol., 2013).

Objevují se také hematologické poruchy jako hyperbilirubinémie či polycytémie, společně s hyperviskózním syndromem, kdy dochází ke zvýšenému rozpadu erytrocytů. Časté jsou také vrozené vady ledvin, srdce, CNS, trávicího traktu. Pokud je těhotná žena často hyperglykemická, dochází k hyperglykémii také u plodu. Tento stav se odráží na hypertrofii ostrůvků pankreatu a zvýšené produkci inzulínu. Hyperinzulinémie u plodu vyvolává kardiomegálii a makrosomii (Gomella et al., 2013). V postnatálním období hyperinzulinémie inhibuje glykogenolýzu a glukoneogenezi.

Makrosomie je definovaná jako porodní hmotnost plodu ≥ 4000 g. Postihuje 15-40 % dětí, které jsou narozeny ženám s GDM. Ženy s GDM, které jsou navíc obézní, mají o 50 % vyšší riziko narození makrosomického dítěte ve srovnání s ženami s GDM a normální hmotností. Riziko makrosomie je třikrát větší u plodu diabetické matky se špatně kontrolovaným diabetem. U obézních žen bez GDM je riziko makrosomie plodu dvojnásobné (Langer et al., 2005; Goldmannová a kol., 2019). Makrosomie je způsobena hlavně inzulínovou rezistencí matky, kdy přes placentu přechází větší množství glukózy, která se ukládá jako tělesný tuk. Makrosomie plodu při porodu představuje vysoké riziko dystokie ramene (ramena dítěte se zastaví za stydkou kostí rodičky), zlomeninu klíční kosti, poranění brachiálního plexu (poranění jemných nervů mezi krkem a horními končetinami) a přesunutí na jednotku intenzivní péče (Kc et al., 2015). Dle studie kojeneček s vysokou porodní hmotností (4000–4500 g) má dvaapůlkrát větší riziko poranění plexus

brachialis ve srovnání s kojenci normální velikosti (2500–4000 g). Riziko pro kojence vyšší než 4500 g se zvyšuje ještě desetkrát (McFarland et al., 1986). U těchto novorozenců se vyskytují vrozené vývojové vady jako je diabetická fetopatie, kdy plod je i přes velkou porodní hmotnost nezralý a nedovyvinutý (Kudlová, 2015). Vysoká porodní hmotnost má na novorozence dopad i do budoucna, a to v podobě obezity, DM II. typu, metabolického syndromu. Pro matku příliš velký plod při vaginálním porodu představuje riziko v podobě vaginální tržné rány, velké ztráty krve, poporodního krvácení, poranění análního svěrače (Beta et al., 2019). Riziko poranění pohlavních orgánů je přibližně třikrát až pětkrát větší (Lazer et al., 1986).

Rizikovými faktory pro vznik velkého plodu je hmotnost matky před těhotenstvím větší než 70 kg a výška nad 175 cm, gestační diabetes mellitus, obezita, váhový přírůstek v graviditě větší než 15,5 kg, věk nad 35 let, mužské pohlaví plodu, těhotenství delší než 41 týdnů.

3.5.6.1 Apgar skóre

Apgar skóre je metoda, která umožňuje rychle posoudit zdravotní stav novorozence. Toto hodnocení bylo vyvinuto anestezioložkou Virginiou Apgar v roce 1952. U novorozence je ohodnoceno pět kritérií od nuly do dvou a poté se těchto pět hodnot sečte. Výsledek se pohybuje v intervalu od 0 do 10. APGAR je zkratka slov: barva kůže, pulz, reakce na podráždění, aktivita/tonus, dýchání (appearance, pulse, grimace, activity, respiration) (viz Tabulka 20) (Committee Opinion No. 644: The Apgar Score, 2015).

Tabulka 20 Výpočet apgar skóre

Hodnota	2 body	1 bod	0 bodů
Vzhled a barva kůže	růžová	akrocyanóza	bledá až modrá
Srdeční frekvence	> 100/min	< 100/min	asystolie
Dýchání	silný křik	nepravidelné, pomalé	žádné

Svalový tonu a aktivita	aktivní pohyby	slabá flexe končetin	bez pohybu
Reakce na podráždění	kašel	stažení nosu	žádné

Zdroj: Muntau, 2014

Hodnocení probíhá v 1., 5. a 10. minutě po narození dítěte. Následně se uvádějí všechny tři hodnoty. Nejdůležitější z pohledu prognózy je hodnota v 5. minutě.

Vyhodnocení:

- a) 8-10 normální stav
- b) 7-4 lehká asfyxie (přerušování dodávky kyslíku do organismu)
- c) < 3 těžká asfyxie

(Muntau, 2014)

3.5.6.2 Porod žen s gestačním diabetes mellitus

Načasování porodu a jeho vedení je založeno na riziku spojeném s gestačním diabetes mellitus. Ženy s nízkým rizikem GDM¹⁵ jsou vedeny k ukončení těhotenství nejdříve v termínu porodu nebo po termínu porodu do konce týdne 41+0. Většina autorů dává přednost spontánnímu porodu před 40. týdnem gravidity. Během porodu se monitoruje glykémie, která by měla být v intervalu mezi 3,7 mmol/l a 6,7 mmol/l. Glykémii lze udržovat podáváním krátkodobého inzulínu nebo využít inzulínové pumpy s krátkodobým inzulínem. U žen s vysokým rizikem GDM¹⁶ se ukončuje porod do předem stanoveného termínu. Je-li dle vyšetření predikován plod s hmotností větší než 4000 g, stanovuje se individuální porodní plán (Procházka a kol., 2016; Rybka a kol., 2006):

- a) vaginální porod před stanoveným termínem

¹⁵ Ženy léčené *metforminem* do 1000 mg/den nebo inzulínem do 10 j./den, kompenzované, bez dalších rizik.

¹⁶ Ženy léčené inzulínem nad 10 j./den nebo *metforminem* nad 1000 mg/den, špatná kompenzace GDM, obezita, hypertenze, velký hmotnostní přírůstek v graviditě.

b) císařský řez (plod větší než 4500 g)

Císařský řez je vhodné provádět ráno. Před operací by se měla glykémie pohybovat v rozmezí 3,9-7,8 mmol/l a v průběhu porodu udržovat glykémii v rozmezí 5,0-6,7 mmol/l. V potaz se bere předchozí těhotenství, jeho ukončení, vedení, velikost plodu, porodní traumata plodu i poranění ženy (Roztočil, 2013).

Po porodu se sleduje glykémie novorozence, kdy při neuspokojivé kompenzaci matky hrozí u plodu hypoglykémie. Po porodu se snižuje u ženy spotřeba inzulínu o 50-75 %. Do půl roku od porodu by ženy měly podstoupit kontrolní oGTT z důvodu rizika rozvoje DM II. typu. Energetický příjem ženy je regulován podle toho, zda kojí nebo ne. U kojících matek se energetický příjem zvedá. Neužívají se perorální antidiabetika, jelikož přecházejí do mateřského mléka. Kojení se doporučuje co nejdéle, jelikož zamezuje vzniku DM I. typu u novorozence. U žen, které nekojí, se energetický příjem vrací k normálu (30-32 kcal/kg/den) (Roztočil, 2013; Rybka a kol., 2006).

4. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

4.1 Metodická část

Experimentální část této práce je zaměřená na statistické zpracování a vyhodnocení dat získaných sledováním žen s GDM v Diabetologické ambulanci a na Porodnické a gynekologické klinice Fakultní nemocnice v Hradci Králové (FN HK) za využití nemocničního informačního systému III. interní gerontometabolické kliniky FN HK.

4.1.1 Použitý materiál

Zkoumaný výběrový soubor obsahoval celkem 110 gravidních žen, které měly diagnostikovaný gestační diabetes mellitus (nejednalo se o ženy s již rozvinutým DM I. typu či DM II. typu). Výzkum a sběr dat probíhal od 1. 11. 2019 do 11. 9. 2020.

4.1.2 Postup práce

V nemocničním informačním systému byl vybrán ambulantní informační systém gerontometabolické kliniky, konkrétně diabetologické ambulance, ze kterého jsme vyseletovali gravidní ženy, které byly přijaty na III. interní gerontometabolickou kliniku FN HK z důvodu stanovení diagnózy gestačního diabetes mellitus. Do výzkumu byly zařazeny jen ty pacientky, které následně ve Fakultní nemocnici v Hradci Králové rodily.

Sledovali jsem tyto parametry a hodnoty: věk pacientky, výška, hmotnost před těhotenstvím, BMI před těhotenstvím, hmotnost před porodem, BMI před porodem, hmotnostní přírůstek během těhotenství. U těchto žen jsme následně vyhodnotili, v jakém trimestru (v jaké fázi screeningu) byl zjištěn GDM a zda ženy podstoupily oGTT. Rozdělili jsme ženy na ty, u kterých byl GDM zjištěn během první fáze screeningu (11.-14. týden gravidity) a na ženy vyšetřované ve druhé fázi screeningu se zjištěnou diagnózou GDM (24.-28. týden gravidity). Výběrový soubor I. fáze screeningu obsahoval 23 žen a výběrový soubor II. fáze screeningu byl zastoupen 87 ženami. U takto rozdělených skupin gravidních žen bylo dále zjištěno, zda podstoupily tříbodový oGTT, při kterém byly ženy zatíženy roztokem se 75 g glukózy, nebo zda byl GDM potvrzen ze

dvou po sobě se opakujících naměřených hodnot glykémie nalačno z venózní krve mimo referenční rozmezí.

Dalšími sledovanými údaji byl glykovaný hemoglobin, hormony štítné žlázy TSH a T4V. Zaměřili jsem se i na kompenzaci GDM, a to zjišťováním, zda ženy podstoupily dietní edukaci nebo u nich musela být zavedena současně terapie *metforminem* či inzulinem v kterémkoliv režimu, popřípadě kombinace obou. Současně bylo vyhodnocováno gestační stáří pacientky, způsob ukončení porodu, komplikace během porodu, hmotnost novorozence a jeho apgar skóre.

Soubor dat jsme uspořádali to tabulek, sumarizovali ho a popsali na základě popisné statistiky za pomoci matematických operací, funkcionálních a číselných charakteristik. Veškerá takto upravená data jsme podrobili podrobnému statistickému šetření. Zaměřili jsme se na všechny gravidní ženy jako na jeden celek, který jsme vyhodnotili a také jsme gravidní ženy rozdělili na dvě skupiny podle fáze detekce GDM a tyto dvě kohorty jsme mezi sebou porovnali. Výsledky jsme uspořádali do tabulek a grafů.

4.1.3 Statistické zpracování dat

Pro uspořádání dat a jejich statistické zpracování jsme používali tabulkový procesor Microsoft Excel pro operační systém Microsoft Windows, kde jsme za využití popisné statistiky stanovili základní statistické charakteristiky. Společně s Microsoft Excel jsme pro statistické testy použili i statistický software GraphPad PRISM.

- **Popisná statistika:** relativní četnost, střední hodnota (průměr), chyba střední hodnoty, medián (prostřední hodnota souboru), modus (nejčastěji se vyskytující hodnota), směrodatná odchylka (průměrná odlišnost statistického znaku od průměru), rozptyl výběru, minimum, maximum, hladina spolehlivosti (95,0 %), interval spolehlivosti středních hodnot, kumulativní distribuční funkce (funkce, která udává pravděpodobnost, že hodnota náhodně proměnné je menší než zadaná hodnota).
- **Statistické testy:** test normality (Shapirův-Wilkův test), t-test, korelace, lineární regrese, analýza rozptylu ANOVA

Test normality: pro zjištění, zda jsou hodnoty jevu normálně rozdělené, kolísají symetricky kolem střední hodnoty. Grafem funkce hustoty pravděpodobnosti pro normální rozdělení je histogram ve tvaru Gaussovy křivky.

T-test: test vytvořen pro normální rozdělení. Testují statistické hypotézy. V práci užit dvouvýběrový párový t-test s rovností rozptylů.

Korelace: vyjadřuje vzájemný vztah mezi dvěma veličinami. Nemůžeme ale usoudit, že by jeden ze vztahů byl příčinou a druhý následkem. Korelace neimplikuje kauzalitu, je její nutnou, ale nikoliv postačující podmínkou.

Korelační koeficient k nabývá hodnoty od -1 do $+1$. Je-li hodnota 0 , není mezi zjištěnými parametry žádný vztah. Čím se číslo blíží $+1$, tím je větší pozitivní vztah mezi danými parametry. Pokud se hodnota parametru přibližuje koeficientu -1 , jedná se o negativní vztah mezi danými parametry.

Lineární regrese: aproximace daných hodnot přímkou metodou nejmenších čtverců.

Na základě zjištěných koeficientů regrese statisticky signifikantních faktorů a konstantě regrese, jsme sestavili regresní rovnice:

$$1) y = a \cdot x + b \cdot z + c \cdot w + k,$$

kde je y -očekávaná porodní hmotnost dítěte (g); a -koeficient regrese pro BMI před těhotenstvím; x -zjištěné BMI před těhotenstvím; b -koeficient regrese pro gestační stáří; z -zjištěné gestační stáří (dny); c -koeficient regrese pro léčbu inzulinem; w -skutečná léčba inzulinem (0-NE, 1-ANO); k -konstanta ($-4279,448$) (viz kap. 4.2.6 Posouzení vlivu parametrů žen s GDM na porodní hmotnost dítěte).

$$2) y = a \cdot x + k,$$

kde je y -očekávaný hmotnostní přírůstek během těhotenství (kg); a -koeficient regrese pro věk; x -skutečný zjištěný věk žen s GDM; k -konstanta regrese ($7,519$) (viz kap. 4.2.8 Vliv sledovaných faktorů na hmotnostní přírůstek žen během gravidity).

ANOVA: analýza rozptylu ověřuje, zda na hodnotu náhodné veličiny má statisticky významný vliv hodnota některého pozorovatelného znaku. Rozkládá rozptyl empirických

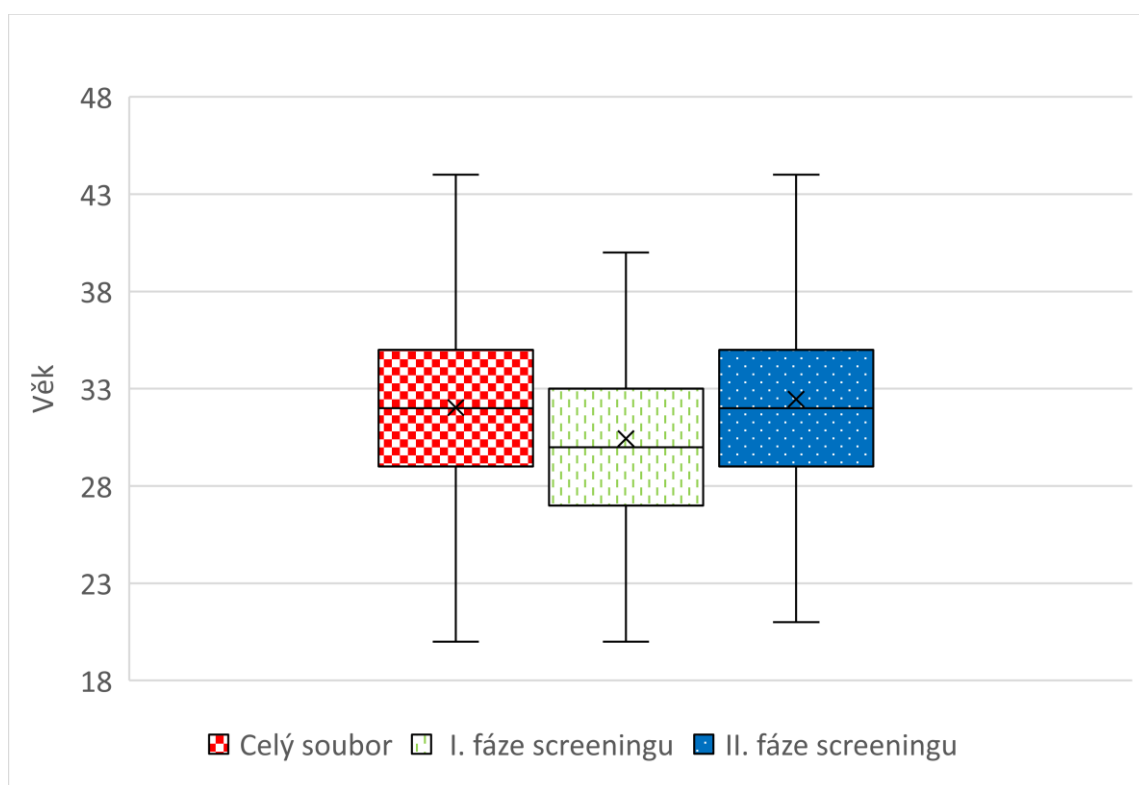
hodnot závislé proměnné na rozptyl vyrovnaných hodnot a rozptyl reziduální složky modelu.

4.2 Výsledky

4.2.1 Popisná statistika sledovaného výběrového souboru

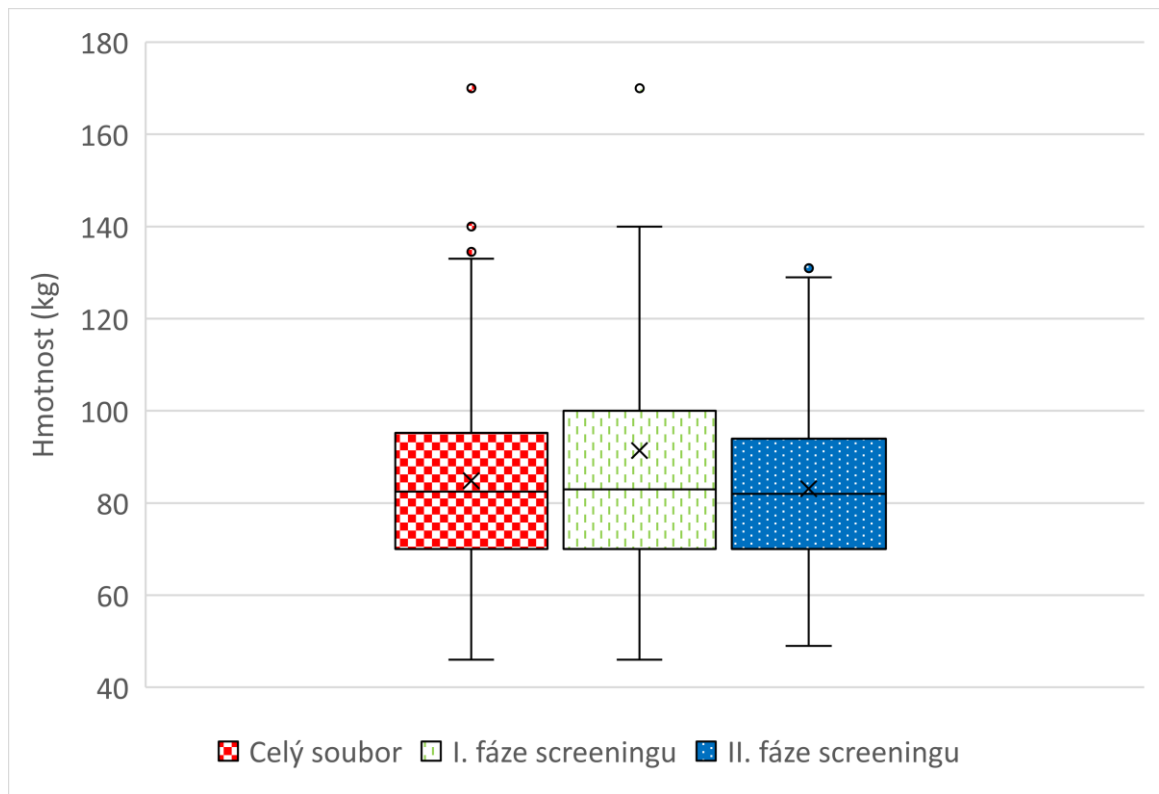
Pro statistické porovnání celého výběrového souboru s hodnotami skupin dle fáze screeningu byly zjišťovány, zpracovány a popsány stejné proměnné. Statistické vyhodnocení je shrnuto v tabulce (viz Příloha 5, 6 a 7) a dále v grafech (viz Graf 11-17).

Graf 11 Statistický popis vzorku podle věku



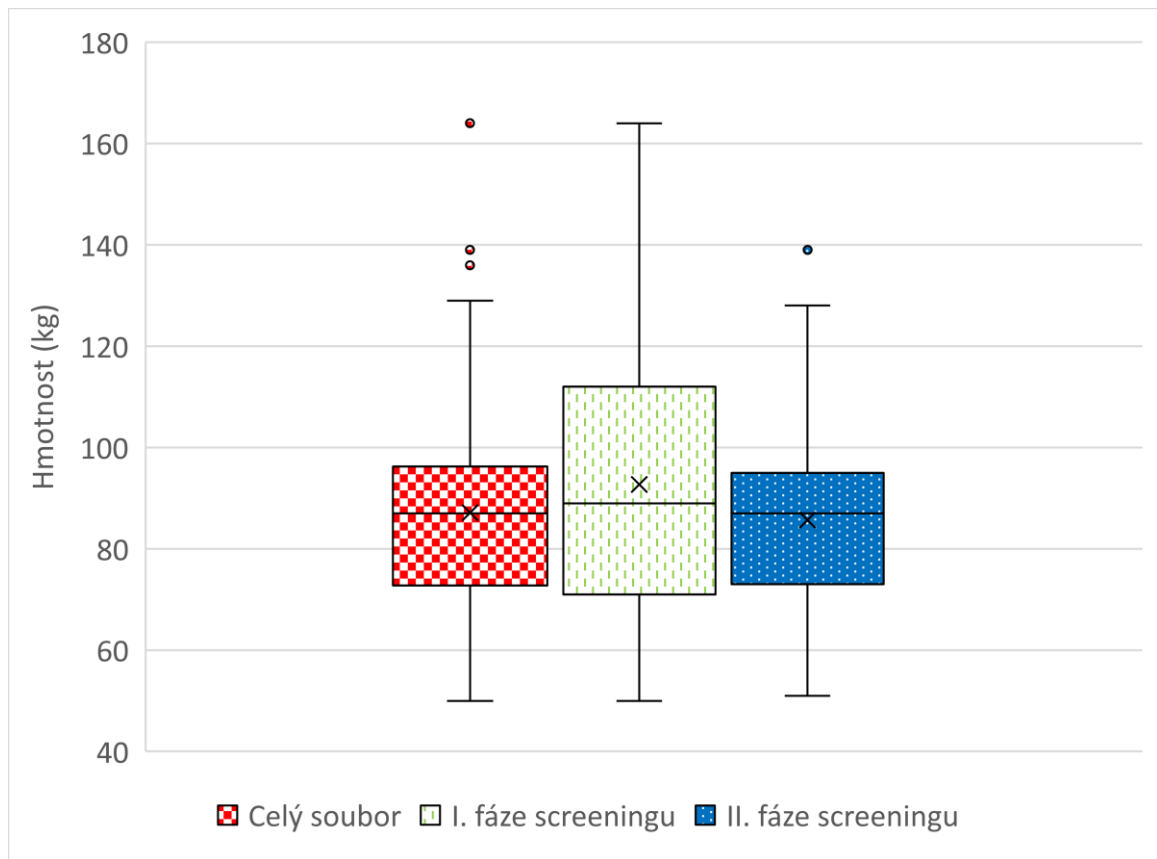
Průměrný věk všech gravidních žen s diagnostikovaným GDM byl zjištěn na $32,0364 \pm 4,8970$ let. Průměrný věk žen II. fáze screeningu byl $32,4600 \pm 4,7343$ let, což je více než u žen s diagnózou z I. fáze screeningu ($30,4348 \pm 5,2728$ let let). Nejstarší ženě bylo 44 let.

Graf 12 Hmotnost před otěhotněním



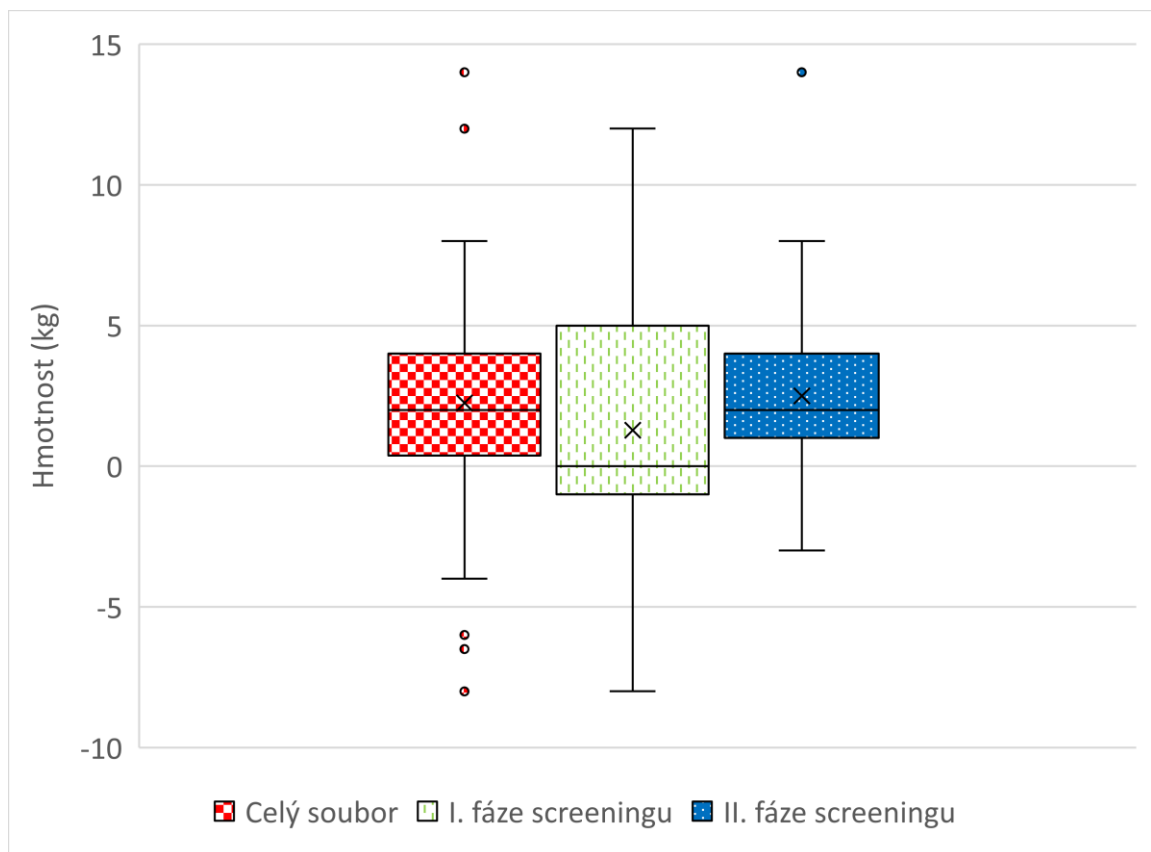
Hmotnost všech žen před otěhotněním byla v průměru $84,8318 \pm 21,2918$ kg. Hmotnost před otěhotněním u žen II. fáze screeningu byla průměrně zjištěna $83,0920 \pm 17,7398$ kg a u žen I. fáze screeningu $91,4130 \pm 30,9621$ kg.

