

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Biologie

Studijní obor: Biologie



Klára Steklíková

Problematika léčby diabetu a prevence vrozených vad

The issue of diabetes treatment and prevention of birth defects

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

Školitel: doc. MUDr. Miroslav Peterka, DSc.

Praha 2012

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze dne

Poděkování

Děkuji svému školiteli doc. MUDr. Miroslavu Peterkovi, DSc., za čas který mi věnoval a za jeho cenné rady a připomínky k mé práci. Ráda bych také poděkovala svým rodičům, za jejich podporu při studiu.

Abstrakt

Tato práce shrnuje poznatky o vztahu diabetu v těhotenství se zvýšeným rizikem incidence vrozených vad a preventivních opatřeních, které mohou toto riziko snižovat.

Zvýšené riziko mají děti diabetických matek zejména pro vznik defektů centrální nervové soustavy (až třikrát vyšší), kardiovaskulární soustavy (až 1,5–4,5krát vyšší) a vylučovací soustavy (až 2,5–3krát vyšší). Dalšími orgánovými soustavami se zvýšenou pravděpodobností vzniku defektu během vývoje jsou kosterní systém, gastrointestinální trakt a ucho.

Aby bylo toto riziko minimalizováno, je třeba dodržovat účinná preventivní opatření, zejména udržet hladinu glykémie v normě a bez výkyvů. Toho lze docílit dodržováním vhodné životosprávy a u diabetu vyžadujícího podávání léků užíváním léčiv vhodných pro těhotné ženy. Každá těhotná pacientka by si měla pravidelně měřit hladinu krevní glukózy a snažit se nepřekročit hodnotu 90mg/ml (5,0 mmol/l) při měření na lačno a 150 mg/ml (8,4mmol/l) při měření hodinu po jídle. Velmi důležitá je také informovanost pacientky.

Dalšími opatřeními využívanými v prevenci vzniku vývojových vad u dětí diabetických matek jsou pravidelná měření hladiny glykohemoglobinu, plánování těhotenství a screening prováděný u těhotných žen.

Klíčová slova: Diabetes, vrozené vady, těhotenství, prevence

Abstract

This work summarizes observations of relationship between diabetes in pregnancy and increased risk of birth defects and possible preventive measurements to reduce this risk.

Children of diabetic mothers have an increased risk especially for the development defects of central nervous system (three times higher), cardiovascular system (1,5–4,5times higher), urinary system (2,5–3times higher). Other organ systems with increased risk of birth defects are musculo-skeletal system, digestive system and ear.

To minimize this risk the effective measures have to be kept, especially maintain blood glucose standard and without peaks. To achieve this goal is necessary observe appropriate diet and by types of diabetes requiring medication use choosing suitable drugs for pregnant women. Each pregnant patient should periodically measure blood glucose levels and don't exceed threshold 90 mg/ml (5,0mmol/l) of fasting and premeal level and 150 mg/ml (8,4 mmol/l) after meal. Also important is awareness of patient.

Other tools used for prevention infants birth defects of diabetic mothers are regular measurements of glycohemoglobin levels, preconception planning and screening performed in pregnant women.

Keywords: Diabetes, birth defects, pregnancy, prevention

Obsah

Obsah.....	5
Seznam zkratek	7
Úvod.....	8
1 Vývojové vady	8
1.1 Historie	8
1.2 Příčiny vývojových vad	9
1.2.1 Vady vyvolané genetickými faktory	9
1.2.2 Vady vyvolané faktory prostředí.....	9
1.2.3 Multifaktoriální dědičnost.....	10
1.2.4 Základní principy teratogeneze	10
1.3 Prevence.....	11
2 Diabetes.....	11
2.1 Prediabetes.....	12
2.2 Diabetes mellitus 1. typu	12
2.2.1 Léčba	12
2.3 Diabetes mellitus 2. typu	12
2.3.1 Léčba	13
2.4 Gestační diabetes mellitus	13
2.4.1 Léčba	13
2.5 Další specifické typy diabetu.....	13
3 Diabetes a komplikace v těhotenství.....	13
3.1 Makrosomie	14
3.2 Porod císařským řezem.....	14
4 Vady způsobené diabetem.....	15
4.1 Defekty centrální nervové soustavy.....	15
4.2 Defekty kardiovaskulární soustavy.....	16
4.3 Defekty vylučovací soustavy	17
4.4 Defekty kosterního systému	18
4.5 Defekty gastrointestinálního traktu.....	19
4.6 Defekty ucha.....	20
5 Předcházení komplikacím způsobeným diabetem v těhotenství.....	21
5.1 Screening	21
5.1.1 75g Orální glukózový toleranční test	21
5.1.2 Kontrola hladiny glykohemoglobinu	22

5.2	Plánování těhotenství.....	22
5.3	Udržování normoglykémie	23
5.3.1	Samostatná kontrola glykémie (self-monitoring).....	23
5.3.2	Úprava jídelníčku	24
5.3.3	Užívání léčiv	25
5.3.4	Využití inzulínových pump	27
5.4	Kojení	27
6	Závěr	28
7	Použitá literatura	30
7.1	Články.....	30
7.2	Knihy a učebnice	34
7.3	Internetové zdroje	34

Seznam zkratek

Zkratka	Význam
CNS	Centrální nervová soustava
DM	Diabetes mellitus
DM1	Diabetes mellitus 1. typu
DM2	Diabetes mellitus 2. typu
DNA	Deoxyribonukleová kyselina
GDM	Gestační diabetes mellitus
GI	Glykemický index
GIT	Gastrointestinální trakt
HLA	z anglického Human leucocyte antigen
IV	Izolované vady
KVS	Kardiovaskulární soustava
MD	Mnohonásobné defekty
MODY	z anglického Maturity onset diabetes of the young
NPH	z anglického neutral protamine Hagedorn
NT	Neurální trubice
PGM	Porucha glukózového metabolismu
PGT	Porucha glukózové toletance
SKR	Syndrom kaudální regrese
TDD	Totální denní dávka
VS	Vylučovací soustava
VV	Vývojové vady
75g OGTT	75g Orální glukózový toleranční test

Úvod

Nejen díky vzrůstajícímu počtu žen s diagnózou diabetes mellitus v reprodukčním věku se vědci v poslední době zabývají tím, zda může tato nemoc a její léčba zvýšit incidenci vrozených vad. S vývojem nových přístrojů a léčiv je nutností testovat, zda jsou tyto nové prostředky pro léčbu diabetu v těhotenství vhodné, či ne.

