



Zdravotně
sociální fakulta
Faculty of Health
and Social Sciences

Jihočeská univerzita
v Českých Budějovicích
University of South Bohemia
in České Budějovice

**Diabetes mellitus gestačního typu a jeho laboratorní
stanovení**

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

Studijní program:

SPECIALIZACE VE ZDRAVOTNICTVÍ

Autor: Nikola Svobodová

Vedoucí práce: Mgr. Hana Kyselová

České Budějovice 2022

Prohlášení

Prohlašuji, že svoji bakalářskou práci s názvem „Diabetes mellitus gestačního typu a jeho laboratorní stanovení“ jsem vypracovala samostatně pouze s použitím pramenů v seznamu citované literatury.

Prohlašuji, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb. v platném znění souhlasím se zveřejněním své bakalářské práce, a to v nezkrácené podobě elektronickou cestou ve veřejně přístupné části databáze STAG provozované Jihočeskou univerzitou v Českých Budějovicích na jejích internetových stránkách, a to se zachováním mého autorského práva k odevzdanému textu této kvalifikační práce. Souhlasím dále s tím, aby toutéž elektronickou cestou byly v souladu s uvedeným ustanovením zákona č. 111/1998 Sb. zveřejněny posudky školitele a oponentů práce i záznam o průběhu a výsledku obhajoby bakalářské práce. Rovněž souhlasím s porovnáním textu mé bakalářské práce s databází kvalifikačních prací Theses.cz provozovanou Národním registrem vysokoškolských kvalifikačních prací a systémem na odhalování plagiátů.

V Českých Budějovicích dne

.....

Poděkování

Tímto bych chtěla poděkovat Mgr. Haně Kyselové za pomoc a konzultaci, kterou mi poskytla v době psaní mé bakalářské práce. Poděkování patří i laboratoři, ve které pracuji za poskytnutí potřebného materiálu ve formě výsledků a možnosti provést výzkum, který mi umožnil vytvořit práci v tomto znění.

Diabetes mellitus gestačního typu a jeho laboratorní stanovení

Abstrakt

Jsem zdravotní laborant pracující v biochemicko-imunologické laboratoři a téměř každý týden se setkávám s výsledky screeningového vyšetření, které odhalí u těhotné ženy porušenou glukózovou toleranci a následně je u některých diagnostikován gestační diabetes mellitus.

Globální výskyt gestačního diabetu mellitu je uváděn přibližně 14 % všech těhotenství a zpravidla do konce šestinedělí samovolně vymizí. Jsou samozřejmě i případy, kdy stav přetrvává a kvůli dlouhodobým následkům se zvyšuje mimo jiné i riziko rozvinutí diabetu 2. typu. (Goldmannová, 2019) Přejdem do klasického onemocnění diabetes mellitus je žena nadále léčena a sledována.

V práci jsem se zaměřila jak na poskytnutí obsáhlého přehledu pro zdravotní laboranty, tak i na sběr dat o gestačním diabetu v okolí Nového Boru. Cílem práce je vytvořit přehled o gestačním diabetu a rizicích pro matku i plod, popsat průběh screeningového laboratorního vyšetření a stanovení gestačního diabetu mellitu na vlastní testované skupině.

Poslední rok a půl jsem se rozhodla sledovat stavy těhotných, které přicházejí do naší odběrové ambulance, aby zde podstoupily zátěžové vyšetření orálně glukózového testu. Před vyšetřením jsem pacientky nechala vyplnit dobrovolné dotazníky. Otázky jsem vytvořila na základě mnou hledaných rizikových faktorů, které by mohly ovlivnit průběh těhotenství, nebo vést ke vzniku gestačního diabetu.

Po celkovém zhodnocení zkoumaných výsledků z vyšetření a jejich porovnání s dotazníky jsem vyhodnocovala, které rizikové faktory jsou u žen s prokázaným GDM přítomny ve vyšším měřítku a tudíž by jejich výskyt mohl vést k rozvinutí nemoci.

Klíčová slova

Gestační diabetes mellitus; komplikace v těhotenství; laboratorní diagnostika; oGTT; rizikové faktory pro rozvoj GDM; Diabetes mellitus

Gestational type diabetes of mellitus and it's laboratory determination

Abstract

I am a medical laboratory technician working in a biochemical-immunological laboratory, and almost every week I come across the results of screening tests that reveal impaired glucose tolerance in pregnant women. Some of them are then diagnosed with gestational diabetes mellitus.

The global incidence of gestational diabetes mellitus is reported to be approximately 14% of all pregnancies and usually resolves spontaneously by the end of the sixth trimester. Of course, there are also cases when the condition persists and due to long-term consequences, besides other things, the risk of developing type 2 diabetes increases. (Goldmannová, 2019) Such women continue to be treated and monitored when switching to the classic diabetes mellitus disease.

In my work, I decided to provide a comprehensive overview for the medical laboratory technicians, as well as to collect data on gestational diabetes in the vicinity of Nový Bor. This work aims to create an overview of gestational diabetes and risks for mother and fetus, to describe the course of screening laboratory examination and determination of gestational diabetes mellitus on its own tested group.

For the last year and a half, I have monitored the conditions of pregnant women who come to our outpatient department to undergo an oral glucose test. Before the examination, I had the patients fill out voluntary questionnaires. I created the questions based on the risk factors I was looking for, which could have influenced the course of the pregnancy or the development of gestational diabetes.

After an overall evaluation of the examined results from the examination and comparison with questionnaires, I evaluated which risk factors are present in women with proven GDM to a greater extent and therefore, depending on their occurrence, could lead to the development of the disease.

Keywords

Gestational diabetes mellitus; complications in pregnancy; laboratory diagnostics; oGTT; risk factors for the development of GDM; Diabetes mellitus

Obsah

1. Úvod	8
2. Teoretická část	9
2.1. Klasifikace diabetes mellitus	9
2.1.1. Diabetes mellitus 1.typu	10
2.1.2. Diabetes mellitus 2.typu	12
2.1.3. Gestační diabetes mellitus	13
2.2. Změny metabolismu v těhotenství	15
2.2.1. Metabolismus glukózy v těhotenství	16
3. Patogeneze	16
3.1. Rizika pro matku.....	17
3.2. Rizika pro plod.....	18
3.3. Screeningové laboratorní vyšetření a stanovení diabetes mellitus	20
3.3.1. Stanovení hodnoty glykémie	20
3.3.2. Porucha glukózové homeostázy (prediabetes).....	20
3.3.3. Glukózový toleranční test (oGTT).....	21
3.3.4. Vyšetření těhotných žen v České republice a jiných zemích.....	22
3.3.5. Screening gestačního diabetes mellitus	23
3.4. Orální glukózový toleranční test u GDM	23
3.4.1. Průběh vyšetření oGTT.....	25
3.4.2. Hodnocení oGTT u těhotných žen	26
3.5. Test se standardní snídaní	26
3.5.1. Glykemický profil.....	26
3.6. Rizikové faktory pro vznik GDM.....	27
3.6.1. Prevence GDM	27
3.7. Terapie GDM.....	28
3.7.1. Terapie novorozenecké hypoglykémie – Dextrogel	29
3.8. Porod s GDM	31
3.8.1. Sledování žen s GDM po porodu.....	31
4. Praktická část (výzkumné otázky)	32
4.1. Cíl práce a výzkumné otázky	32
4.2. Metodika	32
4.3. Preanalytická fáze	32

4.3.1. Preanalytické chyby ovlivňující vyšetření oGTT	33
5. Výzkumné otázky.....	35
5.1. Výzkumná otázka č.1.....	35
5.1.1. Závěr 1.výzkumné otázky.....	40
5.2. Výzkumná otázka č.2.....	40
5.2.1. Závěr 2.výzkumné otázky.....	42
5.3. Výzkumná otázka č.3.....	43
5.3.1. Závěr 3.výzkumné otázky.....	48
5.4. Lokální problematika vyšetření oGTT	49
6. Diskuse	50
7. Závěr	52
8. Seznam použitých zdrojů	55
9. Seznam obrázků.....	58
10. Seznam tabulek	59
11. Seznam příloh.....	60
12. Seznam zkratk	62

1. Úvod

V průběhu těhotenství může dojít k různým typům poruch glukózové tolerance. Tyto poruchy neboli diabetes mellitus jsou dále členěny na pregestační DM, gestační DM, gestační DM z předešlého těhotenství a další typy. Tato práce je primárně zaměřena na gestační diabetes mellitus.

Gestační diabetes mellitus je v dnešní době jedno z nejčastějších onemocnění těhotných žen. Tato porucha metabolismu glukózy se objevuje v období gravidity a do šestinedělí vymizí. Nástup onemocnění bývá mezi 20.-24. týdnem těhotenství a i přes relativně krátké působení má tato metabolická porucha dopad na tělo matky i plodu. Při nedostatečné kompenzaci se rizika pro matku a plod postupem času zvyšují.

Tomuto onemocnění se snaží české zdravotnictví předcházet. Pro GDM je tak stanoveno preventivní vyšetření, které má odhalit případná rizika.

Cílem této práce je shrnout rizikové faktory pro matku a plod a zjistit četnost rizik na testované skupině. Součástí práce jsou také tři výzkumné otázky zabývající se četností výskytu positivity oGTT, preanalytickými chybami u vyšetřování a četností rizik pro onemocnění u těhotných žen v Novém Boru a okolí.

2. Teoretická část

2.1. Klasifikace diabetes mellitus

Roku 1985 klasifikovala WHO diabetes mellitus jako inzulindependentní a noninzulindependentní diabetes mellitus. Dnes se dává přednost klasifikaci diabetes mellitus 1. a 2. typu (DM1T a DM2T) (Rybka, 2007)

Diabetes mellitus je metabolické onemocnění. Vznik je zapříčiněn defektem sekrece inzulinu nebo jeho relativním nedostatkem v cílových orgánech a tkáních. V některých případech jde o kombinaci obou poruch. Hlavním projevem je hyperglykémie v důsledku nedostatku inzulinu. Pro diagnostiku diabetu je klíčové vyšetření hladiny glukózy v žilní krvi. (Haluzík, 2010) Pro potvrzení diagnózy DM je podle české diabetologické společnosti třeba postupovat podle platných standardů. Platnými standardy jsou specifické klinické symptomy a nález žilní glykémie nalačno v hodnotě $\geq 7,0$ mmol/l nebo výsledek po druhé hodině měření oGTT v hodnotě $\geq 11,0$ mmol/l. Pacient s onemocněním diabetes mellitus je průběžně sledován a kompenzován podle typu diabetu, kterým je postižen. (Friedecký et al., 2020)

Základní klasifikace DM je dělena na DM1T, DM2T, gestační DM a jiné specifické formy DM. Jednotlivé typy DM se mezi sebou významně liší. Společná mají především rizika spojená s následkem hyperglykémie a hypoglykémie.

Hypoglykémie je snížená hladina glykémie. Hodnotou glukózy v žilní plazmě neboli FPG je definována $\leq 3,0$ mmol/l. Za varovnou mez považujeme FPG 3,1 – 3,9 mmol/l. (Friedecký et al., 2020)

Příčinou hypoglykémie může být např. snížený příjem glukózy, zvýšená spotřeba glukózy, tumor B-buněk a další. Klinické projevy hypoglykémie souvisí s centrálním nervovým systémem, proto je oproti hyperglykémii nebezpečnější. Lékem pro stav hypoglykémie je podání glukózy. Obvykle postačí 10-20 g cukru, což odpovídá 2-3 kostkám cukru. Poté by projevy měli ustoupit do 15 minut. (Perušičová, 2016)

Hyperglykémie je zvýšená hladina glykémie v krvi nad 7,7 mmol/l. Tento stav je zapříčiněn nedostatečným množstvím inzulinu v krvi. Hlavními příznaky jsou např. polyurie, polydipsie, hypotenze, Kussmaulovo rychlé dýchání, tzv. acetonový zápach

dechu a mnoho dalších. Lékem pro stav hyperglykémie je aplikace odpovídajícího množství inzulínu do krve. (Perušičová, 2016)

2.1.1. Diabetes mellitus 1.typu

DM1T je chronické autoimunitní onemocnění. Cytotoxické T-lymfocyty destrukují B-buňky Langerhansových ostrůvků pankreatu a způsobují tak zánět. Zničení B-buněk vede k naprostému deficitu inzulínu, který má nezastupitelnou roli ve snižování glykémie. Průběh a rychlost nemoci je u každého jedince rozdílný. Na začátku onemocnění je zajištěna tzv. zbytková sekrece inzulínu. Při delším trvání nemoci ovšem B-buňky chybí a sekrece inzulínu neprobíhá. (Krejzek, 2016)

Onemocnění se projevuje již v dětském věku. Postižení dopadá na geneticky vnímavé jedince, kteří jsou díky vlivům faktorů z okolí oslabeni. Rizikovým faktorem může být virová infekce (chřipka), zvýšený stres, nedostatečná střevní mikroflóra či její oslabení. Takový jedinec s porušenou imunitou je poté snadným cílem pro propuknutí onemocnění. Rozhodující úlohu pro vypuknutí nemoci z hlediska genetického faktoru má hlavní histokompatibilní systém (HLA). Mezi rizikové skupiny antigenů patří HLA-DR3, HLA-DR4, HLA-DQ2 a HLA-DQ8. Mezi těmito antigenními systémy je HLA-DQ8 nejrizikovější. Infekční virové agens, které napadá B-buňky, zapříčiní uvolnění peptidů a proteinů DAMPs (virovým agens může být např. rubella, cytomegalovirus, retroviry a mnoho dalších). DAMPs proteiny se dokáží maskovat, jsou tak pro buňky imunitního systému skryty. Virová infekce vyvolá v organismu zánět, díky čemuž dojde k aktivaci autoreaktivních T-lymfocytů. Th1 lymfocyty produkují cytokiny, které aktivují CD8+ T-lymfocyty a NK buňky, ty zapříčiní apoptózu Langerhansových ostrůvků a ty pak zanikají. DM1T vzniká důsledkem absolutního nedostatku inzulínu. Proto je pacient bezprostředně závislý na jeho denní aplikaci, bez které lidský metabolismus není schopen fungovat. Pokud by nedošlo k včasné léčbě, nastal by akutní deficit inzulínu. Následně by nastala hyperglykémie, metabolický rozvrat, ketoacidóza a kóma. (Perušičová, 2008; Krejzek 2016)

Jako účinný lék pro udržení remise v prvním roce od propuknutí nemoci se u 25 % nově diagnostikovaných diabetiků osvědčil cyklosporin. Účinky tohoto léku jsou ovšem dočasné. V průběhu tří let se k přechodu na léčbu inzulínem dostane většina pacientů. V posledních deseti letech se jevila nadějně transplantace pankreatu. Úspěch má

především u pacientů, kteří zároveň obdrželi ledvinu od dárce kvůli renálnímu selhání. (Chapel, 2018)

Léčba DM exogenním inzulinem

K aplikaci exogenního inzulinu pacient nejčastěji využívá inzulinové pero nebo pumpu. V dětském věku je upřednostňováno inzulinové pero, zatímco v dospělosti se lékaři u pacientů častěji přiklání k inzulinové pumpě.

Inzulin, který je k účelu léčby DM dostupný je humánní inzulin a také analoga inzulinu. Analoga jsou v dnešní době využívány častěji. Tyto inzuliny nahradily dříve používané zvířecí inzuliny získávané izolací hovězích či vepřových pankreatů. (Perušičová, 2016) Analog se od lidského (humánního) inzulinu odlišuje uspořádáním aminokyselin. Jejich strukturální změna umožní ovlivnit délku účinku a jeho rychlost nástupu, která je pro léčbu klíčová. Inzulinová analoga se podle rychlosti účinku a délky trvání rozdělují na 4 skupiny. První skupinou jsou rychle působící inzulinová analoga, která se podávají před jídlem, s nárůstem účinku do půl hodiny. Délka, po kterou jsou účinná, je 2-6 hodin, říkáme jim tzv. krátká analoga. Druhou skupinou jsou středně rychle působící inzulinová analoga. Doba trvání analoga je 10-12 hodin. Třetí skupinou jsou premixované inzuliny, jde o kombinaci rychle a středně rychle působícího analogu inzulinu. Působení je 10-24 hodin a podávají se dvakrát denně. Čtvrtou skupinou je dlouhodobě působící analog inzulinu. Jeho účinnost je 24 hodin i déle a jejich nástup je plynulejší, než humánní inzulin. (Perušičová, 2008; Krejzek 2016, Fried 2018)

Aplikace humánního inzulinu do podkoží způsobí tzv. malé inzulinové jezíčko, ze kterého se inzulin postupně vstřebává do krve, kterou je dopraven do celého těla. Pomalu působící inzuliny jsou využívány především v noci, kdy nejíme. Pro léčení dětí nebo dospívajících osob s DM1T se používají depotní inzuliny. Jejich účinek je středně nebo velmi prodloužený. Začíná účinkovat za 2-3 hodiny po injekční aplikaci a nejvyšší účinek je za 4-6 hodin. Celková doba působení je maximálně 10 hodin. Injekční aplikace inzulinu by měla být založena na výběru místa, které ovlivní rychlost vstřebání inzulinu do krve. Nejrychleji se inzulin vstřebá z podkoží na břicho, dalším vhodným místem pro aplikaci je podkoží paže, stehna a hýždě. Pokud je aplikace inzulinu vpravována inzulinovým perem, je nutné udělat tzv. kožní řasu. Rychlost vstřebání může ovlivnit i teplota kůže. (Perušičová, 2008; Krejzek 2016, Fried 2018, Leibl 2018) Je nutné vyhnout se aplikaci

do míst, která jsou zarudlá, opuchlá či bolestivá. Z takových míst by byla kvalita vstřebávání inzulínu snížena.