Graf 13 Hmotnost před porodem



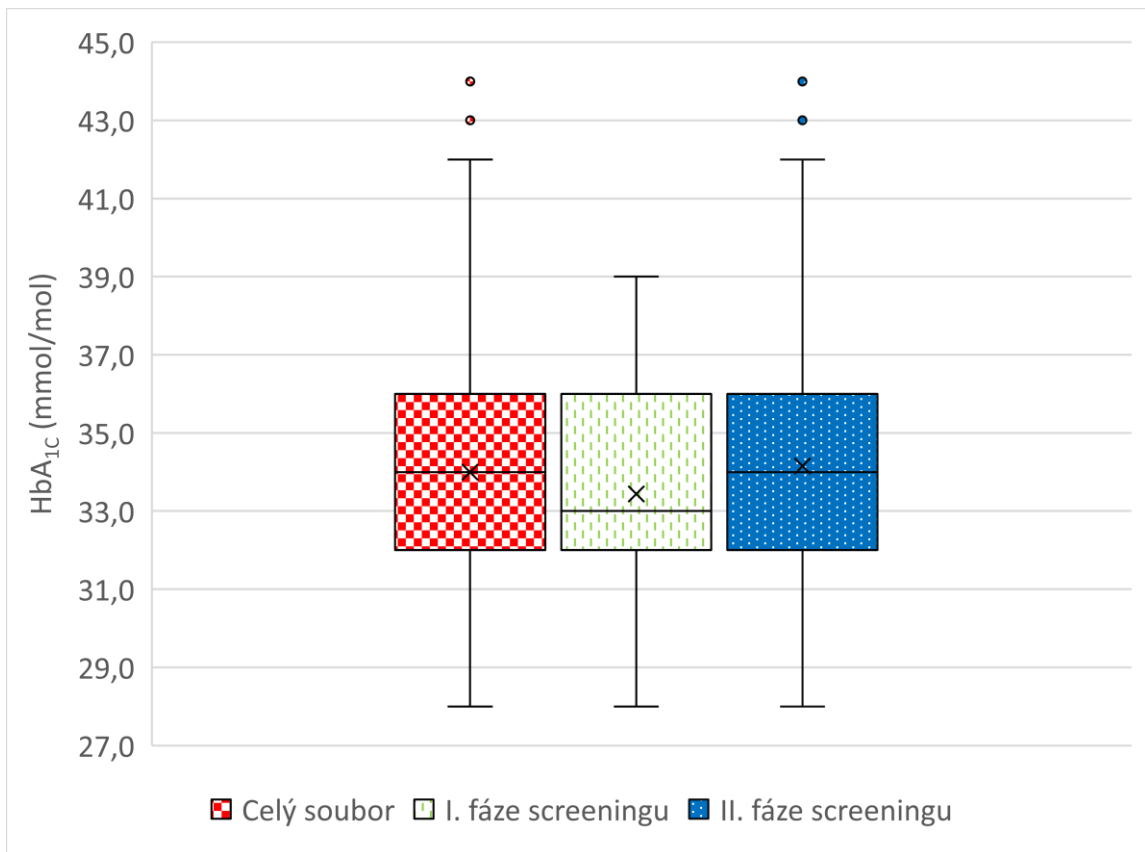
Hmotnost před porodem byla u celého souboru v průměru $87,3270 \pm 20,3633$ kg s maximální hodnotou 164 kg. U žen I. fáze screeningu byla průměrná hmotnost před porodem $92,6957 \pm 28,0672$ kg a žen II. fáze screeningu $85,6621 \pm 17,7081$ kg.

Graf 14 Hmotnostní přírůstek během těhotenství



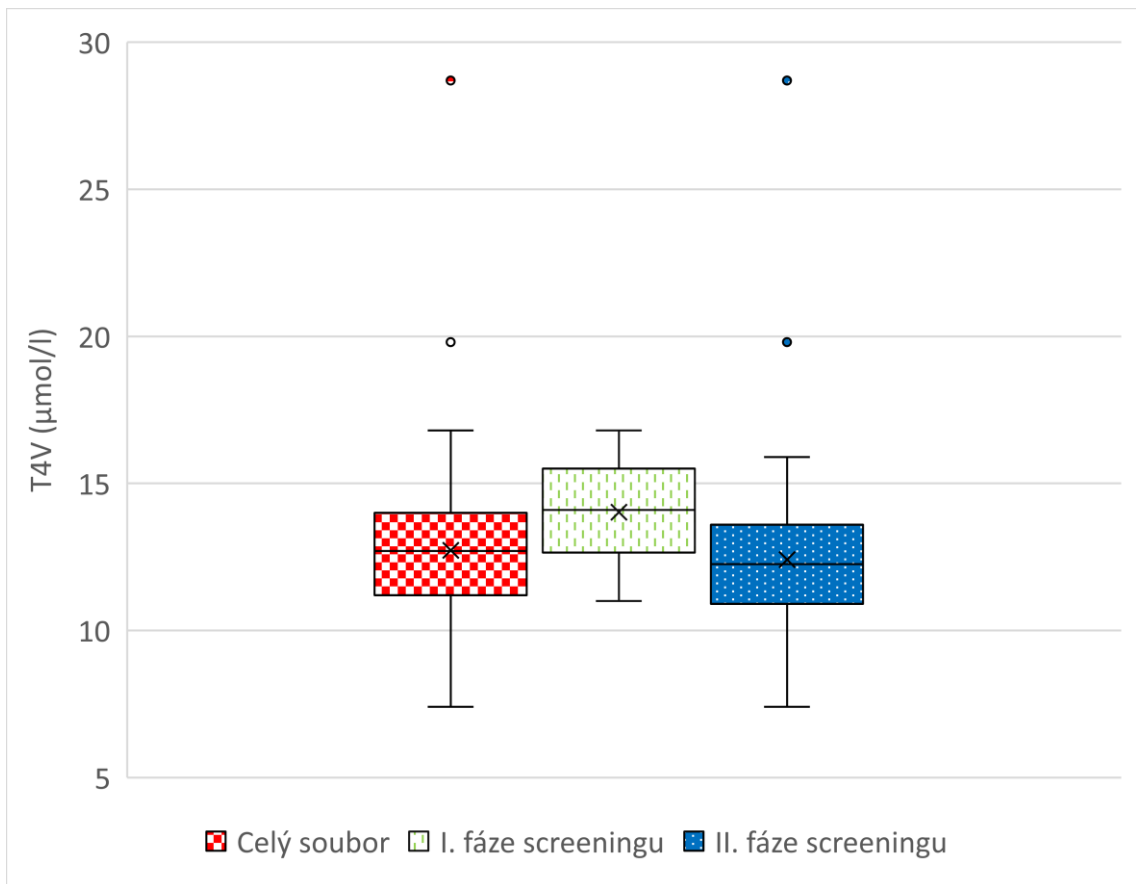
Průměrný hmotnostní přírůstek celého statistického souboru za graviditu byl $2,2464 \pm 3,2691$ kg s maximální hodnotou 14,0 kg (žena II. fáze screeningu).

Graf 15 Glykovaný hemoglobin HbA_{1c}



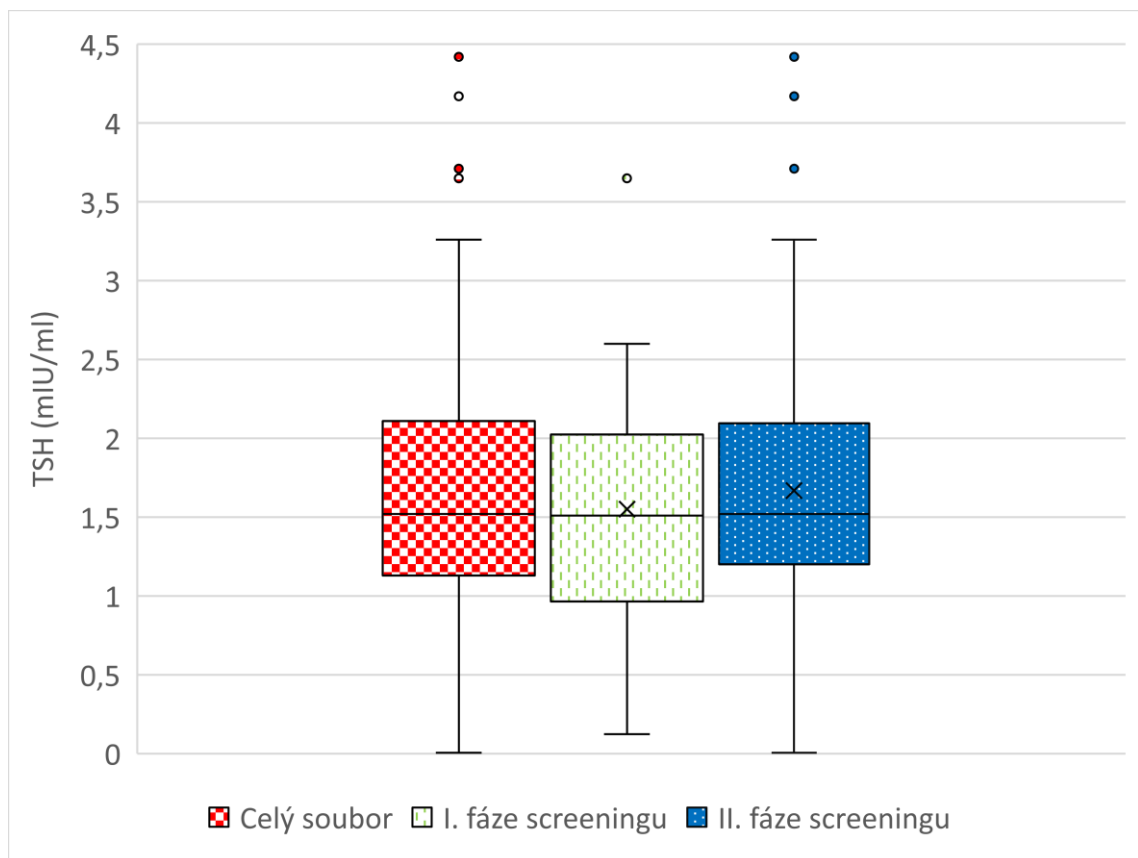
Během II. trimestru byly sledovány hodnoty HbA_{1c} (průměrná hodnota celého souboru byla $33,9991 \pm 3,3222$ mmol/mol). Maximální hodnotu jsme zjistili u žen II. fáze screeningu, a to 44,0 mmol/mol.

Graf 16 Volný thyroxin (T4V)



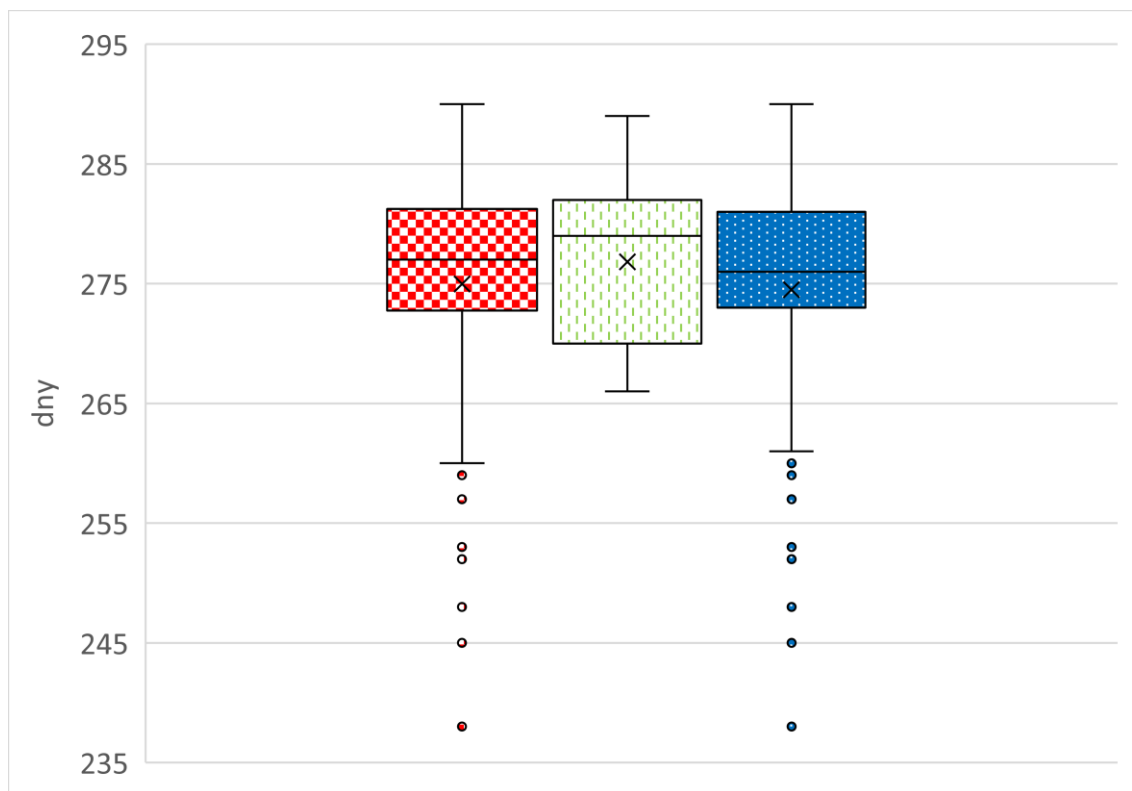
T4V celého souboru byl v průměru $12,7215 \pm 2,5988$ μmol/l. Nejvyšší zjištěná hodnota byla u ženy II. fáze screeningu (28,7 μmol/l).

Graf 17 Thyreotropní hormon (TSH)



Průměrná hodnota thyreotropního hormonu (TSH) u celého statistického souboru byla $1,6457 \pm 0,7923$ mIU/ml.

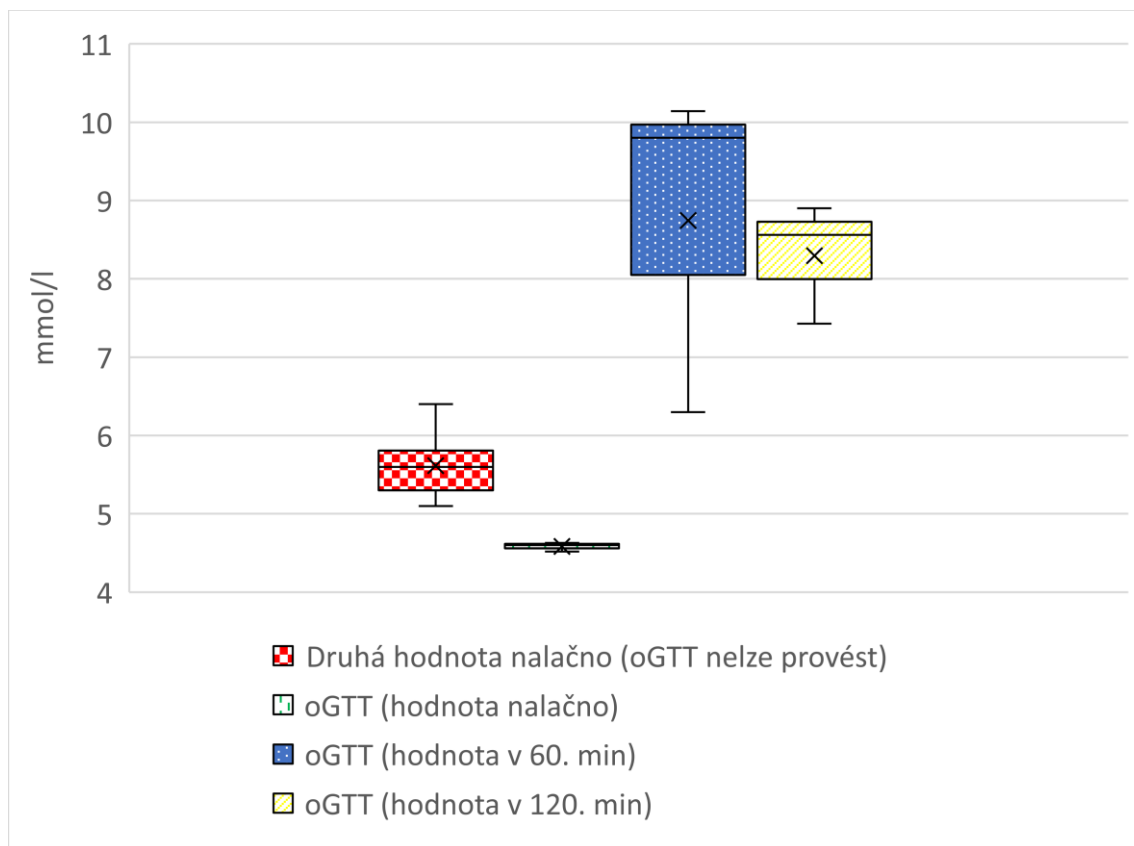
Graf 18 Gestační stáří žen



Gestační stáří žen s GDM bylo v průměru $274,9818 \pm 9,5119$ dní (39+2 týden gravidity). Nejkratší těhotenství trvalo 238 dní (34+0 týdnů gravidity).

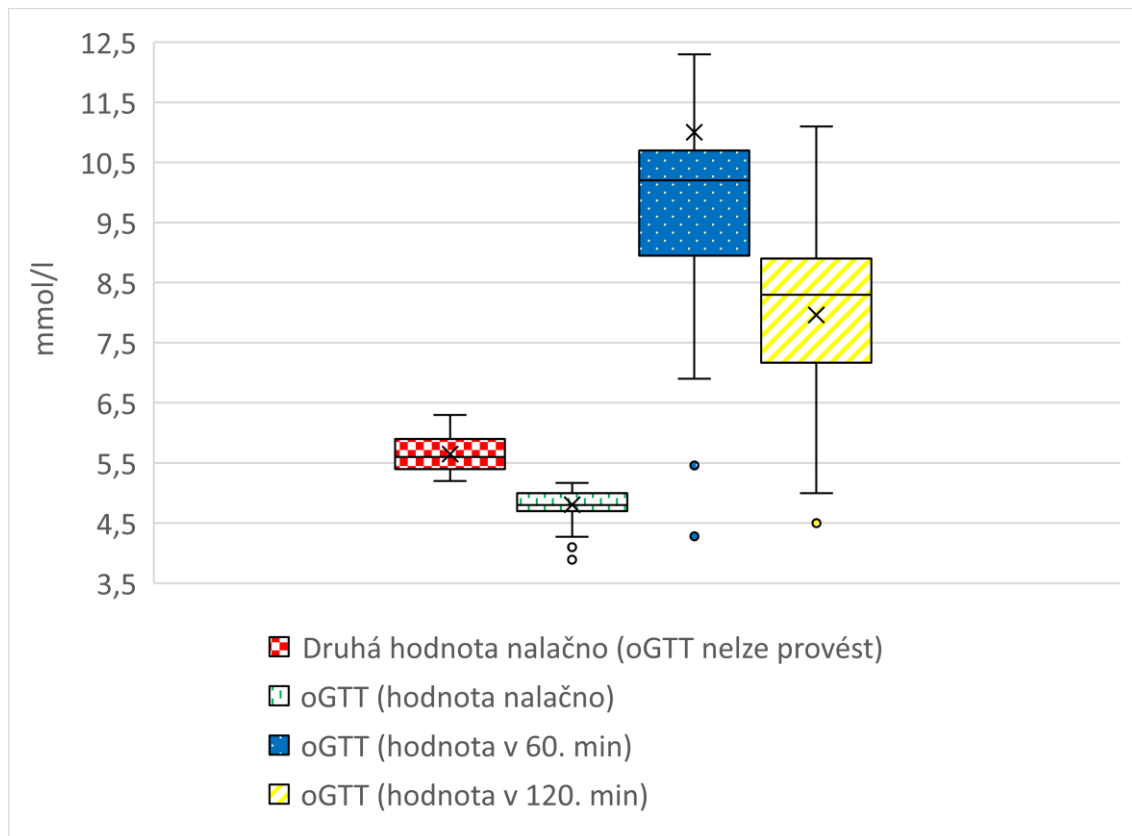
4.2.2 Glykémie u žen s gestačním diabetes mellitus

Graf 19 Zjištěná glykémie v I. fázi screeningu



GDM byl diagnostikován u žen v I. fázi screeningu na základě dvou zjištěných hodnot glykémie $\geq 5,1$ mmol/l (vyšetření se opakuje následující den). Pokud je hodnota glykémie v rámci druhého vyšetření nalačno $< 5,1$ mmol/l, žena podstoupí třibodový oGTT, při kterém je zatížena roztokem 75 g glukózy. U sledovaných žen byl následně GDM diagnostikován na základě alespoň jedné zvýšené hodnoty v rámci oGTT, a to v 60. minutě $\geq 10,0$ mmol/l, ve 120. minutě $\geq 8,5$ mmol/l. Dle grafu (viz Graf 19), druhá hodnota nalačno nepřesáhla 6,4 mmol/l. Glykémie nalačno v rámci oGTT se pohybovala kolem 4,5 mmol/l. Více abnormálních hodnot bylo zjištěno ve 120. minutě oGTT.

Graf 20 Zjištěná glykémie ve II. fázi screeningu



Během II. fáze screeningu platí stejná pravidla jako během I. fáze screeningu. Tuto fázi screeningu podstupují všechny gravidní ženy s negativním výsledkem v I. fázi screeningu nebo ty, které I. fázi screeningu nepodstoupily. Ze zjištěných dat (viz Graf 20) se druhé hodnoty nalačno pohybují maximálně do glykémie 6,3 mmol/l. Glykémie nalačno v rámci oGTT byla naměřena do hodnoty 5,1 mmol/l. Nicméně ženy s touto hodnotou glykémie podstoupily oGTT, jelikož se berou v potaz i další rizikové a predispoziční faktory pro vznik GDM. I během II. fáze screeningu se větší množství abnormálních hodnot nacházelo ve 120. minutě oGTT.

4.2.3 Hodnocení vztahu glykémie a porodu

Samotný způsob porodu, komplikace během porodu a stav po něm jsou ovlivňovány kompenzací gestačního diabetes mellitus. Na základě shromážděných dat jsme vyhodnotili, zda má glykémie statisticky významný vliv na tyto pozorované parametry. Hodnotami F krit a zdroj variability F jsme potvrdili vhodnost testovacího modelu (viz Příloha 8). Využili jsme statistický test analýzy rozptylu (ANOVA). Výsledné hodnoty jsme následně ověřili za použití dvouvýběrového t-testu s rovností rozptylů (viz Příloha 9).

Na hladině významnosti $\alpha = 0,05$ nabývá hodnota $p < 0,001$, tzn. s intervalem spolehlivosti 95,0 %, tudíž můžeme potvrdit statisticky pozitivní signifikantní vliv glukózy na způsob porodu, komplikace během porodu a stav po porodu.

Na základě dvouvýběrového t-testu jsme potvrdili signifikantní vztah, vycházející z ANOVA testu, kdy mezi vybranými faktory na hladině významnosti α s intervalem spolehlivosti 95,0 % byla hodnota $p < 0,001$.

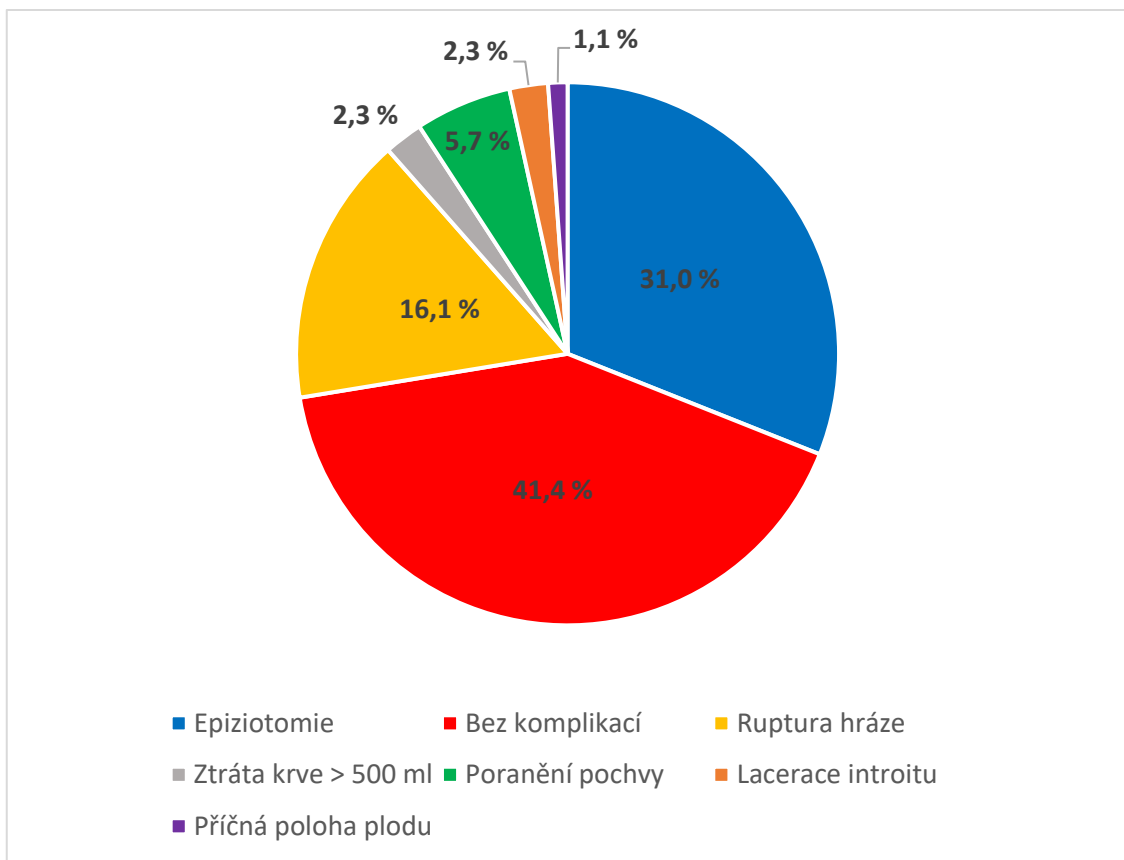
4.2.4 Zastoupení sledovaných faktorů v období porodu

Období gravidity je ukončeno vaginálním porodem nebo císařským řezem. Během porodu může nastat několik komplikací. Jedná se především o ztrátu krve > 500 ml, rupturu pochvy, rupturu hráze, příčnou polohu plodu, lacerace introitu (potrhání vstupu po pochvy), epiziotomii (nástřih hráze). Sledovali jsme i stav ženy po porodu, který je buď fyziologický nebo zhoršený (suspektní).

Na základě rozdělení žen do dvou skupin podle fáze diagnostiky GDM, jsme statisticky vyšetřovali zastoupení způsobu porodu (viz Graf 23), komplikací během porodu (viz Graf 21 a 22) a stavu po něm.

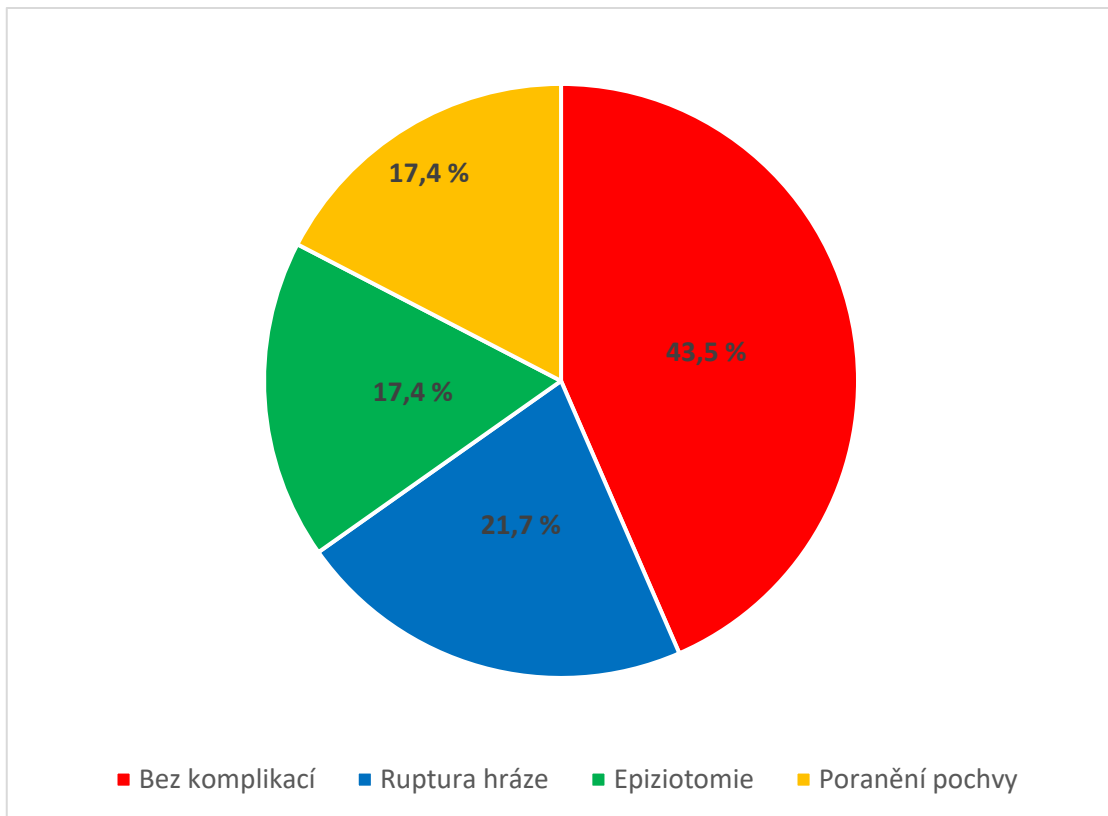
Ze všech sledovaných žen byl zhoršený (suspektní) stav po porodu prokázán jen u 5 (4,5 %) žen, z toho 4 (3,6 %) ženy rodily císařským řezem a 1 (0,9 %) žena vaginálním porodem. Těchto 5 žen mělo stanovenou diagnózu GDM ve II. fázi screeningu.

Graf 21 Komplikace během porodu u žen s GDM diagnostikovaným ve II. fázi screeningu



U žen s GDM (diagnostika ve II. fázi screeningu) se nejčastěji vyskytovala epiziotomie (31,0 %) a následovala ruptura hráze (16,1 %). Nejvíce žen (41,4 %) měla porod bez komplikací.