K vývojovým vadám se zvýšeným rizikem vzniku pro potomky diabetických matek patří defekty kosterního systému, centrálního nervového systému, vylučovací soustavy, kardiovaskulární soustavy, gastrointestinálního traktu a ucha. Zvýšená je i pravděpodobnost komplikace porodu makrosomií, dystokií ramen, tržnými ranami perinea, či chorioamniotitidou.

Vzniku vrozených vad lze u těhotenství komplikovaných diabetem předcházet. K účinným opatřením patří správná životospráva, důsledná léčba nemoci a pravidelné návštěvy lékaře. Stejnými mechanismy můžeme snížit i riziko komplikace porodu. K prevenci porodních komplikací také patří možnost využití porodu císařským řezem.

Cílem této práce bylo pomocí literární rešerše zjistit míru rizika vzniku vrozených vad pro potomky diabetických matek a shrnout dosavadní poznatky o možnostech a účinnosti prevence jejich vzniku.

1 Vývojové vady

Vývojové vady (VV) jsou strukturální abnormality jakéhokoli typu, které vznikají následkem abnormálních vývojových pochodů a mohou být vyvolány faktory genetickými nebo negenetickými. Mohou mít dopad na úrovni buňky, tkání, nebo celých orgánových systémů, kvůli čemu dochází k redukci nebo nadbytku struktur nebo změně jejich funkčnosti (Kučera, 1989).

1.1 Historie

První zmínky o existenci VV se objevovaly již dávno před naším letopočtem. První důkazy měly většinou podobu sošek nebo kreseb. První z nich je datována do roku 6500 př. n. l. Můžeme na nich sledovat zobrazené vady vědecky popsané až o tisíce let později. Mimo ústních vyprávění, která popisovala abnormální jedince a díky lidovému šíření se většinou změnila v neuvěřitelné báje, se dochovaly i písemné zmínky. První z nich pocházejí z Babylonské říše a jsou tedy až 4000 let staré. V těchto dobách se objevení atypického dítěte využívalo k předpovídání budoucnosti, nebo byli takovíto jedinci považováni za znamení hněvu bohů a zavrhování (Peterka, Novotná, 2010).

Už v těchto dobách se lidé tázali, proč VV vznikají, ovšem první názor, že taková vada je abnormální pokračování embryogeneze, vyslovil až v roce 1651 William Harvey. Až koncem 19. století, bylo experimentálně prokázáno, že některé chemikálie jsou schopny vyvolat defekty u ptáků, plazů, obojživelníků i ryb. V této době ale také platil předpoklad, že savčí zárodky jsou proti těmto vlivům chráněny mateřským organismem. Teratologie jako taková vzniká v první polovině 20. Století a je charakterizována jako věda zabývající se studiem abnormálního vývoje

(Peterka, Novotná, 2010). Asi největší stimul pro novodobou teratologii přinesly studie těžkých anomálií končetin i jiných vývojových vad způsobených užíváním léčiva thalidomidu v časných stádiích těhotenství, které provedli Lenz a McBride ve druhé polovině 20. století (Moore, 2002). Dnes je teratologie rozdělena do tří oborů a to klinického, epidemiologického a experimentálního (Jelínek et al., 1996).

1.2 Příčiny vývojových vad

Jak už bylo výše uvedeno, příčiny VV jsou děleny na dvě skupiny, na faktory genetické a faktory prostředí. Předpokládá se, že ve 20% se uplatňují genetické faktory a izolované zevní faktory asi v 10%. U zbylých 70% není příčina jasná, předpokládá se proto, že tyto vady vznikají na podkladě multifaktoriálním - kombinací faktorů prostředí a genetických (Peterka, Novotná, 2010).

1.2.1 Vady vyvolané genetickými faktory

Vady přenášejí se z generace na generaci jsou podmíněny chybou genetického materiálu (genovou mutací, chromozomální odchylkou). Takováto genetická anomálie může být přítomna v gametě rodičů, nebo může vznikat de novo při selhání mechanismů nejčasnějších vývojových stádií. Přenos těchto vad na potomky se řídí genetickými zákony a lze jim jen těžko předcházet (Peterka, Novotná, 2010). Rozeznáváme vady dominantní, k jejichž manifestaci je třeba přítomnost pouze jednoho defektního genu a recesivní, které se projeví, pokud poškozený gen potomek přijme od obou rodičů, nebo může být přenos těchto VV vázán na pohlaví. V takovém případě konkrétní fenotyp vykazují pouze jedinci stejného pohlaví. Jedinci opačného pohlaví, kteří defektní gen vlastní, jej mohou přenést do dalších generací, na jejich fenotypu se však neprojeví (Kučera, 1989).

