



**UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE**  
**3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA**

---

---



Ústav pro péči o matku a dítě v Praze Podolí

**Martin Král**

**Inzulinová rezistence a gravidita**  
*Insulin resistance and pregnancy*

*Diplomová práce*

Praha, říjen 2007

Autor práce: Martin Král  
Studijní program: Všeobecné lékařství  
Magisterský studijní obor: Lékařství  
Vedoucí práce: **MUDr. Kateřina Andělová**  
Pracoviště vedoucího práce: **Ústav pro péči o matku a dítě v Praze  
Podolí**  
Datum a rok obhajoby: 14. 11. 2007

## **Prohlášení**

Prohlašuji, že jsem předkládanou práci zpracoval samostatně a použil jen uvedené prameny a literaturu. Současně dávám svolení k tomu, aby tato diplomová práce byla používána ke studijním účelům.

V Praze dne 1. listopadu 2007

Martin Král

Na tomto místě bych rád poděkoval své školitelce MUDr. Kateřině Andělové za cenné rady a odbornou pomoc. Neméně si vážím materiální i psychické podpory a citlivého přístupu ze strany své rodiny a nejbližšího okolí po celou dobu studia.

# Obsah

<b>OBSAH</b> .....	<b>5</b>
<b>ÚVOD</b> .....	<b>6</b>
<b>1. CÍL PRÁCE</b> .....	<b>7</b>
<b>2. FYZIOLOGICKÁ SEKRECE INZULINU</b> .....	<b>8</b>
2.1 INZULIN.....	8
2.2 SYNTÉZA A SEKRECE.....	8
2.3 REGULACE SEKRECE.....	9
2.4 ÚČINKY INZULINU.....	10
<b>3. PRINCIP INZULINOVÉ REZISTENCE</b> .....	<b>12</b>
3.1 TESTOVÁNÍ INZULINOVÉ REZISTENCE.....	12
3.2 GLYKOREGULACE.....	12
3.3 MECHANISMY REZISTENCE.....	13
3.4 TUKOVÁ TKÁŇ A INZULINOVÁ REZISTENCE.....	15
<b>4. HORMONY V GRAVIDITĚ</b> .....	<b>17</b>
4.1 PLACENTÁRNÍ HORMONY.....	17
4.1.1 <i>Humánní placentární laktogen</i> .....	17
4.1.2 <i>Placentární růstový hormon a choriový gonadotropin</i> .....	18
4.1.3 <i>Kortizol</i> .....	18
4.1.4 <i>Pohlavní hormony</i> .....	18
4.1.5 <i>Leptin a tumor necrosis factor alfa</i> .....	19
4.2 METABOLICKÉ ZMĚNY – INZULINOVÉ PŮSOBNÍ.....	20
<b>5. INZULINOVÁ REZISTENCE V TĚHOTENSTVÍ</b> .....	<b>22</b>
5.1 RIZIKOVÉ FAKTORY.....	23
<b>6. KLINICKÉ DŮSLEDKY</b> .....	<b>24</b>
6.1 EPIDEMIOLOGIE.....	25
6.2 GESTAČNÍ DIABETES MELLITUS.....	26
6.3 DIABETES MELLITUS II. TYPU.....	27
<b>7. PREVENCE</b> .....	<b>28</b>
7.1 MOŽNOST OVLIVNĚNÍ A TERAPIE.....	29
7.1.1 <i>Regulace stravy</i> .....	30
7.1.2 <i>Pohybová aktivita</i> .....	31
7.1.3 <i>Inzulin</i> .....	31
7.1.4 <i>Těhotenské sledování</i> .....	32
7.1.5 <i>Nové perspektivy</i> .....	32
<b>8. KASUISTIKA</b> .....	<b>33</b>
8.1 PRVNÍ GRAVIDITA.....	33
8.2 DRUHÁ GRAVIDITA.....	34
8.3 VÝSLEDEK.....	36
<b>ZÁVĚR</b> .....	<b>37</b>
<b>SOUHRN</b> .....	<b>38</b>
<b>SUMMARY</b> .....	<b>39</b>
<b>SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY</b> .....	<b>40</b>
<b>SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK A SYMBOLŮ</b> .....	<b>45</b>

## Úvod

Téma své diplomové práce – Inzulínová rezistence v graviditě - jsem si vybral na základě svého dlouhodobého zájmu o problematiku diabetologie i porodnictví. Inspiroval mě také příklad z osobního života.

Jedná se o téma dosti široké z hlediska nashromážděných medicínských poznatků. A také velmi významné ve svých celospolečenských a socioekonomických důsledcích, jak je popsáno dále.

Téma je značně multidisciplinární a zasahuje do oboru diabetologie, gynekologie a porodnictví, neonatologie aj. Ve svých klinických důsledcích a léčebně – preventivní péči vyžaduje tento kombinovaný přístup a účast a spolupráci celého zdravotnického týmu se specializovanými teoretickými znalostmi i praktickými zkušenostmi. Existuje zde velký prostor pro preventivní opatření.

Epidemiologie klinických důsledků inzulínové rezistence v graviditě je rozvinuta v Kap. 6 (Klinické důsledky). Výskyt, incidence i prevalence chorob spojených s inzulínovou rezistencí je (v naší republice i celém Euro-Americkém světě) stále na vzestupu.

Tato diplomová práce (jak je popsáno v následující kapitole) se zabývá zmapováním problematiky, klinickými důsledky a možnostmi prevence.

# 1. Cíl práce

Tato diplomová práce se věnuje otázce inzulinové rezistence v těhotenství.

Jde o práci rešeršního typu se záměrem shromáždění informací a zhodnocení stavu problematiky.

Práce má za cíl popsat zejména fyziologii a patofyziologii metabolických změn v těhotenství. Popisuje interní stav těhotné a situaci v těhotenství, jež má významné diabetogenní působení. Inzulinová rezistence jako komplikace těhotenství může dobře ukazovat na nebezpečí v dlouhodobých konsekvencích - budoucích chronických onemocnění v pozdějším životě matky i jejího dítěte. Může být první varovnou známkou ukazující na skupinu pacientů ohrožených rozvojem diabetu a kardiovaskulárních chorob. Demaskuje ohrožené s tímto potenciálem. Z těchto předpokladů vychází důležitost a návaznost primární prevence.

Dále je cílem práce vyvození preventivních závěrů na základě studia dostupné odborné literatury.

Podklady jsem vyhledával pomocí databáze Medline, PubMed a v odborných knihovnách.

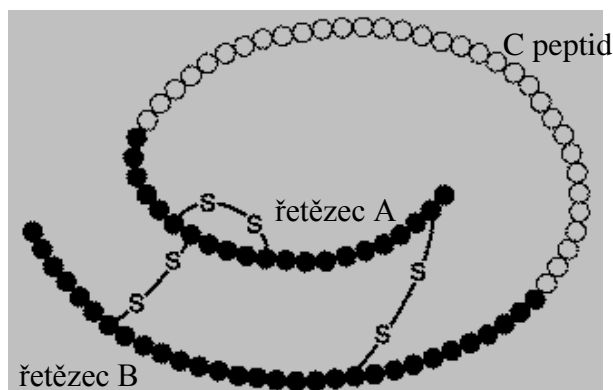
V závěru práce je uvedena kasuistika pacientky s manifestní inzulinovou rezistencí zachycenou v graviditě pro dokreslení problému a náhled na klinickou praxi.

## 2. Fyziologická sekrece inzulínu

### 2.1 Inzulín

Hormon inzulín (dále i.) má, vedle nervových (vegetativních) a autoregulačních (substrátových) faktorů, ústřední roli v řízení glykémie. Jde o glykoprotein složený ze dvou podjednotek (řetězců). Řetězec A se skládá z 21 aminokyselin, řetězec B obsahuje 30 AK, oba jsou spojeny disulfidickými můstky (Obr. 1)

Lokalizace genu pro inzulín je na 11. chromosomu (krátké raménko).



Obr. 1: Struktura molekuly proinzulinu

### 2.2 Syntéza a sekrece

Biosyntéza probíhá v několika stupních. Nejdříve vzniká pre-proinzulin, ten je dále proteázami endoplazmatického retikula štěpen na proinzulin obsahující vedle řetězců A a B také spojovací C (connecting) peptid. V dalším stupni je v Golgiho aparátu C peptid odštěpen a vzniká v ekvimolárním poměru biologicky aktivní inzulín a vedlejší C peptid (neznámého biologického významu, ale využitelný pro diagnostiku funkce beta buněk). Dále inzulín precipituje s ionty Zn a je skladován v sekrečních granulích. Děje se tak v B (beta) buňkách Langerhansových (L.) ostrůvků pankreatu lokalizovaných především na přechodu hlavy a těla. A buňky L. ostrůvků produkují kontraregulační glukagon.



Vlastní rychlá fáze uvolňování inzulínu do cirkulace pomocí exocytosy ze sekrečních granul je spuštěna přes glukokinázu zvýšením intracelulární koncentrace  $\text{Ca}^{2+}$  a aktivací mikrotubulů a mikrofilament na základě vstupu glukózy do beta buňky.

Jiné faktory, než je glukóza a pozdější fáze sekrece, probíhá přes fosfolipasu a protein-kinázy.

Celková denní produkce inzulínu u zdravého jedince je asi 20 – 40 jednotek (j.). Z poloviny se podílí bazální sekrece, z poloviny stimulovaná (postprandiální).

Bazální sekrece probíhá pulsativně, bez závislosti na příjmu potravy, trvale v rozmezí 0,25 – 1,5 j./hod. (1).

Stimulovaná sekrece se objevuje asi za 30 min. po jídle, kdy stoupá hladina glukózy a sekrece trvá 2-3 hod. Je bifázická. Začíná prudkým vzestupem v trvání asi 10 min. (první fáze) následovaná pozvolnějším a delším vzestupem koncentrace (druhá fáze). Tato druhá fáze je kombinací uvolnění zásob inzulínu ze sekrečních granul a uvolnění nově syntetizovaného hormonu. Maximální sekrece je dosaženo při aplikaci 20 g glukózy i. v. po dobu 3 min. (1). Přetrvává-li přísun glukózy a hyperglykémie déle než několik hodin, dojde i u zdravého jedince k pozvolnému snížení sekrece (toxický efekt glukózy na beta buňky).