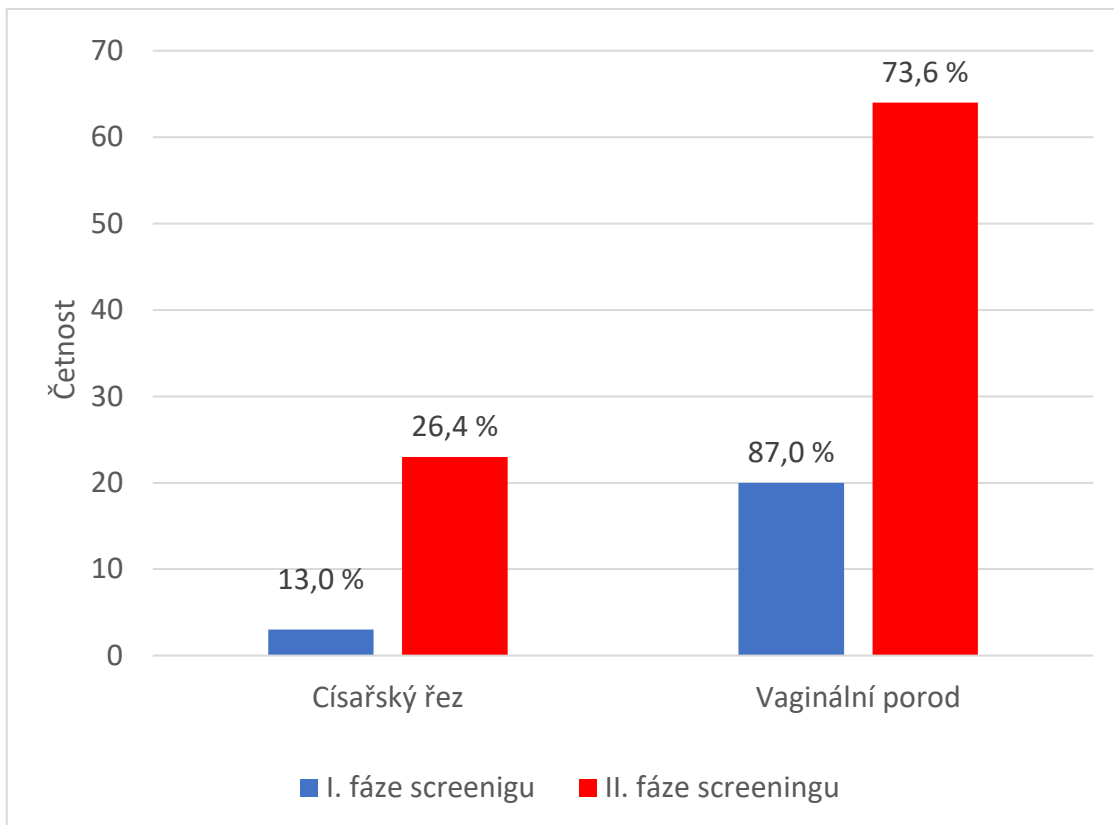
Graf 22 Komplikace během porodu u žen s GDM diagnostikovaným v I. fázi screeningu



Ženy, u kterých byl diagnostikovaným GDM v I. fázi screeningu, se potýkaly s komplikacemi epiziotomie (17,4 %) a stejně tak i s poraněním pochvy (17,4 %). Ruptura hráze byla z porodních komplikací nečastější (21,7 %). 43,5 % žen mělo porod bez komplikací.

Na základě párového t-testu jsme statisticky zhodnotili vztah mezi komplikacemi během porodu a stavem po porodu. Na hladině významnosti $\alpha = 0,05$, s intervalem spolehlivosti 95,0 %, jsme potvrdili existenci statisticky signifikantního pozitivního vztahu mezi těmito sledovanými faktory ($p < 0,001$), kdy testová statistika t nabývá hodnoty 11,690 (viz Příloha 10).

Graf 23 Zastoupení vaginálního porodu a císařského řezu u žen s GDM



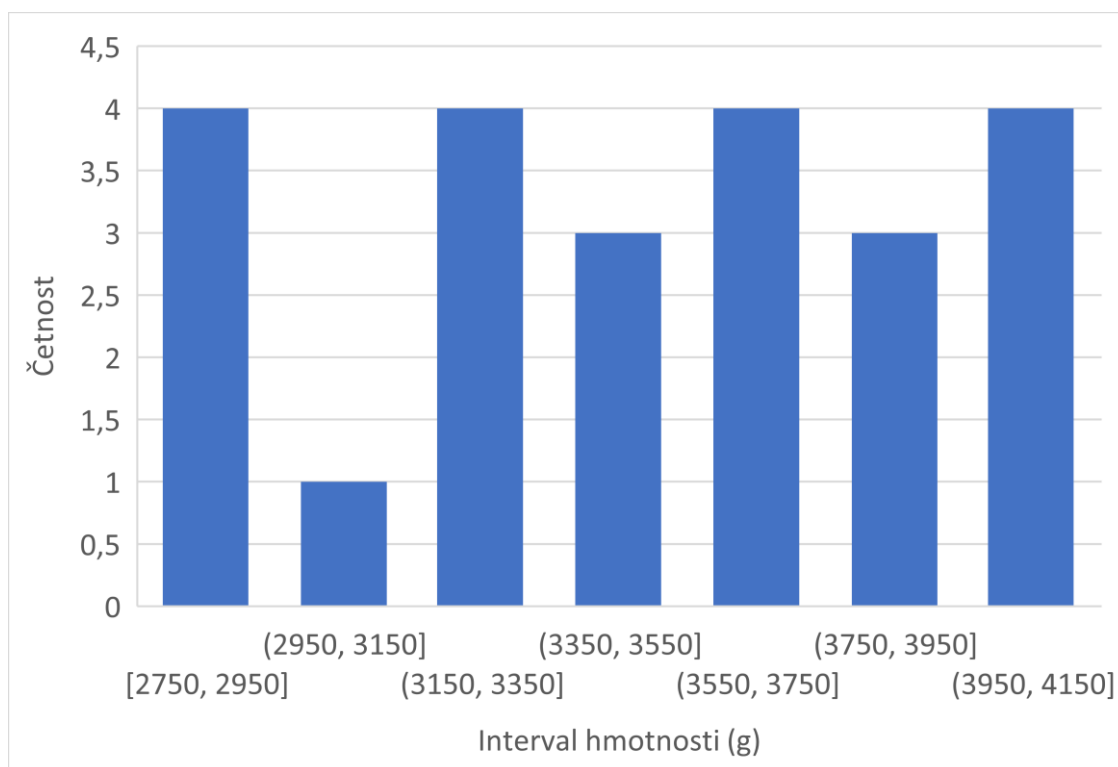
Vaginální porod byl u obou skupin žen zastoupený více než porod císařským řezem. Císařský řez podstoupilo větší množství žen se stanovenou diagnózou GDM ve II. fázi screeningu (26,4 %).

Pokud ženy rodily císařským řezem, nedošlo k žádné výše zmíněné komplikaci (viz Graf 21 a 22).

4.2.5 Porodní hmotnost dítěte

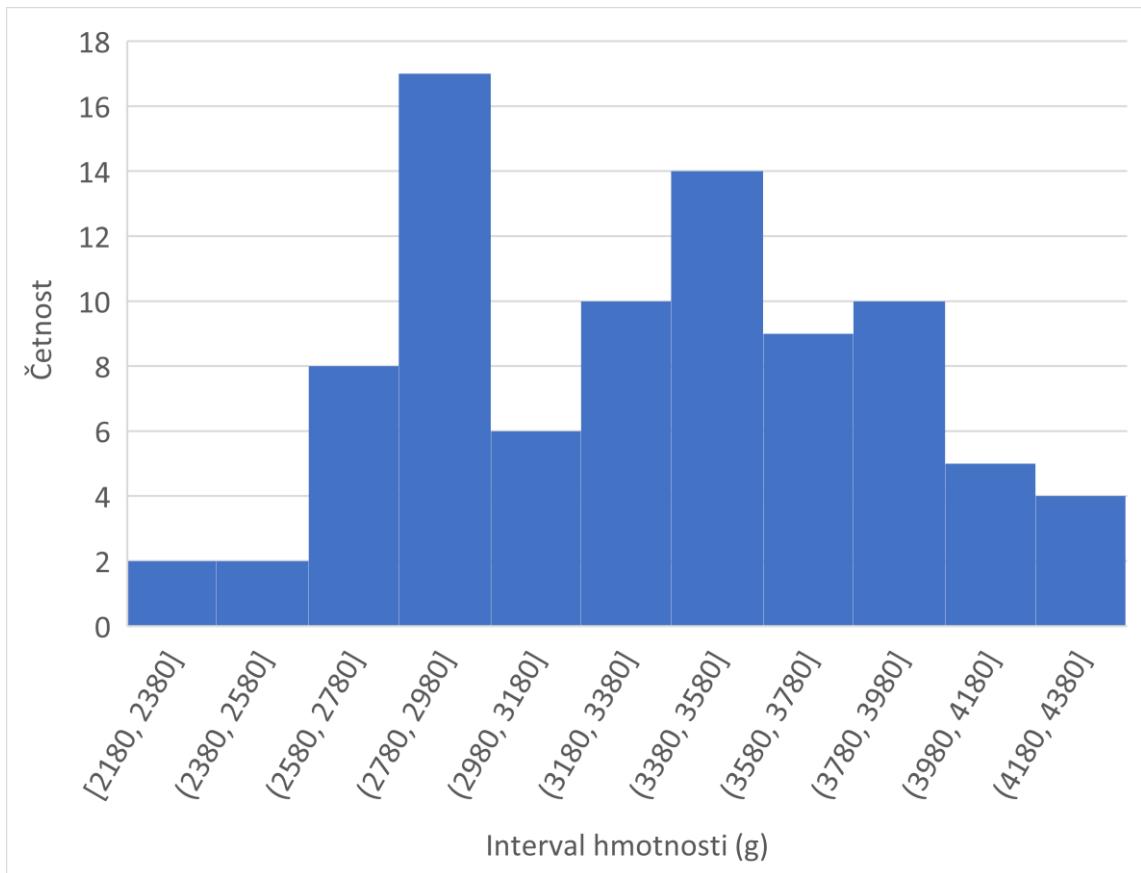
Kompenzace GDM u žen má vliv i na porodní hmotnost dítěte. Má-li dítě porodní hmotnost nad 4000 g, je zde riziko větších komplikací při porodu a také rozsáhlejšího poranění matky i dítěte.

Graf 24 Porodní hmotnost novorozenců narozených ženám s GDM diagnostikovaným v I. fázi screeningu



U sledovaných žen s diagnostikovaným GDM v I. fázi screeningu měly 4 (17,4 %) děti porodní hmotnost nad 4000 g. Nejnižší hmotnost byla 2750 g a nejvyšší 4070 g. (střední hodnota: $3476,087 \pm 429,9338$ g).

Graf 25 Porodní hmotnost novorozenců narozených ženám s GDM diagnostikovaným ve II. fázi screeningu



Data týkající se porodní hmotnosti dětí získaná ze vzorku žen s diagnózou GDM ze II. fáze screeningu jsme převedli do grafu (viz Graf 25). Je zde vidět 9 (10,3 %) dětí s porodní hmotností větší než 4000 g. Nejnižší porodní hmotnost byla 2180 g a nejvyšší 4290 g (střední hodnota $3338,966 \pm 504,565$ g).

4.2.6 Posouzení vlivu parametrů žen s GDM na porodní hmotnost dítěte

Posuzovali jsme a statisticky vyhodnotili vliv těchto faktorů: BMI ženy před otěhotněním, přírůstek BMI během těhotenství (viz Graf 26), hmotnostní přírůstek během těhotenství, věk ženy, BMI před porodem, gestační stáří (viz Graf 27), léčba inzulinem (viz Graf 28) na porodní hmotnost dítěte.

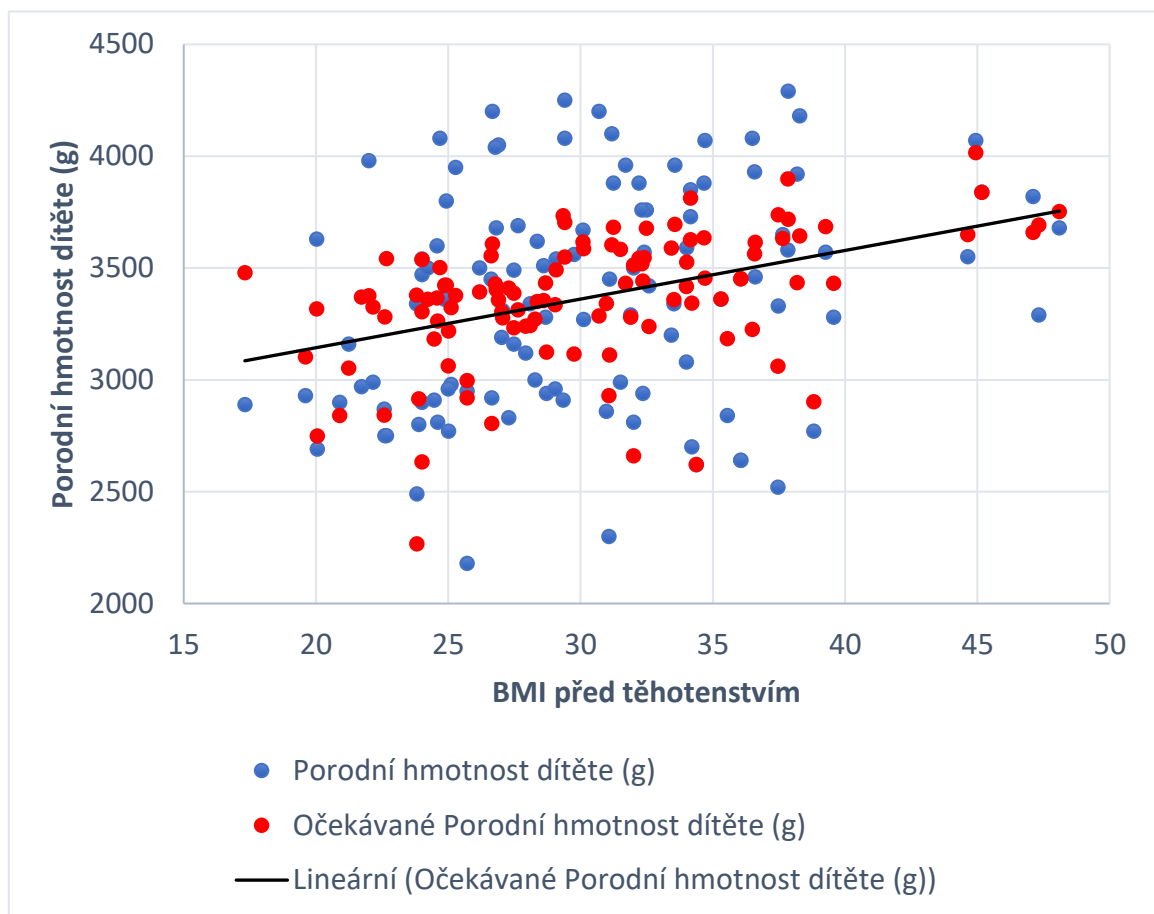
Multi-lineární regrese faktorů spojených s porodní hmotností dítěte jsou uvedeny v tabulce (viz Příloha 11). Konstanta regresní rovnice byla statisticky stanovena na hodnotu: -4279,448.

Byla zjištěna signifikance u BMI před otěhotněním ($p = 0,007$), gestačního stáří ($p < 0,001$), léčby inzulinem ($p = 0,027$). Tyto faktory měly významný vztah s porodní hmotností dítěte. Ostatní faktory nejsou statisticky signifikantní ($p > 0,05$).

Kvalita regresního modelu (viz Příloha 12) je dána dle hodnoty R^2 . Hodnota indexu determinace R^2 ¹⁷ je v tomto případě 0,61532. Model vysvětluje přibližně 61,53 % celkového rozptylu, což svědčí o poměrně vhodné volbě modelu.

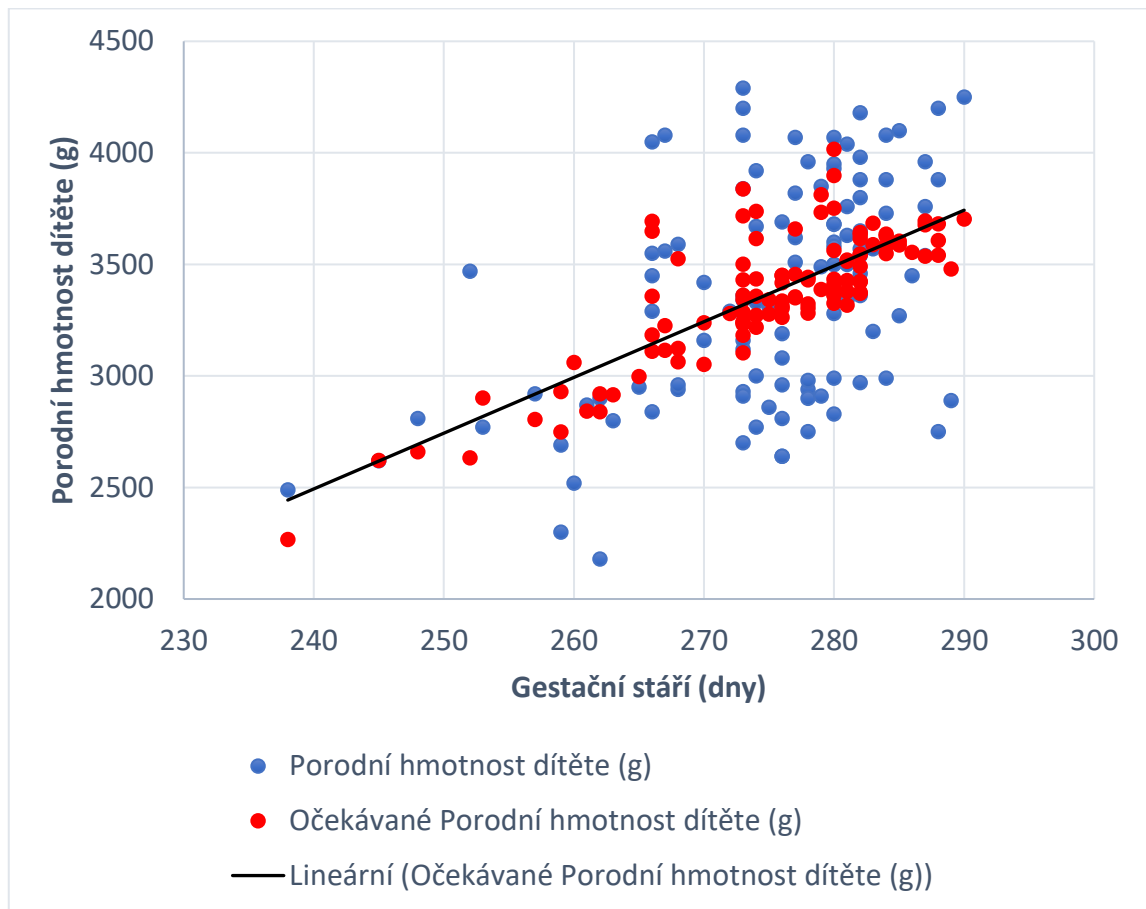
¹⁷ Hodnota indexu determinace R^2 udává, kolik procent rozptylu vysvětlované proměnné je vysvětleno modelem.

Graf 26 Vliv BMI ženy před otěhotněním na porodní hmotnost dítěte



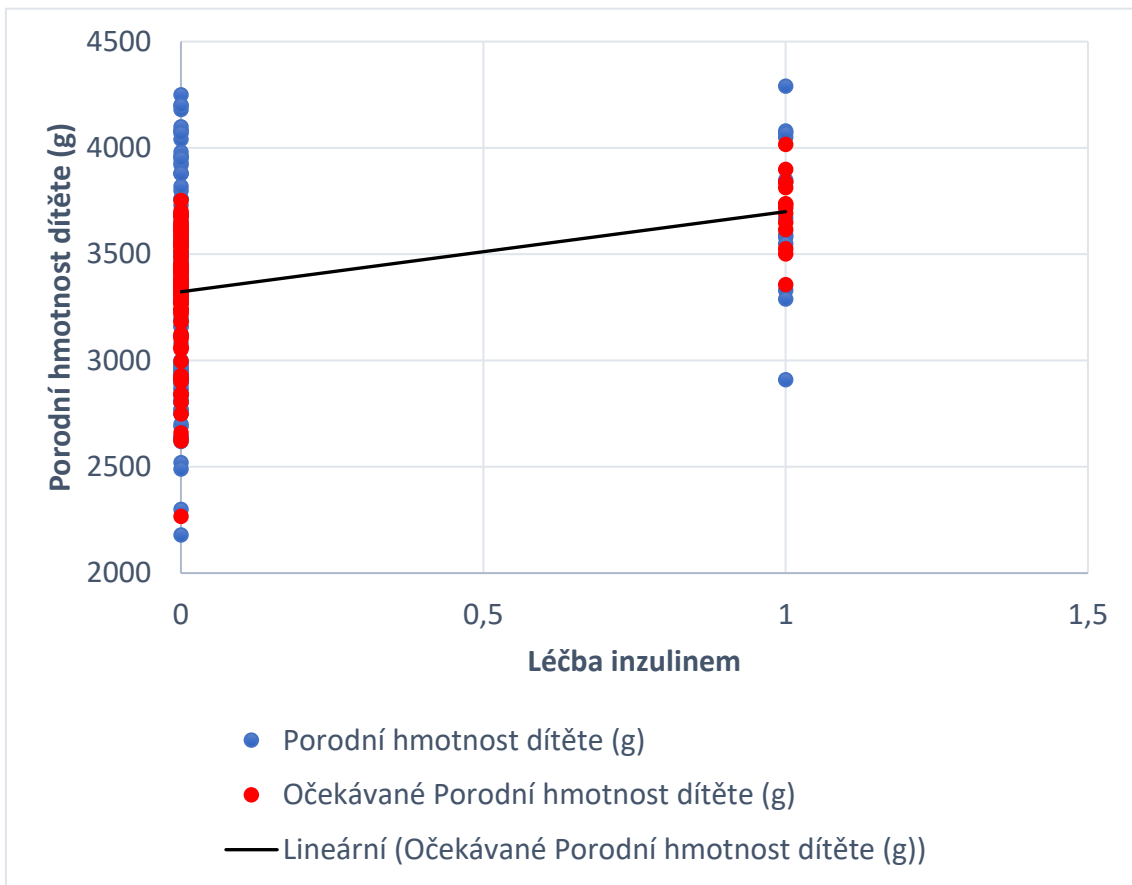
Vyšší porodní hmotnost dítěte je významně spojena s vyšším BMI ženy před otěhotněním. Koeficient regrese nabývá hodnoty 16,440.

Graf 27 Vliv gestačního stáří na porodní hmotnost dítěte



S rostoucím gestačním stářím (délka těhotenství) se zvyšuje porodní hmotnost dítěte. Koeficient regrese nabývá hodnoty 25,863. Signifikantní vztah faktorů můžeme potvrdit s hodnotou $p < 0,05$, tzn. s intervalem spolehlivosti 95,0 %.

Graf 28 Vliv léčby inzulinem u žen s GDM na porodní hmotnost dítěte



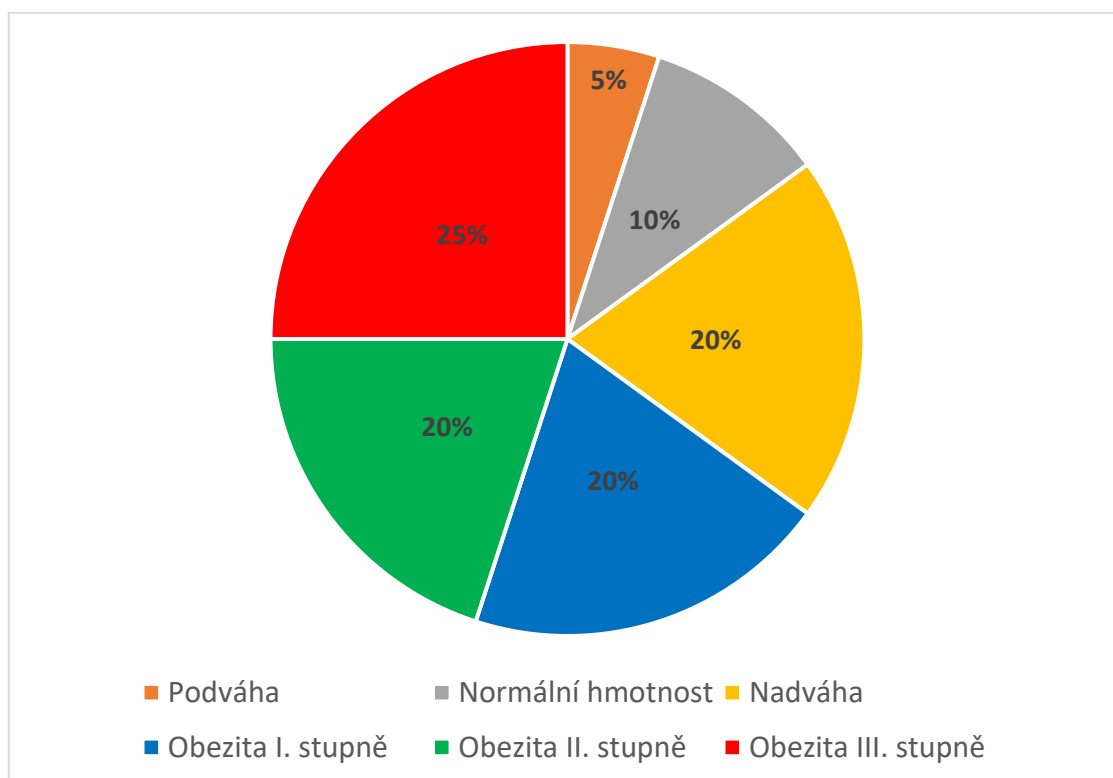
Na ose x: hodnota 0- léčba inzulinem není indikovaná; hodnota 1- je nastavena léčba inzulinem pro kompenzaci GDM.

Statistický signifikantní vztah na vzrůstající porodní hmotnost dítěte byl zjištěn u léčby inzulinem. Porodní hmotnost dítěte dle výzkumu vzrůstá více, pokud je žena kompenzovaná inzulinem v kterémkoliv režimu, oproti porodním hmotnostem dětí, které se narodí ženám s normoglykemií udržovanou dietou či *metforminem*. Na hladině významnosti α s intervalem spolehlivosti 95,0 %, $p = 0,027$ nabývá koeficient regrese hodnoty 315,002.

4.2.7 BMI žen před těhotenstvím

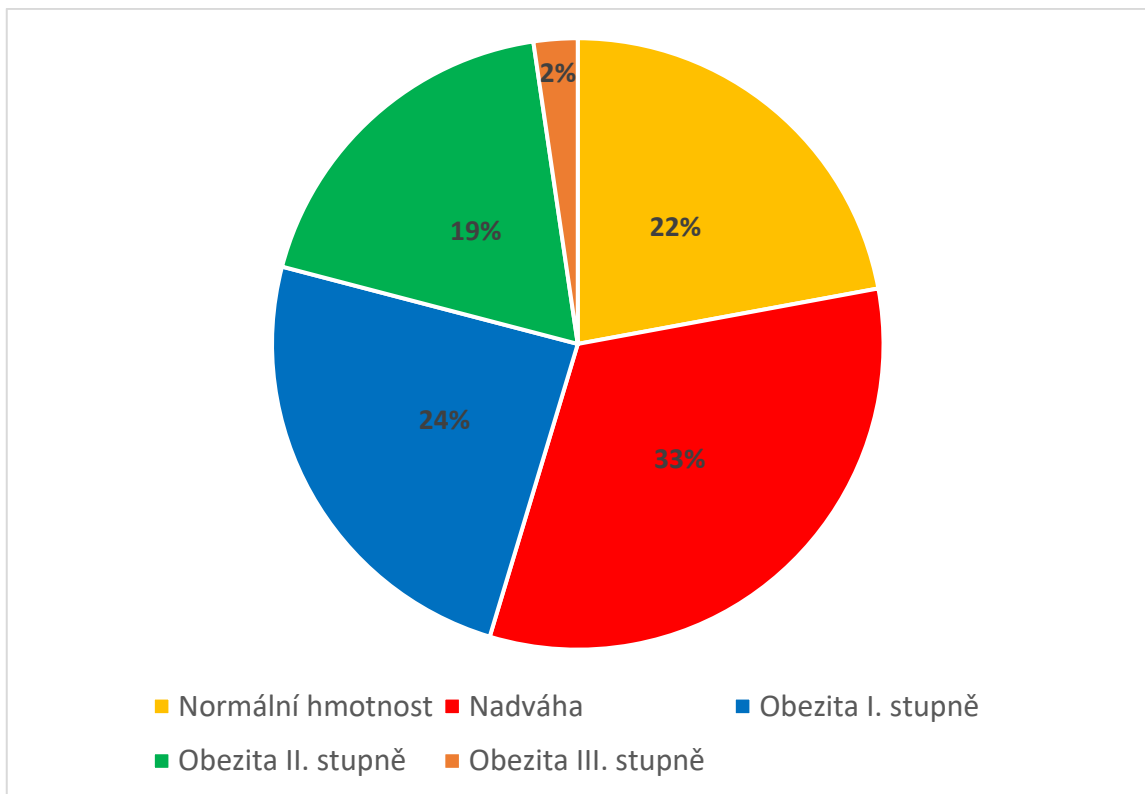
BMI je jeden ze zjišťovaných antropometrických parametrů a zároveň rizikový faktor pro vznik GDM a komplikací během těhotenství a porodu.