2.1.2. Diabetes mellitus 2.typu

Bývá také označován jako NIDDM, což v překladu znamená diabetes mellitus nezávislý na inzulínu. Do této skupiny patří až 90 % osob s DM. (Perušičová, 2011)

DM2T je kombinované metabolické onemocnění, jehož podstatou je patologicky zvýšená hladina glykémie a přítomnost inzulínové rezistence spolu s porušenou funkcí B-buněk. Rezistence je vyvolána nízkým počtem receptorů nebo postrecepční bloádou. DM2T má progredující charakter z hlediska poruchy B-buněk. Predispozice k onemocnění je podmíněna polygenními faktory, ale pro jeho propuknutí onemocnění je klíčové působení vnějších vlivů. (Perušičová, 2011)

Díky postupnému narůstání nemoci dochází nejprve k inzulínové rezistenci neboli snižování citlivosti periferních tkání na vytvořený inzulín. B-buňky na toto snižování reagují kompenzací většího množství inzulínu. Proto je v začátcích onemocnění hladina inzulínu normální nebo dokonce zvýšená. Rozvojem nemoci rezistence inzulínu roste a kompenzace B-buněk není dostatečná. Tím nastává relativní inzulínový deficit a s ním spojená hyperglykémie. Tento stav je doprovázen riziky pozdních komplikací. Choroba postihuje především obézní osoby, což je jeden z hlavních rizikových faktorů pro rozvoj nemoci. Dalšími rizikovými faktory pro DM2T jsou snížená pohybová aktivita, kouření, strava s vysokým obsahem kalorií, věk (DM2T postihuje často osoby vyššího věku) nebo rodinná anamnéza. (Racek, 1999; Perušičová, 2011) Nejen, že počet diagnostikovaných pacientů s DM2T roste, ale také se mezi nemocnými častěji objevují lidé s nižším věkem. (BĚLOBRÁDKOVÁ, J., 2016)

U obézních osob je problém na straně relativního nedostatku inzulínu nebo B-buňky nedostatečně reagují na hyperglykémii. U osob vyššího věku je původ nemoci častěji založen na inzulínové rezistenci. (Olšovský, 2018; (Racek 1999)

K úspěšné terapii je nutná včasná diagnostika. Terapie spočívá v dietě, dodržováním režimových opatření a užívání léčiv (metformin). Režimová opatření zahrnují především dietu a zvýšenou pohybovou aktivitu. Současně je nutné odstranit veškeré aterogenní vlivy (kouření a alkohol). Součástí léčby je vytvoření individuálního plánu léčby a

opakovaná edukace pacienta. Pokud je pacient v průběhu nemoci léčen na hypertenzi nebo obezitu, dochází tak ke snižování rizika rozvoje komplikací, které mohou v průběhu onemocnění DM nastat. Metabolická paměť zajišťuje, že pokud bude pacient s DM v začátcích onemocnění dobře léčen, může být jeho zdravotní stav i po 20 letech příznivý. Z tohoto důvodu jsou při dnešní léčbě referenční kritéria pro hodnocení glykovaného hemoglobinu přísnější. V počátcích onemocnění je horní hranice HbA_{1c} do 45 mmol/l a při dlouhodobě trvajícím diabetu (nad 5 let) je hodnota HbA_{1c} do 53 mmol/l. (Perušičová, 2011, Fried, 2018)

Pro kvalitní a dlouhodobou kompenzaci je pacient léčen metforminem či inzulinem. Metformin je antidiabetikum a v dnešní době se u DM2T využívá jako první volba. Hlavním účinkem tohoto léku je zamezení uvolnění glukózy z jater a blokáce glukoneogeneze. Současně podporuje transport glukózy do svalů, čímž se zvýší využití glukózy až o 40 %. Díky účinku metforminu dochází ke snížení inzulinové rezistence a zlepšuje se funkce B-buněk Langerhansových ostrůvků v pankreatu. Cílem terapie je dosáhnout tzv. normoglykémie a zabránit vzniku mikro – a makrovaskulárních cévních komplikací nebo jejich vznik zpomalit. (Fried, 2018; Olšovský, 2018)

2.1.3. Gestační diabetes mellitus

Klasifikace diabetu v těhotenství je tříděna dle období onemocnění diabetem.

Pregestační DM může být jak DM1T, tak i DM2T. Těhotných žen v ČR, které mají pregestační DM přibývá. Pokud je těhotné tento stav diagnostikován je důležité naplánovat porod vzhledem k riziku perinatálního úmrtí plodu. V historii byla tato úmrtnost kolem 60–70 %. S ní souvislá byla také úmrtnost matky. Nejčasnějším důvodem byla diabetická ketoacidóza. Po objevu inzulinu (1921) však tato mateřská úmrtnost klesla z 45 % na pouhá 2 %. (Bělobrádková, J., 2016)

Gestační diabetes mellitus (dále jen GDM) je porucha, která postihne ženu v průběhu těhotenství nebo ho již žena prodělala v předchozím těhotenství. V těhotenství může být zachycen i tzv. zjevný diabetes, který oproti GDM i po ukončeném šestinedělí přetrvá. (Bělobrádková, J., 2016)

GDM je glukózová intolerance (definovaná jako onemocnění diabetes mellitus), která začala v těhotenství. Onemocnění je zachyceno ve druhém až třetím trimestru těhotenství,

pokud před otěhotněním nebyl diabetes ani jeho příznaky přítomny. (D. K., RATCLIFFE, S. D., BAXLEY, E. G, 2003)

Jak jsem již zmiňovala, postihuje přibližně 14 % těhotných a ve většině případů v průběhu šestinedělí samovolně odezní. (Goldmannová 2019) Vyskytují se i případy, kdy ženě stav snížené glukózové tolerance přetrvá, a po porodu jsou v krvi objeveny protilátky proti B-buňkám. Poté je pacientce diagnostikován DM. (Chapel 2018, Turok 2018)

Ve většině případů je metabolismus těhotné ženy schopen se se zvyšující inzulínovou rezistencí vypořádat. Výše uvedené procento žen bohužel tuto metabolickou změnu nezvládají a to vede k rozvoji GDM. (THEODORAKI.A.2008)

Díky dnešní úrovni zdravotnictví a kvalitě vyšetření můžeme těhotným ženám rizika odhalit a pomoci tak k včasné diagnostice. Tím je zajištěna následná péče a edukace, aby průběh těhotenství byl jak pro matku, tak pro plod co nejpohodlnějších a nejbezpečnějších.

Všechny těhotné ženy v ČR jsou podrobeny dvoufázovému screeningu, který je prováděn na konci prvního trimestru mezi 10. - 14. týdnem a poté mezi 24. - 28. týdnem těhotenství. (Friedecký et al., 2020)

V dřívější době nebylo u těhotných žen preventivní vyšetření glykémie a oGTT běžné. Proto se mnoho žen s GDM potýkalo s vysokým rizikem potratovosti a pouze v nízkém počtu případů bylo donošeno zdravé dítě. (Haluzík, 2009; Krejčí, 2016; Friedecký et al., 2020)

Hormony produkované placentou (estrogeny, kortizol, placentární laktogen, estrogeny) a nadledvinami ovlivňují citlivost tkání na inzulín – zvyšují inzulínovou rezistenci, která se časem prohlubuje. Těhotná žena se vzniklé situaci brání a produkuje inzulín ve zvýšeném množství. Hormony placenty a nadledvin se tvoří v průběhu celého těhotenství a postupem času se jejich hladina zvyšuje. Proto není zvýšená hladina citlivosti tkání na inzulín diagnostikovatelná již v počátcích těhotenství. (Haluzík, 2009)

Vymizení GDM do konce šestinedělí je způsobeno snížením těchto hormonů, které se tvoří pouze v období těhotenství. Porodem dochází k jejich útlumu a odeznění zdravotních komplikací spolu s GDM. Genetická predispozice zvyšuje riziko

k onemocnění GDM, pokud zároveň dojde k vyčerpání obranných mechanismů. (Haluzík, 2009)

Metabolismus cukrů, který je podstatou onemocnění, působí především na plod. K plodu se zvýšená hladina glukózy dostává prostřednictvím placenty. Přejít glukózy přes placentu může způsobit poporodní problémy nebo jiné zdravotní komplikace, které se projeví v průběhu dospívání. Včasné odhalení nemoci je v tomto případě klíčové. Po diagnostikování onemocnění je následně naordinována léčba, která minimalizuje rizika pro matku i pro plod. (Haluzík, 2009)

2.2. Změny metabolismu v těhotenství

Změny, ke kterým dochází vlivem těhotenství, se zakládají na nové metabolické zátěži. Té je nutno se adaptovat. Adaptace je zajištěna prostřednictvím komplexní interakce hormonů. Ta umožní tělu dopravit dostatečné množství energie a výživy k plodu a to je pro jeho správný vývoj a růst nezbytné. (Zima, 2007)

Těhotenství je doprovázeno zadržováním vody především v extracelulárním prostoru. Tím je zvýšen plazmatický objem o 1200-1300 ml. Zvýšením plazmatického objemu dochází k hemodiluci neboli naředění krve matky a snížení krevní viskozity. Hemodiluci následuje pokles hodnot erytrocytů, hemoglobinu a hematokritu. Klesá koncentrace albuminu a s nimi i složky, které jsou na albumin vázány. Ztráty albuminu ovšem nejsou znatelné díky fyziologicky zvýšené proteosyntéze. Od 12. týdne dochází ke snižování osmolality séra o 8-10 mmol/kg. (Racek, 1999; Zima, 2007)

V těhotenství je možné změřit až o 250 % zvýšenou koncentraci celkového cholesterolu a triacylglycerolů a to především před porodem. HDL cholesterol v průběhu těhotenství roste asi o 20 % a LDL-cholesterol se zvyšuje od 18. týdne až do porodu. Enzymy aspartátaminotransferáza a alaninaminotransferáza se během těhotenství snižují. Hladina enzymu kreatinkináza se rapidně zvyšuje v průběhu porodu a po jeho ukončení vymizí přibližně během jednoho dne. (Racek, 1999; Zima, 2007)

Další změny v těhotenství mají dopad na funkčnost vnitřních orgánů. Zvýšením krevního oběhu stoupá u těhotné ženy srdeční výdej o 30-40 %. Zvýšený krevní oběh umožní zvýšit průtok krve dělohou, placentou a prsními žlázami. Obdobně dochází ke zvýšení průtoku ledvinami až o 50 %. To vede ke zvýšení glomerulární filtrace. Tou je následně zajištěna

zvýšená filtrace kreatininu a močoviny a jejich výrazně snížená hodnota v krevním séru. Proteinurie, ke které dochází díky zvýšené glomerulární filtraci bílkovin a její ztrátě do moči, je u těhotné ženy považována za fyziologickou v referenční hodnotě 0,3-0,5g na den. (Racek, 1999)

Těhotná žena je díky zvýšené stimulaci respiračního centra vystavována hyperventilaci. Tento stav způsobí poruchu acidobazické rovnováhy a nastává respirační alkalóza. Za fyziologických okolností je dočasná kompenzace zajišťována krevními nárazníkovými systémy neboli pufrů. Nejčastější formou pufrů jsou hydrogenuhličitany. Jejich výhodou je velice rychlý nástup kompenzace a nevýhodou omezený počet. Díky vyčerpatelnému počtu pufrů není možno těhotenství permanentně pokrýt a pH udržet. Po vyčerpání nárazníkových systémů nastávají změny činnosti plic a ledvin, které mají pomalejší nástup, ale posléze dlouhodobé působení. Právě díky činnosti ledvin, které kompenzují respirační poruchy, je snížena hladina kyselých hydrogenuhličitanů o cca 15 %. (Racek 1999)

2.2.1. Metabolismus glukózy v těhotenství

Těhotenství je běžně doprovázeno hypoglykemií a to v důsledku hyperplazie B-buněk Langerhansových ostrůvků. Za hyperplazii mohou hormony, které jsou nedílnou součástí těhotenství – progesteron a estrogen. Dochází k vysoké tvorbě inzulínu, který těhotné ženě snižuje koncentraci glukózy v krvi. Tento jev se objevuje v začátku těhotenství. Po několika uplynulých měsících roste produkce hormonů glukagonu, prolaktinu a dalších hormonů, což vede k inzulínové rezistenci. To znamená, že hladina stanovované glykémie pacientky nalačno je nízká, po jídle se zvýší a tento stav trvá mnohem déle. Tento mechanismus zajišťuje, aby se patřičné množství glukózy dostalo i k plodu. (Racek 1999)

3. Patogeneze

Vznik GDM je podmíněn několika vlivy. Hlavním rizikem je vrozená genetická dispozice. Spouštěčem mohou být hormonální a metabolické vlivy, ke kterým dochází v průběhu těhotenství při adaptaci metabolismu. (Racek, 1999)

Ve většině případů žena sama nevypozná, že její metabolismus je z hlediska glukózové tolerance porušen a k odhalení GDM dojde až při vyšetření oGTT. (Haluzík, 2009)

První trimestr těhotenství je charakteristický svým anabolismem, který doprovází zvýšená citlivost tkání na vytvořený inzulin. Inzulin tělo využívá jako zdroj pro budování placenty a zásob tuku, které jsou využity při metabolických pochodech. Koncem prvního trimestru fyziologicky klesá hodnota choriového gonadotropinu hCG (který inzulinovou senzitivitu zvyšuje) a zvyšuje se hladina placentárního laktogenu, kortizolu, prolaktinu, estrogeneru a progesteronu. Tyto hormony snižují citlivost periferních tkání na inzulin. Citlivost tkání na inzulin ovlivňuje kromě placentárního hormonu hCG také kortizol, tumor necrosis faktor a mnoho dalších. (Haluzík, 2009; Racek 1999)

Placentární produkty (Tumor necrosis faktor a leptin) ovlivňují citlivost na inzulin až z 50 %. Proces snižování a zvyšování citlivosti vůči inzulinu je jednou z nezodpovězených otázek, ale předpokládá se, že největší vliv mají hormonální změny a okolní faktory. Problém může být také na straně receptorů, které nedokážou inzulin navázat nebo jsou samy v nedostatečném množství. Snížení citlivosti na inzulin má význam ve druhém a třetím trimestru. Nedochozí k vytváření velkého množství tukových zásob, zásobního glykogenu a uvolňuje se více glukózy do oběhu. Takto uvolněná glukóza pokryje metabolické potřeby rostoucího plodu a chrání matku před hypoglykemií. (Krejzek, 2016; Haluzík, 2009)

3.1. Rizika pro matku

Mezi hlavní rizika pro matku při GDM patří polyhydramnion, těhotenská hypertenze, hepatopatie, preeklampsie, opakující se urogenitální infekce, dále také riziko předčasného nebo operačního porodu, poporodní komplikace a perzistence DM i po šestinedělí. (Haluzík, 2009)

Polyhydramnion, je zvýšené množství plodové vody. To může vést až k předčasnému porodu či úmrtí plodu. Mimo GDM je výskyt polyhydramnionu typický pro těhotenství, kdy matka nosí plod s vývojovými vadami. (Zima, 2007)

Preeklampsie je život ohrožující stav pro matku i nenarozené dítě. Je to kombinací hypertenze a proteinurie. U těhotných diabetiček se vyskytuje asi v 10 % případů. Těhotných žen bez GDM, tedy těch, které mají látkovou výměnu normální, jsou asi 4 %. Pokud jsou přítomny angiopatické komplikace, výskyt preeklampsie je častější (až 30 %). Jde o nefunkčnost děložních cév v těhotenství. Objevuje se ve třetím trimestru. K plodu díky nefunkčním cévám není dopravováno dostatečné množství živin a vzduchu pro

správný růst. Plod tak začne zvyšovat krevní tlak matky v zájmu vlastní ochrany. To ovšem ohrožuje matčiny orgány, ve kterých se látky ovlivňující krevní tlak ukládají a způsobují změny. Jediné možné řešení je předčasné ukončení těhotenství, které zamezí plodu nadále ovlivňovat matku. Infekce močového traktu představují u těhotných žen s DM vždy vážnou komplikaci. Nejčastějším patogenem je *Escherichia coli* – až 70 % všech močových infekcí. Tato infekce může být také příčinou předčasného porodu. Proto by každá těhotná diabetička měla být od 16. týdne opakovaně každý měsíc screeningově vyšetřena na asymptomatickou bakterurii. (Rybka, 2007, Zima 2007, Haluzík 2009, Roztočil, 2011)

Jak je již více uvedeno, dalším z možných rizik pro matku je perzistence diabetu po šestinedělí. Žena může mít DM1T i DM2T.

