

Univerzita Karlova v Praze

2. lékařská fakulta

Fyziologie a patofyziologie člověka



MUDr. Eva Žákovičová

Srovnání metabolických parametrů, hormonálních změn a kardiovaskulárního rizika pacientek s gestačním diabetes mellitus a zdravých kontrol za použití metody mapování EKG a dalších neinvazivních kardiologických metodik

Comparison of metabolic parameters, hormonal level changes and cardiovascular risk in patients with gestational diabetes with healthy pregnant controls using ECG mapping method and other noninvasive cardiologic methodics

Disertační práce

Školitel: doc. MUDr. Jiří Charvát, CSc.

Praha 2014

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem řádně uvedla a citovala všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze, 5.11.2014

MUDr. Eva Žákovičová

podpis

Identifikační záznam:

ŽÁKOVIČOVÁ, Eva. *Srovnání metabolických parametrů, hormonálních změn a kardiovaskulárního rizika pacientek s gestačním diabetes mellitus a zdravých kontrol za použití metody mapování EKG a dalších neinvazivních kardiologických metodik*

[Comparison of metabolic parameters, hormonal level changes and cardiovascular risk in patients with gestational diabetes with healthy pregnant controls using ECG mapping method and other noninvasive cardiologic methodics]. Praha, 2014. 87 s.

Disertační práce (Ph.D.). Univerzita Karlova v Praze, 2. lékařská fakulta, Interní klinika FN Motol. Vedoucí závěrečné práce Charvát, Jiří.

Poděkování

Ráda bych touto cestou poděkovala všem, kteří mi pomohli při realizaci mé disertační práce:

- mému školiteli doc. MUDr. Jiřímu Charvátovi, CSc., bez něhož by tato práce nevznikla, za vedení během doktorandského studia, za pomoc a pokyny v oblasti realizaci práce, za několikaletou trpělivost, přátelskou atmosféru a cenné rady během mého studia
- přednostovi Interní kliniky 2.LFUK a FN v Motole, Praha prof. MUDr. Milanovi Kvapilovi, Csc. a přednostovi Fyziologického ústavu 1. Lékařské fakulty UK v Praze prof. MUDr. Otomarovi Kittnarovi, Csc. za poskytnutí podmínek k realizaci práce.
- Ing. Alene Dohnalovej za pomoc při statistickém zpracování výsledků
- dále bych ráda poděkovala MUDr. Dagmar Bartáškové, MUDr. Přemyslovi Švábovi, MUDr. Evě Medové za pomoc při sbírání jednotlivých dat

Tato práce byla realizována na Interní klinice 2.LFUK a FN v Motole ve spolupráci s Fyziologickým ústavem 1. Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze. V práci jsem jako zdroj informací používala odborné publikace v domácích i zahraničních recenzovaných časopisech, odbornou literaturu a studie zabývající se danou tematikou.

ABSTRAKT

Anamnéza GDM nejenže zvyšuje riziko rozvoje DM 2. typu ale i riziko kardiovaskulárních onemocnění nezávisle od rozvoje DM 2. typu. Při hyperglykémii dochází k významným elektrofyziologickým, funkčním a strukturálním změnám kardiovaskulárního systému, které navzájem souvisejí. Není však známo, zda podobné vztahy existují i v rozmezí ještě fyziologických hodnot glykémie. Jedním z našich cílů bylo zhodnocení změn metabolických, hormonálních a detekce změn kardiovaskulárního aparátu a jejich vzájemných vztahů za optimální metabolické kompenzace. Nálezy echokardiografie u pacientek s GDM v našem souboru v souladu s popisovanými nálezy potvrdily počínající strukturální změny levé komory (signifikantně hrubší IVS, PWD a RWT) oproti kontrolní skupině. Původním zjištěním je to, že při srovnání parametrů diastolické funkce levé komory nebyly zaznamenány statisticky významné změny, co připisujeme dobré kompenzaci diabetu. Dále jsme zjistili, že při optimální kompenzaci s regulovaným přírůstkem hmotnosti nedochází k nárůstu nondipper pacientek a procentuální noční pokles krevního tlaku závisí na glykémii nalačno. Depolarizační a repolarizační izointegrálně, izoareové a izopotenciální mapy u pacientek s GDM byly srovnatelné s nálezy u kontrolní skupiny a neprokázaly statisticky významné změny mezi oběma soubory. To je v souladu s výsledkem vyšetření spektrální variability srdeční frekvence. Navzdory optimální a těsné kompenzaci pacientek s GDM však byly zaznamenány změny parametry elektrokardiografického vyšetření a tyto změny dobře korelovaly s nálezem v echokardiogramu (ztluštění levé srdeční komory) a také byla zjištěna korelace s parametrem metabolické kompenzace DM (HbA1c).

Klíčová slova: gestační diabetes mellitus, variabilita tepové frekvence, EKG mapování, ambulantní monitorování krevního tlaku, echokardiografie

SUMMARY

History of GDM not only increases the risk of developing type 2 diabetes mellitus, but also the risk of cardiovascular disease that is independent of type 2 DM. Hyperglycemia leads to significant electrophysiological, functional and structural changes in the cardiovascular system and they are interrelated. One of our main goals was to evaluate metabolic and hormonal changes and detect changes in the cardiovascular system and assess their mutual relations in condition of optimal metabolic control using a predetermined treatment algorithm. Echocardiography findings in our group of patients with GDM confirm the presence of incipient structural changes in left ventricular (significantly thicker IVS, PWD and RWT) compared to the control group. The original finding is that, under optimal compensation of diabetes any of monitored parameters of left ventricular diastolic function have not been changed. Furthermore, we found that complex metabolic care with optimal values of blood sugar together with weight gain monitoring in women with GDM leads to improvement of the 24-hour blood pressure profile without increased prevalence of non-dipper women and that nocturnal decline in BP depends on fasting plasma glucose. ECG body surface mapping did not show statistically significant changes in depolarization and repolarization using isopotential, isointegral or isoarea maps between the group of women with GDM and healthy pregnant controls, which is consistent with the results of spectral analysis of heart rate variability (HRV) examination. Despite of the optimal metabolic care in GDM women in our group, some electrocardiography parameters changes have been found and these changes correlated well with echocardiographic findings (left ventricular thickening) as well as with parameters of metabolic control of DM (HbA1C).

Key words: gestational diabetes mellitus, heart rate variability, ECG body surface mapping, ambulatory blood pressure monitoring, echocardiography

OBSAH

SEZNAM TABULEK

SEZNAM GRAFŮ

SEZNAM POUŽITÝCH SKRATEK

1	ÚVOD	1
1.1.	Definice gestačního diabetes mellitus	1
1.2	Historie GDM	1
1.3	Patofyziologie GDM	2
1.4	Epidemiologie a rizikové faktory pro rozvoj GDM	3
1.5	Diagnostika GDM	5
1.6	Komplikace GDM	6
1.7	Gestační diabetes mellitus a metabolické změny (metabolická dysfunkce)	7
1.8	Gestační diabetes mellitus a markery zánětu	9
1.9	Gestační diabetes mellitus a hormonální změny	10
1.10	Léčba GDM	12
1.11	Gestační diabetes mellitus a kardiovaskulární změny	13
1.11.1	Gestační diabetes mellitus a hypertenze	14
1.11.2	Spektrální analýza variability tepové frekvence a pacientky s GDM	16
1.11.3	Elektrokardiografické změny- EKG mapování u pacientek s GDM	18
1.11.4	Echokardiografické změny u pacientek s GDM	19
2	CÍLE PRÁCE	21
3	PRACOVNÍ HYPOTÉZA	22
4	SOUBOR PACIENTŮ	23
5	METODIKA	24
5.1	Antropometrické vyšetření	24
5.2	Základní laboratorní parametry	24
5.3	Endokrinní parametry	27
5.4	Spektrální analýza variability tepové frekvence	30
5.5	Elektrokardiografické změny- EKG mapování	31
5.6	Echokardiografické vyšetření	32
5.7	24 hodinové monitorování krevního tlaku	34
6	ZPRACOVÁNÍ DAT A STATISTICKÁ ANALÝZA	36

7	VÝSLEDKY	37
7.1	Základní charakteristika souboru	37
7.2	Základní laboratorní parametry	38
7.2.1	Diskuse	41
7.2.2	Závěr	43
7.3	24 hodinové monitorování krevního tlaku	43
7.3.1	Výsledky	43
7.3.2	Diskuse	53
7.3.3	Závěr	54
7.4	Spektrální analýza variability tepové frekvence	54
7.4.1	Výsledky	54
7.4.2	Diskuse	57
7.4.3	Závěr	58
7.5	Elektrofyzilogické vyšetření srdce- mapování EKG	59
7.5.1	Výsledky	59
7.5.2	Diskuse	64
7.5.3	Závěr	65
7.6	Echokardiografie	66
7.6.1	Výsledky	66
7.6.2	Diskuse	68
7.6.3	Závěr	69
8	SHRNUTÍ	71
9	SEZNAM LITERATURY:	73
10	DODATEK DIZERTAČNÍ PRÁCE – SEZNAM PUBLIKACÍ	86
10.1	Publikace in extenso, které jsou podkladem dizertace	86
10.1.1	S IF	86
10.1.2	Bez IF	86
10.1.3	Posterové publikace	86
10.2	Publikace in extenso bez vztahu k témě dizertační práce	86
10.2.1	S IF	86
10.2.2	Bez IF	87

SEZNAM TABULEK

Tabulka 1. Základní charakteristiky skupin vyšetřovaných osob

Tabulka 2. Základní charakteristiky podskupin osob s GDM léčených inzulinem a dietní modifikací

Tabulka 3. Základní laboratorní parametre skupin vyšetřovaných osob

Tabulka 4. Základní laboratorní parametre podskupin osob s GDM léčených inzulinem a dietní modifikací

Tabulka 5. Základní endokrinologické parametry skupin vyšetřovaných osob

Tabulka 6. Základní endokrinologické parametry podskupin osob s GDM léčených inzulinem a dietní modifikací

Tabulka 7. Výsledky ABMP pacientek s GDM a kontrolní skupiny

Tabulka 8. Výsledky ABMP podskupin pacientek s GDM léčených inzulinem a dietní modifikací

Tabulka 9. Výsledky variability tepové frekvence u pacientek s GDM a kontrolní skupiny v třech vyšetřovaných polohách

Tabulka 10. Základní echokardiografické parametry u podskupin pacientek s GDM a kontrolní skupinou

Tabulka 11. Srovnání hmotnosti levé komory (LVM a LVMI) u pacientek s GDM a kontrolní skupinou

Tabulka 12. Základní echokardiografické parametry u podskupin pacientek s GDM léčených inzulinem a dietní modifikací

Tabulka 13. Srovnání hmotnosti levé komory (LVM a LVMI) u podskupin pacientek s GDM léčených inzulinem a dietní modifikací

SEZNAM GRAFŮ

Graf 1. Lineární regrese - závislost lačné glykémie a poklesu TK (noční dipping TKm v %)

v souboru pacientek s GDM

Graf 2. Lineární regrese - závislost lačné glykémie a poklesu TK (noční dipping TKm v %)

v souboru celé kohorty pacientek

Graf 3. Lineární regrese - závislost lačné glykémie a poklesu TK (noční dipping TKm v %)

v kontrolním souboru

Graf 4. Lineární regrese - závislost lačné glykémie a poklesu STK (noční dipping STK v %)

v souboru pacientek s GDM

Graf 5. Lineární regrese - závislost lačné glykémie a poklesu STK (noční dipping STK v %)

v kontrolním souboru

Graf 6. Lineární regrese - závislost lačné glykémie a poklesu DTK (noční dipping DTK v %)

v souboru pacientek s GDM

Graf 7. Lineární regrese - závislost lačné glykémie a poklesu DTK (noční dipping DTK v %)

v kontrolním souboru

Graf 8. Lineární regrese - závislost lačné glykémie a průměrného nočního TKm (noční

průměrný arteriální TK v mmHg) v souboru pacientek s GDM

Graf 9. Lineární regrese - závislost lačné glykémie a průměrného nočního TKm (noční

průměrný arteriální TK v mmHg) v kontrolním souboru

Graf 10. Lineární regrese - závislost lačné glykémie a průměrného nočního STK (mmHg)

v souboru pacientek s GDM

Graf 11. Lineární regrese - závislost lačné glykémie a průměrného nočního STK (mmHg)

v kontrolním souboru

Graf 12. Lineární regrese - závislost lačné glykémie a průměrného nočního DTK v souboru pacientek s GDM

Graf 13. Lineární regrese – závislost lačné glykémie a průměrného nočního DTK v kontrolním souboru

Graf 14. Výsledky součtů spektrálních výkonů ve vysokofrekvenční a nízkofrekvenční části spektra u pacientek s GDM a skupiny

Graf 15. Maximální hodnoty QT intervalu pacientek s GDM a kontrolní skupiny

Graf 16. Trvání QRS komplexu pacientek s GDM a kontrolní skupiny

Graf 17. Disperze QT intervalu pacientek s GDM a kontrolní skupiny

Graf 18. Aktivační čas komorového myokardu pacientek s GDM a kontrolní skupiny

Graf 19. Závislost ICHVAT max a IVDS v souboru GDM

Graf 20. Závislost ICHVAT max a PWD v souboru GDM

Graf 21. Závislost QRS a IVSd v souboru GDM

Graf 22. Závislost QRS a PWD v souboru GDM

Graf 23. Závislost QT a HbA1C v sloučeném souboru kontrol+ GDM

SEZNAM POUŽITÝCH SKRATEK

A	vrcholová rychlost plnění levé komory při síňovém stahu
A'	pozdní diastolická rychlost mitrálního anulu
ABMP	ambulantní 24 hodinové měření krevního tlaku
ADP	adenozín difosfát
ALP	alkalická fosfatáza
ALT	alaninaminotransferáza
ASE	Americká echokardiografická společnost(American Society of Echocardiography)
AST	aspartátaminotransferáza
ATP	adenozintrifosfát
aTPO	protilátky proti tyreoidální peroxidáze
BMI	body mass index
CAS	celková aktivita sympatiku
CMP	cévní mozgová příhoda
CRP	C reaktivní protein
DM	diabetes mellitus
DT	decelerační čas vlny E
E	vrcholová rychlost plnění levé komory ve včasné diastole
E'	včasná diastolická rychlost mitrálního anulu
ECLIA	elektrochemiluminescenční imunoesej
EDTA	kyselina ethylenidiaminotetraoctová
EFLK	ejekční frakce levé komory
EKG	elektrokardiografie
FMD	postischemická dilatace arteria brachialis
ft4	volný tyroxin
GDM	gestačný diabetes mellitus
GH	gestačná hypertenzia
GMT	gamaglutamyldehydrogenáza
HAPO	Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome
HbA1C	glykozylovaný hemoglobin
HDL	vysokodenzitní lipoprotein
hCG	lidský choriogonadotropín

HF	spektrální výkon ve vysokofrekvenční části spektra
HF1	spektrální výkon ve vysokofrekvenční části spektra v poloze vleže
HF2	spektrální výkon ve vysokofrekvenční části spektra po vertikalizaci
HOMA IR	Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance
hPL	lidský placentární laktogén
HPLC	vysokoúčinná kapalinová chromatografie
HRV	variabilita tepové frekvence
IADPSG	International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group
IGF-1	insulinu podobný růstový faktor 1
ICHVAT	aktivační čas komorového myokardu
IIT	intenzifikovaný inzulínový režim
IL-6	interleukín 6
IR	inzulínová rezistence
IVSd	tloušťka interventrikulárního septa
KVO	kardiovaskulárne onemocnení
LDL	nízkodenzitný lipoprotein
LF	spektrální výkon v nízkofrekvenční části spektra
LF/HF	poměr nízkofrekvenční/vysokofrekvenční složky
LF1/HF1	poměr nízkofrekvenční/vysokofrekvenční složky vleže
LF2/HF2	poměr nízkofrekvenční/vysokofrekvenční složky po vertikalizaci
LF1	spektrální výkon v nízkofrekvenční části spektra vleže
LF2	spektrální výkon v nízkofrekvenční části spektra po vertikalizaci
LKd	velikost levé komory v diastole
LK EDV	end diastolický objem levé komory
LK ESV	end systolický objem levé komory
LVEDD	end diastolický rozmer levé komory
LVESD	end systolický rozmer levé komory
LKs	velikost levé komory v systole
LVM	hmotnost levé srdeční komory
LVMi	index hmotnosti levé komory
MCP-1	monocyto-chemotaktický protein 1
NAD	nikotinamid adenin dinukleotid
NADH	redukovaný nikotinamid adenin dinukleotid

NDDG	Národní diabetická diagnostická skupina
oGTT	orální glukózovo toleranční test
PAI-1	plazmatický aktivátor inhibátoru-1
PCOS	syndróm polycystických vaječnickov (polycystic ovary syndrome)
PE	preeklampsie
PK	velikost pravej komory
QTd	disperze QT
QUICKI	quantitative insulin sensitivity check index
RWT	relativní tloušťka stěny levé komory
SGA	malý na gestační věk (small for gestational age)
SHBG	globulin vázající pohlavní hormony (sex hormone binding globulin)
TAG	triacylglyceroly
TDE	tkanivová dopplerovská echokardiografie
TF	tepová frekvence
TGB	tyreoglobulin
TK	krevní tlak
TKd	diastolický krevní tlak
TKm	středný krevní tlak
TKs	systolický krevní tlak
TNF- α	tumor nekrotizující faktor alfa
TSH	tyreotropní hormon
VLF	velmi nízká frekvence
ZSLK	zadní stěna levé komory

1 ÚVOD

1.1. Definice gestačního diabetes mellitus

Gestační diabetes mellitus (GDM) je definován jako porucha tolerance glukózy u těhotné ženy, poprvé zjištěna nebo začínající v průběhu gravidity (Coustan 1996; Stephenson 1993). Definitivně je diagnóza potvrzena fyziologickými hodnotami kontrolního oGTT po porodu; v případě přetrvávání patologických hodnot glykémie je GDM překlasifikovaný na diabetes mellitus (1., 2. typu, MODY) manifestovaný v graviditě. GDM je dnes spolu s preeklampsií považován za nejčastější komplikaci gravidity. Je spojen s vyšším výskytem porodních a poporodních komplikací u matky a dítěte. U matky je to například riziko nutnosti indikace ukončení gravidity císařským řezem, maternální preeklampsie nebo zvýšené riziko rozvoje diabetes mellitus 2. typu a metabolického syndromu po porodu (Metzger *et al.* 2008). Přesto, že se hyperglykémie typicky upraví v časném postpartálním období, ženy s GDM mají vysoké riziko rozvoje diabetes mellitus 2. typu, a to ve 20-50% do 5 let po porodu (Kim *et al.* 2002; Feig *et al.* 2008; Bellamy *et al.* 2009). Kromě DM 2. typu ženy s anamnézou GDM mají vyšší riziko rozvoje tradičních rizikových faktorů, včetně hypertenze, dyslipidémie, obezity a metabolického syndromu. Anamnéza GDM nejenže zvyšuje riziko rozvoje DM 2. typu, ale zvyšuje také riziko kardiovaskulárních onemocnění nezávisle na rozvoji diabetu. Situaci zhoršuje celosvětově stoupající obezita a fyzická inaktivita.

1.2 Historie GDM

Gestační diabetes mellitus byl poprvé zaznamenán německým lékařem Heinrichem Gottlieb Bennewitzem v roce 1823, kdy popsal polydipsii, polyurii a glykosurii u těhotné ženy ve třech za sebou následujících graviditách, kdy jeden z novorozenců měl porodní hmotnost 5,5 kg. Předpokládal, že diabetes byl důsledkem těhotenství, protože glykosurie po porodu ustoupila (Bennewitz 1824). Studie z roku 1940 a 1950 ukázaly, že i mírná maternální hyperglykémie byla asociovaná se zvýšeným rizikem perinatální mortality a maternální a fetální morbidity (Hurwitz & Jensen 1946; Jackson 1952). Belgický vědec J. P. Hoet

zveřejnil studii s názvem "Metabolismus sacharidů během těhotenství" ve francouzštině a jako první použil termín "metagestační diabetes" (Hoet & Lukens 1954). Současně používaný termín "gestační diabetes" zavedl John B O'Sullivan v roce 1961. V roce 1964 John B. O'Sullivan vykonal 100 g 3-hodinový orální glukózo-toleranční test (oGTT) u 752 těhotných žen v druhém nebo třetím trimestru. Kritéria O'Sullivanového testu se stala standardem pro detekci diabetu v těhotenství pro následujících 40 let (O'Sullivan & Mahan 1964).

GDM často reprezentuje diabetes ve vývoji a poskytuje tak výbornou příležitost studia patogenezi onemocnění. Většina žen, u kterých se vyvine GDM, vykazuje známky dysfunkce beta buněk, které se vztahují k chronické inzulinové rezistenci. Proto je v současnosti GDM v centru pozornosti studií, které se zaměřují na jeho patofyziologický podklad jako i příčiny a důsledky kardiovaskulárního rizika.

1.3 Patofyziologie GDM

Patofyziologickým podkladem vzniku GDM je stav inzulinové rezistence, který začíná ve druhém a progreduje ve třetím trimestru. Hyperinzulinemickým euglykemickým clampem v normální graviditě Catalano dokázal, že na konci gravidity je inzulinová senzitivita na úrovni 50% výchozí hodnoty (Catalano *et al.* 1999). Těhotenství vede ke zvýšení inzulinové sekrece jako i periferní rezistence na inzulín. Normální těhotenství je charakterizované zrychleným metabolismem, který se projevuje včasnějším přechodem od metabolismu sacharidů k tukům ve stavu nalačno, a snadnějším metabolismem glukózy v nasyceném stavu. Oba procesy jsou výraznější v pokročilé fázi gravidity. Vychytávání glukózy plodem je přibližně 6 mg/kg/min. Maternální hepatální produkce glukózy se musí zvýšit o 14 %, aby se zabezpečil trvalý přístup energie pro plod (Metzger *et al.* 1985). Hladina inzulinémie nalačno je podobná v těhotenství i v negravidním stavu, ale na udržení normoglykémie je potřebné 3-4 násobné zvýšení sekrece inzulinu (Burt & Davidson 1974).

Klíčovými faktory rozvoje inzulinorezistence je zmnožení tukové tkáně matky a působení placentárních hormonů, které snižují citlivost tkání na inzulín. Z hormonů se uplatňuje především somatomotropin (HCS, human chorionic somatomotropin), který inhibuje periferní utilizaci glukózy a stimuluje sekreci inzulinu u matky. Humánní placentární laktogen a prolaktin zvyšují příjem stravy u gravidní ženy indukcí centrální leptinové

rezistence (Newbern & Freemark 2011). V časných stádiích gravidity stoupá hladina estrogenu i progesteronu, avšak jejich vliv na inzulínovou aktivitu je protichůdný. Progesteron přispívá k rozvoji inzulínové rezistence tak, že snižuje schopnost inzulínu tlumit endogenní produkci glukózy, zatímco estrogen působí protektivně (Ryan & Enns 1988). Z dalších „diabetogenních“ hormonů se uplatňuje kortizol, který zvyšuje hepatální produkci glukózy a vede k indukci inzulínové rezistence postreceptorovým mechanismem. Syntéza hormonů placentou roste v průběhu gravidity tak, jak se placenta zvětšuje a následně dochází ke zvyšování inzulínové rezistence.

Inzulínová rezistence v graviditě má také souvislost se stoupající hladinou tumor necrosis factor α (Coughlan *et al.* 2001), rezistinu a leptinu (Winkler *et al.* 2002). Hladina dalšího adipocytokinů adiponektinu, u kterého byly prokázány inzulínosenzitivní, protizánětlivé a antiaterogenní účinky (Ouchi *et al.* 1999) je u pacientek s GDM snižena (Tsai *et al.* 2005; Worda *et al.* 2004; Kinalski *et al.* 2005). Subklinický zánět může tedy v součinnosti s výše jmenovanými hormony přispívat k rozvoji inzulínové rezistence u žen s GDM.

Na sníženou inzulínovou senzitivitu reagují beta buňky pankreatu hypertrofií a hyperplazií a zvýšenou sekrecí inzulínu. K rozvoji GDM dochází u žen, které při dysfunkci beta buněk nejsou schopné dostatečně zvýšit sekreci inzulínu. U žen s GDM byl prokázán pokles první i druhé fáze sekrece inzulínu (Xiang *et al.* 1999). Důsledkem popsanych změn je tedy postprandiální hyperglykémie z inzulínové rezistence a zvýšená koncentrace glukózy nalačno při současně vystupňované glukoneogenezi v játrech (Catalano *et al.* 1993).

1.4 Epidemiologie a rizikové faktory pro rozvoj GDM

Prevalence GDM je odlišná u jednotlivých etnických skupin. V Evropě se odhaduje procento těhotných žen s GDM na 3 – 5 %, incidence GDM má vzestupnou tendenci; podle Národní diabetické diagnostické skupiny (NDDG) došlo mezi lednem 1995 a prosincem 1998 k nárůstu incidence v ČR o 4,3 %. Na zvýšený záchyt žen s GDM má kromě jiného i vliv zkvalitnění diagnostických testů a jejich postupné sjednocování. Podle poslední rozsáhlé mezinárodní studie HAPO, výsledkem které bylo přehodnocení diagnostických kritérií GDM

na základě zjištěných rizik pro matku a pro plod, byl výskyt GDM identifikovaný u 17,8% těhotných.

Rizikové faktory pro rozvoj GDM (Simmons 2010):

Demografické a mateřské fyzické faktory

- Věk matky (především ženy nad 35 let)
- Pozitivní rodinná anamnéza pro přítomnost DM 2. typu
- Nízká porodní hmotnost matky
- Parita
- Etnicita

Mateřské klinické faktory

- Nadváha a obezita
- Polycystický ovariální syndrom
- Přírůstek hmotnosti v graviditě
- Fyzická inaktivita
- Pregestační hypertenze
- Mnohočetná gravidita
- Kouření

Gynekologická anamnéza

- Gestační diabetes v předcházející graviditě (60-90% riziko)
- Anamnéza porodu plodu s hmotností >4000 g
- Anamnéza opakovaných spontánních potratů porodu mrtvého plodu, hypertenze či preeklampsie v předcházející graviditě

Každý nárůst v pase o 1 cm zvyšuje riziko GDM o 4%, každý nárůst o 1 mmHg STK i DTK toto riziko zvyšuje o 3% (Campbell *et al.* 2012). Ženy, u kterých se vyvine GDM, mají pravděpodobně chronickou inzulinovou rezistenci a chronickou dysfunkci beta buněk, která předchází graviditu. Ženy s negativní rodinnou anamnézou pro DM a nízkou hladinou HDL cholesterolu bývají také asociované s manifestací GDM. Podobně ženy s PCOS a nízkou hladinou SHBG mají zvýšené riziko rozvoje GDM.

1.5 Diagnostika GDM

V České republice se diagnóza gestačního diabetes mellitus u vysoce rizikových žen (přítomnost alespoň dvou z rizikových faktorů) provádí co nejdříve v prvním trimestru gravidity, u ostatních mezi 24. - 28. týdnem gravidity vyšetřením glykémie nalačno a následně standardním orálním glukózovým tolerančním testem (oGTT) po zátěži 75 g glukózy, pokud samotná glykémie nalačno ve venózní plazmě není vyšší než 7,0 mmol/l. Pokud je glykémie nalačno vyšší než 7,0 mmol/l, je třeba její vyšetření zopakovat následující den k potvrzení diagnózy diabetu. V ostatních případech se vykonává oGTT. V případě nálezů normálního oGTT u rizikových žen na začátku gravidity je třeba test opakovat mezi 24. - 28. gestačním týdnem. Patologické hodnoty standardního oGTT po zátěži 75 g glukózy nalačno v graviditě: nad 5,5 mmol/l; 2 hodiny po zátěži: nad 7,7 mmol/l. Fakultativně je možno použít též glykémii 8,8 mmol/l v 60. minutě testu jako hraniční. Diagnóza gestačního diabetes mellitus je stanovena, pokud je alespoň jedna hodnota v testu patologická. Diagnostika GDM podle standardů ČDS v čase screeningu a zpracování (CDS 2005).

Odběr při oGTT	Glykémie ve venózní plazmě
Nalačno	>5,5 mmol/l
V 60' minutě	>8,8 mmol/l
V 120' minutě	>7,7 mmol/l

Tato kritéria byla jedinými oficiálními a akceptovanými kritérii pro screening a diagnostiku GDM v čase screeningu a zpracování dat dizertační práce. Recentně byla kritéria screeningu GDM podle Doporučených postupů ČDS upravena. Vzhledem k výsledkům studie HAPO s cílem mezinárodního sjednocení diagnostiky GDM jsou doporučené nové diagnostické kritéria pro GDM (IADPS group) (CDS 2014).

U všech žen je doporučeno co nejdříve na začátku gravidity vyšetřit glykémii nalačno ve venózní plazmě standardní laboratorní metodou. Při naměření glykémie nalačno $\geq 7,0$ mmol/l (nebo HbA1c ≥ 48 mmol/mol) se jedná o zjevný diabetes mellitus (overt diabetes) v těhotenství. GDM je diagnostikován při opakovaném zjištění glykémie nalačno v rozmezí 5,1 – 6,9 mmol/l. Diagnózu DM či GDM je možné stanovit na základě vyšetření jen glykémie nalačno v případě 2 pozitivních nálezů (ne ve stejný den). V případě 1 pozitivního a 1 negativního nálezů je indikován 3stupňový orální glukózový toleranční test (oGTT) po

zátěži 75g glukózy. U všech těhotných žen, u kterých byl screening na začátku gravidity negativní, provádíme 3stupňový oGTT v 24. - 28. týdnu gravidity.

Normální hodnoty glykémie ve venózní plazmě v průběhu oGTT po 75 g glukózy v těhotenství

nalačno < 5,1mmol/l

za 1 hodinu po zátěži < 10,0 mmol/l

za 2 hodiny po zátěži < 8,5mmol/l

Diagnóza GDM je stanovena, pokud je alespoň jedna hodnota v testu patologická.

1.6 Komplikace GDM

Protože inzulin matky, na rozdíl od glukózy, neprochází placentou do krevního oběhu plodu, je plod matek s GDM vystavený hyperglykémii a fetální produkce inzulinu se zvyšuje již od 11. - 12. gestačního týdne gravidity. Makrosomie je tedy vyvolaná relativní hyperinzulinémií plodu. Výsledky studie HAPO podporují názor, že hyperglykémie matky je asociovaná s antropometrickými charakteristikami plodu, přičemž hyperinzulinémie plodu byla doložena zvýšenou koncentrací C-peptidu v pupečnickové krvi (Group 2009). Mezi další příčiny ohrožení plodu patří též hypoglykémie v poporodním období, hyperbilirubinémie, polycytémie, hyperviskozita, respirační distress syndrom, hypertrofická kardiomyopatie a hypokalcémie. Kromě porodních poranění jako dystokie ramínek (Jensen *et al.* 2001) GDM zvyšuje riziko potratu a porodu mrtvého plodu, vrozených vývojových vad a dřívějšího rozvoje DM 2. typu (Rudge *et al.* 2000). U dětí matek s anamnézou GDM se navíc častěji objevuje obezita a zvýšený podíl tělesného tuku, zvýšené riziko rozvoje diabetes mellitus 2. typu a metabolického syndromu v dětství. Je možné, že hyperglykémie v čase fetálního vývoje akceleruje růst tukové tkáně plodu a pankreatickou hypertrofii, může mít důsledky, které přetrvávají až do dospělosti, jako je rozvoj diabetes mellitus 2. typu a obezita. (Moore 2010). Situaci zhoršuje celosvětově stoupající prevalence GDM, diabetes mellitus 2. typu a metabolického syndromu. Období velkého hmotnostního přírůstku plodu se objevuje mezi 26. - 38. gestačním týdnem, s vrcholem kolem 33. týdne. Proto iniciace managementu intervence GDM po 32. gestačním týdnu je mnohem méně efektivní v redukci fetální obezity než ta, která je zahájena před 26. gestačním týdnem (Williams *et al.* 1982).