Graf 29 BMI před těhotenstvím u žen s GDM diagnostikovaným v I. fázi screeningu



Pacientky, kterým byl zjištěn gestační diabetes mellitus v I. fázi screeningu, byly z 25 % před otěhotněním obézní, a to ve III. stupni obezity. Pouze 10 % žen mělo normální hmotnost.

Graf 30 BMI před těhotenstvím u žen s GDM diagnostikovaným ve II. fázi screeningu



U žen s detekcí GDM ve II. fázi screeningu jsme zjistili, že nejvíce žen (33 %) mělo před otěhotněním nadváhu. Normální hmotnost mělo 22 % žen.

4.2.8 Vliv sledovaných faktorů na hmotnostní přírůstek žen během gravidity

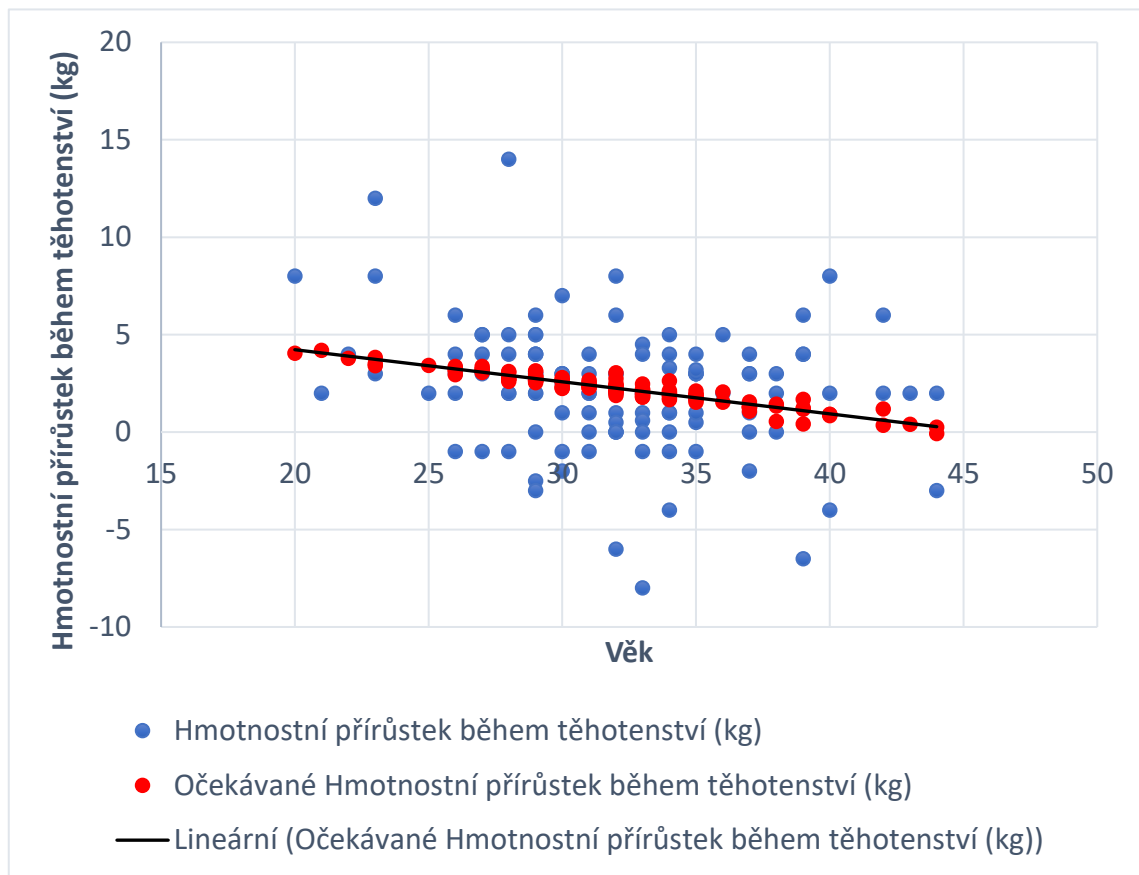
Ideální hmotnostní přírůstek během těhotenství se odvíjí od hmotnosti před otěhotněním vztaženo na BMI. Ženy, u kterých se během těhotenství diagnostikuje gestační diabetes mellitus, trpí často nadváhou nebo mají obezitu kteréhokoliv stupně.

Zjišťovali jsme, zda je signifikance mezi hmotnostním přírůstkem ženy během těhotenství a BMI pře otěhotněním, věkem pacientky, léčbou inzulinem. Na základě multi-lineární regrese jsme stanovili statisticky signifikantní vztahy (viz Příloha 13) a určili rovnici lineární regrese s konstantou regresní přímky 7,519.

Zjistili jsme statisticky signifikantní vztah mezi věkem pacientky a jejím hmotnostním přírůstkem během těhotenství ($p = 0,008$) s intervalem spolehlivosti 95,0 %. Naopak faktory BMI před těhotenstvím ($p = 0,528$) a léčba inzulinem ($p = 0,494$) nevykazovaly žádný statisticky signifikantní vztah.

Na základě indexu determinace, jehož hodnota je 0,2577, můžeme užitým modelem vysvětlit pouze 25,77 % rozptylu sledovaného faktoru (viz Příloha 14). Nalézáme značný rozdíl mezi predikovanou a reálnou hodnotou sledovaného faktoru.

Graf 31 Závislost věku ženy s GDM na hmotnostním přírůstku během těhotenství



Na základě vybraného modelu lineární regrese jsme vyhodnotili statisticky signifikantní vztah mezi vzrůstajícím věkem gravidní ženy s GDM a snižujícím se hmotnostním přírůstkem během těhotenství ($p = 0,009$) (viz Graf 31).

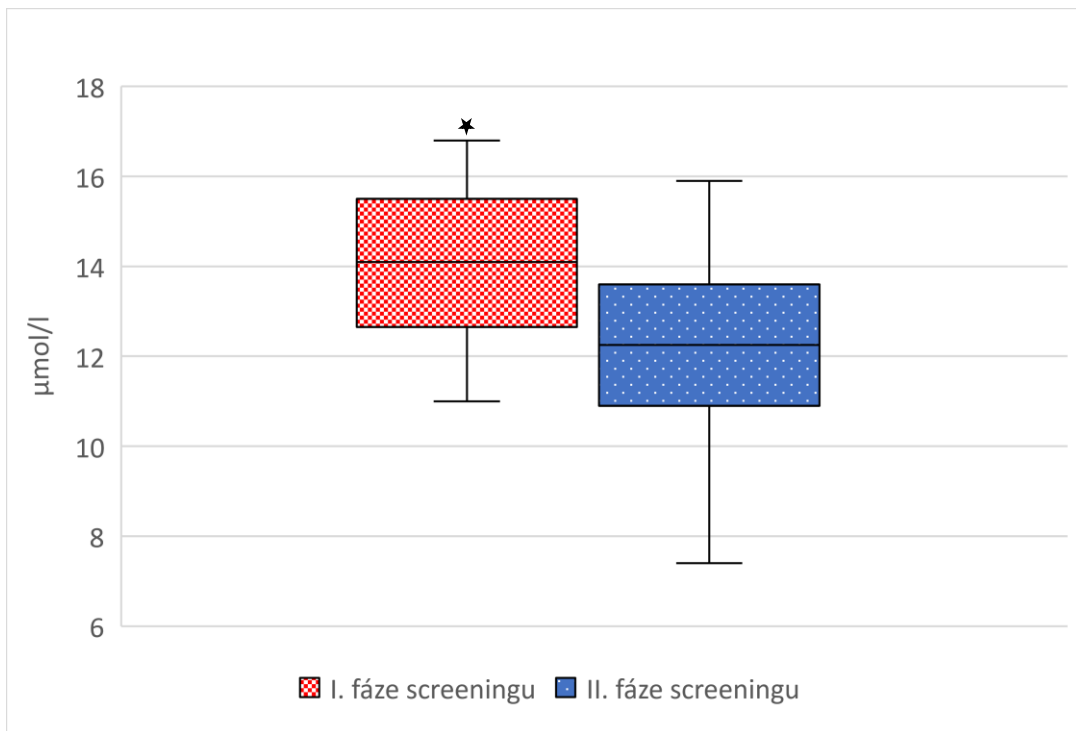
4.2.9 Testování sledovaných parametrů mezi skupinou I. a II. fáze screeningu

Získaný soubor data u žen s GDM rozdělených dle fáze screeningu jsme podrobili testu normality, abychom zjistili, zda jsou normálně rozdělená ($p > 0,05$) (viz Příloha 15).

Na hladině významnosti $\alpha = 0,05$ (interval spolehlivosti 95,0 %) jsme pomocí testovací statistiky vybrali normálně rozložená data. Pro skupinu žen I. fáze screeningu jsou to: HbA_{1c} (mmol/mol) ($p = 0,936$), T4V ($\mu\text{mol/l}$) ($p = 0,288$), TSH (mIU/ml) ($p = 0,219$), porodní hmotnost dítěte (g) ($p = 0,138$), BMI před těhotenstvím (kg/m^2) ($p = 0,365$), hmotnostní přírůstek během gravidity (kg) ($p = 0,897$), hmotnost před porodem (kg) ($p = 0,297$), léčba inzulinem ($p = 0,05$). Pro skupinu žen II. fáze screeningu jsou normálně rozdělená data: HbA_{1c} (mmol/mol) ($p = 0,226$), BMI před těhotenstvím (kg/m^2) ($p = 0,425$), hmotnost před porodem (kg) ($p = 0,434$). Normální rozdělení dat jsme si také potvrdili užitým Shapirův-Wilkovým testem.

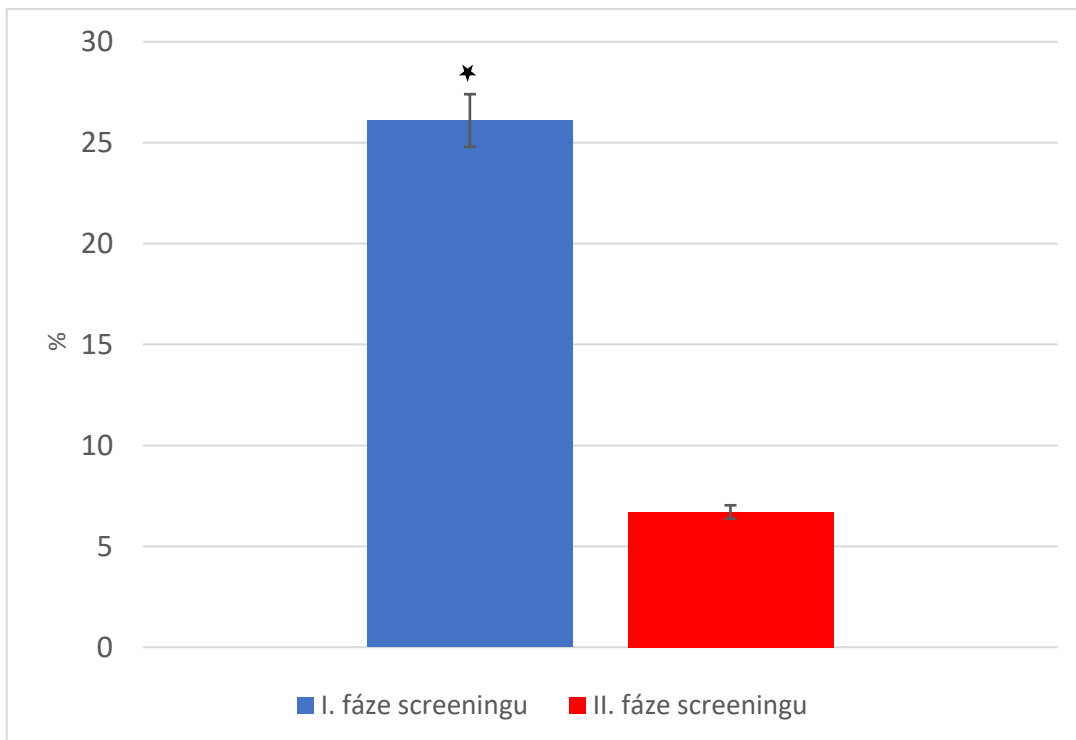
Pro tato normálně rozdělená data můžeme použít parametrický t-test. (viz Příloha 16). Na hladině významnosti $\alpha = 0,05$ (interval spolehlivosti 95,0 %) jsme mezi sledovanými skupinami vyzorovali signifikantní rozdíl ($p < 0,05$) u T4V ($\mu\text{mol/l}$) ($p = 0,01$) a léčby inzulinem ($p = 0,017$). U testové statistiky t můžeme říct, že je statisticky významný rozdíl mezi léčbou inzulinem u žen s detekovaným GDM v I. fázi screeningu a u žen s GDM detekovaným ve II. fázi screeningu (viz Graf 33). To znamená, že u žen I. fáze screeningu, je inzulin předepisován častěji. Existuje signifikantní rozdíl pro T4V, kde pro skupinu I. fáze screeningu je hodnota T4V vyšší (viz Graf 32). Tudíž jsme prokázali statisticky významný kladný vliv.

Graf 32 Porovnání hladiny thyroxinu u žen s GDM dle fáze screeningu



* statisticky významné $p < 0,05$

Graf 33 Porovnání četnosti žen s GDM aplikujících si inzulin

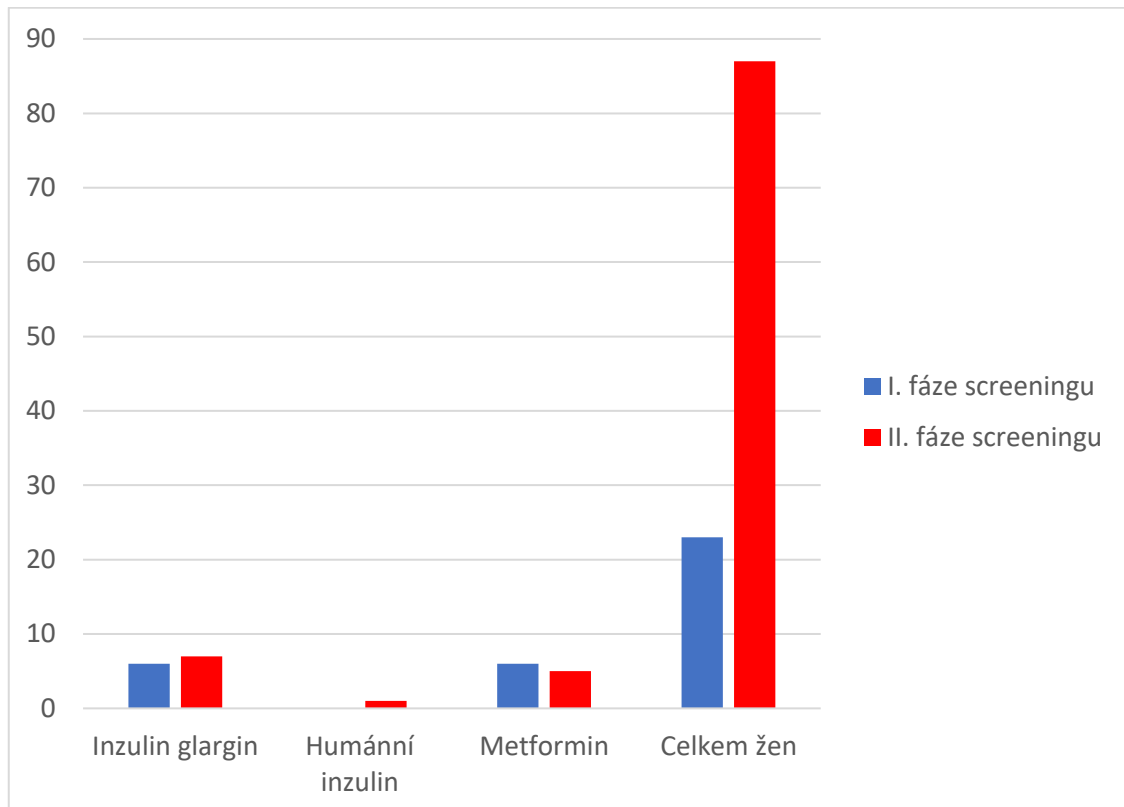


* statisticky významné $p < 0,05$

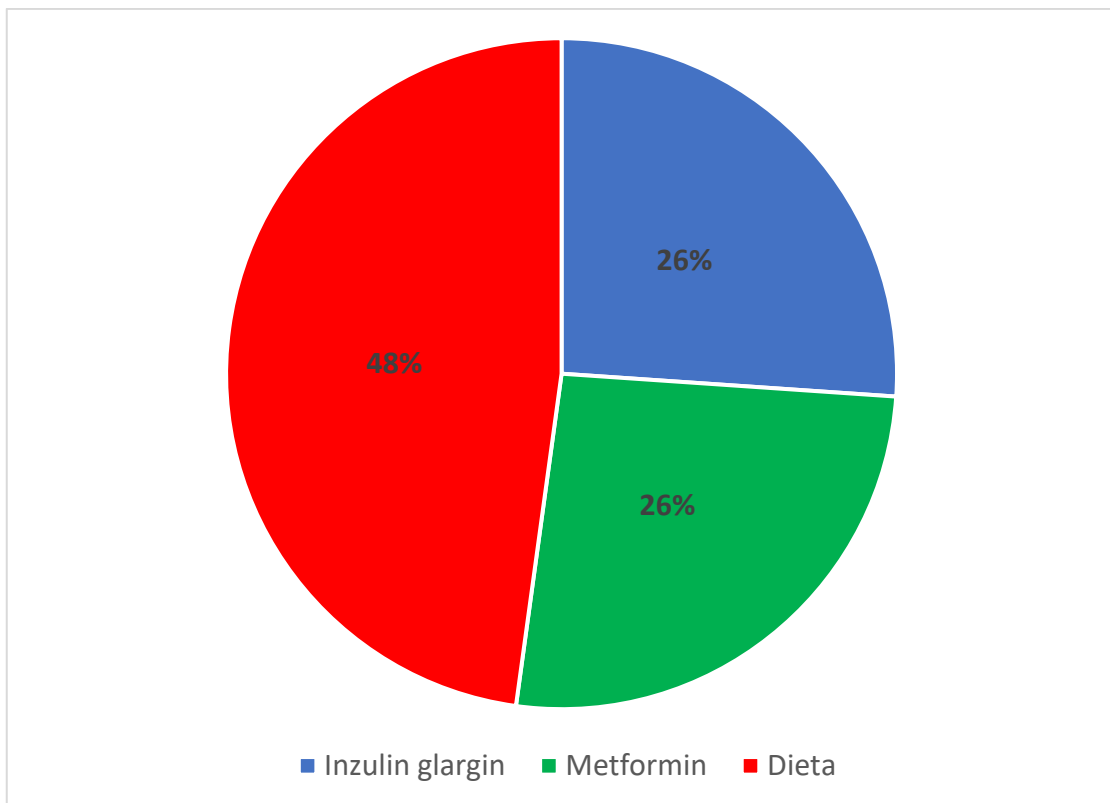
4.2.10 Vyhodnocení vybraných kompenzačních opatření

Pokud není pro kompenzaci GDM dostačující dietní plán, je nutné přidat inzulin anebo *metformin* (viz Graf 34-36).

Graf 34 Farmakoterapie během GDM u jednotlivých skupin pacientek

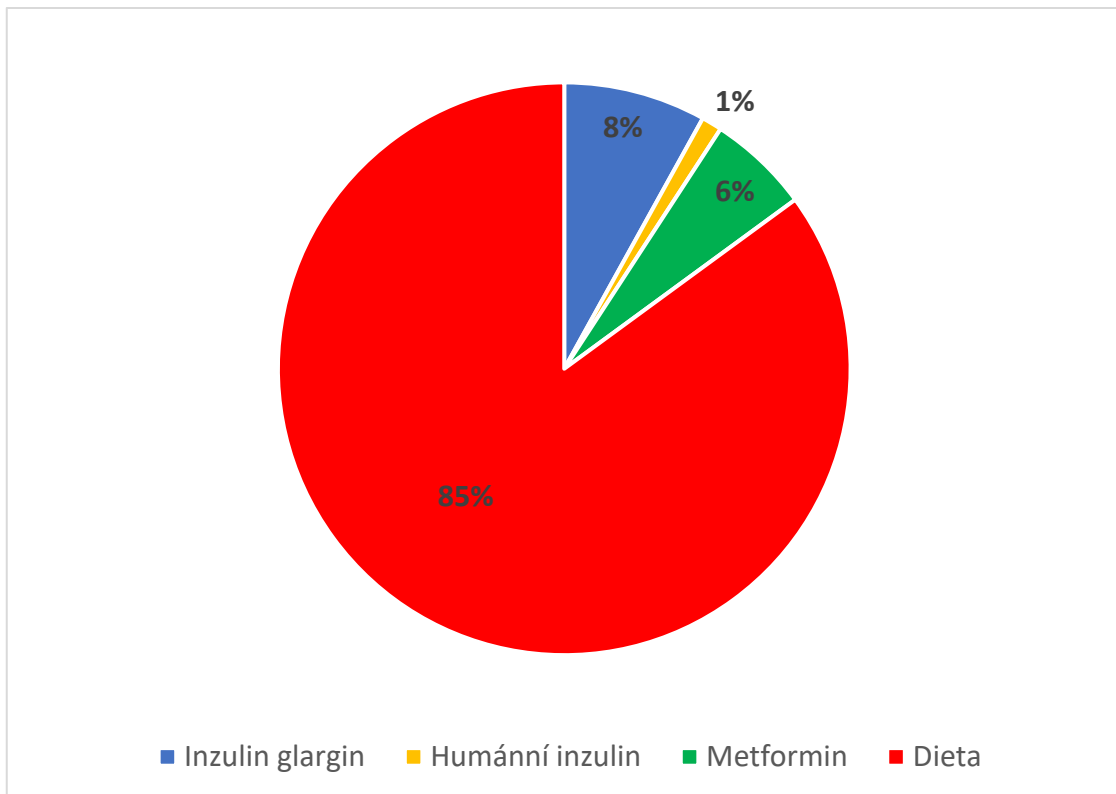


Graf 35 Způsob kompenzace GDM u žen s detekovaným diabetem v I. fázi screeningu



Nejvíce je v této skupině žen s GDM zastoupena dieta (48 %). K terapii inzulinem se přistupuje v 26 % (dlouhodobý inzulinový analog *glargin*). U zbylých 26 % žen byla použita terapie *metforminem*.

Graf 36 Způsob kompenzace GDM u žen s detekovaným diabetem ve II. fázi screeningu



Pacientky, které byly sledovány pro gestační diabetes mellitus od druhého trimestru, byly z 85 % kompenzovány dietou. Pouze 6 % užívalo *metformin*. Zbýlý počet gravidních žen bylo kompenzováno inzulinem.

4.2.11 Vzájemné vztahy mezi sledovanými parametry

Na základě korelace nemůžeme usoudit, zda jedna hodnota je příčinou a druhá následkem. Korelace nikdy neimplikuje kauzalitu. Je nutnou, ale nikoli postačující podmínkou kauzality.

Tabulka 21 Korelace parametrů gravidních žen s GDM

	A	B	C	D	E	F	G	H	I
A	1,000	0,179	0,299	0,134	-0,149	0,302	0,249	0,135	0,522
B	0,179	1,000	0,060	0,08	-0,069	0,043	-0,032	0,061	0,080
C	0,299	0,060	1,000	-0,056	-0,358	0,980	0,394	0,076	-0,011
D	0,134	0,080	-0,056	1,000	0,146	-0,035	-0,035	0,028	0,071
E	-0,149	-0,069	-0,358	0,146	1,000	-0,187	-0,129	-0,022	-0,083
F	0,302	0,043	0,980	-0,035	-0,187	1,000	0,397	0,075	-0,007
G	0,249	-0,032	0,394	-0,034	-0,129	0,397	1,000	-0,011	-0,053
H	0,135	0,061	0,076	0,028	-0,022	0,075	-0,011	1,000	0,222
I	0,522	0,080	-0,011	0,071	-0,083	-0,007	-0,053	0,222	1,000

A-Porodní hmotnost dítěte (g); B-Komplikace při porodu; C-BMI před těhotenstvím; D-Přírůstek BMI během těhotenství; E-Hmotnostní přírůstek během těhotenství (kg); F-BMI před porodem; G-Terapie inzulin; H-Apgar skóre; I-Gestační stáří.

Tabulka 22 Znázornění korelace zjištěných parametrů u žen s GDM

	A	B	C	D	E	F	G	H	I
A									
B									
C									
D									
E									
F									
G									
H									
I									

A-Porodní hmotnost dítěte (g); B-Komplikace při porodu; C-BMI před těhotenstvím; D-Přírůstek BMI během těhotenství; E-Hmotnostní přírůstek během těhotenství (kg); F-BMI před porodem; G-Terapie inzulin; H-Apgar skóre; I-Gestační stáří.

Tabulka 23 Korelační koeficient k

1,0
0,7
0,5
0,2
0,0
-0,2
-0,5
-0,7
-1,0

Vzájemný kladný kauzální vztah byl prokázán u BMI žen před porodem a porodní hmotností dítěte (g), a to hodnotou 0,302. Gestační stáří a porodní hmotnost dítěte (g) byla v kladném kauzálním vztahu díky hodnotě 0,522. Body mass index před těhotenstvím a léčba ženy pomocí inzulínu se také prokázaly jako kladně se ovlivňující na základě hodnoty 0,394. BMI pře porodem bylo v korelaci s léčbou inzulínem na základě korelačního koeficientu 0,397. Gestační stáří ženy bylo v kladné kauzalitě s apgar skórem novorozeného dítěte ($k = 0,222$) (viz Tabulka 21, 22).

5. DISKUSE

Popisná statistika sledovaného vzorku:

Statistický vzorek se skládal ze 110 gravidních žen mezi 20. až 44. rokem (s průměrným věkem $32,0364 \pm 4,8970$ let). Podle kontrolní případové studie autora Bawah a kol., která porovnávala biochemické a antropometrické parametry u 70 gravidních žen s GDM, byl průměrný věk žen s GDM ($30,8714 \pm 5,7430$ let) srovnatelný s výsledkem naší studie u žen I. fáze screeningu (Bawah at al., 2019). Sledovanými parametry a jejich průměrné hodnoty byly: hmotnost žen před těhotenstvím $84,8318 \pm 21,2918$ kg, hmotnost před porodem $87,3270 \pm 20,3633$ kg, hmotnostní přírůstek během těhotenství $2,2464 \pm 3,2691$ kg, glykovaný hemoglobin $33,9991 \pm 3,3222$ mmol/mol, volný thyroxin $12,7215 \pm 2,5988$ $\mu\text{mol/l}$, thyrotropin $1,6457 \pm 0,7923$ mIU/ml, gestační stáří $274,9818 \pm 9,5119$ dní (39+2 týdnů gravidity).

V naší studii jsme zjistili průměrný věk žen se stanovenou diagnózou GDM ve II. fázi screeningu, a to $32,4600 \pm 4,7343$ let, což je více než u žen s diagnózou GDM v I. fázi screeningu ($30,4348 \pm 5,2728$ let). Nejstarší ženě bylo 44 let a GDM byl u ní zjištěn ve II. fázi screeningu. Medián pro ženy I. fáze screeningu byl 30 let a II. fáze screeningu 32 let. S tímto zjištěním se neshoduje studie podle Bashira, kde průměrný věk žen s GDM I. fáze screeningu byl vyšší ($33,5 \pm 5,4$ let), zatímco zjištěný průměrný věk u žen s GDM ve II. fázi screeningu se shoduje ($32,0 \pm 5,4$ let) (Bashir et al., 2019). Věk je jedním z rizikových faktorů pro vznik GDM. S věkem nad 35 let (včetně) se ženy řadí mezi rizikové a je u nich větší pravděpodobnost vzniku GDM. (Chu et al., 2007, Berger et al., 2019) V naší studii bylo 32 (29,1 %) žen s věkem ≥ 35 let, z toho 4 (17,4 %) ženy I. fáze screeningu a 28 (32,2 %) žen II. fáze screeningu. Vzorek obsahoval méně jak třetinu žen s věkem rizikovým pro vznik GDM. Naše zjištěné hodnoty jsou vyšší ve srovnání s retrospektivní studií Florentské univerzity, kde zjistili výskyt GDM u 18,4 % gravidních žen nad 35 let (Cozzolino et al., 2017). Stejně tak studie Islámské univerzity Azad potvrdila souvislost zvyšujícího se věku těhotných žen s rostoucím trendem prevalence GDM, kde 3,0 % žen ve věku ≤ 24 let a 14,1 % žen ve věku > 30 let mělo diagnostikováno GDM (Shirazian et al., 2009).