### **2.3 Regulace sekrece**

Regulace syntézy a sekrece se děje ovlivněním transkripce a translace včetně posttranslačních modifikací i ovlivněním uvolňování. V dlouhodobějším měřítku jsou možné změny v množství a diferenciaci beta buněk. Tímto mechanismem působí prolactin, lidský placentární laktogen a růstový hormon (1). Sekreci inzulínu ovlivňuje řada faktorů hormonálních, metabolických i nervových.

Základní stimul pro sekreci inzulínu je glukóza. Vstupuje do beta buněk nezávisle na inzulínu přes glukózový transportní protein (GLUT přenašeč 1, 2 a 3) (1, 2). Další metabolity jako ketolátky, mastné kyseliny a aminokyseliny (leucin, arginin), působí stimulačně a modifikují odpověď na glukózu. Úloha neesterifikovaných mastných kyselin je o něco složitější a popsána v dalších kapitolách. Jejich chronicky zvýšené plazmatické hladiny působí naopak pokles

v sekreci. Požití lipidů modifikuje odpověď na glukózu také pomocí ovlivnění gastrointestinálních hormonů a vyprazdňování žaludku.

Z hormonálních vlivů působí stimulačně glukagon, růstový hormon, placentární hormony. Větší odpověď v sekreci inzulínu po perorálním příjmu nutrientů nežli po i. v. podání se vysvětluje uvolněním gastrointestinálních hormonů - vasoaktivního intersticiálního peptidu (VIP), sekretinu, cholecystokininu, gastric inhibitory polypeptidu, gastrinu aj.

Stimulaci sekrece působí také acetylcholin jako parasympatický nervový stimulus.

Inhibičně působí adrenokortikoidy - kortizol. Sekreci inhibují také katecholaminy –  $\alpha$  2 agonisté při stresu a fyzické aktivitě se svými klinickými důsledky. Podobně somatostatin a leptin.

Fyziologická stálá glykémie v referenčních mezích je zajišťována mechanismem zpětné vazby. Důležitá je hormonální souhra inzulínu a ostatních hormonů s vlivem na metabolismus. Při lačnění působí udržení glykémie klasické kontraregulační hormony – glukagon, glukokortikoidy a katecholaminy. Za stavu sytosti je produkován vedle inzulínu také insulin-like growth factor 1 (dále IGF 1) a růstový hormon, aby nedošlo zvýšenou inzulíními k navození hypoglykémie.

## **2.4 Účinky inzulínu**

Inzulín působí anabolicky na metabolismus sacharidů, lipidů i bílkovin. Katabolické děje blokuje. Působí mitogenně a také ovlivňuje transport iontů. Udržuje normální plazmatickou hladinu glukózy. Postprandiálně působí inzulín odsun glukózy z cirkulace do tkání, stimuluje glykolýzu. Nlačno tlumí nadměrnou glukoneogenezi a ketogenezi v játrech. Podporuje syntézu glykogenu, zásobních lipidů a proteosyntézu, inhibuje lipolýzu. Proteosyntetické působení se projevuje v syntéze glukokinázy, albuminu, kaseinu, amylasy aj. Míra citlivosti k inzulínu pro jednotlivé metabolické dráhy klesá v tomto pořadí: blokáda lipolýzy, blokáda glukoneogeneze, odsun glukózy do svalů (1).

Základní podmínkou mnohostranného účinek inzulínu je přítomností receptoru na membráně buňky. Specifický inzulínový receptor je tetramerní glykoprotein

obsahující dvě alfa a dvě beta podjednotky. Extracelulárně uložená alfa podjednotka slouží jako vazebné místo. Beta podjednotka prostupuje buněčnou membránou a je spojena s tyrozinkinázou. Zastoupení receptorů se liší v jednotlivých tkáních i v rámci konkrétní struktury je nekonstantní. Závisí na syntéze (molekula inzulínu je kódována na 19. chromosomu), recyklaci (tzn. přesunech z nitra buňky na povrch a naopak) a degradaci (vlivem hyperinzulinismu může nastat down-regulace - tj. snížení počtu receptorů). Za normálních okolností existuje velká funkční rezerva. K dosažení maximálního účinku dostačuje asi jedna desetina syntetizovaných (3).

Vazbou inzulínu na receptor dochází k přenesení informace intracelulárně, aktivuje se tyrozinkináza, která spouští kaskádu fosforylačně – defosforylačních reakcí a vytváří signál. Tento signál aktivuje glukózové přenašeče a intracelulární enzymové systémy.

Fosforylace zahrnuje autofosforylaci tyrozinu a fosforylaci signálních proteinů IRS 1-4 (insulin receptor substance nebo insulin responsive substrates). Jednotlivé typy se liší svou tkáňovou lokalizací. Dále pokračuje fosforylačně – defosforylační řetězec reakcí k PI 3 kináze (fosfatidylinositol 3-kináza) anebo k Ras komplexu (rat sarcoma protein) s odlišnými konečnými účinky (jak je popsáno níže). Signální mechanismus není ještě do detailů znám.

Efekt na metabolismus glukózy probíhá přes PI 3 kinázu. Stejně jako proteosyntéza. Aktivací PI 3 kinázy dochází k translokaci GLUT přenašeče na povrch buňky. Z glukózových transportérů je inzulín dependentní pouze GLUT 4, umožňuje facilitovanou difuzi glukózy do hlavních cílových tkání (myocytu a adipocytu). Přes Ras komplex dochází k mitogenním účinkům na buňku a ke stimulaci geneze glykogenu, a stimulaci lipogeneze.

Mitogenní účinky má také IGF 1. Strukturálně je podobný proinsulinu. Vyskytuje se ve dvou typech a má částečnou afinitu k i. receptoru a plnou afinitu k receptoru vlastnímu, opačně inzulín.

### **3. Princip inzulinové rezistence**

Inzulinová rezistence (dále IR) je chápána jako nedostatečný účinek inzulínu při jeho normálních nebo zvýšených plazmatických hodnotách (funkční, relativní vyšší potřeba a rezultující nedostatek). Manifestuje se na mnoha místech. Klinický význam má snížená odpověď v metabolismu glukózy. Defektní je signalizace na úrovni PI 3-kinázy. To znamená, že jiné účinky probíhající přes jiné signální dráhy nemusí být zasaženy. Pro inzulinovou rezistenci svědčí nález zvýšené plazmatické hladiny inzulínu, která vzniká kompenzační snahou organismu (kompenzatorní hyperinzulinemie). Fyziologická norma pro hladinu inzulínu nalačno je 5-15 mU/l, pro C peptid 0,2-0,6 pmol/l (1, 4). Po zátěži 75 g glukózy se obě hodnoty zvyšují na trojnásobek a hodnoty imunoreaktivního inzulínu nemají překročit 60 mU/l (5).

#### **3.1 Testování inzulinové rezistence**

Existuje více vyšetření. V klinické praxi se uplatňuje OGTT (orální glukózový toleranční test) a O'Sullivanův test. Metodika HOMA je výpočet IR z hodnoty lačné glykémie a lačné inzulinémie ( glykémie x inzulinemie / konstanta 22,5). Za normální výsledek se považuje 1,0. Na experimentální úrovni se nejčastěji používá náročnější metoda – euglykemicko-hyperinzulinemický clamp. Provádí se infuzním podáváním inzulínu o konstantní rychlosti a množství a sleduje se množství dodávané g. nutné k zachování euglykémie.

#### **3.2 Glykoregulace**

Na normální toleranci glukózy se podílejí tři hlavní faktory: První podmínkou je normální i. sekrece s eufunkcí beta buněk Langerhansových ostrůvků. Za druhé zachovalý účinek inzulínu v cílových tkáních (tzn. inhibice glukoneogenezy játrech a ledvinách a také normální účinek ve svalech a tukové tkáni, kde potencuje vstup do myocytu resp. adipocytu). Konečně – za třetí- normální inzulin nondependentní transport / odsun glukózy do mozku, erytrocytu, dřeně ledvin a varlat. Homeostáza glykémie je tedy udržována rovnováhou mezi přísunem a odsunem glukózy ve vztahu

k plazmě (potrava a produkce játry vs. inzulin – dependentní i non-dependentní odsun).

### **3.3 Mechanismy rezistence**

Příčiny inzulinové rezistence mohou být velmi různorodé a užívá se dělení dle různých hledisek. Porucha účinků inzulinu může nastat na všech úrovních kaskády dějů vedoucích k normální funkci a účinku inzulinu. Schématicky tyto stavy zobrazuje Tab. 1 v závěru kapitoly.

Základní rozdělení podle lokalizace na úrovni organismu je na:

- A) poruchy vzniklé porušeným produktem beta buněk
- B) poruchy v cílové tkáni

Abnormální sekretorický produkt beta buněk zahrnuje produkci abnormální molekuly i. a neúplnou přeměnu proinzulinu. Rezistence zde mizí po podání exogenního hormonu. U poruch na úrovni cílové tkáně porucha přetrvává i po podání exogenního inzulinu.

Možné je také rozdělení dle patofyziologického mechanismu na poruchu:

- A) primární (genová mutace)
- B) sekundární (z ostatních příčin)

Primární porucha zahrnuje za první mutaci strukturálního genu pro inzulinový receptor. Za druhé mutaci genů zodpovědných za postreceptorovou realizaci účinků inzulinu.

Mnohem častější - sekundární poruchy - se normalizují po odstranění základní příčiny. Jsou to hormonální příčiny (zvýšená hladina kontraregulačních hormonů nebo chronický hyperinzulinismus), dále metabolické příčiny (acidóza, hyperglykémie nebo zvýšená hladina volných mastných kyselin). Mezi sekundární příčiny se řadí také přítomnost cirkulujících protilátek proti inzulinu a jeho receptoru nebo též aktivace sympatického nervového systému.

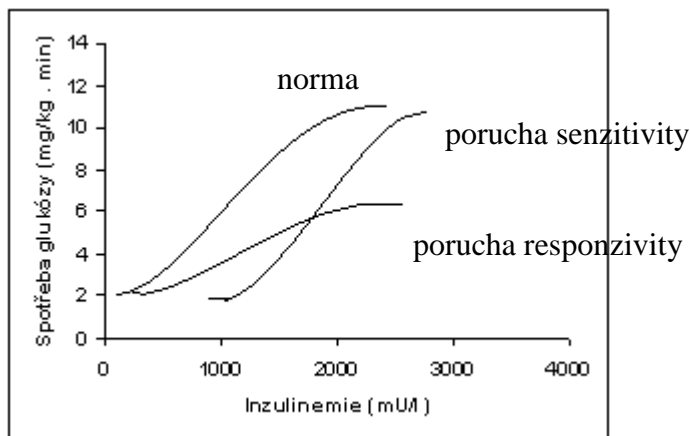
Z klinického pohledu se uplatňuje při vzniku inzulínové rezistence sekundárního typu zvýšený příjem energie, nevhodné složení stravy a obezita. Dále malá fyzická aktivita, kouření, stres, užívání některých farmak (beta-blokátory, thiazidy, orální kontraceptiva, antipsychotika aj.) a také anamnéza nízké porodní váhy a rodinná anamnéza DM.

