

Gestační diabetes mellitus

Hana Krejčí^{1,2}

¹ III. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze

² Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Souhrn

Současná generace žen v reprodukčním věku častěji trpí nadváhou, obezitou, počínajícím i plně rozvinutým metabolickým syndromem, což spolu s odkládáním těhotenství až do 3. dekády života hraje významnou roli v nárůstu incidence gestačního diabetu (GDM), který v současné době postihuje zhruba pětinu těhotných žen. Příčinná souvislost mezi diabetem v těhotenství a metabolickými chorobami v celé populaci je však vzájemná. Mateřský diabetes cestou epigenetických změn nepříznivě programuje metabolismus potomků, kteří poruchu přenášejí do dalších generací. Gestační diabetes tak představuje důležitý článek v kumulační křivce výskytu nadváhy, obezity, metabolického syndromu a následně i diabetu 2. typu v celé populaci. Genetické i epigenetické faktory hrají v patogenezi GDM významnou roli, o čemž svědčí fakt, že tato komplikace postihuje i ženy s normálním BMI. V diagnostice GDM si musíme i nadále vystačit se stanovením glykemií nalačno a po zátěži glukózou (OGTT), které mohou být zatíženy velkou mírou nepřesnosti měření. Je proto nezbytně nutné respektovat preanalytické a analytické podmínky měření, abychom se na výsledek mohli spolehnout. Je pozitivní, že také české odborné společnosti přijaly nová mezinárodní kritéria pro diagnózu GDM, která oproti předchozím lépe odrážejí riziko těhotenských a perinatálních komplikací.

Péči o gestační diabetičky s nízkým rizikem (uspokojivou kompenzací na dietě či malých dávkách farmakoterapie, s eutrofním plodem a bez přidružených komplikací) zajišťuje obvodní gynekolog a diabetolog, rodit mohou v běžné porodnici. Péči o gestační diabetičky se zvýšeným rizikem přebírají specializovaná centra. Včasná a adekvátní léčba gestačního diabetu prokazatelně snižuje riziko komplikací. Základem léčby jsou režimová opatření – dieta a zvýšená fyzická aktivita. V dietní léčbě dosahuje nejlepších výsledků strava s nízkým glykemickým indexem a nízkou glykemickou náloží, která může být také účinnou prevencí GDM a následného rozvoje diabetu 2. typu. V menšině případů je třeba přidat i farmakologickou léčbu – inzulin a nově také metformin. Metformin je lékem volby zejména u obézních, téměř v polovině případů je však nutné přidání inzulinu. Medikaci, zejména inzulinem, je třeba zahajovat uvažlivě, po reedukaci a vyloučení dietních chyb. Cílem léčby není pouze normoglykemie, ale také zlepšení či alespoň další nezhoršování inzulinové rezistence. Samotná inzulinová rezistence bez diabetu, např. při obezitě nebo velkém váhovém přírůstku, může vést k makrosomii a epigenetickým změnám. V tomto ohledu je třeba zlepšit prevenci v rámci celé populace těhotných žen a prolomit bludný kruh příčinných souvislostí metabolických poruch dalších generací.

Klíčová slova: doporučený postup – epigenetické změny – gestační diabetes mellitus – makrosomie – screening

Gestational Diabetes Mellitus

Summary

The present generation of women of childbearing age more frequently suffer from overweight, obesity, initial as well as fully established metabolic syndrome, which together with postponing motherhood until the third decade in life plays an important role in the increasing incidence of gestational diabetes (GDM) that currently affects about 1/5 of pregnant women. However the causal link between diabetes during pregnancy and metabolic diseases in the whole population is mutual. By way of epigenetic changes, maternal diabetes unfavourably programmes metabolism of the offspring, who tend to transfer the disorder to the next generations. Gestational diabetes is therefore an important link fitting into the accumulation curve of the incidence of overweight, obesity, metabolic syndrome and consequently also T2DM among the whole population. Genetic as well as epigenetic factors play a great role in the GDM pathogenesis, which is shown by the fact that this complication also affects women with normal BMI. When it comes to diagnosing GDM, we will need to manage also in future with establishing fasting glycemia and glycemia following glucose challenge (OGTT) that may include a considerable degree of measurement inaccuracy. It is therefore necessary to observe pre-analytical and analytical conditions of measurements in order to obtain a reliable result. It is a positive sign that the Czech professional associations have adopted new international criteria for diagnosing GDM which, as opposed to those valid earlier, better reflect the risk of pregnancy-related and perinatal complications.

The care for gestational patients with diabetes at a low risk (due to satisfactory glycemic control through a diet or small pharmacotherapeutic doses, with an eutrophic fetus and without associated complications) is provided by an outpatient gynecologist and a diabetes specialist, they can give birth in standard maternity hospitals. The care for gestational patients with diabetes at a higher risk is taken over by specialist centres. The early and appropriate treatment of gestational diabetes demonstrably reduces the risk of complications. The base for therapy is formed by regimen-related measures: the therapeutic diet and increased physical activity. The best results of the dietary therapy are achieved with foods low on glycemic index and glycemic load that can also act as efficient prevention of GDM and subsequent development of T2DM. A small number of cases require adding of pharmacological therapy: insulin and newly also metformin. Metformin is the drug of choice primarily in obese patients, however in almost half of the cases insulin must be added. Medication, in particular with insulin, must be introduced carefully, following re-education and elimination of dietary mistakes. The aim of the treatment is not only to achieve normoglycemia, but also to improve, or at least to not further worsen insulin resistance. Insulin resistance alone without diabetes, e.g. due to obesity or a great weight gain, may lead to macrosomia and epigenetic changes. In this regard, the prevention within the whole population of pregnant women needs to be improved and the vicious circle of the causation of metabolic disorders among the population needs to be broken.

Key words: recommended procedure – epigenetic changes – gestation diabetes mellitus – macrosomia – screening

Úvod

Výskyt gestačního diabetu narůstá, což lze jen částečně vysvětlit důslednějším screeningem a změnou diagnostických kritérií, která byla po vzoru řady mezinárodních a národních institucí v roce 2015 přijata také v ČR. Práce obsahuje stručný přehled současných poznatků o gestačním diabetu, vysvětluje a doplňuje doporučený postup screeningu a diabetologické a gynekologické péče.

Definice

Gestační diabetes mellitus (GDM) je definován jako jakákoli intolerance glukózy, která je poprvé zjištěna v těhotenství a spontánně odezní během šestinedělí [1]. Definitivně je diagnóza potvrzena fyziologickými hodnotami kontrolního orálního glukózového tolerančního testu (OGTT) 3–6 měsíců po porodu. V případě přetrvání patologických hodnot kontrolního OGTT je diagnóza překlasiifikována na prediabetes či diabetes mellitus (1., 2. typu, MODY atd) poprvé manifestovaný v těhotenství. Klasický GDM se zpravidla rozvíjí v 2. polovině těhotenství, koncem 2. trimestru. U žen se zjištěným GDM v 1. trimestru se může jednat již o pregestačně přítomnou poruchu.