Průměrná hmotnost před otěhotněním u žen II. fáze screeningu ($83,0920 \pm 17,7398$ kg) byla oproti skupině žen I. fáze screeningu ($91,4130 \pm 30,9621$ kg) nižší. Nejvyšší hmotnost byla zjištěna ve skupině žen I. fáze screeningu, a to 170 kg, medián byl v této skupině 83 kg, což byl skoro totožný s mediánem hmotností žen II. fáze screeningu (82 kg). Hmotnost před otěhotněním je rizikovým faktorem nejen pro GDM, ale i pro další onemocnění např. metabolický syndrom, kardiovaskulární nemoci. To samé bylo zjištěno i u hmotnosti před porodem: skupina žen I. fáze screeningu měla v průměru hmotnost $92,6957 \pm 28,0672$ kg a skupina žen II. fáze screeningu průměrně hmotnost nižší ($85,6621 \pm 17,7081$ kg.). Z hmotnosti před otěhotněním a výškou ženy je zjištěno BMI, jako základní antropometrická hodnota, od které se se odvíjí výše hmotnostního přírůstku během těhotenství (viz dále). Obézní matky s vysokým přírůstkem hmotnosti během těhotenství jsou vystaveny nejvyššímu riziku komplikací stejně jako jejich potomci. Ti se následně potýkají s dětskou obezitou, která může přetrvat do dospělosti (Gaillard, 2015). Jak uvádí Bawah a kol. v prospektivní studii, BMI žen před těhotenstvím, u kterých se následně rozvinul GDM, bylo průměrně $27,5257 \pm 3,9310$, což odpovídá nadváze. Podobně je tomu i u BMI před porodem (Bawah et al., 2019).

Glykovaný hemoglobin (zjištěný v I. trimestru) se u žen II. fáze screeningu naměřil v průměru $34,1483 \pm 3,3896$ mmol/mol (medián 34,0 mmol/mol), zato u žen I. fáze screeningu v průměru $33,4348 \pm 3,0574$ mmol/mol (medián 33,0 mmol/mol). Tyto hodnoty glykovaného hemoglobinu odpovídají stanoveným referenčním hodnotám, které se postupem let stále mění. Na základě Kalifornské studie, která sledovala pokles HbA_{1c} u 24 žen s GDM, byla zjištěna hodnota HbA_{1c} v I. trimestru $> 53,0$ mmol/mol, což je vyšší hodnoty než v naší studii (Jovanovic et al., 2010). Podle Friedeckého a Hoelzela jsou hodnoty pro diagnostikování diabetu stanoveny od 48 mmol/mol (Friedecký a kol., 2015; Hoelzel et al., 2004). Dle studie O'Connora a kol. byl pro první trimestr stanoven interval 24,0-36,0 mmol/mol (O'Connor et al., 2011). WHO ve svém doporučení z roku 2011 naopak zpochybnila užití HbA_{1c} k diagnóze GDM.

Hormony štítné žlázy T4V byly u skupiny žen II. fáze screeningu v průměru $12,4047 \pm 2,6764$ μ mol/l s mediánem 12,25 μ mol/l a u žen I. fáze screeningu jsme zjistili průměr $14,0191 \pm 1,7753$ μ mol/l (medián 14,1 μ mol/l). Tyto hodnoty jsou v souladu s Amsterdamskou kohortní studií, ve které hladiny T4V gravidních žen s GDM byly

zjištěny v rozmezí 12,0-14,0 $\mu\text{mol/l}$ (Vrijkotte et al., 2017). TSH byl ve skupině žen II. fáze screeningu v průměru $1,6692 \pm 0,7961$ mIU/ml (medián 1,52 mIU/ml) a podobně i u žen I. fáze screeningu průměrně $1,5500 \pm 0,8081$ mIU/ml s mediánem 1,51 mIU/ml. Naše hodnoty TSH se neshodují s hodnotami v Turecké studii, kde u 110 žen s GDM byla zjištěna průměrná hodnota TSH 1,3 mIU/ml (Gorar et al., 2017).

Gestační stáří bylo v průměru u žen I. fáze screeningu vyšší ($276,8261 \pm 7,0301$ dní, tj. 39+4) než u skupiny žen II. fáze screeningu ($274,4943 \pm 10,0439$ dní, tj. 39+2). Načasování porodu a jeho vedení je založeno na riziku spojeném s gestačním diabetes mellitus. Ženy s nízkým rizikem GDM jsou vedeny k ukončení těhotenství nejdříve v termínu porodu nebo po termínu porodu do konce týdne 41+0. Potvrdili jsme také tvrzení, že většina lékařů dává přednost spontánnímu porodu před 40. týdnem gravidity (Procházka a kol., 2016; Rybka a kol., 2006). Stejně tak uvádí studie a doporučení Společnosti pro těhotenství a fetální medicínu v Clevelandu, aby těhotenství žen s GDM, u nichž je koncentrace glukózy kontrolována, s léky nebo bez nich, nebylo ukončeno porodem před 39. týdnem. Když je ale GDM špatně kontrolován, načasování porodu je individualizované a obvykle nastane mezi 34. a 39. týdnem. Porod do 38. týdne gravidity může snížit makrosomii plodu a stejně tak je tomu i při včasné diagnostice GDM (Spong et al., 2011).

Glykémie u žen s gestačním diabetes mellitus:

Během I fáze screeningu druhá hodnota zjištěná ze vzorku žilní krve nalačno, kterou se stanovila diagnóza GDM, nepřesáhla 6,4 mmol/l. Glykémie nalačno v rámci oGTT se pohybovala kolem 4,5 mmol/l. Větší množství abnormálních výsledků v rámci oGTT, byly zjištěny ve 120. minutě po vypití roztoku 75 g glukózy. Nejvyšší zjištěná glykémie byla zde 8,9 mmol/l.

Během II. fáze screeningu se druhé hodnoty nalačno ze žilní krve pohybovaly maximálně do glykémie 6,3 mmol/l, což je srovnatelné se skupinou žen I. fáze screeningu. Nevyskytovaly se zde žádné vysoké odchylky. Nicméně ženy s druhou hodnotou glykémie nalačno 5,1 mmol/l také podstoupily oGTT, jelikož jsou brány v potaz i další rizikové a predispoziční faktory pro vznik GDM. U gravidních žen, které podstoupily oGTT, byla diagnostika GDM nejčastěji stanovena na základě abnormálních

hodnot ve 120. minutě oGTT. V této skupině žen se hodnoty glykémie dostaly až na 11,1 mmol/l. Naše výsledky studie se shodují s Nicholsonovou studií, kde uvádí, že abnormální hodnoty glykémie jsou nejčastěji zjištěny nalačno a ve 120. minutě oGTT. Podle této studie se také jedná o nejsilnější rizikové faktory pro rozvoj DM II. typu po porodu (Nicholson et al., 2008). V retrospektivní studii v Kataru byly porovnávány ženy podle fáze screeningu. Ženy s diagnózou GDM v I. fázi měly glykémii nalačno ($5,3 \pm 0,7$ mmol/l) vyšší než ženy s diagnózou GDM v II. fázi ($4,0 \pm 0,7$ mmol/l). Stejně tomu bylo i u glykémie vyhodnocované oGTT ve 60. minutě ($10,6 \pm 1,7$ vs $10,3 \pm 1,6$ mmol/l) (Bashir et al., 2019).

Hodnocení vztahu glykémie a porodu:

Na základě zjištěných odchylek glykémie od referenčních mezí jsme se zaměřili na vztah mezi hodnotou glykémie a komplikacemi během porodu, způsobem porodu a stavem po něm. Zjistili jsme statisticky kladný vliv na hladině významnosti $\alpha = 0,05$ ($p < 0,001$), tzn. s intervalem spolehlivosti 95,0 %, mezi glykemií a faktory spojenými s porodem a po něm. Naše zjištěné výsledky jsou v souladu s prospektivní analytickou kohortní studií z Univerzity v Torontu, kde se vzrůstající glykemií vzrůstal počet císařských řezů, preeklapsií a makrosomií. Také se prodlužovala délka pobytu matky i dítěte v porodnici (Sermer et al., 1995).

Zastoupení sledovaných faktorů v období porodu:

Během porodu může nastat několik komplikací. Během našeho výzkumu jsme se setkali těmito: ztráta krve > 500 ml, ruptura pochvy, ruptura hráze, příčná poloha plodu, lacerace introitu (potrhání vstupu po pochvy), epiziotomie (nástřih hráze). Sledovali jsme i stav ženy po porodu, který je buď fyziologický nebo suspektní (podezřelý). S těmito daty jsme dále pracovali Stejně tak Čínská studie uvádí vztah mezi vyšší abnormální hodnotou oGTT a zvýšeným výskytem císařských řezů, předčasným porodem, gestační hypertenzí, předčasným prasknutím plodových obalů, preeklapsií, makrosomií, rupturou pochvy a hráze a ztrátou krve (Ding et al., 2018). Na základě epidemiologické studie Gynekologicko-porodnická kliniky Fakultní nemocnice Brno bylo zjištěno, že podskupina žen s GDM klasifikovaných podle definice České porodnické a gynekologické společnosti s vyšším rizikem nepříznivých perinatálních výsledků měla

významně více indukci porodu, více sekci a instrumentálních porodů. Novorozenci těchto matek měli významně častější horší perinatální výsledky (apgar skóre a makrosomie) (Bartáková a kol., 2017).

Ze všech sledovaných žen byl zhoršený (suspektní) stav po porodu prokázán jen u 5 (4,5 %) žen, z toho 4 (3,6 %) ženy rodily císařským řezem a 1 (0,9 %) žena vaginálním porodem. Těchto 5 žen mělo stanovenou diagnózu GDM ve II. fázi screeningu, zároveň byly starší 35 let, před otěhotněním byly obézní a kompenzace GDM byla za pomoci inzulínu. Jednalo se tedy o rizikové ženy. V Kalifornské studii bylo zjištěno, že ženy s dekompenzovaným GDM, či preeklapsií, makrosomií a dalšími riziky, jejichž porod byl veden do 36. týdne těhotenství, měly nižší riziko očekávané léčby po porodu. Naopak ženy, které měly glykémii stabilizovanou a rodily po 39. týdnu, měly vyšší riziko následné léčby a zhoršeného stavu po porodu (Rosenstein et al., 2012).

Z žen I. fáze screeningu podstoupilo 13,0 % porod císařským řezem a 87,0 % vaginální porod. U těchto žen se nejčastěji z komplikací během porodu vyskytovala ruptura hráze (21,7 %), epiziotomie (17,4 %) a stejně tak i poranění pochvy (17,4 %). Zbýlé ženy (43,5 %) neměly během porodu žádné komplikace. Veškeré tyto komplikace byly u žen, které rodily vaginálně. Vaginální porod u žen ze II. fáze screeningu byl v 73,6 % a císařský řez v 26,4 %. Nejčastěji se vyskytovala epiziotomie (31,0 %) a následovala ruptura hráze (16,1 %), u 5,7 % žen došlo k poranění pochvy, u 2,3 % ke ztrátě krve > 500 ml a stejně tak k laceraci introitu. Všechny tyto komplikace byly spojeny s vaginálním porodem. Pouze jeden porod císařským řezem byl zatížen komplikací, a to příčnou polohou plodu. Během výzkumu nedošlo k žádnému riskantnímu porodu s velmi závažnými komplikacemi nebo dokonce k porodu s fatálním koncem. Je-li dle vyšetření predikován plod s hmotností větší než 4000 g, stanovuje se individuální porodní plán tak, aby bylo zachováno zdraví dítěte i ženy a zároveň se předešlo závažným komplikacím, které jsou spojené s poraněním matky. (Procházka a kol., 2016; Rybka a kol., 2006). Ve shodě s naším pozorováním je Sutova studie, ve které ženy I. fáze screeningu rodily ve větší míře vaginálním porodem ve stanoveném termínu oproti ženám II. fáze screeningu (Suto et al., 2018).

Na hladině významnosti $\alpha = 0,05$, s intervalem spolehlivosti 95,0 %, jsme potvrdili existenci statisticky signifikantního pozitivního vztahu mezi komplikacemi během porodu a stavem po porodu ($p < 0,001$). Tímto statistickým šetřením a předchozím statistickým šetřením se vytvořil vztah mezi hladinou glykémie, typem porodu, komplikacemi během porodu a zdravotním stavem ženy po porodu. Na základě Čínského výzkumu byl výskyt komplikací během porodu a nepříznivých výsledků po porodu ovlivněn věkem matky ($p = 0,028$), délkou těhotenství ($p < 0,001$), hmotnostním přírůstkem ženy ($p = 0,048$) (Ding et al., 2018). Během porodu se monitoruje glykémie, která by měla být v intervalu mezi 3,7 mmol/l a 6,7 mmol/l. Je-li dle vyšetření predikován plod s hmotností větší než 4000 g, stanovuje se individuální porodní plán (Procházka a kol., 2016; Rybka a kol., 2006).

Porodní hmotnost dítěte:

Kompenzace GDM u žen má vliv i na porodní hmotnost dítěte. Makrosomie plodu (porodní hmotnost plodu ≥ 4000 g) je způsobena hlavně inzulinovou rezistencí matky, kdy přes placentu přechází větší množství glukózy, která se ukládá jako tělesný tuk. U žen z první I. fáze screeningu byly pouze 4 (17,4 %) děti s porodní hmotností nad 4000 g (nejvyšší hmotnost byla 4070 g). U žen II. fáze screeningu mělo 9 (10,3 %) dětí hmotnost po narození nad 4000 g (maximální zjištěná hodnota byla 4290 g). Podle studie autora Kc je makrosomií postiženo 15 %-40 % potomků žen s GDM (Kc et al., 2015). Zde je s naší studií neshoda, jelikož podle našeho statistického vzorku mělo 11,8 % dětí hmotnost větší než 4000 g. Protože se v našem statistickém vzorku vyskytovalo málo dětí s makrosomií a málo závažných komplikací při porodu, můžeme tedy potvrdit tvrzení Beta a Lazera, že makrosomie plodu pro matku při vaginálním porodu představuje riziko v podobě vaginální tržné rány, velké ztráty krve, poporodního krvácení, poranění análního svěrače (Beta et al., 2019). Riziko poranění pohlavních orgánů při porodu makrosomálního dítěte je přibližně třikrát až pětkrát větší (Lazer et al., 1986).

Posouzení vlivu parametrů žen s GDM na porodní hmotnost dítěte:

Lineární regresí jsme vyhodnotili vliv BMI ženy před otěhotněním, přírůstku BMI ženy během těhotenství, hmotnostního přírůstku ženy během těhotenství, věku ženy, BMI před porodem, gestačního stáří, léčby inzulinem na porodní hmotnost dítěte. Byl

zjištěn pozitivní signifikantní vztah u BMI před otěhotněním ($p = 0,007$), u gestačního stáří ($p < 0,001$) a léčby inzulinem ($p = 0,027$) s hodnotou indexu determinace 0,61532. Vyšší porodní hmotnost dítěte je tedy spojena s vyšším BMI ženy před otěhotněním, s rostoucím gestačním stářím (délkou těhotenství) a léčbou inzulinem. Nárůst hmotnosti je jeden z vedlejších účinků inzulinu, kdy při kompenzaci glykémie i inzulinové rezistence glukóza snadněji prostupuje do buněk, které vyživuje (Dubská, 2021). U vztahu mezi přírůstkem BMI ženy během těhotenství, hmotnostním přírůstkem ženy během těhotenství, BMI ženy před porodem jsme nezaznamenali statistickou signifikanci. Neshodující se výsledek s naší studií ukázala retrospektivní studie zahrnující 1344 žen s GDM, kde ženy s odpovídajícím hmotnostním přírůstkem nebo nižším měly optimální výsledky, zatímco nadměrný hmotnostní přírůstek byl spojen se signifikantně zvýšeným rizikem vyšší porodní hmotností dítěte, předčasného porodu a porodu císařským řezem (Scifres et al., 2015). Obézní matky s vysokým přírůstkem hmotnosti během těhotenství jsou vystaveny nejvyššímu riziku komplikací stejně jako jejich potomci. Kromě makrosomie plodu se následně potomci potýkají s nadměrným ukládáním tuku v organismu, obezitou, nadváhou, metabolickým syndromem, který je jeden z hlavních rizikových faktorů kardiovaskulárních nemocí. (Gaillard, 2015).

BMI žen před otěhotněním:

V rámci studie jsem se zaměřili na další rizikový faktor GDM, a to BMI před otěhotněním. Ženy, kterým byl diagnostikován gestační diabetes v I. fázi screeningu, měly nejčastěji obezitu III. stupně (25,0 %), 20,0 % žen mělo obezitu II. stupně, stejný počet mělo obezitu I. stupně a 20,0 % mělo nadváhu. Pouze 10,0 % žen mělo před otěhotněním normální hmotnost. U žen ze druhé skupiny bylo nejvíce žen před otěhotněním s nadváhou (33,0 %), 24,0 % trpělo obezitou I. stupně, u 19,0 % se vyskytovala obezita II. stupně. Pouze 22,0 % mělo normální hmotnost před graviditou. Podle studie O'Sullivanova mělo 46,7 % žen s GDM před otěhotněním nadváhu a 25,6 % mělo normální hmotnost (O'Sullivan, 1982). Ženy I. fáze screeningu měly v Katarské studii nižší BMI před těhotenstvím než ženy II. fáze screeningu ($33,0 \pm 6,3$ vs. $31,7 \pm 6,1$). Jednalo se tedy o ženy s obezitou I. stupně (Bashir et al., 2019). Výsledky potvrzují medicínský národní i celosvětový problém pacientů s DM, prediabetem či v budoucnu

diagnostikovaným diabetem, naprostá většina těchto pacientů je obézních nebo trpí nadváhou (Šmahelová a kol., 2011).

Vliv sledovaných faktorů na hmotnostní přírůstek žen během gravidity:

V souvislosti s BMI před otěhotněním je spojený hmotnostní přírůstek během těhotenství. Čím je BMI před graviditou vyšší, tím by měl být hmotnostní přírůstek menší (Krejčí a kol., 2017). Zjišťovali jsem tedy, zda je signifikance mezi hmotnostním přírůstkem ženy během těhotenství a BMI před otěhotněním, věkem pacientky, léčbou inzulinem. Zjistili jsme statisticky signifikantní vztah s intervalem spolehlivosti 95,0 % pouze mezi věkem pacientky a jejím hmotnostním přírůstkem během těhotenství ($p = 0,008$). Kdy se vzrůstajícím věkem gravidní ženy s GDM se snižuje hmotnostním přírůstkem během těhotenství. Na základě indexu determinace, jehož hodnota je 0,2577, můžeme užitým modelem vysvětlit pouze 25,77 % rozptylu sledovaného faktoru. Nalézáme značný rozdíl mezi predikovanou a reálnou hodnotou sledovaného faktoru. BMI před otěhotněním ani léčba inzulinem nebyla ve statistickém vztahu k hmotnostnímu přírůstku. Důvodem může být úprava životního stylu a dietní edukace, kdy u obézních žen nedochází k tak znatelným hmotnostním změnám, někdy dokonce gravidní ženy svoji hmotnost snižovaly, a tím kompenzovaly GDM. U našeho sledování pouze 1 gravidní žena s GDM měla hmotnostní přírůstek vzhledem k jejímu BMI před těhotenstvím nad vymezený interval. Touto studií se potvrdilo tvrzení České gynekologické a porodnické společnosti: *U obézních žen nedosažení minimálního hmotnostního přírůstku v těhotenství, ani malý úbytek tělesné hmotnosti nepředstavuje riziko pro plod* (Česká gynekologická a porodnická společnost (ČGPS) České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně (ČLS JEP), 2019). V naší studii mělo 99,09 % žen hmotnostní přírůstek vzhledem ke svému BMI před otěhotněním v normě nebo pod definovaným intervalem. To se nám potvrdilo i ve studii Katarského metabolického institutu ženy s diagnózou v I. fázi screeningu měly nižší hmotnostní přírůstek než ženy II. fáze screeningu ($0,02 \pm 0,03$ kg vs $0,12 \pm 0,03$ kg/týden) a zároveň tyto hodnoty nepřesahovaly stanovenou mez (Bashir et al., 2019).

Testování sledovaných parametrů mezi skupinou I. a II. fáze screeningu:

Získaný soubor dat jsme podrobili testu normality. Na hladině významnosti $\alpha = 0,05$ (interval spolehlivosti 95,0 %) jsme pomocí testovací statistiky vybrali normálně rozložená data. Pro skupinu žen I. fáze screeningu jsou to: HbA_{1c} (mmol/mol) ($p = 0,936$), T4V ($\mu\text{mol/l}$) ($p = 0,288$), TSH (mIU/ml) ($p = 0,219$), porodní hmotnost dítěte (g) ($p = 0,138$), BMI před těhotenstvím (kg/m^2) ($p = 0,365$), hmotnostní přírůstek během gravidity (kg) ($p = 0,897$), hmotnost před porodem (kg) ($p = 0,297$), léčba inzulinem ($p = 0,05$). Pro skupinu žen II. fáze screeningu jsou normálně rozdělená data: HbA_{1c} (mmol/mol) ($p = 0,226$), BMI před těhotenstvím (kg/m^2) ($p = 0,425$), hmotnost před porodem (kg) ($p = 0,434$). Ostatní faktory nevyhovovaly testu normality ($p > 0,05$), a tak nebyly zatíženy ani t-testem.

Pro tato normálně rozdělená data jsme použili parametrický t-test. Statisticky signifikantní rozdíl jsme pozorovali u T4V ($\mu\text{mol/l}$) ($p = 0,01$). Hodnota T4V je u žen I. fáze screeningu vyšší než u skupiny žen II. fáze screeningu. Na základě Rawalovi longitudinální studie a Haddow studie jsou zjištěné hodnoty T4V ve II. trimestru vyšší u žen I. fáze screeningu než u žen s diagnózou GDM ve II. fázi screeningu (Rawal et al., 2018; Haddow et al., 2016). Toto zjištění je ve shodě s naší studií. Referenční meze pro vyhovující hodnotu T4V jsou rozděleny dle trimestru gravidity. První těhotenský screening by měl být proveden v I. trimestru současně se screeningem vrozených vývojových vad u plodu (Lazarus et al. 2012). Data z našeho výzkumu pocházejí z biochemického vyšetření ze II. trimestru. Jak uvádí Krejčí, pro toto období je referenční mez pro T4V 9,16-13,5 $\mu\text{mol/l}$ (Krejčí a kol., 2017). U žen I. fáze screeningu byla nejnižší zjištěná hodnota 11,0 $\mu\text{mol/l}$ a nevyšší 16,8 $\mu\text{mol/l}$, tudíž 47,83 % žen I. fáze screeningu mělo hodnotu nad referenční mezí. U skupiny žen II. fáze screeningu jsme zjistili nejnižší hodnotu 7,4 $\mu\text{mol/l}$ a nejvyšší 28,7 $\mu\text{mol/l}$. 25,29 % žen z této skupiny mělo hodnotu T4V nad referenční mezí. Hodnoty T4V zjištěné ve Vrijkottově studii z Amsterdamu, ve které hladiny T4V gravidních žen s GDM byly zjištěny v rozmezí 12,0-14,0 $\mu\text{mol/l}$, se přibližují k našim zjištěným hodnotám u žen I. fáze screeningu (Vrijkotte et al., 2017). V Doporučení pro diagnostiku a léčbu onemocnění štítné žlázy v těhotenství a pro ženy s poruchou fertility se uvádí, že zvýšené hodnoty T4V se u žen s GDM nevyskytují tak často, ale jejich zvýšení může zapříčinit potrat, poruchu vývoje placenty, předčasný porod či snížit kontraktilitu dělohy. U plodu

se mohou vyskytnou vzácné vrozené vady, je ovlivněna rychlost jeho růstu a vývoj (Doporučení pro diagnostiku a léčbu onemocnění štítné žlázy v těhotenství a pro ženy s poruchou fertility, 2013). Podle našeho výzkumu měla skoro polovina žen, u kterých byl GDM diagnostikován v I. fázi screeningu, hodnotu T4V nad referenční mezí. Hodnoty pod referenční mezí byly zjištěny jen u žen skupiny II. fáze screeningu, a to u 6,9 % žen.

Statisticky rozdíl jsme zjistili také u léčby inzulinem ($p = 0,017$). U žen I. fáze screeningu je inzulin předepisován častěji než ve skupině žen II. fáze screeningu. Nicméně podle multicentrické randomizované studie není rozdíl v léčbě u žen I. fáze screeningu a u žen II. fáze screeningu, a proto ani nelze významně odlišit výsledky léčby mezi těmito skupinami (Landon et al., 2009). U ostatních parametrů nebyl žádný významný rozdíl ($p > 0,05$).

Vyhodnocení vybraných kompenzačních opatření:

26,09 % žen s diagnózou GDM v I. fázi screeningu si aplikuje inzulin *glargin* a 26,09 % užívá perorální antidiabetikum *metformin*. Naše výsledky se neshodují s výsledky dvou randomizovaných studií, ve kterých byl ženy s GDM užívaly inzulin ve 20,0 % a v 8,0 % (Crowther et al., 2005; Landon et al., 2009). Skoro polovina žen (48,0 %) je kompenzována dietní úpravou jídelníčku. U žen II. fáze screeningu je kompenzováno pouze dietou 85,0 % gravidních žen, 6 % žen užívá *metformin* a 9,0 % je indikován inzulin. Podle studie Crowther a kol. 70,0-85,0 % žen dosáhne normoglykémie pouze úpravou životního stylu, což vyžaduje zásah do nutriční (Crowther et al., 2005). V naší studii to odpovídá pouze skupině žen II. fáze screeningu.

Vzájemné vztahy mezi sledovanými parametry:

U celého statistického souboru byly provedeny korelace faktorů: porodní hmotnost dítěte (g), komplikace při porodu, BMI před těhotenstvím, přírůstek BMI během těhotenství; hmotnostní přírůstek během těhotenství (kg), BMI před porodem, terapie inzulin, apgar skóre, gestační stáří. Vzájemně kladný kauzální vztah, který ale neimplikuje kauzalitu (je nutnou, nikoli postačující podmínkou kauzality), byl potvrzen mezi BMI žen před porodem a porodní hmotností dítěte (g) ($k = 0,302$), gestačním stářím a porodní hmotností dítěte (g) ($k = 0,522$), body mass indexem před těhotenstvím a léčbou ženy

inzulinem ($k = 0,394$), BMI pře porodem a léčbou inzulinem ($k = 0,397$). Dále jsme zjistili, že gestační stáří ženy je v kladné kauzalitě s apgar skórem novorozeného dítěte ($k = 0,222$). Podle Landonovy studie je korelace mezi léčbou inzulinem a porodní hmotností dítěte společně s císařským řezem (London et al., 2009). Korelace se shoduje i s Arabskou studií, ve které byl potvrzen vztah mezi obezitou matek s GDM a porodní hmotností novorozence (Alfadhli et al., 2021). To potvrzuje naši studii, ve které je korelace mezi BMI ženy před porodem a porodní hmotností dítěte a zároveň BMI ženy před porodem koreluje s léčbou inzulinem. Také korelace gestačního stáří ženy a zdravotního stavu dítěte po porodu v Bashirovo studii je ve shodě s naší zjištěnou korelací (Bashir et al., 2019).

V záporném vztahu je hmotnostní přírůstek ženy během těhotenství (kg) a jejím BMI před otěhotněním ($k = -0,358$), nicméně Čínská studie uvádí kladnou korelaci mezi BMI před otěhotněním a hmotnostním přírůstkem během těhotenství (Yang et al., 2016). Ze zjištěné korelace nemůžeme usoudit, je-li jedna hodnota příčina a druhá následek. Z hodnot korelačního koeficientu vyplývá to, že jaké je BMI ženy před otěhotněním se odráží v porodní hmotnosti dítěte a současně BMI před těhotenstvím a porodem koreluje s léčbou inzulinem. Na porodní hmotnost dítěte má kauzální vliv gestační stáří a současně gestační stáří slabě koreluje s apgar skórem dítěte po porodu. Také jsme potvrdili negativní korelaci předchozí studie, kde jsme zjišťovali lineární regresí vliv BMI před těhotenstvím na hmotnostní přírůstek během těhotenství, a tento vztah nebyl statisticky signifikantní.

6. ZÁVĚR

Mezi nejvýznamnější výsledky naší studie bylo zjištění, že ženy s diagnózou GDM v I. fázi screeningu měly před těhotenství nejčastěji obezitu III. stupně (25,0 %) a ženy s diagnózou GDM ve II. fázi screeningu měly nejčastěji nadváhu (33,0 %).

U gravidních žen, které podstoupily oGTT, byl GDM diagnostikován nejčastěji na základě abnormálních hodnot ve 120. minutě oGTT.

Vyhodnotili jsme pozitivní signifikantní vztah mezi zvyšující se porodní hmotností dítěte a BMI ženy před otěhotněním ($p = 0,007$), gestačním stářím ($p < 0,001$), léčbou inzulinem ($p = 0,027$).