Lokalizace na úrovni celulární rozděluje poruchy na:

- A) receptorové
- B) postreceptorové

Při receptorové poruše je možné dosáhnout maximálního účinku inzulínu zvýšením jeho koncentrace (porucha senzitivity).

Opačně je tomu u poruchy postreceptorové, jak ukazuje Graf č. 1. Zde nelze dosáhnout maximálního účinku ani při zvýšené koncentraci. Postreceptorová porucha (porucha responzivity) zahrnuje defekt tyrozin kinázy, poruchu signálních mechanismů, transportéru glukózy, defekt buněčných enzymů.



Graf 1: Schéma měření glykemické odpovědi dle citlivosti k inzulínu (clamp) podle Bartoše (8).

I) Defektní produkt $\beta$ buněk
II) Porucha v cílové tkáni
a) primární genová mutace
1) receptorová
2) postreceptorová
b) sekundární porucha
1) z hormonálních příčin
2) z metabolických příčin
3) vegetativní nerovnováha
4) protilátky proti i. receptoru protilátky proti inzulinu

Tab. 1: Příčiny inzulinové rezistence

Není smyslem ani možností této práce všechny patologické stavy vedoucí k inzulinové rezistenci podrobně rozebírat. Zaměřil jsem se dále na inzulinovou rezistenci v souvislosti s graviditou.

### 3.4 **Tuková tkáň a inzulinová rezistence**

Obezita androidního typu a inzulinová rezistence, respektive zhoršená glukózová tolerance, jsou v úzkém vztahu. Obezita je známým rizikovým faktorem, který se uplatňuje při vzniku IR sekundárního typu. Zvýšené riziko metabolických komplikací je spojeno se zvýšeným množstvím viscerálního tuku (dle WHO u žen obvod pasu > 88 cm).

Jak bylo zjištěno, obézní těhotné mají větší posun v glukózové toleranci v pozdním těhotenství vzhledem k předtěhotenským hodnotám oproti těhotným v mezích normy BMI.

Tuková tkáň je zdrojem endokrinně aktivních adipokinů a také volných mastných kyselin zúčastněných na etiopatogenezi IR.

Uvolňované adipokiny mají mj. významný vliv na senzitivitu k inzulinu v inzulin-dependentních tkáních. Dnes jsou známy adiponectin, leptin, rezistin, visfatin a prozánětlivé cytokiny IL (interleukin) 6, IL-1, tumor necrosis factor alfa (dále TNF

$\alpha$ ). Výzkum v této oblasti musí ještě pokračovat pro slibné klinické a terapeutické důsledky.

Interleukin 6 i TNF alfa navozují IR, adiponectin naopak. Hladina adiponectinu v plazmě negativně koreluje s BMI (4, 6). Mechanismus působení IL 6 je takový, že spouští přes svůj specifický buněčný receptor kaskádu dějů vyústujících v inhibici i. receptorového komplexu a má také lipolytický efekt.

TNF alfa interaguje přímo s i. receptorem a vedle toho inhibuje lipoproteinovou lipázu a aktivuje lipolýzu, podílí se tak na neblahém zvýšení koncentrace volných mastných kyselin (dále FFA). Podporuje serinovou fosforylaci IRS 1 a porušuje autofosforylaci i. receptoru. Zdá se však, že TNF alfa z tukové tkáně má pouze parakrinní účinky (6). Ne tak placentární TNF alfa.

Pozitivně s množstvím tukové tkáně nebo stupněm obezity koreluje hladina leptinu. Zdrojem je také placenta. Podrobněji se jeho roli na vzniku IR věnuje Kap. 4.1.5.

U obézních je pokleslá exprese transkripčního faktor PPAR  $\gamma$  (peroxisome proliferator-activated receptor) ovlivňující několik genů zapojených do lipidového metabolismu jako je gen pro adiponectin a lipoproteinovou lipasu. Byl zjištěn pokles PPAR  $\gamma$  mRNA a faktoru samotného v tukové tkáni těchto pacientek (4). To vede ke zvýšené lipolýze, inzulínové rezistenci, zvýšené hladině FFA a zvýšené jaterní produkci glukózy.

Dle zjištění Britského biochemika Randleho (7) je zvýšená nabídka FFA zodpovědná za přednostní utilizaci tohoto substrátu a inhibuje oxidaci glukózy v kosterním svalu, podporuje stádnání glykogenu. To potvrzují také další studie (8, 23). Dlouhodobá expozice beta buněk volným mastným kyselinám neznámým způsobem porušuje jejich sekreční odpověď na glukózu (6, 7).



## 4. Hormony v graviditě

Fyziologické těhotenství je typické vznikem řady metabolických změn, které se dotýkají sacharidů, lipidů, aminokyselin i minerálů a vody. Dochází ke změnám hormonálních hladin u běžných endokrinních působků (kortikoidy), změnám v hormonech pohlavních (progesteron a estrogeny) a navíc přistupuje přítomnost hormonů specifických pro těhotenství (humánní placentární laktogen, choriový gonadotropin). Tyto hormony mají známý antiinzulinový vliv, který je u jednotlivých hormonů různě silně vyjádřen.

V těhotenství stoupá také plazmatická koncentrace adrenokortikotropního hormonu (ACTH), růstového hormonu (STH), tyreotropinu (TSH), u všech s diabetogenním vlivem.

Přehledně zobrazuje výčet hormonů a jejich účinky Tab. 2 v závěru Kap. 4.1.

### 4.1 Placentární hormony

Placenta produkuje několik hormonů s vlivem na metabolismus glukózy. Tyto hormony navozují metabolické změny pro potřeby výživy plodu. Zdá se, že jsou hlavním faktorem působícím na vznik IR v těhotenství.

Na buněčné úrovni zůstává mechanismus neznámý (4). Mají pravděpodobný lipolytický vliv a možná potencují působení TNF alfa a ovlivňují adiponectin a rezistin (12, 4).

Úlohou placenty je vytvoření semipermeabilní bariéry a zajištění transportu glukózy přes GLUT 1 a 3. Inzulin přes placentu neprochází.

#### 4.1.1 Humánní placentární laktogen

Mezi nejdůležitější patří humánní placentární laktogen, jeho sekrece v průběhu gravidity stoupá a maximum koncentrace dosahuje mezi 24. a 28. týdnem. Ke konci gravidity opět klesá. Placentární laktogen je proteohormon blízký hypofyzárnímu růstovému hormonu. Zajišťuje přednostní transport glukózy do plodu a působí postreceptorovou poruchu na vstupu g. do buněk mateřských. Indukuje uvolnění i. z pankreatu (4). Při hyperglykémii klesají jeho plazmatické hladiny. Hypofyzární

růstový hormon s prokázaným antiinzulínovým vlivem zůstává v průběhu těhotenství na stejných hodnotách jako mimo něj.

#### **4.1.2 Placentární růstový hormon a choriový gonadotropin**

V poslední době se také píše o lidském placentárním růstovém hormonu (hPGH) způsobujícím i. r. (4). Molekulárním mechanismem je vliv tohoto hormonu na zvýšení exprese p85 $\alpha$  podjednotky PI 3 kinasy. Tím inhibuje její celkovou aktivitu a inzulínovou signalizační dráhu.

Choriový gonadotropin je glykoproteinové struktury a dosahuje maximální koncentrace v séru okolo 10. týdne. Nemá vliv na účinky inzulínu ani metabolismus. Je však stimulem sekrece placentárních steroidů a má zásadní význam pro udržování corpus luteum po dobu gravidity.

#### **4.1.3 Kortizol**

Glukokortikoid kortizol produkovaný placentou i kůrou nadledvin zasahuje také do metabolismu všech energetických substrátů. Jeho koncentrace pod vlivem estrogenů stoupá na dvou- až tří-násobek netěhotenských hodnot. Zvyšuje produkci glukózy v játrech a snižuje i. senzitivitu.

#### **4.1.4 Pohlavní hormony**

Steroidní hormony estrogeny vznikají v syncytiotrofoblastu, je to jednak estron, jednak estradiol a konečně estriol. Za normálních okolností produkce těchto tří hormonů trvale stoupá a maxima dosahuje na konci těhotenství, kdy plazmatická koncentrace dosahuje 35-75 nmol/ l. Zvýšení estrogenů vyvolává hyperinzulinismus a zlepšení i. senzitivity v prvním trimestru. Estrogeny zvyšují plazmatickou koncentraci triacylglycerolů (TAG) a HDL lipoproteinu, snižují LDL.

Progesteron rovněž vzniká v syncytiotrofoblastu a strukturou je podobný estrogenům. Diabetogenní vliv se dle výsledků jednotlivých studií různí. Prudce zvýšená produkce po koncepci je následována pomalejším lineárním vzestupem po 8. týdnu gravidity. Na začátku těhotenství podporuje růst beta buněk a vzniklý

hyperinzulinismus je příčinou hypoglykemických stavů v počátcích gravidity. Progesteron v játrech stimuluje syntézu glykogenu, vytváří zásoby tuku, působí katabolicky na svalové bílkoviny. Dle Andělové zvyšuje glukoneogenezu (13).

#### **4.1.5 Leptin a tumor necrosis factor alfa**

Tomuto tématu se věnuje studie provedená v Ohiu Kirwanem a spol. (12). Studie od Radaelli (13) dokládá, že GDM vyvolává značné změny v expresi placentárních genů pro zánětlivé mediátory (interleukiny, leptin, TNF alfa).

V menší míře, než je tomu u výše jmenovaných hormonů, ale více, než v tukové tkáni, je placenta také zdrojem leptinu s poměrně komplikovaným a ne zcela jasným vlivem na i. senzitivitu. Vcelku se ale jeví spíše inzulin-desenzitizujícími účinky. Jeho koncentrace stoupá po celé těhotenství a je zvýšená při GDM (14).