Epidemiologie

Výskyt GDM kopíruje celosvětovou pandemii nadváhy, obezity a diabetes mellitus ve všeobecné populaci. Zatímco v předchozích generacích byl jeho výskyt poměrně vzácný, dnes postihuje až pětinu těhotných žen. Velkou měrou se na jeho vyšším zachytu podílí plošný screening, u nás zavedený od roku 2009. Dříve se GDM diagnostikoval až při zjištění glykosurie nebo rychlejšího růstu plodu, později na základě screeningu u vybraných rizikových skupin těhotných. Další zvýšení počtu diagnostikovaných žen je očekáváno od zavedení nových mezinárodních diagnostických kritérií (viz dále) přijatých v loňském roce. Výrazný nárůst incidence GDM však byl patrný již před zavedením nových kritérií a pohyboval se podle použitého typu diagnostického schématu

od 9,6–24 % [2,3]. Kromě změny diagnostických hodnot OGTT a důslednějšího screeningu se na vysokém výskytu GDM podílí zejména zvyšující se incidence nadváhy, obezity u žen ve fertilním věku a posouvání těhotenství do vyšších věkových skupin.

Patofyziologie

GDM postihuje ženy s vrozenou dispozicí k diabetu. Tato dispozice může být vyjádřena jak na genetické úrovni, čemuž odpovídá rodinná anamnéza diabetu (zejména 2. typu), tak na úrovni epigenetických změn v důsledku neléčeného (nezachyceného) gestačního diabetu, obezity či velkých váhových přírůstků v předchozích generacích. Ačkoliv gestační diabetes během šestinedělí zpravidla odezní, tyto ženy jsou i do budoucna dále ohroženy rozvojem onemocnění diabetes mellitus, zejména 2. typu (DM2T) [4]. Rizikové geny pro GDM jsou intenzivně zkoumány v rámci genetických studií a řada z nich se shoduje s rizikovými geny pro DM2T [5]. Z dalších rizikových faktorů se uplatňují zejména: věk nad 25 let, nedostatek fyzické aktivity před a v průběhu těhotenství, strava chudá na vlákninu s vyšší glykemickou náloží, jednotlivé složky metabolického syndromu (abdominální nadváha/obezita, esenciální hypertenze, dyslipidemie), syndrom polycystických ovarií, předchozí anamnéza GDM, porodu velkého plodu či mrtvého plodu. Věk matky hraje významnou roli, proto absence GDM v předchozích těhotenství není zárukou, že se GDM neobjeví v dalším těhotenství. Nadváha a obezita spojená s inzulinovou rezistencí je významným rizikovým faktorem pro rozvoj GDM, podobně také velký váhový přírůstek v těhotenství. Nejsou však nezbytnou podmínkou pro rozvoj GDM. Zhruba polovina našich pacientek s GDM má BMI před těhotenstvím v mezích normy. V těchto případech pravděpodobně hraje velkou roli silnější vrozená dispozice – pro poruchu sekrece inzulinu i inzulinovou rezistenci.

Patofyziologicky je porucha tolerance glukózy v těhotenství podmíněna rozvojem inzulinové rezistence a po-

ruchy sekrece inzulínu, podobně jako je tomu u DM2T [6]. Fyziologická gravidita je provázána změnami inzulínové senzitivity [7]. V 1. trimestru dochází ke zvýšení inzulínové senzitivity, jejímž fyziologickým účelem je ukládání živin do tukových zásob matky pro budoucí výživu rostoucího plodu. Od konce 1. trimestru pak dochází k postupnému rozvoji fyziologické těhotenské inzulínové rezistence pod vlivem mateřských a placentárních hormonů. Účelem snížené citlivosti na inzulín je přesun substrátů (ze stravy i z tukových zásob matky) směrem k placentě pro výživu plodu. U žen bez dispozice k diabetu je snížený účinek inzulínu kompenzován jeho adekvátně zvýšenou sekrecí (o 200–250 %), proto u nich nedochází k hyperglykemii. U gestačních diabetiček, zvláště v případě nadváhy či obezity, je inzulínová rezistence jater, svalové a tukové tkáně matky zvýšená nad rámec fyziologické těhotenské inzulínové rezistence. Na jejím rozvoji se podílí řada faktorů, jako je subklinický zánět, snížená sekrece adiponektinu a další [8]. U žen s dispozicí ke GDM navíc nedochází k dostatečnému kompenzačnímu zvýšení inzulínové sekrece, proto narůstající inzulínová rezistence vyústí v přechodnou poruchu glukózové tolerance. Krátce po porodu, po odloučení placenty, se díky klesající hladině těhotenských hormonů tolerance glukózy během šesti–nedělí opět upraví. Zvýšená inzulínová rezistence a porucha sekrece inzulínu se na rozvoji gestačního diabetu může podílet různou měrou. U některých žen převládá podíl inzulínové rezistence (vyšší glykemie nalačno), u jiných porucha sekrece inzulínu (vyšší postprandiální glykemie), u dalších mohou být plně vyjádřené obě poruchy.

Prevence GDM

V prevenci GDM jsou úspěšné strategie, které vedou ke snížení inzulínové rezistence a zlepšení inzulínové sekrece. Účinnost těchto opatření je o to větší, pokud se s nimi začne ještě před těhotenstvím. Riziko GDM je prokazatelně nižší u žen s dostatečnou fyzickou aktivitou alespoň rok před těhotenstvím [9]. Nižší riziko mají také ženy s BMI v mezích normy a obvodem pasu < 80 cm před těhotenstvím a přiměřenými váhovými přírůstky během těhotenství. Z velké prospektivní studie z roku 2006 vyplynulo, že nižší riziko GDM mají ženy se stravou bohatou na vlákninu a s nízkou glykemickou náloží [10]. Z dalších vlivů ve stravě je známé riziko nadměrné konzumace fruktózy pro rozvoj obezity a inzulínové rezistence [11], proto se slazení fruktózou (nejen) těhotným ženám nedoporučuje. Jako negativní faktor se uvádí také nadměrná konzumace červeného a průmyslově zpracovaného masa [12].

K preventivním účinkům výživových doplňků jsme zpravidla skeptičtí, zvláště pokud nejsou podloženy daty. V tomto ohledu je však zajímavá randomizovaná placebem kontrolovaná studie, která zjistila nižší riziko GDM u žen užívajících v těhotenství probiotika a dokonce i nižší BMI u dětí (ve 4 letech věku) žen, které užívaly probiotika po dobu vylučného kojení [13].

Historie a současnost screeningu GDM

Historicky vzniklo několik screeningových metodik a diagnostických kritérií gestačního diabetu, která byla odvozena od kritérií platných pro všeobecnou populaci, případně od rizika následného rozvoje DM2T u ženy s anamnézou GDM. Tato různorodá kritéria však neodrážela riziko mateřské hyperglykemie pro rozvoj těhotenských a perinatálních komplikací. Teprve v roce 2008 byly publikovány výsledky rozsáhlé mezinárodní multicentrické studie HAPO (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes), která prospektivně sledovala vliv mateřské hyperglykemie na výskyt makrosomie, fetální hyperinzulinemie, preeklampsie, předčasného porodu, novorozenecké hypoglykemie a hyperbilirubinemie, dystokie ramének, porodních traumat, nutnosti císařského řezu a intenzivní neonatální péče [14]. Výsledky potvrdily těsnou korelaci mezi těmito riziky a hodnotami mateřské glykemie nalačno, v 60. a 120. min OGTT (75 g glukózy) provedené mezi 24.–32. týdnem těhotenství [15]. V roce 2010 byl na základě výsledků HAPO studie Mezinárodní asociací pro diabetes a těhotenství (International Association of Diabetes and Pregnancy – IADPSG) zveřejněn doporučený postup pro screening GDM [16]. Kritéria byla v následujících letech přijata v řadě zemí i mezinárodních institucí (WHO, EASD) a následně i českými odbornými společnostmi. V roce 2015 byla přijata také Českou gynekologickou a porodnickou společností České lékařské společnosti J. E. Purkyně [17].