Dále jsme v rámci výzkumu zjistili, že u žen I. fáze screeningu bylo 17,3 % dětí makrosomálních a u žen II. fáze screeningu 10,3 % dětí.

Vyhodnotili jsme statisticky signifikantní vztah mezi věkem pacientky a jejím hmotnostním přírůstkem během těhotenství ($p = 0,008$). Kdy se vzrůstajícím věkem gravidní ženy s GDM se snižuje hmotnostní přírůstek během těhotenství.

Hodnoty glykovaného hemoglobinu, zjištěné u všech gravidních žen ve druhém trimestru, odpovídaly stanoveným referenčním hodnotám. Podle našeho výzkumu měla skoro polovina žen, u kterých byl GDM diagnostikován v I. fázi screeningu, hodnotu T4V nad referenční mezí.

Zjistili jsme statisticky významný kladný vliv ($p < 0,001$) mezi glykemií a faktory spojenými s porodem a po něm. Porod byl u 13,0 % žen I. fáze screeningu veden císařským řezem a u 87,0 % žen vaginálním porodem a u žen II. fáze screeningu byl císařský řez v 26,4 % a vaginální porod v 73,6 %.

U obou skupin byl porod ze 40,0 % bez komplikací. Nejčastějšími komplikacemi byla epiziotomie a ruptura hráze. Potvrdili jsme existenci statisticky signifikantního pozitivního vztahu mezi komplikacemi během porodu a stavem po porodu ($p < 0,001$).

U žen v naší studii jsme zjistili, že v I. fázi screeningu je inzulin předepisován častěji než ve skupině žen II. fáze screeningu. U žen II. fáze screeningu je GDM kompenzován v 85,0 % pouze dietou.

Korelací byl potvrzen kladný vztah mezi BMI žen před porodem a porodní hmotností dítěte (g) ($k = 0,302$), gestačním stářím a porodní hmotností dítěte (g) ($k = 0,522$), BMI před těhotenstvím a léčbou inzulinem ($k = 0,394$), BMI pře porodem a léčbou inzulinem ($k = 0,397$).

Nezpochybnitelný význam na průběh těhotenství a s ním spojené komplikace má jednak psychická stránka osobnosti, ale také adherence a compliance pacientky k dané léčbě. Z toho vyplývá, že komplexní péče u gravidních žen s GDM je založena na spolupráci gynekologa, diabetologa a endokrinologa. Pro klinickou praxi je předpokladem úspěšné léčby, vedení porodu, minimalizace vývojových vad a makrosomie u novorozence správná životospráva ženy s doporučeným množstvím sacharidů, přiměřená pohybová aktivita, pravidelný monitoring glykémie a hmotnostního přírůstku, HbA_{1c}, T4V, TSH, tlaku krve a dalších.

7. POUŽITÉ ZKRATKY

Zkratka	Anglicky	Česky
AGEs	Advanced glycation end products	Konečné produkty pokročilé glykace
ALT	Alanine aminotransferase	Alaninaminotransferáza
AMP	Adenosine monophosphate	Adenosinmonofosfát
Anti-GAD 65 A	Anti glutamic acid decarboxylase	Protilátky proti dekarboxyláze
BMI	Body mass index	Index tělesné hmotnosti
ČGPS ČLS JEP		Česká gynekologická a porodnická společnost České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně
DAG	Diacylglycerol	Diacylglycerol
DCCT	The Diabetes Control and Complications Trial	Studie s diabetem a kontrolou komplikací
DM	Diabetes mellitus	Diabetes mellitus-cukrovka
EDTA	Ethylenediaminetetraacetic acid	Kyselinu ethylendiamintetraoctová
FPG	Fasting Plasma Glucose	Plazmatická koncentrace glukózy v žilní krvi nalačno
GDM	Gestational diabetes mellitus	Gestační diabetes mellitus
GDP	Guanosine diphosphate	Guanizindifosfát
GLUT	Glucose transporter	Glukózový transportér
Grb2	Growth factor receptor-bound protein 2	Protein 2 vázající se na receptor růstového faktoru

GTP	Guanosine-5'-triphosphate	Guanozintrifosfát
HAPO	Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome	Studie hyperglykémie a nežádoucích účinků těhotenství
HbA_{1c}		Glykovaný hemoglobin
HDL	High density lipoprotein	Lipoprotein s vysokou hustotou
HLA	Human Leukocyte Antigens	Lidský leukocytární antigen
hPGH	Human placental growth hormone	Lidský placentární růstový hormon
hPL	Human placental lactogen	Lidský placentární laktogen
IA-2	Insulinoma associated antigens	Protilátky proti tyrozinofosfatáze
IAA	Insulin autoantibodies	Protilátky proti inzulinu
IADPSG	International Association of Diabetes in Pregnancy Study Group	Mezinárodní asociace pro studium cukrovky v těhotenství
ICA	Islet cell antibodies	Protilátky proti buňkám Langerhansových ostrůvků
IFCC	The International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine	Mezinárodní federace klinické chemie a laboratorní medicíny
IL	Interleukin	Interleukin
IR	Insulin receptor	Inzulinový receptor
IRS	Insulin receptor substrat	Substrát inzulinového receptoru
IU	International Unit	Mezinárodní jednotka
LDL	Low density lipoprotein	Lipoprotein s nízkou hustotou
LPL	Lipoprotein lipase	Lipoproteinová lipáza
MAPK	Mitogen-activated protein kinases	Mitogeny aktivovaná proteinkináza

MK		Mastné kyseliny
MODY	Maturity onset diabetes of young	Zralá forma diabetu nastupující v mládí
NaF		Fluorid sodný
NDDG	National Diabetes Data Group	Národní diabetická datová skupina
oGTT	Oral glucose tolerance test	Orální glukózový toleranční test
PGC-1α (PPARGC1A)	Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1- α	Promotoru PPAR γ koaktivátor 1 α (Peroxisomovým proliferátorem aktivovaný receptor gama koaktivátor 1- α)
PKC	Protein kinase	Proteinkináza
PPAR	Peroxisome proliferator-activated receptors	Receptory aktivované proliferátorem peroxisomu
ROS	Reactive oxygen species	Reaktivní formy kyslíku
SCFA	Short chain fatty acids	Mastné kyseliny s krátkým řetězcem
SPC	Summary of product characteristic	Souhrn údajů o přípravku
T3	Triiodothyronine	Trijodthyronin
T4	Thyroxine	Thyroxin
T4V	Free thyroxin	Volný thyroxin
TBG	Thyroxine-binding globulin	Thyroxin vázající globulin
TG	Triglyceride	Triglyceridy
TNF-α	Tumor necrosis factor α	Faktor nádorové nekrózy α
TSH	Thyroid-stimulating hormone	Thyreotropní hormon (thyrotropin)
ÚZIS		Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR
VLDL	Very low-density lipoprotein	Velmi nízkodenzitní lipoprotein
VMK		Vyšší mastné kyseliny

WHO	World Health Organization	Světová zdravotnická organizace
------------	---------------------------	---------------------------------

8. SEZNAM TABULEK

Tabulka 1 Metabolické pochody v organismu	25
Tabulka 2 Glukózové transportéry.....	26
Tabulka 3 Metabolické účinky inzulínu.....	33
Tabulka 4 Porovnání DM I. typu a II. typu	39
Tabulka 5 Glukózové prahové hodnoty dle zvolené metody	49
Tabulka 6 Diagnostické postupy I. fáze screeningu GDM.....	51
Tabulka 7 Hodnocení výsledků I. fáze screeningu GDM.....	51
Tabulka 8 Diagnostické postupy II. fáze screeningu GDM.....	53
Tabulka 9 Hodnocení výsledků II. fáze screeningu GDM.....	53
Tabulka 10 Vztahy pro přepočet jednotek HbA _{1c}	58
Tabulka 11 Mezní hodnoty lipidového profilu.....	60
Tabulka 12 Fyziologické hodnoty TSH během těhotenství.....	61
Tabulka 13 Fyziologické hodnoty T4V během těhotenství.....	62
Tabulka 14 Referenční hodnoty BMI	63
Tabulka 15 Optimální hmotnostní přírůstek během gravidity	64
Tabulka 16 Vyhodnocení indexu WHR.....	65
Tabulka 17 Cílová glykémie u selfmonitoringu	66
Tabulka 18 Kalorický příjem.....	68
Tabulka 19 Predikční rovnice pro výpočet nutrientů	69
Tabulka 20 Výpočet apgar skóre.....	73
Tabulka 21 Korelace parametrů gravidních žen s GDM	110
Tabulka 22 Znárodnění korelace zjištěných parametrů u žen s GDM	110
Tabulka 23 Korelační koeficient k	111

9. SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1 Příklad glukózy do krve a její transport z krve.....	27
Obrázek 2 Klasifikace diabetes mellitus.....	38
Obrázek 3 Patofyziologické mechanismy v GDM	46
Obrázek 4 Patofyziologie GDM	47

10. SEZNAM GRAFŮ

Graf 1 Mateřská a perinatální úmrtnost.....	18
Graf 2 Incidence pacientů s diabetes mellitus.....	20
Graf 3 Incidence pacientů na 1000 obyvatel	20
Graf 4 Úmrtí ve skupině pacientů s diabetes mellitus.....	21
Graf 5 Prevalence léčených pacientů s DM	22
Graf 6 Zastoupení typů DM	22
Graf 7 Sekrece inzulinu během 24 hodin u zdravého jedince	32
Graf 8 Glykemické křivky během oGTT.....	54
Graf 9 Algoritmus pro screening GDM	55
Graf 10 Návrh algoritmu pro diagnózu diabetu pomocí stanovení HbA _{1c}	59
Graf 11 Statistický popis vzorku podle věku	80
Graf 12 Hmotnost před otěhotněním.....	81
Graf 13 Hmotnost před porodem.....	82
Graf 14 Hmotnostní přírůstek během těhotenství.....	83
Graf 15 Glykovaný hemoglobin HbA _{1c}	84
Graf 16 Volný thyroxin (T4V)	85
Graf 17 Thyreotropní hormon (TSH).....	86
Graf 18 Gestační stáří žen.....	87
Graf 19 Zjištěná glykémie v I. fázi screeningu.....	88
Graf 20 Zjištěná glykémie ve II. fázi screeningu.....	89
Graf 21 Komplikace během porodu u žen s GDM diagnostikovaným ve II. fázi screeningu.....	92
Graf 22 Komplikace během porodu u žen s GDM diagnostikovaným v I. fázi screeningu	93
Graf 23 Zastoupení vaginálního porodu a císařského řezu u žen s GDM.....	94
Graf 24 Porodní hmotnost novorozenců narozených ženám s GDM diagnostikovaným v I. fázi screeningu	95
Graf 25 Porodní hmotnost novorozenců narozených ženám s GDM diagnostikovaným ve II. fázi screeningu.....	96
Graf 26 Vliv BMI ženy před otěhotněním na porodní hmotnost dítěte	98

Graf 27 Vliv gestačního stáří na porodní hmotnost dítěte	99
Graf 28 Vliv léčby inzulinem u žen s GDM na porodní hmotnost dítěte	100
Graf 29 BMI před těhotenstvím u žen s GDM diagnostikovaným v I. fázi screeningu .	101
Graf 30 BMI před těhotenstvím u žen s GDM diagnostikovaným ve II. fázi screeningu	102
Graf 31 Závislost věku ženy s GDM na hmotnostním přírůstkem během těhotenství ...	104
Graf 32 Porovnání hladiny thyroxinu u žen s GDM dle fáze screeningu	106
Graf 33 Porovnání četnosti žen s GDM aplikujících si inzulin.....	106
Graf 34 Farmakoterapie během GDM u jednotlivých skupin pacientek	107
Graf 35 Způsob kompenzace GDM u žen s detekovaným diabetem v I. fázi screeningu	108
Graf 36 Způsob kompenzace GDM u žen s detekovaným diabetem ve II. fázi screeningu	109

11. SEZNAM PŘÍLOH

Příloha 1 Diabetický profil ČR 2016	154
Příloha 2 Glykolýza.....	155
Příloha 3 Informovaný souhlas s užíváním metforminu.....	156
Příloha 4 Potraviny v jídelníčku při GDM	157
Příloha 5 Statistická charakteristika sledovaného vzorku	158
Příloha 6 Statistická charakteristika sledovaného vzorku I. fáze screeningu	159
Příloha 7 Statistická charakteristika sledovaného vzorku II. fáze screeningu	160
Příloha 8 Posouzení funkční závislosti mezi proměnnými.....	161
Příloha 9 Ověření statisticky signifikantního vztahu přes t-test.....	161
Příloha 10 Dvouvýběrový t-test s rovností rozptylu	161
Příloha 11 Multi-lineární regrese: faktory spojené s hmotnostním přírůstkem dítěte	162
Příloha 12 Popis využitého regresního modelu	163
Příloha 13 Parametry multi-lineární regrese ve vztahu k hmotnostnímu přírůstku u žen s GDM během těhotenství.....	163
Příloha 14 Kvalita modelu lineární regrese.....	163
Příloha 15 P hodnoty na základě testu normality.....	164
Příloha 16 Výsledky parametrického t-testu	165

12. POUŽITÉ ZDROJE

- 1) **ACOG.** Committee opinion no. 504: screening and diagnosis of gestational diabetes. *Obstet Gynecol.* 2011. 118(3):751.
- 2) **AHMAD, F., AZEVEDO, J. L., CORTRIGHT, R., DOHM, G. L., GOLDSTEIN, B. J.** Alterations in skeletal muscle protein-tyrosine phosphatase activity and expression in insulin-resistant human obesity and diabetes. *J Clin Invest.* 1997. 100(2):449-458. doi: 10.1172/JCI119552. PMID: 9218523. PMCID: PMC508209.
- 3) **ALFADHLI, E., M.** Maternal obesity influences Birth Weight more than gestational Diabetes author. *BMC.* 2021. 21(1):111. doi: 10.1186/s12884-021-03571-5. PMID: 33549038; PMCID: PMC7866872.
- 4) **ALPTEKIN, H., ÇIZMECIOGLU, A., ISIK, H., CENGİZ, T., YILDIZ, M., IISOY, M. S.** Predicting gestational diabetes mellitus during the first trimester using anthropometric measurements and HOMA-IR. *J Endocrinol Invest.* 2016. 39(5):577-583. doi: 10.1007/s40618-015-0427-z. PMID: 26754418.
- 5) **American Diabetes Association.** 14. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care.* 2020. 43(1):183-192. doi: 10.2337/dc20-S014. PMID: 31862757.
- 6) **ANDĚLOVÁ, K.** Diabetes a těhotenství. In: ŠKRHA, J. a kol. *Diabetologie.* Praha: Galén. 2009. ISBN 978-80-7262-607-6
- 7) **ANONYMOUS** Diabetes [online]. 2009. [cit. 2020-07-21]. Dostupné z: <https://en.wikipedia.org/wiki/Diabetes>. Převzato z Poretsky, Leonid, ed. *Principles of diabetes mellitus* (2nd ed.).
- 8) **ASARE-ANANE, H., BAWAH, A., OSA-ANDREWS, B., ADANU, R., OFORI, E., TAGOE SBRAE, NYARKO, A.** Lipid Profile In Ghanaian Women With Gestational Diabetes Mellitus. *Int J Scient Tech Res.* 2013. 2(4):168–175.
- 9) **BAEAH, A. T., SEINI, M., M., ABAKA, YAWASON, A., ALIDU, H., NANGA, S.** Leptin, rezistin a visfatin jako užitečné prediktory gestačního diabetes mellitus. *Lipids Health Dis.* 2019. 18(1):221. doi: 10.1186 / s12944-019-1169-2.
- 10) **BALSELLS, M., GARCÍA-PATTERSON, A., SOLÁ, I., ROQUÉ, M., GICH, I., CORCOY, R.** Glibenclamide, metformin, and insulin for the treatment of gestational

- diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2015. 350:102. doi: 10.1136/bmj.h102. PMID: 25609400. PMCID: PMC4301599.
- 11) **BARBOUR, L. A., MCCURDY, C. E., HERNANDEZ, T. L., KIRWAN, J. P., CATALANO, P. M., FRIEDMAN, J. E.** Cellular mechanisms for insulin resistance in normal pregnancy and gestational diabetes. *Diabetes Care*. 2007. 30(2):112-119. doi: 10.2337/dc07-s202. PMID: 17596458.
 - 12) **BARTÁKOVÁ, V., ŤÁPALOVÁ, V., WÁGNEROVÁ, K., JANKŮ, P., BĚLOBRÁDKOVÁ, J., KAŇKOVÁ, K.** Pacientky s obezitou, hypertenzí a nutností aplikace inzulínu při diagnóze gestační diabetes mellitus vyžadují zvýšenou porodnickou péči. *Česká Gynekol*. 2017. 82(1):16-23. PMID: 28252306.
 - 13) **BASHIR, M., BAAGAR, K., NAEM, E., ELKHATIB, F., ALSHAYBANI, N., KONJE, J., C., ABOU-SAMRA, A., B.** Pregnancy outcomes of early detected gestational diabetes: a retrospective comparison cohort study. *BMJ*. 2019. 9(2):23-612. doi: 10.1136/bmjopen-2018-023612. PMID: 30782883; PMCID: PMC6377515.
 - 14) **BAWAH, A. T., SEINI, M. M., ABAKA-YAWASON, A., ALIDU, H., NANGA, S.** Leptin, resistin and visfatin as useful predictors of gestational diabetes mellitus. *Lipids Health Dis*. 2019. 18(1):221. doi: 10.1186/s12944-019-1169-2.
 - 15) **BAZALOVÁ, Z., BROŽ, J., URBANOVÁ, J.** Monogenní diabetes mellitus [online]. 2010. [cit. 2021-03-06]. Dostupné z: <http://www.dm2t.cz/clanek/714/monogenni-diabetes-mellitus/>
 - 16) **BENHALIMA, K., HANSENS, M., DEVLIEGER, R., VERHAEGHE, J., MATHIEU, C.** Analysis of Pregnancy Outcomes Using the New IADPSG Recommendation Compared with the Carpenter and Coustan Criteria in an Area with a Low Prevalence of Gestational Diabetes. *Int J Endocrinol*. 2013. 20(13):248. doi: 10.1155/2013/248121. PMID: 23365571. PMCID: PMC3556446.
 - 17) **BENNEWITZ, H. G.** De diabete mellito, graviditatis symptomate. *Typis Ioannis Friderici Starckii* [online]. 1824. [cit. 2021-02-28]. Dostupné z: https://books.google.cz/books?hl=cs&lr=&id=LPVOAAAACAAJ&oi=fnd&pg=PA3&ots=lij9ZEnqla&sig=RZsbSSSOoR3oofKerhJ-JidiPO0&redir_esc=v#v=onepage&q&f/

- 18) **BERGER, H. MD, GAGNON, R. MD, SERMER, M. MD.** Guideline No. 393-Diabetes in Pregnancy [online]. 2019. [cit. 2021-03-06]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2019.03.008>
- 19) **BETA, J., KHAN, N., KHALIL, A., FOLNA, M., RAMANDAN, G., AKOLEAR, R.** Maternal and neonatal complications of fetal macrosomia: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019. 54(3):308-318. doi: 10.1002/uog.20279. PMID: 30938004.
- 20) **BOYD, E. M., DONALD, R. C., TRIMBLE, E. R.** Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes [online]. *Clinical Chemistry.* 2019. 65(7):937-938. [cit. 2021-01-17]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1373/clinchem.2019.303990>
- 21) **BRUNOVÁ, J., BRUNA, J.** Klinická endokrinologie a zobrazovací diagnostika endokrinopatií. Praha: Maxdorf. 2009. 456 s. ISBN 978-80-7345-190-5.
- 22) **BUREŠ, J., HORÁČEK, J., MALÝ, J. a kol.** Vnitřní lékařství-2. přepracované a rozšířené vydání. Praha: Galén. 2014. 1215 s. ISBN: 978-80-7492-145-2.
- 23) **CAPULA, C., CHIEFARI, E., BORELLI, M., OLIVERIO, R., VERO, A., FOTI, D., PUCCIO, L., VERO, R., BRUNETTI, A.** A new predictive tool for the early risk assessment of gestational diabetes mellitus. *Prim Care Diabetes.* 2016. 10(5):315-323. doi: 10.1016/j.pcd.2016.05. PMID: 27268754.
- 24) **CARRINGTON, E. R., SHUMAN, C. R., REARDON, H. S.** Evaluation of the prediabetic state during pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1957. 9:664-669.
- 25) **CATALANO, P. M., HUSTON, L., AMINI, S. B., KALHAN, S. C.** Longitudinal changes in glucose metabolism during pregnancy in obese women with normal glucose tolerance and gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol.* 1999. 180(4):903-916. doi: 10.1016/s0002-9378(99)70662-9. PMID: 10203659.
- 26) **CATALANO, P. M., SHANKAR, K.** Obesity and pregnancy: mechanisms of short term and long term adverse consequences for mother and child. *BMJ.* 2017. 356:1. PMID: 28179267.
- 27) **COLBERG, S. R., SIGAL, R. J., FERNHALL, B., REGENSTEINER, J. G., BLISSMER, B. J., RUBIN, R. R., CHASAN-TABER, L., ALBRIGHT, A. L., BRAUN, B.** American College of Sports Medicine; American Diabetes Association. Exercise and type 2 diabetes: the American College of Sports Medicine and the American Diabetes

- Association: joint position statement. *Diabetes Care*. 2010. 33(12):147-167. doi: 10.2337/dc10-9990. PMID: 21115758. PMCID: PMC2992225.
- 28) **Committee opinion No. 504:** Screening and diagnosis of gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol*. 2011. 118(3):751-753. doi: 10.1097/AOG.0b013e3182310cc3. PMID: 21860317.
 - 29) **Committee Opinion No. 644:** The Apgar Score. *Obstet Gynecol*. 2015. 126(4):52-55. doi: 10.1097/AOG.0000000000001108. PMID: 26393460.
 - 30) **COUSTAN, D. R.** Gestational diabetes mellitus. *Clin Chem*. 2013. 59(9):1310-1321. doi: 10.1373/clinchem.2013.203331. PMID: 23536513.
 - 31) **COZZOLINO, M., SERENA, C., MAGGIO, L., RAMBALDI, M., P., SIMEONE, S., MELLO, G., PASQUINI, L., DI TOMMASO, M., MECACCI, F.** Analysis of the main risk factors for gestational diabetes diagnosed with International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) criteria in multiple pregnancies. *J Endoc Invest*. 2017. 40(9):937-943. doi: 10.1007/s40618-017-0646-6. PMID: 28324453.
 - 32) **CROWTHER, C., A., HILLER, J., E., MOSS, J., R., MCPHEE, A., J., JEFFRIES, W., S., ROBINSON, J., S.** Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS) Trial Group. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med*. 2005. 352(24):2477-86. doi: 10.1056/NEJMoa042973. PMID: 15951574.
 - 33) **CRUSELL, M., K., W., HANSEN, T., H., NIELSEN, T. et al.** Gestational diabetes is associated with change in the gut microbiota composition in third trimester of pregnancy and postpartum. *Microbiome*. 2018. 6(1):89. doi: 10.1186/s40168-018-0472-x.
 - 34) **CZERNICHOW, S., KENGNE, A. P., BATTY, G. D. et al.** Advance Collaborative Group. Comparison of waist-to-hip ratio and other obesity indices as predictors of cardiovascular disease risk in people with type-2 diabetes: a prospective cohort study from Advance. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2011. 18(2):312-319. doi: 10.1097/HJR.0b013e32833c1aa3. PMID: 20628304. PMCID: PMC4170784.
 - 35) **CZERNICHOW, S., KENGNE, A. P., STAMATAKIS, E., HAMER, M., BATTY, G. D.** Body mass index, waist circumference and waist-hip ratio: which is the better discriminator of cardiovascular disease mortality risk?: evidence from an

- individual-participant meta-analysis of 82 864 participants from nine cohort studies. *Obes Rev.* 2011. 12(9):680-687. doi: 10.1111/j.1467-789X.2011.00879.x. PMID: 21521449. PMCID: PMC4170776.
- 36) **ČECHUROVÁ, D., ANDĚLOVÁ, K.** Doporučený postup péče o diabetes mellitus v těhotenství. ČDS ČLS JEP 2014 [online]. 2014. [cit. 2021-01-16]. Dostupné z: http://www.diab.cz/dokumenty/DP_DM_tehotenstvi_CDS_2014.pdf
- 37) **Česká gynekologická a porodnická společnost (ČGPS) České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně (ČLS JEP).** Sbíрка doporučených postupů č. 5/2019: Gestační diabetes mellitus [online]. 2019. [cit 2021-01-20]. Dostupné z: <https://www.cgps.cz/>
- 38) **DING, T., XIANG, J., LUO, B., HU, J.** Relationship between the IADPSG-criteria-defined abnormal glucose values and adverse pregnancy outcomes among women having gestational diabetes mellitus: A retrospective cohort study. 2018. 97(43):12920. doi: 10.1097/MD.00000000000012920. PMID: 30412096; PMCID: PMC6221640.
- 39) **DONALD, R. C.** Gestational Diabetes Mellitus. *Clinical Chemistry.* 2013. 59(9):1310–1321. doi.org/10.1373/clinchem.2013.203331
- 40) **Doporučení pro diagnostiku a léčbu onemocnění štítné žlázy v těhotenství a pro ženy s poruchou fertility.** *Klinická biochemie a metabolismus.* [online]. 2013. [cit 2021-01-20]. Dostupné z: https://www.cskb.cz/res/file/KBM-pdf/2013/2013-1/abstrakta/KBM_1_2013_dopor.pdf
- 41) **Doporučení výboru ČSKB ČLS JEP.** Glykovaný hemoglobin a jeho stanovení v režimu POCT-minimum potřebných informací [online]. 2011. [cit. 2021-03-06]. Dostupné z: <https://www.cskb.cz/doporuceni/>
- 42) **DUBSKÁ, K.** Lékárna Dům zdraví, Hodonín. Cukrovka v těhotenství [online]. Lékárnické kapky. 2021. [cit. 2020-03-18]. Dostupné z: <https://www.lekarnickekapky.cz/leky/deti-a-maminky/cukrovka-v-tehotenstvi.html>
- 43) **DUCKWORTH, W. C., BENNETT, R. G., HAMEL, F. G.** Insulin degradation: progress and potential. *Endocrine Reviews.* 1998. 19(5):608–624. doi:10.1210/edrv.19.5.0349. PMID 9793760.