3.2. Rizika pro plod

GDM se většinou rozvíjí ve druhé polovině těhotenství, což je období, kdy je embryogeneze ukončena, a tak nedochází k malformaci orgánů. (Haluzík, 2009) Vyskytne-li se ovšem hypoglykémie nebo hyperglykémie s těžším průběhem v období organogeneze, může způsobit plodu vážné vývojové vady. Ty se hromadně nazývají diabetické embryopatie. Zahrnují mimo jiné diabetickou makrosomii – zvětšené nefunkční vnitřní orgány. (Perušičová, 2011)

Rizika pro plod při gestačním diabetu je dlouhodobá hyperglykémie (hlavně v pokročilém stádiu těhotenství). Zvýšené množství glukózy prochází z periferní krve matky přes placentu k plodu. Následkem toho si plod již od 10. týdne sám tvoří vlastní inzulín. Následně dochází k nadbytku inzulínu plodu, který zůstává pouze v jeho krvi. Inzulín na rozdíl od molekuly glukózy není schopen procházet přes placentu. Přemíra inzulínu může způsobit plodu velké, až život ohrožující komplikace. (Perušičová, 2011)

Dosud nenarozené dítě vysokou hladinu glukózy odbourává delší dobu než tělo matky, díky čemuž se potýká s poporodní zvýšenou hmotností nad 4000 g neboli diabetickou fetopatií. Novorozenec je obézních rozměrů a přitom není ve fázi funkční zralosti. Postižení, které má vliv na vnitřní orgány – makrosomie – se projeví zvětšením srdce, jater a nadledvin. Novorozenec, který se takto narodí, je ohrožen poruchou funkce mnoha orgánů. Mohou nastat stavy arytmie nebo zástava srdce, problémy s dýcháním,

hyperbilirubinémie a následná novorozenecká hepatitida s těžším průběhem. (Haluzík, 2009)

Jak jsem již naznačila, k poporodní hypoglykémii novorozence může dojít díky zvyklosti plodu na vysoký příjem glukózy z těla matky během těhotenství. Porodem mu je přirozeně tato vysoká hladina glukózy odepřena, ale v těle novorozence je stále vysoká hladina inzulínu, vytvořená jako obrana proti vysoké glykémii matky. Těžší hypoglykémie se projevují jednu až pět hodin po porodu. (Haluzík, 2009; Ploier, 2015)

Ploier (2015) popisuje novorozeneckou hypoglykémii jako přechodný novorozenecký hyperinzulinismus. Může být způsoben preeklapsií, léky, které jsou matce podány (např. perorální antidiabetika), diabetem matky nebo infuzí glukózy do těla matky před porodem (4 hodiny a déle). Hypoglykémie je vysoce nebezpečná, protože extrémně nízké hodnoty glukózy mohou způsobit poruchu vědomí, velké křeče, hypoglykemické kóma až smrt. Naštěstí jsou v porodnicích při informovatelnosti o GDM matky připraveni na možné situace, ke kterým by mohlo po porodu jak u matky, tak u plodu dojít. Odborníci tak mohou včas zakročit a zamezit možným následkům. (Andělová, 2008, Perušičová 2011)

Hladina vyšetřovaného glykovaného hemoglobinu u matek diabetiček v začátcích těhotenství odpovídá vážnosti vzniku malformací u plodu. Pokud je glykémie vysoká, a také dlouhodobě nedostatečně kompenzovaná, rizika vad plodu se zvyšují. Na základě dlouhodobých výzkumů lze poukázat, že počet nemocí a poruch plodu u žen s diagnostikovaným GDM v posledních třiceti letech je v porovnání se zdravými těhotnými ženami vyšší. Ve druhém a třetím trimestru je plod ohrožen při špatně kompenzovaném diabetu i poruchou neuropsychického vývoje. To se může projevit i delší dobu od porodu. (Andělová, 2008, Perušičová 2011)

Poslední čtyři týdny jsou při GDM nejvíce rizikové. Může dojít ke smrti plodu v děloze (riziko udušení) kvůli změnám placenty. Změny placenty jsou způsobené mnohočetnými infarkty placenty při vaskulárním postižení. To může způsobit retardaci růstu plodu. (Haluzík, 2009) Díky těmto rizikům jsou ženy v posledních týdnech těhotenství více pozorovány, aby při jakémkoli náznaku komplikace diabetu mohlo být těhotenství ukončeno v dřívějším termínu. Porod bývá v těchto případech plánovaný na 38. týden těhotenství místo obvyklého 40. týdne. Děti, které jsou narozeny v dřívějším termínu, nemusí být plně vyžralé, a proto jsou vystaveny po celý život většímu riziku nemocí

a obezity. Mezi jedno z rizik patří rozvinutí onemocnění diabetes mellitus a hypertenze. (Perušičová, 2011)

3.3. Screeningové laboratorní vyšetření a stanovení diabetes mellitus

Laboratorní vyšetření je pro stanovení diagnózy DM nezbytností. Diabetik je v ohrožení možným rozvojem aterosklerózy a jejím projevem na orgánech, proto je nutná včasná diagnostika a na jejím podkladě pak stanovena vhodná léčba.

3.3.1. Stanovení hodnoty glykémie

Potvrzení diagnózy diabetu je založeno na stanovení glykémie ve venózní krvi nalačno nebo kdykoli po jídle. Odběr glykémie nalačno je doporučen provést ráno mezi 6.30 – 9.00, pacient by měl před odběrem 15 min. sedět v klidu. (Kopáč, 2004)

Pro potvrzení diagnózy diabetu jsou potřeba tři milníky.

1) příznaky, které jsou pro diabetes specifické. Mezi hlavní patří polyurie, polydipsie, časté noční močení, úbytek na váze při standardním stravování, únava, malátnost, zápach acetonu v dechu a ztráta vědomí až kóma.

2) hodnota stanovené glykémie – nalačno z venózní plazmy v hodnotě $\geq 7,0$ mmol/l nebo změření náhodné glykémie během dne v hodnotě $\geq 11,1$ mmol/l.

3) oGTT – koncentrace glykémie při orálním glukózovém tolerančním testu $\geq 11,1$ mmol/l po 2.hodině.

K závěrečné diagnóze je nezbytné provedení opakovaného vyšetření v dalších dnech. Pokud výsledná opakovaná hodnota venózní glykémie není v rámci fyziologických mezí (ČLS JEP) a zároveň jsou přítomny příznaky onemocnění DM, diagnózu potvrdíme. (Haluzík, 2009; Perušičová, 2016; Friedecký et al., 2020)

3.3.2. Porucha glukózové homeostázy (prediabetes)

IFG je označení pro zvýšené riziko DM. Pokud je laboratorním měřením (nikoli na glukometru) stanovena hodnota FPG $<5,6$ mmol/l, vylučuje to možnost diabetu. Zvýšená hodnota glukózy nalačno je charakterizována FPG $\geq 5,6 - 6,9$ mmol/l nebo stanovením

glykovaného hemoglobinu v hodnotě ≥ 39 mmol/mol podle IFCC. (Friedecký et al., 2020)

3.3.3. Glukózový toleranční test (oGTT)

Orální glukózový toleranční test je zátěžový test, který hodnotí schopnost lidského organismu zpracovat glukózovou zátěž. oGTT je doporučeno dle WHO provádět v případě, že je výsledná laboratorně naměřená hodnota žilní glykémie 5,6 až 6,9 mmol/l. Test je v praxi spíše využíván pro odhalení prediabetu nebo GDM. (Friedecký et al., 2020)

Na začátku vyšetření je pacientovi stanovena venózní glykémie nalačno z plazmy. Poté mu je perorálně podáno 300ml roztoku obsahujícího maximálně 75 g glukózy (dávka glukózy se počítá na váhu člověka – 1.75 g/kg pacienta – max 75 g). Odběr krve se zopakuje po jedné a dvou hodinách od vypití roztoku a vyšetří se glykémie. Nedílnou součástí tohoto vyšetření je preanalytická fáze. Pacient musí 3 dny před odběrem dodržet doporučený příjem potravy, nijak se nesmí omezovat. Je vhodné neměnit své standardní stravování, jen před odběrem na oGTT se má lačnit cca 8 hodin. Během vyšetření nesmí pacient kouřit, jíst, pít, ani vykonávat namáhavé činnosti. (Friedecký et al., 2020)

Další vyšetření GTT je *intravenózní glukózový toleranční test*, který prokáže porušenou absorpci glukózy střevem. Od oGTT se liší chybějící sekrecí inzulínu prostřednictvím hormonů produkovaných střevem (enterohormony). Proto se glukóza přepočítaná na váhu pacienta a musí podat intravenózně. Výpočet vychází z čísla 0,3-0,5 g/kg a poté se odebírá krev po 10 min, a to 6x za sebou ihned po intravenózní aplikaci glukózy. Výpočet, ze kterého výsledek vypočítá je dle tzv. asimilačního koeficientu pro glukózu. Ten je nepřímo úměrný času, za který klesne glykémie podle zákona biologického poločasu rozpadu, tedy o polovinu oproti prvnímu naměřenému výsledku. Pokud se pomocí tohoto výpočtu dostaneme k hodnotě menší než 1, pak je DM potvrzen. (Racek 1999)

Sedmibodový farmakokinetický test

Test provádíme tehdy, kdy máme výsledek z oGTT nejasný. Podává se 75g glukózy a poté se krev měří v časových intervalech, ze kterých se následně vytvoří křivka. Jde o časy 0, 30, 45, 90, 120 a 180 min. Výsledek by měl vyvrátit, či potvrdit zhoršenou eliminaci glukózy. (Racek 1999)

3.3.4. Vyšetření těhotných žen v České republice a jiných zemích

Laboratorním vyšetřením, kterým těhotenství potvrzujeme je stanovení choriového gonadotropinu hCG z krevního séra nebo moči. Tento placentární hormon je možné určit dva týdny po oplodnění nebo vysoce citlivými metodami již týden až deset dní po implantaci zárodku. Hladina stanovovaného hCG při fyziologickém těhotenství stoupá dvojnásobně v prvních dvou měsících těhotenství po každých 48 hodinách. Pokud je stanovená hladina hCG kolem 35 % nebo nižší oproti očekávaným hodnotám, jedná se o mimoděložní těhotenství, které musí být neprodleně ukončeno.

Screening těhotenské hypotyreózy

Toto vyšetření stále patří mezi ty, které se v České republice rutinně neprovádí. Tímto vyšetřením se laboratorními metodami kontroluje funkčnost štítné žlázy a hormonů, které produkuje. Snížená funkce může být ohrožující pro těhotnou ženu a dokonce ohrozit psychosomatický vývoj plodu. V některých zemích je rutinně zavedeno screeningové vyšetření thyreotropinu, volného thyroxinu a také vyšetření protilátek proti thyreoidální peroxidáze. Vyšetření se provádí v prvním trimestru těhotenství. (Racek 1999)

Screening závažných vrozených vad

K vyšetření vrozených vývojových vad se odebírá plodová voda tzv. amniocentézou, což je punkce amniové dutiny jehlou měřící 12 cm. Odběr je prováděn pod kontrolou ultrazvuku. Buňky získané z plodové vody jsou po kultivaci vyšetřeny geneticky. Z plodové vody se vyšetřuje alfa1-fetoprotein, acetylcholinesteráza (ukazatel defektu neurální trubice), množství bilirubinu při podezření na hemolytické onemocnění novorozence. Dále se určuje množství kreatininu na zralost plodu a plic a jiné. (Racek, 1999)

V prvním trimestru těhotenství dochází k mnoha dalším testům, které mají odhalit vrozené vývojové vady. Vady jsou často způsobeny chromozomální aberací, delecí, duplikací, což zjistíme vyšetřením karyotypu. Prvotrimestrální vyšetření zahrnuje odběr krve, ze které se vyšetří volný β hCG a PAPP-A – ty jsou typické pro Downův syndrom (hladina volného β -hCG vysoká a PAPP-A nízká). Vyšetření druhého trimestru zahrnuje ultrazvukové vyšetření pro odhalení vrozených vad orgánů, jejich uložení, funkci placenty a také objemové množství plodové vody. Třetí trimestr obsahuje ultrazvukové

vyšetření pro posouzení velikosti plodu, jeho polohu v děloze, uložení placenty a stejně jako ve druhém trimestru množství plodové vody. Součástí návštěvy lékaře je také kontrola končetin a orgánů. (Zima, 2007; Racek, 1999)

3.3.5. Screening gestačního diabetes mellitus

Preventivní screening GDM je praktikován i v jiných zemích. Bohužel neexistuje dostatečné množství statistických dat o zabránění perinatálních následků. Nemoc byla předmětem obšírného výzkumu, ale léčba a diagnostika poruchy jsou stále diskutovány. Lékařská praxe se neustále posouvá a vyvíjí směrem založeným na vědeckých poznatcích. Debata o GDM je zaměřována na nepřítomnost randomizovaných kontrolovaných studií (RCT). RCT slouží k hodnocení výsledků screeningu a léčby pro poruchu GDM. Existuje několik doporučení neprovádět screening GDM do doby, než se vyskytnou plnohodnotnější údaje (typické příznaky onemocnění). Oproti nim stojí zastánci screeningového vyšetření, kteří tvrdí, že i přes nedokonalost dostupných dat existují biologická vysvětlení pro perinatální následky, které jsou propojeny s GDM. (D. K., RATCLIFFE, S. D., BAXLEY, E. G., 2003)

V těhotenství může být prokázán kromě GDM i tzv. zjevný diabetes, který má veškerá kritéria s onemocněním DM shodná. Oproti GDM jeho trvání nekončí šestinedělím, ale přetrvává. (Friedecký et al., 2020) Studijní skupina (IADPSG) vydala doporučení, aby diagnostika GDM byla k testované ženě citlivější. (Niamh Daly, 2016)

Gestační laboratorní stanovení glykémie

Každá žena má nárok na preventivní vyšetření v těhotenství, a to co nejdříve od zjištění gravidity. Základem je stanovení hladiny glukózy v žilní krvi nalačno. Odběr je prováděn do zkumavky s NaF. Pokud je koncentrace glukózy >7 mmol/l, pak se jedná o GDM. (Racek, 1999)

3.4. Orální glukózový toleranční test u GDM

Orální glukózový toleranční test je dvoufázové vyšetření, první fáze vyšetření probíhá do 14. týdne a druhá mezi 24.- 28. týdnem těhotenství. Obou fází testování by se měly zúčastnit všechny těhotné ženy. Druhé fáze se účastní i ty, které byly v první fázi hodnoceny jako negativní nebo první fázi nepodstoupily. (Friedecký et al., 2020)

První rozdíl oproti testování oGTT u DM je stanovení glykémie po jedné hodině, které se u vyšetření DM běžně nestanovuje. Druhý rozdíl je v hodnocení naměřených hodnot. (Friedecký et al., 2020)

Průběh vyšetření je obdobný jako u běžného podezření na DM. Pro test je standardní podání 75g glukózy. V dřívějších letech se využíval O'Sullivanův test s 50 g glukózy, kdy se změřila glukóza po 60. minutě od podání. Pokud výsledná naměřená glykémie byla $\geq 7,9$ mmol/l, vyšetření se doplnilo o oGTT. U těhotných žen běžně stoupá glomerulární filtrace o 50–100 %, tím se zvyšuje pravděpodobnost vyššího výskytu glukózy v tubulech, což přesahuje jejich resorpční schopnost. Proto jsou u těhotných žen stanoveny jiné referenční meze, které berou ohled na jejich aktuální metabolický stav. (Hazulík, 2009)

Těhotné ženy se řadí do tří skupin, které se mezi sebou liší rizikem vzniku GDM.

1) skupina s tzv. nízkým rizikem. Spadají sem ženy, které jsou ve věkové kategorii 25 let a mladší, s absencí obezity, bez výskytu DM u sebe nebo v rodině. Žen spadajících do této kategorie je podle statistiky velice málo. Až do roku 2009 nebylo nutné u této skupiny těhotných žen oGTT provádět, vzhledem ke skutečnosti, že možnost pozitivního výsledku je téměř mizivá. Ovšem od roku 2009 se oGTT provádí z hlediska bezpečnosti a prevence všem těhotným ženám. (Hazulík, 2009)

2) skupina se středním rizikem, což jsou ženy, které nesplňují jedno z kritérií, která byla uvedena v první skupině. Do této skupiny spadá většina těhotných v případě negativního oGTT, jehož hodnoty se blížily k horní hranici referenčního rozmezí. Kolem 28. týdne těhotenství je doporučeno vyšetření zopakovat. (Hazulík, 2009, Friedecký et al., 2020)

3) skupina žen s vysokým rizikem, u které je výskyt GDM z předchozího těhotenství. Z důvodu bezpečnosti pro matku i plod je vyšetření oGTT prováděno již v prvním trimestru a to 10. - 14. týden a opakováno ve 24.-28. týdnu těhotenství v případě, že předchozí výsledky byly hodnoceny laboratoří jako negativní. (Hazulík, 2009, Friedecký et al., 2020) V případě positivity testu provedeném v prvním trimestru je opakované vyšetření oGTT vyloučené z důvodu ohrožení plodu.

Velké chyby se dopouští gynekologové, kteří nechají provést ženě test na toleranci glukózy příliš brzy a negativní výsledek je brán jako uspokojující, a další testování se již

neprovede. Riziko se ale postupem těhotenství zvyšuje a v případě, že ženu postihne GDM později, nedojde k odhalení nemoci.

3.4.1. Průběh vyšetření oGTT

Jak již bylo výše zmíněno, žena musí být před vyšetřením řádně poučena, aby před testem neměnila své stravovací návyky a neomezovala se v příjmu sacharidů. Test se provádí po minimálně 8 hodinách, kdy žena lační, nepije kávu, alkohol a nekouří. Žena by se den před testem měla vyvarovat zvýšené fyzické námahy.

Po stanovení hladiny glykémie z venózní plazmy nalačno se rozhoduje, zda se ve vyšetřování oGTT bude pokračovat. Pokud by bylo vyšetření provedeno i přes hodnotu glykémie nalačno 5,1 mmol/l a vyšší, pak zde hrozí riziko, že vysoká hladina glukózy, která nebude tělem matky snížena bude prostupovat přes placentu k plodu a může tak způsobit vážné komplikace ohrožující jeho život. Pokud k takové situaci dojde a venózní glykémie ženy je po prvním vyšetření vyšší než 5,1 mmol/l, je pozvána následující den na opakované vyšetření. K opakovanému vyšetření se přistupuje i z důvodu možných preanalytických chyb. (Friedecký et al., 2020)

Pokud je opakovaná výsledná hodnota glykémie nalačno opět vyšší než horní hranice, testování oGTT je ukončeno. Žena je odeslána ke gynekologovi nebo do diabetologické poradny, která zajišťuje další postupy léčby.