Také je zde tvořen TNF alfa, který se z více než 90% dostává do mateřské cirkulace, jak vyplývá z Kirwanovi studie (12) s měřením na tkáňovém modelu in vitro. Plazmatická hladina TNF alfa se snižuje na počátku těhotenství a významně vzrůstá v závěru gravidity oproti prekoncepčnímu období a to u všech těhotných. Množství TNF alfa negativně koreluje s i. senzitivitou (12). Bylo zjištěno, že hladina TNF alfa je vyšší u žen s GDM než u hubených těhotných s normální glukózovou tolerancí. Doplnuje klasické reprodukční hormony v modelu chápání IR.

Hormon	Periferní účinek
kortizol	snížení senzitivity k inzulínu, zvýšení glukoneogeneze
ACTH, TSH, STH	diabetogenní vliv
I. placentární laktogen	stimulace sekrece inzulínu, výrazná postreceptorová rezistence
I. placentární růstový hormon	inhibice PI 3 kinázy
I. choriový gonadotropin	stimulace sekrece estrogenů
estrogeny	hyperinzulinemie
progesteron	nejednoznačné a protichůdné
leptin	inzulin-desenzitizující
TNF alfa	inzulin-desenzitizující

Tab. 2: Hormonální vlivy na metabolismus glukózy

#### 4.2 *Metabolické změny – Inzulinové působení*

Za fyziologického těhotenství dochází také ke změně sekrece inzulínu v souvislosti se změnami i. senzitivity.

Na počátku těhotenství (asi do 24. týdne) převažuje anabolismus. V průběhu 12.-14. týdne se zvyšuje i. senzitivita (12). Podle jiných autorů se v této době i. senzitivita nemění, ale vzrůstá sekrece i., což vede ke stejným důsledkům (4). Vytváří se energetické zásoby ve formě tuku (ten je samozřejmě endokrinně aktivní). Produkuje endokrinně aktivní adipokiny a také volné mastné kyseliny zúčastněné později na etiopatogenezi IR. Množství takto vzniklé tukové tkáně fyziologicky dosahuje až 30% celkového hmotnostního přírůstku za celé těhotenství (3).

Ve druhé polovině těhotenství pod vlivem hPL, kortizolu a prl dochází ke zhoršení g. tolerance. V pozdním těhotenství významně klesá i. senzitivita asi na 65% výchozích hodnot (12). Inzulímem mediovaný odsun glukózy se snižuje na 40 – 60% výchozích (netěhotenských) hodnot (3, 4). Převažuje spíše katabolismus (zrychlené hladovění, usnadněná lipolýza) (4). Výrazně se zvyšuje potřeba inzulínu (15).

V průběhu těhotenství nastává jakési přepnutí ze sacharidového metabolismu na tukový (13). Energetickým zdrojem pro plod je glukóza a aminokyseliny, zatímco pro matku jsou to mastné kyseliny, ketolátky a TAG.

## 5. Inzulínová rezistence v těhotenství

Fyziologické těhotenství má prokázané diabetogenní - antiinzulínové a hyperglykemické působení. Tato IR progreduje od poloviny těhotenství a v průběhu 3. trimestru.

V těhotenství lačná glykémie mírně klesá, naopak postprandiální hladiny se zvyšují (25, 12). Zhoršuje se tolerance glukózy, klesá inzulínová senzitivita, vzniká kompenzatorní hyperinzulinismus při zachovaném počtu receptorů. Porucha je postreceptorová. Hyperinzulinismus nastává jako důsledek hypertrofie L. ostrůvků a hyperplazie beta buněk. Plasticita a rezerva funkce beta buněk je obrovská. Celkově vzrůstá sekrece i. až na 250% původních prekoncepčních hodnot (3, 4, 14). Zvyšuje se sekreční odpověď na relativně slabší podněty. Nalačno zůstává hladina inzulínu stejná jako prekoncepčně. Objevuje se hyperglykémie a stoupá hladina volných mastných kyselin. Inzulínová a glykemická křivka po perorální zátěži glukózou je zvýšená a prodloužená.

Hlavní podíl na vzniku IR mají placentární hormony. Podílejí se však další faktory jako je mateřská tuková tkáň. Dle zjištění Kirwana (12) s i. senzitivitou negativně koreluje a je signifikantním prediktorem změn i. senzitivity zejména množství TNF alfa, dále leptinu a kortizolu. Dynamika změn hladiny TNF alfa odráží změny i. senzitivity v jednotlivých fázích gravidity. Nenachází statisticky významnou korelaci mezi hladinou estradiolu, progesteronu, prolaktinu, hPL ani HCG a úrovní i. senzitivity.

U většiny žen (kolem 96%) však toto nevede ke vzniku onemocnění, změny nedosáhnou kvantity patologie.

V patologickém případě jsou vystupňovány výše zmíněné jevy. V pozdním těhotenství se v různé míře objevuje IR vzhledem k prekoncepčnímu stavu. Je-li inzulínová rezistence zvýrazněná a nastane-li nerovnováha mezi potřebou i. a schopností pankreatických beta buněk zvýšit produkci, objeví se porucha g. tolerance. Různé je klinické vyjádření. Klinická manifestace porušené inzulínové senzitivity vzniká na podkladě kombinace fyziologických změn a vrozené nebo získané predispozice k nemoci. Inzulínová rezistence se kombinuje s porušenou sekrecí i. (1, 14) a také urychlenou degradací i. molekuly (3). Kombinuje se subklinický zánět, vliv placentárních hormonů, snížená sekrece adiponectinu, vystupňovaná lipolýza. Častější

a větší změny v IR a i. sekreci jsou u obézních (12,13, 14). Je prokázáno, že hyperglykémie i zvýšená hladina FFA působí toxicky na beta buňky a jejich funkce se snižuje. Po porodu IR rychle mizí (viz kazuistika).

Buněčné mechanismy IR v těhotenství jsou multifaktoriální. Fosforylace inzulínového receptoru jako reakce na navázání i. je snižena. Poklesá exprese IRS 1. Je postižena tyrosinová fosforylaci i. receptoru na úkor serinové (1, 12). A je zvýšená hladina podjednotky PI-3-kinázy (4). Je nacházena abnormální subcelulární lokalizace přenašeče GLUT 4, snížená exprese PPAR gama a zvýšená exprese membránového glykoproteinu PC 1. Není známo, co je primární poruchou.

## **5.1 Rizikové faktory**

Velké procento žen s GDM jsou ženy obézní anebo ženy s velkým těhotenským hmotnostním přírůstkem. Nízké riziko je u žen s BMI do 25. Významným faktorem je rozložení tuku v těle. Rizikovým faktorem je také nevhodné složení stravy a nadměrný přísun tuků, jak je o tom pojednáno níže. U žen s porušenou glukózovou tolerancí jsou nalézány zvýšené plazmatické hladiny neesterifikovaných mastných kyselin (16).

Vysoké riziko představuje věk nad 30 let, oproti věku do 25 let, kde je riziko nízké (14).

Významným rizikovým faktorem je diabetes, infarkt myokardu, HT, hyperlipoproteinemie, obezita v RA příbuzných prvního stupně, hlavně DM II v rodině.

Také se sem řadí gestóza nebo i hypertenze (HT) mimo těhotenství, glykosurie v těhotenství.

Rizikový je výskyt glukózové intolerance v OA, např. v souvislosti s užíváním hormonální kontracepce, diabetes v předchozí graviditě, výskyt glykosurie v předchozí graviditě, předchozí porod makrosomického plodu (nad 3800 g). Anamnestické údaje z předchozích těhotenství jako opakované potraty nebo porod mrtvého plodu, vrozená vývojová vada u potomka.

Etnický původ se též uplatňuje, vyšší výskyt je u negroidní nebo mongoloidní rasy.

## 6. Klinické důsledky

Rezistence k inzulinu se projeví v metabolismu glukózy. Dochází k nedostatečné blokádě glukoneogeneze v játrech, což je příčinou hyperglykémie nalačno.

Dalším důsledkem rezistence je snížený odsun glukózy do tkání závislých na inzulinu, zejména do svalů, je snížena tvorba glykogenu. Toto je příčinou hyperglykémie postprandiální.

Rezistence k inzulinu a hyperinzulinemie se typicky objevuje na pozadí příznaků metabolického syndromu (syndrom inzulinové rezistence, syndrom X, Reavenův kvartet). Patří sem androidní typ obezity, hypertenze, dyslipidemie a za čtvrté poruchy metabolismu sacharidů nebo diabetes mellitus II. typu (INDDM). Dále se mohou přidružovat faktory jako hyperandrogenismus, prokoagulační stav a hyperurikemie. Představuje zejména závažná kardiovaskulární rizika.

Inzulinová rezistence v souvislosti s graviditou může vést ke vzniku gestačního diabetu mellitu anebo jeho mírnější formy – poruše glukózové tolerance. Diagnostická kritéria se dle jednotlivých lékařských společností různí a v důsledku doporučení mění. V podstatě mají v posledních letech (tak jako např. u požadovaných hodnot TK) tendenci ke zpříšňování.

Výskyt IR v graviditě je samozřejmě spojen s mnoha riziky pro matku i plod včetně nebezpečí úmrtí plodu. Komplikace na straně plodu se dají rozdělit na intrauterinní a poporodní. Výskyt IR v 1. trimestru je spojen s vyšším počtem abortů a vznikem diabetické embryopatie s vrozenými vývojovými vadami (vvv). Gestačního diabetu a porušené inzulinové rezistence ve 2. a 3. trimestru se týká výskyt diabetické fetopatie (makrosomie plodu aj.), placentopatie, psychomotorické retardace. Vzniká polyhydramnion, častější jsou infekce těhotných. Je zřejmá souvislost mezi hyperglykemií a hyperinzulinémií a výskytem gestační hypertenze. Ze závěrů studie Paradisiho (16) vyplývá vysvětlení tohoto jevu. V závislosti na stupni hyperglykémie dochází k různě závažné endoteliální dysfunkci a omezené arteriální dilataci. Byl zjištěn signifikantně vyšší diastolický krevní tlak u žen s GDM oproti kontrolní skupině. Zvýšený diastolický tlak zjistila také Smirnakisova studie (17).



## 6.1 Epidemiologie

V současné době dochází v Euro-Americkém světě k epidemii diabetu a obezity. Z údajů ÚZIS vyplývá, že v ČR byl v roce 2005 evidován počet léčených diabetiků odpovídající 7% populace (celkem 739 305). S převahou žen nad muži. Prevalence onemocnění má stoupající trend. Za posledních deset let se počet léčených diabetiků zvýšil o více než 150 tisíc. Incidence se pohybuje okolo 50 000 případů za rok (Tab. 3). Zvyšuje se také absolutní počet komplikací.