Zvýšená incidence komplikací se týká i matky. Bezprostředním rizikem pro ženu s GDM je rozvoj hypertenze, preeklampsie, polyhydramnion, zvýšené riziko indikace ukončení gravidity císařským řezem a zvýšený výskyt močových infekcí. U žen s GDM se častěji vyvine DM 2. typu a metabolický syndrom. Obezita a fyzická inaktivita jsou dobře známé faktory pro rozvoj diabetes mellitus 2. typu (Sherwin *et al.* 2003; Franz *et al.* 2002; Klein *et al.* 2004). Odhaduje se, že na každý vzestup tělesné hmotnosti o 1 kg stoupá prevalence DM o 9% (Mokdad *et al.* 2000). Chybějící fyzická aktivita je asociovaná jednak se zvýšenou inzulínovou rezistencí, stejně tak i s horší glykemickou kompenzací nezávisle na hmotnosti pacienta (Sigal *et al.* 2004). Nezanedbatelné je i postpartálně vyšší riziko rozvoje kardiovaskulárních onemocnění, které je dokázáno jak zvýšenou prevalencí u žen s diagnostikovaným GDM, tak posunem do nižších věkových dekád (Retnakaran & Shah 2009).

1.7 Gestační diabetes mellitus a metabolické změny (metabolická dysfunkce)

Gravidita s GDM je spojená se zvýšením poporodní inzulínové rezistence, dysfunkcí beta buněk, vyšším BMI, centrální obezitou a vyšší hladinou triacylglyceridů, což vede k názoru, že GDM představuje transientní manifestaci dlouhodobě trvající metabolické dysfunkce. Pro to, že metabolická dysfunkce může předcházet GDM svědčí například to, že některé biochemické abnormality mohou být detekované v 1. trimestru - vyšší glykémie nalačno, větší inzulínová rezistence, nižší cirkulující hladina adiponektinu, zvýšené parametry zánětu (CRP, leukocytóza), dyslipidémie (vyšší hladina TAG a nižší hladina HDL), nízký SHBG, nižší zásoby vitamínu D a C, zvýšené hladiny PAI-1, leptinu a kyseliny močové. Detekce těchto markerů dokáže predikovat rozvoj GDM daleko před jeho klinickou manifestací hyperglykemií v důsledku inzulínové rezistence v pokročilejších stadiích gravidity (Wen *et al.* 2012; Riskin-Mashiah *et al.* 2009; Smirnakis *et al.* 2007; Enquobahrie *et al.* 2005). Patofyziologické změny zůstanou pravděpodobně nedetekované u negravidních, protože těhotenství představuje vysokou zátěž, při které se uvedené změny poprvé klinicky a laboratorně zjišťují.

Glukóza je hlavním substrátem pro intrauterinní růst a je přímo přenášena k plodu. Podle klasické Pedersenovy hypotézy dochází při diabetes mellitus u matky (včetně GDM) ke zvýšenému přestupu energetického substrátu tj. glukózy k plodu. Maternální hyperglykémie vede k fetální hyperglykémii, která následně stimuluje fetální inzulínovou sekreci. Zatímco na metabolické úrovni tato hypersekrece upravuje hladinu glykémie plodu, současné anabolické účinky způsobují makrosomii plodu. Správnou léčbou a režimovými opatřeními je možné předcházet hyperglykémii plodu, hyperinzulinémií a zvýšenému fetálnímu růstu. Proto základním cílem léčby žen s GDM je kontrola glykémie matky tak, aby se zredukovala možnost zvýšeného růstu plodu.

V průběhu první poloviny gravidity se nutriční substráty získané z mateřské stravy uskladňují ve formě tuků, což je způsobené zvýšenou inzulínovou senzitivitou (Knopp 1997; Boden 1996; Theodoraki & Baldeweg 2008). Inzulín tu působí jako růstový faktor, který podporuje rozvoj placenty a pomáhá při tvorbě tukových zásob matky, potřebných pro metabolické pochody matky i plodu. Celý mechanismus citlivosti na inzulín není přesně objasněn, předpokládá se vliv hormonálních změn. S inzulínovou senzitivitou korelují hladiny placentárního hCG, progesteronu, estrogenu, humánního placentárního laktogenu, prolaktinu, kortizolu, TNF-alfa a leptinu (Richardson & Carpenter 2007). V posledním trimestru, vlivem zvýšené inzulínové rezistence, dochází k ukončení tukového anabolismu, lipolýze uskladněného tuku a uvolnění volných mastných kyselin z těchto „skladů“. Volné mastné kyseliny jsou alternativním metabolickým zdrojem pro matku, snižují utilizaci glukózy a pomáhají zachovávat dostatečné množství glukózy matky pro potřeby plodu. Zvyšování inzulínové rezistence ve svalech a v játrech, která redukuje vychytávání glukózy a zvyšování hepatální produkce glukózy, je maternální adaptací na energetické potřeby rychle rostoucího plodu. V přítomnosti diabetes mellitus je tento proces umocněný, což vede k tomu, že vyšší koncentrace maternální glukózy a ostatních metabolických nutrientů (triglyceridy, aminokyseliny, volné mastné kyseliny, ketony) se transportují k plodu. Reakcí plodu je zvýšená produkce inzulínu, tvorba tuku a zvýšení tělesné hmotnosti (Pedersen 1954).

Snížená hladina adiponektinu v průběhu gravidity predikuje poporodní inzulínovou rezistenci, dysfunkci beta buněk a proto může být relevantní v patofyziologii GDM a rozvoji DM 2. typu. Adiponektin, který má výrazné protizánětlivé účinky je ve všeobecnosti asociovaný se sníženým rizikem rozvoje DM 2. typu a KVO (Pischon *et al.* 2004; Lindsay *et al.* 2002). Hladina leptinu je naopak zvýšená u pacientek s GDM a má pozitivní korelaci s inzulínovou rezistencí (Soheilykhah *et al.* 2011). Výsledky studie ACHOIS prokazují, že koncentrace leptinu, indikátora tukové tkáně, byla nižší u pacientek s komplexně léčeným

GDM v porovnání s rutinní péčí ($p=0,02$). To indikuje, že léčba GDM pozitivně ovlivňuje fetální adipoinzulární osu a následně může redukovat riziko rozvoje obezity v dětství a dospělosti (Pirc *et al.* 2007).

Hladina mateřské glykémie je ovlivněna dietou. Mezi porodní velikostí a prevalencí DM 2. typu existuje vztah popsáný „U tvarem“. Vysoké riziko bylo vyhodnocené jak u pacientek s vysokou tak i s nízkou porodní hmotností. Podle Moses mezi pacientkami s vysokou i s nízkou porodní hmotností u kterých se manifestoval GDM byl signifikantní rozdíl; vyšší glykémie v 2. hodině oGTT byla u pacientek s anamnézou SGA (small for gestational age).

Obezita a inzulínová rezistence jsou centrálními atributy jak GDM tak i metabolického syndromu. Uvedené charakteristiky společně s dyslipidemií jsou asociované s endoteliální dysfunkcí, oxidačním stresem a nadměrnou zánětlivou reakcí, což přispívá k rozvoji vaskulárního postižení. V současnosti má více než miliarda dospělých na světě zvýšenou hmotnost a nejméně 400 milionů má klinickou obezitu. Odhaduje se, že 17,6 milionů dětí má nadváhu. V současnosti existují přesvědčivé důkazy o spojitosti inzulínové rezistence v dospělosti s fetální adipozitou in utero. Rozvoj fetální adipozity in utero, která stoupá jako odpověď na maternální hyperglykémii během gravidity, má pozitivní korelaci s pozdějším rozvojem obezity v dětství a dospělosti a s rozvojem diabetes mellitus (Dabelea *et al.* 2000).

1.8 Gestační diabetes mellitus a markery zánětu

GDM je podle současných názorů úzce spjatý s vrozenou nadměrnou imunitní odpovědí, která je asociovaná s vaskulární dysfunkcí a vaskulopatií. Stav inzulínové rezistence v graviditě se připisuje zvýšené hladině kortizolémie a jiných gestačních hormonů avšak recentní data poukazují na nemalou míru cytokinů v patofyziologii tohoto procesu. Inzulínová rezistence u dospělých je indikátorem zánětu, kdy dochází k zvýšení hladiny interleukinu 1, interleukinu 6 a tumor necrosis faktoru alfa (Indulekha *et al.* 2011; Deepa *et al.* 2006; Salmi *et al.* 2012). Chronický subklinický zánět, kterého laboratorní odezvou je elevace vysoce senzitivního C reaktivního proteinu, je stejně zvýšený u nediabetiků se zvýšenou inzulínovou rezistencí. Těhotenství vytváří přechodný stav inzulínové rezistence, která se manifestuje zvýšenou glykemií, hyperlipidemií ve formě zvýšení triglyceridů, LDL

cholesterolu a akcelerace ketózy. Pacientky s normální glykemií v graviditě mají stejně zvýšenou hladinu fibrinogenu, PAI-1 (plazmatický aktivátor inhibitoru-1), tumor necrosis factoru α a C-reaktivního proteinu (CRP). Zvýšené hladiny CRP, cytokinu IL6 a TNF α představují biomarkery zvýšeného rizika pro předčasný (méně než 37 ukončených týdnů nebo méně než 259 dní) a velmi předčasný porod (méně než 32 ukončených týdnů nebo méně než 231 dní) (El-Bastawissi *et al.* 2000; Hak *et al.* 1999; Scholl *et al.* 2001).

Dalším z důkazů přítomnosti chronického zánětu u pacientek s GDM je zvýšená hladina monocyto-chemotaktického proteinu 1 (Klein *et al.* 2008). MCP-1 je považovaný za jednoho z klíčových hráčů v rozvoji zánětlivých procesů vedoucích k ateroskleróze (Inoue *et al.* 2002).

1.9 Gestační diabetes mellitus a hormonální zmeny

Hladiny progesteronu a estrogenů stoupají kontinuálně během celé fyziologické gravidity, jejich zvýšené hladiny suprimují gonadotropiny a následně menstruační cyklus. Estrogen je produkován především placentou. Placenta též produkuje lidský choriogonadotropin (β - hCG), který udržuje produkci progesteronu žlutým tělískem, později přebírá kontrolu zvýšené produkce progesteronu samotná placenta; zvýšená produkce progesteronu slouží zejména k relaxaci hladké svaloviny.

Hladiny prolaktinu stoupají hlavně kvůli zvětšení hypofýzy matky o 50 %. Vzestup prolaktinu v graviditě je 5-10ti násobný v porovnání s hladinou před otěhotněním. V graviditě se taktéž zvyšuje sekrece paratyroidního hormonu, který vede ke zvýšenému vychytávání vápníku ve střevě a reabsorpci v ledvinách. V graviditě dochází i ke zvýšené sekreci hormonů nadledvin, jako je kortizol a aldosteron. Lidský placentární laktogen (HPL) je produkován placentou a stimuluje lipolýzu a metabolismus mastných kyselin k zachování hladiny glukózy v krvi pro potřeby plodu.

V graviditě dochází k důležitým změnám i v tyreoidální fyziologii. Zaprvé, zvýšená hladina estrogenů snižuje katabolismus tyreoglobulinu (TGB), což vyústí do 1,5 násobného vzestupu cirkulující hladiny TGB v 6. -8. gestačním týdnu, tyto hladiny zůstávají zvýšené až do porodu (Krassas *et al.* 2010). Za druhé, v časných stádiích gravidity se hCG váže na TSH receptor a stimuluje ho (Hershman 2004). Sekrece placentárního hCG kulminuje v 9-11.

gestačním týdnů a následně klesá. Vzhledem k účinku hCG na hypotalamo- hypofyzo-tyreoidální osu jsou sérové hladiny TSH typicky nízké v prvním trimestru a zvyšují se v pozdějších stádiích gravidity. Hladina volného T4 je typicky nejvyšší v prvním trimestru, kdy je zároveň hladina hCG zvýšená, a v dalším průběhu gravidity klesá (Burrow *et al.* 1994; Pop *et al.* 2003).

Přibližně 10-15% gravidních žen má přítomné protilátky proti tyreoidální peroxidáze (Springer *et al.* 2009; Glinoer 1997). Přítomnost tyreoidálních protilátek je podle současných názorů asociovaná s vyšším rizikem potratu (Toulis *et al.* 2010; Stagnaro-Green 2011; Thangaratnam *et al.* 2011; Dendrinis *et al.* 2000; Iijima *et al.* 1997) zvýšeným rizikem předčasné ruptury plodového vaku (Cleary-Goldman *et al.* 2008) a předčasného porodu (Haddow *et al.* 2010; Stagnaro-Green 2009). Antityreoidální protilátky navíc mohou procházet placentou a proto mohou ovlivnit vývoj plodu mozku a neurologický vývoj (Haddow *et al.* 1999; Vaidya *et al.* 2007). Prevalence tyreoidální dysfunkce u žen s DM 1. typu je trojnásobně vyšší než u běžné populace (Gallas *et al.* 2002) stejně je u nich zvýšená prevalence subklinické hypofunkce. V neselektované populaci postihuje subklinická hypofunkce 2,5% těhotných žen v časných stádiích gravidity (Klein *et al.* 1991; Casey *et al.* 2005). Práce, které se zabývají přítomností tyreoidální dysfunkce a pozitivitou tyreoidálních protilátek u žen s GDM jsou vzácnější než práce s pacientkami s DM 1. typu, závěry dosud publikovaných výsledků svědčí pro to, že pacientky s GDM nemají statisticky signifikantní prevalenci tyreopatií v porovnání se zdravými gravidními ženami (Ortega-Gonzalez *et al.* 2000; Shahbazian *et al.* 2013; Ruas *et al.* 2007). Data ohledně prevalence zvýšené hladiny antityreoidálních protilátek nejsou kompaktní, většina autorů se však shoduje na tom, že pacientky s GDM nemají statisticky signifikantně zvýšenou přítomnost antityreoidálních protilátek.

U pacientek s GDM bylo zkoumáno více hormonů s možným diabetogenním podílem (PRL, kortizol, hPL, estrogen, progesteron), avšak rozdíl mezi hladinou uvedených hormonů u pacientek s GDM a zdravých gravidních kontrol nebyl prokázán, podobně jako u dalších sledovaných hormonů jakými jsou GH, IGF1, hCG a ACTH (Grigorakis *et al.* 2000; Skouby *et al.* 1986). Jediným rozdílem byla zvýšená hladina glukagonu v třetím trimestru gravidity v jedné ze studií (Grigorakis *et al.* 2000), avšak většina autorů nenachází zvýšené hladiny glukagonu u pacientek s GDM (Daniel *et al.* 1974; Kuhl & Holst 1976)

1.10 Léčba GDM

V případě stanovení diagnózy gestačního diabetes mellitus pacientky zahájí léčbu dietními a režimovými opatřeními s omezením celkového příjmu sacharidů na 250-300g na den (2150-2400 kcal/den), u obézních pacientek 225g sacharidů na den. Energetickou potřebu je možné odhadnout následovně: 23-25kcal/kg hmotnosti před graviditou u obézních žen, 30-34kcal/kg hmotnosti před graviditou u žen s normální hmotností. Diabetická dieta je individuálně upravená podle pregestačního BMI, fyzické aktivity a hmotnostního přírůstku ženy. Ke zvyšování glykémie dochází při GDM typicky po zátěži sacharidy, proto je důležité rozdělit množství sacharidů na menší dávky v průběhu dne.

Současně se doporučuje fyzická aktivita formou aerobního cvičení, pokud to stav pacientky dovoluje. Během fyziologicky probíhající gravidity se doporučuje středně intenzivní fyzická aktivita, vyhýbat se při cvičení poloze na zádech, nestabilitě, riziku pádu. Vhodná je například chůze minimálně 30 minut denně. Cvičení nesmí způsobit kontrakce dělohy ani rozvoj hypertenze.

Indikací k zahájení léčby inzulínem je několik. Na prvním místě to jsou opakované nálezy glykemií vyšších než doporučené hodnoty (Langer *et al.* 2005; Turok *et al.* 2003). Vyšší glykémie musí být zaznamenány alespoň 2-3x ve vyšetřovaných glykemických profilech. Dalším důvodem k zahájení inzulínoterapie je nález akcelerace růstu plodu při ultrazvukovém vyšetření. Poslední indikací je opakovaná přítomnost ketolátek v moči po vyloučení jiné příčiny než diabetes, nejčastěji po celonočním hladovění pacientky. Inzulínové režimy jsou buď použití krátkodobě působících inzulínů před hlavními jídly samostatně, nebo v kombinaci se střednědobě působícím inzulínem podávaným na noc. Na léčbu GDM se používají humánní inzulíny nebo inzulínová analoga (kromě glulisinu).

Kontroly glykemií se provádí formou selfmonitoringu, vyšetřením glykemických profilů. Jako cílové při léčbě GDM v čase vykonávání a zpracovávání výsledků dizertační práce byly glykémie nalačno do 5,5 mmol/l, za 1 hodinu po jídle do 7,2 mmol/l a za 2 hodiny do 6,6 mmol/l (CDS 2005). Podle nejnovějších doporučení ČDS se cílové glykémie při léčbě GDM upravily na glykémii nalačno do 5,1 mmol/l, za 1 hodinu po jídle do 7,8 mmol/l (ev. za 2 hodiny do 6,7 mmol/l).

Neexistuje mezinárodní konsenzus ohledně ideálního přírůstku hmotnosti v graviditě, avšak existuje všeobecná shoda, že hmotnost v graviditě by měla reflektovat BMI před

graviditou. Hmotnostní přírůstek v graviditě pro ženy s GDM má stejné cílové hodnoty jako všeobecné doporučení. Pro ženy s normální hmotností je 10-12,5 kg přírůstek hmotnosti považovaný za optimální a je asociovaný s nižším rizikem peripartálních komplikací. Pro ženy s podváhou (BMI <19,8 kg/m²) je doporučený přírůstek hmotnosti 12,5-18 kg. U obézních žen (BMI>30 kg/m²) malý nebo žádný hmotnostní přírůstek redukuje riziko LGA (large for gestational age) dětí a ukončení gravidity císařským řezem, ale jen malé snížení rizika SGA dětí (Nohr *et al.* 2008; Kiel *et al.* 2007). U obezity vyššího stádia může menší váhový přírůstek v graviditě, než bylo doposud doporučované, přispět k příznivějšímu průběhu gravidity a osudu novorozence, podmínkou jsou pravidelné USG kontroly vývoje růstu plodu.

1.11 Gestační diabetes mellitus a kardiovaskulární změny

Pacientky s GDM mohou mít přítomnou subklinickou vaskulopatii, která se později vyvine do klinického obrazu hypertenze a vaskulární dysfunkce. Mají sedminásobně zvýšené riziko rozvoje diabetes mellitus 2. typu, který souvisí s rozvojem aterosklerózy, glomerulárního poškození a rozvojem retinální angiogenezy.

Preeklampsie (PE) a GDM jsou dvě nejčastější komplikace v graviditě a spolu postihují cca 10% gravidit celosvětově. Množství rizikových faktorů jako obezita, zvýšený krevní tlak, dyslipidémie, inzulínová rezistence a hyperglykémie je asociováno jak s PE tak s GDM. Pacientky s PE i GDM mají zvýšené riziko rozvoje kardiovaskulárních onemocnění v porovnání se zdravými ženami. Přesto, že obě tyto poruchy jsou poprvé zjištěné v graviditě, je nejisté, zda je jejich původ v důsledku metabolických a hormonálních změn v graviditě nebo jsou poprvé manifestované v průběhu gravidity.

U žen s anamnézou GDM bylo již 3 měsíce po porodu prokázané zvýšené riziko kardio-metabolického rizikového profilu v porovnání s neselektovanou poporodní populací, které zahrnuje tradiční rizikové faktory, jakými jsou prediabetes, diabetes, hypertenze, zvýšení hladiny LDL cholesterolu, hypertriglyceridémie, nízká hladina HDL cholesterolu a metabolický syndrom, stejně jako netradiční nové rizikové faktory jakými jsou zvýšená hladina cirkulujícího CRP, snížená hladina SHBG a adiponektinu.

Průtokem zprostředkovaná dilatace brachiální tepny (FMD) je inverzně a silně asociovaná s hladinou glykémie. Ženy s GDM mají porušenou FMD v závislosti na hyperglykémii (Paradisi *et al.* 2002) podobně jako u pacientů s DM, kde endoteliální dysfunkce závisí na stupni hyperglykémie (Williams *et al.* 1998; Kawano *et al.* 1999) a inzulínové rezistencie (Steinberg *et al.* 1996).

Mezi ženami s pozitivní rodinnou anamnézou DM 2. typu měly pacientky s GDM vyšší pravděpodobnost rozvoje rizikových faktorů KVO, včetně metabolického syndromu a DM 2. typu. Navíc měly zvýšené riziko KVO, které se objevuje už v mladším věku (Carr *et al.* 2006). V čase diagnostiky DM 2. typu je až u 40 % pacientek s předcházející anamnézou GDM možné prokázat přítomnost cévního poškození (Davidson 2003; Sattar & Greer 2002). Pacientky s pozitivní rodinnou anamnézou pro DM a osobní anamnézou GDM mohou být vhodné pro včasnou intervenci cílenou na prevenci rizika vzniku KVO a DM. Kromě DM 2. typu ženy s anamnézou GDM mají vyšší riziko rozvoje tradičních rizikových faktorů, včetně hypertenze, dyslipidémie, obezity a metabolického syndromu. Tato souhra cévních rizikových faktorů přispívá ke zvýšenému riziku KVO. Navzdory relativně mladému věku ženy s GDM mají o 70% vyšší incidenci KVO v porovnání s jejich vrstevnicemi, a to už po 11 letech po ukončení gravidity (Shah *et al.* 2008).

1.11.1 Gestační diabetes mellitus a hypertenze

U zdravých gravidních žen s fyziologickou graviditou krevní tlak postupně klesá až do druhého trimestru a minimální hodnoty dosahuje přibližně okolo 20. gestačního týdne, potom začíná postupně růst až do konce gravidity. Tento nárůst od minimálních hodnot v 20. gestačním týdnu až do porodu tvoří přibližně 8% (Hermida *et al.* 2001). Celkový vzestup objemu krve v graviditě je o 30-50%, zvýšení objemu krve je dané zvýšením objemu plazmy (zhruba o 50%, celkový objem erytrocytů při zvýšené produkci erytropoetinu se zvýší o 18%).

Tlak krve se v graviditě mění typicky: systolický tlak klesá mírně, zatímco diastolický TK poklesne výrazně, výsledkem je zvýšení pulzního tlaku. Tyto změny jsou důsledkem snížení periferního odporu, to následně vyvolává především periferní vazodilataci, ale též pokles viskozity krve (Maresova & Kittnar 2011).

U těhotenstvím indukované hypertenze (PIH) je zvýšení tepového tlaku způsobené periferní vazokonstrikcí, zatím co kardiální výdej je zachovaný. Frekvence výskytu hypertenzních onemocnění v graviditě je 5-7%. Gestační hypertenze je definovaná pokud je průměrný arteriální tlak (MAP) >105 mmHg (systolický TK \geq 140 mmHg a/nebo diastolický TK \geq 90 mmHg).

Chronická hypertenze je asociovaná se zvýšeným rizikem úmrtí plodu ve 2. trimestru, rozvojem preeklampsie, předčasného porodu, restrikce intrauterinního fetálního růstu a neonatální morbidit (Sibai 2002). Navíc, ženy s chronickou hypertenzí mají zvýšené riziko rozvoje těžké hypertenze (\geq 160/110 mmHg) a CMP během gravidity. Preeklampsie prezentuje rozvoj hypertenze po 20. gestačním týdnu provázané proteinurií. Preeklampsie je asociovaná se zvýšeným rizikem závažných peripartálních a fetálních komplikací, jakými jsou abruptce placenty, cerebrální poškození plodu, koagulační abnormality až úmrtí gravidní ženy.

Rozdělení hypertenzních onemocnění v graviditě podle všeobecně uznávané klasifikace American College of Obstetrics and Gynecology (Homolka 2010):

- 1.) Gestační arteriální hypertenze je zvýšení TK nad hodnoty 140/90 mmHg matky po 20. týdnu gravidity a bez proteinurie. Mízí spontánně po porodu.
- 2.) Chronická arteriální hypertenze je TK vyšší než 140/90 mmHg, je zjištěna už před graviditou nebo před 20. gestačním týdnem. Není většinou spojená s proteinurií a přetrvává i po porodu.
- 3.) Chronická arteriální hypertenze s nasedající preeklampsií je těhotenská hypertenze se začátkem před 20. týdnem těhotenství s rozvojem proteinurie a otoků v druhé polovině těhotenství. Vyskytuje se většinou u 13% pacientek léčených s chronickou hypertenzí.
- 4.) Preeklampsie je těhotenstvím podmíněná hypertenze, vyskytující se od 20- týdne těhotenství přibližně u 2-5% těhotenství. Projevuje se edémem, proteinurií a hypertenzí.

PIH závisí od hladiny intolerance glykémie v průběhu gravidity nezávisle od ostatních faktorů hypertenze (Vambergue *et al.* 2002). Gestační hypertenze má podle dostupné literatury vyšší incidenci u pacientek s GDM (Kvetny & Poulsen 2003; Miyakoshi *et al.* 2004; Casey *et al.* 1997), je přítomná absence diurnální variace s nokturnálním poklesem a včasným ranním vzestupem (Oren *et al.* 1996). Vícero autorů zjistilo vztah mezi rozvojem gestační hypertenze a inzulinové rezistence (Wolf *et al.* 2002; Solomon *et al.* 1994; Caruso *et al.* 1999). Na straně druhé někteří autoři nepředpokládají frekventnější rozvoj PIH v GDM

eventuelně jejich zvýšená prevalence není signifikantní (Schaffir *et al.* 1995; Joffe *et al.* 1998; Jacobson & Cousins 1989). Tyto rozdílné závěry jsou pravděpodobně v důsledku nejednotných definicí GDM, PE a terapeutického protokolu v daných studiích stejně jako i rozdílných antropometrických parametrech (BMI) sledovaných žen.

1.11.2 Spektrální analýza variability tepové frekvence a pacientky s GDM

Metodika spektrální analýzy variability tepové frekvence je elektrofyziologická metoda založená na reaktivitě autonomního nervového systému ovlivňujícího kardiovaskulární systém. Je založená na principu sledování oscilací intervalů po sobě následujících srdečních stahů (na EKG intervaly R-R). Srdeční frekvence kolísá fyziologicky při klidovém dýchání. Podstatou spektrální analýzy je rozložení nepravidelného průběhu variability srdeční frekvence na pravidelné cykly, které reprezentují procesy ovlivňující průběh srdeční frekvence. Nejčastěji se k tomu používá tzv. Fourierova transformace nebo autoregresivní model. Transformací těchto časových údajů do frekvenčních hodnot získáme výkonné spektrum v rozmezí 0,02 až 0,50 Hz (Kautzner *et al.* 1998). Pro tento typ hodnocení je důležité, že oba řídicí subsystémy, sympatikus a parasympatikus mají rozdílnou frekvenci (parasympatikus rychlejší, sympatikus pomalejší, zřejmě v souvislosti s rozdílnými charakteristikami zúčastněných neurotransmiterů). Uvedená skutečnost potom umožňuje rozlišení obou subsystémů a kvantifikaci jejich aktivity, přičemž rozlišujeme tři hlavní spektrální komponenty:

- * HF – vysoká frekvence (high frequency) – v pásmu 0,15 až 0,50 Hz, která je ovlivněna téměř výhradně vagovou aktivitou;
- * LF – nízká frekvence (low frequency) – v pásmu 0,05 až 0,15 Hz, na které se podílí jak sympatická nervová modulace, tak parasympatická; tento parametr spíše než s aktivitou sympatiku (jak se uvádělo dříve) koreluje s aktivitou baroreceptorů
- * Poměr LF/HF je podle současných názorů parametrem, který nejvíce vyjadřuje aktivitu sympatiku
- * VLF – velmi nízká frekvence (very low frequency) – 0,02 až 0,05 Hz má zatím ne celkem jasný původ (uvádí se možná účast cirkulujících neurohormonů, termoregulační

vazomotorické aktivity, renin-angiotensinového systému a dalších pomalých variací ANS) a má ze všech třech komponent pravděpodobně nejmenší podíl vagové modulace.

Při hodnocení se používá i poměr spektrálních komponent LF/HF, který slouží k vyjádření rovnováhy mezi aktivitou sympatického a parasympatického systému (Malik 1998). Poprvé byla tato metodika použita v roce 1965, kdy Lee a Hon popsali změny R-R intervalu pomocí HRV, změny tepové frekvence předcházeli fetálním poškozením (Lee & Hon 1965). Variabilita tepové frekvence (HRV) je snížena u četných kardiologických i nekardiologických onemocnění (stav po infarktu myokardu, diabetická neuropatie, stavy po transplantaci srdce). Je známo, že toto snížení je významným prediktorem mortality a rizika rozvoje ventrikulárních arytmií u pacientů po infarktu myokardu (Odemuyiwa *et al.* 1991).

Pacientky s gestačním diabetem nemají doposud kompaktní data. GDM v porovnání s fyziologickou graviditou nevykazují známky zvýšené aktivity sympatického nervového systému. Fyziologická gravidita je spojena s poklesem parasympatické a sympatické aktivity v klidu. Průměrná HF, LF a VLF v graviditě je signifikantně nižší než u netěhotných osob (Ekholm *et al.* 1997; Rang *et al.* 2002). Oslabení sympatovagální aktivity a hemodynamická stabilita přispívají k udržení optimálního průtoku krve placentou a vývoji plodu (Heiskanen *et al.* 2008). Systémová vaskulární rezistence v prvním trimestru klesá jako odpověď na hemodynamické změny. Inhibice parasympatické aktivity je možným mechanismem, který má za následek zvýšení tepové frekvence a kardiálního výdeje. Ve třetím trimestru v klidových podmínkách stoupá aktivita sympatické NS a přetrvává snížená parasympatická aktivita (Kuo *et al.* 1997).

Kardiovaskulární autonomní neuropatie (KAN) je častou formou autonomní diabetické neuropatie. U pacientů s kardiální autonomní neuropatií při hodnocení spektrální analýzy variability tepové frekvence nejlépe diskriminujícím parametrem odlišujícím manifestní autonomní neuropatii od normálního nálezu je součet celkového spektrálního výkonu v nízké a vysokofrekvenční části spektra ve všech třech vyšetřovacích polohách (Total power LFHF 1+2+3) (Hosova *et al.* 2001).