Screening GDM v ČR 2015 (upraveno podle IADPSG)

K jeho provedení odesílá těhotnou ženu ošetřující gynekolog, vlastní vyšetření zajišťuje certifikovaná laboratoř. Screening je navržen dvojstupňově:

I. stupeň: V **1. trimestru** je u všech těhotných žen bez známého diabetu či prediabetu doporučeno stanovení žilní **glykemie nalačno**, u žen se zvýšenou hodnotou ($\geq 5,1$ mmol/l) má být glykemie nalačno zopakována, v případě opětovně vyšší hodnoty je stanovena diagnóza GDM. Hodnota $\geq 7,0$ mmol/l svědčí pro zjevný diabetes. V případě, že je kontrolní glykemie nalačno v normě, má být těhotná odeslána k vyloučení GDM pomocí standardního OGTT.

II. stupeň: **Mezi 24.–28. týdnem těhotenství** je všem ženám, kterým nebyl zjištěn GDM pregestačně či v 1. trimestru, proveden standardní 75 g OGTT:

- nejprve je stanovena glykemie nalačno, je-li < 5,1 mmol/l, žena podstupuje 75 g OGTT
- je-li glykemie nalačno $\geq 5,1$ mmol/l, glykemii nalačno je nutné opakovat co nejdříve, ale ne ve stejný den
- je-li opakovaná glykemie nalačno < 5,1 mmol/l, žena podstupuje 75 g OGTT
- je-li opakovaná glykemie nalačno $\geq 5,1$ mmol/l, jedná se o GDM, žena nepodstupuje OGTT

GDM je přítomen, je-li splněno kterékoliv z následujících kritérií:

- glykemie nalačno opakovaně $\geq 5,1$ mmol/l
- glykemie v 60. min OGTT $\geq 10,0$ mmol/l
- glykemie ve 120. min OGTT $\geq 8,5$ mmol/l

Diabetes se může rozvinout kdykoli během těhotenství a může pro něj svědčit nově zjištěná glykosurie, vyšší náhodná glykemie nebo akcelerace růstu plodu či rozvoj polyhydramnionu. V těchto případech je třeba na něj myslet a ženu vyšetřit i nad rámec standardního screeningu. Samotná glykosurie při současně normální hladině glukózy v krvi pro GDM nesvědčí a nevyžaduje další sledování.

Správný postup provedení OGTT

Glykemie nalačno a OGTT zůstávají zatím jedinou vhodnou metodou pro screening GDM. Stanovení glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}) není pro screening vhodné, protože v době obvyklého zachytu GDM pomocí OGTT mezi 24.–28. týdnem těhotenství má téměř 90 % pacientek HbA_{1c} zcela v normě (< 38 mmol/mol) a jeho zvýšená hodnota znamená již pozdní zachyt. Uvádí se však, že i re-produkovatelnost klasifikace diabetes mellitus pomocí jednoho provedení OGTT se pohybuje v rozmezí pouze 50–70 %. Přesnost měření glykemie je velmi citlivá na pre-analytické a analytické podmínky, proto je nutné dbát na přesný postup a glykemie stanovit standardní laboratorní metodou (tj. nikoliv na glukometru) [18]. Správný postup provedení a hodnocení OGTT uvádí také doporučený postup České gynekologické a porodnické společnosti České lékařské společnosti J. E. Purkyně [17]:

- test se provádí v ranních hodinách po minimálně 8hodinovém lačnění, těhotná žena smí pít pouze čistou vodu
- těhotná má být poučena, aby 3 dny před testem měla své obvyklé stravovací návyky, neomezovala příjem sacharidů a den před testem vyloučila zvýšenou fyzickou námahu
- pravidelné dávky léků s antiinzulinovým efektem, zejména hydrokortizon, tyroxin, β -sympatikomimetika, progesteron, lze užít v den testu až po jeho dokončení
- důvodem k odložení testu je akutní onemocnění, např. viróza, hyperemesis gravidarum atd
- po celou dobu testu zůstává vyšetřovaná žena ve fyzickém klidu v laboratoři, před testem a během testu nesmí kouřit
- všechny odběry musí být provedeny ze žíly, nelze použít kapilární krev z prstu

Správný odběr krve a minimalizace glykolýzy ve vzorcích v době mezi odběrem a měřením koncentrace glukózy jsou zcela zásadním požadavkem, který ovlivňuje kvalitu diagnostiky diabetu. K odběru krve mají být použity zkumavky s antiglykolytickým činidlem (NaF + EDTA + citrát sodný). V případě, že není použito odběru do antiglykolytika, mělo by být provedeno oddělení plazmy od krevních elementů optimálně do 30 minut s okamžitým transportem do laboratoře (doporučený postup České gynekologické a porodnické společnosti České lékařské společnosti J. E. Purkyně [17] uvádí vyhodnocení glykemie do 60 minut, Česká společnost klinické biochemie České lékařské společnosti J. E. Purkyně [18] doporučení však nedávno takto upřesnila).

Časté chyby při provádění OGTT

Kvalita provedení OGTT se sice v posledních letech zlepšila (zejména nešvar odběrů kapilární krve), v praxi se však stále ještě setkáváme s řadou chybných postupů, které vedou k falešně pozitivním i negativním výsledkům. Mezi závažná pochybení patří:

- měření glykemie na glukometru místo standardní laboratorní metodou
- stanovení glykemií z kapilární krve, které se po zátěži glukózou mohou od žilní glykemie lišit o 25 i více %
- časová prodleva mezi odběrem a vyhodnocením vzorku při použití běžné zkumavky bez antiglykolytického činidla
- nedodržení doby lačnění před provedením testu, nedodržení kontraindikací k provádění testu (akutní onemocnění, léky atd)
- nedodržení fyzického klidu během testu
- provedení testu i přes zvýšenou glykemie nalačno – pacientka je tak zbytečně zatížena koncentrovaným roztokem glukózy

K minimalizaci chyb při provádění OGTT je třeba těhotnou ženu informovat, jak se na test připravit, odběry ze žíly zajistit do zkumavek s antiglykolytickým činidlem zajišťujícím stabilitu vzorku (nebo odběr realizovat přímo v laboratoři) a měření glykemie provádět standardní laboratorní metodou.

Některé ženy snášejí provedení OGTT velmi špatně z důvodů těhotenských nevolností. Pokud dojde k vyvracení roztoku, je hodnocení výsledků znemožněno. V těchto případech je OGTT vhodné nahradit alespoň vyšetřením glykemie nalačno a postprandiální glykemie po snídani o obsahu nejméně 50 g sacharidů, která by měla být nižší než 7,8 mmol/l.

Hodnocení OGTT a další postup

Jakékoli zvýšení hodnot glykemií splňující kritéria pro diagnózu GDM vyžaduje poučení pacientky a odeslání k diabetologovi. V těhotenství nelze rozlišovat „hraniční“ či „mírně zvýšené“ hodnoty a podle toho uzpůsobovat doporučení, např. na pouhé „omezení sladkého“, aniž je pacientce umožněno provádění selfmonitoringu glykemií a sledování diabetologem. GDM má svůj vývoj (vlivem narůstající hladiny těhotenských hormonů, které prohlubují inzulinovou rezistenci) a i mírná porucha si může v dalším průběhu vyžádat intervenci. **Na základě výsledku OGTT nelze spolehlivě předvídat, zda bude léčba vyžadovat pouze režimová opatření či medikamentózní léčbu.** V klinické praxi jsme často překvapeni, že i vyšší vstupní hodnoty se upraví dietou a pohybem, zatímco pouze hraničně vyšší hodnoty si mohou vyžádat léčbu inzulinem.