Rok	1980	1985	1990	1995	2000	2005
Absolutní počet nově zjištěných případů	41 247	45 208	59 737	43 831	52 649	56 545

Tab. 3: Incidence diabetu v ČR

Na zvyšující se prevalenci se podílí relativní snížení mortality, civilizační faktory a narůstání populace se zvýšeným genetickým rizikem díky zlepšené porodnické péči. Mezi civilizační faktory se řadí změny životního stylu jako změny charakteru aktivity, stravovacích návyků a společenské změny za poslední století, jako urbanizace a globalizace. Fyzická inaktivita a nevhodné složení stravy na podkladě genetické predispozice spouští rozvoj poruch i. senzitivity. Biologické mechanismy jsou značně složité.

S masivním zvyšováním prevalence diabetu přibývá také případů těhotných diabetiček a GDM. V současnosti u nás postihuje GDM 2% všech těhotných (ÚZIS 2005). Oproti 1,5% v r. 2000. Tato oficiální čísla jsou navíc velmi pravděpodobně podhodnocena a lze předpokládat, že skutečnost se dnes blíží spíše 4%. V USA jsou čísla až okolo 6-7%. INDDM v těhotenství se vyskytuje v řádu setin procenta, četnost však stoupá.

I když jsou u nás v dnešní době výsledky těhotenství diabetických matek dobré a mortalita dětí těchto matek srovnatelná se zdravou populací, zůstává problémem zvýšená perinatální morbidita. Výbor České diabetologické společnosti v r. 2004 (18) uvádí, že morbidita dětí matek s DM I. a II. typu je třináásobná oproti dětem zdravých matek. Diabetes má významné socioekonomické důsledky.

## 6.2 Gestační diabetes mellitus

Gestační diabetes mellitus (dále GDM) je definován jako porucha glukózového metabolismu vzniklá nebo manifestující se v těhotenství a mizící po porodu. Porucha se vyznačuje hyperglykemií, sníženou senzitivitou k  $\beta$ ., normálním počtem receptorů a normo- nebo hyper-inzulinismem.

Patofyziologickým principem GDM je chronická IR vzniklá z různých hereditárních i získaných příčin, která se v průběhu gravidity prohloubí přidáním běžného inzulin-desenzitizujícího účinku těhotenství, jak potvrzují výsledky četných studií (12, 14 nebo 20). Současně je přítomna porucha funkce beta buněk. Je snižená odpověď ve vyplavování inzulinu na nutriční stimuly (14). Sekrece  $\beta$  je potom nedostatečná pro kompenzaci rezistence. Je překročena rezervní sekreční kapacita beta buněk. To se projeví hyperglykemií, kterou v plazmě pacientek detekujeme. Častější a větší změny v IR a  $\beta$  sekreci jsou u obézních (12,13, 14). Je zvýšená hladina TNF alfa a také CRP (C-reaktivní peptid) a snížená hladina adiponectinu oproti těhotným s normální glukózovou tolerancí.

Poměrně málo se ví o genetice GDM. Je známo, že DM a jeho genetická predispozice souvisí s geny HLA DQ a DR na 6. chromosomu. Možné jsou také změny v genu pro  $\beta$  na 11. chromosomu. Diabetes je typicky polygenní porucha s velkým vlivem prostředí. Je známá etnická a demografická variabilita (vyšší prevalence u žen barevné pleti). Nabízí se prostor pro další výzkum, který by vedl k identifikaci žen, jejichž beta buňky nebudou schopny reagovat na IR. Přínosné by bylo také větší ozřejmení vztahů inzulinové rezistence a obezity jako vztahu genetiky a prostředí.

Jedná se o komplikaci těhotenství relativně častou, ale především velmi závažnou. Zatímco u prekoncepčně léčených diabetiček se dosahuje dobrých výsledků těhotenství, je u gestačního diabetu riziko pozdního záchyty a pozdní léčby nesoucí s sebou vyšší výskyt komplikací.

Téměř u poloviny žen s gestačním diabetem se vyvíjí s odstupem asi dvaceti let diabetes mellitus II. typu. Podobné je také riziko vzniku diabetu u dětí těchto matek (5). Studie od Buchanana (14) dokonce uvádí dlouhodobé riziko až na 70%. GDM se tak stává rizikovým anamnestickým údajem a může být první varovnou známkou

ukazující na ohroženou skupinu pacientů. Správná diagnostika a léčba má tedy velký význam v perinatálním i dlouhodobém pohledu.

Nejčastěji vzniká GDM mezi 24 a 28. týdnem gravidity. Proto není oproti fyziologickému těhotenství zvýšené riziko vrozených vývojových vad (organogeneze je již ukončena). Gestační diabetes po porodu mizí v průběhu šestinedělí (souvisí s porodem placenty a normalizací hormonálních hladin). Pokud přetrvává déle, je nutné ho překlasifikovat na jinou formu diabetu.

Z hlediska pracovního zařazení se pacientky s GDM dostávají do skupiny rizikového těhotenství s nárokem na pracovní neschopnost a nemocenské dávky.

### **6.3 *Diabetes mellitus II. typu***

V průběhu těhotenství je také možný výskyt DM II (spojeného s IR).

Výskyt prekoncepční je vzácný (31 rodiček z celkového počtu 100 519 rodiček za rok 2005) (21).

Spíše se může těhotenství stát spouštěcím mechanismem vzniku. Na základě genetické predispozice dojde k manifestaci diabetu na pozadí doposud latentní poruchy glukózové tolerance. Nastává v důsledku zátěže, kterou těhotenství představuje, jedná se pak o první záchyt.

## 7. Prevence

Výskyt inzulínové rezistence, respektive hyperglykémie v graviditě je samozřejmě spojen s mnoha riziky pro matku i plod včetně nebezpečí úmrtí plodu.

Inzulínová rezistence jako komplikace těhotenství může kromě svých časných postpartálních důsledků dobře ukazovat na nebezpečí dlouhodobých konsekvencí a budoucích chronických onemocnění. Může demaskovat ohrožené ženy s potenciálem k rozvoji diabetu a kardiovaskulárních chorob v pozdějším životě. Těhotenství tak poskytuje náhled na zdravotní potenciál rodiček a příležitost k primární prevenci. Z těchto důvodů je důležitá účinná prevence, včasná diagnostika a kvalitní léčba inzulínové rezistence v těhotenství i postpartálně.

V této otázce existuje velký prostor pro preventivní opatření a ovlivnění IR jak z hlediska předcházení vzniku, individuální záchyt rizikových faktorů (primární prevence). Tak z hlediska prevence sekundární (časné rozpoznání a ovlivňování poruchy a zabránění komplikacím).

Ideálním řešením by byl test screeningový a diagnostický, který by zachytil všechny ohrožené těhotné v časné fázi a prováděl se u všech. Situace a doporučení v této otázce včetně diagnostických kritérií se rychle a dynamicky vyvíjí a mění.

V posledních letech došlo k dohodě u kterých těhotných a jak provádět screening. Vyšetřuje se podle míry rizika dle standardů České diabetologické společnosti. (19)

V podmínkách ČR se přes přetrvávající nejednotnost provádí většinou screening u rizikové skupiny těhotných pomocí vyšetření glykémie nalačno následované OGTT v I. trimestru. Ženy s vysokým rizikem jsou ženy s přítomností alespoň dvou ze čtyř rizikových faktorů: obézní a ženy s nadváhou, s diabetem v RA, s glukózovou intolerancí a porodem makrosomického plodu v OA, ženy ve věku nad 30 let, případně pacientky s probíhající glykosurií. Je doporučeno vyšetřit tyto pacientky co nejdříve v rámci prenatalní péče a v případě normálního nálezu vyšetření opakovat mezi 24. a 28. týdnem těhotenství. Vyšetřování pomocí O'Sullivanova testu s 50 g glukózy bylo již opuštěno.

Ženy mladší 25 let, s negativní RA diabetu, neobézní a bez komplikací v předchozích těhotenstvích vykazují nízké riziko rozvoje diabetu a není třeba je dle těchto doporučení vyšetřovat. (19).

Ostatní ženy (se středním rizikem) je doporučováno vyšetřit standardně mezi 24. a 28. týdnem stanovením lačné glykémie a pomocí diagnostického OGTT 75 g glukózy. Samozřejmostí je vyšetření moči na glykosurii u všech těhotných docházejících do prenatální poradny.

Glykemie nalačno by neměla překročit 5,5 mmol/l a 2 hod. po zátěži 7,7 mmol/l.

V případě odhalení poruchy nastupuje neodkladná intervence k úpravě stavu, tak, aby byla redukována rizika a komplikace.

Důležitým preventivním opatřením by měla být edukace pacienta, vzdělávání populace v otázce zdravého životního stylu a zejména edukace pacientů ohrožených vznikem diabetu. Z hlediska gynekologů první linie je velmi důležitý důkladný odběr anamnézy se zaměřením na rizikové faktory IR v těhotenství a vyžadování zodpovědného přístupu těhotných v dodržování systému pravidelných kontrol. Velmi žádoucí je vysvětlování významu prenatálně-poradenské péče.

Z předpokladu, že GDM může být první manifestací jiného typu diabetu vychází prevence a sledování postpartálně – zaměřením na snížení IR a monitorování glykémie s časným zachytem diabetu. Sporné je postpartální profylaktické podávání orlistatu, metforminu a akarbózy ženám s GDM.

## **7.1 Možnost ovlivnění a terapie**

Ovlivněním IR se zmenší požadavky na množství inzulínu a zastaví se pokles sekrece. Optimalizace glykémie a inzulínémie je vedena snahou minimalizovat vznik diabetické fetopatie a redukovat rizika metabolických a kardiovaskulárních onemocnění v dalším životě novorozence.

V léčbě GDM se uplatňuje změna životního stylu (dietní omezení a těhotenský tělocvik). V těžších případech podávání inzulínu. Perorální antidiabetika (PAD) jsou tradičně kontraindikována pro jejich možný teratogenní vliv. Toto pravidlo je však v poslední době přehodnocováno a např. v USA se již používá glyburid ze skupiny derivátů sulfonylurey.

### 7.1.1 Regulace stravy

Senzitivita k inzulínu může být významně ovlivněna složením stravy. Jako prvotní opatření v léčbě se proto používá úprava stravy. Je všeobecně známý negativní vliv dlouhodobě nadměrného příjmu energie. Cílem intervencí je zlepšení kompenzace diabetu v těhotenství regulací energetického přísunu vedoucího k normálnímu průběhu gravidity a laktace.