1.2.2 Vady vyvolané faktory prostředí

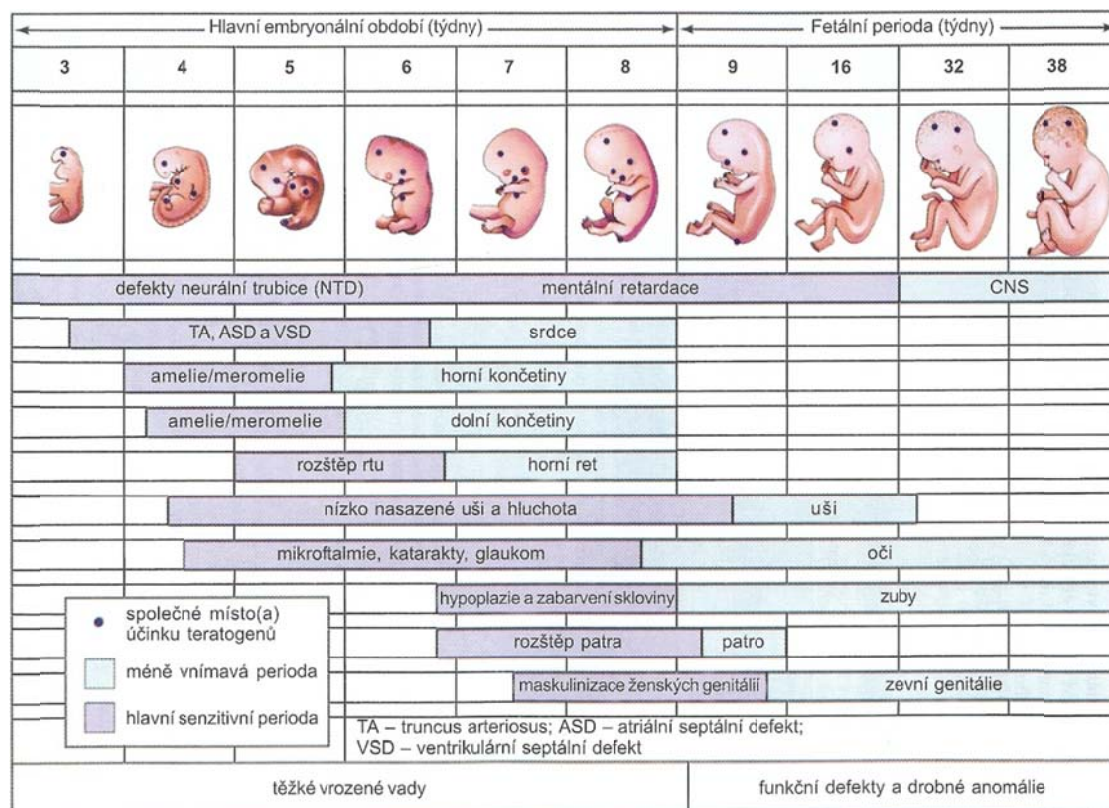
Látky, které mohou vyvolat VV, pokud se s nimi matka v době těhotenství setká, nazýváme teratogeny. Jsou to faktory schopné VV vyvolat, nebo zvýšit její výskyt v populaci (Persaud, 1990). Je velmi těžké tyto látky identifikovat se 100% jistotou, protože jediným vodítkem je narození abnormálního dítěte. Většina teratogenů, která je všeobecně uznávána, byla prokázána v experimentech na zvířatech, proto můžeme pouze s vysokou pravděpodobností tvrdit, že takovéto vlastnosti mají (Thorogood, 1997). Studie s účastí lidského subjektu mají také své limity. Používáme k nim dvou metod. Retrospektivního šetření, které je omezeno dlouhou dobou která uplynula od vzniku vady k šetření její příčiny a prospektivních studií při kterých musíme v praxi vykonat téměř neuskutečnitelný počet pozorování. Výsledkem těchto studií je, že zhruba 10% vrozených vad vyvolaných faktory prostředí je způsobeno léky, chemikáliemi a zářením, 20% mechanickou interferencí, 30% infekcemi a 40% chorobnými stavy matky (epilepsie, diabetes, onemocnění štítné žlázy) (Peterka, Novotná, 2010).

1.2.3 Multifaktoriální dědičnost

VV děděné na podkladě multifaktoriální dědičnosti jsou závislé na kombinaci obou předchozích faktorů. Mohli bychom ji definovat jako sklon k získání daného fenotypu, jehož projev je určen přítomností defektního genu, ale také působením zevních faktorů. Riziko projevu multifaktoriálně ovlivněné VV je vypočítáváno s přihlédnutím k frekvenci jejího výskytu v populaci a její přítomnosti u příbuzných různých kategorií. Pokud vliv obou negativně působících faktorů překročí prahovou hodnotu, dochází k manifestaci vady (Moore, 2002).

1.2.4 Základní principy teratogeneze

Během vývoje zárodka, dochází k morfogenezi a diferenciaci jednotlivých struktur postupně. Nejcitlivější jsou tyto struktury v nejintenzivnějších vývojových fázích. Tyto fáze nazýváme kritickými periodami a každá orgánová soustava ji má v rámci celkové organogeneze jindy (Moore, 2002). S pokračujícím stupněm vývoje také klesá rozsah poškození, které může teratogen způsobit (Jelínek et al., 1996).



Obr. 1. Schématické znázornění rozložení kritických period během prenatalního vývoje (Převzato z Moore, 2002)

Působení během kritické periody není jedinou podmínkou pro vznik VV. Existují ještě periody senzitivní, během kterých jsou buňky diferencujícího se zárodka citlivé k danému teratogenu. Ty jsou dány jak charakterem škodlivé látky, tak její dávkou. Ke vzniku VV tedy dochází, pouze pokud se tyto dvě periody překrývají (Jelínek et al., 1996).