Prevalence KAN výrazně osciluje, v závislosti na rozdílnosti použitých metod a kohorty pacientů s diabetes mellitus 1. a 2. typu, je asociovaná s délkou trvání diabetes mellitus a neuspokojivou metabolickou kompenzací (Ziegler *et al.* 1992; Vinik & Ziegler 2007; O'Brien *et al.* 1986). Asociace hyperglykémie s poklesem variability tepové frekvence (HRV) byla jasně popsána ve Framinghamské studii (Singh *et al.* 2000). Náhlý vzestup glykémie způsobuje změny ve variabilitě srdeční frekvence zvýšenou aktivitou sympatické složky nervového systému. Kardiovaskulární autonomní neuropatie je považována za

prognostický marker rozvoje mikrovaskulárních komplikací. Alterace v HRV byla popsána i u potomků pacientů s DM 2. typu – zvýšená aktivita sympatických a snížená aktivita parasympatických komponent autonomního vegetativního systému (De Angelis *et al.* 2001; Laitinen *et al.* 1999) i u prediabetických pacientů s vyjádřenou inzulinovou rezistencí (Lefrandt *et al.* 2000). U pacientek s anamnézou GDM, byly v 52% prokázány změny HRV rok po porodu, signifikantní zhoršení jak sympatické tak i parasympatické složky, které by tak mohly být časným prognostickým indikátorem rozvoje DM 2. typu (Gasic *et al.* 2007).

Pacientky s gestačním diabetem v graviditě nemají kompaktní závěry. Těhotenství jako takové moderuje kardiovaskulární autonomní regulaci i bez přítomnosti GDM za předpokladu, že metabolická dysbalance při dobré kontrole GDM nezpůsobuje kardiovaskulární dysfunkci. V nedávné finské studii se ukázalo, že při správné kontrole a kompenzaci žen s GDM nejsou v průběhu těhotenství přítomné významné změny autonomního vegetativního systému v porovnání se zdravými těhotnými kontrolními subjekty (Heiskanen *et al.* 2010), jako se usuzovalo na podkladě předcházející práce (Poyhonen-Alho *et al.* 2010). To poukazuje na důležitost normalizace glykemií u těchto žen.

1.11.3 Elektrokardiografické změny- EKG mapování u pacientek s GDM

EKG povrchové izointegrálové a izoareové mapy (BSM) jsou citlivými indikátory lokální elektrické depolarizace a repolarizace srdce v normě a i za patologických okolností. Vyšetřením BSM u zdravých jedinců byly potvrzené na věku závislé změny jako snížení QRS a vlny T, nižší tepová frekvence a delší interval QT u starších osob, maximum v izointegrálních a izoareových mapách je méně pozitivní a minimum méně negativní u starších jedinců ($p < 0,01$) (Slavicek *et al.* 2001). Práce s EKG mapováním u pacientov s diabetes mellitus 1. typu preukázali významné zmeny QT intervalu a QT disperzie – QT. Práce s EKG mapováním u pacientů s diabetes mellitus 1. typu prokázaly významné změny QT intervalu a QT disperze - QTd (Palova *et al.* 2010; Zdarska *et al.* 2007). Význam elektrokardiografického záznamu za použití EKG mapování byl potvrzený i v diagnostice kardiální autonomní neuropatie u pacientů s DM 1. typu (Palova *et al.* 2010), tyto změny jsou pravděpodobně způsobené aktivací adrenergního systému. Je známé, že KAN je asociovaná se zvýšenou aktivitou sympatického NS (Javorka *et al.* 2005; Ruttkay-Nedecky 2001). Změny elektrického srdečního pole u žen ve vysokém stádiu fyziologického těhotenství mohou být vysvětlené

změněným prostorovým uspořádáním hrudních orgánů v průběhu gravidity (Lechmanova *et al.* 2002b). U pacientek s GDM tato metodika, která zaznamenává přítomnost patologických změn s následným vyjádřením míry kardiovaskulárního rizika, doposud nebyla použita.

1.11.4 Echokardiografické změny u pacientek s GDM

Těhotenství způsobuje hemodynamické změny v kardiovaskulárním systému. Tyto změny jsou způsobené poklesem celkové vaskulární rezistence a fyziologickým vzestupem objemu vedoucím ke zvětšení hmoty levé komory (Robson *et al.* 1987; Katz *et al.* 1978). Zvýšený výkon srdce ve fyziologické graviditě je podložený mírnou hypertrofií myokardu, cca o 12%. Velkou roli hraje i zvýšený venózní návrat, který současně vede ke zvýšené produkci atriálního natriuretického peptidu, což kompenzuje zvyšování objemu extracelulární tekutiny (Maresova & Kittnar 2011). Index hmoty levé komory je vyšší u normotenzních gravidních s GDM v porovnání se zdravými kontrolami (Soydinc *et al.* 2013).

Procento fibrózy myokardu je významně vyšší u diabetických pacientů, hypertrofie myokardu buněk a intersticiální fibróza myokardu mohou být přítomné i u pacientů s krátkým trváním diabetes mellitus. Akumulace kolagenu je přítomná v perivaskulárních lokusech, mezi svalovými vlákny, nebo jako náhradní fibróza. Zvětšení hmoty levé komory a difúzní myokardiální fibróza jsou způsobené distribucí jak v intersticiu tak i perivaskulárně (Regan *et al.* 1977; Nunoda *et al.* 1985; Genda *et al.* 1986; van Hoesven & Factor 1990). Zvýšená nekróza myocytů a nahrazení kontraktilních vláken pojivovou tkání pravděpodobně přispívají ke snížení srdečního výkonu, alespoň v pokročilém stádiu diabetické kardiomyopatie (Factor *et al.* 1980). Zdá se, že hypertrofie buněk myokardu a srdeční intersticiální fibróza však mohou být přítomné už při mírné hyperglykémii (Nunoda *et al.* 1985).

Většina studií zkoumala kardiální změny u pacientů s pokročilejším stádiem diabetu, avšak zatím nebylo objasněno, jak brzy a jakým způsobem diabetes poškozuje kardiální funkci a strukturální změny. Normotenzní pacienti s DM 1. typu bez orgánově specifických a makrovaskulárních komplikací vykazují časně strukturální a funkční kardiální změny (signifikantní ztlustění interventrikulárního septa a zadní stěny levé komory, spolu s počínající diastolickou dysfunkcí) navzdory uspokojivé metabolické kompenzaci (Carugo *et*

al. 2001). Gestační diabetes mellitus poskytuje optimální model na studium diabetické kardiomyopatie v iniciálních stádiích u mladé jinak zdravé populace.

Ženy s GDM mají zvýšenou inzulínovou rezistenci. Ve více pracích byla prokázána silná korelace mezi inzulínovou rezistencí a přítomností kardiálních změn (Ingelsson *et al.* 2005; Iribarren *et al.* 2001; Ilercil *et al.* 2002). Inzulínová rezistence by mohla predikovat pozdější rozvoj srdečního selhání a hypertrofie kardiomyocytů, nezávisle na ostatních rizikových faktorech, včetně samotného diabetes mellitus (Ingelsson *et al.* 2005). Stav inzulínové rezistence se vyznačuje zvýšenou hladinou cirkulujících volných mastných kyselin, které jsou uloženy ve formě intramyokardiálních triglyceridů a mohou negativně ovlivnit oxidační schopnosti srdce (Stanley *et al.* 1997).

Existují jen nečetná data týkající se posouzení diastolické funkce a strukturálních změn myokardu u pacientek s gestačním diabetem. Závěry jedné z recentních studií svědčí pro významné postižení kardiovaskulárního systému při gestačním diabetes mellitus. Dochází k významnému zvýšení hmotnosti levé srdeční komory a alteraci diastolické funkce levé komory (Freire *et al.* 2006). Ženy s GDM mají subklinickou diastolickou dysfunkci, která se projevuje změnami parametrů při vyšetření tkáňovou dopplerovskou echokardiografií a která je spojená s vyšší úrovní inzulínové rezistence (Pintaudi *et al.* 2013)

2 CÍLE PRÁCE

V práci jsme si stanovili tyto cíle:

1. Posouzení metabolických parametrů u pacientek s gestačním diabetes mellitus, které byly optimálně kompenzované podle dopředu stanoveného protokolu a zdravých gravidních kontrol. Mezi sledované laboratorní parametry patří standardní metabolické markery včetně glykémie, inzulínémie, indexu inzulínové rezistence, HbA1C, lipidového profilu, hepatální transaminázy, kyselina močová, markery zánětu (CRP, leukocytóza, fibrinogen), z hormonálních HCG, prolaktin, progesteron, IGF1, kortizol, TSH, fT4, aTPO.

2. Zhodnocení kardiovaskulárního rizika za pomoci použití neinvazivních kardiologických metod a detekce včasných změn kardiovaskulárního aparátu

- Zhodnocení elektrokardiografických změn za použití EKG izointegrálových, izopotenciálních a izoareových map (BSM) které jsou citlivými indikátory místní elektrické depolarizace a repolarizace u pacientek s GDM v pokročilém stádiu gravidity v porovnání se zdravými gravidními kontrolami porovnatelného věku a gestačního týdne
- Echokardiografické změny detekovatelné na dvojrozměrném transthorakálním echokardiografickém vyšetření a pulzní tkáňové dopplerovské echokardiografii
- Porovnání 24 hodinového monitorování krevního tlaku u pacientek s GDM v porovnání se zdravými gravidními kontrolami
- Porovnání variability srdeční frekvence u pacientek s GDM v porovnání se zdravými gravidními kontrolami na podkladě definovaného krátkodobého (15 minut) vyšetření

3. Stanovení a analýza možného vztahu mezi přítomností známek kardiální patologie (změny při mapování EKG, změny variability tepové frekvence, známky diastolické dysfunkce, variability krevního tlaku) a antropometrickými a laboratorními hormonálními a metabolickými parametry.

3 PRACOVNÍ HYPOTÉZA

Je známo, že při hyperglykémii dochází k významným elektrofyziologickým, strukturálním a funkčním změnám kardiovaskulárního systému, které spolu navzájem souvisí. Není však známo, zda podobné vztahy existují i v rozmezí fyziologických hodnot glykémie a z tohoto důvodu v naší práci testujeme následující hypotézy:

- 1.) Elektrofyziologická funkce je asociovaná s hladinou glykémie nalačno a HbA1C i v tak zvaném fyziologickém rozmezí
- 2.) Elektrofyziologické změny jsou asociované se strukturálními změnami levé srdeční komory ve fyziologickém rozmezí glykémie nalačno a HbA1C
- 3.) Diurnální změny systémového krevního tlaku závisí na hodnotě glykémie nalačno a HbA1C i ve fyziologických mezích

Model – skupina těhotných žen, ze kterých část je léčena s GDM a optimálně metabolicky kompenzovaná

4 SOUBOR PACIENTŮ

Práce byla realizovaná formou otevřené kontrolované studie. Sledované období bylo vymezené od června 2009 do června 2013. Studie a náběh pacientek s GDM se prováděl v diabetologické ambulanci Diabetologického centra Interní kliniky FN v Motole, Praha. Všechny účastnice podepsaly informovaný souhlas, schválený etickou komisí FN Motol.

Do studie bylo zařazeno 35 žen s GDM a 31 fyziologických kontrol a laboratorní vyšetření spolu s neinvazivním vyšetřením kardiovaskulárního systému bylo provedené v 36. gestačním týdnu. Délka gravidity byla určena poslední menstruací pacientky a byla potvrzená sonograficky. GDM byl diagnostikován v 24. -28. gestačním týdnu podle standardů České diabetologické společnosti použitím orálního glukózového tolerančního testu (oGTT) po zátěži 75 g glukózy, pokud samotná glykémie nalačno ve venózní plazmě nebyla vyšší než 7,0 mmol/l. Hodnoty standardního oGTT po 75 g glukózy nalačno: do 5,5mmol/l, 2 hodiny po zátěži: do 7,7mmol/l. Fakultativně jsme použili glykémii 8,8 mmol/l v 60. minutě testu. Diagnóza gestačního diabetu se stanovuje, pokud je alespoň jedna hodnota v testu patologická. Všechny pacientky byly kavkazské rasy, žádná z nich v graviditě nekouřila. Exkluzní kritéria: pacientky s předcházející anamnézou diabetes mellitus, hypertenze, preeklampsie, chronických kardiálních onemocnění, nebyly do studie zařazené.

Kontrolní skupina se skládala z 31 zdravých, gravidních žen, srovnatelného věku, s negativní anamnézou výskytu hypertenze a kardiovaskulárních onemocnění.

Všechny pacientky ve skupině GDM absolvovaly kontrolní oGTT vyšetření 6 týdnů až 6 měsíců po porodu, ani u jedné z nich nebyla potvrzená přítomnost DM 2. typu, u jedné pacientky byla kontrolním oGTT zjištěna hraniční porucha glukózové homeostázy-porucha glukózové tolerance.

5 METODIKA

5.1 Antropometrické vyšetření

Z antropometrických parametrů všech vyšetřených osob byla stanovena tělesná výška, hmotnost, kalkulován body mass index, rovněž byl sledován celkový přírůstek hmotnosti v těhotenství. Pacientky i kontrolní subjekty byly při vyšetření ve spodním prádle, bez obuvi. Tělesná výška byla stanovena pomocí stadiometra, tělesná hmotnost pomocí pákové kalibrované váhy. Měření výšky bylo provedeno ve vzpřímeném postoji, paty a špičky nohou u sebe, hlava v poloze pohledu do dálky, bez předklonu či záklonu. Body mass index (BMI) byl vypočítán podle následujícího vzorce: $BMI = \text{tělesná hmotnost (kg)} / \text{tělesná výška (m}^2\text{)}$

$$BMI = \frac{\text{Tělesná hmotnost (kg)}}{\text{Tělesná výška (m}^2\text{)}}$$

5.2 Základní laboratorní parametry

U pacientek s gestačním diabetes mellitus, stejně jak u kontrolní skupiny zdravých těhotných žen jsme provedli základní laboratorní vyšetření, která zahrnují stanovení krevního obrazu, fibrinogen, jaterní testy, celkový cholesterol, HDL cholesterol, LDL cholesterol, triacylglyceroly, kyselinu močovou, glykémii nalačno, glykovaný hemoglobin, IRI, hsCRP. Krev ke stanovení uvedených parametrů byla odebírána nalačno mezi 7:00 až 7:30

- 1) **Stanovení glykémie:** Toto enzymatické stanovení je založeno na metodě Sleina s využitím hexokinázy a glukózo-6-fosfát dehydrogenázy. Hexokináza katalyzuje fosforylaci glukózy pomocí ATP za vzniku glukózy glukóz-6-fosfátu a ADP. Vzniklý G-6-fosfát je za použití enzymu glukóza-6-dehydrogenázy oxidován za současné redukce NAD^+ na NADH. Koncentrace vzniklého NADH je přímo úměrná koncentraci glukózy a sleduje se nárůst absorbance při 340 nm.

2) **Inzulín:** Jedná se o měření imunochemickou metodou, sendvičový princip. 1. inkubace: 20 μ L vzorku, biotinylovaná monoklonální protilátka proti inzulínu a monoklonální protilátka proti inzulínu značená rutheniovým komplexem reagují za tvorby sendvičového komplexu. 2. inkubace: po přidání mikročástic, potažených streptavidinem, se komplex váže na pevnou fázi prostřednictvím interakce mezi biotinem a streptavidinem. Reakční směs se nasaje do měřicí komůrky, kde jsou mikročástice zachyceny magnetickým polem na povrchu elektrody. Nenavázané složky jsou odstraněny roztokem ProCell. Přivedeno napětí na elektrodě vyvolá chemiluminiscenční emisi fotonů, která je změřena fotonásobičem. Výsledky jsou vyhodnoceny z kalibrační křivky, která je specifická pro přístroj a je vytvářena na základě dvoubodové kalibrace a základní master kalibrace, dodávané v čárovém kódu reagentie.

HOMA IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) byl vypočítán podle vzorce: $HOMA\ IR = \text{glykémie nalačno (mmol/l)} \times \text{inzulín nalačno (mIU/l)} / 22.5$ (Matthews *et al.* 1985). Výpočtem QUICKI (quantitative insulin sensitivity check index) se stanovila inzulínová senzitivita. Kvantitativní stanovení citlivosti na inzulín je odvozen z inverzního součtu logaritmů inzulínu a glykémie nalačno podle vzorce: $QUICKI = 1 / [\log(\text{lačná glykémie}) + \log(\text{inzulín nalačno})]$ (Katz *et al.* 2000). QUICKI index dobře koreluje s glykemickým clampem. Pacienti jsou považováni za inzulínorezistentných pokud je hodnota HOMA ≥ 2.6 a QUICKI ≤ 0.33 (McAuley *et al.* 2001; Matsuda & DeFronzo 1999).

3) **HbA1c:** Metoda je založena na principu vysoce účinné kapalinové chromatografie (HPLC). Analyzátor pracuje s katexovou kolonou, kde dochází k separaci hemoglobinových komponent na základě rozdílného náboje jednotlivých molekul. Různé komponenty hemoglobinu včetně glykované subfrakce HbA1c jsou rychle rozděleny na 6 subfrakcí a detekovány měřením absorbance na 2 vlnových délkách. Pro separaci subfrakcí a eluci z kolony je používána mobilní fáze s měnícím se gradientem o 3 různých koncentracích solí. Před vlastním chromatografickým rozdělením přístroj přidá k vzorku hemolyzační pufr. Přístrojový software integruje plochu zaznamenaného chromatogramu a množství HbA1c vyhodnotí v procentech z celkového množství eluovaných frakcí

- 4) **Cholesterol:** Celkový cholesterol byl měřen enzymatickou metodou, kdy pomocí cholesterolesterázy byly rozštěpeny estery na cholesterol a mastné kyseliny, poté pomocí cholesteroloxidázy, peroxidu vodíku, fenolu a aminipyridinu byl stanovený celkový cholesterol. Stanovení je spektrofotometricky.
- 5) **HDL cholesterol:** Přímá metoda stanovení HDL cholesterolu vychází z práce Izawa a kolektivu a měří koncentraci HDL frakce bez předchozí separace. Cholesterol z částic nenáležících k HDL frakci je uvolněný a eliminován v prvním kroku reakce. Cholesterol z HDL částic je uvolněn v druhém kroku pomocí detergentu obsaženého v činidle R2. Výsledná koncentrace je stanovena reakcí podle Trindera. Stanovení se skládá ze 2 různých reakcí: 1. Eliminace chylomikér, VLDL-cholesterolu a LDL-cholesterolu pomocí cholesterolesterázy a cholesteroloxidázy. Vznikající peroxid je odstraněn reakcí s katalázou. 2. Špecifické měření HDL-cholesterolu po uvolnění pomocí detergentu. Kataláza z 1. reakcie je inhibována azidem sodným, který je obsažen v činidle R2. Intenzita zbarvení v reakci podle Trindera je úměrná koncentraci cholesterolu, měření se provádí při 596 nm.
- 6) **LDL cholesterol:** V prvním kroku reakce je eliminován cholesterol pomocí speciálního detergentu ze všech frakcí, kromě LDL frakce. Peroxid vznikající v první reakci je eliminován reakcí s katalázou. V druhé reakci je jiným detergentem uvolněný cholesterol z LDL částic. Kataláza je inhibována azidem sodným. Výsledná koncentrace je stanovena reakcí podle Trindera. Stanovení se skládá ze 2 různých reakcí. 1. Eliminace cholesterolu ze všech frakcí - kromě LDL frakce - pomocí cholesterolesterázy a cholesteroloxidázy, vznikající peroxid je odstraněn reakcí s katalázou. 2. Špecifické měření LDL-cholesterolu po uvolnění pomocí detergentu, který je obsažen v činidle R2. Kataláza z 1. reakcie je inhibována azidem sodným obsaženým v činidle R2. Intenzita zbarvení v reakci podle Trindera je úměrná koncentraci cholesterolu. Měření se provádí při 596 nm.
- 7) **Triacylglyceroly:** Stanovení bylo provedeno spektrofotometricky. Triglyceridy byly rozštěpeny na glycerol a mastné kyseliny pomocí lipázy. Ke vzniklému glycerolu bylo přidáno ATP, poté ke glycerolfosfátu peroxid vodíku a dihydroxyacetonfosfát, fenol a 4 aminipyridin.

8) **Jaterní testy:** Stanovení aktivity ALT (alaninaminotransferázy) a AST (aspartát aminotransferázy) bylo provedeno spřaženou kinetickou reakcí s laktátdehydrogenázou s fotometrickým stanovením při 340nm. GMT (gamaglutamyltransferáza) byla stanovena s gamaglutamyl-4-nitroanilidem, s fotometrickou detekcí. Stanovení ALP (alkalická fosfatáza) proběhlo na základě reakce s 4-nitro – fenolfosfátem.

1) **Kyselina močová:** Koncentraci kyseliny močové jsme stanovili metodou urikáza- F-Daos. Kyselina močová ve vzorku je katalyzována urikázou za vzniku peroxidu vodíku. Ten se zúčastní reakce za přítomnosti F-DAOS a 4-aminoantipyridinu, vzniká modré zbarvení.

2) **CRP:** Principem této metody je turbidimetrické imunochemické stanovení. CRP ve vzorku tvoří s protilátkou v reagenční nerozpustný komplex.

3) **Krevný obraz:** Stanoven v laboratoři hematologie:

- erythrocyty, leukocyty impedančním principem
- hemoglobin fotometrickým stanovením
- hematokrit, MCV, MCH výpočtem
- trombocyty přístrojovo

5.3 Endokrinní parametry

Z endokrinních parametrů jsme u našich pacientek i u kontrolní skupiny vyšetřili sérové koncentrace TSH, fT4, aTPO, hCG, prolaktin, progesteron, kortizol, I

1) **TSH (thyreotropin):** Stanovení TSH3-Ultra je stanovení 3. generace, které využívá anti-FITC monoklonální protilátku kovalentně vázanou na paramagnetické částice, FITC – značenou anti-TSH navázanou na monoklonální protilátku a indikátorem chemiluminiscenční reakce je anti-TSH mAb protilátka, značená akridinium esterem, konjugovaná s hovězím sérovým albuminem (BSA). Separace komplexu protilátek a stanovovaného antigenu se provádí magneticky. Detekuje se chemiluminiscenční signál vznikající rozpadem acridiniového esteru působením H₂O₂ po přidání alkalického

roztoku. Mezi koncentrací TSH ve vzorku a relativními světelnými jednotkami naměřenými analyzátozem existuje přímá úměra.

- 2) **fT4 (volný tyroxin):** pro stanovení volného tyroxinu se používá kompetitivní imunoanalýza FT4 a T4 značeného acridinium esterem s polyklonální protilátkou. Separace protilátky a stanovovaného antigenu se provádí magneticky. Detekuje se hemoluminiscenční signál vznikající rozpadem acridiniového esteru působením H₂O₂ po přidání alkalického roztoku. Mezi koncentrací FT4 ve vzorku a relativními světelnými jednotkami naměřenými analyzátozem existuje nepřímá úměra.
- 3) **aTPO:** pro stanovení anti-TPO se používá kompetitivní imunoanalýza s přímou chemiluminometrickou technologií. Jedná se o přímou kompetici mezi protilátkami proti tyreoidální peroxidáze v patientském vzorku s monoklonální myší protilátkou. Separace obou protilátek se provádí paramagneticky. Detekuje se chemiluminiscenční signál vznikající rozpadem acridiniového esteru působením H₂O₂ po přidání alkalického roztoku. Mezi koncentrací anti-TPO ve vzorku a relativními světelnými jednotkami naměřenými analyzátozem existuje nepřímá úměra
- 4) **hCG:** pro stanovení hCG se používá sendvičová imunoanalýza, která využívá konstantní množství dvou protilátek. První je polyklonální kozí anti-hCG značená esterem acridinia, druhá je monoklonální myší anti-hCG protilátka, kovalentně navázaná na paramagnetické částice. Tyto dvě protilátky jsou specifické k rozdílným epitopům, které jsou přítomny na volné β podjednotky a β podjednotky intaktního hCG. Separace komplexu protilátek a stanovovaného antigenu se provádí magneticky. Detekuje se chemiluminiscenční signál vznikající rozpadem acridiniového esteru působením H₂O₂ po přidání alkalického roztoku. Mezi koncentrací hCG ve vzorku a relativními světelnými jednotkami naměřenými analyzátozem existuje přímá úměra.
- 5) **prolaktín:** pro stanovení prolaktinu se používá sendvičová imunoanalýza, která využívá konstantní množství dvou protilátek. První je polyklonální kozí anti-prolaktin protilátka značená esterem acridinia, druhá je monoklonální myší anti-prolaktin protilátka kovalentně navázaná na paramagnetické částice. Separace komplexu protilátek a stanovovaného antigenu se provádí magneticky. Detekuje se chemiluminiscenční signál vznikající rozpadem acridiniového esteru působením H₂O₂ po přidání alkalického

roztoku. Mezi koncentrací prolaktinu ve vzorku a relativními světelnými jednotkami naměřenými analyzátozem existuje přímá úměra.

6) **Progesteron:** pro stanovení progesteronu se používá kompetitivní imunoanalýza s přímou chemiluminometrickou technologií. Progesteron v patientském séru se váže k myší monoklonální anti-progesteron protilátce značené esterem acridínia. Nenavázaná protilátka se váže k derivátu progesteronu, kovalentně vázanému na magnetických částicích. Separace komplexu protilátky a stanovovaného antigenu se provádí magneticky. Detekuje se chemoluminiscenční signál vznikající rozpadem acridiniového esteru působením H₂O₂ po přidání alkalického roztoku. Mezi koncentrací progesteronu ve vzorku a relativními světelnými jednotkami naměřenými analyzátozem existuje nepřímá úměra.

7) **Kortizol:** pro stanovení kortizolu se používá kompetitivní imunotest přímou chemiluminometrickou technologií. Kortizol v patientském séru soutěží s kortizolem značeným esterem acridínia při vazbě k polyklonální králičí protilátce proti kortizolu. Tato polyklonální protilátka je navázaná k monoklonální myší antikráličí protilátce kovalentně navázané na magnetických částicích. Separace komplexu protilátky a stanovovaného antigenu se provádí magneticky. Detekuje se chemiluminiscenční signál vznikající rozpadem acridiniového esteru působením H₂O₂ po přidání alkalického roztoku. Mezi koncentrací kortizolu ve vzorku a relativními světelnými jednotkami naměřenými analyzátozem existuje nepřímá úměra.

5.4 Spektrální analýza variability tepové frekvence

Funkce autonomního nervového systému byla hodnocena vyšetřením spektrální analýzy variability srdeční frekvence (SA-VSF) při záznamu ve třech vyšetřovacích polohách (5 minut vleže, 5 minut ve stoje, 5 minut následně opět vleže) po 10 minutovém klidu.

Kontinuální záznam tepové frekvence byl prováděn pomocí snímače a telemetricky předán k počítačovému zpracování pomocí přístroje VariaCardio TF4 (Sima Media, Olomouc) se zhodnocením variability tepové frekvence pomocí spektrální analýzy s využitím rychlé Fourierovy transformace. Případné artefakty byly odstraněny automaticky i manuální filtrací.

Před začátkem vyšetření byl invazivně vleže změřen krevní tlak pomocí tonometru Dash 4000 (Marquette Hellige, Freiburg, Německo) po 10 minutovém klidu. Stejným způsobem byl změřen krevní tlak hned po postavení na začátku druhého intervalu. Manžeta přístroje byla umístěna na nedominantní paži.

Vyšetření bylo provedeno u pacientek i kontrol mezi 7:00- 8:00 hod ráno. Pacientky byly poučeny o nutnosti být před vyšetřením nalačno, nepít, nekouřit a neužívat žádné léky. Z parametrů SA-VSF byly hodnoceny: celkový spektrální výkon, spektrální výkon v oblasti nízkofrekvenční (LF) a vysokofrekvenční (HF) části spektra a jejich vzájemný poměr.

Spektrální výkon (POWER) v jednotlivých frekvenčních pásmech tj. LF (0,05 – 0,15) Hz a HF (0,15 – 0,4) Hz byl vypočten jako:

$$\text{POWER LF} = \int_{0,05}^{0,15} \text{PSD } df$$

$$\text{POWER HF} = \int_{0,15}^{0,5} \text{PSD } df$$

Spektrální výkony změřené během prvního intervalu vleže byly označeny jako LF1 a HF1, výkony v druhé periodě po postavení byly označeny jako LF2 a HF2 a konečně v poslední třetí periodě při opětovném lehu jako LF3 a HF3.

Celkový výkon v oblasti LF v průběhu vyšetření byl vypočten jako součet LF1+LF2+LF3

Celkový výkon v oblasti HF v průběhu vyšetření byl vypočten jako součet HF1+HF2+HF3

Celkový spektrální výkon (total spectral power = TOT.POWER) byl vypočten jako suma jednotlivých spektrálních výkonů v obou oblastech daných frekvenčních pásem:

$$\text{TOT.POWER} = \text{POWER LF (1+2+3)} + \text{POWER HF (1+2+3)} \text{ (ms}^2\text{)}$$

Dále byl vypočítán součet poměrů mezi LF a HF v jednotlivých intervalech

$$\text{LF1/HF1+LF2/HF2+LF3/HF3.}$$

5.5 Elektrokardiografické změny- EKG mapování

Některé práce s mapováním EKG u pacientek s diabetes mellitus 1. typu prokázaly významné změny QT intervalu i disperze QT - QTd (Palova *et al.* 2010; Zdarska *et al.* 2007); stejné změny byly zaznamenány i u žen ve vysokém stádiu fyziologické gravidity (Lechmanova *et al.* 2002a). U pacientek s GDM tato metodika k vyjádření patologických změn a následným vyjádřením přítomnosti a míry kardiovaskulárního rizika doposud nebyla použita.

Elektrokardiografické a vektorkardiografické záznamy jsme získali záznamem přístroje CARDIAG 112.2 ve 36. gestačním týdnu. Všechny vyšetření byly provedené mezi 9-11 hodinou, aby výsledky nebyly alterované cirkadiálními rytmy. Parametry elektrického pole se snímaly z 12 svodového standardního EKG, 3 ortogonálních Frankových vektorkardiografických svodů a 80 hrudních unipolárních svodů pravidelně rozložených na hrudníku, následně byly záznamy analyzované systémem Cardiac 112.2 (Kittnar & Stovicek 1993; Slavicek *et al.* 2001; Frank 1956).

QT interval byl měřený od začátku vlny Q po konec vlny T, každý QT interval byl následně korigovaný na pacientčinu srdeční frekvenci-QTc, na kterou byla použita Bassetova formule. QT disperze je definovaná jako rozdíl mezi maximálním a minimálním QT intervalem ve všech měřených svodech. QTc disperze je definovaná jako rozdíl mezi maximálním a minimálním QT korigovaná na srdeční frekvenci – QTc. Aktivační čas myokardu (ICHVAT v ms) se měřil mezi začátkem depolarizace v ortogonálním svodu a vlnou R z jednoho z hrudních svodů. Maximální a minimální hodnoty na přiměřené mapě byly stanoveny stejně. Všechny uvedené a naměřené hodnoty byly následně ověřeny lidským pozorovatelem.

EKG povrchové izointegrálové a izoareové mapy (BSM) jsou citlivými indikátory lokální elektrické depolarizace a repolarizace srdce jak u zdravých tak i v případě přítomné patologie. Tyto změny detekují a popisují více detailně než klasické 12- svodové EKG. Izopotenciální mapy depolarizace (DIPM) a repolarizace (RIPM) měří elektrickou pozitivitu a negativitu v systole i diastole z povrchu hrudníku. Izointegrální mapy (DIIM, RIIM) hodnotí faktor času v průběhu celého QRST (DRIIM) elektrickou aktivitu a v průběhu depolarizace (DIIM) a repolarizace (RIIM) zvlášť. Izoareální mapy depolarizace jsou částí depolarizace (DIAM 30, 40 je izointegrální mapa prvních 30 a 40 ms od začátku trvání vlny Q). Podobně depolarizační izoareální mapa RIAM 35,80 je izointegrální mapa 35 nebo 80 ms depolarizace

z bodu J (ST segment a počáteční fáze vlny T). Pro statistické zpracování byl použitý Mann-Whitney test.