Literatura se shoduje v názoru na nevhodnou dietu s vysokým obsahem tuků. Terapeutickou snahou je dosažení optimální hladiny krevních tuků. Podíl na energetickém příjmu by neměl přesahovat 35%. Negativně působí zejména příjem nasycených a trans-mastných kyselin (uzeniny). Naopak zvýšený příjem mono- i poly-nenasycených mastných kyselin, zejména omega 3, působí pozitivně (ořechy, mořské ryby jako je tuňák).

Vysokosacharidová dieta pravděpodobně neporušuje inzulínovou senzitivitu, může však vyvolat manifestaci syndromu inzulínové rezistence. Energetický příjem hrazený sacharidy má dosahovat asi 50% celku. Glykemický index potravy ovlivňuje sekreci  $i$ , závislost je přímo úměrná. V počátku léčby se doporučují opatření vedoucí ke snížení energetického příjmu. Výbor České diabetologické společnosti ve svém doporučení z r. 2004 hovoří o snížení příjmu sacharidů na 270 – 300 g/den (18), u pacientek s nadváhou a obezitou ještě méně, až 225 g (18, 13). Je lepší častější stravování s menšími porcemi.

V těhotenství se zvyšuje potřeba bílkovin. Požití proteinů stimuluje sekreci  $i$  a glukagonu (1). U těhotné diabetičky je doporučený příjem asi 1,5 – 2,0 g/kg/den (13). Vyjádřeno procentuálně – 10-20% celkového příjmu energie.

Příznivý efekt má příjem vlákniny, působí preventivně na hyperlipidemii a obstrukci. Doporučuje se 20 – 35 g/den (37). Samozřejmostí je dostatečný přívod tekutin.

Pozitivně může  $i$  senzitivitu ovlivňovat dokonce mírný příjem alkoholu (40).

Zajímavý je význam stopových prvků -zinku, chromu a železa. Zn a Cr se v různé podobě uplatňují jako potravní doplňky nebo mají také význam u pacientů s dlouhodobou parenterální výživou. Zn je důležitý pro syntézu a sekreci  $i$ . Chrom posiluje tyrosin-kinázovou aktivitu  $i$  receptoru a může tak pozitivně ovlivňovat  $i$  senzitivitu (27, 1). Fe má působení nepříznivé, jeho potřeba v těhotenství se však

zvysuje na dvojnásobek netěhotenských hodnot. Důležitý je dostatečný přívod vitaminů, vápníku a hořčíku.

Hypolipidemika a fibráty (s jinak pozitivním vlivem na i. senzitivitu) se v těhotenství nepoužívají.

### **7.1.2 Pohybová aktivita**

Pohybová aktivita má velký pozitivní význam prokázaný v mnoha studiích (např. 23). Přínos je několikerý.

Pravidelnou PA aerobního typu dochází k redukci tukové tkáně se snížením produkce nepříznivě působících FFA a adipokinů (např. snížení produkce a hladiny TNF alfa a IL 6) (6).

Dochází k pozitivnímu ovlivnění IR (má přímý senzitivující vliv na i. receptor). Akutní fyzická aktivita vede k translokaci GLUT 4 na sarkolemu, chronická aktivita působí změny v expresi GLUT 4 mRNA. Také působí senzitivující vlivy k inzulinu posílením intracelulární signalizace na úrovni PI 3 kinázy a IRS (1).

Zachování nebo zvýšení podílu svalové tkáně na tělesném složení má pozitivní vliv na glukózovou toleranci (asi 80% odsunu glukózy se děje do svalů a také jsou hlavním místem utilizace FFA) (6). IR se zlepšuje také díky utilizaci intracelulárně uložených TAG v průběhu zátěže.

Jak prokázal např. výzkum Okena (23), fyzická aktivita před těhotenstvím a alespoň mírná aktivita v průběhu těhotenství snižuje riziko porušení g. tolerance. Bylo také zjištěno, že snížením váhy a zvýšením fyzické aktivity významně klesá riziko vzniku DM II. u pacientů s porušenou g. tolerancí.

Doporučení pro GDM je 20 – 30 minutová aerobní aktivita porodnický bezpečného charakteru několikrát týdně.

### **7.1.3 Inzulin**

Podávání i. je nutné ve 2. a 3. trimestru u pacientek s DM II léčených prekoncepčně pouze dietou. Prekoncepční léčba PAD musí být také ihned nahrazena i. Další indikací léčby inzulinem je GDM s nedostatečným efektem léčby dietou a PA (opakovaně zjištěné nadlimitní glykémie, opakovaná přítomnost ketonurie) anebo

ultrazvukové zachycení růstové akcelerace plodu. V posledních letech se podíl pacientek léčených inzulínem zvýšil. Používají se lidské inzuliny i analoga. Podávají se krátkodobě působící i. před hlavními jídly (tzn. 3-4 denní dávky), případně se přidává střednědobě působící i. na noc.

#### **7.1.4 Těhotenské sledování**

U diabetických těhotných je nutné provádět kontroly glykemií vyšetřováním glykemických profilů s hodnotami lačnými i postprandiálními (případně selfmonitoringem). Je nutné sledovat hmotnostní přírůstek pacientky, hodnoty TK, moč na ketolátky, glukózu a bílkoviny. Ultrazvukové kontroly se doporučují jednou za 3 týd. a od 37. týd. pravidelně sledovat stav plodu. Porod je vhodné indukovat těsně před termínem porodu, zásadně zabránit přenášení. Důležitá je postpartální dispenzarizace v diabetologické ambulanci a opakované provedení OGTT za 3-6 měsíců po porodu.

#### **7.1.5 Nové perspektivy**

Rýsuje se širší použití perorálních antidiabetik. V USA se již používá glyburid ze skupiny derivátů sulfonylurey. Dále je omezeně zaváděno podávání biguanidů (metformin). Je zapotřebí delších klinických zkušeností.

Na trhu je dostupný chromomodulin obsahující chróm, nabízený jako potravní doplněk.

Snad by bylo možné terapeuticky použít visfatin s inzulín-senzitizujícími účinky a inzulín-mimetickým efektem (6). I zde je třeba dalších klinických zkušeností.

Další intervenční možnosti k ovlivnění IR a ke zmenšení rizika nepříznivých výstupů gravidity je regulace TNF alfa – (12).

Nadějný agonisté PPAR gama receptoru ze skupiny thiazolidindionů s řadou pozitivních vlivů se v těhotenství neuplatnili.



## 8. Kasuistika

Pro dokreslení problému a náhled na klinickou praxi uvádím kasuistiku, která je typickým příkladem inzulinové rezistence u pacientky s několika výraznými riziky. Jedná se o dvě těhotenství jdoucí v krátké době za sebou. IR v tomto případě vyžadovala dosti vysoké dávky inzulinové terapie a případ názorně ukazuje rychlé vymizení IR po porodu.

### 8.1 První gravidita

Devětadvacetiletá žena E.H. přichází počtvrté gravidní (r. 2007), předchozí těhotenství v předešlém roce ukončeno císařským řezem.

Z rodinné anamnesy je významné:

Carcinom endometria u matky. Otec je zdravý. Babička trpí diabetem II. typu a hypertenzí. Dále přítomna nadváha v rodině.

Z osobní anamnesy:

Pacientka od svých šesti let trpí epilepsií, nyní je již bez léčby. Dva roky trvající hypertenze je léčena Vasocardinem, již s hypertonickou angiopatií na obou očích. Od dětství trpí nadváhou. V r. 2005 prodělala operaci žlučníku. V r. 2000 podstoupila operaci očí pro myopii.

Sociální anamnesa: Nekouří, černá káva občas, alkohol příležitostně, drogy neužívá. Pracuje jako podnikatelka.

Gynekologická anamnesa: V r. 1999 interrupce, r. 2004 - dvakrát spontánní potrat, r. 2006 - jeden porod císařským řezem.

Nyní přichází devětadvacetiletá pacientka počtvrté těhotná. Pacientka je obézní s BMI 41. Léčí se na hypertenzi Vasocardinem. V anamnéze udává patologický průběh předchozích těhotenství (2 spontánní aborty a jedno umělé přerušení těhotenství). V předchozí graviditě (r. 2006) pacientka léčena pro hypertenzi trojkombinací antihypertenziv (Vasocardin, Dopegyt, Lomir), hodnoty krevního tlaku byly při léčbě uspokojivé.

Ve 26.týdnu gravidity byl diagnostikován gestační diabetes (GDM) a zahájena léčba dietou.

Pro neuspokojivé hodnoty glykemií bylo zahájeno podávání inzulínu ve 28. týdnu gravidity, dávku inzulínu bylo nutno v dalším průběhu výrazně zvyšovat. Ve 35. týdnu gravidity celková dávka inzulínu vystoupala na cca 150 j. /den. Pro zlepšení kompenzace přidán i Maninil tbl. (glybenclamid). Přesto kompenzace nebyla uspokojivá a na ultrazvukovém vyšetření byla prokázána akcelerace růstu plodu. Dále se vyskytovaly hraniční hodnoty glykovaného hemoglobinu (HbA<sub>1c</sub>).

Pro tento vývoj bylo rozhodnuto o ukončení těhotenství na počátku 37. týdne císařským řezem. Bylo porozeno děvče o hmotnosti 4000 g se známkami diabetické fetopatie, s dobrou poporodní adaptací.

Po porodu pokračuje u pacientky léčba hypertenze trojkombinací antihypertenziv, byl vysazen inzulín a ponechána dieta z důvodu hraničních hodnot glykémie v postpartálních glykemických profilech. Dietu pacientka nedodrží. Kontrolní vyšetření OGTT k upřesnění diagnózy (zda porucha v graviditě byla pouze GDM nebo zda porucha glukózové tolerance pokračuje) nebylo provedeno, pacientka se nedostavila k doporučenému vyšetření.

Vzhledem k anamnése pacientky, výrazné obezitě, hypertenzi a nutnosti léčby vysokými dávkami inzulínu svědčícími pro významnou inzulínovou rezistenci je pravděpodobné, že se již v první graviditě jedná o diabetes II. Typu.

## **8.2 Druhá gravidita**

S krátkým odstupem následuje u téže pacientky další gravidita.

Je zjevná přetrvávající obezita (BMI 40) a kompenzovaná hypertenze. Hypertenze je od posledního těhotenství trvale léčena trojkombinací antihypertenziv (Vasocardin, Lomir ,Dopegyt), hodnoty TK jsou při léčbě uspokojivé. Na ultrazvukovém vyšetření prokázána dvojčata.