V případě, že opakovaný výsledek glykémie nalačno je nižší, ve vyšetření se pokračuje. Ženě je podán glukózový roztok, v němž je obsaženo až 75g glukózy (množství glukózy se počítá stejně jako u oGTT – DM na váhu pacienta). Tento roztok musí žena vypít během 3-5 min, aby výsledek vyšetření byl relevantní a bylo vidět, jak B-buňky reagují na takto vysokou nálož glukózy v těle a zda ji dokáží v určeném čase snížit vytvořeným inzulinem. Roztok, který musí těhotná žena nalačno vypít způsobuje v mnoha případech ženám problém. Spousta žen trpí v 1.trimestru ranními těhotenskými nevolnostmi a to v období kdy vyšetření probíhá, tento roztok vyvolá nejen nauzeu, ale občas také vomitus. Vyšetření je proto přerušeno. Výsledky by byly znehodnoceny. (Friedecký et al., 2020)

Po vypití glukózového roztoku ve stanoveném čase a jeho udržení je ženě po jedné a po dvou hodinách opakovaně odebrána krev, ve které je stanovena hladina glykémie. (Friedecký et al., 2020)

3.4.2. Hodnocení oGTT u těhotných žen

Pro potvrzení diagnózy gestačního diabetu postačuje stanovení hladiny glykémie nalačno, které bude opakovaně patologické. Hodnota, při které je těhotná žena odeslána do ordinace diabetologa je 5,1 – 6,9 mmol/l. Toto rozmezí značí GDM. Pokud je hodnota glykémie nalačno stanovena $\geq 7,0$ mmol/l, jde o DM a žena je taktéž odeslána na diabetologii. (Friedecký et al., 2020)

Při hodnotě glykémie nalačno do 5,1 mmol/l postupuje žena do další fáze vyšetření. Hodnota glykémie u zdravé těhotné ženy je po jedné hodině od vypití roztoku $<10,0$ mmol/l a po druhé hodině $<8,5$ mmol/l. V takovém případě je oGTT v normě. Pokud naměřené výsledky přesáhnou referenční meze v časových intervalech, je žena odeslána na diabetologii s GDM. (Friedecký et al., 2020)

3.5. Test se standardní snídaní

Jak již bylo řečeno, některé ženy mají značný problém s požitím glukózového roztoku. Těmto ženám je prováděn test se standardní snídaní. Začátek testování je stejný jako u oGTT, vyšetří se glykémie nalačno a poté žena sní dva kusy suchého pečiva, které obsahují cca 50 g sacharidů, a zapije neslazeným nápojem. (Krejčí, 2016)

Pro hodnocení je hranice první glykémie nalačno do 5,5 mmol/l a po snídání do 7,5 mmol/l. (což je oproti ČSL rozdílné) Při vyšších hodnotách je žena diagnostikována jako trpící gestačním diabetem mellitem. Test není tak spolehlivý jako klasické vyšetření oGTT, proto se provádí pouze výjimečně, kdy klasické oGTT není možno ze zdravotních důvodů provést. (Krejčí, 2016)

3.5.1. Glykemický profil

Vyšetření slouží k selfmonitoringu glykemií. Jde o několik vyšetření glykémie za den. Počet vyšetření může být rozdílný a závisí na požadavku ordinujícího lékaře. Standardně je prováděno vyšetření nalačno, 1 nebo 2 hodiny po snídání, obědě a po večeři. Naměřené hodnoty u žen s GDM jsou nalačno do 5,3 mmol/l, po 1. hodině od snídání do 7,8 mmol/l a po 2. hodině od snídání do 6,8 mmol/l (Krejčí, 2016)

3.6. Rizikové faktory pro vznik GDM

Zcela zásadní vliv má genetická predispozice, která je stavebním kamenem pro ostatní faktory, které jsou spouštěči nemoci. Mezi hlavní rizika patří věk nad 25 let, obezita spojená s nedostatečnou pohybovou aktivitou, ale také etnický původ. Dále také syndrom polycystických ovarií, předchozí GDM nebo porod velkého, či mrtvého plodu. (Krejčí, 2016)

Vliv věku – Genetická predispozice, která může zapříčinit GDM spolu s dalšími faktory se spíše projeví ve vyšším věku. U ženy mladší 25 let je vyšší pravděpodobnost, že i přes genetickou predispozici nemusí onemocnění GDM propuknout, zatímco s přibývajícím věkem se riziko zvyšuje. Proto můžeme častěji pozorovat tutéž ženu, u které první těhotenství do věku 25 let proběhlo bez GDM a při druhém těhotenství ve věku vyšším než 30 let ji GDM postihl. (Krejčí, 2016)

Tento věkový rozdíl však není pevně dán, je to pouze referenční průměr diagnostických laboratoří a gynekologických ordinací podle Gaussovského rozložení. Proto se jím nelze striktně řídit a musí se brát v potaz další rizikové parametry. (Krejčí, 2016)

Vliv obezity a fyzické aktivity – Zvyšující se výskyt GDM je zapříčiněn rostoucím počtem lidí s nadváhou a obezitou v populaci. Důvodem je inzulínová rezistence, která je s nadváhou i obezitou spojena. Ani dostatečná fyzická aktivita není 100 % jistotou pro těhotenství bez GDM. Jde o další faktor, jehož absence může být riziková pro rozvinutí onemocnění GDM. (Krejčí, 2016)

3.6.1. Prevence GDM

Cílem prevence je úplná absence GDM. Nejúspěšnější prevencí je ta strategie, která zajistí sníženou inzulínovou rezistenci a zároveň lepší sekreci inzulínu. Základem prevence je včasnost. Pokud žena začne s opatřeními před těhotenstvím, má vyšší šanci úspěšně překlenout své těhotenství bez GDM.

Věda postupem času prokázala, že ženy, které mají zajištěnou pravidelnou fyzickou aktivitu alespoň rok před otěhotněním, mají rizika pro onemocnění GDM znatelně nižší. Součástí prevence je i sledování tělesné váhy prostřednictvím BMI. Ideální stav váhy je dán referenční mezí BMI a úměrným váhovým přírůstkem v průběhu těhotenství. Jako u většiny onemocnění je dieta jednou z nejlepších forem prevence. Při dietě je

doporučováno přijímat vysoký obsah vlákniny v potravě, snížit množství glukózy a červeného masa. Ze skupiny sacharidů představuje největší riziko fruktóza. Ta vede k obezitě a inzulinové rezistenci. (Krejčí, 2016)

3.7. Terapie GDM

Pacientka s prokázaným GDM je neprodleně odkázána do péče diabetologické poradny. Lékař pacientku obeznámí s danou situací, nastaví léčbu a pravidelné kontroly pro sledování vývoje a kompenzace nemoci. Tato péče je ukončena porodem. Rozdíl v terapii je závislý na komplikacích při kompenzaci GDM. Pokud je pacientka kompenzována nedostatečně, léčba vyžaduje medikamenty. V takovém stavu je nutné, aby žena docházela na pravidelné kontroly do diabetologické ordinace, specializující se na gestační diabetes. Vstupním vyšetřením do těhotenské diabetologické poradny je glykovaný hemoglobin, který odhalí, zda byl GDM diagnostikován včas. (Krejčí, 2016)

Cílem terapie je snížit hladinu glykémie po jídle, proto je základní vybavení ženy s GDM glukometr. Slouží k domácímu selfmonitoringu glykemického profilu a sledování kompenzace. (Krejčí, 2016)

Nález glykémie v kapilární krvi při selfmonitoringu by měl být nalačno do 5,3 mmol/l. Jednu hodinu po jídle nižší než 7,8 mmol/l a po dvou uplynulých hodinách méně než 6,7 mmol/l. Pokud žena s GDM nedosahuje těchto hodnot dietními změnami, je třeba přistoupit na léčbu antidiabetiky např. inzulinem. (D. K., RATCLIFFE, S. D., BAXLEY, E. G, 2003; Friedecký et al., 2020)

Na základě prokázané účinnosti a bezpečnosti je od roku 2014 povoleno využít k léčbě GDM metformin. Ten v porovnání s inzulinem zmírňuje inzulinovou rezistenci a zajišťuje nepřítomnost hypoglykémie. Další výhodou metforminu je průchod přes placentu. Nevýhodou oproti inzulinu je méně intenzivní působení, proto se u přibližně 40 % žen musí k léčbě dodávat inzulin. Přidání inzulinu k léčbě metforminem je často nezbytné u žen, které trpí nadváhou nebo jsou obézní. (Krejčí, 2016; Karen, 2021)

Základem léčby GDM je dieta. Denní doporučená dávka sacharidů je 250-300 g. Pro ženy trpící obezitou je denní dávka snížena o 25-50 g. Léčba sníženým příjmem sacharidů je v České republice velice mírná, vzhledem k našemu vysokosacharidovému stravování (až 50 % celkového energetického příjmu jsou sacharidy). V jiných zemích je doporučená

denní dávka sacharidů 175 g. Jak jsem již zmínila, doporučena je i fyzická aktivita. (Krejčí, 2016)

Podle Rybky (2007) se mnoho diabetologů přiklání k inzulinoterapii, aby předešli vzniku makrosomií plodu. Podává se inzulin, který působí krátkodobě a je nutno ho aplikovat před jídlem. Pokud tato terapie není dostačující a je zaznamenána hyperglykémie nalačno, je možno ženě doporučit střednědobý inzulin, který si aplikuje na noc.

Zvyšování dávek inzulinu je závislé na glykemickém profilu, aby byla zachována tzv. postprandiální hodnota glykémie po jídle, a to až ke 30. týdnu těhotenství. O postupu diety poučuje ženu s GDM dietní sestra nebo diabetolog. V některých případech GDM trpí ženy ketonurií. Výskyt ketonurie je řešen přidáním pečiva nebo mléčných výrobků formou druhé večeře. (Rybka, 2007; Olšovský, 2018)

Součástí terapie GDM je sledování hladiny HbA_{1c}, přítomnost bakterií v moči, kontrola očního pozadí a tlaku krve. Měření HbA_{1c} je běžně prováděno po 4-6 týdnech, aby bylo možné posoudit dlouhodobou kompenzaci diabetu a zároveň odhadnout riziko rozvoje možných komplikací. Mnoho lékařů doplňuje vyšetření o C-peptid a protilátky anti-GAD. (Rybka, 2007; Olšovský, 2018)

Každá těhotná žena, tedy i s GDM, je pravidelně kontrolována na gynekologii. Ultrazvukové vyšetření zajišťuje vyhodnocení čtyř základních parametrů. Určení délky těhotenství, odhalení vrozených vývojových vad, sledování průběžného růstu plodu a stanovení stavu plodu. Stanovení stavu plodu je prováděno dvěma metodami. Provádí se tzv. biofyzikální skóre a dopplerovská flowmetrie. Pomocí biochemického skóre se hodnotí non-stress test a ultrazvukové parametry pohyby plodu, tonus, dýchací pohyby a množství plodové vody. (Roztočil, 2017) Pomocí ultrazvuku je měřena velocimetrie. Jde o metodu, pomocí které dokáže lékař zhodnotit průtok krve placentou a pupečnickem. Mezi další běžně prováděné vyšetření patří monitorování plodu podle srdeční frekvence a stahů dělohy neboli kardiokografie. (Rybka, 2007)

3.7.1. Terapie novorozenecké hypoglykémie – Dextrogel

Švédské národní směrnice zabývající se prevencí a léčbou novorozenecké hypoglykémie u novorozenců narozených do 35. týdne těhotenství uvedly do světa metodu, která neinvazivně léčí novorozeneckou hypoglykémii. K léčbě se využívá tzv. dextrogel neboli

glukózový gel. Léčba se odráží od prvotní studie, kterou provedl Harris roku 2013. Následně několik studií účinnost dextrogelu potvrdilo. U nás se tuto metodu rozhodlo praktikovat Neonatologické oddělení PCIP v Nemocnici České Budějovice a.s. Prevence i léčba probíhá dle národních pokynů. (Wackernagel, D., & Gustafsson, A., 2019)

Z důvodu hypoglykémie je na novorozenecké oddělení přijato přibližně jedno z pěti dětí. Hypoglykémie plodu je stanovena kolem 2,5 mmol/l. K novorozenecké hypoglykémii může dojít mimo GDM také u fyziologického těhotenství a včasného porodu v prvních 2-4 hodinách života. Při GDM jsou matka i plod více sledováni právě vzhledem k vyššímu předpokladu výskytu novorozenecké hypoglykémie. Dostatečné sledování, prevence i léčba jsou klíčové, protože postnatální hypoglykémie může způsobit i zhoršené zrakové a motorické funkce v období 4,5 až 8 let života dítěte. Dlouhodobá postnatální hypoglykémie je spojena s rostoucím rizikem porušeného nervového vývoje, může dojít až k neurokognitivním poruchám. (Wackernagel, D., & Gustafsson, A., 2019)

Dávkování léčivého přípravku dextrogel je závislé na hmotnosti novorozence. Podle Wackernagel D, et al., kteří ve svém díle popisují doporučené dávkování, se nejmenší objem 1ml podá perorálně novorozenci, který má aktuální váhu 2 kg. S každým přibývajícím 0,5 kg novorozenecké váhy se dávkování dextrogelu zvedá o 0,25 ml, takže novorozenec vážící 2,5 kg dostane dávku 1,25 ml. Tímto principem se hladina zvyšuje až na 2,5 ml, které jsou podány novorozenci vážícímu 5,0 kg. (Wackernagel, D., & Gustafsson, A., 2019)

Aplikace dextrogelu je oproti jiným požívaným metodám neinvazivní. (Jinými metodami je např. zavádění injekční jehly pro aplikaci glukózy nitrožilně.) Množství Dextrogelu je nabráno dle váhové kategorie do injekční stříkačky a prostřednictvím sterilních rukavic je novorozenci dextrogel vmasírován do vnitřní strany tváře neboli do bukalní sliznice. Sliznice se 3 min. masíruje, aby došlo k lepšímu vstřebání dextrogelu a jeho následné účinnosti. (Wackernagel, D., & Gustafsson, A., 2019)

Dextrogel je u nás dosud neregistrovaný léčivý přípravek. Jeho obsah tvoří ze 40 % glukóza. Je připravován v nemocniční Lékárně při Nemocnici České Budějovice, a.s. a používá se jako perorální lék na novorozeneckou hypoglykémii. Pro využití tohoto léčivého přípravku je vždy vyžadován souhlas matky a písemný zápis do dokumentace dítěte.

Z dosavadních informací podaných nemocnicí České Budějovice nebyl doposud zaznamenán žádný nežádoucí účinek. Na základě této zkušenosti je proto dextrogel součástí vybavení záchranné služby při transportu rizikového novorozence do okresních nemocnic Jihočeského kraje a kraje Vysočina.

Žilní odběr krve novorozence

Pokud je nutné vystavit novorozence invazivnímu léčení nebo odběru venózní krve pro stanovení hladiny glykémie, je doporučeno zajistit novorozenci úlevu. Wackernagel, D., & Gustafsson, A., 2019) uvádějí, že adekvátní úlevou je kojení novorozence nebo perorální podání až 1ml glukózového roztoku před odběrem. Dosud nebyly zaznamenány důkazy o ovlivnění výsledků glykémie ani mateřským mlékem ani podaným glukózovým roztokem.

3.8. Porod s GDM

Porod matky s GDM je vázaný na kompenzaci diabetu v těhotenství. Při kompenzaci bez komplikací je dle České gynekologické a porodnické společnosti ČSL JEP doporučen postup péče o pacientku s GDM před i po porodu. Podle dřívějších pravidel, kterých se drží mnoho odborníků, byl doporučován předčasný porod, naplánovaný na 38. týden těhotenství. V dnešní době má žena při dobré kompenzaci v průběhu těhotenství obdobný porod jako ženy, které měly těhotenství bez GDM. Mohou být v péči gynekologa a rodit v klasické porodnici. Pokud kompenzace nebyla v těhotenství optimální, je žena brána jako vysoce riziková. Těhotenství je ukončeno nejdéle stanoveným termínem porodu. Porod je častěji prováděn císařským řezem kvůli vysokému riziku poporodních komplikací. Žena s rizikem rodí v perinatologickém centru intenzivní péče. (Krejčí, 2016)

3.8.1. Sledování žen s GDM po porodu

Žena, které byl v těhotenství diagnostikován GDM je po porodu nadále sledována praktickým lékařem nebo diabetologem. U žen s GDM je až 60 % riziko pozdější manifestace onemocnění DM (nejčastěji do pěti let od porodu). Po porodu (3-6 měsíců) je ženě provedeno kontrolní vyšetření oGTT. To se opakuje za jeden rok a poté je ženě vyšetřována jednou ročně glykémie nalačno a oGTT jednou po třech letech. Četnost kontrol je třeba zhodnotit individuálně. (Krejčí, 2016)

4. Praktická část (výzkumné otázky)

4.1. Cíl práce a výzkumné otázky

Hlavní cíle práce byly vytvořit obsáhlý přehled týkající se rizikových faktorů při onemocnění gestačním diabetem mellitem jak pro matku, tak pro plod. Dále popis laboratorního screeningového vyšetření onemocnění pomocí metody orálního glukózového testu. Jeho průběh a hodnocení. V neposlední řadě také zjistit jaký je výskyt onemocnění v lokaci Nového Boru a okolí.

Výzkumné otázky:

První výzkumná otázka zastává nárůst pozitivního oGTT na počet negativních vyšetření v porovnání tří let. Roku 2019 až 2021. Druhá výzkumná otázka je zaměřena na výskyt preanalytických chyb a jakým způsobem mohou ovlivnit vyšetření oGTT. Třetí výzkumná otázka se zabývá četností rizikových faktorů u respondentek s pozitivním testem oGTT v lokaci Nového boru, které poskytly kompletní informace prostřednictvím dotazníku.