5.6 Echokardiografické vyšetření

Echokardiografie je neinvazivní vyšetřovací metoda, která se dnes uplatňuje jako standardní metoda při diagnostice mnohých kardiovaskulárních onemocnění.

Dvojměrná transthorakální echokardiografie a pulzní tkáňová dopplerovská echokardiografie (TDE) byly provedené přístrojem Philips Sonos[®] 7500 cardiac ultrasound unit (Philips Healthcare, Andover, MA, USA) u 31 pacientek s gestačním diabetes mellitus a u 29 kontrolních zdravých gravidních žen. Tkáňová dopplerovská echokardiografie (tissue doppler echocardiography -TDE) je nová metoda dopplerovské echokardiografie, umožňující detekci rychlosti pohybu srdečních stěn (myokardu). U pacientek ležících na levém boku bylo provedené vyšetření v parasternální projekci v dlouhé i krátké ose, apikální čtyřdutinové a dvoudutinové projekci.

Hlavní přínos TDE je při posouzení diastolické funkce srdce (De Backer *et al.* 2005). Diastolickou funkci myokardu levé komory pomocí TDE můžeme hodnotit buď regionálně (měřením diastolických rychlostí jednotlivých segmentů myokardu), nebo globálně měřením diastolických rychlostí mitrálního anulu (Sohn *et al.* 1997). Při měření rychlostí mitrálního anulu se zvolila A4C projekce, přičemž měření se uskutečňuje rychlostí z laterálního cípu mitrální chlopně (v důsledku orientace myokardiálních fibrinových svazků jsou rychlosti ze septálního cípu mitrální chlopně trochu nižší než rychlosti z laterálního cípu) (Sengupta *et al.* 2002). U dospělých osob ve věku nad 30 let by hodnota E' z laterálního cípu mitrální chlopně měla být > 12 cm/s – při normální diastolické funkci levé komory (u zdravých jedinců referenční hodnoty E' jsou v rozpětí $0,16 \pm 0,04$ m/s) (Ho & Solomon 2006). Hodnoty $E \leq 8$ cm/s znamenají zhoršení diastolické funkce levé komory, které by v kombinaci s klasickou dopplerovskou echokardiografií měly pomoci při diferenciaci normální diastolické funkce levé komory od pseudonormalizace (Ho & Solomon 2006)

Při echokardiografickém vyšetření byly vyšetřené následující hodnoty:

1. Ejekční frakce levé komory výpočtem podle vzorce:

LK EDV – LK ESV

EF LK = -----

LK EDV

LK EDV end diastolický objem levé komory v ml

LK ESV end systolický objem levé komory v ml

2. Síla stěn levé komory (zadní stěna, interventrikulární septum), velikost levé předsíně, levé komory a pravé komory

3. Diastolický objem levé komory (LK-EDV) v ml (vypočítaný podle Teichholze) a systolický objem levé komory (LK-ESV) v ml (vypočítaný podle Teichholze)

$$\text{LK-EDV} = \frac{7 \cdot \text{LVD}^3}{2,4 + \text{LVD}}$$

2,4+ LVD, kde

LVD je šířka levé komory v mm (Teichholz *et al.* 1976).

4. Diastolická funkce levé komory – vyšetření transmitrálních průtokových křivek dopplerovskou metodou se záznamem:

E.....vrcholová rychlost plnění levé komory ve včasné diastole

A.....vrcholová rychlost plnění levé komory při síňovém stahu (v pozdní diastole) mm/s

E/A.....poměr - bez jednotek

DT.....decelerační čas vlny E (ms)

E'..... včasná diastolická rychlost mitrálního anulu

A'..... pozdní diastolická rychlost mitrálního anulu

E/E'....poměr -bez jednotek

A/A'...poměr -bez jednotek

IVR.... veličina měřitelná během fáze izovolumické relaxace levé komory

5. Hmotnost levé srdeční komory (LVM – left ventricle mass) na podkladě vzorce podle konvence ASE (American Society of Echocardiography) (Lang *et al.* 2005; Devereux & Reichek 1977)

$$\text{hmotnost LK (g)} = 0.8 \{ 1.04 [([\text{DdLK} + \text{IVSd} + \text{ZSd}]^3 - \text{DdLK}^3)] \} + 0.6$$

kde 1,04 je indexem hmotnosti srdečního svalu (g/cm^3)

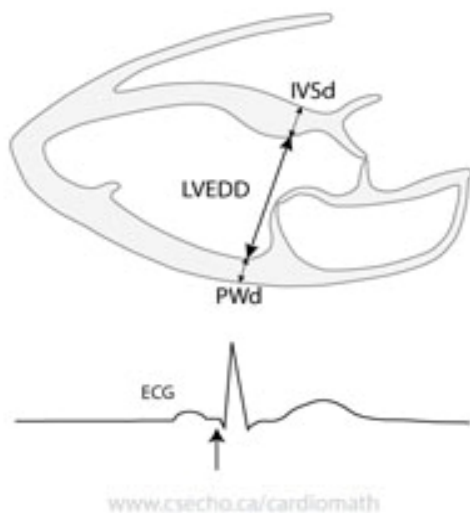
IVSd – je tloušťka interventrikulárního septa v diastole,

DdLK – rozměr levé komory v diastole,

ZSd – tloušťka zadní stěny levé komory v diastole.

6. Index masy levé komory - LVMI, přepočítání masy levé komory na tělesný povrch

7. Relativní tloušťka stěny – RWT (relative wall thickness) byla vypočítána jako $2 \times \text{ZSd} / \text{DdLK}$ a používá se k posouzení geometrie LK



5.7 24 hodinové monitorování krevního tlaku

Ambulantní monitorování TK (ABMP) je považováno za nejobjektivnější metodu měření TK, protože umožňuje získávat přehled o absolutních hodnotách i variabilitě krevního tlaku v časově definovaných periodách. Oproti běžnému měření TK má výhody ve větší přesnosti, spolehlivosti, reprodukovatelnosti, v těsnější korelaci s orgánovými změnami (Mancia & Parati 2000). 24 hodinové ambulantní monitorování krevního tlaku (ABPM = ambulatory blood pressure monitoring) bylo provedeno kalibrovaným přístrojem Cardiette BP One (CardiLine, Milano, Itálie) využitím oscilometrické metody se současným 24 hodinovým

záznamem tepové frekvence. Přístroj byl nastaven na měření každých 30 minut v průběhu 24 hodin. Manžeta přístroje byla umístěna na nedominantní paži. Pacientky nosí po celou dobu sledování měřící zařízení uložené v pouzdře na trupu a manžetu s měřící sondou nad arteria brachialis. Pacientky si vedly deník s údaji o denním režimu. Jednotlivá měření byly ukládány do paměti a následně zpracovány softwarem počítače.

Hodnoceny byly následující parametry: systolický, diastolický a střední denní, noční a 24 hodinový krevní tlak, variabilita TK a tepová frekvence. Střední arteriální tlak (MAP) je definován jako průměrný perfúzní tlak v průběhu celého srdečního cyklu.

Stanoví se výpočtem: $MAP = TKd + 1/3 (TKs - TKd)$

Denní a noční doba byla stanovena dle aktuálního času spánku určeného záznamem pacientek. Pacientky si zaznamenali večerní čas usínání a ranní čas probuzení. Průměrný TK ve spánku by měl oproti průměrnému TK během denního bdění poklesnout o 10-20%. Procentuální pokles nočního krevního tlaku, tzv. diurnální index (DI) byl vypočítán na podkladě poklesu průměrného nočního krevního tlaku oproti dennímu průměrnému krevnímu tlaku dělený průměrným denním krevním tlakem.

Stanoví se výpočtem: $DI = 100x (TKden - TKnoc) / TKden$.

Pacientky s nočním poklesem průměrného denního systolického a diastolického TK méně než 10% byly klasifikovány jako osoby s nedostatečným poklesem krevního tlaku při spánku v nočních hodinách "non-dippers".

6 ZPRACOVÁNÍ DAT A STATISTICKÁ ANALÝZA

Výsledky byly statisticky zpracovány a vyhodnoceny počítačovým software Stat Graphic Centurion, verze XV od Stat Point Inc (Herndon, Virginia, USA).

Charakteristiky souboru pacientek popisujeme jako průměr \pm směrodatná odchylka (SD) pro normálně rozdělena data a jako medián a interval dolní-horní kvartil (Q1-Q3) pro nesymetricky rozdělena data, případně počty a procenta z celku pro kategorické proměnné. Pro lineární parametry jsme vypočítali průměr a jeho směrodatnou odchylku. Logické parametry byly vyjádřený svými četnosti. Distribuce dat byla posouzena pomocí Kolmogorow-Smirnovovho testu.

Rozdíly ve středních hodnotách parametrů mezi dvěma skupinami jsme testovali párovým respektive nepárovým t-testem pro normálně rozdělená data. Pro srovnání proporcí jsme použili binomické testy. Pro testování tří a více skupin jsme použili analýzy rozptylu (ANOVA) pro jeden faktor a pro jeden faktor s opakováním. V případě normální distribuce byly lineární parametry u pacientů s GDM ve srovnání s kontrolními jedinci porovnány pomocí nepárového t-testu, naopak v případě, kdy normální distribuce nebyla přítomna, byl pro porovnání dvou posuzovaných souborů použit Mann Whitney test.

Pro posouzení srovnání logických parametrů byl použit chí-kvadrát test. Vztahy mezi parametry byly testovány jednoduchou lineární regresí a korelace mezi jednotlivými posuzovanými parametry byly v případě normální distribuce hodnocené Pearsonovou lineární korelací. V případě, že normální distribuce nebyla přítomna, byl použit Spearmanův test. Testovali jsme na hladině významnosti alfa 5% ($\alpha = 0,05$)

7 VÝSLEDKY

7.1 Základní charakteristika souboru

Do studie bylo celkově zařazeno 35 žen s GDM a 31 fyziologických těhotných kontrol. Všechna vyšetření byla provedena v 36. gestačním týdnu. Základní charakteristika souboru je uvedena v tabulce 1. Kromě celkového přírůstku hmotnosti v těhotenství, který byl nižší ve skupině žen s GDM ($10 \pm 7,6$ vs. $13,1 \pm 3,7$ kg, $p=0,05$) nebyly zjištěny jiné statisticky významné rozdíly mezi oběma soubory v základních antropometrických parametrech.

Mezi skupinou pacientek s GDM a kontrolní skupinou nebyly signifikantní rozdíly ve věku ani týdnu gestace v době vyšetření. Průměrný věk pacientek v době vyšetření byl 32 ± 4 let u GDM a $30,3 \pm 4,2$ u kontrolní skupiny, průměrný gestační týden v době vyšetření 36,2 týdne u GDM a 35,8 týdne u kontrol. 17 pacientek s GDM byly primigravidy, v případě 18 pacientek se jednalo o druhou nebo třetí graviditu. V kontrolní skupině zdravých kontrol 21 byly primigravidy, pro 10 žen se jednalo o druhou až třetí graviditu. Jedna pacientka s GDM a jedna zdravá kontrola byly sledovány s více plodovým těhotenstvím (gemini), ostatní sledované osoby byly sledovány s jednoplodovým těhotenstvím.

Za cílové hodnoty při léčbě GDM se v době zpracování dat pokládali glykémie nalačno do 5,5 mmol/l, za 1 hodinu po jídle do 7,2 mmol/l a za 2 hodiny do 6,6 mmol/l. Pacientky s GDM byly sledovány v diabetologické ambulanci v pravidelných 2týdenních kontrolách a v domácích podmínkách vykonávali selfmonitoring glykemií, glykosurie a ketonurie

	Kontrolní skupina (n=31)	Gestační DM (n=35)	hodnota p
Průměrný věk (roky)	30,3±4,2	32±4	NS
Výška (cm)	168,3±7,4	166±5,9	NS
Hmotnost (kg)	77,1±13,5	77,2±13,3	NS
Hmotnostní přírůstek (kg)	13,1±3,7	10±7,6	0,05
BMI (kg/m ²)	27,1±4,1	28,2±3,8	NS
Gestační týden v čase vyšetření	35,8±1,1	36,2±1,1	NS

Tabulka 1. Základní charakteristiky skupin vyšetřovaných osob

Z celkového počtu 35 pacientek s GDM bylo 11 pacientek léčených inzulínem a 24 modifikací dietních a režimových opatření. Z pacientek léčených inzulínem bylo 7 léčeno intenzifikovaným inzulínovým režimem (IIT) a 4 pacientky konvenčním inzulínovým režimem (KIR). Průměrná denní dávka pacientek s GDM léčených IIT v době vyšetření byla $15,7 \pm 5,2$ j.s.c., u pacientek léčených KIR $7 \pm 2,9$ j.s.c. Mezi podskupinami pacientek s GDM nebyly signifikantní rozdíly ve vyšetřovaných antropometrických a biometrických parametrech (tabulka 2).

	Skupina léčená inzulínem (n=11)	Skupina léčená dietou (n=24)	Hodnota p
Průměrný věk (roky)	33,1±3	30,5±4,4	NS
Výška (cm)	167±6,7	165,1±5,5	NS
Hmotnost (kg)	80,8±13,8	75,7±12,8	NS
Hmotnostní přírůstek (kg)	9±9,2	10,6±6,6	NS
BMI (kg/m²)	28,8±3,9	27,9±3,8	NS

Tabulka 2. Základní charakteristiky podskupin osob s GDM léčených inzulínem a dietní modifikací

7.2 Základní laboratorní parametry

U pacientek s GDM jsme oproti kontrolní skupině našli významně vyšší hladiny glykémie nalačno ($5 \pm 0,67$ vs. $4,6 \pm 0,36$ mmol/l, $p < 0,001$), HbA1c ($40 \pm 3,8$ vs. 34 ± 3 mmol/mol, $p < 0,001$). Výpočtem inzulínové rezistence jsme prokázali hraničně významné zvýšení HOMA-IR ($2,63 \pm 2,6$ vs. $1,7 \pm 1,0$, $p = 0,049$) a výpočtem inzulínové senzitivity indexem Quick sníženou citlivost na inzulín u žen s GDM ve srovnání se zdravými těhotnými kontrolami ($0,33 \pm 0,03$ vs. $0,35 \pm 0,03$, $p = 0,04$). U pacientek s GDM jsme také zjistili sníženou hladinu LDL cholesterolu ($4 \pm 0,9$ vs. $4,4 \pm 0,7$ mmol/l, $p = 0,04$). V ostatních základních laboratorních parametrech nebyl rozdíl mezi kontrolní skupinou a pacientkami s GDM (tabulka 3).

	Kontrolní skupina (n=31)	Gestační DM (n=35)	Hodnota P
Glykémie na lačno (mmol/l)	4,6±0,36	5±0,67	<0,001
Sérový inzulin (mU/l)	13,2±8,1	16,92±17	NS
HOMA index	1,7±1,0	2,63±2,6	0,049
QUICKI	0,35±0,03	0,33±0,03	0,04
HbA1C (mmol/mol)	34±3	40±3,8	<0,001
Celkový cholesterol (mmol/l)	7,1±0,8	7±1	NS
HDL cholesterol (mmol/l)	1,8±0,3	1,86±0,4	NS
LDL cholesterol (mmol/l)	4.4±0,7	4±0,9	0,04
Triacylglyceroly (mmol/l)	2,67±0,76	2,75±1	NS
Kyselina močová (umol/l)	261±60	246±48,5	NS
AST (ukat/l)	0,33±0,08	0,38±0,1	NS
ALT (ukat/l)	0,27±0,09	0,31±0,1	NS
GMT (ukat/l)	0,19±0,12	0,15±0,08	NS
ALP (ukat/l)	2,23±0,87	2,2±0,8	NS
hsCRP (mg/l)	3,8±3,5	4,2±3,6	NS
fibrinogen	4,58±0,52	4,5±0,6	NS
leukocyty	9,7±2,3	8,8±2,7	NS
hematokrit	0,35± 0,02	0,34±0,03	NS
Hemoglobin (g/dl)	11,8±1	11,7±1,3	NS

Tabulka 3. Základní laboratorní parametry skupin vyšetřovaných osob

Pacientky s GDM rozděleny podle způsobu léčby do dvou podskupin nevykazovaly žádné statisticky významné změny v oblasti laboratorních parametrů sacharidového metabolismu a výpočtu inzulinové rezistence/senzitivity (glykémie, HbA1C, IRI, HOMA-IR/QUICK), podskupina pacientek léčených inzulinem oproti podskupině léčené modifikací životního stylu vykazuje statisticky významné zvýšení hladiny kyseliny močové (273±43 vs. 234±47 umol/l, p=0,02) a snížení HDL cholesterolu (1,7±0,3 vs. 1,9±0,4 mmol/l, p=0,05). Základní laboratorní parametry podskupin osob s GDM jsou uvedeny v tabulce 4.

	Skupina léčená inzulínem (n=11)	Skupina léčená dietou (n=24)	Hodnota P
Glykémie na lačno (mmol/l)	5,3±0,7	4,9±0,6	NS
Sérový inzulin (mU/l)	15,6±7,6	17,6±20	NS
HOMA index	2±1	2,9±5	NS
QUICKI	0,326±0,03	0,338±0,04	NS
HbA1C (mmol/mol)	39±4	38±4	NS
Celkový cholesterol (mmol/l)	7±0,9	7±1	NS
HDL cholesterol (mmol/l)	1,7±0,3	1,9±0,4	0,05
LDL cholesterol (mmol/l)	4,2±0,8	3,9±0,9	NS
Triacylglyceroly (mmol/l)	2,9±0,8	2,7±1,2	NS
Kyselina močová (umol/l)	273±43	234±47	0,02
hsCRP (mg/l)	3,8±4,1	4,4±3,3	NS
Fibrinogen	4,7±0,5	4,4±0,6	NS
Leukocyty	8,4±2,2	9±3	NS
Hematokrit	0,34±0,03	0,35±0,03	NS
Hemoglobin (g/dl)	11,5±1,3	11,8±1,4	NS

Tabulka 4. Základní laboratorní parametry podskupin osob s GDM léčených inzulínem a dietní modifikací

V stanovených endokrinologických parametrech jsme nenalezli statisticky významný rozdíl mezi jednotlivými hodnotami mezi skupinou pacientek s GDM oproti skupině zdravých těhotných kontrol (tabulka 5).

	Kontrolní skupina (n=31)	Gestační DM (n=35)	Hodnota p
TSH (mIU/l)	2,1±1,3	1,9±1	NS
fT4 (pmol/l)	12±1,6	11,7±1,4	NS
hCG (IU/l)	26761±24142	22020±20910	NS
Progesteron (nmol/l)	623,11±213	674±254	NS
prolaktin (µg/l)	181,4±51	177,1±51	NS
kortizol (nmol/l)	908,3±201	853,8±180	NS
IGF1 (µg/l)	290,5±201	307,5±91	NS

Tabulka 5. Základní endokrinologické parametry skupin vyšetřovaných osob

V podskupině pacientek s GDM léčených jedním z inzulinových režimů jsme oproti podskupině žen léčených modifikací režimových a dietních opatření našli významně vyšší hladiny IGF1 ($348 \pm 78,6$ vs. 287 ± 72 $\mu\text{g/l}$, $p=0,05$). V ostatních endokrinních parametrech jsme nenalezli statisticky významný rozdíl mezi oběma podskupinami

	Skupina léčená inzulínem (n=11)	Skupina léčená dietou (n=24)	Hodnota p
TSH (mIU/l)	2,5 \pm 1,3	1,7 \pm 0,9	NS
fT4 (pmol/l)	11,7 \pm 1,4	11,9 \pm 1,4	NS
hCG (IU/l)	36473 \pm 33823	17841 \pm 11543	NS
Progesteron (nmol/l)	704,6 \pm 313,6	661,4 \pm 233	NS
prolaktin ($\mu\text{g/l}$)	165,5 \pm 33,6	183,5 \pm 57	NS
kortizol (nmol/l)	812 \pm 151	846 \pm 195	NS
IGF1 ($\mu\text{g/l}$)	348 \pm 78,6	287 \pm 72	0,05

Tabulka 6. Základní endokrinologické parametry podskupin osob s GDM léčených inzulínem a dietní modifikací

7.2.1 Diskuse

Ve shodě s literárními údaji jsme našli vyšší hladiny glykémie nalačno, HbA1C a HOMA-IR u pacientek s gestačním diabetes mellitus oproti kontrolní skupině. Většina studií nachází nízkou korelaci mezi glykovaným hemoglobinem a průměrnou, lačnou, postprandiální glykemií u pacientek s gestačním diabetes mellitus (Brustman *et al.* 1987; Hod & Yogev 2007). Navíc, asociace mezi glykovaným hemoglobinem a incidencí komplikací u GDM nebo makrosomie je relativně nízká (Loke *et al.* 1994; Wyse *et al.* 1994; Weissmann-Brenner *et al.* 2004; Mazze 2002). Na druhé straně, výsledky studie HAPO prokázaly, že hyperglykémie matky je silně asociovaná s antropometrickými charakteristikami plodu. Byla prokázána těsná korelace mezi klinickými riziky a koncentrací glykémie nalačno, náhodnou glykemií a taktéž koncentrací glukózy v průběhu standardního oGTT (Metzger *et al.* 2008). Riziko výskytu porodních a poporodních komplikací stoupá s koncentrací glukózy

kontinuálně, a to už od hodnot, které jsou hluboko pod hodnotami charakterizujícími GDM (Riskin-Mashiah *et al.* 2009).

Nižší hladinu LDL cholesterolu ve skupině pacientek s GDM v souladu s popsanou literaturou (Koukkou *et al.* 1996) připisujeme probíhajícím metabolickým změnám. Inzulínová rezistence je asociovaná s poklesem katabolismu LDL a vzestupem plazmatické hladiny LDL cholesterolu, ale zvýšená hladina TAG obohacená o VLDL vede ke snížené produkci LDL. Celková hladina LDL může být navíc ovlivněna sníženým katabolismem hyperestrogenémie. Částice LDL cholesterolu u pacientek s GDM jsou ochuzené o cholesterol ester a obohacené o TAG. Velikost částic LDL cholesterolu negativně koreluje s hladinou inzulínu a triacylglycerolů (Barakat *et al.* 1990; Crouse *et al.* 1985). Navíc u pacientek s GDM je schopnost inzulínu suprimovat plazmatické volné mastné kyseliny signifikantně nižší (Catalano *et al.* 2002). V tukové tkáni inhibuje inzulín hormonsenzitivní lipázu, a brání tak lipolýze zásobních triglyceridů. To, že náš soubor pacientek s GDM nevykazuje sníženou hladinu HDL a zvýšenou hladinu TAG (Knopp *et al.* 1980) připisujeme komplexní a včasné zahájené léčbě oproti rutinní péči u vyšetřovaných kontrolních osob. Z endokrinních parametrů, které jsme stanovovali, nebyly v souladu s doposud publikovanými výsledky pozorované žádné statisticky významné rozdíly mezi skupinou žen s GDM a kontrolní skupinou (Grigorakis *et al.* 2000) podobně jako v přítomnosti aTPO (Shahbazian *et al.* 2013; Ortega-Gonzalez *et al.* 2000).

Podskupina pacientek léčených inzulínem vykazuje statisticky významné zvýšení hladiny kyseliny močové a snížení HDL cholesterolu oproti podskupině léčené modifikací životního stylu, co poukazuje na vyšší kardiovaskulární riziko v porovnání s těmi ženami s GDM, které byly léčené výhradně dietou (Assmann *et al.* 1996; Weverling-Rijnsburger *et al.* 2003; Fang & Alderman 2000; Holme *et al.* 2009).

V porovnání s průměrným podáváním inzulínové léčby – přibližně 15% žen s GDM je léčených inzulínem, v našem souboru bylo 32,4 % pacientek na léčbě inzulínem. Inzulínová léčba u pacientek s GDM snižuje riziko výskytu obezity u dětí žen s GDM (Simmons & Robertson 1997).

Z endokrinních parametrů v podskupině pacientek s GDM léčených jedním z inzulínových režimů jsme oproti podskupině léčených modifikací režimových a dietních opatření našli významně vyšší hladiny IGF1, v ostatních endokrinologických parametrech jsme nenašli statisticky významný rozdíl mezi oběma podskupinami.

7.2.2 Závěr

Na podkladě výsledků základních antropometrických a laboratorních vyšetření můžeme konstatovat, že kromě celkového přírůstku hmotnosti v graviditě, který byl nižší ve skupině žen s GDM, nebyly zjištěné jiné statisticky významné rozdíly mezi oběma soubory v sledovaných parametrech. Z endokrinních parametrů, které jsme stanovovali, nebyly pozorované žádné statisticky významné rozdíly mezi skupinou žen s GDM a kontrolní skupinou (Grigorakis *et al.* 2000), podobně jako v přítomnosti antityreoidálních protilátek aTPO. I přes intenzivní léčbu a komplexní péči skupina žen s GDM vykazuje vyšší hladiny glykémie, HbA1C i inzulínové rezistence vypočítané HOMA-IR a sníženou inzulínovou senzitivitu v porovnání se zdravými gravidními kontrolami.

7.3 24 hodinové monitorování krevního tlaku

7.3.1 Výsledky

Při srovnání hodnot průměrného středního nočního krevního tlaku jsme zaznamenali signifikantně nižší hodnoty u pacientek s GDM oproti kontrolní skupině ($73,1 \pm 6,8$ vs. $77,8 \pm 7,4$ mmHg, $p=0,01$). V záznamu za 24 hodin a během denní fáze nebyly mezi oběma skupinami zaznamenány signifikantně významné změny průměrného středního krevního tlaku. U pacientek s GDM oproti kontrolní skupině nacházíme signifikantně vyšší hodnoty poklesu systolického ($12 \pm 5,7$ vs. $8,1 \pm 5,3$ mmHg, $p < 0,01$) i diastolického krevního tlaku v nočních hodinách ($13,5 \pm 6,4$ vs. $10,6 \pm 6,3$ mmHg, $p < 0,01$). Absolutní hodnota systolického a diastolického krevního tlaku v době spánku i během denní fáze nebyla mezi oběma skupinami signifikantně rozdílná.

Průměrná tepová frekvence nevykazovala statisticky signifikantní rozdíly mezi skupinou pacientek s GDM a kontrolní skupinou v průběhu 24 hodinového záznamu ($84,3 \pm 10,4$ vs. $85,3 \pm 9,7$ $p=0,7$), v období denní aktivní fáze ($86,1 \pm 7,4$ vs. $87,9 \pm 9,7$, $p=0,21$) ani v období spánku ($73,4 \pm 10$ vs. $75,9 \pm 9,8$, $p=0,3$). Výsledky 24hodinového monitorování krevního tlaku jsou přehledně uvedeny v následující tabulce.

	Kontrolní skupina (n=31)	Gestační DM (n=35)	hodnotaP
TKm (mmHg)	85,5±6,5	84±6,5	NS
Denní fáze TKm (mmHg)	87,76±6	86,7±6,4	NS
Noční fáze TKm (mmHg)	77,8±7,4	73,1±6,8	0,01
TKm dipping (mmHg)	9,9±5,9	12,5±5,6	NS
TKs (mmHg)	113±6,7	111±7,1	NS
Denní fáze TKs (mmHg)	114,8±6,7	112,1±6,5	NS
Noční fáze TKs (mmHg)	106,8±7,9	100,4±7,6	NS
TKs dipping (mmHg)	8,1±5,3	12±5,7	<0,01
TKd (mmHg)	72±6	71±6,8	NS
Denní fáze TKd (mmHg)	74±6,3	72,1±5,5	NS
Noční fáze TKd (mmHg)	63,5±7,4	59±5,9	NS
TKd dipping (mHg)	10,6±6,3	13,5±6,4	<0,01
TF	85,3±9,7	84,3±10,4	NS
Denní fáze TF	87,9±9,7	86,1±7,4	NS
Noční fáze TF	75,9±9,8	73,4±10	NS
TF doping	12±5	12.4±6	NS

Tabulka 7. Výsledky ABMP pacientek s GDM a kontrolní skupiny

TKs.....systolický krevní tlak (mmHg)

TKd...diastolický krevní tlak (mmHg)

TKm...střední krevní tlak (mmHg)

TF..... tepová frekvence (tepů/min)

V podskupině pacientek s GDM léčených jedním z inzulinových režimů jsme oproti podskupině léčených modifikací režimových a dietních opatření nenalezli statisticky významný rozdíl v žádném ze sledovaných parametrů - průměrný střední, systolický i diastolický TK, denní i noční fáze středního, systolického i diastolického TK ani vyšší výskyt nočního poklesu TK. Průměrná tepová frekvence nevykazovala statisticky významné rozdíly

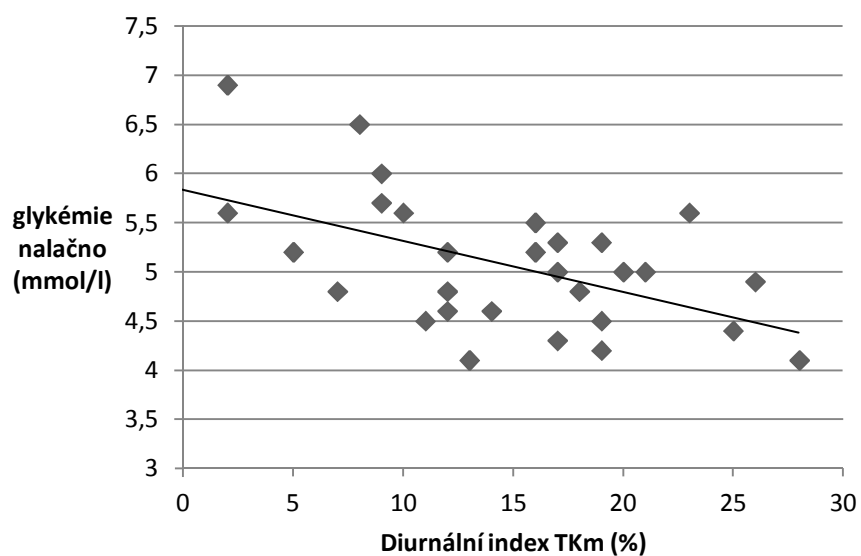
mezi oběma podskupinami pacientek s GDM v průběhu 24 hodinového záznamu, v období denní aktivní fáze ani v období spánku.