V 18. týdnu gravidity byl vzhledem k vysokému riziku proveden OGTT (orální glukozový toleranční test) s pozitivním výsledkem. Konkrétně glykémie nalačno 6,6; po 60 min. 10,5 a po 120 min. 12,7 mmol/l. V 18. týdnu je tedy zahájena dieta a kontrola profilu. Hodnota HbA<sub>1c</sub> v 18. týdnu je 4,4% (mírně nad normu, která je do 4,0%). Byl odebrán C peptid nalačno, s výsledkem 5,9 pg/ml.

V 19. týdnu je znovu zjištěna vysoká glykémie nalačno (6,6 mmol/l) a po jídle 8,3 mmol/l. Pacientka je vybavena glukometrem a provádí selfmonitoring glykemií.

V dalším průběhu od 19. týdne je zaveden inzulin v počáteční dávce kombinací krátkodobě a dlouhodobě působícího (Humulin R - krátkodobý a Humulin N – dlouhodobý). Dávky inzulinu: Humulin R 6-8-8 j. a Humulin N 6 j. na noc (celková dávka 28 j.). Hodnoty glykémie po jídle jsou do 9,0 a nalačno 7,22 mmol/l.

Ve 20. týdnu gravidity je navýšena terapie takto: Humulin R 10-8-10 j. Humulin N 12 j. na noc, přidán Humulin N ráno 6 j. s glykemiemi nalačno 5,9 a po jídle do 8,8 mmol/l.

Jak zobrazuje Tab. 4, dávky inzulinu trvale stoupaly, 26. týden gravidity: Humulin R: 20-18-20 j. Humulin N: 14 j. ráno a 26 na noc. HbA1c ve 26. týdnu je na hodnotě 4,3%. Jsou podávána antihypertenziva v trojkombinaci Lomir, Dopegyt, Vasocardin v maximální dávce. Glykémie nalačno je 6,8, po jídle do 10,3 mmol/l.

Terapie pokračovala takto: 33. týden gravidity: Humulin R 24-22-20 j., Humulin N ráno 20, večer 34 j. Glykémie nalačno 5,7, po jídle do 7,9 mmol/l. 35. týden gravidity: Humulin R 28-24-24, Humulin N - ráno 24, večer 34 j. Pacientka si stěžuje na občasné projevy hypoglykémie, nejvíce v noci, proto byla snižována noční dávka Humulinu N o 6 j. (glykémie nalačno do 5,7, po jídle 7,0 mmol/l, HbA1c 4,1%, tzn. prakticky v normě). Dochází k nárůstu TK. Pacientka je přijata k hospitalizaci.

Ultrazvukové vyšetření obou plodů bylo po celou dobu v normě, od 30. týdne je u obou plodů zjišťováno hraniční množství plodové vody - na horní hranici normy. Velikost plodů při kontrolách odpovídá velikosti.

Ve 36. týdnu gravidity je těhotenství ukončeno pro známky preeklampsie – vysoký TK, proteinurie 0,6g / 24 hodin, edémy na dolních končetinách, poruchy visu, cefalea, obtížně zvládnutelný vzestup TK, kardiokografické záznamy patologické u obou plodů.

Po porodu jsou hodnoty glykemií nalačno do 5,7 mmol/l a po jídle 6,8 mmol/l a to při úplném vysazení inzulinu. Dieta je ponechána. Hodnoty TK vyžadují ponechat trojkombinaci antihypertenziv dále. Pacientka kojí. Hodnota C peptidu nalačno po porodu zůstává vysoká 4,4 pg/ml – odebíráno však krátce po porodu.

### 8.3 Výsledek

Tato kazuistika je příkladem pacientky s několika rizikovými faktory a jasnou inzulinovou rezistencí rostoucí v průběhu gravidity a vyžadující trvale stoupající dávky inzulinu, které stoupají prakticky do porodu (Tab. 4). Vysoké glykémie, vyšší hodnoty HbA1c a vysoká hodnota C peptidu svědčí pro přítomnost inzulinové rezistence již v 18. týdnu gravidity.

Po porodu dochází nepochybně k rychlému snížení IR, hodnoty C peptidu jsou však stále vysoké.

Při BMI pacientky 40 lze očekávat pokračování stavu IR i nadále a nejspíše pokračování poruchy glukózové tolerance i po porodu jako DM II. Typu.

Pacientce je proto po porodu doporučena váhová redukce a průběžné kontroly glykemií, dále kontrolní OGTT za 3 měsíce po porodu a také pravidelné kontroly TK-léčba dále po porodu je nutná.

týden gravidity / ukazatele IR	18.	19.	20.	26.	33.	35.	post partum
Potřeba inzulinu (j. /den celkem)	sine th.	28	46	98	120	128-134	sine th.
HbA1c (v procentech)	4,4	-	-	4,3	-	4,1	-
Lačná glykémie (mmol/l)	6,6	7,22	5,9	6,8	5,7	5,7	5,7

Tab. 4: Přehled inzulinoterapie a kompenzace IR v průběhu gravidity u pacientky EH.

## Závěr

Inzulinová rezistence a všechny typy diabetu patří k nejzávažnějším komplikacím gravidity. Stálý vzestup počtu případů má dalekosáhlé důsledky a význam. IR v těhotenství má závažné konsekvence pro matku a plod. Jedná se o ohrožení vlastního těhotenství, nebezpečí vzniku komplikací porodu, má také velký význam pro další život dítěte a matky v dlouhodobém měřítku.

Inzulinová rezistence hraje významnou roli v utváření intrauterinního prostředí a podmínek pro vývoj plodu. Také je ohrožující z hlediska těhotné a zároveň může být první varovnou známkou ukazující na nebezpečí budoucích chronických onemocnění dítěte i matky v pozdějším životě. Z těchto předpokladů vychází důležitost preventivních opatření.

Fyziologické těhotenství je charakteristické řadou metabolických změn a má prokázané diabetogenní působení, jež může být ještě patologicky vystupňované u rizikových skupin pacientek. Těhotenství představuje jakousi modelovou situaci, na které je možné vysvětlení těchto patofyziologických změn a také záchytu a léčby IR a diabetu.

Je důležité stále získávání a prohlubování poznatků pro pochopení mechanismů vedoucích k projevům gestačního diabetu. Znalost příčin a způsobů diabetogenního působení těhotenství je předpokladem úspěšné intervence a ovlivňování. Výsledky výzkumu mají své výstupy nejen pro období těhotenství, ale i diabetes jako takový.

Tato diplomová práce je jakýmsi průřezem problematiky inzulinové rezistence v těhotenství. Ukazuje na medicínskou důležitost, nutnost a možnosti prevence. Věřím, že přispěla ke zorientování a dává náhled na tuto otázku.

## Souhrn

Tato práce shromažďuje dostupné informace k tématu inzulinové rezistence v graviditě vyhledané v odborné literatuře. Věnuje se zejména fyziologii glykoregulace a inzulinové sekrece a patofyziologii metabolismu a inzulinové rezistence v těhotenství.

Klinické projevy z patofyziologických základů vycházejí a jsou zmíněny pouze stručně, přehledově. Jsou zde popsány také epidemiologické charakteristiky a terapeutické možnosti.

Větší část práce se zabývá principem inzulinové rezistence, popisuje hormonální vlivy a účast rizikových faktorů na vzniku IR v graviditě. Popisuje situaci v těhotenství, jež má významné diabetogenní působení. U většiny žen nedojde ke vzniku onemocnění. Tam, kde změny překročí hranici fyziologie a kompenzační schopnosti individua, vzniká diabetes mellitus s detekovanou hyperglykemií a dalšími změnami s poruchou souvisejícími.

Inzulinová rezistence jako komplikace těhotenství může vedle akutních zdravotních rizik dobře ukazovat na rizika v dlouhodobých konsekvencích pro matku i její dítě.

Téma je značně široké a medicínsky důležité, nabízí se řada preventivních postupů a opatření popsaných v příslušné kapitole. Dává stále možnosti výzkumu a dalšího získávání poznatků vedoucích ke zdokonalování interně-porodnické péče.

## Summary

This work is an exploration of facts about the insulin resistance in pregnancy. Complex of attained knowledge is covered this work. It deals with physiology of glycemia regulation and insulin secretion, pathological physiology of insulin resistance in pregnancy and metabolism too.

Clinical manifestations, which results from pathophysiology are mentioned only marginally, because it overruns capacity of this dissertation. Epidemiological features and therapy are also mentioned.

Main body of this work describes the principle of hormonal working on insulin resistance in pregnancy and contents a compendium of risk factors. The physiological pregnancy has an important insulin resistant operation. However it does not lead to alteration of glucose regulation alongside majority of women. If the metabolic changes and insulin demands overrun compensatory ability of organism, diabetes with hyperglycemia appears.

Insulin resistance is a complication of pregnancy. It induces both - acute and chronic health implications for a mother, her foetus and offspring.

This topic is quite wide and there are lots of possibilities of prevention which are discussed at the final part. There is a great potential for research and development in this problem. New findings could improve the medical care.

## Seznam použité literatury

1. WILCOX, G. Insulin and Insulin Resistance. *The Clinical biochemist. Reviews*, 2005, vol. 26, p. 19-39.
2. GANONG, W. F. *Přehled lékařské fyziologie*. 1. vyd. Jinočany: Nakladatelství a vydavatelství H a H, 1997. 681 s. ISBN 80-85787-36-9.
3. VEDRA, B. *Těhotenství a diabetes*. 3. vyd. Praha : Avicenum, 1987. 169 s.
4. BARBOUR, Linda A. et al. Cellular Mechanism for Insulin Resistance in Normal Pregnancy and Gestational Diabetes. *Diabetes Care*, 2007, vol. 30, supplement 2, p. S112-S119.
5. PELIKÁNOVÁ, T. *Diabetologie a vybrané kapitoly z metabolismu*. 1. vyd. Praha: Triton, 2003. 119 s. ISBN 80-7254-358-X
6. POLÁK, J. et al. Endokrinní funkce tukové tkáně v etiopatogenezi inzulinové rezistence. *Interní medicína pro praxi*, 2006, č. 10, s. 443-446.
7. RANDLE, P. J. Regulatory interactions between lipids and carbohydrates: the glucose fatty acid cycle after 35 years. *Diabetes Metabolism Reviews*, 1998, vol. 14, no. 4, p. 263-283.
8. BARTOŠ, V. et al. *Praktická diabetologie*. 1. vyd. Praha : Maxdorf, 1996. 376 s. ISBN 80-85800-31-4.
9. CHOKKALINGAM, K. et al. High-fat/low-carbohydrate diet reduces insulin-stimulated carbohydrate oxidation but stimulates nonoxidative glucose disposal in humans: An important role for skeletal muscle pyruvate dehydrogenase kinase 4. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2007, vol. 92, no. 1, p. 284-292.
10. CATALANO, P. M. et al. Longitudinal changes in glucose metabolism during pregnancy in obese women with normal glucose tolerance and gestational diabetes mellitus. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1999, vol. 180, p. 903-916.
11. ČECH, E. et al. *Porodnictví*. 1. vyd. Praha: Grada, 1999. 434 s. ISBN 80-7169-355.