4.2. Metodika

Vyšetření oGTT začíná stanovením hladiny glukózy z krve odebrané nalačno a poté po zátěži glukózovým roztokem po jedné a dvou hodinách. Hladina glykémie byla stanovena pomocí analyzátoru Abbott Architect c8000, hexokinázovou metodou.

Princip metody: Glukóza je fosforylována hexokinázou za přítomnosti ATP a iontů vápníku při vzniku G-6-P a ADP. G-6-PDH oxiduje G-6-P na glukonát-6-fosfát a souběžně probíhá redukce NAD na NADH. Na každý milimol spotřebované glukózy vzniká 1 NADH. Vzniklý NADH absorbuje světelné záření o vlnové délce 340 nm a je spektrofotometricky detekováno jako nárůst absorbance. (Matouš, 2010)

Výsledek byl udán v milimolech na litr a porovnán v závislosti s platným referenčním rozmezím. Sběr dat byl proveden: podmínkovým exportem dat z laboratorního systému – Stapro Openlims. Data a grafy byly následně zpracovány v MS Excel.

4.3. Preanalytická fáze

Preanalytická část vyšetření se dělí na pre-pre-analytickou a preanalytickou fázi.

Pre-pre-analytická fáze dle Lundbergova schématu zahrnuje formulaci klinických otázek, výběru testů, identifikace pacienta s vzorkem, odběr biologického materiálu a vhodný transport. Všechny tyto body mohou být zdrojem chyb. Tato fáze může zastupovat 46– 68 % chyb v celém procesu vyšetření. Preanalytická fáze zahrnuje chyby po přijetí biologického materiálu a transportu do laboratoře. Součástí těchto chyb jsou nedopatření při třídění vzorků, vytváření alikvotů, pipetování, označování dalšími štítky a chyby při centrifugaci. Tato fáze představuje 3-5 % chyb a z toho bývá odhaleno 32-75 % veškerých chyb. Nejčastější preanalytickou chybou jsou nevhodně použité zkumavky, prázdné zkumavky nebo nabrané s nesprávným objemem. Dále také na žádance nebo zkumavce nesprávná identifikace pacienta a chyby v označení požadovaného vyšetření. Pro předejití těchto chyb je k dispozici v laboratořích checklist (nebo laboratorní příručka), který popisuje veškeré klíčové požadavky pro správný postup v oblasti preanalytické fáze. (Jabor, 2020)

4.3.1. Preanalytické chyby ovlivňující vyšetření oGTT

Chybné postupy preanalytické fáze mohou ovlivnit výsledek vyšetření. Chybným výsledkem může být falešná pozitivita nebo negativita. Nejčastější chyby u oGTT jsou nedodržené lačnění, nadměrná fyzická aktivita, stres, špatně provedený odběr, chybný transport nebo nedodržení striktního postupu vyšetření. Chyby, ke kterým může dojít před odběrem krve, mohou být způsobeny nedostatečným poučením o postupu vyšetření lékařem nebo laboratoří.

Dietní chyby

První preanalytická chyba, které se žena může dopustit, je omezený příjem cukrů před plánovaným vyšetřením. Podle pravidel má žena tři dny před oGTT jíst stravu bohatou na sacharidy. Doporučené množství je 250 g/den a minimální doporučené množství je 150 g/den. (Kopáč, 2004) Další dietní chyba, které se ženy dopouští, je doba lačnění. Před odběrem musí žena lačnit minimálně 8 hodin. Některé ženy tato pravidla porušují úmyslně. Vynechají několik dní před odběrem veškerý příjem sacharidů ze strachu z pozitivního výsledku.

Další dietní chyby jsou kouření, požití alkoholu nebo kofeinu před odběrem krve. Požití alkoholu hodnotu stanovené glykémie zvýší o 20-50 %. Po vypití kávy je naměřená

hodnota glykémie vyšší o 10 % a po jídle až o 20 % (cca po dvou hodinách od jídla) (Kopáč, 2004)

Preanalytické chyby při odběru krve mohou být způsobeny chybným odběrem z kapiláry místo žíly (výsledek se může lišit o 25 %) (Kopáč, 2004). Glykémie po vypití roztoku glukózy musí být provedena ze žilního odběru.

Základem kvalitně provedeného vyšetření je minimalizace glykolýzy v odebrané žilní krvi. Oddělení plazmy musí být provedeno do 30 min od odběru krve. Pokud je odběr prováděn na odlišném místě než proběhne laboratorní vyšetření, je třeba odebrat krev do zkumavky s přidaným antiglykolitickým činidlem. Toto činidlo zajišťuje stabilitu vzorku. Činidlo obsahuje směs fluoridu sodného, citrát sodný, a EDTA. Podstatou těchto stabilizačních činidel je snížení pH na 5,3-5,9. Enzymy, které způsobují glykolýzu a jsou na pH závislé, jsou sníženým pH deaktivovány. Pokud je vzorek transportován z odběrového místa do laboratoře bez činidla, není zajištěna stabilita vzorku a hodnocení výsledku je znemožněno. Glykolýza ve vzorku výrazně snižuje množství glukózy v krvi. (Friedecký et al., 2020)

Zpracování glykémie je ovlivněno časem. Při pozdním stanovení hodnota glykémie klesá. Pokud není vzorek stabilizován, pokles je 0,33 mmol/l za jednu hodinu při teplotě 4 °C. (Kopáč, 2004)

Preanalytickou chybou v postupu může být podání nesprávného množství glukózy nebo nepřiznání jeho vyzvracení. Výsledky znehodnotí i pití vody nebo příjem jídla.

Ženy, které trpí těhotenskou nauzeou mají tendenci glukózový roztok ředit, nedopít celý obsah nebo ho zajídat pečivem. Pokud se některé chyby dopustí, vyšetření je třeba přerušit. Také stres je faktorem, kterému se ale v mnoha případech nelze zcela vyhnout.

5. Výzkumné otázky

5.1. Výzkumná otázka č.1

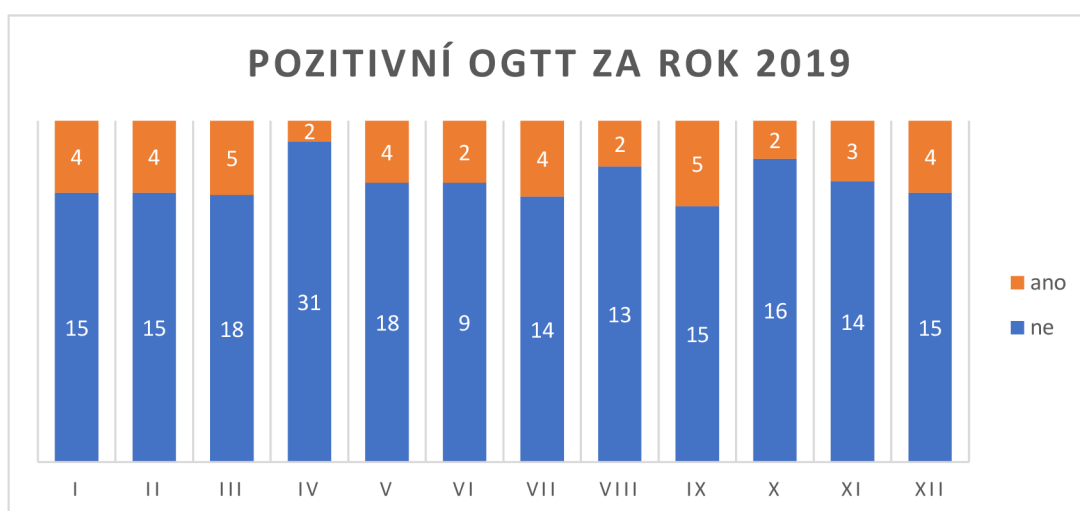
Znění otázky: Jaké jsou rozdíly nárůstu pozitivních oGTT na počet negativních testů v řádu let?

K prozkoumání otázky týkající se nárůstu pozitivních oGTT na počet negativních testů v řádu let a preanalytických chyb ovlivňující vyšetření oGTT jsem využila dostupných výsledků naší laboratoře. Abych získala přehled o vyšetřených ženách metodou oGTT, rozhodla jsem se prozkoumat data za poslední tři uplynulé roky. Jedná se o roky 2019, 2020 a 2021. Z každého roku jsem měla k dispozici výsledky naměřené glykémie a oGTT vyšetřených žen.

Tabulka 1: Četnost pozitivních oGTT za kalendářní rok 2019

Měsíce 2019	Negativní	Pozitivní	Celkový součet vyšetřených
I–leden	15	4	19
II – únor	15	4	19
III – březen	18	5	23
IV – duben	31	2	33
V–květen	18	4	22
VI – červen	9	2	11
VII – červenec	14	4	18
VIII – srpen	13	2	15
IX – září	15	5	20
X–říjen	16	2	18
XI – listopad	14	3	17
XII – prosinec	15	4	19
Celkový součet	193	41	234

Graf 1: Četnost pozitivních oGTT za kalendářní rok 2019



Za kalendářní rok 2019 bylo v diagnostické laboratoři v Novém Boru vyšetřeno 234 těhotných žen na test orální glukózové tolerance. Dle grafu a tabulky (graf č. 1, tabulka č. 1) z počtu 234 těhotných byl negativní výsledek prokázán u 193 žen a pozitivní u 41 žen. Pozitivní oGTT za rok 2019 činí 17,52 % testovaných.

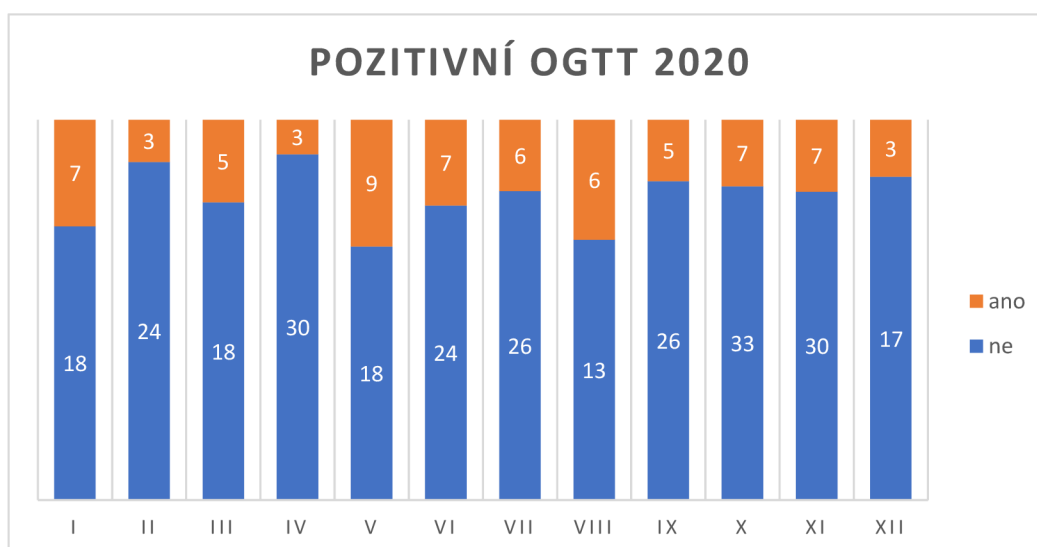
Vytvořený graf č. 1 a výše uvedená tabulka č. 1 popisují výčet pozitivně hodnocených vyšetření oGTT připadajících na jednotlivé měsíce v roce 2019. Nejnižší počet stanovených vyšetření oGTT byl proveden v červnu. Vyšetřeno bylo pouze 11 vzorků a 2 výsledky byly hodnoceny jako pozitivní. Nejvyšší počet vyšetření proběhl v dubnu. Vyšetřeno bylo 33 těhotných žen a pozitivní oGTT bylo prokázáno pouze u dvou z nich. Duben je měsíc s nejnižším počtem výskytu pozitivních oGTT za celý rok 2019. Měsíc, který má naopak pozitivní průkaz oGTT nejvyšší, je září. V tomto měsíci se na testování dostavilo 20 těhotných žen a pozitivní výsledek vyšetření byl stanoven u 5 z nich.

Výsledné procento 17,52 % pozitivních vyšetření oGTT je průměr z měsíců kalendářního roku 2019 a výskyt oproti uváděnému rozmezí v odborné literatuře je vyšší. Je třeba brát v úvahu, že 234 žen je úzká skupina vyšetřovaných oproti celorepublikovému hodnocení, nebo dokonce výzkumu napříč několika státy.

Tabulka 2: Četnost pozitivních oGTT za kalendářní rok 2020

Měsíce 2020	Negativní	Pozitivní	Celkový součet vyšetřených
I – leden	18	7	25
II – únor	24	3	27
III – březen	18	5	23
IV – duben	30	3	33
V – květen	18	9	27
VI – červen	24	7	31
VII – červenec	26	6	32
VIII – srpen	13	6	19
IX – září	26	5	31
X – říjen	33	7	40
XI – listopad	30	7	37
XII - prosinec	17	3	20
Celkový součet	277	68	345

Graf 2: Četnost pozitivních oGTT za kalendářní rok 2020



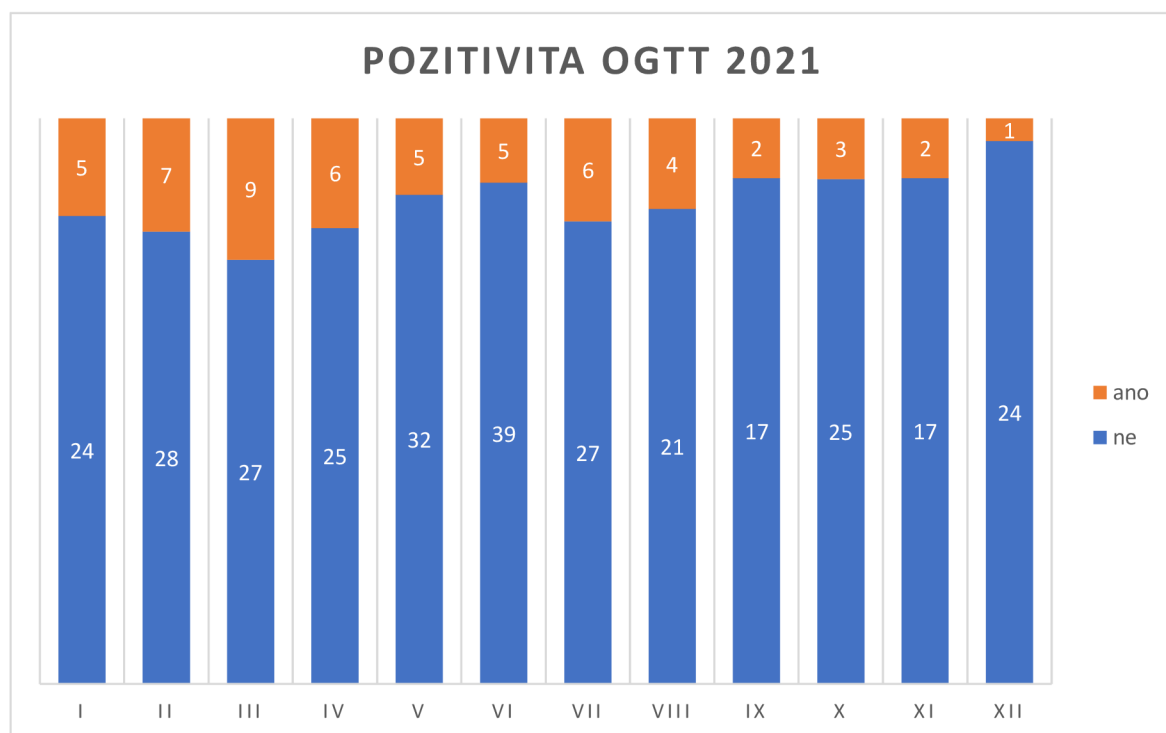
Během kalendářní roku 2020 absolvovalo vyšetření oGTT 345 těhotných žen. Z celkového počtu provedených vyšetření je negativní hodnota oGTT stanovena u 277 těhotných žen (graf č. 2, tabulka č. 2). Pozitivní výsledek vyšetření oGTT byl vyhodnocen u 68 těhotných žen, což je 19,71 % z celkového počtu testovaných.

Nejnižší počet vyšetření v tomto roce zaujímá měsíc srpen, testováno bylo pouze 19 žen a u 6 z nich byla prokázána pozitivita. Nejvíce testování proběhlo v říjnu, kdy ho absolvovalo 40 žen, z nich bylo pozitivních 7 z nich. Měsíc, který zaujímá nejvyšší průkaz pozitivního oGTT, je květen s 9 ženami. Naopak nejnižší průkaz pozitivního oGTT proběhlo v dubnu, kdy z 33 testovaných žen byly 3 ženy hodnoceny jako pozitivní. Procentuální vyjádření pozitivních oGTT v roce 2020 je 19,71 % těhotných žen. Stejně jako v roce 2019 je toto číslo vyšší, než udaná četnost výskytu GDM.

Tabulka 3: Četnost pozitivních oGTT za kalendářní rok 2021

Měsíce 2021	Negativní	Pozitivní	Celkový součet vyšetřených
I – leden	24	5	29
II – únor	28	7	35
III – březen	27	9	36
IV – duben	25	6	31
V – květen	32	5	37
VI – červen	39	5	44
VII – červenec	27	6	33
VIII – srpen	21	4	25
IX – září	17	2	19
X – říjen	25	3	28
XI – listopad	17	2	19
XII - prosinec	24	1	25
Celkový součet	306	55	361

Graf 3: Četnost výskytu pozitivních oGTT za kalendářní rok 2021



Posledním zkoumaným rokem je 2021 (graf č. 3, tabulka č. 3). V tomto roce proběhlo v naší laboratoři 361 vyšetření oGTT u těhotných žen. Negativní výsledek mělo 306 testovaných, pozitivní byl stanoven u 55 žen. Rok 2021 zaujímá proti předchozím ročníkům 2019 a 2020 pozici s nejnižším výskytem pozitivních oGTT. Procentuální výskyt pozitivních oGTT v tomto roce činil 15,23 %.