OGTT je pouze diagnostický test a neslouží ke sledování GDM v těhotenství. I nadále se však setkáváme s pacientkami, u kterých byl OGTT dělán během těhotenství vícekrát, ačkoliv diagnóza GDM byla jednoznačná již z prvního testu. **Jednou vzniklá porucha do konce těhotenství nezmizí, naopak má v mnoha případech vlivem rostoucí hladiny těhotenských hormonů ten-**

denci ke zhoršování. Opakování OGTT má odůvodnění pouze v případě chybně provedeného testu.

Rizika gestačního diabetu pro těhotenství a plod

Opakovaná hyperglykemie v těhotenství představuje zvýšené riziko komplikací pro matku i plod [19]. Těhotenství žen s GDM je častěji komplikováno gestační hypertenzí a preeklampií, intrahepatální cholestázou, recidivujícími urogenitálními infekcemi, polyhydramniem, předčasným porodem a porodním poraněním. V krajním případě hrozí intrauterinní úmrtí plodu. Glukóza z krve matky, na rozdíl od inzulínu, prochází placentou do krevního oběhu plodu. Pankreas plodu reaguje zvýšením vlastní produkce inzulínu a rozvíjí se fetální hyperinzulinismus. Nadměrný přísun glukózy a následná hyperinzulinemie plodu vede k rozvoji tzv. **diabetické fetopatie**. Jejím typickým projevem je makrosomie plodu (hmotnost více než 4 000 g), novorozenec je obézní. Makrosomie postihuje také vnitřní orgány a dítě je ohroženo poruchou jejich funkce (arytmie, zástava srdeční atd.). V případě makrosomie je častěji nutný instrumentální porod a císařský řez. Při spontánním porodu makrosomického plodu hrozí větší riziko porodního traumatu matky (závažnější poranění hráze) i dítěte (zlomeniny klíční kosti, dystokie ramének). Makrosomie nekoresponduje s mírou vyzrállosti plodu, naopak vlivem déletrvající hyperglykemie a hyperinzulinemie často dochází ke zpomalenému vyzrávání vnitřních orgánů plodu, především dýchacího a nervového systému, z čehož plynou další poporodní komplikace, včetně RDS (respiratory distress syndrome). Další komplikací jsou neonatální hypoglykemie v prvních hodinách až dnech po porodu, dále hypokalcemie, hypomagnezemie, polycytemie a prolouhovaná hyperbilirubinemie.

Opačným extrémem nedostatečně kompenzovaného diabetu může být naopak intrauterinní růstová restrikce (IUGR) plodu. Dochází k ní zejména při placentární insuficienci způsobené vaskulárním postižením – mnohočetnými infarkty placenty. S touto komplikací se však častěji setkáváme u těhotných s pregestačním diabetem. U diabetu vzniklého před těhotenstvím jsou rovněž častější vrozené vývojové vady, zejména defekty neurální trubice a srdeční vady. Samotná obezita představuje také zvýšené riziko vrozených vad [20]. GDM, který se rozvine až v 2. polovině těhotenství, tedy dlouho po ukončení embryogeneze, riziko malformací nezvyšuje.

Dlouhodobé následky GDM

Již před více než 35 lety byla formulována hypotéza o vlivu intrauterinního prostředí na dlouhodobé „programování“ metabolismu plodu (fuel-mediated teratogenesis) [21]. Molekulární podstatou těchto procesů jsou epigenetické změny, např. metylace DNA, ke kterým dochází vlivem inzulínové rezistence a hyperglykemie [22]. Tyto změny se netýkají pouze mateřského diabetu, ale i samotné nadváhy a obezity matky (bez diabetu), která je spojena se zvýšenou inzulínovou rezistencí [23].

V důsledku epigenetických změn, fetálního programování, mají děti matek s GDM během života zvýšené riziko nadváhy/obezity, metabolického syndromu a DM2T. Začátek rozvoje těchto komplikací se u nich navíc posouvá do mladšího věku. Nejvyšší riziko mají potomci matek s kombinací nadváhy/obezity a GDM, následují děti matek se samotnou nadváhou/obezitou bez GDM a relativně nejnižší riziko představuje GDM bez nadváhy/obezity matky. Epigenetické změny však neovlivňují pouze bezprostřední generaci. Mohou se přenášet dále, do dalších generací. Nepříznivé podmínky intrauterinního vývoje dané mateřskou nadváhou/obezitou nebo diabetem se tak významnou měrou podílejí na kumulaci výskytu nadváhy/obezity, jednotlivých složek metabolického syndromu a DM2T ve všeobecné populaci. Nepříznivé metabolické programování tak představuje nejvýznamnější aspekt spojený s GDM, mateřskou nadváhou a obezitou.

Mateřský diabetes včetně GDM je rovněž dáván do souvislosti s poruchami psychomotorického vývoje dítěte, jako jsou řečové poruchy, syndrom hyperaktivity a poruchy pozornosti (ADHD), specifické poruchy učení, poruchy autistického spektra a další psychopatologie [24,25].

Riziko rozvoje komplikací GDM snižuje včasná diagnóza a optimální léčba gestačního diabetu [26,27]. S ohledem na nepříznivý vliv samotné mateřské nadváhy a obezity spojené s inzulínovou rezistencí bez diabetu by však režimová opatření prospěla i těmto ženám (a následně jejich potomkům).

Diabetologická péče při GDM

Doporučený postup diabetologické péče o pacientky s GDM je k dispozici na stránkách diabetologické společnosti – www.diab.cz [28]. **Všechny ženy s GDM, nezávisle na výši vstupních hodnot OGTT, mají být sledovány diabetologem**, který zajistí léčbu a pravidelné kontroly kompenzace GDM do porodu.

Pacientky s nekomplikovaným GDM dobře kompenzovanými dietou mohou být sledovány v běžných diabetologických poradnách. Je však třeba respektovat určité odlišnosti stran péče o těhotné s GDM, jako je potřeba mnohem častějších kontrol kompenzace GDM a spolupráce s ošetřujícím porodníkem. Pacientka se zvýšenými hodnotami glykemických profilů by měla mít možnost bezprostřední konzultace v diabetologické poradně, ale spoň telefonicky.

Pacientky s neuspokojivou kompenzací vyžadující medikamentózní léčbu mohou být odeslány do poraden, které se specializují na těhotenský diabetes. Takové poradny fungují zejména v rámci diabetologických center, případně mohou být přímo součástí perinatologických center.

V rámci **vstupního vyšetření** je doporučeno stanovení **glykovaného hemoglobinu**. Jeho zvýšená hodnota (asi u 10 % patientek s GDM) svědčí pro pozdní záchyt GDM. Součástí vstupního laboratorního vyšetření má být také **kreatinin, jaterní testy a screening tyreopatií** (TSH, anti-TPO).

V rámci průběžného sledování jsou kromě rozboru glykemických profilů doporučeny **kontroly krevního tlaku a váhového přírůstku**. Při záchytu hypertenze je nutná laboratorní kontrola proteinurie k vyloučení preeklampsie (stačí stanovení poměru bílkovina/kreatinin, albumin/kreatinin ve vzorku ranní moči).

Optimální celkový váhový přírůstek u těhotné s normálním BMI před těhotenstvím je do 16 kg, u ženy s nadváhou do 11,5 kg a u obézní ženy maximálně do 9 kg. Na základě novějších studií se nyní u žen s obezitou považuje za bezpečnou stagnace váhy (nulový přírůstek), případně i mírný váhový úbytek. Při hodnocení váhového přírůstku je však třeba zohlednit přítomnost otoků.