Dalším faktorem, který ovlivňuje vznik VV je genotyp zárodku (Moore, 2002). Každý druh má totiž geneticky determinované metabolické zpracování látek v organismu a to způsobuje, že k zárodku se mohou dostávat naprosto odlišné metabolity, pocházející ze stejné výchozí látky (Peterka, Novotná, 2010). To je také důvod problému řešeného v kapitole 1.2.2., proč teratogeny prokázané během experimentů se zvířaty nemůžeme brát jako 100% prokázané i pro člověka.

1.3 Prevence

Účinnost prevence závisí zejména na způsobu, jakým jsou VV vyvolány. Vzhledem k tomu, že jsou způsobovány celou škálou různých faktorů, působících různými mechanismy, univerzální způsob prevence neexistuje. Jak jsem již uvedla, pouze u 30% vad byla objektivně prokázána příčina vzniku vady a můžeme díky tomu zavést účinná preventivní opatření při dalším těhotenství (Peterka, Novotná, 2010).

Pokud vady vznikají čistě na genetickém podkladu, je prevence omezena pouze na tzv. sekundární. Ta je založena na včasné prenatální diagnostice. V krajních případech se přistupuje i k umělému přerušení těhotenství. U vad vázaných na pohlaví můžeme vznik VV ovlivnit i volbou pohlaví (Peterka, Novotná, 2010).

V případech kdy se genetické dispozice neprokáží, můžeme předpokládat, že vada byla vyvolána působením zevních faktorů. Jak již je výše zmíněno, určité vady vznikají v konkrétním stadiu vývoje, proto můžeme dohledat, jakému teratogenu byl zárodek vystaven a při dalším plánovaném těhotenství se mu aktivně vyhnout a tak zabránit vzniku vývojové vady. Tento druh prevence nazýváme primární (Peterka, Novotná, 2010). Těhotné ženy trpící závažnými chronickými chorobami (epilepsie, diabetes, poruchy štítné žlázy) musí být léčeny i během těhotenství. Dávky léků je ovšem nutné optimalizovat, nejlépe ještě před otěhotněním, čímž se riziko poškození plodu sníží. Ženám pracujícím na rizikových pracovištích (radiologie) je také doporučováno těhotenství plánovat, aby nebyl zárodek v prvních fázích vývoje, než se těhotenství prokáže, rizikovým faktorům vystavován. To samé platí i u silných alergiček. Je vhodné konzultovat s alergologem období, kdy alergen působí nejméně (Jarolímková, Peterka, 2003).

Dnes je prokázáno, že teratogeny mohou ovlivňovat také kvalitu spermií u mužů. I když se tato poškození projevují většinou sníženou schopností oplodnit oocyt, je nutné brát v potaz také jejich vystavení teratogenním látkám (Jarolímková, Peterka 2003).

2 Diabetes

Diabetes (správně Diabetes mellitus, DM) je metabolická porucha, při níž selhávají mechanismy zajišťující hospodaření s glukózou v těle. A to zejména díky absolutnímu nebo relativnímu nedostatku inzulínu, který zajišťuje jak tvoření zásob glukózy v těle, tak její vstup do buněk. Při tomto onemocnění dosahuje hladina glukózy v krvi (glykémie) vyšších hodnot, než ve zdravém organismu. Zvýšená glykémie je zapříčiněna více poruchami, podle toho také rozlišujeme několik typů DM (Lebl, Průhová, 2004).

2.1 Prediabetes

Do této diagnostické skupiny spadají lidé, kteří ještě nedosáhli kritérií pro diagnostikování DM, ale již se jim výrazně přibližují. Proto jsou také vysoce rizikovou skupinou pro jeho možný vývoj v budoucnosti. Je to tedy jakýsi mezistupeň ve vývoji DM. Spadají sem pacienti, kteří mají diagnostikovanou poruchu glukózové tolerance (PGT) nebo poruchu glukózového metabolismu (PGM).

Účinnou prevencí zhoršování stavu těchto jedinců a předcházení vzniku DM je změna životního stylu a to zejména zvýšení fyzické aktivity, snížení tělesné váhy o 5–10%, úprava jídelníčku, nebo případné užívání léčiv (American Diabetes Association, 2012).

2.2 Diabetes mellitus 1. typu

Diabetes mellitus 1. typu (DM1), často označován také jako juvenilní diabetes, je vyvolán souhrou genetických a negenetických faktorů. V současné době se soudí, že každá skupina faktorů se na vzniku DM1 podílí poloviční vahou. Míra genetického rizika potom určuje, jestli jedinec DM1 onemocní a také v jakém věku se nemoc projeví (Perušičová, 2007). Nejvýznamnější genetickou dispozicí jsou mutace v genech pro HLA II. třídy, které prezentují T-lymfocytům části fagocytovaných molekul. Tato mutace umožňuje autoimunitní reakci proti B-buňkám ostrůvků v pankreatu a ty pak nejsou schopny produkovat inzulín. Dochází tedy k absolutnímu nedostatku inzulínu (Anděl, 2001).

2.2.1 Léčba

Pacient postižený DM1 je léčen kombinací dvou léčebných postupů. Prvním je změna životního stylu a dodržování diety. Při tomto způsobu léčby je nutné, zvýšení fyzické zátěže, redukce váhy a zpravidelnění denního režimu (zejména příjmu potravy). Druhým je aplikace synteticky vyráběného inzulínu nebo jeho analog a pravidelná kontrola glykémie. Dnes jsou tyto metody shrnovány do tzv. intenzifikované inzulínové terapie, ve které k nim přibývá ještě edukace a pravidelný monitoring lékařem pacienta (Perušičová, 2007).