	Skupina léčená inzulínem (n=11)	Skupina léčená dietou (n=24)	Hodnota P
MAP (mmHg)	86,5±5,9	83±6,5	NS
Denná fáza MAP (mmHg)	88,6±5,9	85,5±6,3	NS
Nočná fáza TKm (mmHg)	73,9±3,6	72,4±7,1	NS
TKm dipping (mmHg)	12,7±3,8	12,5±6,6	NS
STKm (mmHg)	113±6,4	110±7,7	NS
Denná fáza mSTK (mmHg)	113,8±5	111,4±7	NS
Nočná fáza mSTK (mmHg)	101±4,1	100,1±8,8	NS
STKm dipping (mmHg)	12,8±4,2	11,6±6,3	NS
DTKm (mmHg)	73,3±5,9	70,4±7	NS
Denná fáza DTK (mmHg)	74,9±5,6	71±5,2	NS
Nočná fáza DTK (mmHg)	60,4±3,7	58±6,5	NS
DTK dipping (mHg)	14,4±4,9	12,7±6,8	NS
TF	86,6±6,9	83±11,5	NS
Denná fáza TF	88,4±6	85,1±7,8	NS
Nočná fáza TF	75,7±10,6	72,4±9,8	NS
TF dipping	12,8±6,2	12,8±6,3	NS

Tabulka 8. Výsledky ABMP u podskupin pacientek s GDM léčených inzulínem a dietní modifikací

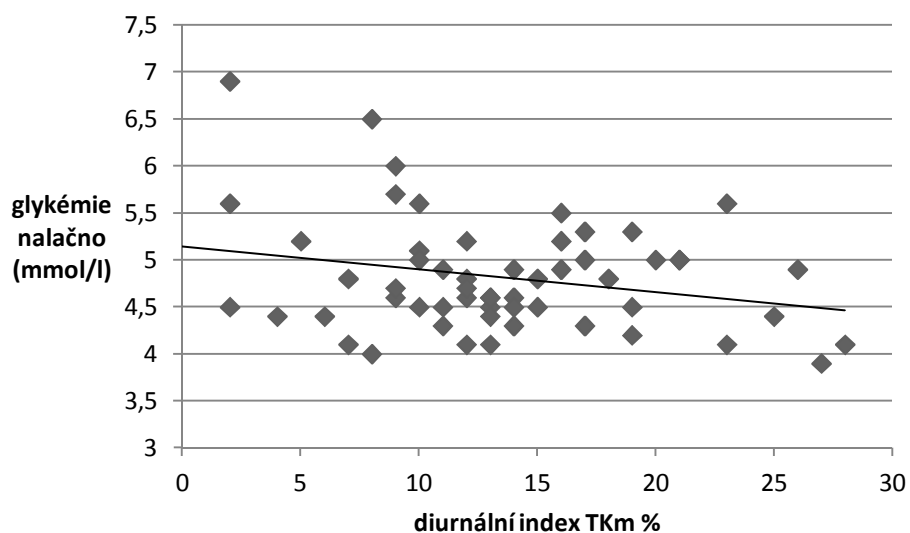
V souboru těhotných žen s GDM se podařilo prokázat statisticky významnou negativní korelaci mezi glykemií nalačno a poklesem nočního TK ($p=0,01$), a to s TKm (graf 1), STK (graf 4) i DTK (graf 6), a to jak v celém souboru pacientek s GDM tak i v obou podskupinách; zatímco v souboru zdravých pacientek tato korelace nebyla signifikantní (graf 3, 5, 7). V celé kohortě pacientek se podařilo prokázat statisticky významnou negativní korelaci mezi glykemií nalačno a poklesem nočního TK ($p=0,023$) u TKm. Pozitivní korelace mezi glykemií nalačno a noční fází TK (systolický, diastolický i TKm) byla zjištěna ve skupině žen s GDM ($p=0,04$, $p=0,01$ a $p=0,01$), výsledky lineární regresní metody jsou

znázorněny v grafu 8, 10, 12. V souboru zdravých pacientek tato korelace nebyla signifikantní (graf 9, 11, 13).



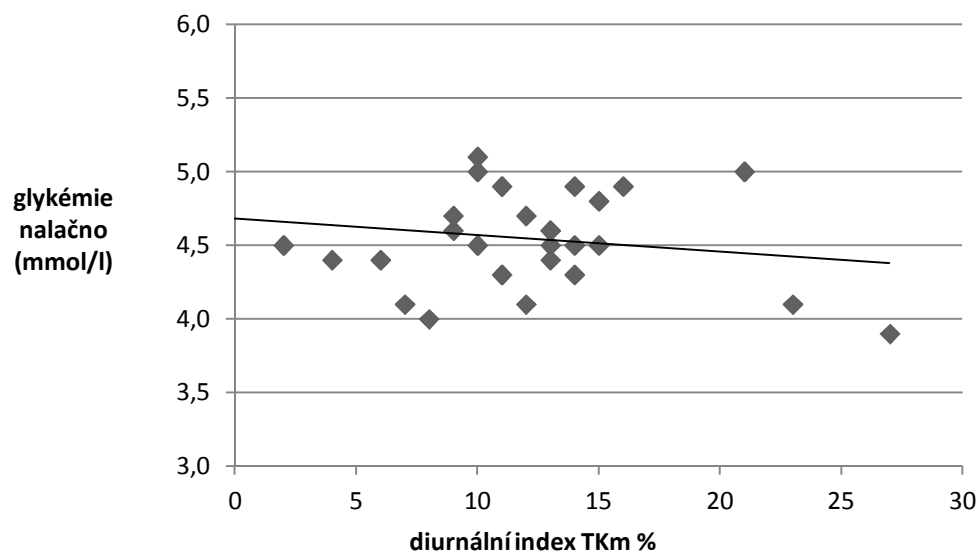
$p < 0,01$

Graf 1. Lineární regrese - závislost lačné glykémie a poklesu TK (noční dipping TKm v %) v souboru pacientek s GDM



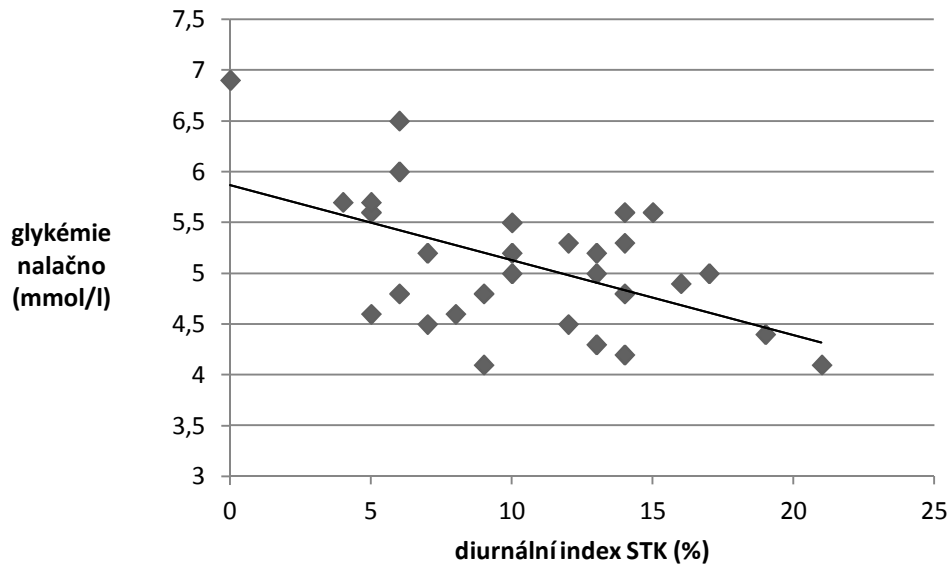
p=0,023

Graf 2. Lineární regrese - závislost lačné glykémie a poklesu TK (noční dipping TKm v %) v souboru celé kohorty pacientek



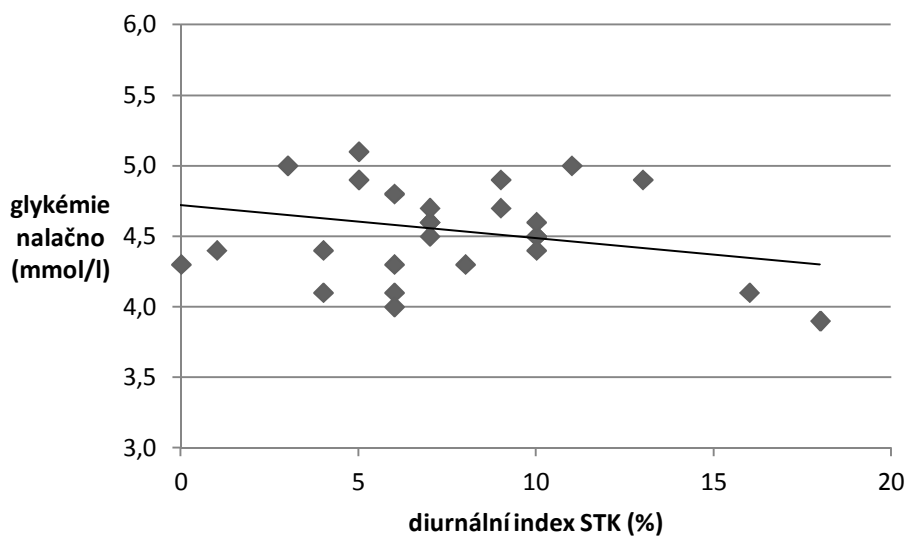
p=0,42

Graf 3. Lineární regrese - závislost lačné glykémie a poklesu TK (noční dipping TKm v %) v kontrolním souboru



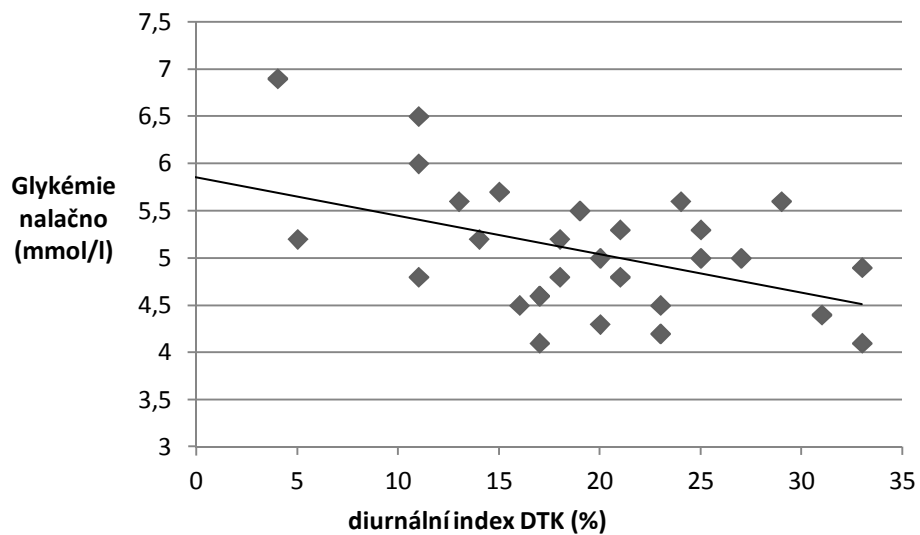
$p < 0,01$

Graf 4. Lineární regrese - závislost lačné glykémie a poklesu STK (noční dipping STK v %) v souboru pacientek s GDM



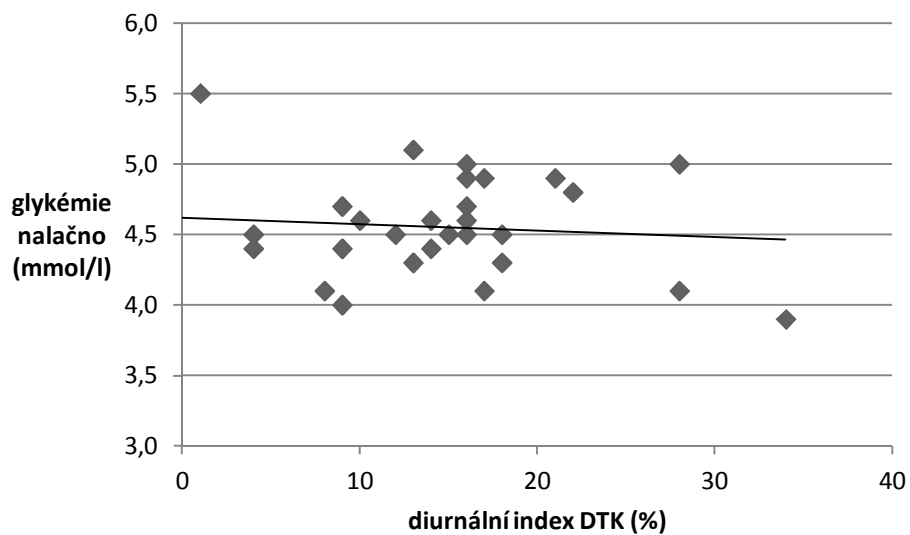
$p = 0,11$

Graf 5. Lineární regrese - závislost lačné glykémie a poklesu STK (noční dipping STK v %) v kontrolním souboru



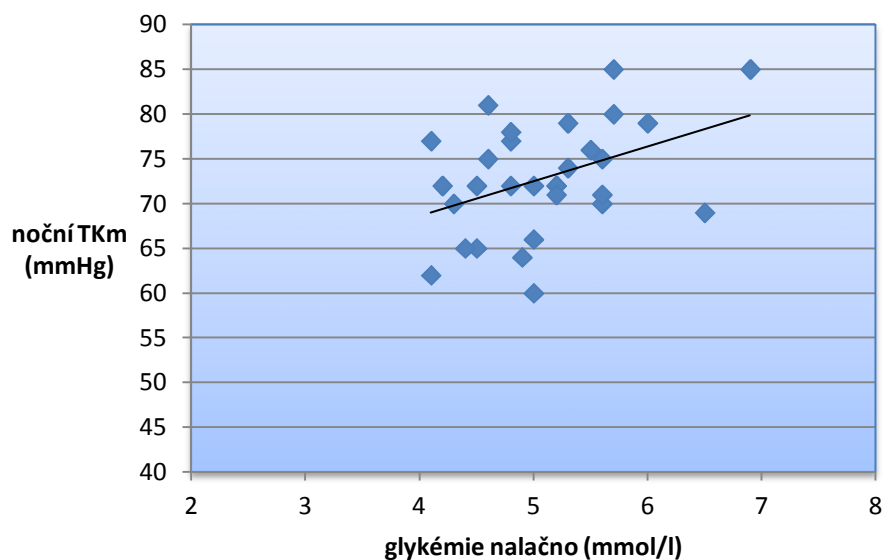
$p < 0,01$

Graf 6. Lineární regrese - závislost lačné glykémie a poklesu DTK (noční dipping DTK v %) v souboru pacientek s GDM



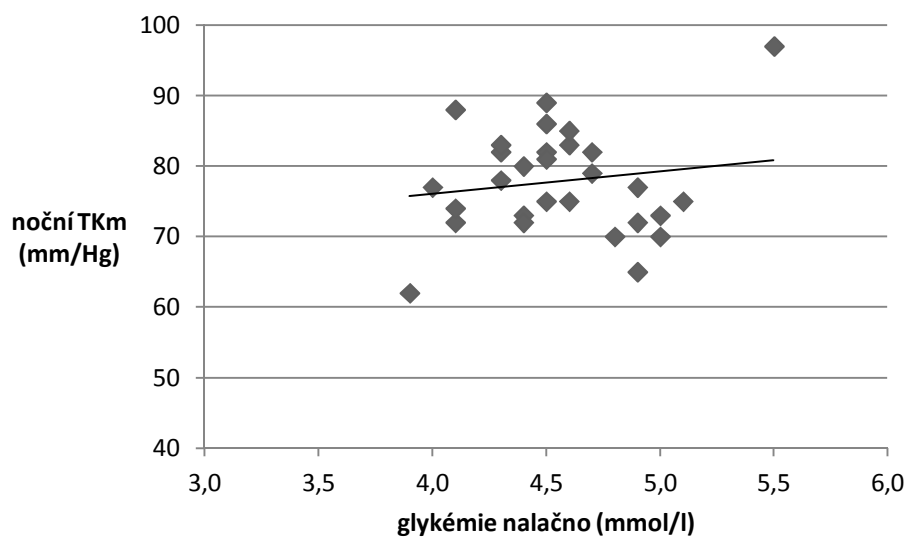
$p = 0,6$

Graf 7. Lineární regrese - závislost lačné glykémie a poklesu DTK (noční dipping DTK v %) v kontrolním souboru



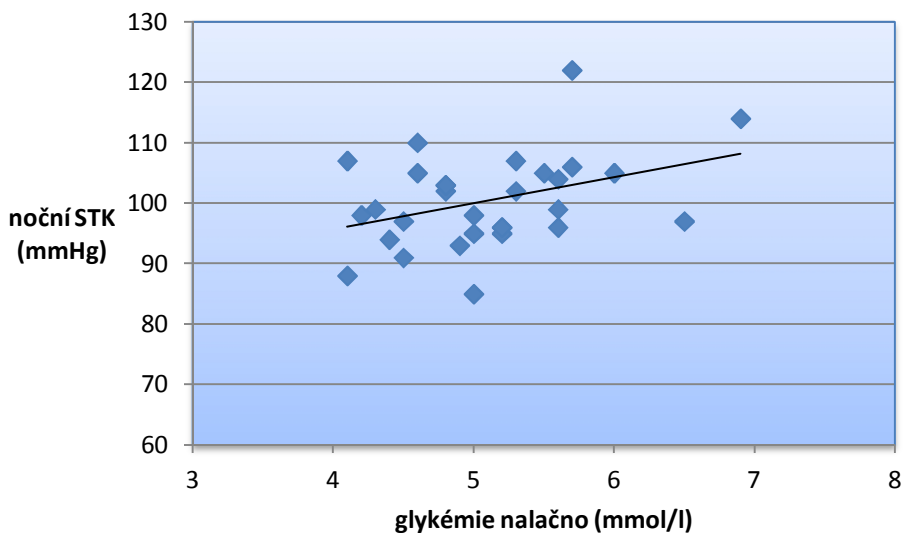
P = 0,01

Graf 8. Lineární regrese - závislost lačné glykémie a průměrného nočního TKm (nočný průměrný arteriální TK v mmHg) v souboru pacientek s GDM



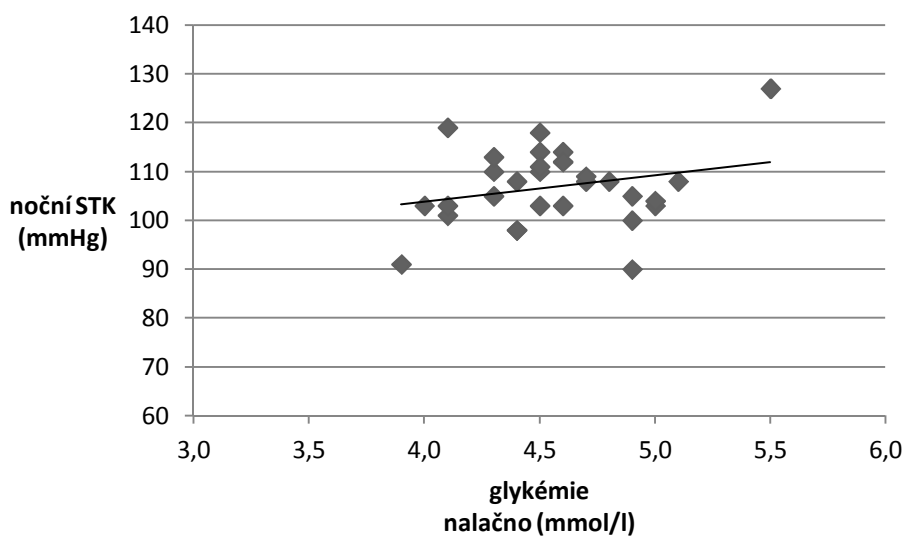
P=0,28

Graf 9. Lineární regrese - závislost lačné glykémie a průměrného nočního TKm (nočný průměrný arteriální TK v mmHg) v kontrolním souboru



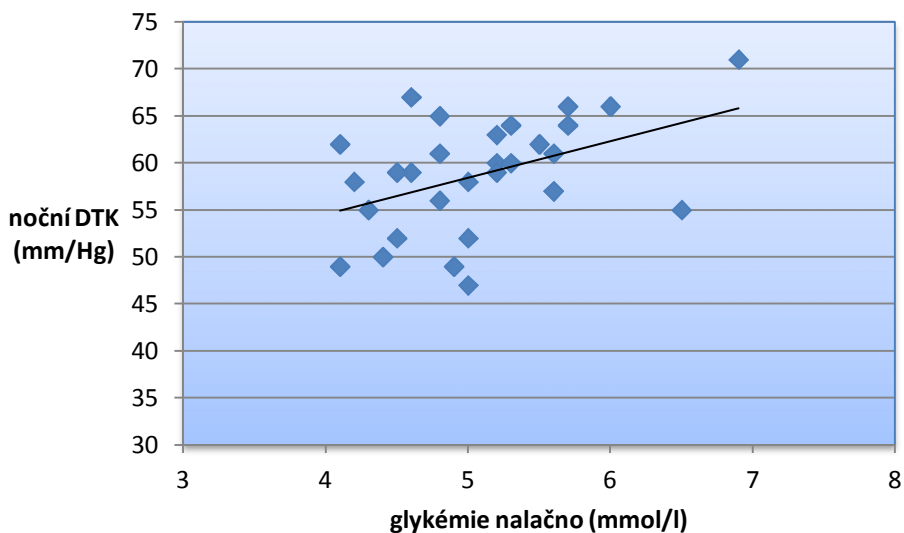
P= 0,04

Graf 10. Lineární regrese - závislost lačné glykémie a průměrného nočního STK (mmHg) v souboru pacientek s GDM



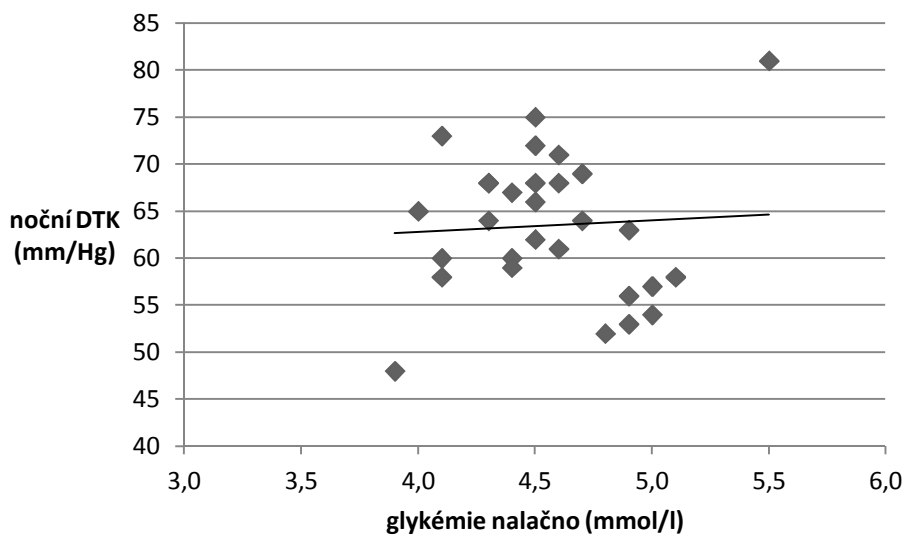
p=0,2

Graf 11. Lineární regrese - závislost lačné glykémie a průměrného nočního STK (mmHg) v kontrolním souboru



P= 0,01

Graf 12. Lineární regrese - závislost lačné glykémie a průměrného nočního DTK v souboru pacientek s GDM



p= 0,74

Graf 13. Lineární regrese – závislost lačné glykémie a průměrného nočního DTK v kontrolním souboru

7.3.2 Diskuse

Riziko rozvoje gestační hypertenze (GH) je podle literárních údajů zvýšené u pacientek se zvýšenou inzulínovou rezistencí a hyperinzulinémií (Kayemba-Kay's *et al.* 2013). V případě dobré komplexní péče o pacientky jako v našem souboru nebyla statisticky významně zvýšená hladina inzulinémie a tím jsme podle našeho názoru minimalizovali riziko rozvoje GH. Jak ukázal jeden ze sekundárních výstupů studie HAPO study je rozvoj GH a preeklampsie spojený s vysokým BMI a maternální obezitou (Group 2010).

24 hodinové kolísání TK je přirozeným výsledkem exogenních vlivů, především střídání dne a noci a endogenních neurohumorálních vlivů. U zdravých dospělých dochází k nočnímu poklesu TK o 10-20% oproti průměrnému TK během bdění. Osoby s normálním nočním poklesem se nazývají „dippers“ osoby s nočním poklesem méně než 10% se nazývají „non-dippers“, osoby s průměrným nočním TK vyšším, než během dne se nazývají „reverzní dippers“, (Routledge & McFetridge-Durdle 2007).

V našem souboru jsme našli významnou pozitivní korelaci mezi glykemií nalačno a hodnotou nočního systolického i diastolického krevního tlaku a naopak negativní korelaci mezi glykemií nalačno a diurnální variabilitou změřených tlaků. V souvislosti s tím nebyl v našem souboru zjištěný nárůst "nondippers" žen s GDM.

Naopak, krevní tlak v nočních hodinách byl ve skupině žen s gestačním diabetes mellitus nižší v porovnání s kontrolní skupinou. Příčina této změny není celkem jasná. Vzhledem k tomu, že poměrně velká část žen byla léčená inzulínem, bylo by možné, že pokles krevního tlaku v noci může souviset s indukovanou hypoglykemií. Z tohoto důvodu jsme porovnali relevantní klinické a laboratorní parametry žen s gestačním diabetes mellitus, které užívaly inzulín s těmi, které ho neaplikovaly. Ženy léčené inzulínem měly významně nižší HDL cholesterol a vyšší hladinu kyseliny močové, co svědčí pro vyšší kardiovaskulární riziko v porovnání s těmi ženami s GDM, které byly léčené výhradně dietou. Avšak změny mezi hodnotami systolického a diastolického tlaku ve dne i v noci a diurnální variability byly mezi ženami léčenými výhradně dietou a těmi, které navíc užívaly inzulín nevýznamné. To nepřímě svědčí proti hypotéze, že za nočním poklesem krevního tlaku v souboru našich GDM je hypoglykémie.

Za podstatné v péči o ženy s GDM považujeme skutečnost, že na podkladě komplexní péče, byl váhový přírůstek v průběhu těhotenství u nich významně nižší než v kontrolní skupině. Tato skutečnost může souviset se změnou hodnot krevního tlaku, ale významné

korelace mezi váhovým přírůstkem a tlakovými hodnotami při ABPM se nám nepodařilo prokázat.

Pacientky v našem souboru měly statisticky významně nižší hmotnostní přírůstek v porovnání s kontrolami, i když jejich výchozí BMI bylo vyšší. Komplexním přístupem s modifikací dietních opatření, fyzickou aktivitou a včasným zahájením inzulínové léčby tam, kde to bylo indikované, se nám podařilo redukovat hyperinzulinémii, která je spolu s inzulínovou rezistencí a maternální obezitou výrazným rizikovým faktorem rozvoje hypertenze v graviditě. Na druhou stranu, vasodilatační účinky inzulínu mohly být příčinou možného většího poklesu TK ve skupině pacientek s GDM. Tímto komplexním přístupem pacientky s GDM v našem souboru neměly vyšší incidenci hypertenze.

7.3.3 Závěr

Za hlavní přínos naší studie považujeme skutečnost, že úprava glykémie do optimálních hodnot a komplexní péče včetně monitorace a regulace hmotnostního přírůstku u žen s GDM vede k úpravě 24 hodinového profilu krevního tlaku. Naopak, komplexní péče je spíše spojený s poklesem nočních hodnot krevního tlaku při porovnání s kontrolními těhotnými ženami. Tento mechanismus vede ke zmenšení rozsahu morfologických změn levé srdeční komory a předchází i detekovatelným změnám diastolické funkce.

7.4 Spektrální analýza variability tepové frekvence

7.4.1 Výsledky

Parasympatická činnost hodnocena spektrálním výkonem v oblasti vysokofrekvenční části spektra (HF) ve 3 po sobě následujících časových intervalech byla 151 ± 155 , 230 ± 343 , 212 ± 280 ms² v kontrolní skupině, která byla srovnatelná s 234 ± 341 , 170 ± 271 , 216 ± 277 ms² u žen s GDM. Sympatická aktivita hodnocena poměrem LF/HF (nízká frekvence/vysoká frekvence) po 3 po sobě jdoucích intervalech je $1,9 \pm 1,7$, $1,9 \pm 1,6$, $1,7 \pm 1,9$ v kontrolní skupině, což bylo srovnatelné s $2,1 \pm 1,7$, $3,6 \pm 3,9$ a $2,1 \pm 2,3$ u žen s GDM.

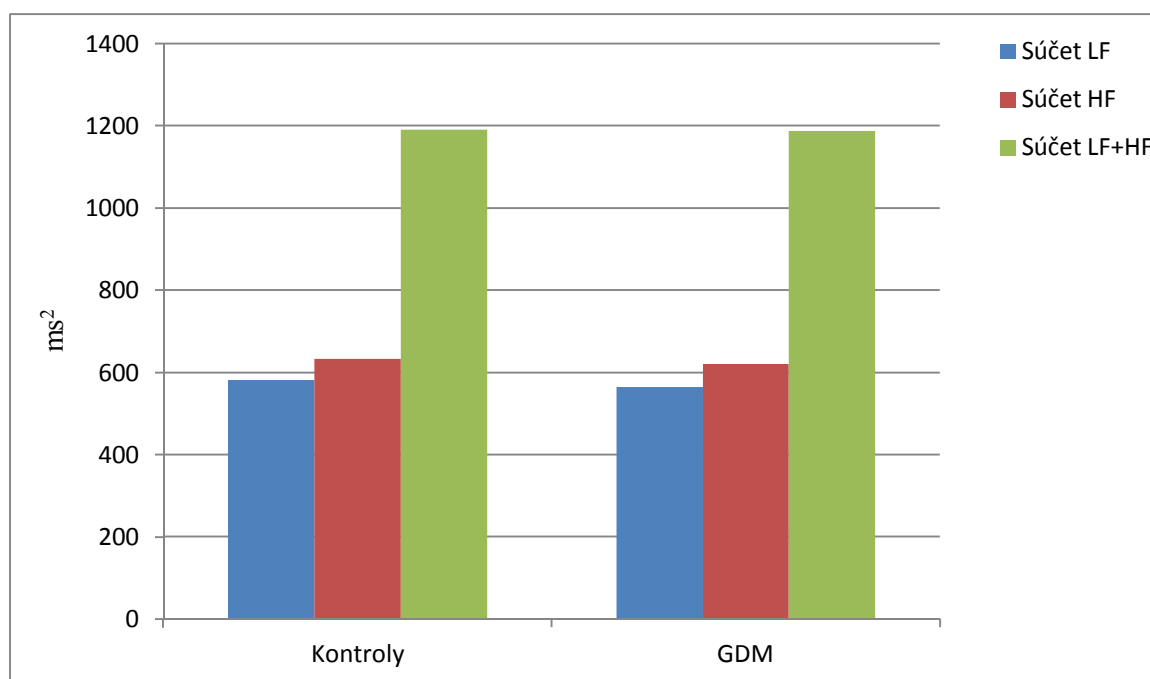
Součet všech tří intervalů představujících aktivitu parasympatické části NS (výkon HF1+HF2+ F3) byla 632 ± 511 ms² v kontrolní skupině a 621 ± 790 ms² ve skupině GDM (NS). Celková aktivita sympatiku hodnocena jako součet poměrů LF/HF ve všech třech intervalech (výkon LF1/HF1+LF2/HF2+LF3/HF3) byla $5,5\pm 4,1$ v kontrolní skupině oproti $7,9\pm 6,0$ ve skupině žen s GDM (NS).