Nejvyšší počet vyšetření oGTT proběhl v červnu, kdy bylo v naší laboratoři provedeno 44 testů a pozitivita byla prokázána u 5 z nich. Nejnižší skupina testování oGTT proběhla v listopadu s dvěma pozitivními nálezy.

Měsíc s nejnižším pozitivním nárůstem byl v roce 2021 prosinec, kdy jsme potvrdili pozitivní výsledek pouze jedné ženě. Nejvyšší výskyt pozitivního oGTT zaujímá měsíc březen, kde byla pozitivita odhalena u 9 žen z 36 vyšetřovaných. Výsledný procentuální výčet výsledků oGTT z roku 2021 se oproti předchozím třem letem nejvíce přibližuje svou hodnotou 15,23 % světovému výskytu GDM ve 14 %.

5.1.1. Závěr 1.výzkumné otázky

Při pohledu na porovnání třech výsledných procent pozitivních oGTT napříč roky 2019, 2020 a 2021 v laboratoři Nového Boru můžeme zhodnotit, že ke globálnímu výskytu GDM (14 %) se nejvíce přibližuje roční výskyt 2021 s procentuálním nálezem 15,23 %. Druhé místo zaujímá rok 2019 s pozitivním nálezem 17,52 % a nejvíce vzdálený od globálního výskytu je rok 2020 s nálezem 19,71 % těhotných žen s pozitivním oGTT.

Napříč lety vidíme, že počet vyšetřených žen každým rokem stoupá, ale výskyt positivity nemá konstantní vzrůst nebo pokles. Tím lze hodnotit výsledek jako nejednoznačný. Výskyt pozitivního nálezu oGTT na počet negativních v řádu tří let není klesající, ani stoupající.

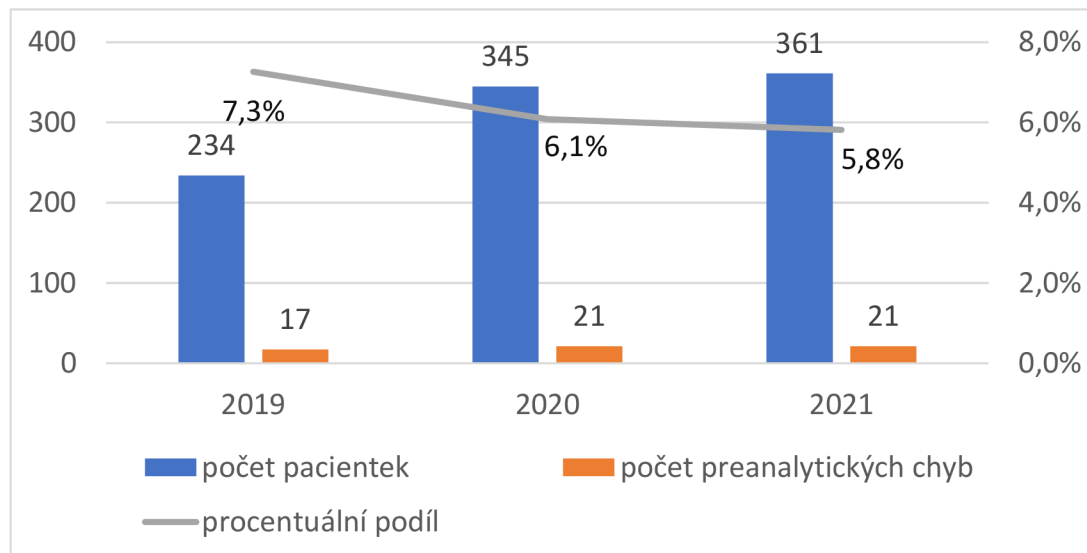
5.2. Výzkumná otázka č.2

Znění otázky: Jak častý je výskyt falešně pozitivních oGTT při špatné preanalytické fázi či dietní chybě?

Pokud byl výsledek glykémie nalačno zvýšený oproti fyziologickým hodnotám ($\geq 5,1$ mmol/l), vyšetření bylo zopakováno. V případě, že opakovaná hodnota měřené glykémie

nalačno byla v rámci fyziologické meze, žena byla zatížena glukózovým roztokem a první vyšetření bylo hodnoceno jako zátěž preanalytickou chybou.

Graf 4: Přehled preanalytických chyb v letech 2019, 2020 a 2021



V roce 2019 bylo na oGTT v Novém Boru vyšetřeno 234 těhotných žen (graf č. 4). Záchyt preanalytické chyby v tomto roce byl zaznamenán u 17 z nich, to je 7,3 % vzorků, které byly hodnoceny jako falešně pozitivní.

V roce 2020 bylo vyšetřeno na oGTT 345 těhotných žen. Preanalytická chyba byla zaznamenána u 21 žen a to je 6,1 % vyšetřených vzorků za rok 2020. Poslední zkoumaný rok je 2021. V tomto roce jsme provedli 361 testů. Preanalytická chyba v tomto roce ovlivnila výsledky u 21 žen, což je stejný počet falešně pozitivních preanalytických chyb jako v roce 2020. Procentuální počet preanalytických chyb se liší od roku 2020 díky vyššího počtu testovaných žen. V roce 2021 bylo tedy falešně pozitivních 5,8 % těhotných žen.

Při porovnání preanalytických chyb napříč výše zmíněnými třemi lety je vidět klesající procentuální podíl chybovosti. Chyb, ke kterým došlo v roce 2019 je sice nejmenší množství, ale počet vyšetřovaných žen v tomto roce je nejnižší. Proto je procentuálně (7,3 %) rok 2019 na nejvyšší pozici chybovosti. Rok 2020 má zaznamenaných preanalytických chyb oproti roku 2019 více, ale vzhledem k vyššímu počtu vyšetření je procentuální podíl nižší (6,1 %) než v roce 2019. Rok 2021 má stejné množství

preanalytických chyb jako rok 2020, ale procentuální podíl díky vyššímu množství vyšetřených vzorků je nejnižší (5,8 %) oproti předcházejícím obdobím.

5.2.1. Závěr 2.výzkumné otázky

Z grafu je zřejmé, že výskyt preanalytických chyb se procentuálně u vyšetření oGTT směrem z minulosti do přítomnosti snižuje. Je tedy možné, že informovanost žen o dané problematice a preanalytických chybách se zvyšuje. Nelze však tuto tezi prozatím potvrdit. Nižší výskyt preanalytických chyb usnadňuje průběh diagnostiky, která se snaží odhalit přítomnost nebo nepřítomnost GDM. První informace žena dostává od lékaře na gynekologii, další si většinou zjišťuje sama z internetových zdrojů nebo informačních letáků než jde do diagnostické laboratoře, kde vyšetření proběhne.

Naše laboratoř je součástí procesu podání informací pacientkám, které na vyšetření docházejí. Při první návštěvě našeho pracoviště dostane žena termín, kdy vyšetření oGTT proběhne. Spolu s termínem dostane přehled veškerých doporučení, která popisují průběh vyšetření, jako např. délku lačnění a stravovací návyky před odběrem.

Preanalytické chyby se žena dopouští, když nevytře celou podanou množství glukózy, která je v roztoku rozpuštěna. Chuť roztoku je opravdu nepříjemná, především kvůli množství rozpuštěné glukózy. Proto si některé ženy roztok ředí, zajídají ho, nebo jeho obsah vylijí. Mnoho testovaných se v době, kdy testování probíhá, potýká s ranní nevolnostmi, proto mají s vypitím roztoku problém a někdy i zvrací. Pokud tyto chyby nejsou zaznamenány a nahlášeny zdravotnímu personálu dochází k nerelevantnímu hodnocení. Vyšetření musí být ukončeno a následný den zopakováno.

Z mého hlediska jsou ženy, které se dopouští preanalytických chyb úmyslně i při opakovaném podání informací, nezodpovědné. Nedomýšlí možná rizika svého chování a nedbalým jednáním mohou ublížit sobě i svému plodu.

Některá zdravotnická zařízení doporučují konzumaci glukózy 3 dny před vyšetřením v objemu 150 g/den. U nás doporučujeme ženám, aby své stravovací návyky neměnily. Snažíme se ženu uklidnit, aby se nepoddala strachu z průběhu a výsledku vyšetření, jelikož stres, který strach doprovází, může výslednou hodnotu stanovované glykémie ovlivnit.

Stejně jako u výzkumné otázky č.1 je nutno brát v potaz malou testovanou skupinu.

Mnou provedené hodnocení výsledků oGTT je vázané jen na těhotné ženy v Novém Boru a okolí. Četnost výskytu preanalytických chyb u vyšetření oGTT postupem času od roku 2019 do roku 2021 klesala ze 7,3 % na 5,8 %.

Je patrné, že výskyt preanalytických chyb není při laboratorních vyšetřeních ojedinělý. Žena, která musí v těhotenství podstoupit vyšetření oGTT, je za své chování před odběrem zodpovědná a mnohdy si neuvědomuje vážnost situace. Za svou praxi jsem se setkala s ženami, které při testování podváděly. Rozhodly se ze strachu z pozitivního výsledku glukózový roztok vylít, naředit nebo zajíst. Pravdou je, že nelze ženy hlídat od začátku do konce, a proto nemůžeme se 100 % jistotou tvrdit, že preanalytické chyby se za rok 2021 dopustilo 5,8 % žen.

5.3. Výzkumná otázka č.3

Znění otázky: Jaké rizikové faktory jsou v souvislosti s pozitivním oGTT nejčastější v Novém Boru a okolí?

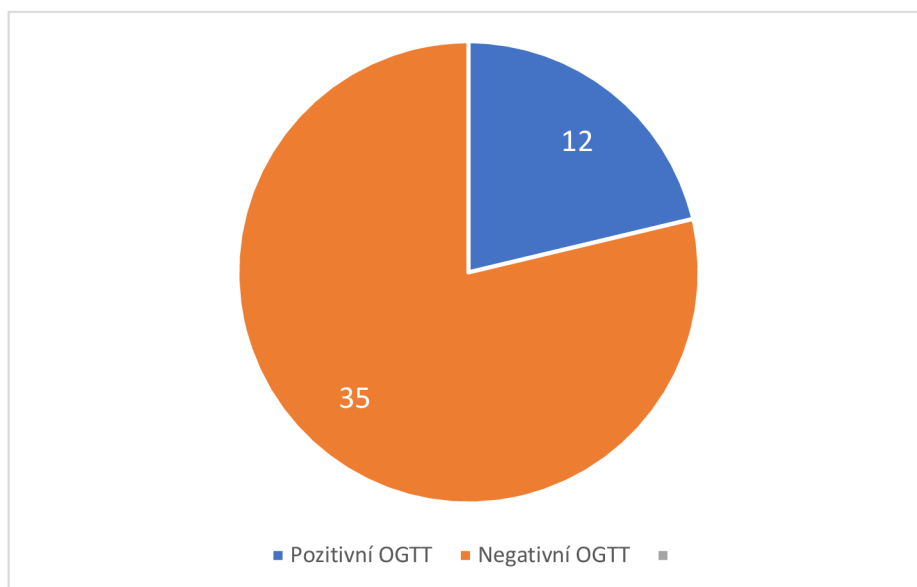
Hledané rizikové faktory u oGTT v diagnostické laboratoři Nový Bor

Začátkem kalendářního roku 2021 jsem vytvořila dotazníky, které byly nabízeny těhotným ženám v odběrové místnosti v Novém Boru. Dotazník byl cíleně jednoduchý a zaměřoval se na mnou hledané rizikové faktory. Sběr dat byl ukončen 31. března 2022.

Cílem tohoto dotazníku bylo zjistit, jaký je výskyt pozitivního oGTT v testované skupině žen v dané oblasti Nového Boru a okolí. Cílem bylo vyhodnotit korelaci výskytu preanalytických chyb při testování oGTT. Druhým cílem bylo vyhodnotit korelaci rizikových faktorů vyskytujících se při pozitivním testu oGTT v testované skupině.

Celkový počet těhotných respondentek, které dobrovolně vyplnily dotazník bylo 66. Z tohoto počtu jsem byla nucena vyřadit 19 žen, které v dotazníku neposkytly kompletní informace. V následujících pěti grafech jsou zpracovány odpovědi a výsledky 47 respondentek.

Graf 5: Četnost pozitivity oGTT u respondentů

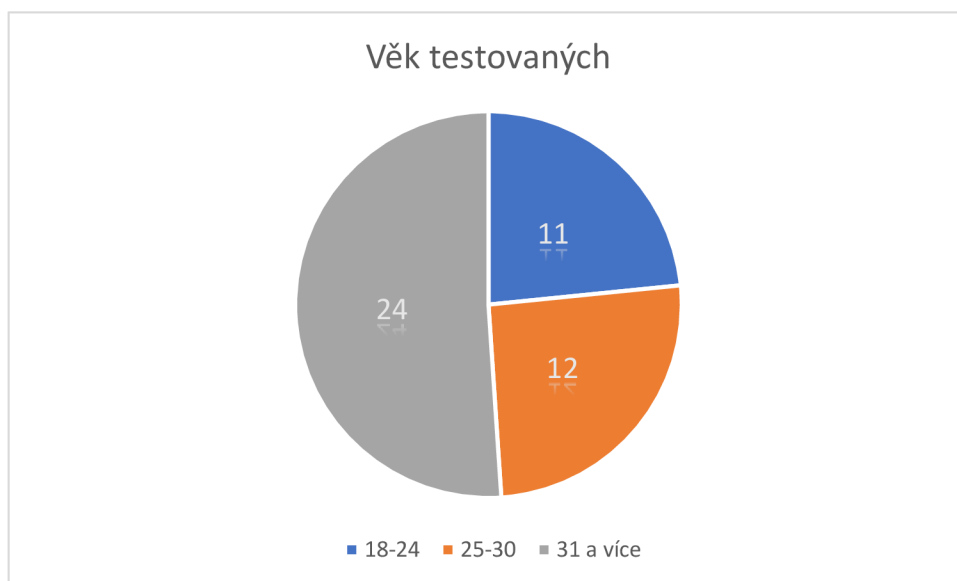


Ze 47 těhotných respondentek je zaznamenán pozitivní výskyt oGTT u 12 z nich, zbylých 35 žen prošlo kompletním vyšetřením úspěšně jako negativní – viz graf č. 5. Ženy, které spadaly do skupiny pozitivních, byly následně odeslány ke gynekologovi, který rozhodl o dalším postupu. Ve většině případů bývá těhotná žena odeslána do diabetologické poradny, v jiných případech zůstává v péči gynekologa, který následnou léčbu a kompenzaci určuje sám. U sledované skupiny 47 žen byl výskyt pozitivního oGTT 25,5 %, hodnota je oproti běžně uváděnému rozmezí v literárních pramenech vyšší, jak se můžete dočíst v kapitole hodnocení oGTT.

Počet žen, které měly pozitivní oGTT bylo 10, ve zmíněných 12 ženách jsou zahrnuty 2 ženy, které měly i po opakovaném měření ranní glykémie nalačno $\geq 5,1$ mmol/l, proto nebyly zatíženy (a rovnou odeslány na gynekologii jako pozitivní). 10 žen, které prošly kompletním testováním oGTT, byla pozitivita pozorovatelná v odběru po první hodině u dvou žen. Zbylých osm žen mělo pozitivitu viditelnou až po druhé hodině v rámci našich zjištěných dat.

Pozitivitu u oGTT jsem určovala dle platných standardů České společnosti klinické biochemie a České diabetologické společnosti, které udávají: Glykémie nalačno $\geq 5,1$ mmol/l (i opakovaná). Glykémie při oGTT po 1.hodině $\geq 10,0$ mmol/l a po 2.hodině $\geq 8,5$ mmol/l. Naše laboratoř tyto hodnoty plně respektuje a řídí se jimi.

Graf 6: Počet respondentů dle věkové skupiny



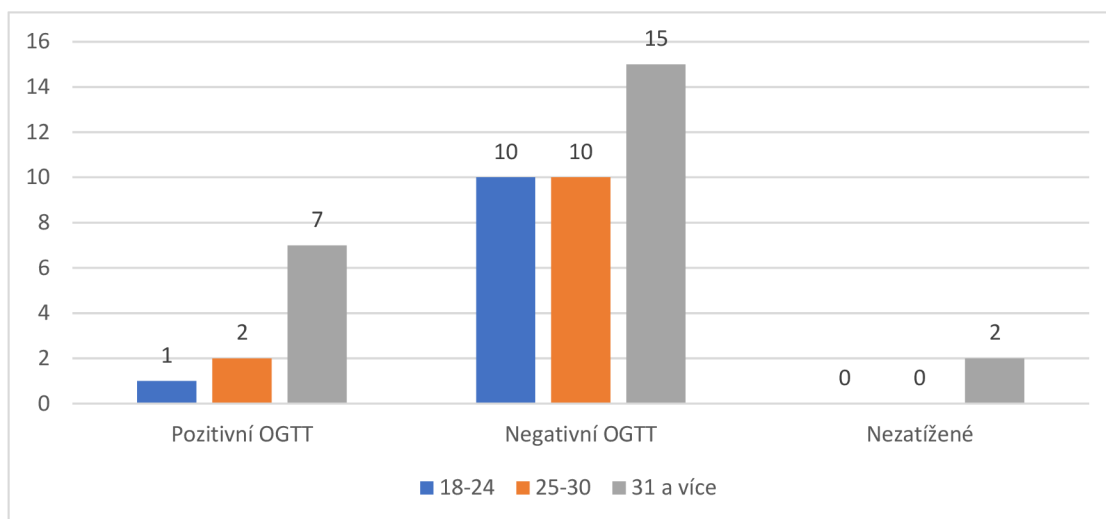
Hlavním rizikovým faktorem gestačního diabetu je riziko vyššího věku matky. Naprostá většina literárních zdrojů, které jsem do své práce využila, vysvětluje, že čím vyšší je věk matky, tím stoupá riziko rozvinutí gestačního diabetu mellitu. Pro lepší orientaci v datech jsem vytvořila tři věkové skupiny, do kterých jsem těhotné ženy roztrídila (graf č. 6)

Největší skupina respondentek byla ve věku 31 let a starší. Do této skupiny spadá 24 žen. Druhá skupina zahrnuje věkové rozmezí od 25-30 let. Respondentek v této skupině bylo 12. Poslední skupinou byly nejmladší ženy od 18-24 let. Těch bylo v tomto věkovém rozmezí 11.