- 44) **DUNCAN, J. M.** On puerperal diabetes. *Trans Obstet Soc Lond.* 1882. 24:256–285.
- 45) **DURNWALD, C.** Gestational diabetes mellitus: Glycemic control and maternal prognosis [online]. 2020. [cit. 2021-01-17]. Dostupné z: <https://www.uptodate.com/contents/gestational-diabetes-mellitus-glycemic-control-and-maternal-prognosis/>
- 46) **DUŠKA, F., TRNKA, J.** Biochemie v souvislostech. Základy energetického metabolismu. Praha: Karolinum. 2006. 175 s. Učební texty Univerzity Karlovy v Praze. ISBN 80-246-1116-3.
- 47) **EGERMAN, R. S., RAMSEY, R. D., KAO, L. W., BRINGMAN, J. J., HAERIAN, H., KAO, J. L., BUSH, A. J.** Perinatal outcomes in pregnancies managed with antenatal insulin glargine. *Am J Perinatol.* 2009. 26(8):591-595. doi: 10.1055/s-0029-1220782. PMID: 19370512.
- 48) **FANG, Y. M., MACKEEN, D., EGAN, J. F., ZELOP, C. M.** Insulin glargine compared with Neutral Protamine Hagedorn insulin in the treatment of pregnant diabetics. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2009. 22(3):249-253. doi: 10.1080/14767050802638170. PMID: 19330710.
- 49) **FARRAR, D., SIMMONDS, M., BRYANT, M. et al.** Treatments for gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMJO.* 2017. 7(6):15-557. doi: 10.1136/bmjo-pen-2016-015557.
- 50) **FIALOVÁ, L. a M VEJRAŽKA.** Vybraná biochemická vyšetření u pacientů s poruchami metabolismus lipidů [online]. 2005. [cit. 2020-12-28]. Dostupné z: <https://el.lf1.cuni.cz>
- 51) **Food and Nutrition Board, Institute of Medicine: U.S.** Dietary Reference Intakes: Energy, Carbohydrates, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids. Washington, DC: National Academies Press. 2002.
- 52) **FRIEDECKÝ, B., KRATOCHVÍL, J., BUDINA, M.** Doporučení: Změna jednotky pro stanovení glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}) a rozhodovacích mezí [online]. 2012. [cit. 2020-12-28]. Dostupné z: https://www.cskb.cz/res/file/doporuceni/2012_HbA1c_jednotka%283%29.pdf
- 53) **FRIEDECKÝ, B., KRATOCHVÍLA, J., SPRINGER, D., PRÁZNÝ, M., ZIMA, T.** Diabetes mellitus-laboratorní diagnostika a sledování stavu pacientů. Česká společnost

klinické biochemie ČLS JEP, Česká diabetologická společnost ČLS JEP [online]. 2015. [cit. 2020-12-28]. Dostupné z: <http://www.cskb.cz/res/file/KBM-pdf/2016/2016-1/KBM-1-2016-doporuceni-DM-39.pdf>

- 54) **FRIEDMAN, J. E., ISHIZUKA, T., SHAO, J., HUSTON, L., HIGHMAN, T., CATALANO, P.** Impaired glucose transport and insulin receptor tyrosine phosphorylation in skeletal muscle from obese women with gestational diabetes. *Diabetes Care*. 1999. 48:1807–1814.
- 55) **FRIEDMAN, J. M.** Obesity in the new millennium. *Nature*. 2000. 404(6778):632–634. doi:10.1038/35007504.
- 56) **FUGMANN, M., BREIER, M., ROTTENKOLBER, M. et al.** The stool microbiota of insulin resistant women with recent gestational diabetes, a high risk group for type 2 diabetes. *Sci Rep*. 2015. 5:13212. doi: 10.1038/srep13212.
- 57) **GAILLARD, R.** Maternal obesity during pregnancy and cardiovascular development and disease in the offspring. *Eur J Epidemiol*. 2015. 30:1141. PMID 26377700.
- 58) **GANONG, W. F.** Přehled lékařské fyziologie. Praha: Galén. 2005. 890 s. ISBN 80-7262-311-7.
- 59) **GOLDMANNOVÁ, D., KRYSŤYNÍK, O., CIBIČKOVÁ, Ľ., SCHOVÁNEK, J., KARÁSEK, D.** Gestační diabetes mellitus-patofyziologie, možnosti prevence a léčby. *Inter Med*. 2019. 21(5):276-279.
- 60) **GOMELLA, T. L. et al.** Neonatology: Management, Procedures, On-Call Problems, Diseases, and Drugs. Lange. 2013. 709-714 s. ISBN 978-0-07-176801-6.
- 61) **GORAR, S., ABANONU, G., B., UYSAL, A., EROL, O., UNAL, A., UYAR, S., CEKIN, A., H.** Comparison of thyroid function tests and blood count in pregnant women with versus without gestational diabetes mellitus. *J Obstet Gynaecol Res*. 2017. 43(5):848-854. doi: 10.1111/jog.13280. PMID: 28194837.
- 62) **HADDOW, J., E., CRAIG, W., Y., NEVEUX, L., M., PALOMAKI, G., E. et al.** First and Second Trimester Risk of Aneuploidy (FaSTER) Research Consortium. Free Thyroxine During Early Pregnancy and Risk for Gestational Diabetes. *PLoS One*. 2016. 11(2):0149065. doi: 10.1371/journal.pone.0149065. PMID: 26910563. PMCID: PMC4766100.

- 63) **HALUZÍK, M., RYCHLÍK, I., FRANĚK, M.** Ledviny a léčba diabetu: současnost a perspektivy terapie glifloziny. Praha: Mladá fronta. 2016. 127 s. ISBN 978-80-204-4062-4.
- 64) **HAMEL, M. S., KANNO, L. M., HAS, P. et al.** Intrapartum Glucose Management in Women With Gestational Diabetes Mellitus: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol.* 2019. 133:1171. PMID 31135731.
- 65) **HANAS, R., JOHN, G.** 2010 consensus statement on the worldwide standardization of the hemoglobin A_{1c} measurement. *Diabetes Care.* 2010. 33(8):1903–1904.
- 66) **HANDWERGER, S., FREEMARK, M.** The roles of placental growth hormone and placental lactogen in the regulation of human fetal growth and development. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2000. 13(4):343-356. doi: 10.1515/jpem.2000.13.4.343. PMID: 10776988.
- 67) **HANEM, L. G. E., STRIDSKLEV, S., JÚLISSON, P. B., SALVESAN, R. M., CARLSEN, S. M., VANKY, E.** Metformin Use in PCOS Pregnancies Increases the Risk of Offspring Overweight at 4 Years of Age: Follow-Up of Two RCTs. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018. 103(4):1612-1621. doi: 10.1210/jc.2017-02419. PMID: 29490031.
- 68) **HAWKINS, J. S., CASEY, B. M., LO, J. Y., MOSS, K., MCLINTIRE, D. D., LEVENO, K. J.** Weekly compared with daily blood glucose monitoring in women with diet-treated gestational diabetes. *Obstet Gynecol.* 2009. 113(6):1307-1312. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181a45a93. PMID: 19461427.
- 69) **HOELZEL, W., WEYKAMP, C., JEPSSON, J. O., MIEDEMA, K., BARR, J. R., GOODALL, I., HOSHINO, T., JOHN, W. G., KOBOLD, U., LITTLE, R., MOSCA, A., MAURI, P., PARONI, R., SUSANTO, F., TAKEI, I., THIENPONT, L., UMEMOTO, M., WIEDMEYER, H. M.** IFCC Reference System for Measurement of Hemoglobin A_{1c} in human blood and the national standardization schemes in the United States, Japan and Sweden: a method comparison study. *Clin Chem.* 2004. 50:166-174.
- 70) **HOLLAND, W. L. et al.** Inhibition of ceramide synthesis ameliorates glucocorticoid-, saturated-fat-, and obesity-induced insulin resistance. *Cell Metab.* 2007. 5:167–179.

- 71) **HOROSZ, E., BOMBA-OPON, D., A., SZYMANSKA, M., WIELGOS, M.** Maternal weight gain in women with gestational diabetes mellitus. *J Perinat Med.* 2013. 41:523-528.
- 72) **HORTON, E. S.** Exercise in the treatment of NIDDM. Applications for GDM. *Diabetes Care.* 1991. 40(2):175-178. doi: 10.2337/diab.40.2.s175. PMID: 1748253.
- 73) **CHIEFARI, E., ATCIDIACONO, B., FOTI, D., BRUNETTI, A.** Gestational diabetes mellitus: an updated overview. *J Endocrinol Invest.* 2017. 40(9):899-909. doi: 10.1007/s40618-016-0607-5.
- 74) **CHU, S. Y., CALLAGHAN, W. M., KIM, S. Y., SSHMID, C. H., LAU, J., ENGLAND, L. J., DIETZ, P. M.** Maternal obesity and risk of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2007. 30(8):2070–6. doi:10.2337/dc06-2559a. PMID: 17416786.
- 75) **Institute of Medicine (US).** Committee on Nutritional Status During Pregnancy and Lactation. *Nutrition During Pregnancy: Part I Weight Gain: Part II Nutrient Supplements* [online]. Washington (DC): National Academies Press (US). 1990. Total Amount and Pattern of Weight Gain: Physiologic and Maternal Determinants. [cit. 2021-01-16]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK235227/>
- 76) **International Association of Diabetes in Pregnancy Study Group (IADPSG).** Working Group on Outcome Definitions, Feig DS, Corcoy R, Jensen DM, Kautzky-Willer A, Nolan CJ, Oats JJ, Sacks DA, Caimari F, McIntyre HD. Diabetes in pregnancy outcomes: a systematic review and proposed codification of definitions. *Diabetes Metab Res Rev.* 2015. 31(7):680-690. doi: 10.1002/dmrr.2640. PMID: 25663190.
- 77) **JANOTA, J., STRAŇÁK, Z.** Neonatologie. Praha: Mladá fronta. 2013. 207-217 s. ISBN 978-80-204-2994-0.
- 78) **JAYASHREE, B., BIBIN, Y., S., PRABHU, D. et al.** Increased circulatory levels of lipopolysaccharide (LPS) and zonulin signify novel biomarkers of proinflammation in patients with type 2 diabetes. *Mol Cell Biochem.* 2014. 388:203-210. doi: 10.1007/s11010-013-1911-4.
- 79) **JOHN, W. G.** UK Department of Health Advisory Committee on Diabetes. Use of HbA_{1c} in the diagnosis of diabetes mellitus in the UK. The implementation of

World Health Organization guidance 2011. *Diabet Med.* 2012. 29(11):1350-1357. doi: 10.1111/j.1464-5491.2012.03762.x. PMID: 22957983.

- 80) **JOVANOVIĆ, L., SAVAS, H., MEHTA, M., TRUJILLO, A., PETTITT, D., J.** Frequent monitoring of A1C during pregnancy as a treatment tool to guide therapy. *Diabetes Care.* 2011. 34(1):53-54. doi: 10.2337/dc10-1455. PMID: 20921215; PMCID: PMC3005444.
- 81) **KAREN, I., SVAČINA, Š.** *Diabetes mellitus: Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře.* Praha: Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP. 2020. ISBN 978-80-88280-16-3.
- 82) **KC, K., SHAKYA, S., ZHANG, H.** Gestational diabetes mellitus and macrosomia: a literature review. *Ann Nutr Metab.* 2015. 66(2):14-20. doi: 10.1159/000371628. PMID: 26045324.
- 83) **KEYS, A., FRIDANZA, F., KARVONRM, M., KIMURA, N., TAYLOR, H.** Indices of relative weight and obesity. *Journal of Chronic Diseases* 25 (6-7). 1972.
- 84) **KITTNAR, O. a kol.** *Přehled lékařské fyziologie.* Praha: Grada. 2020. 344 s. ISBN 978-80-271-1025-4.
- 85) **KLEBANOFF, M. A., SHIONO, P. H., CAREY, J. C.** The effect of physical activity during pregnancy on preterm delivery and birth weight. *Am J Obstet Gynecol.* 1990. 163(5):1450-1456. doi: 10.1016/0002-9378(90)90604-6. PMID: 2240086.
- 86) **KLENER, P. a kol.** *Vnitřní lékařství. Díl IV.* Praha: Karolinum. 1997. 259 s. ISBN 80-7184-456-X.
- 87) **Klinická biochemie a metabolismus.** Doporučení výboru ČSKB ČLS JEP. Glykovaný hemoglobin a jeho stanovení v režimu POCT-minimum potřebných informací [online]. 2011. 19(40):126–127. [cit. 2020-12-28]. Dostupné z: <https://www.cskb.cz/res/file/KBM-pdf/2011/2011-2/KBM-2-11-126-HbA1c-POCT.pdf>
- 88) **KOPECKÝ, A.** *Cukrovka dětí a mladistvých.* Praha: Avicenum. 1986. 110 s. ISBN 08-019-86.
- 89) **KOREN, O., GOODRICH, J., K., CULLENDER, T., C. et al.** Host remodeling of the gut microbiome and metabolic changes during pregnancy. *Cell.* 2012. 150:470-480.

- 90) **KOYAMA, K., CHEN, G., LEE, Y., UNGER, R. H.** Tissue triglycerides, insulin resistance, and insulin production: implications for hyperinsulinemia of obesity. *The Amer Jour Phys.* 1997. 273(4):708-713. doi:10.1152/ajpendo.1997.273.4.E708. PMID 9357799.
- 91) **KREJČÍ, H., ANDĚLOVÁ, K., ANDERLOVÁ, K., BLÁHA, J., ČECHUROVÁ, D., ČERNÝ, M., DVOŘÁK, V., KOKRDOVÁ, Z., KREJČÍ, V., ĽUBUŠKÝ, M., PAŘÍZEK, A., PROCHÁZKA, M., ŠIMJÁK, P.** Gestační diabetes mellitus. Doporučený postup screeningu, gynekologické, perinatologické, diabetologické a neonatologické péče 2017 [online]. 2017. [cit. 2021-01-16]. Dostupné z: https://www.diab.cz/dokumenty/DP_GDM_2017.pdf
- 92) **KREJČÍ, H., ANDERLOVÁ, K.** Co jíst a co nejíst [online]. 2018. [cit. 2021-03-21]. Dostupné z: <https://www.cukrovka.cz/co-jist-a-co-nejist>
- 93) **KUDLOVÁ, P.** Ošetrovatelská péče v diabetologii. Praha: Grada Publishing. 2015. 204 s. ISBN 978-80-247-5367-6.
- 94) **LAIOS, K., KARAMANOU, M., SARIDAKI, Z., ANDROUTSOS, G.** Aretaeus of Cappadocia and the first description of diabetes. *Hormones.* 2012. 11(1):109–113. doi:10.1007/BF03401545.
- 95) **LAMBIE, C. G.** Diabetes and pregnancy [online]. *J Obstet Gynecol Br Emp.* 1926. 33: 563-606. [cit. 2021-02-28]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1926.tb12131.x>
- 96) **LANDON, M., B., SPONG, C., Y., THOM, E., CARPENTER, M., W., RAMIN, S., M., et al.** Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. *N Engl J Med.* 2009. 361(14):1339-48. doi: 10.1056/NEJMoa0902430. PMID: 19797280; PMCID: PMC2804874.
- 97) **LANGER, O., YOGEV, Y., XENAKIS, E., M., J., BRUSTMAN, L.** Overweight and obese gestational diabetes: Impact on pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 2005. 192:1768-1776.
- 98) **LASSEK, W. D., GAULIN, J. C.** Waist-hip ratio and cognitive ability: is gluteofemoral fat a privileged store of neurodevelopmental resources?

- Evolution and Human Behavior [online]. 2008. 29(1). [cit. 2021-03-06]. ISSN 1090-5138. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.evolhumbehav.2007.07.005>.
- 99) **LAZARUS, J. H., BETSWICK, J. P., CHANNON, S., PARADICE, R., MAINA, A., RIES, R., CHIUSANO, E., JAHN, R., GUARALDO, V., GEORGE, L. M., PERONA, M., DALL'AMICO, D., PARKES, A. B., JOOMUN, M., WALD, N. J.** Antenatal thyroid screening and childhood cognitive function. *New Engl. J Med.* 2012. 366:493-501.
- 100) **LAZER, S, BIALEI, Y., MAZOR, M., LEWENTHAL, H., INSLER, V.** Complications associated with the macrosomic fetus. *J Reprod Med.* 1986. 31(6):501-505. PMID: 3735262.
- 101) **LENEY, S. E., TAVARÉ, J. M.** The molecular basis of insulin-stimulated glucose uptake: signalling, trafficking and potential drug targets. *J Endocrin.* 2009. 72(203):1-2. ISSN 1479-6805.
- 102) **MACK, L. R., TOMICH, P. G.** Gestational Diabetes: Diagnosis, Classification, and Clinical Care. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2017. 44(2):207-217. doi: 10.1016/j.ogc.2017.02.002. PMID: 28499531.
- 103) **MAMKUTA, D., ELAMI-SUZIN, M., ELHAYANI, A., VINKER, S.** Lipid profile in consecutive pregnancies. *Lipids Health Dis.* 2010. 9(1):1. doi: 10.1186/1476-511X-9-58.
- 104) **MANDAL, A.** History of Diabetes [online]. *News Medical.* 2019. [cit. 2021-02-27]. Dostupné z: <https://www.news-medical.net/health/History-of-Diabetes.aspx>.
- 105) **MAREK, J. VRABLÍK, M. ed.** Markova farmakoterapie vnitřních nemocí. 5. zcela přepracované a doplněné vydání. Praha: Grada Publishing. 2019. ISBN 978-80-247-5078-1.
- 106) **MCFARLAND, L. V., RASKIN, M., DALING, J. R., BENEDETTI, T. J.** Erb/Duchenne's palsy: a consequence of fetal macrosomia and method of delivery. *Obstet Gynecol.* 1986. 68(6):784-788. PMID: 3785790.
- 107) **MELISSA, G., ROSENSTEIN, YVONNE, W., CHENG, J., M., SNOWDEN, J., M., NICHOLSON, A., E., DOSS, AARON, B., CAUGHEY.** The risk of stillbirth and infant death stratified by gestational age in women with gestational diabetes. *Amer J of Obstet and Gynecol.* 2012. 206(4):1-7. ISSN 0002-9378.

- 108) **MENDEZ-FIGUEROA, H., SCHUSTER, M., MAGGIO, L., PEDROZA, C., CHAUHAN, S. P., PAGLIA, M. J.** Gestational Diabetes Mellitus and Frequency of Blood Glucose Monitoring: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol.* 2017. 130(1):163-170. doi: 10.1097/AOG.0000000000002101. PMID: 28594772.
- 109) **MESTMAN, J. H. M.D.** *The Endocrinologist.* 2002. *Inter J Endocrin.* 12(3):224-242.
- 110) **METFORMIN.** SPC [online]. 2018. [cit. 2021-01-18]. Dostupné z: https://www.sukl.cz/modules/medication/search.php?data%5Bsearch_for%5D=METFORMIN
- 111) **MOSS, J. M., MULHOLLAND, H. B.** Diabetes and pregnancy: with special reference to the prediabetic state. *Ann Intern Med.* 1951. 34(3):678-91. doi: 10.7326/0003-4819-34-3-678. PMID: 14811291.
- 112) **MUNTAU, A.** *Pediatric.* Praha: Grada. 2014. 588 s. ISBN 978-80-247-4588-6.
- 113) **MURRAY, R. K. et al.** *Harperova ilustrovaná biochemie.* Překlad Bohuslav Matouš. Praha: Galén. 2012. 730 s. ISBN 978-80-7262-907-7.
- 114) **MURRAY, R. K.** *Harperova biochemie.* Jinočany: H&H. 1998. ISBN 80-7319-013-3.
- 115) **NACHUM, Z., BEN-SHLOMOH, I., WEINER, E., SHALEV, E.** Twice daily versus four times daily insulin dose regimens for diabetes in pregnancy: randomised controlled trial. *BMJ.* 1999. 319(7219):1223-1227. doi: 10.1136/bmj.319.7219.1223. PMID: 10550081. PMCID: PMC28269.
- 116) **NATHAN D. M., DCCT/EDIC Research Group.** The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: overview. *Diabetes Care.* 2014. 37(1):9-16. doi: 10.2337/dc13-2112. PMID: 24356592. PMCID: PMC3867999.
- 117) **NDDG.** Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes Care.* 1979. 28:1039–1057.
- 118) **NEGRATO, C. A., GOMES, M.B.** Historical facts of screening and diagnosing diabetes in pregnancy [online]. *Diabetol Metab Syndr.* 2013. 5(22). [cit. 2021-02-28]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1186/1758-5996-5-22>
- 119) **NEGRATO, C. A., RAFACHO, A., NEGRATO, G., TEIXEIRA, M. F., ARAÚJO, C. A., VIEIRA, L., SILVA, C. A., DATE, S. K., DEMARCHI, A. C., GOMES, M. B.** Glargine vs. NPH insulin therapy in pregnancies complicated by diabetes: an observational

- cohort study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010. 89(1):46-51. doi: 10.1016/j.diabres.2010.03.015. PMID: 20378197.
- 120) **NEWBWRN, D., FREEMARK, M.** Placental hormones and the control of maternal metabolism and fetal growth. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2011. 18(6):409-416. doi: 10.1097/MED.0b013e32834c800d. PMID: 21986512.
- 121) **NIELSEN, L. et al.** A system for measurement of CRP, HbA_{1c} and Lipid Panel manufactured by Roche Diagnostics GmbH. An evaluation of the measurement of HbA_{1c} [online]. 2020. [cit. 2021-03-06]. Dostupné z: <https://skup.org/>
- 122) **NICHOLSON, W., K., WILSON, L., M., WITKOP, C., T., BAPTISTE, R., K., BENNETT, W., L., BOLEN, S., BARONE, B., B., GOLDEN, S., H., GARY, T., L., NEALE, D., M., BASS, E., B.** Therapeutic management, delivery, and postpartum risk assessment and screening in gestational diabetes. *Evid Rep Technol Assess.* 2008. (162):1-96. PMID: 18457474; PMCID: PMC4781072.
- 123) **NILSSON, L., BINART, N., BOHLOOLY, Y. M., BRAMNERT, M., EGECIOGLU, E., KINDBLUM, J., KDLLY, P. A., KOPCHICK, J. J., ORMANDY, C. J., LING, C., BILIG, H.** Prolactin and growth hormone regulate adiponectin secretion and receptor expression in adipose tissue. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005. 331(4):1120-1126. doi: 10.1016/j.bbrc.2005.04.026. PMID: 15882993.
- 124) **O'CONNOR, C., O'SHEA, P. M., OWENS, L. A., CARMODY, L., AVALOS, G., NESTOR, L., LYDON, K., DUNNE, F.** Trimester-specific reference intervals for haemoglobin A1c (HbA1c) in pregnancy. *Clin Chem Lab Med.* 2011 Nov 26;50(5):905-9. doi: 10.1515/CCLM.2011.397. PMID: 22117781.
- 125) **O'SULLIVAN, J. B., MAHAN, C. M.** Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. *Diabetes Care.* 1964. 13:278–285.
- 126) **O'SULLIVAN, J., B.** Body weight and subsequent diabetes mellitus. *JAMA.* 1982. 248(8):949-52. PMID: 7097963.
- 127) **PALMER, B. F., HENRICH, W. L.** Carbohydrate and insulin metabolism in chronic kidney disease [online]. 2020. [cit. 2020-11-5]. Dostupné z: <https://www.uptodate.com/contents/carbohydrate-and-insulin-metabolism-in-chronic-kidney-disease/>

- 128) **PELCL, T.** Vztah oxidačního stresu k parametrům kompenzace diabetu při rozvoji cévních komplikací [online]. 2020. 71 s. [cit. 2021-03-06]. Dostupné z: file:/IPTX_2014_1_11110_0_456764_0_156431.pdf
- 129) **PELIKÁNOVÁ, T., BARTOŠ, V.** Praktická diabetologie. Praha: Maxdorf. 2018. ISBN 978-80-7345-559-0.
- 130) **PELIKÁNOVÁ, T., ŘEHÁK, V., ALUŠÍK, Š.** Diabetologie a vybrané kapitoly z metabolismu: postgraduální klinický projekt. Praha: Triton. 2003. 119 s. ISBN 80-7254-358-X.
- 131) **PERICHART-PERERA, O., MUNO-MANRIQUE, C., REYES-LÓPEZ, A., TOLENTINO-DOLORES, M., ESPINO, Y. S. S., RAMÍREZ-GONZÁLEZ, M. C.** Metabolic markers during pregnancy and their association with maternal and newborn weight status. PLoS One. 2017. 12(7):180-874. doi: 10.1371/journal.pone.0180874. PMID: 28749954. PMCID: PMC5531808.
- 132) **PORETSKY, L.** Principles of diabetes mellitus. New York: Springer. 2009. ISBN 978-0-387-09840-1.
- 133) **PROCHÁZKA, M., VELEBIL, P., BINDER, T.** Porod velkého plodu [online]. Doporučený postup České gynekologické a porodnické společnosti (ČGPS) České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně (ČLS). 2016. [cit. 2021-01-25]. Dostupné z: <https://www.porodniasistentky.info/wp-content/uploads/2016/08/p-2016-porod-velkeho-plodu.pdf>
- 134) **RACEK, J. a kol.** Klinická biochemie. Praha: Galén. 1999. ISBN 80-7262-023-1.
- 135) **RASMUSSEN, K., M., CATALANO, P., M., YAKTINE, A., L.** New guidelines for weight gain during pregnancy: what obstetrician/gynecologists should know. Opin Obstet Gynecol. 2009. 21(5):21-26.
- 136) **RAWAL, S., TSAI, M., Y., HINKLE, S., N., ZHU, Y., BAO, W., LIN, Y. et al.** A Longitudinal Study of Thyroid Markers Across Pregnancy and the Risk of Gestational Diabetes. J Clin Endoc Metab. 2018. 103(7):2447-2456. doi: 10.1210/jc.2017-02442. PMID: 29889229. PMCID: PMC6276672.
- 137) **RODRIGO, N.; GLASTRAS, S. J.** The Emerging Role of Biomarkers in the Diagnosis of Gestational Diabetes Mellitus. J Clin Med. 2018. 7:120. <https://doi.org/10.3390/jcm7060120>

- 138) **ROZTOČIL, A.** Porod velkého plodu-doporučený postup [online]. Česká gynekologie. 2013. [cit. 2021-01-25]. Dostupné z: <http://www.gynultrazvuk.cz/data/clanky/6/dokumenty/p-2008-porod-velkeho-plodu.pdf>
- 139) **RYBKA, J. a kol.** Diabetologie pro sestry. Praha: Grada. 2006. 283 s. ISBN 80-247-1612-7.
- 140) **RYBKA, J.** Diabetes mellitus-komplikace a přidružená onemocnění: diagnostické a léčebné postupy. Praha: Grada. 2007. 317 s. ISBN 978-80-247-1671-8.
- 141) **SANTOS, S, VOERMAN, E., AMIANO, P. et al.** Impact of maternal body mass index and gestational weight gain on pregnancy complications: an individual participant data meta-analysis of European, North American and Australian cohorts. BJOG. 2019. 126:984. PMID: 30786138.
- 142) **SAUDEK, F.** Kam směřuje vývoj nových inzulínových pump: uplatní se bihormonální systémy? [online]. 2021. [cit. 2021-05-05]. Dostupné z: <https://www.cukrovka.cz/kam-smeruje-vyvoj-novych-inzulinovych-pump-uplatni-se-bihormonalni-systemy>.
- 143) **SAVAGE, D. B., PETERSEN, K. F., SHULMAN, G. I.** Disordered lipid metabolism and the pathogenesis of insulin resistance. Physiol Rev. 2007. 87:507–520.
- 144) **SCIFRES, C., FEGHALI, M., ALTHOUSE, A., D., CARITIS, S., CATOV, J.** Adverse Outcomes and Potential Targets for Intervention in Gestational Diabetes and Obesity. Obstet Gynecol. 2015. 126(2):316-325. doi: 10.1097/AOG.0000000000000928. PMID: 26241421.
- 145) **SERMER, M., NAYLOR, C., D., GARE, D., J., KENSHOLE, A., B., RITCHIE, J., W., FARINE, D., COHEN, H., R., MCARTHUR, K., HOLZAPFEL, S., BIRINGER, A., et al.** Impact of increasing carbohydrate intolerance on maternal-fetal outcomes in 3637 women without gestational diabetes. The Toronto Tri-Hospital Gestational Diabetes Project. Am J Obstet Gynecol. 1995. 173(1):146-56. doi: 10.1016/0002-9378(95)90183-3. PMID: 7631672.
- 146) **SHIRAZIAN, N., EMDADI, R., MAHBOUBI, M., MOTEVALLIAN, A., FAZEL-SARJUEI, Z., SEDIGHPOR, N., FADAKI, S., F., SHAHMORADI, N.** Screening for gestational diabetes: usefulness of clinical risk factors. Arch Gynecol Obstet. 2009. 280(6):933-937. doi: 10.1007/s00404-009-1027-y. PMID: 19301026.

- 147) **SIDDIQUI, KHALID, MUSAMBIL, M., NAZIR, N.** Maturity onset diabetes of the young (MODY)-History, first case reports and recent advances [online]. 2015. 555 (1). [cit. 2021-03-11]. ISSN 0378-1119. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2014.09.062>
- 148) **SIRI, L. K., MD.** Pregestational (preexisting) and gestational diabetes: Intrapartum and postpartum glycemic control [online]. 2020. [cit. 2021-01-16]. Dostupné z: <https://www.uptodate.com/contents/pregestational-preexisting-and-gestational-diabetes-intrapartum-and-postpartum-glycemic-control/>
- 149) **SPONG, C., Y., MERCER, B., M., D'ALTON, M., KOLPATRICK, S., BLACKWELL, S., SAADE, G.** Timing of indicated late-preterm and early-term birth. *Obstet Gynecol.* 2011. 118(2):323-333. doi: 10.1097/AOG.0b013e3182255999. PMID: 21775849; PMCID: PMC3160133.
- 150) **STAGNARO, G. A., ABALOVICH, M., ALEXANDERI, E., AZIZI, F., MESTMAN, J., NEGRO, R., NIXON, A., PEARCE, E. N., SOLDIN, O. P., SULLIVAN, S., WIERSINGA, W.** Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid.* 2011. 21:1-45.
- 151) **STOPPLER, M. C., MD.** Insulin Resistance [online]. 2020. [cit. 2020-11-09]. Dostupné z: https://www.medicinenet.com/insulin_resistance/article.htm.
- 152) **SÚKL. Farmakoterapeutické informace.** Měsíčník pro lékaře a farmaceuty. Použití inzulinových analog v léčbě diabetes mellitus 2. typu [online]. 2012. [cit. 2021-01-18]. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/sukl/obsah-2012>
- 153) **SUN, Y., SHEN, Z., ZHAN, Y., WANG, Y., MA, S., ZHANG, S., LIU, J., WU, S., FENG, Y., CHEN, Y., CAI, S., SHI, Y., MA, L., JIANG, Y.** Effects of pre-pregnancy body mass index and gestational weight gain on maternal and infant complications. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2020. 20(1):390. doi: 10.1186/s12884-020-03071-y. PMID: 32631269. PMCID: PMC7336408.
- 154) **SUTO, M., MAEDA, K., SATO, M., KAJI, T., IRAHARA, M.** Plasma adipokine concentrations in overweight/obese pregnant women: a longitudinal study. *Gynecol Endoc.* 2019. 35(3):242-246. doi: 10.1080/09513590.2018.1512572.
- 155) **SVAČINA, Š. a kol.** Metabolický syndrom. Praha: Triton. 2006. 282 s. ISBN 80-7254-782-8.