	Kontrolní skupina (n=25)		Gestační DM (n=34)		Hodnota P
	průměr ± SD	medián	průměr±SD	medián	
LF1	155,95±137,69	109,0	193,57±228,51	122,1	NS
HF1	151,76±155,41	93,0	234,12±341,97	104,6	NS
LF1/HF1	1,91±1,717	1,37	2,16±1,68	1,62	NS
LF2	269,11±282,99	196,6	211,34±148,47	188,1	NS
HF2	230,29±343,34	115,0	170,90±271,18	97,9	NS
LF2/HF2	1,87±1,59	1,07	3,63±3,92	2,25	NS
LF3	157,18±247,81	86,0	179,62±193,54	98,3	NS
HF3	212,46±280,78	76,0	216,06±277,32	107,0	NS
LF3/HF3	1,73±1,89	0,90	2,09±2,26	1,19	NS
LF1+LF2+LF3	582,28±482,02	496,6	565,11±431,35	429,5	NS
HF1+HF2+HF3	632,93±511,77	419,0	621,03±790,36	330,5	NS
Celková SV	1190,07±840,29	1151,0	1186,98±1100,55	854,5	NS
CAS	5,52±4,10	4,70	7,97±6,02	5,80	NS

Tabulka 9. Výsledky variability tepové frekvence u pacientek s GDM a kontrolní skupiny v třech vyšetřovaných polohách

- LF1 spektrální výkon v nízkofrekvenční části spektra v poloze vleže (ms²)
- HF1 spektrální výkon ve vysokofrekvenční části spektra v poloze vleže (ms²)
- LF1/HF1 poměr nízkofrekvenčního a vysokofrekvenčního spektrálního výkonu v poloze vleže
- LF2 spektrální výkon v nízkofrekvenční části spektra po postavení (ms²)
- HF2 spektrální výkon ve vysokofrekvenční části spektra po postavení (ms²)

- LF2/HF2 poměr nízkofrekvenčního a vysokofrekvenčního spektrálního výkonu po postavení
- LF3 spektrální výkon v nízkofrekvenční části spektra v poloze vleže 2 (ms²)
- HF3 spektrální výkon ve vysokofrekvenční části spektra v poloze vleže 2 (ms²)
- LF3/HF3 poměr nízkofrekvenčního a vysokofrekvenčního spektrálního výkonu v poloze vleže 2
- SV spektrální výkon
- CAS celková aktivita sympatiku



Graf 14. Výsledky součtů spektrálních výkonů ve vysokofrekvenční a nízkofrekvenční části spektra u pacientek s GDM a skupiny

$$\text{Součet LF} = \text{LF1} + \text{LF2} + \text{LF3}$$

$$\text{Součet HF} = \text{HF1} + \text{HF2} + \text{HF3}$$

$$\text{Součet LF + HF} = \text{LF1} + \text{LF2} + \text{LF3} + \text{HF1} + \text{HF2} + \text{HF3}$$

7.4.2 Diskuse

Fyziologická gravidita je spojena s poklesem parasympatické a sympatické aktivity v klidu. Průměrná HF, LF a VLF v těhotenství je signifikantně nižší než u netěhotných osob (Ekholm *et al.* 1997; Rang *et al.* 2002). Zeslabení sympatovagální aktivity a hemodynamická stabilita přispívají k udržení optimálního průtoku krve placentou a vývoji plodu (Heiskanen *et al.* 2008). Systémová vaskulární rezistence v prvním trimestru klesá jako odpověď na hemodynamické změny. Nejvýznamnější změnou v mateřské cirkulaci je zvýšení srdečního výdeje, ke kterému dochází v důsledku zvýšení tepové frekvence a tepového objemu (Lucini *et al.* 1999). Inhibice parasympatické aktivity je možným mechanismem, který má za následek zvýšení tepové frekvence a srdečního výdeje. Ve třetím trimestru za klidových podmínek stoupá aktivita sympatického NS s přetrvávající sníženou aktivitou parasympatiku (Kuo *et al.* 1997).

Kardiovaskulární autonomní neuropatie (KAN) je častou formou autonomní diabetické neuropatie. Její prevalence výrazně osciluje v závislosti na rozdílnosti použitých metod a kohort pacientů s diabetem 1. a 2. typu a je asociována s délkou trvání diabetes mellitus a neuspokojivou metabolickou kompenzací (Ziegler *et al.* 1992; Vinik & Ziegler 2007; O'Brien *et al.* 1986). Asociace hyperglykémie s poklesem variability tepové frekvence (HRV) byla jasně popsána ve Framinghamské studii (Singh *et al.* 2000). Náhlý vzestup glykémie způsobuje změny ve variabilitě srdeční frekvence zvýšenou aktivitou sympatické složky nervového systému.

KAN je považována za nezávislý rizikový faktor ischemické choroby srdeční (Kikuya *et al.* 2000; Liao *et al.* 2002), diabetického onemocnění ledvin (Smulders *et al.* 2000) jakož i celkové mortality diabetiků (Wheeler *et al.* 2002; Maser *et al.* 2003). Kardiovaskulární autonomní neuropatie je považována za prognostický marker rozvoje mikrovaskulárních komplikací. Alterace v HRV byla popsána i u potomků pacientů s DM 2. typu - zvýšená aktivita sympatických a snížená aktivita parasympatických komponent autonomního vegetativního systému (De Angelis *et al.* 2001; Laitinen *et al.* 1999) i u prediabetických pacientů s vyjádřenou inzulinovou rezistencí (Lefrandt *et al.* 2000). U pacientek s anamnézou GDM byly v 52% prokázány změny HRV rok po porodu, signifikantní zhoršení jak sympatické tak i parasympatické složky, které by tak mohly být časným prognostickým indikátorem rozvoje DM 2. typu (Gasic *et al.* 2007). V nedávné finské studii se ukázalo, že při správné kontrole a kompenzaci žen s GDM nejsou v průběhu těhotenství přítomny

významné změny autonomního vegetativního systému ve srovnání se zdravými těhotnými kontrolními subjekty (Heiskanen *et al.* 2010), jak bylo usuzováno na podkladě předchozí práce (Poyhonen-Alho *et al.* 2010).

Použitá metodika v našem souboru, spektrální analýza variability tepové frekvence, dobře odráží autonomní srdeční funkci. Z parametrů SA-VSF byly hodnoceny: celkový spektrální výkon, spektrální výkon v oblasti nízkofrekvenční (LF) a vysokofrekvenční (HF) části spektra a jejich vzájemný poměr. Vzhledem k nejasnému původu spektrálního výkonu v oblasti VLF jsme aktivitu v této oblasti nevyšetřovali.

V našem souboru byl pozorován trend k vyšší sympatické aktivitě ve skupině pacientek s GDM, avšak nebyly zaznamenány žádné signifikantně významné rozdíly ve variabilitě srdeční frekvence ve srovnání se zdravými těhotnými ženami. Tyto závěry jsou v souladu s výsledky finské studie, kde při optimální metabolické kompenzaci a redukci výskytu hyperglykémie, která je jasně asociována s alterací HRV, nejsou přítomny změny autonomního vegetativního systému.

7.4.3 Závěr

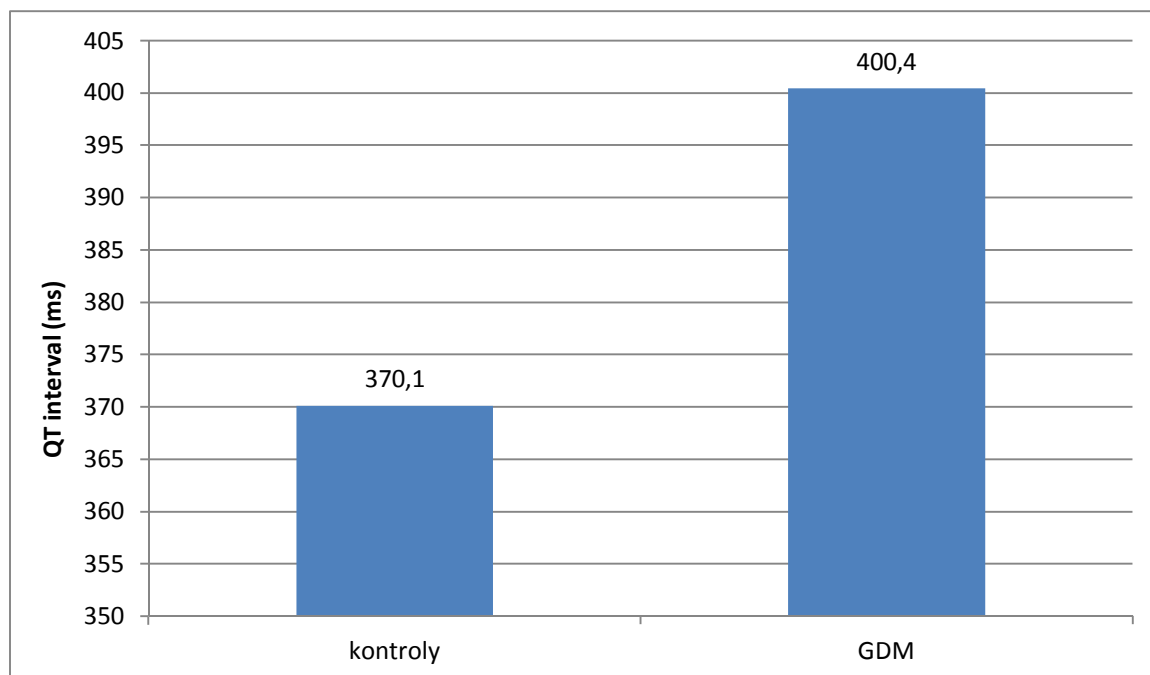
V našem souboru byl pozorován trend k vyšší sympatické aktivitě ve skupině pacientek s GDM, avšak nebyly zaznamenány žádné signifikantně významné rozdíly ve variabilitě srdeční frekvence ve srovnání se zdravými těhotnými ženami. Tyto závěry jsou pravděpodobně v důsledku optimální metabolické kompenzace a redukce výskytu hyperglykémie, která je jasně asociována s alterací HRV a změnami autonomního vegetativního systému již v preklinických stádiích diabetes mellitus u pacientů s významnou inzulínovou rezistencí.

7.5 Elektrofyziologické vyšetření srdce- mapování EKG

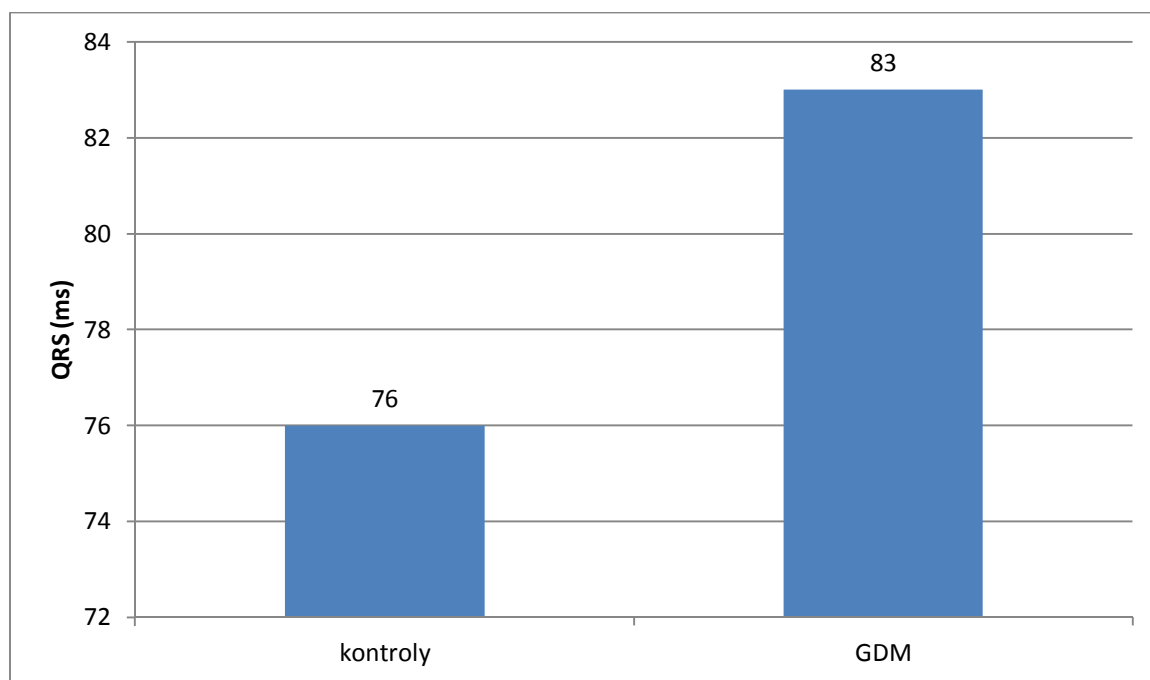
7.5.1 Výsledky

Hodnocení srdečního elektrického pole prokázalo následující statisticky významné změny u žen s GDM: prodloužení intervalu QRS ($82,96 \pm 15,7$ vs. 76 ± 7 ms; $p < 0,05$), zkrácení aktivačního času komorového myokardu ($205,7 \pm 88,5$ vs. $262,8 \pm 91,6$ ms; $p < 0,01$), prodloužení QT intervalu ($400,4 \pm 46,3$ vs. $370,1 \pm 49,3$ ms; $p < 0,01$) a zvýšení disperze QT intervalu ($128,8 \pm 29,06$ vs. $89,0 \pm 30,8$, $p < 0,01$).

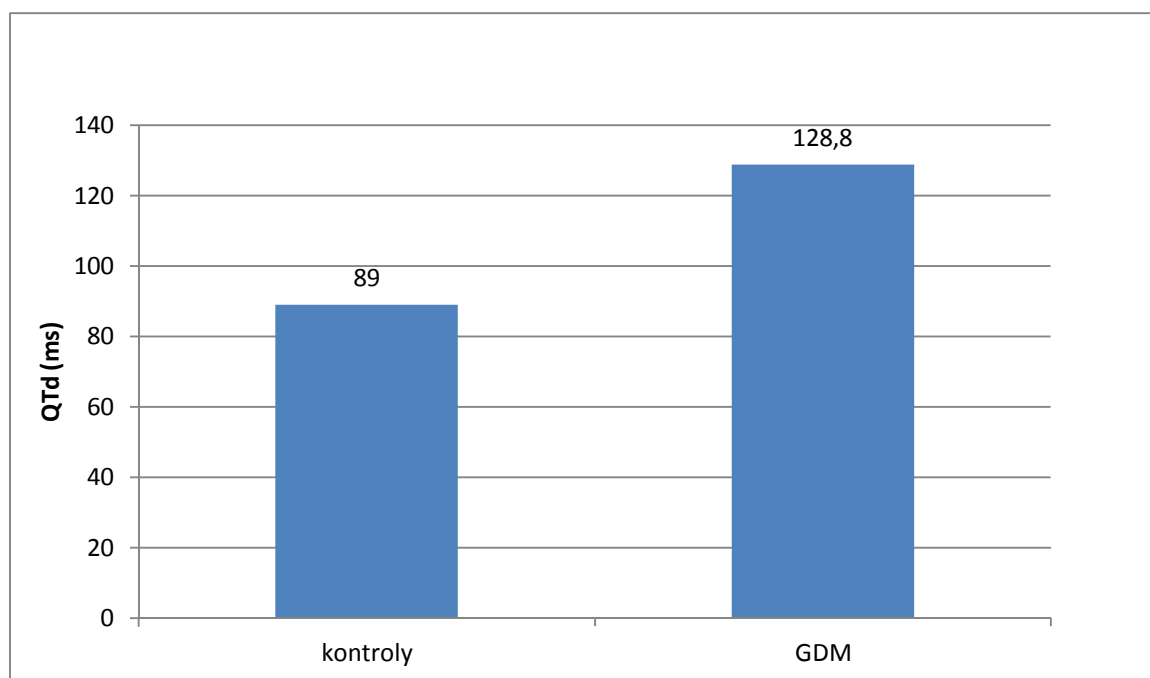
BSM neprokázalo signifikantně významné rozdíly v depolarizaci a repolarizaci použitím izopotenciálních (DIPM, RIPM), izointegrálních (DIIM, RIIM) nebo izoareových map (DIAM a RIAM) mezi skupinou žen s GDM a zdravými kontrolami, což je v souladu s výsledky HRV v našem souboru. Spearmanovým neparametrickým korelačním koeficientem jsme prokázali, že ICHVAT významně koreluje s tloušťkou interventrikulárního septa a zadní komory ($p=0,01$, $p=0,02$), prodloužené trvání QRS komplexu v souboru GDM koreluje s tloušťkou IVS a PWD ($p=0,008$ a $p=0,004$) a QTd koreluje s HbA1C v sloučeném souboru. Nebyly zjištěny statisticky významné korelace mezi alterovanými parametry EKG mapování se žádným ze stanovených hormonů.



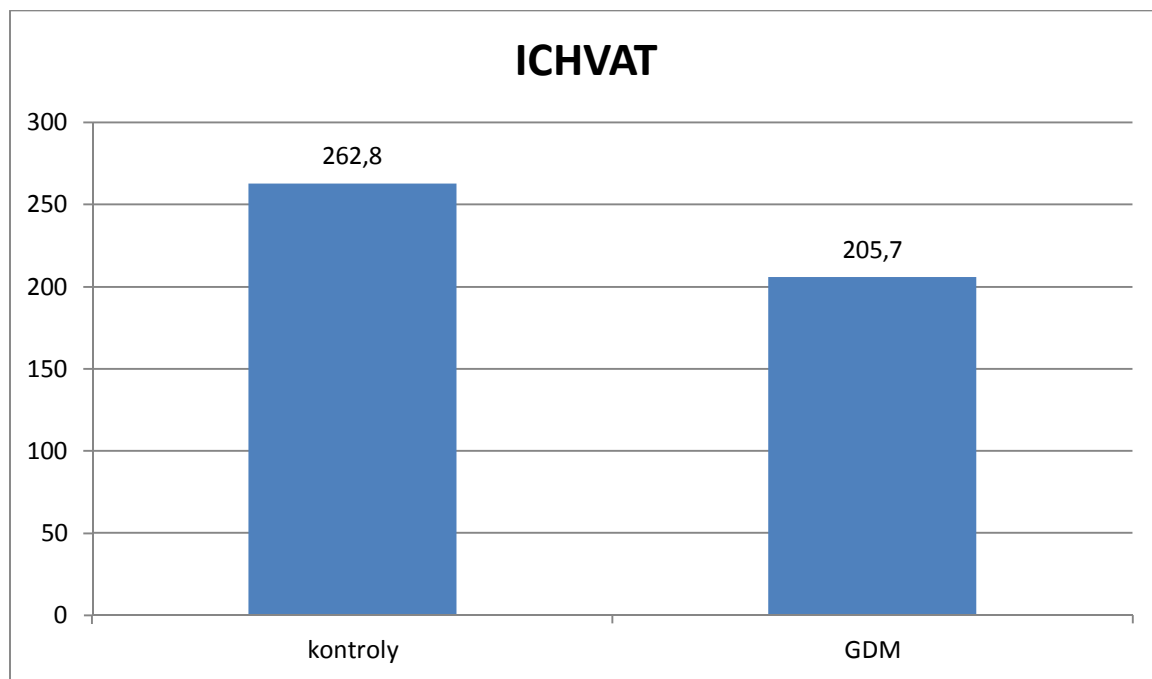
Graf 15. Maximální hodnoty QT intervalu pacientek s GDM a kontrolní skupiny



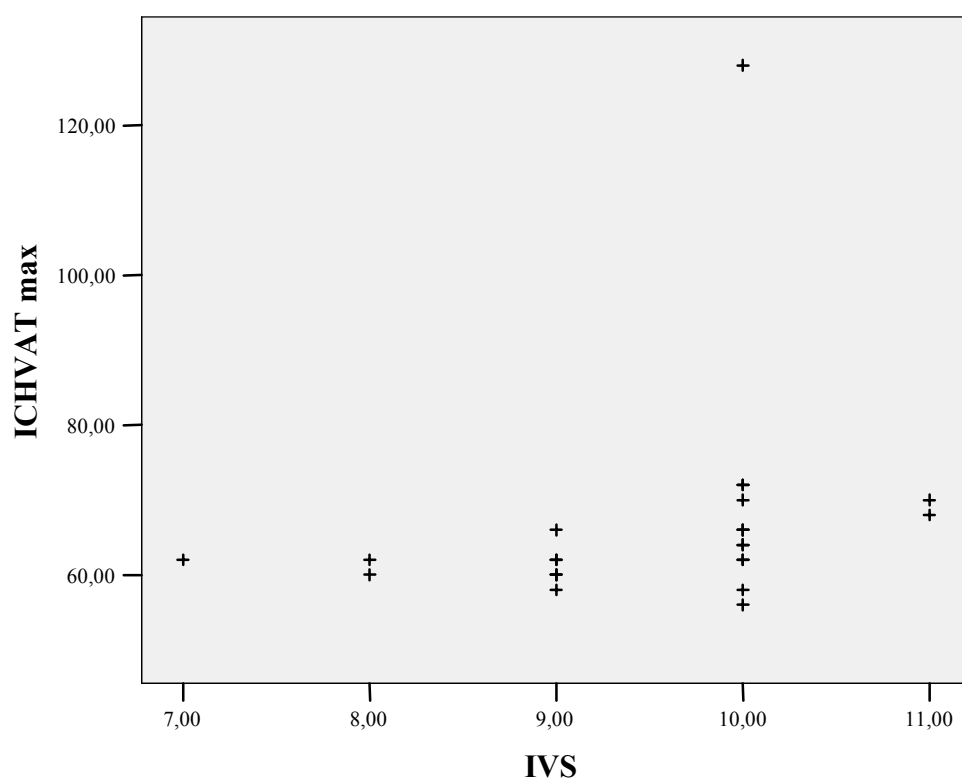
Graf 16. Trvání QRS komplexu pacientek s GDM a kontrolní skupiny



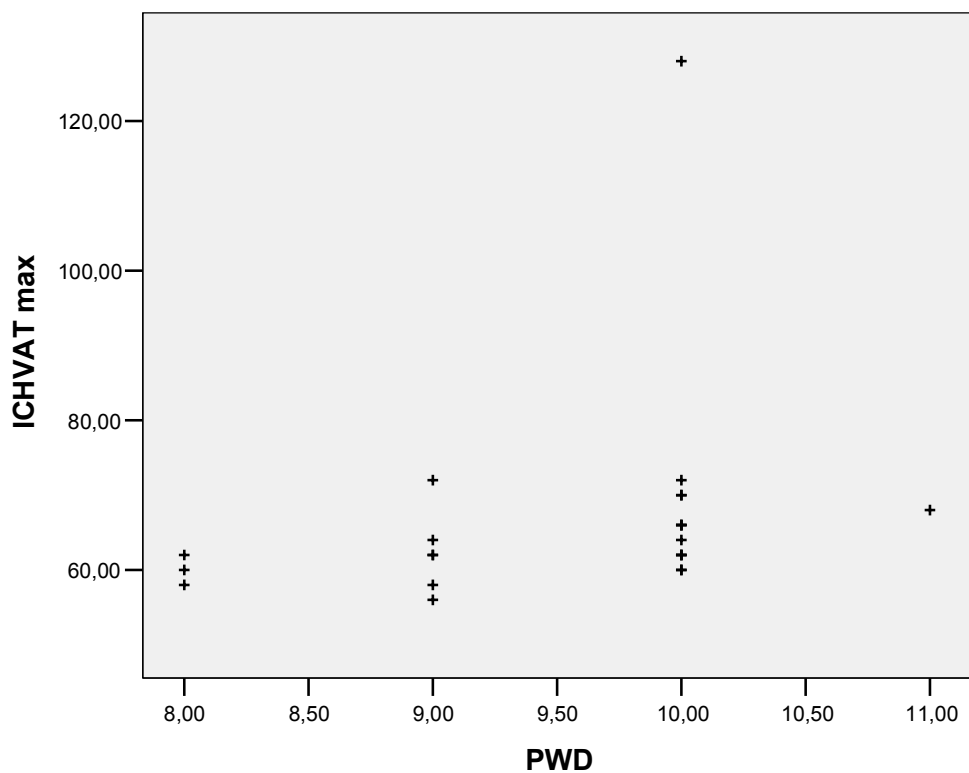
Graf 17. Disperze QT intervalu u pacientek s GDM a kontrolní skupiny



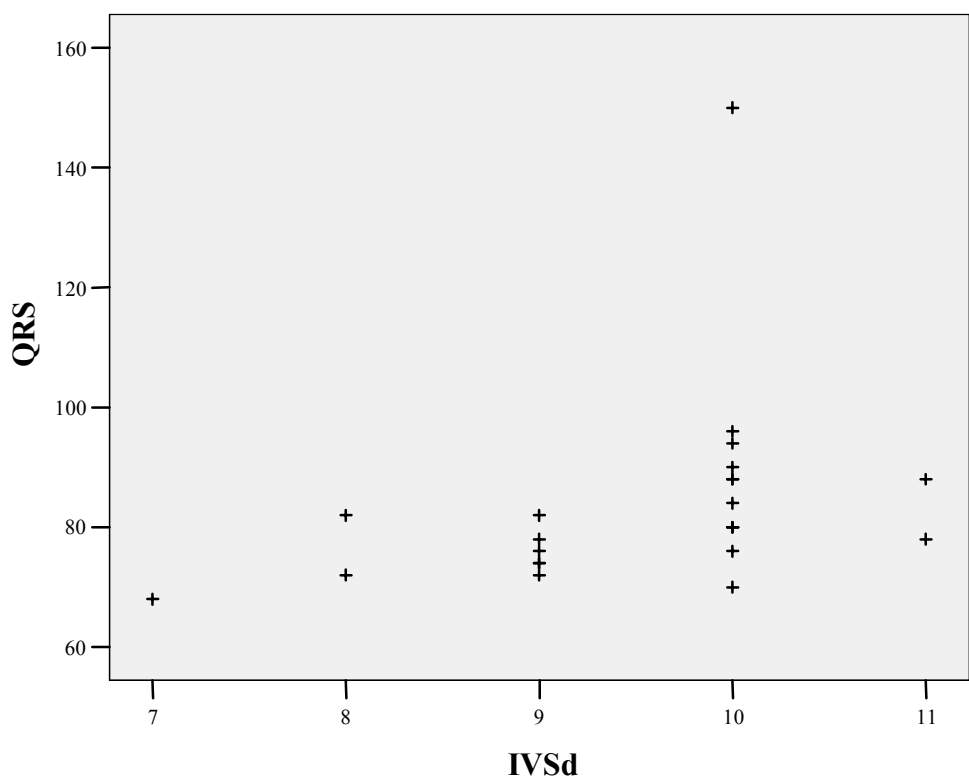
Graf 18. Aktivační čas komorového myokardu u pacientek s GDM a kontrolní skupiny



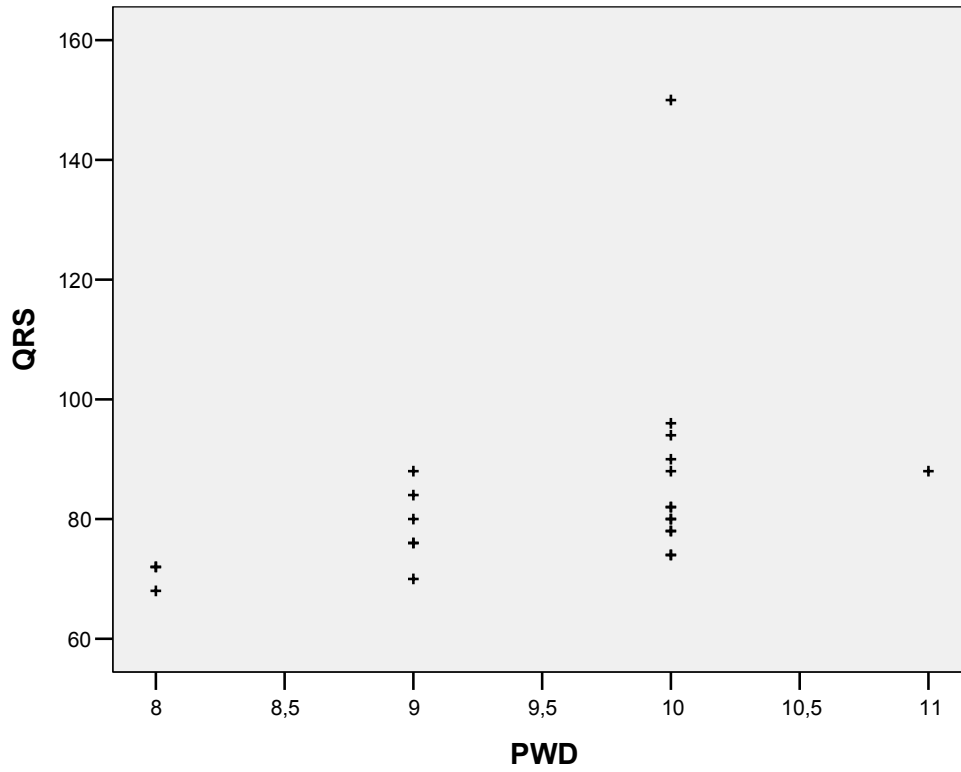
Graf 19. Závislost ICHVAT max a IVS v souboru GDM ($p = 0,011$)



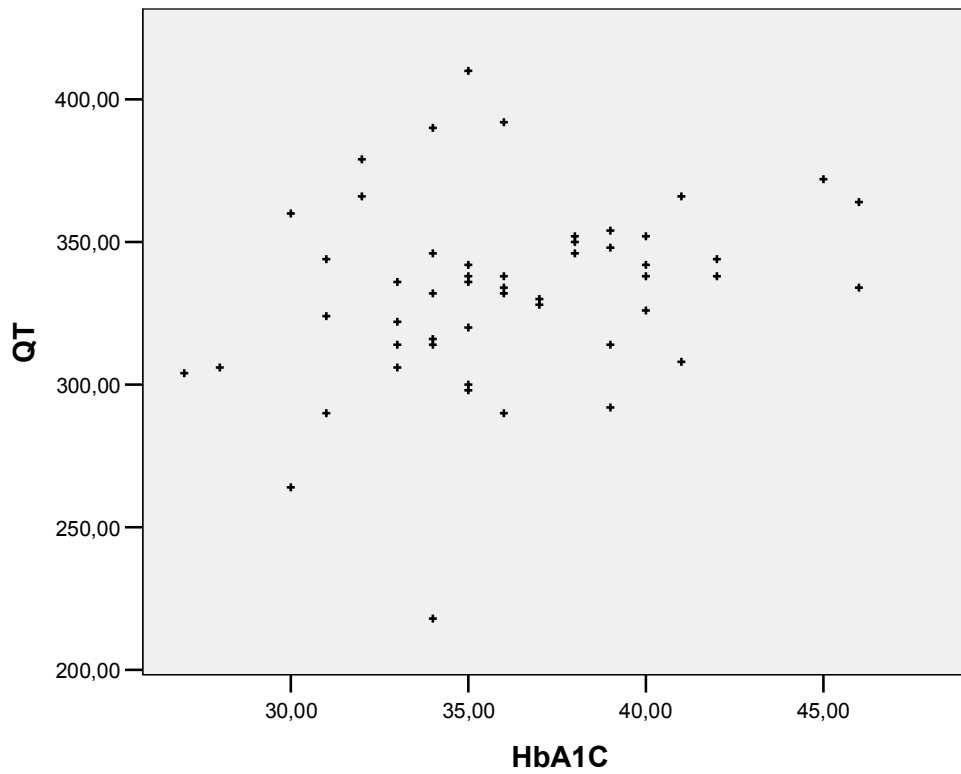
Graf 20. Závislost ICHVAT max a PWD v souboru GDM ($p = 0,016$)



Graf 21. Závislost QRS a IVSd v souboru GDM ($p = 0,008$)



Graf 22. Závislost QRS a PWD v souboru GDM ($p = 0,004$)



Graf 23. Závislost QT a HbA1C v sloučeném souboru kontrol+ GDM ($p = 0,038$)

7.5.2 Diskuse

Izointegrální, izopotenciální a izoareální EKG mapy (BSM) jsou citlivými indikátory změn lokální elektrické depolarizace a repolarizace. Práce s EKG mapováním u pacientů s diabetem 1. typu prokázaly významné změny intervalu QT a QT disperze - QTd (Palova *et al.* 2010; Zdarska *et al.* 2007). Význam elektrokardiografického záznamu za použití EKG mapování byl potvrzen i v diagnostice kardiální autonomní neuropatie u pacientů s DM 1. typu (Palova *et al.* 2010). Tyto změny jsou pravděpodobně způsobeny aktivací adrenergního systému. Změny elektrického srdečního pole u žen ve vysokém stádiu fyziologického těhotenství mohou být vysvětleny změněným prostorovým uspořádáním hrudních orgánů v průběhu těhotenství (Lechmanova *et al.* 2002b). Tato metodika, která umožňuje vyjádřit patologické změny elektrického pole v počátečních stádiích, byla použita i u pacientek s GDM ve vysokém stádiu těhotenství a byla prokázána zvýšená disperze QT intervalu u pacientek s GDM, hodnocená jako rozdíl mezi nejdelším a nejkratším QT intervalem v libovolném svodu. Rovněž bylo prokázáno snížení amplitudy QRS komplexu, nespecifické změny ST- T úseku a vlny T a dále prolongace QT intervalu (Medova *et al.* 2012). QT interval byl prodloužen jak ve skupině zdravých těhotných, tak i pacientek s GDM, což bylo způsobeno zvýšenou tepovou frekvencí. Zrychlené intraventrikulární vedení lze vysvětlit aktivací sympato-adrenální osy v důsledku zvýšené produkce placentárního prolaktinu u GDM (Newbern & Freemark 2011).