Tabulka 4: Počet výsledků oGTT k věku respondentek

	18-24	25-30	31 A VÍCE
POZITIVNÍ OGTT	1	2	7
NEGATIVNÍ OGTT	10	10	15
NEZATÍŽENÉ	0	0	2

Graf 7: Počet výsledků oGTT k věku respondentek



Graf č. 7 a tabulka č. 4 sledují počty pozitivních a negativních výsledků oGTT u 47 těhotných v závislosti na rostoucím věku ženy.

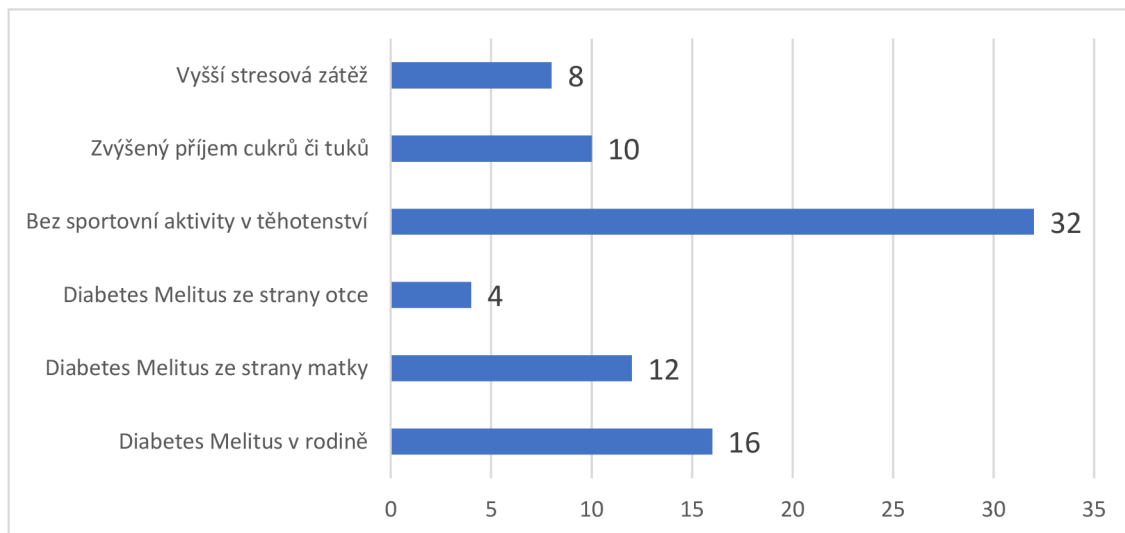
Z celkového počtu 47 žen nebyly zatíženy glukózovým roztokem dvě ženy, které lze vidět ve třetím sloupci grafu jako nezatížené. Jejich ranní glykémie nalačno opakovaně přesahovala hodnotu $>5,1$ mmol/l. První nezatížená žena měla hladinu glykémie nalačno 5,7 mmol/l a druhá respondentka 5,4 mmol/l. Opakované vyšetření bylo provedeno v následujících dnech, ale výsledné naměřené hodnoty přesahovaly povolenou mez pro pokračování ve vyšetření. Testování bylo u žen ukončeno. Ve výše uvedeném dotazníku byly tyto dvě respondentky zařazeny mezi pozitivní oGTT vzhledem k jejich následně stejnému postupu léčby, ale v grafu č. 7 byl pro tyto dvě ženy vytvořen zvlášť sloupec s názvem nezatížené.

První věková skupina jsou těhotné ženy od věku 18-24 let. V tomto věkovém období je jak jsem již zmiňovala výskyt pozitivního oGTT nejmenší. V mém průzkumu byla pozitivita stanovena pouze u jedné respondentky z jedenácti testovaných. V porovnání s ostatními skupinami je výskyt GDM minimální. Druhá věková skupina těhotných respondentek je ve věku 25–30 let. Výskyt pozitivity byl prokázán u dvou žen z celkových dvanácti respondentek.

Třetí a poslední skupinou jsou ženy ve věku 31 let a starší. Jak již bylo výše zmíněno, tato skupina je nejvíce riziková. Z celkového počtu 24 respondentek s pozitivním oGTT spadá u mě do této skupiny 7 z nich a dvě nezatížené ženy. Zastoupení pozitivity je v této

dotazované skupině žen skutečně nejčastější. Z grafu č. 3 vyplývá, že věk je zásadním rizikovým faktorem a riziko se zvyšuje společně s rostoucím věkem těhotných žen.

Graf 8: Četnost výskytu rizikových faktorů pro rozvinutí GDM

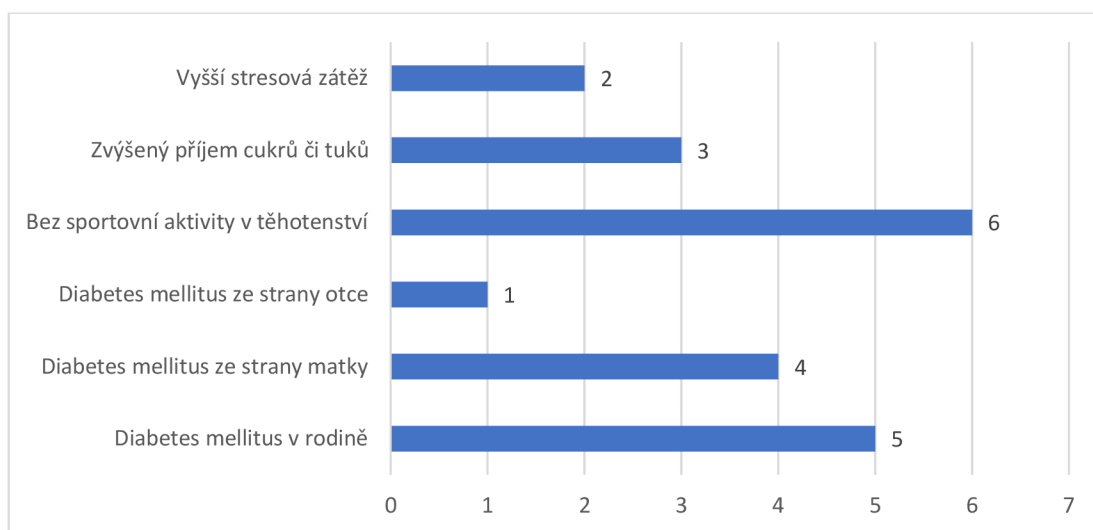


Všech čtyřicet sedm respondentek poskytlo informace o dosavadním průběhu těhotenství. Dotazník zahrnoval odpovědi o výskyt DM v rodině, zda je z matčiny či otcovy strany. Všechny ženy se také svěřily se svými stravovacími návyky v průběhu těhotenství, získala jsem informace o jejich sportovní aktivitě nebo vyšší stresové zátěži. Výsledek (graf č. 8): 68 % respondentek bylo v průběhu těhotenství bez sportovní aktivity. Jde o nejvyšší výskyt pozitivních odpovědí v dotazníku, přitom absence sportovní aktivity je významným rizikovým faktorem během těhotenství.

Dalším uvedeným faktorem s vysokým významem rizika je výskyt DM v rodině. Výskyt ze strany otce je u dotazované skupiny třetinový oproti výskytu z matčiny strany. Zvýšený příjem cukrů a tuků zaznamenalo deset ze čtyřiceti sedmi respondentek a vyšší stresovou zátěž osm (graf č. 8).

V následujícím grafu č. 9 je zaměřena pozornost na rizikové faktory v souvislosti s pozitivním oGTT.

Graf 9: Počet pozitivních oGTT v souvislosti s rizikovými faktory



Nejčastěji se vyskytující rizikový faktor u deseti žen s pozitivním oGTT je absence sportovní aktivity, což uvedlo 6 žen (graf č.9). Druhý nejvíce uváděný rizikový faktor u pozitivních oGTT z dotazované skupiny je výskyt onemocnění diabetes mellitus v rodině. Jedná se o pět žen z deseti a to s převažujícím onemocněním DM na matčině straně. To koresponduje s celkovým výskytem DM z matčiny strany u respondentek z předchozího grafu.

Zvýšený příjem cukrů a tuků z deseti žen uvedly tři ženy s pozitivním oGTT a vyšší stresovou zátěž dvě ženy. Z grafu 9 vyplývá, jaké rizikové faktory působily na respondentky v nejvyšší míře a mohly tak být spouštěčem pro rozvinutí onemocnění GDM.

5.3.1. Závěr 3.výzkumné otázky

Z celkových 47 respondentek, byl GDM diagnostikován u 12 žen. Všem 12 ženám byla stanovena glykémie nalačno z venózní plazmy. U dvou žen byla hodnota glykémie $\geq 5,1$ mmol/l. Vyšetření bylo v následujících dnech zopakováno, ale hodnota glykémie nalačno byla stále $\geq 5,1$ mmol/l. Proto podle doporučení České společnosti klinické biochemie ČLS JEP a České diabetologické společnosti ČLS JEP bylo testování ukončeno a ženy byly odeslány na gynekologii nebo diabetologii. (Friedecký et al., 2020)

U těchto dvou respondentek tedy k zatížení nedošlo. Otázka preanalytické chyby byla vyhodnocena jako negativní. Vzhledem k opakujícím se vysokým hodnotám glykémie a opakovanému poučení je preanalytická chyba pacientky nepravděpodobná.

Díky standardům naší laboratoře jsem vyhodnotila otázku preanalytických chyb následovně: Pacientka je informována opakovaně. První informace podává gynekolog, od kterého je pacientka odesílána do laboratoře. Znovu dostane informace při objednání termínu na oGTT vyšetření ze strany laboratoře. V ordinaci gynekologa dostane tištěné informace o průběhu vyšetření vypracované laboratoří, doporučení, čeho se má vyvarovat (např. stres, kouření, alkohol), co má dodržovat (udržet stejné stravovací návyky s příjmem glukózy a lačnit minimálně 8 hodin před odběrem, nežíznit atd.). Snažíme se minimalizovat chyby, které mohou preanalytiku nejvíce ovlivnit.

U zbylých deseti pacientek, které si prošly kompletním vyšetřením oGTT, byl diagnostikován GDM a následně byly nebo nadále jsou léčeny a jejich stav je sledován. Četnost výskytu v testované skupině 47 žen byla oproti plošnému výskytu GDM v České republice vyšší. V republikovém měřítku je výskyt uváděn 14 %, v mém výzkumu je četnost pozitivně testovaných respondentek 25,5 %. Tento procentuální závěr je odrazem menší testované skupiny, proto se výsledná hodnota od průměru v ČR liší.

Otázka týkající se výskytu rizikových faktorů v souvislosti s pozitivním testem oGTT v lokaci Nového Boru a okolí: Nejčastěji uvedený faktor v dotazníku po pozitivním oGTT byla absence sportovní aktivity. Dále polovina pozitivních žen uvedla výskyt DM v rodině, většina z nich zaznamenala přítomnost onemocnění z matčiny strany. Z hlediska rizika věkových skupin je nejvyšší četnost pozitivního oGTT u skupiny s nejvyšším věkovým rozmezím 31 let a více kam zapadají i dvě ženy, u nichž testování z hlediska opakované zvýšené glykémie nalačno nebylo testování oGTT provedeno.

Největší hrozbou, která může vést k rozvinutí onemocnění GDM může být vysoký věk těhotné ženy, nedostatečný pohyb, rodinná anamnéza, špatná životospráva, stres či kombinace těchto faktorů.

5.4. Lokální problematika vyšetření oGTT

Na základě výzkumu jsem se dotazovala, jak gynekologové v našem okolí s tímto vyšetřením pracují. Každý lékař zaujímá podle svých dosavadních zkušeností a individuálnímu posouzení stavu ženy jiný postoj. Několik gynekologů mi podalo informaci, že zátěžový glukózový test nechávají provádět pouze ve 24.-28. týdnu těhotenství, byť Česká diabetologická společnost doporučuje provádět vyšetření dvakrát, poprvé již v 10.-14.týdnu těhotenství. Důvodem pro pozdější provedení vyšetření je prý

nízký věk a dobrý zdravotní stav těhotné pacientky. Z mého průzkumu na skupině těhotných žen je viditelné, že věk ženy je opravdu významný faktor. A potvrzuje, že výskyt u žen mladého věku je oproti ostatním věkovým skupinám nejnižší (výskyt pozitivních žen v nejnižší věkové skupině 18-24 let je 1 z 11 těhotných respondentek).

Osobně nemohu zcela souhlasit s postupem gynekologů, kteří nedodržují doporučení a první vyšetření vynechají. Z mého hlediska jde o nemalé potencionální riziko, kterým těhotné ženy vystavují. V případě, že nedojde k odhalení nemoci gestačního diabetu včas, může být ohrožena těhotná žena i její plod.

Zaznamenala jsem také dva gynekology, kteří v naší laboratoři nechávají testovat své pacientky nestandardním způsobem. Dle jejich prosby u žen provádíme pouze dva odběry. Odběr nalačno a odběr po druhé hodině od vypití glukózového roztoku. Tři odběry jsou dle lékařů zbytečně invazivní z hlediska opakovaného vpichu za účelem odběru. Klíčová je pro ně hodnota po dvou hodinách, kdy je podle nich vidět, jak na zátěž metabolismus těhotné ženy reaguje. Ostatní gynekologové dodržují doporučené postupy, kterých se striktně drží i naše laboratoř.

Bylo pro mě překvapující, že některé ženy nejsou ve 100 % případech pozitivního testu oGTT odesílány gynekologem na diabetologii. Někteří lékaři při výsledné hraniční hodnotě vyšetření opakují nebo ženu v průběhu těhotenství sledují pomocí opakovaně prováděného glykemického profilu a kompenzaci udržují úpravou životního stylu, pohybovou aktivitou a dalšími způsoby. Teprve pokud se v průběhu těhotenství stav zhorší, další kompenzaci zajišťuje diabetolog.

6. Diskuse

V rámci stanovených výzkumných otázek jsem se věnovala problematice výskytu pozitivitu oGTT a preanalytických chyb, které ovlivňují vyšetření oGTT u těhotných žen v souvislosti s GDM v řádu tří let.

Těhotenský diabetes není ani v dnešní době téma, které je známo široké veřejnosti. Přitom se jedná o stále aktuální problematiku, jejíž výskyt není malý. V rámci běžné prevence má být každé těhotné ženě provedeno vyšetření, které odhalí, jak její metabolismus v těhotenství dokáže zpracovat přijímanou glukózu potravou. Proto se používá funkční zátěžový diagnostický test oGTT.

Díky informacím, které poskytuje Česká diabetologická společnost, by vyšetření těhotných žen na GDM měla být jednotná. (Friedecký et al., 2020) Můj průzkum však zjistil pravý opak. Lékaři testování nepodrobí každou ženu, či neprovádějí vyšetření oGTT dvakrát za těhotenství. Jako důvod byl uveden zohledněný věk (<25 let), dobrý zdravotní stav, BMI v rámci daných mezí a další. Výskyt GDM v této skupině je minimální v porovnání s ženami, které otěhotní v pozdějším věku, či prodělaly GDM v prvním těhotenství. (Haluzík, 2009). Teorii minimálního výskytu pozitivního oGTT ve skupině 18-24 let jsem potvrdila ve výzkumné otázce č.3. Kdy z 11 respondentek spadajících do této věkové kategorie byla pozitivně hodnocena pouze jedna žena.

Důležitý faktor, který může negativně ovlivnit vyšetření oGTT je preanalytická chybovost. Preanalytické chyby jsou v celém procesu prvními chybami, ke kterým může dojít. Tyto chyby při testování oGTT od roku 2019 do 2021 klesají ze 7,3 % na 5,8 %. Procento preanalytické chybovosti uváděné v odborné literatuře je do 5 %. Z toho dojde k odhalení pouze 32-75 % chyb. (Jabor, 2020) Do chyb zapadá nedostatečné 8. hodinové lačnění před odběrem, dieta, kouření, stres, odběr kapilární krve místo žilní (výsledek se liší o 25 %) (Kopáč, 2004) a mnoho dalších. Můžeme se ptát pouze sami sebe, zdali tyto chyby byly důsledkem úmyslu pacientky, či její neinformovanosti. Žena má vyšetření dopředu naplánované a díky včasnému poskytnutí veškerých informací je předpoklad, že chybovost bude minimální.