12. KIRWAN, J. P. et al. TNF alfa Is a Predictor of Insulin Resistance in Human Pregnancy. *Diabetes Care*, 2002, vol. 51, p. 2207-2213.
13. RADAELLI, T. Gestational Diabetes Induces Placental Genes for Chronic Stress and Inflammatory Pathways. *Diabetes*, 2003, vol. 52, p. 2951-2958.
14. BUCHANAN, T. A. and XIANG, A. H. Gestational diabetes mellitus. *The Journal of Clinical Investigation*, 2005. vol. 15, no. 3, p. 485-491.
15. ČADÍLEK, H. Diabetes mellitus a těhotenství. Část I. *Gynekolog*, 1999, roč. 8, č. 3, s. 136-139.
16. PARADISI, G. et al. Abnormal Carbohydrate Metabolism During Pregnancy. *Diabetes Care*, 2002, vol. 25, no. 3, p. 560-564.
17. SMIRNAKIS, Karen V. et al. Early Pregnancy Insulin Resistance and Subsequent Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 2005, vol. 28, no. 5, p. 1207-1208.
18. Standardy péče o diabetes mellitus v těhotenství. *Diabetologie, Metabolismus, Endokrinologie a Výživa* [online]. Výbor České diabetologické společnosti, 2004, roč. 7, č. 1 [cit. 2007-09-29 ]. Dostupné z: <http://www.tigjs.cz/dmev/dmev104/13.htm>. ISSN: 1211-9326.
19. *Česká diabetologická společnost* [online]. Standardy péče o diabetes mellitus v těhotenství. Praha: Výbor České diabetologické společnosti ČLS JEP, 2005. [cit. 2007-10-29 ]. Dostupné z: <http://www.diab.cz/modules/Standardy/tehotenstvi.pdf>.
20. SMIRNAKIS, K. V. et al. Early Pregnancy Insulin Resistance and Subsequent Gestational Dabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 2005, vol. 28, no. 5, p. 1207-1208.
21. Rodička a novorozenec. Publikace ÚZIS ČR. [online]. ÚZIS ČR, Praha, 2005 [cit. 2007-10-02 ]. Dostupné z: [http://www.uzis.cz/info.php?article=8&mnu\\_id=5200](http://www.uzis.cz/info.php?article=8&mnu_id=5200).
22. HÁJEK, Z. et al. *Rizikové a patologické těhotenství*. 1. vyd. Praha: Grada Publishing, 2004. 443 s. ISBN 80-247-0418-8.
23. OKEN, E. et al. Associations of Physical Activity and Inactivity Before and During Pregnancy With Glucose Tolerance. *Obstetrics and Gynecology*, 2006, vol. 108, p. 1200-1207.

24. JÉQUIER, E. Effect of lipid oxidation on glucose utilization in humans. *American Journal of Clinical Nutrition*, 1998, vol. 67, supplement 3, p. 527S-530S.
25. RÁCZ, O. et al. Patogenéza, rizikové faktory a následky GDM. *Gynekolog*, 1993, č. 6, s. 168-169.
26. CATALANO, P. M. et al. Adiponectin in human pregnancy: implications for regulation of glucose and lipid metabolism. *Diabetologia*, 2006, vol. 49, no. 7, p. 1677-1685.
27. PAVLATA, L. and PECHOVA A. Chromium as an essential nutrient: a review. *Veterinární medicína*, 2007, vol. 52, no. 1, p. 1-18.
28. ŠTAUD, F. a FENDRICH, Z. Morfologie a fyziologie placenty. *Gynekolog*, 1996, č. 5, s. 173.
29. MARKOVÁ, K. *Přítomnost diabetické fetopatie u dětí matek s gestačním diabetem mellitem*. Praha, 2004. 35 s. Diplomová práce na 3. lékařské fakultě Univerzity Karlovy. Vedoucí diplomové práce MUDr. Andělová Kateřina.
30. ŘEHÁČKOVÁ, M. *Hledání optimálních kritérií pro diagnostiku gestačního diabetu*. Praha, 2004. 39 s. Diplomová práce na 3. lékařské fakultě Univerzity Karlovy. Vedoucí diplomové práce MUDr. Andělová Kateřina.
31. ANDĚL, Michal et al. Diabetes mellitus: současný pohled na patogenezi, klasifikaci a léčbu. *Neurologie pro praxi*, 2007, č. 1, s. 49-54.
32. ČADÍLEK, H. Diabetes mellitus a těhotenství. Část II.. *Gynekolog*, 1999, roč. 8, č. 4, s. 163–165.
33. KIRWAN, J. P. et al. Clinically Usefull Estimates of Insulin Sensitivity During Pregnancy. *Diabetes Care*, 2001, vol. 24, no. 9, p. 1602-1607.
34. RETNAKARAN, R. et al. The Impact of Insulin Resistance on Proinsulin Secretion in Pregnancy. *Diabetes Care*, 2005, vol. 28, p. 2710-2715.
35. KAAJA, R. J. and GREER, Ian A. Manifestations of Chronic Disease During Pregnancy. *JAMA*, 2005, vol. 294, no. 21, p. 2751-2757.

36. Péče o nemocné s diabetem. Publikace ÚZIS ČR. [online]. ÚZIS ČR, Praha, 2005 [cit. 2007-10-02 ]. Dostupné z: [http://www.uzis.cz/info.php?article=8&mnu\\_id=5200](http://www.uzis.cz/info.php?article=8&mnu_id=5200).
37. STANDARDY DIETNÍ PÉČE LÉČBY PACIENTŮ S DIABETEM. *Diabetologie, Metabolismus, Endokrinologie a Výživa* [online]. Výbor České diabetologické společnosti, 2004, roč. 7, č. 1 [cit. 2007-09-29 ]. Dostupné z: <http://www.tigis.cz//dmev/dmev104/06.htm>. ISSN: 1211-9326.
38. WATVE, M. G. and YAJNIK, Ch. S. Evolutionary origins of insulin resistance: a behavioral switch hypothesis. *BMC Evolutionary Biology*, [online]. 2007, no. 7 [cit. 2007-09-29 ]. Dostupné z: <http://www.biomedcentral.com/1471-2148-/7/61>. ISSN: 1471-2148.
39. MARESH, M. Screening for gestational diabetes mellitus. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, 2005, vol. 10, p. 317-323.
40. KLENER, P. et al. *Vnitřní lékařství*. 3. vyd. Praha: Galén, 2006. 1158 s. ISBN 80-7262-431-8.
41. VINCENT, J. B. Mechanism of Chromium Action: Low-Molecular-Weight-Chromium-Binding Substance. *Journal of the American College of Nutrition*, 1999, vol. 18, no. 1, p. 6-12.
42. KJOS, S. L. and BUCHANAN, T. A. Gestational diabetes mellitus. *New England Journal of Medicine*, 1999, vol. 341, p. 1749-1756.
43. WINKLER, G. et al. Tumor necrosis factor system and insulin resistance in gestational diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2002, vol. 56, p. 93-99.
44. CEFALU, W. T. Insulin resistance: cellular and clinical concepts. *Experimental Biology and Medicine*, 2001, vol. 226, p. 13-26.
45. BRAY, G. A. et al. The Influence of Different Fats and Fatty Acids on Obesity, Insulin Resistance and Inflammation. *The Journal of nutrition*, 2002, vol. 132, no. 9, p.2488-2491.

46. HOMKO, C. et al. Insulin secretion during and after pregnancy in patients with gestational diabetes mellitus. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 2001, vol. 86, no. 2, p.568-573.
47. SHAO, J. et al. Decreased insulin receptor tyrosine kinase activity and plasma cell membrane glycoprotein-1 overexpression in skeletal muscle from obese women with gestational diabetes mellitus: evidence for increased serine/threonine phosphorylation in pregnancy and GDM. *Diabetes*, 2000, vol. 49, p. 603-610.
48. CATALANO, P. M. et al. Downregulated IRS-1 and PPAR gamma in obese women with gestational diabetes: relationship to FFA during pregnancy. *American Journal of physiology, Endocrinology and Metabolism*, 2002, vol. 282, E522-E533.

## Seznam použitých zkratek a symbolů

ACTH .....	Adrenokortikotropní hormon
ADA . .....	Americká diabetologická asociace
AK.....	Aminokyselina
BMI .....	Body mass index
CRP .....	C reaktivní protein
DM.....	Diabetes mellitus
FFA.....	Free fatty acids (volné mastné kyseliny)
g. ....	Glukóza
GDM.....	Gestační diabetes mellitus
GLUT.....	Glukózový transportní protein
HCG .....	Lidský choriový gonadotropin
HDL .....	High-density lipoprotein
HOMA .....	Homeostasis model assessment
hPL .....	Lidský placentární laktogen
HT .....	Hypertenze
i. ....	Inzulín
IGF .....	Inzulinu podobný růstový faktor
IL .....	Interleukin
INDDM.....	Inzulin nondependentní diabetes mellitus (diabetes II. typu)
IR .....	Inzulinová rezistence
IRS 1 .....	Insulin receptor substance, typ 1
j. ....	Jednotky inzulínu
LDL .....	Low-density lipoprotein
OA .....	Osobní anamnéza
OGTT.....	Orální glukózový toleranční test
PA .....	Pohybová aktivita
PC .....	Plazmatická buňka
PI	
p. o. ....	per os
PPAR .....	Peroxisome proliferator-activated receptor
prl .....	Prolaktin

**RA** ..... **Rodinná anamnéza**  
**TAG** ..... **Triacylglyceroly**  
**TNF** ..... **Tumor necrosis factor**  
**TSH** ..... **Tyreotropní hormon**  
**STH** ..... **Růstový hormon**  
**VIP**..... **Vasoaktivní intersticiální peptid**  
**WHO**..... **Světová zdravotnická organizace**