V našem souboru mapování EKG neprokázalo statisticky významné změny v depolarizaci a repolarizaci izopotenciálních (DIPM, RIPM), izointegrálních (DIIM, RIIM) ani izoareálních map (DIAM a RIAM) mezi souborem pacientek s GDM a zdravými těhotnými kontrolami. Tyto výsledky jsou v souladu s výsledky vyšetření spektrální variability srdeční frekvence v našem souboru, kde za optimální kompenzace GDM byly změny způsobené těhotenstvím přítomné v obou souborech, avšak nenalezli jsme žádné jiné významné rozdíly mezi oběma skupinami.

Ve skupině pacientek s GDM bylo zjištěno statisticky významné zkrácení aktivačního času komorového myokardu - ICHVAT ($p < 0,01$), které svědčí pro ztlustění levé srdeční komory, a které je podpořeno korelací s nálezem v echokardiogramu. ICHVAT významně koreluje s tloušťkou interventrikulárního septa a zadní komory ($p = 0,01$, $p = 0,02$). V souboru pacientek s GDM bylo také zjištěno prodloužení QT intervalu ($p = 0,01$) a zvýšení disperze QTc ($p = 0,01$). Toto zjištění je podpořeno předchozí studií. Dále bylo zjištěno prodloužení

trvání QRS v souboru GDM, které koreluje s nálezem v echokardiogramu IVDS a PWD ($p=0,008$ a $p=0,004$). Bylo prokázáno zvýšení QTD v souboru s GDM. QTD koreluje s HbA1c ve sloučeném souboru.

7.5.3 Závěr

Význam EKG mapování v naší práci je podpořen závěry, že i přes optimální metabolickou kontrolu pacientek s GDM jsou přítomny významné abnormality detekovatelné BSM a tyto signifikantní rozdíly jsou podpořeny korelacemi s jinými klinickými metodikami. Elektrokardiografické změny v EKG mapování prokázaly, že:

- depolarizační a repolarizační izointegrální, izoareové a izopotenciální u pacientek s GDM byly porovnatelné s nálezy u kontrolní skupiny a neprokázaly statisticky významné změny v DIPM, RIPM, DIIM, RIIM, DIAM a RIAM mezi oběma soubory, což je v souladu s výsledkem vyšetření spektrální variability srdeční frekvence
- byl zjištěný významný rozdíl v následujících parametrech: QRS, ICHVAT, QTD, QT max
- zkrácení ICHVAT v souboru GDM, které svědčí pro ztluštění levé srdeční komory, je podpořeno korelací s nálezem v echokardiogramu (IVSd a PWD)
- prodloužení trvání QRS v souboru GDM, koreluje s nálezem v echokardiogramu (IVSd a PWD)
- zvýšení QTd v souboru s GDM, QTd koreluje s HbA1c

7.6 Echokardiografie

7.6.1 Výsledky

Základní echokardiografické parametry u pacientek s GDM a kontrolní skupiny ukazuje tabulka 12. U pacientek s GDM je signifikantně tlustší interventrikulární septum ($9,6\pm 1$ vs. $9,1\pm 0,8$, $p<0,01$), zadní stěna levé komory ($9,6\pm 0,8$ vs. 9 ± 1 , $p=0,04$) a relativní tloušťka stěn levé komory ($0,4\pm 0,05$ vs. $0,38\pm 0,03$, $p=0,01$) oproti kontrolní skupině. Mezi ostatními parametry nebyly zjištěny statisticky významné rozdíly. Při porovnání parametrů diastolické funkce levé komory nebyly zaznamenány statisticky významné změny ani v jednom ze sledovaných parametrů E, A, E/A, E', A', E/E' u pacientek s GDM oproti kontrolní skupině.

	Kontrolní skupina (n=31)	Gestační DM (n=35)	Hodnota P
E(m/s)	0,72±0,1	0,76±0,17	NS
A (m/s)	0,54±0,12	0,51±0,1	NS
E/A	1,4±0,4	1,52±0,4	NS
E' (cm/s)	10,11±1,7	10±1,7	NS
A' (cm/s)	8,85±1,9	9,6±1,6	NS
E/E'	0,071±0,01	0,078±0,02	NS
LK-EDV (mm)	47,6±4	46,8±4,3	NS
LK-ESV (mm)	22,7±8,8	25±4	NS
IVS (mm)	9,1±0,8	9,6±1	0,04
ZS EK (mm)	9±1	9,6±0,8	<0,01
RHS	0,38±0,03	0,4±0,05	0,01
EF LK	63,2±4,8	65±4,9	NS

Tabulka 10. Základní echokardiografické parametry u podskupin pacientek s GDM a kontrolní skupinou

E	vrcholová rychlost plnění levé komory v časně diastole
A	vrcholová rychlost plnění levé komory při síňovém stahu
E/A	poměr, bez jednotek
E´	časná diastolická rychlost mitrálního anulu
A´	pozdní diastolická rychlost mitrálního anulu
E/E´	poměr, bez jednotek
ĽK-EDV	diastolický objem levé komory
ĽK-ESV	systolický objem levé komory
IVS	intraventrikulární septum
ZS ĽK	zadní stěna levé komory
RHS	relativní tloušťka stěny
EF ĽK	ejekční frakce levé komory

Index hmotnosti levé komory byl 82 ± 14 vs. 79 ± 11 g/m² (NS).

	Kontrolní skupina (n=31)	Gestační DM (n=35)	Hodnota P
LVM (g)	147,3±27	155,6±29	NS
LVMI (gm⁻²)	78,5±11	82±13	NS

Tabulka 11. Srovnání hmotnosti levé komory (LVM a LVMI) u pacientek s GDM a kontrolní skupinou

LVM = hmotnost levé komory

LVMI = index hmotnosti levé komory

Podskupiny pacientek s GDM léčených inzulinem a dietní modifikací neměly zjištěny statisticky významné rozdíly ani v jednom ze sledovaných parametrů transthorakálního echokardiografie a pulzní tkáňové echokardiografie.

	Skupina léčená inzulínem (n=11)	Skupina léčená dietou (n=24)	Hodnota P
E(m/s)	0,7±0,15	0,8±0,18	NS
A (m/s)	0,5±0,12	0,5±0,11	NS
E/A	1,4±0,3	1,6±0,5	NS
E´ (cm/s)	10,2±1,3	9,9±1,9	NS
A´(cm/s)	9,7±1,2	9,5±1,5	NS
E/E´	0,07±0,01	0,08±0,02	NS
LK-EDV (mm)	47,2±4,8	46,6±4,1	NS
LK-ESV (mm)	26,4±4,7	24,3±3,4	NS
IVS (mm)	9,8±0,9	9,5±1	NS
ZS LK (mm)	9,7±0,9	9,5±0,7	NS
RHS	0,4±0,05	0,4±0,04	NS
EF LK	64,5±5,7	65,2±4,6	NS

Tabulka 12. Základní echokardiografické parametry u podskupin pacientek s GDM léčených inzulínem a dietní modifikací

	Skupina liečená inzulínem (n=11)	Skupina liečená diétou (n=24)	Hodnota P
LVM (g)	162±56	152±27,6	NS
LVMI (gm⁻²)	83,4±12,1	81,3±14,9	NS

Tabulka 13. Srovnání hmotnosti levé komory (LVM a LVMI) u podskupin pacientek s GDM léčených inzulínem a dietní modifikací

7.6.2 Diskuse

Těhotenství způsobuje fyziologické hemodynamické změny, protože v prvním trimestru klesá celkový cévní odpor, objem krve se zvětšuje a hodnota krevního tlaku může klesat (Clapp *et al.* 1988). Zvýšený výkon srdce ve fyziologické graviditě je podložený

mírnou hypertrofií myokardu (cca o 12%). Všechny tyto změny přispívají k ovlivnění indexů mitrálního průtoku a dalším Dopplerovským diastolickým parametrům (Gilson *et al.* 1992). Je dokázané, že i přes zjevné zvýšení kardiální funkce na začátku fyziologické gravidity, diastolická funkce v bazálním klidovém stavu je později pozměněná těhotenstvím samotným (Zentner *et al.* 2009; Fok *et al.* 2006).

Procento fibrózy myokardu je významně vyšší u diabetických pacientů, hypertrofie myokardu buněk a intersticiální fibróza myokardu mohou být přítomné i u pacientů s krátkým trváním diabetes mellitus. Zdá se, že hypertrofie buněk myokardu a srdeční intersticiální fibróza však mohou být přítomné už při mírné hyperglykémii (Nunoda *et al.* 1985).

Index hmoty levé komory je vyšší u normotenzních gravidních s GDM v porovnání se zdravými kontrolami (Soydinc *et al.* 2013). Výsledky recentních studií svědčí pro významné postižení kardiovaskulárního systému při gestačním diabetes mellitus. Podle jejich závěrů dochází k významnému zvýšení hmotnosti levé srdeční komory (Freire *et al.* 2006) a alteraci diastolické funkce levé komory. Výsledky našeho souboru nepotvrdily přítomnost statisticky významných změn diastolické funkce levé komory ani v jednom ze sledovaných parametrů. Avšak, v souboru pacientek s GDM jsme prokázali signifikantně silnější interventrikulární septum, zadní stěnu levé komory a relativní tloušťku stěn levé srdeční komory ($p < 0,01$, $p = 0,04$ a $p = 0,01$) oproti kontrolní skupině.

Snížení tlakové zátěže (afterload) u žen s gestačním diabetes mellitus v nočních hodinách v našem souboru je možné vysvětlit zmenšením velikosti dutiny levé srdeční komory v porovnání se zdravými kontrolními těhotnými ženami.

Snížená tlaková zátěž na podkladě adekvátní kompenzace gestačního diabetes mellitus představuje vysvětlení pro skutečnost, že jsme v porovnání se zdravými těhotnými nenašli poruchu diastolické funkce levé srdeční komory. Na druhé straně jsme ale zjistili významné zesílení interventrikulárního septa a zadní stěny levé srdeční komory u žen s GDM v porovnání s kontrolní skupinou, co svědčí pro počínající remodelaci levé srdeční komory u žen s GDM.

7.6.3 Závěr

Hypertrofie levé komory (LVH) je považovaná za důležitý marker kardiovaskulárních onemocnění. V porovnání s předcházejícími studii jsme při echokardiografickém vyšetření

zjistili méně významné změny parametrů levé srdeční komory u žen s GDM. Snížený afterload na podkladě adekvátní kompenzace gestačního diabetes mellitus a regulovaný hmotnostní přírůstek představuje vysvětlení pro skutečnost, že jsme v porovnání se zdravými těhotnými nenašli poruchu diastolické funkce levé srdeční komory. Avšak i v našem souboru je negativní vliv GDM na levou srdeční komoru zřetelný. Zdá se, že hypertrofie buněk myokardu a srdeční intersticiální fibróza může být přítomná už při mírné hyperglykémii a to je pravděpodobným mechanismem zesílení interventrikulárního septa a zadní stěny levé srdeční komory u žen s GDM.

8 SHRNUTÍ

Při odpovědi na hypotézu číslo 1 naše výsledky ukazují, že ve fyziologickém rozmezí není vztah mezi hodnotou glykémie nalačno a elektrofyziologickými parametry sledovanými pomocí mapování EKG. Naproti tomu jsme zjistili významnou korelaci mezi hodnotou HbA1c a disperzí QT u celé skupiny sledovaných těhotných žen, což svědčí pro dlouhodobý vliv změn hodnot glykémie na disperzi QT i za podmínek dlouhodobě optimální kompenzace vyjádřené nezvýšenou hodnotou jak glykémie nalačno tak HbA1c.

Významná korelace mezi tloušťkou stěny interventrikulárního septa a zadní stěnou levé komory s dobou trvání QRS komplexu v celém souboru svědčí pro vztah mezi tímto elektrofyziologickým parametrem a strukturálními změnami levé srdeční komory i za podmínek normoglykémie. Na druhé straně, významná korelace mezi tloušťkou stěny interventrikulárního septa a zadní stěnou levé komory s ICHVAT byla zjištěna pouze v souboru s gestačním diabetes mellitus a proto by tuto korelaci bylo možné vztahovat i k přítomnosti dalších metabolických změn při gestačním diabetes mellitus. Vzhledem k tomu, že hodnoty glykémie nalačno byly u žen s GDM významně vyšší než u zdravých těhotných žen je možné i to, že korelace mezi ICHVAT a anatomickými změnami LK je přítomna jen nad určitou mezní hodnotu glykémie, ale ještě ve fyziologickém rozmezí. Naše výsledky tak potvrzují hypotézu č. 2.

Při 24 hodinovém monitorování krevního TK v celém souboru jsme nezjistili významnou korelaci mezi diurnálním rytmem a hodnotami glykémie nalačno a HbA1c. Avšak velmi významná korelace byla zjištěna v souboru žen s gestačním diabetem. Vzhledem k tomu, že hodnoty glykémie nalačno byly u žen s GDM významně vyšší než u zdravých těhotných žen je možná interpretace, že ve vyšších, resp. hraničních hodnotách glykémie je vztah mezi diurnálním rytmem krevního tlaku a glykémii nalačnou významný, zatímco při poklesu pod určitou hodnotu se uvedená korelace ztrácí. Hypotézu č. 3 se tak podařilo potvrdit pouze v skupině pacientek s gestačním diabetes mellitus.

Výsledky naší práce v porovnání s výsledky předcházejících studií ukazují na zásadní význam kompenzace glykémie v průběhu gestačního diabetes mellitus na vznik elektrokardiografických, strukturálních i funkčních kardiovaskulárních změn. Avšak i přes dodržení stanovených kritérií, u žen s gestačním diabetes mellitus byly stále detekovatelné některé významné abnormální nálezy posuzovaných parametrů v porovnání se zdravými ženami. V tomto roce byly i v ČR přijaté ještě přísnější kritéria kontroly glykémie pro

správnou kompenzací žen s gestačním diabetes mellitus, byla snížena cílová hodnota glykémie nalačno v graviditě, a to na základě výsledků studií, které se zabíraly změnami ve vývoji plodu při GDM. Dá se předpokládat, že jejich dodržení bude spojené s ještě dalším zlepšením kardiovaskulárních parametrů u žen s gestačním diabetes mellitus.

9 SEZNAM LITERATURY:

1. Assmann G, Schulte H, Von Eckardstein A, Huang Y (1996). High-density lipoprotein cholesterol as a predictor of coronary heart disease risk. The PROCAM experience and pathophysiological implications for reverse cholesterol transport. *Atherosclerosis* **124 Suppl**: S11-20.
2. Barakat HA, Carpenter JW, Mclendon VD, Khazanie P, Leggett N, Heath J, Marks R (1990). Influence of obesity, impaired glucose tolerance, and NIDDM on LDL structure and composition. Possible link between hyperinsulinemia and atherosclerosis. *Diabetes* **39**: 1527-1533.
3. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D (2009). Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* **373**: 1773-1779.
4. Bennewitz H (1824). *De diabete mellito, graviditatis symptomate* (diabetes mellitus: a symptom of pregnancy). Inaugural Dissertation in Medicine, Berlin.
5. Boden G (1996). Fuel metabolism in pregnancy and in gestational diabetes mellitus. *Obstetrics and gynecology clinics of North America* **23**: 1-10.
6. Brustman L, Langer O, Engel S, Anyaegbunam A, Mazze R (1987). Verified self-monitored blood glucose data versus glycosylated hemoglobin and glycosylated serum protein as a means of predicting short- and long-term metabolic control in gestational diabetes. *American journal of obstetrics and gynecology* **157**: 699-703.
7. Burrow GN, Fisher DA, Larsen PR (1994). Maternal and fetal thyroid function. *The New England journal of medicine* **331**: 1072-1078.
8. Burt RL, Davidson IW (1974). Insulin half-life and utilization in normal pregnancy. *Obstetrics and gynecology* **43**: 161-170.
9. Campbell SK, Lynch J, Esterman A, Mcdermott R (2012). Pre-pregnancy predictors of diabetes in pregnancy among Aboriginal and Torres Strait Islander women in North Queensland, Australia. *Matern Child Health J* **16**: 1284-1292.
10. Carr DB, Utzschneider KM, Hull RL, Tong J, Wallace TM, Kodama K, Shofer JB, Heckbert SR, *et al.* (2006). Gestational diabetes mellitus increases the risk of cardiovascular disease in women with a family history of type 2 diabetes. *Diabetes care* **29**: 2078-2083.
11. Carugo S, Giannattasio C, Calchera I, Paleari F, Gorgoglione MG, Grappiolo A, Gamba P, Rovaris G, *et al.* (2001). Progression of functional and structural cardiac alterations in young normotensive uncomplicated patients with type 1 diabetes mellitus. *Journal of hypertension* **19**: 1675-1680.
12. Caruso A, Ferrazzani S, De Carolis S, Lucchese A, Lanzone A, De Santis L, Paradisi G (1999). Gestational hypertension but not pre-eclampsia is associated with insulin resistance syndrome characteristics. *Hum Reprod* **14**: 219-223.
13. Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Byrd W, Leveno KJ, Cunningham FG (2005). Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. *Obstetrics and gynecology* **105**: 239-245.
14. Casey BM, Lucas MJ, McIntire DD, Leveno KJ (1997). Pregnancy outcomes in women with gestational diabetes compared with the general obstetric population. *Obstetrics and gynecology* **90**: 869-873.
15. Catalano PM, Huston L, Amini SB, Kalhan SC (1999). Longitudinal changes in glucose metabolism during pregnancy in obese women with normal glucose tolerance and gestational diabetes mellitus. *American journal of obstetrics and gynecology* **180**: 903-916.

16. Catalano PM, Nizielski SE, Shao J, Preston L, Qiao L, Friedman JE (2002). Downregulated IRS-1 and PPARgamma in obese women with gestational diabetes: relationship to FFA during pregnancy. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism* **282**: E522-533.
17. Catalano PM, Tyzbir ED, Wolfe RR, Calles J, Roman NM, Amini SB, Sims EA (1993). Carbohydrate metabolism during pregnancy in control subjects and women with gestational diabetes. *The American journal of physiology* **264**: E60-67.
18. Cds. (2005). Standardy péče o diabetes mellitus v těhotenství from <http://www.diab.cz/dokumenty/tehotenstvi.pdf>.
19. Cds. (2014). Doporučený postup péče o diabetes mellitus v těhotenství 2014. from http://www.diab.cz/dokumenty/DP_DM_tehotenstvi_CDS_2014.pdf.
20. Clapp JF, 3rd, Seaward BL, Sleamaker RH, Hiser J (1988). Maternal physiologic adaptations to early human pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology* **159**: 1456-1460.
21. Cleary-Goldman J, Malone FD, Lambert-Messerlian G, Sullivan L, Canick J, Porter TF, Luthy D, Gross S, *et al.* (2008). Maternal thyroid hypofunction and pregnancy outcome. *Obstetrics and gynecology* **112**: 85-92.
22. Coughlan MT, Oliva K, Georgiou HM, Permezel JM, Rice GE (2001). Glucose-induced release of tumour necrosis factor-alpha from human placental and adipose tissues in gestational diabetes mellitus. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* **18**: 921-927.
23. Coustan DR (1996). Screening and testing for gestational diabetes mellitus. *Obstetrics and gynecology clinics of North America* **23**: 125-136.
24. Crouse JR, Parks JS, Schey HM, Kahl FR (1985). Studies of low density lipoprotein molecular weight in human beings with coronary artery disease. *Journal of lipid research* **26**: 566-574.
25. Dabelea D, Knowler WC, Pettitt DJ (2000). Effect of diabetes in pregnancy on offspring: follow-up research in the Pima Indians. *The Journal of maternal-fetal medicine* **9**: 83-88.
26. Daniel RR, Metzger BE, Freinkel N, Faloona GR, Unger RH, Nitzan M (1974). Carbohydrate metabolism in pregnancy. XI. Response of plasma glucagon to overnight fast and oral glucose during normal pregnancy and in gestational diabetes. *Diabetes* **23**: 771-776.
27. Davidson MB (2003). Metabolic syndrome/insulin resistance syndrome/pre-diabetes: new section in diabetes care. *Diabetes care* **26**: 3179.
28. De Angelis C, Perelli P, Trezza R, Casagrande M, Biselli R, Pannitteri G, Marino B, Farrace S (2001). Modified autonomic balance in offsprings of diabetics detected by spectral analysis of heart rate variability. *Metabolism: clinical and experimental* **50**: 1270-1274.
29. De Backer J, Matthys D, Gillebert TC, De Paepe A, De Sutter J (2005). The use of Tissue Doppler Imaging for the assessment of changes in myocardial structure and function in inherited cardiomyopathies. *European journal of echocardiography : the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology* **6**: 243-250.
30. Deepa R, Velmurugan K, Arvind K, Sivaram P, Sientay C, Uday S, Mohan V (2006). Serum levels of interleukin 6, C-reactive protein, vascular cell adhesion molecule 1, and monocyte chemotactic protein 1 in relation to insulin resistance and glucose intolerance--the Chennai Urban Rural Epidemiology Study (CURES). *Metabolism: clinical and experimental* **55**: 1232-1238.
31. Dendrinou S, Papasteriades C, Tarassi K, Christodoulakos G, Prasinos G, Creatsas G (2000). Thyroid autoimmunity in patients with recurrent spontaneous miscarriages.

- Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology **14**: 270-274.
32. Devereux RB, Reichek N (1977). Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. *Circulation* **55**: 613-618.
 33. Ekholm EM, Hartiala J, Huikuri HV (1997). Circadian rhythm of frequency-domain measures of heart rate variability in pregnancy. *British journal of obstetrics and gynaecology* **104**: 825-828.
 34. El-Bastawissi AY, Williams MA, Riley DE, Hitti J, Krieger JN (2000). Amniotic fluid interleukin-6 and preterm delivery: a review. *Obstetrics and gynecology* **95**: 1056-1064.
 35. Enquobahrie DA, Williams MA, Qiu C, Luthy DA (2005). Early pregnancy lipid concentrations and the risk of gestational diabetes mellitus. *Diabetes research and clinical practice* **70**: 134-142.
 36. Factor SM, Okun EM, Minase T (1980). Capillary microaneurysms in the human diabetic heart. *The New England journal of medicine* **302**: 384-388.
 37. Fang J, Alderman MH (2000). Serum uric acid and cardiovascular mortality the NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971-1992. *National Health and Nutrition Examination Survey. JAMA : the journal of the American Medical Association* **283**: 2404-2410.
 38. Feig DS, Zinman B, Wang X, Hux JE (2008). Risk of development of diabetes mellitus after diagnosis of gestational diabetes. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne* **179**: 229-234.
 39. Fok WY, Chan LY, Wong JT, Yu CM, Lau TK (2006). Left ventricular diastolic function during normal pregnancy: assessment by spectral tissue Doppler imaging. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* **28**: 789-793.
 40. Frank E (1956). An accurate, clinically practical system for spatial vectorcardiography. *Circulation* **13**: 737-749.
 41. Franz MJ, Bantle JP, Beebe CA, Brunzell JD, Chiasson JL, Garg A, Holzmeister LA, Hoogwerf B, *et al.* (2002). Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications. *Diabetes care* **25**: 148-198.
 42. Freire CM, Nunes Mdo C, Barbosa MM, Longo JR, Nogueira AI, Diniz SS, Machado LJ, De Oliveira AR, Jr. (2006). Gestational diabetes: a condition of early diastolic abnormalities in young women. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography* **19**: 1251-1256.
 43. Gallas PR, Stolk RP, Bakker K, Endert E, Wiersinga WM (2002). Thyroid dysfunction during pregnancy and in the first postpartum year in women with diabetes mellitus type 1. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies* **147**: 443-451.
 44. Gasic S, Winzer C, Bayerle-Eder M, Roden A, Pacini G, Kautzky-Willer A (2007). Impaired cardiac autonomic function in women with prior gestational diabetes mellitus. *European journal of clinical investigation* **37**: 42-47.
 45. Genda A, Mizuno S, Nunoda S, Nakayama A, Igarashi Y, Sugihara N, Namura M, Takeda R, *et al.* (1986). Clinical studies on diabetic myocardial disease using exercise testing with myocardial scintigraphy and endomyocardial biopsy. *Clinical cardiology* **9**: 375-382.
 46. Gilson GJ, Mosher MD, Conrad KP (1992). Systemic hemodynamics and oxygen transport during pregnancy in chronically instrumented, conscious rats. *The American journal of physiology* **263**: H1911-1918.

47. Glinoe D (1997). The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocrine reviews* **18**: 404-433.
48. Grigorakis SI, Alevizaki M, Beis C, Anastasiou E, Alevizaki CC, Souvatzoglou A (2000). Hormonal parameters in gestational diabetes mellitus during the third trimester: high glucagon levels. *Gynecologic and obstetric investigation* **49**: 106-109.
49. Group HSCR (2009). Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study: associations with neonatal anthropometrics. *Diabetes* **58**: 453-459.
50. Group HSCR (2010). Hyperglycaemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study: associations with maternal body mass index. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology* **117**: 575-584.
51. Haddow JE, Cleary-Goldman J, McClain MR, Palomaki GE, Neveux LM, Lambert-Messerlian G, Canick JA, Malone FD, *et al.* (2010). Thyroperoxidase and thyroglobulin antibodies in early pregnancy and preterm delivery. *Obstetrics and gynecology* **116**: 58-62.
52. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, O'heir CE, Mitchell ML, *et al.* (1999). Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *The New England journal of medicine* **341**: 549-555.
53. Hak AE, Stehouwer CD, Bots ML, Polderman KH, Schalkwijk CG, Westendorp IC, Hofman A, Witteman JC (1999). Associations of C-reactive protein with measures of obesity, insulin resistance, and subclinical atherosclerosis in healthy, middle-aged women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **19**: 1986-1991.
54. Heiskanen N, Saarelainen H, Karkkainen H, Valtonen P, Lyyra-Laitinen T, Laitinen T, Vanninen E, Heinonen S (2010). Gestational diabetic patients with adequate management have normal cardiovascular autonomic regulation during the third trimester of pregnancy and 3 months after delivery. *Journal of diabetes and its complications* **24**: 234-241.
55. Heiskanen N, Saarelainen H, Valtonen P, Lyyra-Laitinen T, Laitinen T, Vanninen E, Heinonen S (2008). Blood pressure and heart rate variability analysis of orthostatic challenge in normal human pregnancies. *Clinical physiology and functional imaging* **28**: 384-390.
56. Hermida RC, Ayala DE, Iglesias M (2001). Predictable blood pressure variability in healthy and complicated pregnancies. *Hypertension* **38**: 736-741.
57. Hershman JM (2004). Physiological and pathological aspects of the effect of human chorionic gonadotropin on the thyroid. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism* **18**: 249-265.
58. Ho CY, Solomon SD (2006). A clinician's guide to tissue Doppler imaging. *Circulation* **113**: e396-398.
59. Hod M, Yogev Y (2007). Goals of metabolic management of gestational diabetes: is it all about the sugar? *Diabetes care* **30 Suppl 2**: S180-187.
60. Hoet JP, Lukens FD (1954). Carbohydrate metabolism during pregnancy. *Diabetes* **3**: 1-12.
61. Holme I, Aastveit AH, Hammar N, Jungner I, Walldius G (2009). Uric acid and risk of myocardial infarction, stroke and congestive heart failure in 417,734 men and women in the Apolipoprotein MOrtality RISK study (AMORIS). *Journal of internal medicine* **266**: 558-570.
62. Homolka P (2010). *Monitorování krevního tlaku v graviditě*: Grada Publishing.
63. Hosova J, Jirkovska A, Boucek P, Pumplra J, Skibova J (2001). [Parameters of power spectral analysis of heart rate variability for use in clinical evaluation of various stages of diabetic cardiovascular autonomic neuropathy]. *Vnitr Lek* **47**: 682-688.