2.3 Diabetes mellitus 2. typu

Diabetes mellitus 2. typu (DM2) je ve srovnání s předchozím typem mnohem heterogenějším onemocněním. Tento typ onemocnění globálně vyskytuje čím dál tím častěji a je provázen řadou dalších komplikací jako je hyperglykémie, hypertenze, dislipidémie a inzulínová rezistence. Predispozice k DM2 je ovlivněna polygenními faktory, ale na jeho projevu se výrazně podílejí faktory vnější. Jeho rozvoj je často spojován s obezitou, příjmem hyperkalorické potravy a sníženou fyzickou aktivitou. To způsobuje inzulínovou rezistenci, kterou jsou B-buňky zprvu schopné kompenzovat jeho zvýšenou sekrecí, s postupem času se ale jejich funkce zhoršuje a závažnost onemocnění roste (Perušičová, 2011).

2.3.1 Léčba

DM2 je možno léčit několika způsoby. Mezi první opatření patří dieta, často je toto onemocnění upravením jídelníčku a zhubnutím pacienta úplně vyléčeno. V případě, že dietní opatření nestačí, se přistupuje k užívání preparátů zvyšujících vnímavost buněk k inzulínu, nebo posilujících jeho tvorbu. K léčbě inzulínem, tak jako u DM1, se přistupuje, až pokud obě tyto metody selžou (Lebl, Průhová, 2004).

2.4 Gestační diabetes mellitus

Gestační diabetes mellitus (GDM) je porucha sacharidového metabolismu vznikající v době těhotenství, která po porodu vymizí. Občas může být zaměňován s DM2, který se shodou okolností poprvé projevil v těhotenství. Hlavní důvod vzniku GDM je vylučování placentárních hormonů jako je laktogen nebo kortizol, které působí proti inzulínu a tím navozují inzulínovou rezistenci (Perušičová, 2011).

2.4.1 Léčba

Léčba je ve své podstatě podobná jako u DM2. Prvním opatřením je z pravidla nastavení diety, díky které se žena vyvaruje hyperglykémie. Dalším opatřením je zvolení vhodné fyzické aktivity. Pokud kompenzace inzulínové rezistence není dostatečná ani po těchto opatřeních přistupuje se k podávání inzulínu (Anděl, 2001).

2.5 Další specifické typy diabetu

Další typy DM mohou být způsobeny řadou různých faktorů jako defekty ve funkci B-buněk, defekty v účinku inzulínu, onemocnění pankreatu nebo endokrinopatie. V neposlední řadě můžeme projevy DM indukovat léky či jinými chemikáliemi (Anděl, 2001).

Jedním z geneticky zapříčiněných DM je DM nazývaný MODY, který je způsoben mutacemi, jejichž důsledkem je porucha funkce B-buněk pankreatu. Doposud bylo takovýchto genů objeveno pět. Odlišujeme tedy podtypy MODY 1–5, které mají každý jiné projevy i prognózu průběhu onemocnění. Tyto typy diabetu jsou ve většině případů léčitelné bez podávání inzulínu a to dietou, nebo podáváním perorálních antidiabetik (Anděl, 2001).

3 Diabetes a komplikace v těhotenství

Počet případů těhotenství komplikovaných diabetem vzrůstá, stejně jako počet žen v reprodukčním věku s diagnózou DM1 nebo DM2 (Feig, Palda, 2002). V současné době je deset procent těhotenství komplikováno hyperglykémií (Anonymous, 2010). Během takovýchto těhotenství můžeme očekávat různé komplikace. Těhotné ženy s diagnózou DM mají čtyřikrát větší riziko spontánního potratu a jejich děti až devětkrát zvýšené riziko vzniku malformací (Temple et al., 2002).

3.1 Makrosomie

Až třetina žen, které mají diabetes v těhotenství, porodí děti s nadměrnou hmotností. Nejrizikovější skupinou jsou ženy s GDM trpící obezitou (Ehrenberg et al., 2004b). Komplikace jsou spojeny s porodní vahou vyšší nebo rovnou 4 000 g. Nejrizikovější z nich je dystokie ramen (zapříčení dítěte rameny za stydkou kost během porodu). Riziko dystokie vzrůstá s hmotností dítěte. Při porodní váze 4 000–4 499 g je 6,29krát vyšší, při porodní váze nad 5 000 g až 17,52krát vyšší v porovnání s dětmi s normální porodní vahou. Dalšími komplikacemi vyskytujícími se při porodech makrosomických dětí jsou tržné rány perinea (až 7,27krát častější), poporodní krvácení (až 2,15krát častější) a chorioamnionitida (zánět plodových obalů) která je až 2,42krát častější (Stotland et al., 2004).

Combs et al., (1992) odhalili zvýšený počet porodů makrosomických dětí u matek, které měly vysoké hladiny postprandiální (objevující se po jídle) glukózy a to zejména v pozdějších fázích těhotenství. Jovanovic, (2006) ve své teorii zabývající se vysvětlením spojitosti zvýšeného rizika makrosomie a přechodných zvýšení postprandiální hladiny glukózy uvádí, že jakmile hladina mateřské glykémie překročí práh 110 mg/dl (6,13 mmol/l), způsobí glykosurii u plodu. Když začne plod ve 20. týdnu těhotenství polykat amniotickou tekutinu, přijímá s ní i glukózu do ní vyloučenou. Glukóza přijatá orální cestou a vstřebaná střevním epitelem může být účinnější při stimulaci produkce inzulínu, než přechodně zvýšená hladina glukózy v krevním řečišti. To může způsobit zvýšení hladiny inzulínu v krevním oběhu plodu, tento inzulín pak působí jako růstový faktor při jeho vývoji (Jovanovic, 2006; Rendell, Jovanovic, 2006).