- 156) **SWEETING, A. N., ROSS, G. P., HYETT, J., MOLYNEAUX, L., TAN, K., CONSTANTIONO, M., HARDING, A. J., WOMG, J.** Baseline HbA_{1c} to Identify High-Risk Gestational Diabetes: Utility in Early vs Standard Gestational Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017. 102(1):150-156. doi: 10.1210/jc.2016-2951. PMID: 27797673.
- 157) **SZÚ.** Glykovaný hemoglobin HbA_{1c} [online]. 2014. [cit. 2021-03-06]. Dostupné z: <http://www.szu.cz/ehes-glukoza>
- 158) **ŠKRHA, J.** Diabetologie. Praha: Galén. 2009. ISBN 978-80-7262-607-6.
- 159) **ŠMAHELOVÁ, A., LÁŠTICOVÁ, M.** Diabetologie pro farmaceuty. Praha: Mladá fronta. 2011. 169 s. ISBN 978-80-204-2519-5.
- 160) **ŠTECHOVÁ, K. a kol.** Technologie v diabetologii. Praha: Maxdorf. 2016. 168 s. ISBN 978-80-7345-479-1.
- 161) **TUHÁ, K.** Doporučený postup-Poradenství u pacienta s diabetem [online]. 2010. [cit. 2020-01-17]. Dostupné z: https://www.lekarnici.cz/getattachment/Pro-verejnost/PORADENSTVI-KONZULTACE/PORADENSTVI---KONZULTACE/Doporuceny-postup-Poradenstvi-u-pacienta-s-diabe/DP_diabetes-final.pdf/
- 162) **ÚZIS, Národní zdravotní informační systém.** Stručný přehled činnosti oboru diabetologie a endokrinologie za období 2007–2017 [online]. [cit. 2020-01-17] 2018. Dostupné z: <https://www.uzis.cz/index.php?pg=record&id=8102>
- 163) **VIANA, L. V., GROSS, J. L., AZEVEDO, M. J.** Dietary intervention in patients with gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials on maternal and newborn outcomes. *Diabetes Care.* 2014. 37(12):3345-3355. doi: 10.2337/dc14-1530. PMID: 25414390.
- 164) **VLČEK, J., FIALOVÁ, D. a kol.** Klinická farmacie I. Praha: Grada. 2009. ISBN 978-80-247-3169-8.
- 165) **VRIJKOTTE, T.G., KRUKZIENER, N., HUTTEN, B. A, VOLLEBREGT, K. C., van EIJSDEN, M., TWICKLER, M. B.** Maternal lipid profile during early pregnancy and pregnancy complications and outcomes: the ABCD study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012. 97(11):3917–3925. doi: 10.1210/jc.2012-1295.

- 166) **VRIJKOTTR, T., G., HRUDEY, E., J., TWICKLER, M., B.** Early Maternal Thyroid Function During Gestation Is Associated With Fetal Growth, Particularly in Male Newborns. *J Clin Endoc Metab.* 2017. 1;102(3):1059-1066. doi: 10.1210/jc.2016-3452. PMID: 28359096.
- 167) **WEINSTOCK, R. S.** Self-monitoring of glucose in management of nonpregnant adults with diabetes mellitus [online]. 2020. [cit. 2021-01-17]. Dostupné z: <https://www.uptodate.com/contents/self-monitoring-of-glucose-in-management-of-nonpregnant-adults-with-diabetes-mellitus/>
- 168) **WHO.** European Health Information Gateway. Diabetes mellitus, per 100 000 [online]. 2020. [cit. 2021-04-06]. Dostupné z: https://gateway.euro.who.int/en/search/gestadiabetes#page_indicators=2/
- 169) **WHO. Chronická onemocnění a podpora zdraví.** Odborníci ve zdravotnictví akceptují použití HbA_{1c} pro diagnostiku cukrovky [online]. 2011. [cit. 2020-12-28]. Dostupné z: https://www.who.int/chp/media/news/releases/2011_1_diabetes/en/
- 170) **WHO. Use of Glycated Haemoglobin (HbA_{1c}) in the Diagnosis of Diabetes Mellitus.** Abbreviated Report of a WHO Consultation [online]. 2011. [cit. 2020-12-28]. Dostupné z: https://www.who.int/diabetes/publications/report-hba1c_2011.pdf?ua=1
- 171) **WikiSkripta.** Projekt 1. lékařské fakulty a Univerzity Karlovy. Historie léčby diabetes mellitus [online]. 2019. [cit. 2020-10-11]. Dostupné z: https://www.wikiskripta.eu/w/Historie_diabetes_mellits/
- 172) **WILKERSON, H. L., REMEIN, Q. R.** Studies of abnormal carbohydrate metabolism in pregnancy; the significance of impaired glucose tolerance. *Diabetes Care.* 1957. 6 (4): 324-329. doi: 10.2337/diab.6.4.324. PMID: 13447761.
- 173) **YANG, Y., WEI, Q., YU, H., WANG, P., XIA, W., HUANG, R., CAI, R., SUN, H., WANG, S.** Higher pre-pregnancy body mass index is associated with excessive gestational weight gain in normal weight Chinese mothers with gestational diabetes. *J Obstet Gynecol Res.* 2016. 42(5):511-8. doi: 10.1111/jog.12934. PMID: 26786662.
- 174) **ZÁMEČNÍK, M. a kol.** Encyklopedie laboratorní medicíny. 2002. 503 s. ISBN 80-238-9775-6.

- 175) **ZEGHARI, N., VIDAL, H., YOUNSI, M., ZIEGLER, O., DOUIN, P., DONNER, M.** Adipocyte membrane phospholipids and PPAR-gamma expression in obese women: relationship to hyperinsulinemia. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2000. 279:736–743.
- 176) **ZHENG, S. L., RODDICK, A. J., AGHAR-JAFFAR, R. et al.** Association Between Use of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors, Glucagon-like Peptide 1 Agonists, and Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors With All-Cause Mortality in Patients With Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2018. 319(15):1580-1591. doi: 10.1001/jama.2018.3024. PMID: 29677303. PMCID: PMC5933330.

13. PŘÍLOHY

Příloha 1 Diabetický profil ČR 2016

Czech Republic

Total population: 10 543 000

Income group: High

Mortality

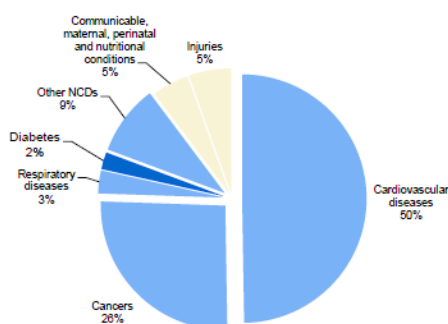
Number of diabetes deaths

	males	females
ages 30–69	420	230
ages 70+	620	1 070

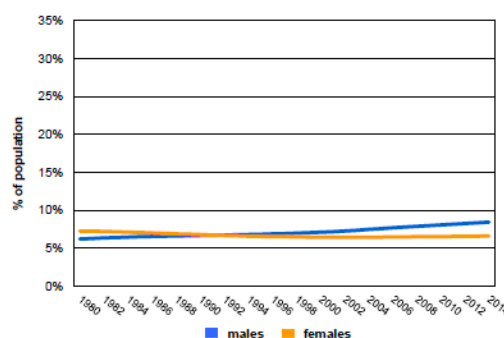
Number of deaths attributable to high blood glucose

	males	females
ages 30–69	1 500	550
ages 70+	2 750	3 770

Proportional mortality (% of total deaths, all ages)



Trends in age-standardized prevalence of diabetes



Prevalence of diabetes and related risk factors

	males	females	total
Diabetes	10.2%	9.1%	9.6%
Overweight	72.8%	61.8%	67.2%
Obesity	28.1%	30.1%	29.1%
Physical inactivity	24.1%	28.2%	26.2%

National response to diabetes

Policies, guidelines and monitoring

Operational policy/strategy/action plan for diabetes	Yes
Operational policy/strategy/action plan to reduce overweight and obesity	No
Operational policy/strategy/action plan to reduce physical inactivity	Yes
Evidence-based national diabetes guidelines/protocols/standards	Available and fully implemented
Standard criteria for referral of patients from primary care to higher level of care	Available and fully implemented
Diabetes registry	No
Recent national risk factor survey in which blood glucose was measured	Yes

Availability of medicines, basic technologies and procedures in the public health sector

Medicines in primary care facilities

Insulin	●
Metformin	●
Sulphonylurea	●

Procedures

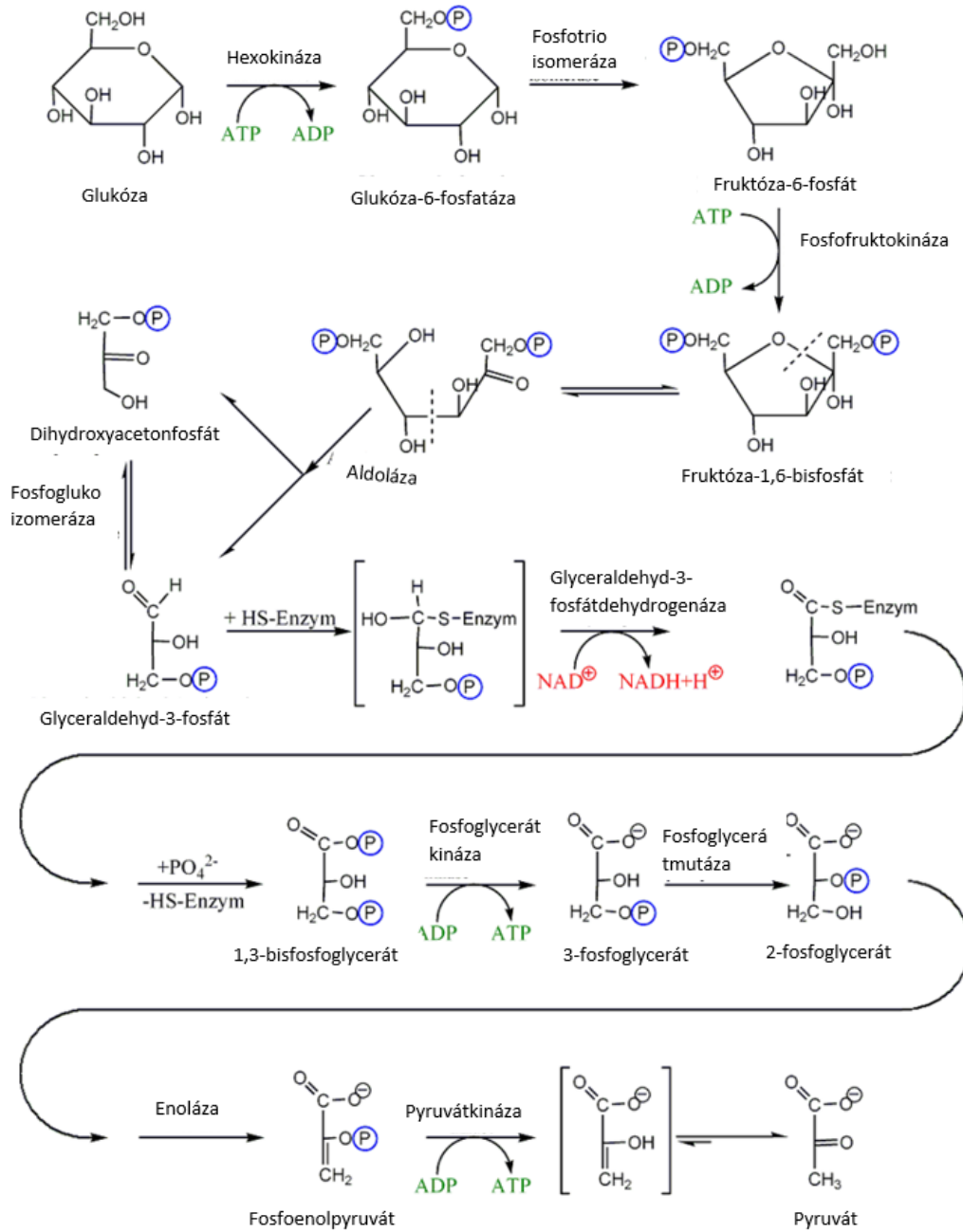
Retinal photocoagulation	●
Renal replacement therapy by dialysis	●
Renal replacement therapy by transplantation	●

Basic technologies in primary care facilities

Blood glucose measurement	●
Oral glucose tolerance test	●
HbA1c test	●
Dilated fundus examination	●
Foot vibration perception by tuning fork	●
Foot vascular status by Doppler	●
Urine strips for glucose and ketone measurement	●

Zdroj: WHO, Diabetes country profiles, 2016

Příloha 2 Glykolýza



Zdroj: Upraveno: <https://cs.wikipedia.org/wiki/Glykolýza>

Příloha 3 Informovaný souhlas s užíváním metforminu

Informovaný souhlas pacientky s užíváním metforminu v těhotenství.

Jméno a příjmení:

Rodné číslo:

Prohlašuji, že jsem svým ošetřujícím lékařem

Byla poučena o 2 možnostech farmakologické léčby neuspokojivých hodnot glykémie u gestačního diabetes mellitus - o léčbě **inzulinem nebo metforminem**.

Výhody inzulínu: okamžitý účinek, možnost rychlé úpravy dávky, letité zkušenosti s léčbou v těhotenství, při nepřítomnosti protilátek nepřechází přes placentu.

Nevýhody inzulínu: nutnost aplikace injekčně, větší váhový přírůstek, riziko hypoglykémie.

Výhody metforminu: forma tablet, menší váhový přírůstek, nemá riziko hypoglykémie.

Nevýhody metforminu: potřeba pomalejší titrace dávky, možnost přechodných dyspeptických potíží, menší účinnost (u přibližně 40% žen nutné s odstupem přidat inzulin), významně přechází přes placentu a působí na plod.

Dle randomizované studie metformin samotný či v kombinaci s inzulinem nevede ke zvýšení perinatálních komplikací (rizika pro novorozence) ve srovnání se samotným inzulinem. Nežádoucí vliv metforminu nebyl prokázán ani na vývoj dětí ve věku 2 let (další sledování probíhá).

T.č. jsou v rozporu současné znalosti medicíny s údaji o léku = SPC, kde je u metforminu uvedeno: během těhotenství se užívání nedoporučuje, diabetes by měl být léčen inzulinem.

Poučení bylo srozumitelné a měla jsem možnost klást doplňující otázky.

V

Dne

Podpis pacientky

Jmenovka a podpis lékaře, který prováděl poučení

Příloha 4 Potraviny v jídelníčku při GDM

	Vhodné	Nevhodné
Přílohy	Saláty, luštěniny, basmati rýže, vařené brambory, pohanka, celozrnné těstoviny, jáhly, bulgur, quinoa, vločky	Knedlíky, smažené/pečené brambory, noky, bílá rýže, bílé těstoviny, kuskus, kaše z bílé krupice
Pečivo	Žitné, celozrnné pečivo	Sladké pečivo, croissanty, rohlíky, vevy, bagety, housky, rýžové plátky,
Zelenina	Jakákoliv, ke každému jídlu	Sterilizovaná ve sladkokyselém nálevu
Ovoce	Čerstvé, mražené, 1- 2krát denně	Kompoty, slazené ovocné přesnídávky, marmelády, větší množství banánů, hroznového vína, sušeného ovoce
Mléko a mléčné výrobky	Plnotučné mléko, acidofilní mléko, zákys, podmáslí, tvaroh, bílý jogurt, čerstvé i zrající sýry	Ovocné jogurty, tvarohy a acidofilní mléka, nízkotučné a odtučněné mléko, mléčná rýže, pudinky, tavené sýry
Bílkoviny	Maso drůbeží i červené, ryby, mořské plody, játra, sýry, šunka od kosti, vejce	Rybí prsty, uzeniny, masové konzervy
Tuky	Máslo, za studena lisované oleje, ořechy, semínka	Ztužené tuky, margaríny, rafinované oleje
Pochutiny	Hořká čokoláda v malém množství, kysaná smetana, domácí štrůdl bez cukru, palačinka bez cukru	Sladkosti, sušenky, oplatky, mléčná čokoláda, zákusky, ovocné tyčinky
Ke slazení	Stevie, xylitol, erythritol	Bílý a hnědý cukr, med, umělá sladidla
Ochucovadla	Nesladká hořčice, nesladká majonéza, pesto, bylinky, koření	Kečup, dresinky, majonézy, hořčice, sladké octy
Nápoje	Voda, voda s citrónem, hořké kakao, Caro, melta	Džusy, smoothie, limonády, sladké kakao, sladký čaj, sypané ovocné čaje

Zdroj: Krejčí a kol., 2018

Příloha 5 Statistická charakteristika sledovaného vzorku

Proměnná	Popisná statistika	Hodnota
Věk	<i>Střední hodnota</i>	32,0364 ± 4,897
	<i>Medián</i>	32
	<i>Minimum</i>	20
	<i>Maximum</i>	44
	<i>Interval spolehlivosti</i>	32,0364 ± 0,9254
Hmotnost před těhotenstvím (kg)	<i>Střední hodnota</i>	84,8318 ± 21,2918
	<i>Medián</i>	82,5
	<i>Minimum</i>	46
	<i>Maximum</i>	170
	<i>Interval spolehlivosti</i>	84,8318 ± 4,0236
Hmotnost před porodem (kg)	<i>Střední hodnota</i>	87,327 ± 20,3633
	<i>Medián</i>	87
	<i>Minimum</i>	50
	<i>Maximum</i>	164
	<i>Interval spolehlivosti</i>	87,327 ± 3,8481
Hmotnostní přírůstek (kg)	<i>Střední hodnota</i>	2,2464 ± 3,2691
	<i>Medián</i>	2
	<i>Minimum</i>	-8
	<i>Maximum</i>	14
	<i>Interval spolehlivosti</i>	2,2464 ± 0,6178
HbA_{1c} (mmol/mol)	<i>Střední hodnota</i>	33,9991 ± 3,3222
	<i>Medián</i>	34
	<i>Minimum</i>	27
	<i>Maximum</i>	44
	<i>Interval spolehlivosti</i>	33,9991 ± 0,6278
T4V (μmol/l)	<i>Střední hodnota</i>	12,7215 ± 2,5988
	<i>Medián</i>	12,7
	<i>Minimum</i>	7,4
	<i>Maximum</i>	28,7
	<i>Interval spolehlivosti</i>	12,7215 ± 0,4981
TSH (mIU/ml)	<i>Střední hodnota</i>	1,6457 ± 0,7923
	<i>Medián</i>	1,52
	<i>Minimum</i>	0,005
	<i>Maximum</i>	4,42
	<i>Interval spolehlivosti</i>	1,6457 ± 0,1519
Gestační stáří (dny)	<i>Střední hodnota</i>	274,9818 ± 9,5119
	<i>Medián</i>	277
	<i>Minimum</i>	238
	<i>Maximum</i>	290
	<i>Interval spolehlivosti</i>	274,9818 ± 1,7975

HbA_{1c}-glykovaný hemoglobin; T4V-volný thyroxin; TSH-thyrotropin; Gestační stáří-doba porodu; Hmotnostní přírůstek-o kolik se změní hmotnost během těhotenství. Střední hodnota je uvedena jako průměr ± směrodatná odchylka.

Příloha 6 Statistická charakteristika sledovaného vzorku I. fáze screeningu

Proměnná	Popisná statistika	Hodnota
Věk	<i>Střední hodnota</i>	30,4348 ± 5,2728
	<i>Medián</i>	30
	<i>Minimum</i>	20
	<i>Maximum</i>	40
	<i>Interval spolehlivosti</i>	30,4348 ± 2,2801
Hmotnost před těhotenstvím (kg)	<i>Střední hodnota</i>	91,413 ± 30,9621
	<i>Medián</i>	83
	<i>Minimum</i>	46
	<i>Maximum</i>	170
	<i>Interval spolehlivosti</i>	91,413 ± 13,389
Hmotnost před porodem (kg)	<i>Střední hodnota</i>	92,6957 ± 28,0672
	<i>Medián</i>	89
	<i>Minimum</i>	50
	<i>Maximum</i>	164
	<i>Interval spolehlivosti</i>	92,6957 ± 12,1372
Hmotnostní přírůstek (kg)	<i>Střední hodnota</i>	1,2826 ± 5,1452
	<i>Medián</i>	0
	<i>Minimum</i>	-8
	<i>Maximum</i>	12
	<i>Interval spolehlivosti</i>	1,2826 ± 2,225
HbA_{1c} (mmol/mol)	<i>Střední hodnota</i>	33,4348 ± 3,0574
	<i>Medián</i>	33
	<i>Minimum</i>	28
	<i>Maximum</i>	39
	<i>Interval spolehlivosti</i>	33,4348 ± 1,3221
T4V (μmol/l)	<i>Střední hodnota</i>	14,0191 ± 1,7753
	<i>Medián</i>	14,1
	<i>Minimum</i>	11
	<i>Maximum</i>	16,8
	<i>Interval spolehlivosti</i>	14,0191 ± 0,8081
TSH (mIU/ml)	<i>Střední hodnota</i>	1,55 ± 0,8081
	<i>Medián</i>	1,51
	<i>Minimum</i>	0,123
	<i>Maximum</i>	3,65
	<i>Interval spolehlivosti</i>	1,51 ± 0,3678
Gestační stáří (dny)	<i>Střední hodnota</i>	276,8261 ± 7,0301
	<i>Medián</i>	279
	<i>Minimum</i>	266
	<i>Maximum</i>	289
	<i>Interval spolehlivosti</i>	276,8261 ± 3,04

HbA_{1c}-glykovaný hemoglobin; T4V-volný thyroxin; TSH-thyrotropin; Gestační stáří-doba porodu; Hmotnostní přírůstek-o kolik se změní hmotnost během těhotenství. Střední hodnota je uvedena jako průměr ± směrodatná odchylka.

Příloha 7 Statistická charakteristika sledovaného vzorku II. fáze screenigu

Proměnná	Popisná statistika	Hodnota
Věk	<i>Střední hodnota</i>	32,46 ± 4,7343
	<i>Medián</i>	32
	<i>Minimum</i>	21
	<i>Maximum</i>	44
	<i>Interval spolehlivosti</i>	32,46 ± 1,009
Hmotnost před těhotenstvím (kg)	<i>Střední hodnota</i>	83,092 ± 17,7398
	<i>Medián</i>	82
	<i>Minimum</i>	49
	<i>Maximum</i>	131
	<i>Interval spolehlivosti</i>	83,092 ± 3,7809
Hmotnost před porodem (kg)	<i>Střední hodnota</i>	85,6621 ± 17,7081
	<i>Medián</i>	87
	<i>Minimum</i>	51
	<i>Maximum</i>	139
	<i>Interval spolehlivosti</i>	85,6621 ± 3,7741
Hmotnostní přírůstek (kg)	<i>Střední hodnota</i>	2,5011 ± 2,5415
	<i>Medián</i>	2
	<i>Minimum</i>	-3
	<i>Maximum</i>	14
	<i>Interval spolehlivosti</i>	2,5011 ± 0,5417
HbA_{1c} (mmol/mol)	<i>Střední hodnota</i>	34,1483 ± 3,3896
	<i>Medián</i>	34
	<i>Minimum</i>	28
	<i>Maximum</i>	44
	<i>Interval spolehlivosti</i>	34,1483 ± 0,7224
T4V (μmol/l)	<i>Střední hodnota</i>	12,4047 ± 2,6764
	<i>Medián</i>	12,25
	<i>Minimum</i>	7,4
	<i>Maximum</i>	28,7
	<i>Interval spolehlivosti</i>	12,4047 ± 0,5738
TSH (mIU/ml)	<i>Střední hodnota</i>	1,6692 ± 0,7961
	<i>Medián</i>	1,52
	<i>Minimum</i>	0,005
	<i>Maximum</i>	4,42
	<i>Interval spolehlivosti</i>	1,6692 ± 0,1717
Gestační stáří (dny)	<i>Střední hodnota</i>	274,4943 ± 10,0439
	<i>Medián</i>	276
	<i>Minimum</i>	238
	<i>Maximum</i>	290
	<i>Interval spolehlivosti</i>	274,4943 ± 2,1407

HbA_{1c}-glykovaný hemoglobin; T4V-volný thyroxin; TSH-thyrotropin; Gestační stáří-doba porodu; Hmotnostní přírůstek-o kolik se změní hmotnost během těhotenství. Střední hodnota je uvedena jako průměr ± směrodatná odchylka.

Příloha 8 Posouzení funkční závislosti mezi proměnnými

Zdroj variability	Hodnota <i>P</i>	F	F krit	SS
Mezi výběry	$9,2971 \cdot 10^{-207}$	1151,709	2,625	1378,313
Všechny výběry				173,928
Celkem				1552,241

Příloha 9 Ověření statisticky signifikantního vztahu přes t-test

Glykémie	Způsob porodu	Komplikace během porodu	Stav po porodu
Hodnota <i>P</i>	$3,2535 \cdot 10^{-150}$	$1,73298 \cdot 10^{-72}$	$9,549 \cdot 10^{-163}$

Příloha 10 Dvouvýběrový t-test s rovností rozptylu

	Komplikace během porodu	Stav po porodu
<i>Stř. hodnota</i>	2,145454545	0,954545455
<i>Rozptyl</i>	1,097914929	0,043786489
<i>Pozorování</i>	110	110
<i>Společný rozptyl</i>	0,570850709	
<i>Hyp. rozdíl stř. hodnot</i>	0	
<i>Rozdíl</i>	218	
<i>t Stat</i>	11,68957395	
<i>P(T<=t) (1)</i>	3,97434E-25	
<i>t krit (1)</i>	1,651873373	
<i>P(T<=t) (2)</i>	7,94868E-25	
<i>t krit (2)</i>	1,970905601	

Příloha 11 Multi-lineární regrese: faktory spojené s hmotnostním přírůstkem dítěte

Proměnná	Koeficient regrese	Chyba střední hodnoty	P hodnota	Interval spolehlivosti (95,0 %)
Přírůstek BMI během těhotenství	-0,032	0,022	0,150	-0,076-0,012
Hmotnostní přírůstek během těhotenství	-9,948	12,281	0,420	-34,305-14,408
BMI před těhotenstvím	16,440	6,509	0,007	5,132-30,949
Věk	6,897	8,216	0,403	-9,398-23,192
Léčba inzulinem	315,002	128,495	0,027	33,175-542,854
Gestační stáří	25,863	4,124	0,000	17,469 - 33,827

Příloha 12 Popis využitého regresního modelu

Ukazatel kvality	Hodnota
Index determinace R ²	0,6153
F-statistika	10,460
Významnost F	4,88767 · 10 ⁻⁹
Chyba střední hodnoty	398,35

Příloha 13 Parametry multi-lineární regrese ve vztahu k hmotnostnímu přírůstku u žen s GDM během těhotenství

Proměnná	Koeficient regrese	Chyba střední hodnoty	P hodnota	Interval spolehlivosti (95 %)
BMI před těhotenstvím	-0,033	0,052	0,528	-0,150-0,085
Věk	-0,1646	0,063	0,009	-0,288-(-0,041)
Léčba inzulinem	0,701	1,021	0,494	(-1,621) -3,024

Příloha 14 Kvalita modelu lineární regrese

Ukazatel kvality	Hodnota
Index determinace R ²	0,2577
F-statistika	6,989
Významnost F	0,0094
Chyba střední hodnoty	3,183

Příloha 15 P hodnoty na základě testu normality

Data	Ženy I. fáze screeningu	Ženy II. fáze screeningu
	P hodnota	P hodnota
HbA _{1c} (mmol/mol)	0,936	0,226
T4V (μmol/l)	0,288	<0,0001
TSH (mIU/ml)	0,219	<0,0001
Porodní hmotnost dítěte (g)	0,138	0,036
Stav při porodu	<0,0001	<0,0001
BMI před těhotenstvím (kg/m ²)	0,365	0,425
Hmotnostní přírůstek během gravidity (kg)	0,897	<0,0001
Hmotnost před porodem (kg)	0,297	0,434
Apgar skóre	<0,0001	<0,0001
Léčba inzulinem	0,050	<0,0001

Příloha 16 Výsledky parametrického t-testu

Data	Skupina 1 P hodnota	Skupina 2 P hodnota
HbA1C (mmol/mol)	0,362	0,220
T4V (μmol/l)	0,01	/
TSH (mIU/ml)	0,54	/
Porodní hmotnost dítěte (g)	0,236	/
BMI před těhotenstvím (kg/m²)	0,101	0,232
Hmotnostní přírůstek během gravidity (kg)	0,116	/
Hmotnost před porodem (kg)	0,146	0,265
Léčba inzulinem	0,017	/