64. Hurwitz D, Jensen D (1946). Carbohydrate metabolism in normal pregnancy. *The New England journal of medicine* **234**: 327-329.
65. Iijima T, Tada H, Hidaka Y, Mitsuda N, Murata Y, Amino N (1997). Effects of autoantibodies on the course of pregnancy and fetal growth. *Obstetrics and gynecology* **90**: 364-369.
66. Ilercil A, Devereux RB, Roman MJ, Paranicas M, O'grady MJ, Lee ET, Welty TK, Fabsitz RR, *et al.* (2002). Associations of insulin levels with left ventricular structure and function in American Indians: the strong heart study. *Diabetes* **51**: 1543-1547.
67. Indulekha K, Surendar J, Mohan V (2011). High sensitivity C-reactive protein, tumor necrosis factor-alpha, interleukin-6, and vascular cell adhesion molecule-1 levels in Asian Indians with metabolic syndrome and insulin resistance (CURES-105). *J Diabetes Sci Technol* **5**: 982-988.
68. Ingelsson E, Sundstrom J, Arnlov J, Zethelius B, Lind L (2005). Insulin resistance and risk of congestive heart failure. *JAMA : the journal of the American Medical Association* **294**: 334-341.
69. Inoue S, Egashira K, Ni W, Kitamoto S, Usui M, Otani K, Ishibashi M, Hiasa K, *et al.* (2002). Anti-monocyte chemoattractant protein-1 gene therapy limits progression and destabilization of established atherosclerosis in apolipoprotein E-knockout mice. *Circulation* **106**: 2700-2706.
70. Iribarren C, Karter AJ, Go AS, Ferrara A, Liu JY, Sidney S, Selby JV (2001). Glycemic control and heart failure among adult patients with diabetes. *Circulation* **103**: 2668-2673.
71. Jackson WP (1952). Studies in pre-diabetes. *British medical journal* **2**: 690-696.
72. Jacobson JD, Cousins L (1989). A population-based study of maternal and perinatal outcome in patients with gestational diabetes. *American journal of obstetrics and gynecology* **161**: 981-986.
73. Javorka M, Javorkova J, Tonhajzerova I, Javorka K (2005). Parasympathetic versus sympathetic control of the cardiovascular system in young patients with type 1 diabetes mellitus. *Clinical physiology and functional imaging* **25**: 270-274.
74. Jensen DM, Damm P, Sorensen B, Molsted-Pedersen L, Westergaard JG, Klebe J, Beck-Nielsen H (2001). Clinical impact of mild carbohydrate intolerance in pregnancy: a study of 2904 nondiabetic Danish women with risk factors for gestational diabetes mellitus. *American journal of obstetrics and gynecology* **185**: 413-419.
75. Joffe GM, Esterlitz JR, Levine RJ, Clemens JD, Ewell MG, Sibai BM, Catalano PM (1998). The relationship between abnormal glucose tolerance and hypertensive disorders of pregnancy in healthy nulliparous women. Calcium for Preeclampsia Prevention (CPEP) Study Group. *American journal of obstetrics and gynecology* **179**: 1032-1037.
76. Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, Quon MJ (2000). Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* **85**: 2402-2410.
77. Katz R, Karliner JS, Resnik R (1978). Effects of a natural volume overload state (pregnancy) on left ventricular performance in normal human subjects. *Circulation* **58**: 434-441.
78. Kautzner J, St'ovicek P, Anger Z, Savlikova J, Malik M (1998). Utility of short-term heart rate variability for prediction of sudden cardiac death after acute myocardial infarction. *Acta Univ Palacki Olomuc Fac Med* **141**: 69-73.
79. Kawano H, Motoyama T, Hirashima O, Hirai N, Miyao Y, Sakamoto T, Kugiyama K, Ogawa H, *et al.* (1999). Hyperglycemia rapidly suppresses flow-mediated endothelium-dependent vasodilation of brachial artery. *Journal of the American College of Cardiology* **34**: 146-154.

80. Kayemba-Kay's S, Peters C, Geary MP, Hill NR, Mathews DR, Hindmarsh PC (2013). Maternal hyperinsulinism and glycaemic status in the first trimester of pregnancy are associated with the development of pregnancy-induced hypertension and gestational diabetes. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies* **168**: 413-418.
81. Kiel DW, Dodson EA, Artal R, Boehmer TK, Leet TL (2007). Gestational weight gain and pregnancy outcomes in obese women: how much is enough? *Obstetrics and gynecology* **110**: 752-758.
82. Kikuya M, Hozawa A, Ohokubo T, Tsuji I, Michimata M, Matsubara M, Ota M, Nagai K, *et al.* (2000). Prognostic significance of blood pressure and heart rate variabilities: the Ohasama study. *Hypertension* **36**: 901-906.
83. Kim C, Newton KM, Knopp RH (2002). Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes care* **25**: 1862-1868.
84. Kinalski M, Telejko B, Kuzmicki M, Kretowski A, Kinalska I (2005). Tumor necrosis factor alpha system and plasma adiponectin concentration in women with gestational diabetes. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme* **37**: 450-454.
85. Kittnar O, Stovicek P (1993). Contemporary body surface potential mapping in electrocardiology and its perspectives. *Physiological research / Academia Scientiarum Bohemoslovaca* **42**: 141-143.
86. Klein K, Satler M, Elhenicky M, Brix J, Krzyzanowska K, Scherthaner G, Husslein PW, Scherthaner GH (2008). Circulating levels of MCP-1 are increased in women with gestational diabetes. *Prenat Diagn* **28**: 845-851.
87. Klein RZ, Haddow JE, Faix JD, Brown RS, Hermos RJ, Pulkkinen A, Mitchell ML (1991). Prevalence of thyroid deficiency in pregnant women. *Clinical endocrinology* **35**: 41-46.
88. Klein S, Sheard NF, Pi-Sunyer X, Daly A, Wylie-Rosett J, Kulkarni K, Clark NG (2004). Weight management through lifestyle modification for the prevention and management of type 2 diabetes: rationale and strategies: a statement of the American Diabetes Association, the North American Association for the Study of Obesity, and the American Society for Clinical Nutrition. *Diabetes care* **27**: 2067-2073.
89. Knopp RH (1997). Hormone-mediated changes in nutrient metabolism in pregnancy: a physiological basis for normal fetal development. *Ann N Y Acad Sci* **817**: 251-271.
90. Knopp RH, Chapman M, Bergelin R, Wahl PW, Warth MR, Irvine S (1980). Relationships of lipoprotein lipids to mild fasting hyperglycemia and diabetes in pregnancy. *Diabetes care* **3**: 416-420.
91. Koukkou E, Watts GF, Lowy C (1996). Serum lipid, lipoprotein and apolipoprotein changes in gestational diabetes mellitus: a cross-sectional and prospective study. *Journal of clinical pathology* **49**: 634-637.
92. Krassas GE, Poppe K, Glinoe D (2010). Thyroid function and human reproductive health. *Endocrine reviews* **31**: 702-755.
93. Kuhl C, Holst JJ (1976). Plasma glucagon and the insulin:glucagon ratio in gestational diabetes. *Diabetes* **25**: 16-23.
94. Kuo CD, Chen GY, Yang MJ, Tsai YS (1997). The effect of position on autonomic nervous activity in late pregnancy. *Anaesthesia* **52**: 1161-1165.
95. Kvetny J, Poulsen HF (2003). Incidence of gestational hypertension in gestational diabetes mellitus. *Archives of gynecology and obstetrics* **267**: 153-157.
96. Laitinen T, Vauhkonen IK, Niskanen LK, Hartikainen JE, Lansimies EA, Uusitupa MI, Laakso M (1999). Power spectral analysis of heart rate variability during hyperinsulinemia in nondiabetic offspring of type 2 diabetic patients: evidence for

- possible early autonomic dysfunction in insulin-resistant subjects. *Diabetes* **48**: 1295-1299.
97. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, *et al.* (2005). Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *Journal of the American Society of Echocardiography* : official publication of the American Society of Echocardiography **18**: 1440-1463.
 98. Langer O, Yogev Y, Most O, Xenakis EM (2005). Gestational diabetes: the consequences of not treating. *American journal of obstetrics and gynecology* **192**: 989-997.
 99. Lee ST, Hon EH (1965). The Fetal Electrocardiogram. Iv. Unusual Variations in the Qrs Complex during Labor. *American journal of obstetrics and gynecology* **92**: 1140-1148.
 100. Lefrandt JD, Mulder MC, Bosma E, Smit AJ, Hoogenberg K (2000). Inverse relationship between blood glucose and autonomic function in healthy subjects. *Diabetes care* **23**: 1862-1864.
 101. Lechmanova M, Kittnar O, Mlcek M, Slavicek J, Dohnalova A, Havranek S, Kolarik J, Parizek A (2002a). QT dispersion and T-loop morphology in late pregnancy and after delivery. *Physiological research / Academia Scientiarum Bohemoslovaca* **51**: 121-129.
 102. Lechmanova M, Parizek A, Halaska M, Slavicek J, Kittnar O (2002b). Changes of the electrical heart field and hemodynamic parameters in the 34th to 40th weeks of pregnancy and after delivery. *Archives of gynecology and obstetrics* **266**: 145-151.
 103. Liao D, Carnethon M, Evans GW, Cascio WE, Heiss G (2002). Lower heart rate variability is associated with the development of coronary heart disease in individuals with diabetes: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Diabetes* **51**: 3524-3531.
 104. Lindsay RS, Funahashi T, Hanson RL, Matsuzawa Y, Tanaka S, Tataranni PA, Knowler WC, Krakoff J (2002). Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population. *Lancet* **360**: 57-58.
 105. Loke DF, Chua S, Kek LP, Thai AC, Ratnam SS (1994). Glycosylated hemoglobins in pregnant women with normal and abnormal glucose tolerance. *Gynecologic and obstetric investigation* **37**: 25-29.
 106. Lucini D, Strappazon P, Dalla Vecchia L, Maggioni C, Pagani M (1999). Cardiac autonomic adjustments to normal human pregnancy: insight from spectral analysis of R-R interval and systolic arterial pressure variability. *Journal of hypertension* **17**: 1899-1904.
 107. Malik M (1998). Heart rate variability. *Curr Opin Cardiol* **13**: 36-44.
 108. Mancia G, Parati G (2000). Ambulatory blood pressure monitoring and organ damage. *Hypertension* **36**: 894-900.
 109. Maresova D, Kittnar O (2011). *Fyziologie reprodukčního systému*: Grada Publishing.
 110. Maser RE, Mitchell BD, Vinik AI, Freeman R (2003). The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes care* **26**: 1895-1901.
 111. Matsuda M, DeFronzo RA (1999). Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes care* **22**: 1462-1470.
 112. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC (1985). Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* **28**: 412-419.

113. Mazze RS (2002). Measuring and managing hyperglycemia in pregnancy: from glycosuria to continuous blood glucose monitoring. *Seminars in perinatology* **26**: 171-180.
114. Mcauley KA, Williams SM, Mann JJ, Walker RJ, Lewis-Barned NJ, Temple LA, Duncan AW (2001). Diagnosing insulin resistance in the general population. *Diabetes care* **24**: 460-464.
115. Medova E, Fialova E, Mlcek M, Slavicek J, Dohnalova A, Charvat J, Zakovicova E, Kittnar O (2012). QT dispersion and electrocardiographic changes in women with gestational diabetes mellitus. *Physiological research / Academia Scientiarum Bohemoslovaca* **61 Suppl 2**: S49-55.
116. Metzger BE, Bybee DE, Freinkel N, Phelps RL, Radvany RM, Vaisrub N (1985). Gestational diabetes mellitus. Correlations between the phenotypic and genotypic characteristics of the mother and abnormal glucose tolerance during the first year postpartum. *Diabetes* **34 Suppl 2**: 111-115.
117. Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, Coustan DR, Hadden DR, Mccance DR, *et al.* (2008). Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *The New England journal of medicine* **358**: 1991-2002.
118. Miyakoshi K, Tanaka M, Matsumoto T, Hattori Y, Ueno K, Teranishi T, Minegishi K, Ishimoto H, *et al.* (2004). Hypertensive disorders in Japanese women with gestational glucose intolerance. *Diabetes research and clinical practice* **64**: 201-205.
119. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Nelson DE, Engelgau MM, Vinicor F, Marks JS (2000). Diabetes trends in the U.S.: 1990-1998. *Diabetes care* **23**: 1278-1283.
120. Moore TR (2010). Fetal exposure to gestational diabetes contributes to subsequent adult metabolic syndrome. *American journal of obstetrics and gynecology* **202**: 643-649.
121. Newbern D, Freemark M (2011). Placental hormones and the control of maternal metabolism and fetal growth. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* **18**: 409-416.
122. Nohr EA, Vaeth M, Baker JL, Sorensen T, Olsen J, Rasmussen KM (2008). Combined associations of prepregnancy body mass index and gestational weight gain with the outcome of pregnancy. *The American journal of clinical nutrition* **87**: 1750-1759.
123. Nunoda S, Genda A, Sugihara N, Nakayama A, Mizuno S, Takeda R (1985). Quantitative approach to the histopathology of the biopsied right ventricular myocardium in patients with diabetes mellitus. *Heart and vessels* **1**: 43-47.
124. O'brien IA, O'hare JP, Lewin IG, Corral RJ (1986). The prevalence of autonomic neuropathy in insulin-dependent diabetes mellitus: a controlled study based on heart rate variability. *The Quarterly journal of medicine* **61**: 957-967.
125. O'sullivan JB, Mahan CM (1964). Criteria for the Oral Glucose Tolerance Test in Pregnancy. *Diabetes* **13**: 278-285.
126. Odemuyiwa O, Malik M, Farrell T, Bashir Y, Poloniecki J, Camm J (1991). Comparison of the predictive characteristics of heart rate variability index and left ventricular ejection fraction for all-cause mortality, arrhythmic events and sudden death after acute myocardial infarction. *The American journal of cardiology* **68**: 434-439.
127. Oren S, Goltzman B, Reitblatt T, Turkot S, Kogan J, Segal S (1996). Gestational diabetes mellitus and hypertension in pregnancy: hemodynamics and diurnal arterial pressure profile. *J Hum Hypertens* **10**: 505-509.
128. Ortega-Gonzalez C, Liao-Lo A, Ramirez-Peredo J, Carino N, Lira J, Parra A (2000). Thyroid peroxidase antibodies in Mexican-born healthy pregnant women, in women with type 2 or gestational diabetes mellitus, and in their offspring. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists* **6**: 244-248.

129. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, Hotta K, Nishida M, *et al.* (1999). Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* **100**: 2473-2476.
130. Palova S, Szabo K, Charvat J, Slavicek J, Medova E, Mlcek M, Kittnar O (2010). ECG body surface mapping changes in type 1 diabetic patients with and without autonomic neuropathy. *Physiological research / Academia Scientiarum Bohemoslovaca* **59**: 203-209.
131. Paradisi G, Biaggi A, Ferrazzani S, De Carolis S, Caruso A (2002). Abnormal carbohydrate metabolism during pregnancy : association with endothelial dysfunction. *Diabetes care* **25**: 560-564.
132. Pedersen J (1954). Weight and length at birth of infants of diabetic mothers. *Acta Endocrinol (Copenh)* **16**: 330-342.
133. Pintaudi B, Di Vieste G, Corrado F, Creazzo MF, Fazio A, Valenti A, D'anna R, Di Benedetto A (2013). Cardiac diastolic evaluation in pregnant women with abnormal glucose tolerance: an opportunity to detect the early and subclinical alterations and prevent cardiovascular diseases. *Journal of diabetes research* **2013**: 486593.
134. Pirc LK, Owens JA, Crowther CA, Willson K, De Blasio MJ, Robinson JS (2007). Mild gestational diabetes in pregnancy and the adipoinular axis in babies born to mothers in the ACHOIS randomised controlled trial. *BMC pediatrics* **7**: 18.
135. Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, Rifai N, Hu FB, Rimm EB (2004). Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA : the journal of the American Medical Association* **291**: 1730-1737.
136. Pop VJ, Brouwers EP, Vader HL, Vulmsa T, Van Baar AL, De Vijlder JJ (2003). Maternal hypothyroxinaemia during early pregnancy and subsequent child development: a 3-year follow-up study. *Clinical endocrinology* **59**: 282-288.
137. Poyhonen-Alho M, Viitasalo M, Nicholls MG, Lindstrom BM, Vaananen H, Kaaja R (2010). Imbalance of the autonomic nervous system at night in women with gestational diabetes. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* **27**: 988-994.
138. Proceedings of the 4th International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. Chicago, Illinois, USA. 14-16 March 1997. *Diabetes care* **21 Suppl 2**: B1-167.
139. Rang S, Wolf H, Montfrans GA, Karemaker JM (2002). Non-invasive assessment of autonomic cardiovascular control in normal human pregnancy and pregnancy- associated hypertensive disorders: a review. *Journal of hypertension* **20**: 2111-2119.
140. Regan TJ, Lyons MM, Ahmed SS, Levinson GE, Oldewurtel HA, Ahmad MR, Haider B (1977). Evidence for cardiomyopathy in familial diabetes mellitus. *The Journal of clinical investigation* **60**: 884-899.
141. Retnakaran R, Shah BR (2009). Mild glucose intolerance in pregnancy and risk of cardiovascular disease: a population-based cohort study. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne* **181**: 371-376.
142. Richardson AC, Carpenter MW (2007). Inflammatory mediators in gestational diabetes mellitus. *Obstetrics and gynecology clinics of North America* **34**: 213-224, viii.
143. Riskin-Mashiah S, Younes G, Damti A, Auslender R (2009). First-trimester fasting hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *Diabetes care* **32**: 1639-1643.
144. Robson SC, Dunlop W, Hunter S (1987). Haemodynamic changes during the early puerperium. *Br Med J (Clin Res Ed)* **294**: 1065.
145. Routledge F, Mcfêtridge-Durdle J (2007). Nondipping blood pressure patterns among individuals with essential hypertension: a review of the literature. *European journal of cardiovascular nursing : journal of the Working Group on Cardiovascular Nursing of the European Society of Cardiology* **6**: 9-26.

146. Ruas L, Paiva S, Campos M, Marta E, Lobo A, Cravo A, Carvalheiro M (2007). Prevalence of thyroid antibodies in gestational diabetes mellitus. 9th European Congress of Endocrinology. Budapest, Hungary.
147. Rudge MV, Calderon IM, Ramos MD, Abbade JF, Rugolo LM (2000). Perinatal outcome of pregnancies complicated by diabetes and by maternal daily hyperglycemia not related to diabetes. A retrospective 10-year analysis. *Gynecologic and obstetric investigation* **50**: 108-112.
148. Ruttkay-Nedecky I (2001). The effect of the autonomic nervous system on the heart. Electrocardiographic evaluation: Problems and concerns. *Cardiology* **10**: 42-48.
149. Ryan EA, Enns L (1988). Role of gestational hormones in the induction of insulin resistance. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* **67**: 341-347.
150. Salmi AA, Zaki NM, Zakaria R, Nor Aliza AG, Rasool AH (2012). Arterial stiffness, inflammatory and pro-atherogenic markers in gestational diabetes mellitus. *Vasa* **41**: 96-104.
151. Sattar N, Greer IA (2002). Pregnancy complications and maternal cardiovascular risk: opportunities for intervention and screening? *BMJ* **325**: 157-160.
152. Sengupta PP, Mohan JC, Pandian NG (2002). Tissue Doppler echocardiography: principles and applications. *Indian heart journal* **54**: 368-378.
153. Shah BR, Retnakaran R, Booth GL (2008). Increased risk of cardiovascular disease in young women following gestational diabetes mellitus. *Diabetes care* **31**: 1668-1669.
154. Shahbazian H, Shahbazian N, Rahimi Baniani M, Yazdanpanah L, Latifi SM (2013). Evaluation of thyroid dysfunction in pregnant women with gestational and pre-gestational diabetes. *Pakistan journal of medical sciences* **29**: 638-641.
155. Sherwin RS, Anderson RM, Buse JB, Chin MH, Eddy D, Fradkin J, Ganiats TG, Ginsberg H, *et al.* (2003). The prevention or delay of type 2 diabetes. *Diabetes care* **26 Suppl 1**: S62-69.
156. Schaffir JA, Lockwood CJ, Lapinski R, Yoon L, Alvarez M (1995). Incidence of pregnancy-induced hypertension among gestational diabetics. *American journal of perinatology* **12**: 252-254.
157. Scholl TO, Sowers M, Chen X, Lenders C (2001). Maternal glucose concentration influences fetal growth, gestation, and pregnancy complications. *Am J Epidemiol* **154**: 514-520.
158. Sibai BM (2002). Chronic hypertension in pregnancy. *Obstetrics and gynecology* **100**: 369-377.
159. Sigal RJ, Kenny GP, Wasserman DH, Castaneda-Sceppa C (2004). Physical activity/exercise and type 2 diabetes. *Diabetes care* **27**: 2518-2539.
160. Simmons D (2010). Epidemiologic context of diabetes in pregnancy A practical Manual of Diabetes in Pregnancy. McCance D, Maresh M and Sacks D, Blackwell Publishing Ltd: 12.
161. Simmons D, Robertson S (1997). Influence of maternal insulin treatment on the infants of women with gestational diabetes. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* **14**: 762-765.
162. Singh JP, Larson MG, O'donnell CJ, Wilson PF, Tsuji H, Lloyd-Jones DM, Levy D (2000). Association of hyperglycemia with reduced heart rate variability (The Framingham Heart Study). *The American journal of cardiology* **86**: 309-312.
163. Skouby SO, Kuhl C, Hornnes PJ, Andersen AN (1986). Prolactin and glucose tolerance in normal and gestational diabetic pregnancy. *Obstetrics and gynecology* **67**: 17-20.
164. Slavicek J, Kittnar O, Novak V, Trefny Z, Horacek BM (2001). ECG body surface isointegral and isoarea maps (BSM) in 30 and 60-years-old healthy humans. *Sbornik lekarsky* **102**: 369-374.

165. Smirnakis KV, Plati A, Wolf M, Thadhani R, Ecker JL (2007). Predicting gestational diabetes: choosing the optimal early serum marker. *American journal of obstetrics and gynecology* **196**: 410 e411-416; discussion 410 e416-417.
166. Smulders YM, Jager A, Gerritsen J, Dekker JM, Nijpels G, Heine RJ, Bouter LM, Stehouwer CD (2000). Cardiovascular autonomic function is associated with (micro-)albuminuria in elderly Caucasian subjects with impaired glucose tolerance or type 2 diabetes: the Hoorn Study. *Diabetes care* **23**: 1369-1374.
167. Soheilykhah S, Mojibian M, Rahimi-Saghand S, Rashidi M, Hadinedoushan H (2011). Maternal serum leptin concentration in gestational diabetes. *Taiwan J Obstet Gynecol* **50**: 149-153.
168. Sohn DW, Chai IH, Lee DJ, Kim HC, Kim HS, Oh BH, Lee MM, Park YB, *et al.* (1997). Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. *Journal of the American College of Cardiology* **30**: 474-480.
169. Solomon CG, Graves SW, Greene MF, Seely EW (1994). Glucose intolerance as a predictor of hypertension in pregnancy. *Hypertension* **23**: 717-721.
170. Soydinc HE, Davutoglu V, Sak ME, Ercan S, Evsen MS, Kaya H, Oylumlu M, Buyukaslan H, *et al.* (2013). Circadian variation of blood pressure is impaired in normotensive pregnant women with gestational diabetes mellitus. *Clin Exp Hypertens* **35**: 128-133.
171. Springer D, Zima T, Limanova Z (2009). Reference intervals in evaluation of maternal thyroid function during the first trimester of pregnancy. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies* **160**: 791-797.
172. Stagnaro-Green A (2009). Maternal thyroid disease and preterm delivery. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* **94**: 21-25.
173. Stagnaro-Green A (2011). Thyroid antibodies and miscarriage: where are we at a generation later? *Journal of thyroid research* **2011**: 841949.
174. Stanley WC, Lopaschuk GD, McCormack JG (1997). Regulation of energy substrate metabolism in the diabetic heart. *Cardiovascular research* **34**: 25-33.
175. Steinberg HO, Chaker H, Leaming R, Johnson A, Brechtel G, Baron AD (1996). Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction. Implications for the syndrome of insulin resistance. *The Journal of clinical investigation* **97**: 2601-2610.
176. Stephenson MJ (1993). Screening for gestational diabetes mellitus: a critical review. *The Journal of family practice* **37**: 277-283.
177. Teichholz LE, Kreulen T, Herman MV, Gorlin R (1976). Problems in echocardiographic volume determinations: echocardiographic-angiographic correlations in the presence of absence of asynergy. *The American journal of cardiology* **37**: 7-11.
178. Thangaratinam S, Tan A, Knox E, Kilby MD, Franklyn J, Coomarasamy A (2011). Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: meta-analysis of evidence. *BMJ* **342**: d2616.
179. Theodoraki A, Baldeweg SE (2008). Gestational diabetes mellitus. *Br J Hosp Med (Lond)* **69**: 562-567.
180. Toulis KA, Goulis DG, Venetis CA, Kolibianakis EM, Negro R, Tarlatzis BC, Papadimas I (2010). Risk of spontaneous miscarriage in euthyroid women with thyroid autoimmunity undergoing IVF: a meta-analysis. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies* **162**: 643-652.
181. Tsai PJ, Yu CH, Hsu SP, Lee YH, Huang IT, Ho SC, Chu CH (2005). Maternal plasma adiponectin concentrations at 24 to 31 weeks of gestation: negative association with gestational diabetes mellitus. *Nutrition* **21**: 1095-1099.

182. Turok DK, Ratcliffe SD, Baxley EG (2003). Management of gestational diabetes mellitus. *American family physician* **68**: 1767-1772.
183. Vaidya B, Anthony S, Bilous M, Shields B, Drury J, Hutchison S, Bilous R (2007). Detection of thyroid dysfunction in early pregnancy: Universal screening or targeted high-risk case finding? *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* **92**: 203-207.
184. Vambergue A, Nuttens MC, Goeusse P, Biauxque S, Lepeut M, Fontaine P (2002). Pregnancy induced hypertension in women with gestational carbohydrate intolerance: the diagest study. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* **102**: 31-35.
185. Van Hoesven KH, Factor SM (1990). A comparison of the pathological spectrum of hypertensive, diabetic, and hypertensive-diabetic heart disease. *Circulation* **82**: 848-855.
186. Vinik AI, Ziegler D (2007). Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Circulation* **115**: 387-397.
187. Weissmann-Brenner A, O'reilly-Green C, Ferber A, Divon MY (2004). Does the availability of maternal HbA1c results improve the accuracy of sonographic diagnosis of macrosomia? *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* **23**: 466-471.
188. Wen SW, Xie RH, Tan H, Walker MC, Smith GN, Retnakaran R (2012). Preeclampsia and gestational diabetes mellitus: pre-conception origins? *Med Hypotheses* **79**: 120-125.
189. Weverling-Rijnsburger AW, Jonkers IJ, Van Exel E, Gussekloo J, Westendorp RG (2003). High-density vs low-density lipoprotein cholesterol as the risk factor for coronary artery disease and stroke in old age. *Archives of internal medicine* **163**: 1549-1554.
190. Wheeler SG, Ahroni JH, Boyko EJ (2002). Prospective study of autonomic neuropathy as a predictor of mortality in patients with diabetes. *Diabetes research and clinical practice* **58**: 131-138.
191. Williams RL, Creasy RK, Cunningham GC, Hawes WE, Norris FD, Tashiro M (1982). Fetal growth and perinatal viability in California. *Obstetrics and gynecology* **59**: 624-632.
192. Williams SB, Goldfine AB, Timimi FK, Ting HH, Roddy MA, Simonson DC, Creager MA (1998). Acute hyperglycemia attenuates endothelium-dependent vasodilation in humans in vivo. *Circulation* **97**: 1695-1701.
193. Winkler D, Cseh K, Baranyi E, Melczer Z, Speer G, Hajós P, Salamon F, Turi Z, *et al.* (2002). Tumor necrosis factor system in insulin resistance in gestational diabetes. *Diabetes research and clinical practice* **56**: 93-99.
194. Wolf M, Sandler L, Jimenez-Kimble R, Shah A, Ecker JL, Thadhani R (2002). Insulin resistance but not inflammation is associated with gestational hypertension. *Hypertension* **40**: 886-891.
195. Worda C, Leipold H, Gruber C, Kautzky-Willer A, Knofler M, Bancher-Todesca D (2004). Decreased plasma adiponectin concentrations in women with gestational diabetes mellitus. *American journal of obstetrics and gynecology* **191**: 2120-2124.
196. Wyse LJ, Jones M, Mandel F (1994). Relationship of glycosylated hemoglobin, fetal macrosomia, and birthweight macrosomia. *American journal of perinatology* **11**: 260-262.
197. Xiang AH, Peters RK, Trigo E, Kjos SL, Lee WP, Buchanan TA (1999). Multiple metabolic defects during late pregnancy in women at high risk for type 2 diabetes. *Diabetes* **48**: 848-854.
198. Zdarska D, Peliskova P, Charvat J, Slavicek J, Mlcek M, Medova E, Kittnar O (2007). ECG body surface mapping (BSM) in type 1 diabetic patients. *Physiological research / Academia Scientiarum Bohemoslovaca* **56**: 403-410.

199. Zentner D, Du Plessis M, Brennecke S, Wong J, Grigg L, Harrap SB (2009). Deterioration in cardiac systolic and diastolic function late in normal human pregnancy. *Clin Sci (Lond)* **116**: 599-606.
200. Ziegler D, Gries FA, Spuler M, Lessmann F (1992). The epidemiology of diabetic neuropathy. Diabetic Cardiovascular Autonomic Neuropathy Multicenter Study Group. *Journal of diabetes and its complications* **6**: 49-57.

10. DODATEK DIZERTAČNÍ PRÁCE – SEZNAM PUBLIKACÍ AUTORA PRÁCE

10.1 Publikace in extenso, které jsou podkladem dizertace

10.1.1 S IF:

Zakovicova E, Charvat J, Mokra D, Svab P, Kvapil M: The optimal control of blood glucose is associated with normal blood pressure 24 hours profile and prevention of the left ventricular remodeling in the patients with gestational diabetes mellitus. *Neuro Endocrinol Lett.* 2014 35(4): accepted 2014-06-30

Medova E, Fialova E, Mlcek M, Slavicek J, Dohnalova E, Charvat J, Zakovicova E, Kittnar O: QT dispersion and Electrocardiographic changes in women with gestational diabetes mellitus. *Physiol.Res.*2012, 61 (Suppl.2): 49-55.

Žákovičová E, Kittnar O, Slavíček J, Medová E, Šváb P, Charvát J: ECG body surface mapping in patients with gestational diabetes mellitus and optimal metabolic compensation. *Physiol. Res* 2014, 63 (Suppl.4) -akceptováno

10.1.2 Bez IF:

Žákovičová E, Charvát J: Gestačný diabetes mellitus. *Slovenský lekár*, 2014, 24 (38)

10.1.3 Posterové publikace:

Žákovičová E, Charvát J, Bartášková D, Slavíček J, Kittnar O: Porovnání EKG mapování pacientek s gestačním diabetes mellitus a zdravých gravidních kontrol. *Diabetologie, metabolismus, endokrinologie, výživa*, 2011, 14, Supplementum 1: 41

Žákovičová E, Charvát J, Medová E, Fialová E, Mlček M, Kittnar O: Disperze QT intervalu a další elektrokardiografické změny u žen s gestačním diabetes mellitus v porovnání se zdravými gravidními a negravidními kontrolami. *Diabetologie, metabolismus, endokrinologie, výživa*, 2012, 15, Supplementum 1: 49-50

10.2 Publikace in extenso bez vztahu k témě dizertační práce

10.2.1 S IF:

Zakovicova E, Charvat J, Kukacka J, Chlumsky J, Svab P, Kvapil M: Circulating serum matrix metalloproteinase-3 and metalloproteinase-9 are not associated with echocardiographic parameters of diastolic function in asymptomatic type 2 diabetic patients. *The Journal of International Medical Research.* 2010, 38(6): 2093-2099.

Charvat J, Chlumsky J, Szabo M, Zakovicova E, Zamrazil V: The association of masked hypertension in treated type 2 diabetic patients with carotid artery IMT. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010, 89(3): 239-42.

Charvat J, Chlumsky J, Zakovicova E, Kvapil M: Common Carotid Artery Intima-media Thickness is not Increased but Distensibility is Reduced in Normotensive Patients with Type 2 Diabetes compared with Control Subjects. *The Journal of International Medical Research.* 2010, 38(3): 860-869.

10.2.2 Bez IF:

Lehocki F, Balogh S, Zakovicova E, Kovac M: Innovative Telemedicine Solutions for Diabetic Patients Best Practices for Telemedicine Service Implementation. *Biomedical Engineering and Sciences (IECBES), 2012 IEEE EMBS Conference on.* 2012: 203 - 208

Žákovičová E : Má zmysel intenzifikovať humánne inzulíny s prihliadnutím na behaviorálne návyky pacienta? *Supplementum Diabetes a obezita* 2013, **13**(25):26-29.

Žákovičová, E.: Diabetes mellitus a onemocnění štítné žlázy in: *Medical Tribune Breviř. Diabetologie/Endokrinologie/Gastroenterologie.* 2009: 165-167