Orientační sledování glykosurie a ketonurie je zbytečné, pozitivní hodnoty jsou často příčinou zbytečného stresu. Příčinou glykosurie a ketonurie sice může být dekompenzace diabetu, ta je ale lépe zřejmá z glykemických profilů. Glykosurie ani ketonurie navíc nijak nekorelují s tíží dekompenzace diabetu. Pozitivní glukóza a ketolátky v moči při současném normoglykemii (u zdravé těhotné i těhotné s výborně kompenzovaným diabetem) je naproti tomu poměrně častým a v podstatě fyziologickým nálezem. Snížený renální práh pro reabsorpci glukózy je příčinou benigní těhotenské glykosurie a větší pohotovost k tvorbě ketolátek v těhotenství je příčinou pozitivních ketonů v moči, zejména ve stavu nalačno. Literární údaje uvádějí údajné riziko ketolátek pro vývoj plodu, jedná se však o studie, které se týkaly diabetické ketoacidózy [29]. Ze studií nevyplývá, zda má nepříznivé účinky samotná extrémně zvýšená hladina ketolátek při ketoacidóze (hladina β -hydroxybutyrátu řádově v desítkách mmol/l), či ostatní složky metabolického rozvratu (acidóza) spolu s hyperglykemií, případně obojí. O negativních dopadech běžné těhotenské ketózy, kterou od patologické ketoacidózy odlišuje nízká hladina ketolátek (desetiny, maximálně jednotky mmol/l), nepřítomnost acidózy a normoglykemie, není nic známo. Naopak se ukazuje, že ketolátky jsou pro plod pravděpodobně důležitým energetickým substrátem a plod si ketolátky také sám tvoří [30].

Ačkoliv doporučený postup neobsahuje kromě vstupního vyšetření další průběžné laboratorní kontroly, jsou ke zvážení **kontroly glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}), krevního obrazu, celkové bílkoviny, kreatininu a jaterních testů jednou za měsíc**. $HbA_{1c} < 40$ mmol/mol je známkou celkově uspokojivé kompenzace GDM, nemusí však spolehlivě odrážet zhoršení glykemických profilů v posledních 2 týdnech. **Zvýšená hodnota HbA_{1c} při jinak uspokojivých profilech však může odhalit nedodržování režimu v době, kdy se pacientka neměří**. Sledování krevního obrazu je důležité pro včasné zahájení suplementace železem při anémii, v těhotenství velmi časté. Anémie velmi pravděpodobně potencuje rozvoj komplikací GDM (v důsledku tkáňové hypoxie). Monitorování kreatininu a jaterních testů je vhodné pro časný záchyt nefropatií a hepatopatií, které jsou u diabetiček častější. Nízká proteinemie (při negativní bílkovině v moči) může být známkou nedostatku bílkovin ve stravě.

Selfmonitoring glykemií

Všechny pacientky s GDM by měly být vybaveny glukometrem. Z veřejného pojištění mají pacientky léčené dietou nárok na 400 kusů testovacích proužků, ženy na intenzifikované léčbě inzulinem na 1 800 ks. Po celou dobu sledování je vhodný pravidelný **selfmonitoring glykemických profilů** v rozsahu alespoň 1 malého glykemického profilu za týden (měření nalačno a 1 nebo 2 hodiny po snídani, obědě a večeři). Doporučujeme také průběžné měření po určitých typech jídel k vyčytání dietních chyb. Při neuspokojivé kompenzaci je nutný selfmonitoring denně a včasná intervence.

Cílové glykemie při léčbě GDM jsou:

- nalačno do 5,3 mmol/l*
- za 1 hod po jídle do 7,8 mmol/l (ev. za 2 hod do 6,7 mmol/l)

**Poznámka:* v doporučeném postupu je uvedena cílová hodnota nalačno do 5,1 mmol/l. Po společné domluvě v rámci Sekce diabetes a těhotenství České diabetologické společnosti České lékařské společnosti J. E. Purkyně bude tato hodnota v aktualizované verzi doporučeného postupu zvýšena na uváděných 5,3 mmol/l.

Při hodnocení profilů je třeba myslet i na chybu měření zapříčiněnou glukometrem a v případě pochybností přesnost měření ověřit. V poslední době se objevila spousta typů glukometrů, je však vhodné používat ověřené spolehlivé značky. Množí se nám případy, kdy vysazujeme inzulin, protože se ukáže, že šlo o chybu měření.

Léčba gestačního diabetu

Základem režimové léčby GDM je **diabetická dieta a přiměřená fyzická aktivita**.

Doporučený postup uvádí dietu s omezením příjmu sacharidů na 250–300 g denně, u obézních 225 g, s individuální úpravou podle pregestačního BMI, fyzické aktivity a váhového přírůstku ženy. Správně nastavená dieta má vést k dobré kompenzaci diabetu, bez pocitů hladu a hubnutí. Malý váhový úbytek (1–2 kg), častý zejména v úvodu léčby, se považuje za bezpečný. Poměrně častým pozorováním však je, že ženy při dodržování této diety do konce těhotenství již dále nepřibývají na váze, což není na závadu a samo o sobě není důvodem k navyšování množství sacharidů.

Při pohledu do zahraničních doporučených postupů je patrné, že ohledně dietního doporučení nepanuje žádný všeobecný konsenzus. U nás doporučené omezení příjmu sacharidů je velmi mírné, prakticky se jedná o vysokosacharidovou stravu, tedy stravu, jejíž hlavní složku energetického příjmu tvoří sacharidy (asi 50 %). Ve světě je běžné omezení na 175 g sacharidů denně. Při této, případně ještě větší sacharidové restrikci, při současném zachování dostatečného kalorického příjmu, však panují rozporuplné názory na bezpečnost navyšování příjmu bílkovin a tuků.

Recentní metaanalýza 9 randomizovaných studií týkajících se vlivu dietních intervencí na výskyt těhotenských a novorozeneckých komplikací srovnávala výsledky diet

s nízkým glykemickým indexem (GI), celkově sníženým kalorickým příjmem (o třetinu nebo na 1 600–1 800 kcal/den) a nízkosacharidové diety (příjem sacharidů < 45 %, bez snížení celkového kalorického příjmu) [31]. Autoři metaanalýzy vyhodnotili jako nejprínosnější diety s nízkým GI, které vedly k nižší potřebě léčby inzulinem a nižší porodní váze ve srovnání s kontrolními dietami. Dvě ze čtyř dietních intervencí s nízkým GI však byly současně nízkosacharidové a měly dokonce nižší příjem sacharidů (37–39 % energetického příjmu) než studie v nízkosacharidové skupině (40–45 % energetického příjmu). Současně měly lepší výsledky než studie s nízkým GI bez sacharidové restrikce. Výsledky metaanalýzy lze tedy upřesnit tak, že nejlepší výsledky měly dietní intervence s nízkým GI a současně sníženým příjmem sacharidů, tedy s nižší glykemickou náloží.