3.2 Porod císařským řezem

Zda mají diabetické matky větší riziko porodu císařským řezem je předmětem diskuze. Renesberg et al., (1999) ve své studii našli 1,71krát zvýšené riziko pro ženy s GDM a 6,20krát zvýšené riziko u žen s DM diagnostikovaným před otěhotněním. Ehrenberg et al., (2004) mají odlišné výsledky: zvýšené riziko našli pouze u matek s GDM, ale nepovažují je za signifikantní. V obou studiích byl ale odhalen fakt, že riziko porodu císařským řezem stoupá, pokud je DM v těhotenství komplikován nadváhou či obezitou a/nebo vyšším věkem matky. Dalším rizikovým faktorem pro porod císařským řezem je nutnost léčby inzulínem (Naylor et al., 1996; Ehrenberg et al., 2004a). Naylor et al., (1996) toto riziko objevili až 2,1krát vyšší. Zdá se, že diabetes jako takový riziko porodu císařským řezem výrazně nezvyšuje, ale pokud se objeví v kombinaci s dalšími faktory (vysoký věk, nadváha, makrosomie, předčasný porod, nutnost léčby inzulínem, stav hladiny glukózy, předchozí porod císařským řezem) riziko je vyšší (Naylor et al., 1996; Remsberg et al., 1999; Ehrenberg et al., 2004a).

Výhodou porodu císařským řezem je snížení rizika dystokie ramen u porodů diabetických matek, jejichž děti váží více než 4 250 g až o padesát procent (Conway et al., 1998). Conway et al., (1998) ve své studii dále doporučují využívat ultrazvuková vyšetření ke zjištění hmotnosti plodu a na jejich základě porod načasovat a zvolit, zda proběhne normálně či císařským řezem. To může snížit výskyt dystokie ramen a jiných porodních komplikací až na úroveň nediabetické populace.

4 Vady způsobené diabetem

Vzhledem k množství studií zabývajících se tématem zvýšeného rizika vzniku VV u dětí diabetických matek jsem do této části práce zařadila články publikované v posledních deseti letech. Některé z těchto prací jsou provedené na malém vzorku zkoumaných případů, což může být pro tyto studie limitujícím faktorem (Penney et al., 2003; Evers et al., 2004; Ray et al., 2004; Nielsen et al., 2005). Ray et al., (2004) svou studii prováděli na ženách podstupujících pravidelné prohlídky, výsledné hodnoty velikosti rizika proto mohou být díky této prevenci VV snižené. Výhodou naopak může být krátká doba, ve které studie takového rozsahu probíhá, protože je prováděna za stejných podmínek, a není tedy ovlivněna změnami v diagnostice DM ani VV (Penney et al., 2003; Evers et al., 2004).

Další studie zkoumají větší vzorek populace (Jensen et al., 2004; Macintosh et al., 2006; Davis et al., 2010; Ferenc et al., 2010; Garne et al., 2012). Mezi jejich výhody může patřit fakt, že data byla sbírána za stejných podmínek (Jensen et al., 2004) a jsou zaměřena na konkrétní problematiku, Jensen et al., (2004) posuzovali pouze těhotenství komplikovaná DM1, Davis et al., (2010) zkoumali riziko vzniku vad vylučovací soustavy (VS) a Garne et al., (2012) se zaměřili na ženy s DM diagnostikovaným před těhotenstvím. Zkreslit výsledky, ke kterým došel Ray et al., (2004) mohl fakt, že více než polovina žen zahrnutých do této studie byla hispánského původu.

Rozsáhlost studií provedených na nejvyšším počtu pacientů (Sharpe et al., 2005; Frias et al., 2007; Correa et al., 2008) je jednou z jejich výhod. Naopak doba, po kterou byly výsledky sbírány, může mít za následek zkreslení výsledků, protože během let se měnila kritéria, podle nichž byl diagnostikován a hodnocen DM. Sharpe et al., (2005) ve své studii uvádějí, že výsledky mohou být zkresleny díky velkému důrazu kladenému v Austrálii (kde byla studie prováděna) na prevenci při DM v reprodukčním věku a během těhotenství. I přes tyto možnosti zkreslení výsledků lze přikládat těmto studiím největší význam.

4.1 Defekty centrální nervové soustavy

Riziko vzniku defektů centrální nervové soustavy (CNS) u diabetických těhotenství je až třikrát vyšší zejména pro matky s pregestačním DM (Sharpe et al., 2005; Macintosh et al., 2006). Signifikantně zvýšené riziko vzniku defektů neurální trubice (NT) uvádí mnoho studií (Ray et al., 2004; Sharpe et al., 2005; Macintosh et al., 2006; Ferenc et al., 2010; Garne et al., 2012), jeho výška se pohybuje mezi jeden a půl až čtyřnásobkem oproti nediabetickým těhotenstvím.

Potomkům diabetických matek hrozí možnost vzniku anencefalie (nevyvinutí mozku a lebních obalů), hydrocefalu (zvětšení hlavy v důsledku hromadění mozkomíšního moku v systému mozkových komor), holoprosencefalie (nevyvinutí, či neúplné oddělení mozkových hemisfér) a spiny bifidy (defekt ve splynutí jednoho či více obratlových oblouků, který může vést k poškození míchy a jejích obalů) (Anderson et al., 2005; Correa et al., 2008; Garne et al., 2012). Podrobné údaje z uvedených studií jsou shrnuty v tabulce 1.