Výskyt pozitivních oGTT, které jsem ve své práci hodnotila během tří let, je odlišný. Rok 2021 procentuálním výskytem 15,23 % zaujímá pozici nejnižšího výskytu pozitivních oGTT, což je oproti tvrzení některých lékařů o neustále rostoucím výskytu GDM v rozporu. Rok 2020 má pozitivních oGTT ze tří zkoumaných let nejvyšší - 19,71 %. Rok 2019 zaujímá pozici mezi nimi s pozitivním výskytem 17,52 %. Je nutno brát v potaz, že hodnocený výskyt pozitivního oGTT v řádu let je rozebrán na relativně malém vzorku zkoumané skupiny a z velmi malého geolokačního území. Při porovnání s platným globálním výskytem GDM, které je 14 % (Goldmannová, 2019) jsou všechna získaná procenta naměřená za tři roky v Novém Boru vyšší. Při srovnání roku 2021 (15,23 %) je rozdíl k udávaným 14 % minimální (vzhledem k malé testované skupině). Rok 2019 (17,52 %) je vyšší o 3,5 % a rok 2020 (19,71 %) má naměřený rozdíl markantní.

7. Závěr

K odhalení gestační diabetu dochází ve většině případů testováním oGTT, protože jen nízký počet žen má příznaky onemocnění. Pro kompenzaci onemocnění je včasné odhalení klíčové, může ovlivnit průběh těhotenství, porodu a také poporodní stav ženy. Pokud je kompenzace nedostatečná, dochází ke zvyšování rizika rozvoje DM2T, který se u žen s GDM vyskytuje až v 60 %. Rozvoj nemusí nastat hned po porodu, ale může se objevit v průběhu následujících let.

Léčba GDM je závislá na kvalitní kompenzaci, ta je individuální. Základem léčby je změna životního stylu, žena musí dbát rad diabetologa, změnit životosprávu a mnohdy podstoupit inzulinoterapii. Při dodržení nastavené léčby se pak snižuje riziko rozvoje komplikací u matky i plodu.

Z první výzkumné otázky vyplývá, že procentuální počet pozitivních žen, které podstoupily metodu vyšetření oGTT, je u nás vyšší než globální průměr (14 %). Poslední rok bylo z vyšetřených 361 těhotných pozitivních 55 žen. Tento výskyt je procentuálně vypočítán na 15,23 %, a přitom je to rok s nejnižším výskytem pozitivního oGTT. Rok 2020 má prokázanou pozitivitu o poznání vyšší. V tomto roce bylo testováno 345 žen a pozitivita oGTT byla stanovena u 68 z nich, což je 19,71 %. V roce 2020 a 2021 bylo vyšetřeno obdobné množství žen, ale pozitivita je vyšší u roku 2020. Poslední rok, kterému jsem věnovala pozornost je rok 2019. V tomto roce byl počet vyšetřených žen nejnižší. Testování oGTT proběhlo u 234 těhotných a z toho bylo 41 žen pozitivních. Procentuální zastoupení pozitivních žen v roce 2019 je 17,52 %. Tím se rok 2019 dostává pozitivním výskytem před rok 2020 a procentuálně zastává střed pozitivního výskytu ve vyšetřovaných letech 2019-2021.

Vyšetření oGTT, které těhotná žena v rámci prevence podstupuje, jsou v některých případech zatížena preanalytickou chybou. Druhou výzkumnou otázkou jsem došla k závěru, že preanalytické chyby, které zatěžují vyšetření oGTT, se v naší laboratoři od roku 2019 do 2021 snižovaly ze 7,3 % na 5,8 %. Falešně pozitivní výskyt oGTT tedy od roku 2019 klesá.

Úspěch snížení preanalytických chyb je připisován opakovanému podávání informací u gynekologa a v laboratoři. Pro snížení procenta chybovosti je vytvořeno mnoho informací a doporučení. Nejčastější preanalytické chyby jsou nedodržení lačnění, přísná

bezsacharidová dieta a mnoho dalších. V rámci výzkumu jsem zaznamenala i ženy, které se preanalytických chyb dopouštěly úmyslně. Díky tomu byl průběh vyšetření narušen.

Postupy lékařů i gynekologů nejsou zcela standardizovány a může tak docházet k potencionálním rizikům u těhotných žen či neexaktnímu měření. Proto bych díky zjištěné nekonzistenci v datech doporučovala testování sjednotit díky zjištěné nekonzistenci v datech. Doufám tedy, že testování se v co nejbližší době sjednotí.

V rámci hledaných rizikových faktorů v lokaci Nového Boru a okolí byla do práce zahrnuta 3. výzkumná otázka, která čerpá informace z dotazníku a hledá, které rizikové faktory by mohly být klíčové pro vznik GDM v těhotenství. Nejčastěji viditelný rizikový faktor při pozitivním testování byl vysoký věk ženy. Při rozdělení těhotných žen na tři věkové kategorie je viditelné, že nejstarší skupina žen (31 let a více) má četnost onemocnění gestačním diabetem mellitem nejvyšší. Do této skupiny zapadají i dvě ženy, které měly opakovaně zvýšenou žilní glykémii nalačno $>5,1$ mmol/l a proto nebyly zatíženy. Oproti tomu nejnižší věková skupina (18-24 let) má výskyt nejmenší z celé testované skupiny. Proto bych vysoký věk ženy postavila mezi přední rizika pro propuknutí onemocnění GDM. Četnými riziky, které ženy uvedly jsou absence sportovních aktivit v období těhotenství a přítomnost diabetes mellitus v rodině z matčiny strany. Dále zvýšené cukry a tuky, stres či DM z otcovi strany byly zaznamenány v menším množství. Proto z vyhodnocených grafů lze říct, že rizika – vysoký věk těhotné ženy, nedostatečný pohyb, výskyt DM v rodině, špatná životospráva (příliš sacharidů a tuků), stres či kombinace těchto faktorů mohou vést k rozvinutí onemocnění GDM.

Ze zodpovězených výzkumných otázek mohu vycházet pro budoucí hlubší analýzu, které bych se do budoucna ráda sama věnovala nebo poskytla informace někomu, kdo se touto problematikou těhotných žen bude zabývat.

Vlastním vědeckým přínosem své práce hodnotím lokální sběr dat v oblasti Nového Boru a okolí. Dále obsáhle vytvořený přehled onemocnění gestačního diabetu mellitu pro zdravotní laboranty, kterým nejsou informace týkající se rizik tolik poskytovány. Každý zdravotní laborant ví, že těhotné ženě, která má glykémii nalačno $\geq 5,1$ mmol/l nesmí podat glukózový roztok. Ovšem málo který laborant ví, z jakého důvodu a jaká rizika by pro matku i plod nastala.

Posledním přínosem své práce hodnotím porovnání rizikových faktorů v korelaci s GDM u testované skupiny těhotných žen.

8. Seznam použitých zdrojů

1. BĚLOBRÁDKOVÁ, J., 2016. *Pregestační diabetes mellitus a gravidita*. Vnitř Lek, 62, (11, Suppl 4). 26-29 s. ISSN: 0042-773X.
2. FRIED, M., a SVAČINA Š., 2018. *Moderní trendy v léčbě obezity a diabetu*. Mlečice: Axonite CZ, Asclepius (Axonite CZ). 50-51, 65-66 s. ISBN: 978-80-88046-15-8.
3. FRIEDECKÝ, B., et al., 2020. *Diabetes mellitus – laboratorní diagnostika a sledování stavu pacientů. Doporučení – Česká společnost klinické biochemie*, [online]. 2-5, 11 s. [cit. 2022-04-11]. Dostupné z: https://www.cskb.cz/wp-content/uploads/2020/11/DM_doporučení-revize-2020.pdf
4. GOLDMANNOVÁ, D., 2019. *Gestační diabetes mellitus – patofyziologie, možnosti prevence a léčba*. [online]. INTERNÍ MEDICÍNA PRO PRAXI. [cit. 2022-04-23]. 276-279 s. ISSN: 1803-5256. Dostupné z: <https://www.internimediceina.cz/pdfs/int/2019/05/04.pdf>
5. HALUZÍK, M., 2009. *Praktická léčba diabetu*. Praha: Mladá fronta. 18, 188-192, 194-196, 361 s. ISBN: 978-80-204-2071-8.
6. HALUZÍK, M., SVAČINA Š., 2010. *Inkretinová léčba diabetu*. Praha: Mladá fronta, Aeskulap. 9-11 s. ISBN 978-80-204-2247-7.
7. CHAPEL, H., et al., 2018. *Základy klinické imunologie*: 6. vydání. Praha: Stanislav Juhaňák – Triton. 279 s. ISBN 978-80-7553-396-8.
8. JABOR, A., et al., 2020. *Principy interpretace laboratorních testů (2., přepracované a doplněné vydání)*. Grada Publishing: 32 s. ISBN 978-80-271-1272-2.
9. JULIA, M., et al., 1. července 2020. *Strict Preanalytical Oral Glucose Tolerance Test Blood Sample Handling Is Essential for Diagnosing Gestational Diabetes Mellitus*. [online]. Diabetes Care; 43 (7): 1438–1441 p. [cit. 2022-04-11]. ISSN 0149-5992. Dostupné z: <https://doi.org/10.2337/dc20-0304>
10. KAREN, I., & Svačina, Š., 2021. *Diabetes mellitus a komorbidita: doporučený diagnostický a terapeutický postup pro všeobecné praktické lékaře (Druhé, aktualizované vydání)*. Centrum doporučených postupů pro praktické lékaře, Společnost všeobecného lékařství: 13 s. ISBN: 978-80-88280-26-2.
11. KOPÁČ, J., 2004. *Lékařská laboratorní diagnostika*, Turnov: Lékařská laboratoř. 214-219 s.

12. KREJČÍ, H., 2016. *Gestační diabetes mellitus*. Vnitř Lek, 62, 52-61 s. ISSN: 0042-773X.
13. KREJČÍ, H., et al., 2018. *Gestační diabetes mellitus*. [online]. (Vol. 2018). 400-401 s. [cit. 2022-04-11]. ISSN: 1805-4455. Dostupné z: <https://www.lubusky.com/clanky/119.pdf>
14. KREJSEK, J., et al., 2016. *Imunologie člověka*. Hradec Králové: Garamondu. 320-321 s. ISBN 978-80-86472-74-4.
15. LEBL, J., et al., 2018. *Abeceda diabetu*. 5. rozšířené a přepracované vydání. Praha: Maxdorf. 26-27 s. ISBN: 978-80-7345-582-8.
16. MATOUŠ, B., 2010. *Základy lékařské chemie a biochemie*. Praha: Galén, 110-111, 116 s. ISBN: 978-80-7262-702-8.
17. NIAMH, D., et al., 2/2016. *Impact of Implementing Preanalytical Laboratory Standards on the Diagnosis of Gestational Diabetes Mellitus: A Prospective Observational Study*, klinická chemie, [online]. svazek 62, číslo 2, 11, 387-391 s. [cit. 2022-04-11]. ISSN: 0009-9147. Dostupné z: <https://doi.org/10.1373/clinchem.2015.247478>
18. ODEHNAL, M. et al., 22/2016. *Neonatologické listy*. ČESKÁ NEONATOLOGICKÁ SPOLEČNOST NEMOCNICE NA BULOVCE. 16-24 s. ISSN: 1211-1600.
19. OLŠOVSKÝ, J., c2018. *Diabetes mellitus 2. typu: průvodce ošetřujícího lékaře*. 2. aktualizované a doplněné vydání. Farmakoterapie pro praxi. Praha: Maxdorf. 13, 19 s. ISBN 978-80-7345-558-3.
20. PERUŠIČOVÁ, J., 2008. *Diabetes mellitus 1. typu*. Vyd. 2. Semily: Geum, Monografie (Geum). 85, 102-103 s. ISBN: 978-80-86256-62-7.
21. PERUŠIČOVÁ, J., 2011. *Diabetes mellitus 2. typu: léčba perorálními antidiabetiky, inkretiny, inzulíny, hypolipidemiky a antihypertenzivy*. Semily: Geum. 19-20, 26, 63-68 s. ISBN: 978-80-86256-78-8.
22. PERUŠIČOVÁ, J., 2016. *Diabetes mellitus v kostce*. 2. aktualizované vydání. Praha: Maxdorf. Současná diabetologie. 57-58, 66, 101 s. ISBN 978-80-7345-478-4.
23. PLOIER, R., et al., 2015. *Diferenciální diagnóza v pediatrii*. Praha: Grada Publishing. 172 s. ISBN: 978-80-247-5007-1.
24. RACEK, J., 1999., *Klinická biochemie*. Praha: Karolinum. 153-160, 266 s. ISBN 80-7184-971-5.

25. RATCLIFFE, D. K., BAXLEY, S. D., E. G, 2003. *Management of gestational diabetes mellitus*. [online]. American Family Physician. [cit. 2022-04-20]. Vol. 68, No. 9, 1767-1771 p. ISSN: 1767-1773. Dostupné z: file:///C:/Users/nikol/Downloads/ManagementofGestationalDiabetes.pdf
26. ROZTOČIL, A., & Bartoš, P., 2011. *Moderní gynekologie*. Grada. 1092-1095 s. ISBN: 978-80-247-2832-2.
27. ROZTOČIL, A., 2017. *Moderní porodnictví. 2.*, přepracované a doplněné vydání. Praha: Grada Publishing. 307-308 s. ISBN: 978-80-247-5753-7.
28. RYBKA, J., 2007. *Diabetes mellitus – komplikace a přidružená onemocnění: diagnostické a léčebné postupy*. Praha: Grada Publishing. 261-265 s. ISBN 978-80-247-1671-8.
29. THEODORAKI, A., BALDEWEG, S. E., 2008. *Gestational diabetes mellitus*. *British Journal of Hospital Medicine*. [online]. (Vol. 69). [cit. 2022-04-10] Dostupné z: <https://doi.org/10.12968/hmed.2008.69.10.31315> ISSN: 1759-7390.
30. TUROK, D., et al., 2003. *Management of Gestational Diabetes Mellitus*. [online]. American family physician. [cit. 2022-04-22]. 68. ISSN: 0002-838X. Dostupné z: <https://www.aafp.org/afp/2003/1101/afp20031101p1767.pdf>
31. WACKERNAGEL, & GUSTAFSSON., 2019. *Swedish national guideline for prevention and treatment of neonatal hypoglycaemia in newborn infants with gestational age ≥ 35 weeks*. [online]. *Acta Paediatrica*, [cit. 2022-04-11]. (109), 31-44 p. Dostupné z: <https://doi.org/10.1111/apa.14955>
32. ZIMA, T., c2007. *Laboratorní diagnostika. 2.*, dopl. a přeprac. vyd. Praha: Galén. 504-510 s. ISBN 978-80-7262-372-3.

9. Seznam obrázků

Graf 1: Četnost pozitivních oGTT za kalendářní rok 2019	str. 36
Graf 2: Četnost pozitivních oGTT za kalendářní rok 2020	str. 38
Graf 3: Četnost výskytu pozitivních oGTT za kalendářní rok 2021	str. 39
Graf 4: Přehled preanalytických chyb v letech 2019, 2020 a 2021	str. 41
Graf 5: Četnost pozitivních oGTT u respondentů	str. 44
Graf 6: Počet respondentů dle věkové skupiny	str. 45
Graf 7: Počet výsledků oGTT k věku respondentek	str. 46
Graf 8: Četnost výskytu rizikových faktorů pro rozvinutí GDM	str. 47
Graf 9: Počet pozitivních oGTT v souvislosti s rizikovými faktory	str. 48

10. Seznam tabulek

Tabulka 1: Četnost pozitivních oGTT za kalendářní rok 2019	str. 36
Tabulka 2: Četnost pozitivních oGTT za kalendářní rok 2020	str. 37
Tabulka 3: Četnost pozitivních oGTT za kalendářní rok 2021	str. 39
Tabulka 4: Počet výsledků oGTT k věku respondentek	str. 45

11. Seznam příloh

Příloha 1: Dotazník

str. 61

Příloha 1: Dotazník

Informace o jméně i výsledcích budou naprosto anonymní pod numerickým označením 1-15 v bakalářské práci. Cílem této práce je vylepšit informovanost zdravotních laborantů a žen o gestačním diabetu mellitu a snížit tak možná rizika pro matku i plod.

Hodící se prosím označte zakroužkováním.

Jméno

Datum odběru

Vyskytuje se ve vaší rodinné historii člen trpící onemocněním diabetes mellitus?

ANO NE

Pokud ANO – ze strany **otce** x ze strany **matky**

Jste v průběhu těhotenství sportovně aktivní? ANO NE

Obsahuje váš jídelníček příliš mnoho cukrů, nebo tuků? ANO NE

Jste v těhotenství vystavena stresové zátěži? ANO NE

Jste žena vyššího věku, než 30 let? ANO NE

Mnohokrát děkuji za vyplnění krátkého dotazníčku, který pomůže k výzkumu týkajícího se bakalářské práce.

Přeji pěkný den.

12. Seznam zkratek

DM diabetes mellitus
DM1T diabetes mellitus 1.typu
DM2T diabetes mellitus 2.typu
GDM gestační diabetes mellitus
oGTT orální glukózo toleranční test
IFG zvýšená glykémie nalačno (Impaired Fasting Glucose)
hCG human chorionic gonadotropin
HbA_{1c} glykovaný hemoglobin
ATP adenosintrifosfát
ADP adenosindifosfát
FPG plazmatická koncentrace glukózy v žilní krvi nalačno
NAD, NADH nikotinamidadeninukleotid (oxidovaná a redukována forma)
G-6-P glukóza-6-fosfát
G-6-PDH glukóza-6-fosfátdehydrogenáza
HLA hlavní histokompatibilní komplex
DAMPs Damage-associated molecular patterns
ČR Česká republika
WHO World Health Organization
NK buňky – natural killer cells
CD 8+ cytotoxický T-lymfocyt
NIDDM non-inzulin-dependenční diabetes mellitus
HDL High density lipoproteins
LDL low density lipoprotein
pH potential of hydrogen
PAPP-P pregnancy associated plasma protein-A
BMI Body mass index