Pro úspěch režimových opatření je nezbytná kvalitní a pečlivá **edukace** nově diagnostikovaných gestačních diabetiček. Vhodné jsou individuální i skupinové edukace, které využijí zejména větší pracoviště. V rámci edukace je třeba vysvětlit, o jaké onemocnění se jedná, popsat rizika nedostatečné kompenzované těhotenské cukrovky pro dítě i matku a zdůraznit zvýšené riziko rozvoje DM2T u matky po porodu a nutnost dalších kontrol. Požadovaná dietní opatření je rovněž nutné podrobně vysvětlit, pouhé předání „letáčku s dietou“ je zpravidla nedostatečné. Pacientkám vysvětlíme rozdíl mezi jednoduchými a složitými sacharidy, upozorníme na rizikové potraviny s vysokým glykemickým indexem (tj. s obsahem cukrů nebo čistých škrobů s minimem vlákniny) a obsahem nevhodných tuků (tučné slané i sladké pochutiny, pečárenské výrobky atd), nutnost dostatečného časového odstupu mezi jídly obsahující sacharidy, způsob počítání sacharidů a nezbytnost dostatečného příjmu kvalitních zdrojů bílkovin a tuků: kvalitní maso (ne uzeniny), ryby, neochucené mléčné výrobky (zejména zakysané), vejce, ořechy, semena, kvalitní oleje, máslo, avokádo. Zdůrazníme důležitost dostatečné konzumace zeleniny, možnost její chutné úpravy na sto způsobů, která může navíc částečně nahradit tradiční sacharidové přílohy. Varujeme před nadměrnou konzumací ovoce a zejména nevhodností džusů. Jako edukační materiál lze využít také webové stránky www.tehotenskacukrovka.cz, které jsou pod záštitou Sekce diabetes a těhotenství České diabetologické společnosti České lékařské společnosti J. E. Purkyně.

Použití náhradních sladidel ženám s GDM nedoporučujeme s odůvodněním nedostatku dat jejich bezpečnosti pro vývoj plodu. V posledních letech je patrný odklon od jejich doporučení jak pro diabetiky, tak pro všeobecnou populaci z důvodu jejich neúčinnosti v boji proti obezitě. Diskutuje se o jejich vlivu na udržování závislosti na sladké chuti, dysregulaci vnímání sytosti a narušení střevní mikroflóry. V recentní kanadské studii byla navíc zjištěna souvislost mezi konzumací nápojů slazených sladidly a nadváhou dětí v 1. roce života [32].

K udržení dobré kompenzace GDM je doporučena také **přiměřená fyzická aktivita**, samozřejmě s ohledem na těhotenství a přidružené komplikace [33]. Ome-

zení fyzické aktivity je na místě např. z důvodu hroziícího předčasného porodu. Není-li z porodnického hlediska pohyb kontraindikován, je vhodná chůze (alespoň 30 min denně), plavání a různé formy těhotenského cvičení. Úplný fyzický klid není žádoucí zejména bezprostředně po jídle, kdy zhoršuje postprandiální glykemie.

Farmakologická léčba GDM

V případě, že pomocí režimových opatření (dieta a fyzická aktivita) není dosaženo požadované kompenzace GDM, je indikována farmakologická léčba. Podle doporučeného postupu jsou indikací k zahájení farmakoterapie opakované nálezy glykemie vyšší než doporučené hodnoty. Vyšší glykemie musí být zjištěny alespoň 3krát ve vyšetřovaných glykemických profilech. Indikací k farmakologické terapii by však neměly být vyšší postprandiální glykemie, pokud jsou zjevně výsledkem dietních chyb. Zde je na místě reedukace a snaha o dodržování dietního doporučení. Při nedodržování dietního režimu nelze od farmakologické léčby očekávat zlepšení kompenzace. Neuvážené nasazení inzulinu navíc dále stupňuje hyperinzulinemii, zhoršuje inzulinovou rezistenci, a tím i další průběh GDM. Je třeba si uvědomit, že cílem léčby není pouze normoglykemie, ale také zlepšení či alespoň stabilizace inzulinové rezistence.

Nález většího plodu než odpovídá gestačnímu týdnů při ultrasonografické (USG) kontrole při současné výborné kompenzaci GDM dle profilů i glykovaného hemoglobinu je diskutabilní a sám o sobě není indikací k zahájení farmakoterapie. Je třeba brát v úvahu také možnou chybu biometrického měření plodu (v praxi běžně vidáme významné rozdíly v odhadech dosahujících až 500 g) a jiné příčiny většího plodu – zejména genetické (vysocí rodiče).

Léčba metforminem

Od roku 2014 je povoleno využít v léčbě GDM metformin. Na základě randomizovaných studií byla prokázána jeho bezpečnost a účinnost pro léčbu GDM [34,35]. Výhodou metforminu oproti inzulinu je zmírnění inzulinové rezistence, menší váhový přírůstek a nepřítomnost rizika hypoglykemie. Nevýhodou je menší účinnost (u více než 40 % léčených žen je nutné přidat inzulin). Při zahájení léčby je nutná postupná titrace dávky pro riziko dyspeptických potíží. Metformin přechází přes placentu a samotný či v kombinaci s inzulinem nevede ke zvýšení perinatálních komplikací ve srovnání se samotným inzulinem.

Metformin je lékem volby při nedostatečné kompenzaci GDM zejména u žen s nadváhou a obezitou, u nichž předpokládáme větší podíl inzulinové rezistence. Není-li dosaženo normoglykemie ani při maximální dávce (3 000 mg/den, resp. 2 000 mg/den u metforminu XR), metformin ponecháme (za předpokladu jeho dobré tolerance) a přidáme do léčby inzulin. U štíhlých žen s vyššími glykemiemi nalačno je spíše lékem volby bazální inzulin. V některých případech se může jednat o nediodagnostikovaný MODY 2, u kterého je podávání metforminu bez efektu.

Léčba inzulinem

Pro inzulinovou léčbu GDM lze využít humánní inzulinu i inzulinová analoga. V případě vyšších glykemií pouze nalačno volíme léčbu jednou dávkou bazálního inzulínu aplikovaného ve večerních hodinách (týká se zhruba poloviny pacientek léčených inzulinem). V případě vyšších hodnot postprandiálních glykemií přidáváme (po vyloučení dietních chyb) prandiální krátkodobě působící inzulin nebo analog. Zahájení léčby inzulinem je ve většině případů možné ambulantně. Nezbytný je pravidelný každodenní selfmonitoring a časté úpravy dávek inzulínu k dosažení požadované kompenzace s minimem hypoglykemií. Výskyt závažných hypoglykemií je vlivem narůstající inzulinové rezistence ve druhé polovině těhotenství poměrně malý. S narůstající inzulinovou rezistencí je však nezbytné adekvátní navyšování dávek inzulínu – po týdnu, často i po několika dnech, v některých případech jsou nutné i denní úpravy dávek. V posledních 2–3 gestačních týdnech vidáme již stabilizaci dávek. V případě opakovaných hypoglykemií s nutností výraznějšího snížení dávek inzulínu je nutná neprodlená a opakovaná monitorace viability plodu a funkce placenty, nejlépe za hospitalizace. Dysfunkční placenta vede k poklesu těhotenských hormonů a následně k ústupu inzulinové rezistence. To se projeví snížením glykemií, které bez úpravy léčby (dávek inzulínu) vede k hypoglykemiím. Dysfunkční placenta ohrožuje těhotenství předčasným porodem a v nejzávažnějších případech úmrtím plodu v děloze.