Při zkoumání mechanismu vzniku těchto vad bylo objeveno, že zvýšená glykémie redukuje expresi genu Pax-3, který je zodpovědný za uzavírání nervové trubice (Goulding et al.,

1991), a tím vede k apoptózy neuroepiteliálních buněk v místě kde dochází ke vzniku defektu (Fine et al., 1999)

Tabulka 1. Defekty centrální nervové soustavy (CNS)				
Autoři	Typ vady	Koeficient zvýšeného rizika pro DM1	Koeficient zvýšeného rizika pro DM2	Koeficient zvýšeného rizika pro GDM
Anderson (2004)	Anencefalie	0,8	0,8	0,3
	Spina bifida	0,4	0,4	1,2
	Holoprosencefalie	46,6	46,6	2,9
	Hydrocefalus	11,8	11,8	1,6
Ray (2004)	Defekty NT	2,5	2,5	-
Nielsen (2005)	Defekty NT	1,9 (IV)	1,9 (IV)	-
Sharpe (2005)	Defekty CNS	3,16	3,16	0,89
	Defekty NT	3,87	3,87	1,09
Macintosh (2006)	Defekty CNS	2,7	2,7	-
	Defekty NT	4,2	4,2	-
Correa (2008)	Anencefalie	3,39 (IV)	3,39 (IV)	1,33 (IV); 1,63 (MD)
	Spina bifida	0,75 (IV); 7,99 (MD)	0,75 (IV); 7,99 (MD)	1,21 (IV); 0,70 (MD)
	Holoprosencefalie	6,00 (IV); 16,16 (MD)	6,00 (IV); 16,16 (MD)	0,76 (IV)
	Hydrocefalus	8,8 (IV); 12,13(MD)	8,8 (IV); 12,13(MD)	1,97 (IV); 1,86 (MD)
Ferenc (2010)	Defekty NT	3,4	2,8	2,1
	Hydrocefalus	0	6,2	5,0
Garne (2012)	Defekty NT	1,55	1,55	1,55
	Hydrocefalus	1,04	1,04	1,04
	Mikrocefalie	1,42	1,42	1,42

IV, Izolované vady; MD, mnohonásobné defekty

4.2 Defekty kardiovaskulární soustavy

Pravděpodobnost vzniku defektů kardiovaskulární soustavy (KVS) se podle výsledků studií pohybuje mezi 1,5 až 4,5krát zvýšenou (Nielsen et al., 2005; Sharpe et al., 2005; Macintosh et al., 2006; Correa et al., 2008; Ferenc et al., 2010; Garne et al., 2012), všeobecně je však riziko vzniku těchto vad vyšší v kombinaci s dalšími VV (Correa et al., 2008). Vadami, jejichž vznik dětem diabetických matek hrozí, jsou zejména defekty síňových a komorových sept, Fallotova tetralogie (kombinace defektu komorového septa, dextropozice aorty, zúžení plicnice a hypertrofie pravé komory) a transpozice velkých cév (Sharpe et al., 2005; Correa et al., 2008; Garne et al., 2012). Correa et al., (2008) našli i signifikantně zvýšené riziko pro anomálie v napojení plicních žil a zúžení plicní chlopně. Velmi výrazné riziko našli Frias et al., (2007) pro možnost vzniku hypertrofické kardiomyopatie (zesílení tloušťky komorových stěn,

díky čemu dochází k jejich zmenšení a nadměrné síle stahů). Podrobné údaje z těchto studií jsou shrnuty v tabulce 2.

Tabulka 2. Defekty kardiovaskulární soustavy (KVS)				
Autoři	Typ vady	Koeficient zvýšeného rizika pro DM1	Koeficient zvýšeného rizika pro DM2	Koeficient zvýšeného rizika pro GDM
Nielsen (2005)	Defekty KVS	3,4 (IV)	3,4 (IV)	-
Sharpe (2005)	Defekty KVS	2,84	2,84	1,4
	Transpozice velkých cév	3,64	3,64	1,53
Macintosh (2006)	Defekty KVS	3,4	3,4	-
Frias (2007)	Hypertrofická kardiomyopatie	61,6	61,6	8,6
Correa (2008)	Defekty KVS	4,64 (IV); 10,77 (MD)	4,64 (IV); 10,77 (MD)	1,59 (IV); 1,65 (MD)
	Fallotova tetralogie	4,89 (IV); 6,0 (MD)	4,89 (IV); 6,0 (MD)	1,8 (IV); 1,58 (MD)
	Transpozice velkých cév	3,34 (IV); 71,97 (MD)	3,34 (IV); 71,97 (MD)	1,11 (IV)
	Anomální napojení plicních žil	7,12 (IV)	7,12 (IV)	0,33 (IV)
	Zúžení plicní chlopně	1,44 (IV)	1,44 (IV)	2,41 (IV); 5,96 (MD)
	Defekty septa síní	8,8 (IV); 14,3 (MD)	8,8 (IV); 14,3 (MD)	1,5 (IV); 1,9 (MD)
Ferenc (2010)	Defekty komorových sept	2,89 (IV); 7,70 (MD)	2,89 (IV); 7,70 (MD)	1,45 (IV); 1,14 (MD)
	Defekty KVS	3,9	1,6	1,5
Garne (2012)	Defekty KVS	2,2	2,2	2,2
	Defekty septa síní	2,27	2,27	2,27
	Defekty komorových sept	1,47	1,47	1,47
	Transpozice velkých cév	2,0	2,0	2,0
	Fallotova tetralogie	1,55	1,55	1,55

IV, Izolované vady; MD, mnohonásobné defekty

4.3 Defekty vylučovací soustavy

Riziko vzniku vad vylučovací soustavy (VS) je pro potomky diabetiček 2,5–3krát větší (Ray et al., 2004; Davis et al., 2010). Mezi defekty VS spojované s DM v těhotenství patří ageneze či dysgeneze ledvin (chybění obou, nebo jedné ledviny a jiné ledvinné malformace). Zjištěné hodnoty zvýšeného rizika pro agenezi/dysgenezi ledvin se v rámci studií liší. Z výsledků však všeobecně vyplývá, že potomci matek s DM1 a DM2 jej mají oproti matkám s GDM vyšší

(Evers et al., 2004; Nielsen et al., 2005; Sharpe et al., 2005; Frias et al., 2007; Correa et al., 2008; Davis et al., 2010; Ferenc et al., 2010; Garne et al., 2012).