Gynekologická péče a porod u těhotných s GDM

Současné s novým doporučením pro screening GDM vydala Česká gynekologická a porodnická společnost České lékařské společnosti J. E. Purkyně poprvé v historii také doporučený postup prenatální a peripartální péče o pacientky s GDM [17]. Zvyklosti pracoviště se do té doby velmi různily. Poměrně rozšířenou praxí byly preventivní hospitalizace i u uspokojivě kompenzovaných diabetek na dietě a vyvolávání porodu před termínem (často i více než týden) z obavy před komplikacemi, zejména úmrtím plodu. Tento postup však neměl dostatečnou oporu v datech a benefity intervence oproti rizikům byly přinejmenším sporné. Stávající doporučený postup je navržen velmi rozumně a rozlišuje péči o ženy s GDM s tzv. nízkým versus zvýšeným rizikem.

Ženy s GDM s nízkým rizikem, tj. s uspokojivou kompenzací při léčbě dietou nebo malou dávkou metforminu (do 1 000 mg/den) či inzulínu (do 10 IU/den), s eutrofickým plodem podle USG vyšetření a bez přidružených komplikací (např. obezita, hypertenze, nadměrný hmotnostní přírůstek matky v těhotenství), mají péči, která se v zásadě neliší od péče u žen s fyziologickou graviditou. Mohou být sledovány obvodním gynekologem a родit v běžné porodnici. Nad rámec běžných vyšetření je doporučeno alespoň jedno kontrolní USG vyšetření mezi 36.–38. týdnem gravidity. V praxi jsou však vhodné, pokud to lze zajistit, USG kontroly častější (až 3 týdny) ke

sledování růstu plodu. Ukončení těhotenství před termínem porodu není u těchto žen indikováno a po termínu porodu směřováno k ukončení po 41. týdnu těhotenství.

Péči o **ženy s GDM se zvýšeným rizikem**, tj. ty, které nesplňují kteroukoliv z výše uvedených podmínek, zajišťují perinatologická centra intenzivní péče nebo perinatologická centra intermediární péče. U těchto žen se zahájí kroky k ukončení těhotenství nejpozději v termínu porodu.

Pacientky s GDM častěji rodí císařským řezem. Vede k tomu vyšší výskyt porodnických komplikací nebo obava z nich. Samotná těhotenská cukrovka, zvláště je-li dobře kompenzována, není indikací k císařskému řezu a měla by být snaha vést porod spontánně. Rozhodnutí o způsobu vedení porodu je v kompetenci porodníka.

Pacientky léčené dietou mohou lačnit, pouze v případě nutnosti infuzí s glukózou je nezbytné přidání inzulínu do infuze a monitorace glykemií. Po porodu se inzulin vysazuje. Glykemické profily u žen léčených dietou nejsou v šestinedělí nutné.

Pacientky léčené inzulinem mají až do porodu dávky inzulínu beze změny. Pokud zůstávají déle nalačno, mohou být podle zvyklostí pracoviště v rámci přípravy k porodu zajištěny infuzí glukózy s přidáním inzulinem podle aktuálních glykemií. Bezprostředně po porodu je inzulin zpravidla vysazen nebo výrazně redukován. Pacientkám jsou dále na oddělení šestinedělí kontrolovány glykemické profily.

Metformin vysazujeme 2 dny před plánovaným císařským řezem, v ostatních případech v den porodu. Při kojení je metformin kontraindikován, proto v případě přetrvávání hyperglykemií po porodu a nutnosti farmakologické léčby je jedinou možností inzulin.

Neonatologická péče a kojení

Problematika neonatologické péče o novorozence matek s GDM přesahuje rozsah článku a odkazují na velmi pěkně zpracovaný doporučený postup České neonatologické společnosti České lékařské společnosti J. E. Purkyně [36].

Ženy s GDM by měly být maximálně podporovány v kojení, neboť přináší benefity pro matku i dítě [37]. Kojící ženy lépe redukuje váhové přírůstky a do budoucna mají nižší riziko rozvoje DM2T. U dětí může kojení do jisté míry kompenzovat nepříznivé epigenetické změny vzniklé v důsledku diabetu matky.

Sledování žen s GDM po porodu

Všechny ženy s GDM by měly být poučeny o vysokém riziku (30–60 %) pozdější manifestace zejména DM2T. Proto je vhodné, aby režimová opatření dodržovaly trvale.

Každá pacientka s anamnézou GDM má být dále dispenzarizována praktickým lékařem nebo diabetologem. Za 3–6 měsíců po porodu je indikováno provedení kontrolního OGTT, další OGTT se vyšetřuje za 1 rok, následně 1krát ročně glykemie nalačno a OGTT 1krát za 3 roky.

Výsledek OGTT je ovlivněn kojením, proto by měla být první kontrola OGTT časována na dobu, kdy je již možné ráno před a během vyšetření nekojit.

Frekvenci kontrol ženy s anamnézou GDM je vhodné individuálně upravit podle rizikových faktorů pro manifestaci diabetu. Nejvyšší pravděpodobnost manifestace diabetu je prvních 5 let po porodu a jeho prediktory jsou: GDM s vyšší lačnou glykemií, s potřebou inzulinové terapie, vyšší BMI před graviditou, větší váhové přírůstky v graviditě, pozitivní rodinná anamnéza pro DM. Jedná se hlavně o manifestaci DM2T, méně často DM1T.

Závěr

Gestační diabetes je jednou z nejčastějších interních komplikací v těhotenství a jeho incidence dále stoupá. V současné době postihuje až pětinu těhotných žen. K prevenci komplikací plynoucích z nedostatečně léčeného GDM je nutný metodicky správně provedený screening a včasná léčba, pro kterou je nezbytným předpokladem kooperace gynekologa s diabetologem. Neléčený GDM může mít negativní dopad na matku i dítě včetně poruch růstu plodu (ve smyslu makrosomie i růstové restrikce), které cestou epigenetických změn u dítěte vedou ke zvýšenému riziku obezity, metabolického syndromu, DM2T a přenosu těchto poruch také do dalších generací.

Čísla, která dokládají, že většina makrosomických dětí se rodí ženám s negativním screeningem GDM, nás staví do nepříznivé reality, že zachytem GDM sledujeme a léčíme pouze pomyslnou špičku ledovce. K makrosomii vede zejména zvýšená inzulinová rezistence, která nemusí vždy vyústit v diabetes, zato však vede k přesměrování živin směrem k dítěti a jeho nadměrné výživě. Práce Josepha Krafta ukázala, že patologické inzulinové křivky po zátěži glukózou se týkají až 80 % dospělé populace [38]. Lze se domnívat, že u současné generace žen v reprodukčním věku, která odkládá těhotenství do vyššího věku a mnohem častěji se potýká s nadváhou a obezitou, je přítomnost inzulinové rezistence již před těhotenstvím častá. Všechny těhotné ženy a nejlépe všechny ženy teprve plánující těhotenství by proto měly být edukovány o nutnosti správné životosprávy. Ta může být prevencí gestačního diabetu i prevencí rozvoje makrosomie plodu bez současné přítomnosti diabetu. S hroživě rostoucí incidencí nadváhy, obezity a jejich komplikací je nutné bojovat na všech frontách, reprodukční medicínu nevyjímaje.

Děkuji Mgr. Janu Vyjádákovi, LLM, MSc., díky kterému vidím problematiku diabetu (nejen těhotenského) jinýma očima.

Literatura

1. WHO 2013. Diagnostic Criteria and Classification of Hyperglycaemia First Detected in Pregnancy. Dostupné z WWW: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85975/1/WHO_NMH_MND_13.2_eng.pdf>.
2. Franecková J, Jabor A. Gestační diabetes mellitus: analýza 2043 výsledků oGTT – je čas na změnu? Klin Biochem Metab 2010; 18(1): 30–37.
3. Anderlová K, Krejčí H, Klusáčková P et al. Alarmující výskyt gestačního diabetu mellitus při použití stávajících i nových mezinárodních diagnostických kritérií. Ceska Gynekol 2014; 79(3): 213–218.

4. Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes. Diabetes Care 2002; 25(10): 1862–1868.
5. Huopio H, Cederberg H, Vangipurapu J et al. Association of risk variants for type 2 diabetes and hyperglycemia with gestational diabetes. Eur J Endocrinol 2013; 169(3): 291–297. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1530/EJE-13-0286>>.
6. Wang YH, Wu HH, Ding H et al. Changes of insulin resistance and beta-cell function in women with gestational diabetes mellitus and normal pregnant women during mid- and late pregnant period; a case-control study. J Obstet Gynaecol Res 2013; 39(3): 647–652. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1447-0756.2012.02009.x>>.
7. Sonagra AD, Biradar SM, Murthy DS. Normal pregnancy – a state of insulin resistance. J Clin Diagn Res 2014; 8(11): CC01–CC03. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.7860/JCDR/2014/10068.5081>>.
8. Barbour LA, McCurdy CE, Hernandez TL et al. Cellular Mechanisms for Insulin Resistance in Normal Pregnancy and Gestational Diabetes. Diabetes Care 2007; 30(Suppl 2): S112–S119. Erratum in Diabetes Care 2007; 30(12): 3154.
9. Retnakaran R, Qi Y, Sermer M et al. Pre-gravid physical activity and reduced risk of glucose intolerance in pregnancy: the role of insulin sensitivity. Clin Endocrinol (Oxf) 2009; 70(4): 615–622. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2265.2008.03393.x>>.
10. Zhang C, Liu S, Solomon CG et al. Dietary fiber intake, dietary glycaemic load, and the risk for gestational diabetes mellitus. Diabetes Care 2006; 29(10): 2223–2230.
11. Bray GA, Nielsen SJ, Popkin BM. Consumption of high-fructose corn syrup in beverages may play a role in the epidemic of obesity. Am J Clin Nutr 2004; 79(4): 537–543. Erratum in Am J Clin Nutr. 2004; 80(4): 1090.
12. Zhang C, Schulze MB, Solomon CG et al. A prospective study of dietary patterns, meat intake and the risk of gestational diabetes mellitus. Diabetologia 2006; 49(11): 2604–2613.
13. Luoto R, Laitinen K, Nermes M et al. Impact of maternal probiotic-supplemented dietary counselling on pregnancy outcome and prenatal and postnatal growth: a double-blind, placebo-controlled study. Br J Nutr 2010; 103(12): 1792–1799. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1017/S0007114509993898>>.
14. Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR et al. [HAPO Study Cooperative Research Group]. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes. N Engl J Med 2008; 358(19): 1991–2002. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0707943>>.
15. [HAPO Study Cooperative Research Group]. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study: Associations with neonatal anthropometrics. Diabetes 2009; 58(2): 453–459. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/db08-1112>>.
16. Metzger BE, Gabbe SG, Persson B et al. [International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel]. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Recommendations on the Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Pregnancy. Diabetes Care 2010; 33(3): 676–682. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc09-1848>>.
17. Gestační diabetes mellitus: doporučený postup. Česká Gynekol 2015; 80(5): 459–461.
18. Diabetes mellitus – laboratorní diagnostika a sledování stavu pacientů. Dostupné z WWW: <http://www.diab.cz/dokumenty/lab_diagnostika_DM.pdf>.
19. Nold JL, Georgieff MK. Infants of diabetic mothers. Pediatr Clin N Am 2004; 51(3): 619–637, viii.
20. Carmichael SL, Rasmussen SA, Shaw GM. Prepregnancy obesity: A complex risk factor for selected birth defects. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2010; 88(10): 804–810. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/bdra.20679>>.
21. Freinkel N. Banting Lecture 1980. Of pregnancy and progeny. Diabetes 1980; 29(12): 1023–1035.
22. Pinney SE, Simmons RA. Metabolic programming, epigenetics and gestational diabetes mellitus. Curr Diab Rep 2012; 12(1): 67–74. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11892-011-0248-1>>.

23. Kulie T, Slattengren A, Redmer J et al. Obesity and woman's health. An evidence-based review. *J Am Board Fam Med* 2011; 24(1): 75–85. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3122/jabfm.2011.01.100076>>.
24. Van Lieshout RJ, Voruganti LP. Diabetes mellitus during pregnancy and increased risk of schizophrenia in offspring: a review of the evidence and putative mechanisms. *J Psychiatry Neurosci* 2008; 33(5): 395–404.
25. Schwartz MW, Porte D Jr. Diabetes, obesity, and the brain. *Science* 2005; 307(5708): 375–379.
26. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR et al. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2005; 352(24): 2477–2486.
27. Landon MB, Spong CY, Thom E et al. A Multicenter, Randomized Trial of Treatment for Mild Gestational Diabetes. *N Engl J Med* 2009; 361(14): 1339–1348. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0902430>>.
28. Doporučený postup péče o diabetes mellitus v těhotenství ČDS ČLS TEP 2014. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/http://www.diab.cz/dokumenty/DP_DM_tehotenstvi_CDS_2014.pdf>.
29. Rizzo TA, Doodly SL, Metzger BE et al. Prenatal and perinatal influences on long-term psychomotor development in offspring of diabetic mothers. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173(6): 1753–1758.
30. Bon C, Raudrant D, Golfier F et al. Feto-maternal metabolism in human normal pregnancies: study of 73 cases. *Ann Biol Clin* 2007; 65(6): 609–619.
31. Viana LV, Gross JL, Azevedo MJ. Dietary intervention in patients with gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials on maternal and newborn outcomes. *Diabetes Care* 2014; 37(12): 3345–3355. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc14-1530>>.
32. Azad MB, Sharma AK, de Souza RJ et al. Association Between Artificially Sweetened Beverage Consumption During Pregnancy and Infant Body Mass Index. *JAMA Pediatr* 2016; 170(7): 662–670. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jamapediatrics.2016.0301>>.
33. Klebanoff MA, Shiono PH, Carey JC. The effect of physical activity during pregnancy on preterm delivery and birth weight. *Am J Obs Gyn* 1990; 163(5 Pt 1): 1450–1456.
34. Holt RIG, Lambert KD. The use of oral hypoglycaemic agents in pregnancy. *Diabet Med* 2013; 31(3): 282–291. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dme.12376>>.
35. Nicholson W, Bolen S, Witkop CT et al. Benefits and risks of oral diabetes agents compared with insulin in women with gestational diabetes: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2009; 113(1): 193–205. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/AOG.0b013e318190a459>>.
36. Černý M. Péče o donošené a lehce nezralé novorozence matek s GDM. Dostupné z WWW: <<http://www.neonatology.cz/upload/www.neonatology.cz/Legislative/Postupy/gdm.pdf>>.
37. Taylor JS, Kacmar JE, Nothnagle M et al. A systematic review of the literature associating breastfeeding with type 2 diabetes and gestational diabetes. *J Am Coll Nutr* 2005; 24(5): 320–326.
38. Crofts C, Schofield G, Zinn C et al. Identifying hyperinsulinaemia in the absence of impaired glucose tolerance: An examination of the Kraft database. *Diabetes Res Clin Pract* 2016; 118: 50–57. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2016.06.007>>.

MUDr. Hana Krejčí, Ph.D.

✉ hanabarova@seznam.cz

III. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze

www.vfn.cz

Doručeno do redakce 5. 9. 2016

Přijato po recenzi 14. 10. 2016