Hypospádie (ústí močové trubice se nachází spodní straně penisu) je další diskutovanou vadou ve spojení s DM. Signifikantně zvýšené riziko však zjistili pouze Evers et al., (2004) a Correa et al., (2008) a pro potomky matek s pregestačním DM Sharpe et al., (2005). Poslední VV jejíž spojení s DM v těhotenství je řešeno v rámci uvedených studií je zúžení močových cest, zvýšené riziko vzniku této vad potvrzují Nielsen et al., (2005) a Ferenc et al., (2010). Podrobné hodnoty ze všech uvedených studií jsou shrnuty v tabulce 3.

Jako možná příčina vzniku VV vylučovací soustavy byly odhaleny defekty v transkripci nukleárního faktoru 1-beta hepatocytů (HNF1 β) (Haumaitre et al., 2006). Tento transkripčního faktor je exprimovaný v epiteliálních buňkách ledvin, pankreatu, jater a plic a je zásadní pro jejich formování v časně embryogenezi (Coffinier et al., 1999).

Tabulka 3. Defekty vylučovací soustavy (VS)				
Autoři	Typ vady	Koeficient zvýšeného rizika pro DM1	Koeficient zvýšeného rizika pro DM2	Koeficient zvýšeného rizika pro GDM
Ray (2004)	Defekty VS	2,6	2,6	-
Nielsen (2005)	Ageneze/dysgeneze ledvin	14,8 (IV)	14,8 (IV)	-
	Hypospádie	1,8 (IV)	1,8 (IV)	-
Sharpe (2005)	Defekty VS	2,34	2,34	17,8
	Ageneze/dysgeneze ledvin	10,41	10,41	0,97
	Hypospádie	2,20	2,20	1,11
Macintosh (2006)	Defekty VS	1,2	1,2	-
Frias (2007)	Dysplázie ledvin	5,13	5,13	1,8
Correa (2008)	Hypospádie	1,89 (IV); 18,73 (MD)	1,89 (IV); 18,73 (MD)	1,49 (IV); 2,94 (MD)
	Ageneze/hyopoplázie ledvin	11,91 (IV)	11,91 (IV)	0,58 (IV)
Davis (2010)	Oboustranná ageneze/dysgeneze ledvin	1,5	1,5	1,5
	Jednostranná ageneze ledvin	4,1	4,1	4,1
Ferenc (2010)	Ageneze/dysgeneze ledvin	33,5	0,0	0,0
	Hypospádie	2,2	1,6	1,3
Garne (2012)	Oboustranná ageneze ledvin	2,08	2,08	2,08
	Hypospádie	0,73	0,73	0,73

IV, Izolované vady; MD, mnohonásobné defekty

4.4 Defekty kosterního systému

Zvýšené riziko vzniku defektů končetin u pregestačního DM potvrzují Sharpe et al., (2005) a Correa et al., (2008). Garne et al., (2012) propojení těchto defektů s DM v těhotenství pravděpodobným neshledal. Penney et al., (2003) a Frias et al., (2007) našli zvýšené riziko pro

vznik polydaktylie (nadpočetné množství prstů), Correa et al., (2008) našli vyšší pravděpodobnost vzniku rozštěpu rtu a/nebo patra, Garne et al., (2012) naopak shledal možnost zvýšeného rizika pro tuto VV nepravděpodobnou. Podrobné hodnoty jsou shrnuty v tabulce 4.

Další VV, jejichž riziko vzniku je zvýšené u diabetických matek jsou defekty páteře v kaudální oblasti a syndrom kaudální regrese (SKR; porucha vývoje páteře, při které dochází k částečné agenezi nebo úplnému chybění obratlů v kaudální části) (Penney et al., 2003; Ferenc et al., 2010; Garne et al., 2012). Při zkoumání tohoto jevu byla nalezena souvislost mezi výskytem SKR a zvýšenou hladinou kyseliny retinové u diabetických myší. Bylo také prokázáno, že tato zvýšená hladina kyseliny retinové má za následek ovlivňování exprese genu Wnt-3a (Chan et al., 2002), který je zodpovědný za vývoj somitů v kaudální oblasti (Takada et al., 1994).

Tabulka 4. Defekty kosterní soustavy				
Autoři	Typ vady	Koeficient zvýšeného rizika pro DM1	Koeficient zvýšeného rizika pro DM2	Koeficient zvýšeného rizika pro GDM
Nielsen (2005)	Rozštěp patra a/nebo rtu	2,2 (IV)	2,2 (IV)	-
	Polydaktylie/syndaktylie	1,3 (IV)	1,3 (IV)	-
Sharpe (2005)	Defekty končetin	9,22	9,22	0,78
Macintosh (2006)	Defekty končetin	1,4	1,4	-
Frias (2007)	Polydaktylie	3,62	3,62	1,02
Correa(2008)	Rozštěp patra a/nebo rtu	2,92 (IV); 8,07 (MD)	2,92 (IV); 8,07 (MD)	1,45 (IV); 1,22 (MD)
Ferenc (2010)	Rozštěp patra a/nebo rtu	3,9	3,2	2,0
	Defekty končetin	5,7	3,5	2,8
	Polydaktylie/syndaktylie	2,4	2,9	1,2
Garne (2012)	Rozštěp patra a/nebo rtu	0,52	0,52	0,52
	Defekty končetin	1,01	1,01	1,01
	Polydaktylie/syndaktylie	0,83/0,23	0,83/0,23	0,83/0,23
	Syndrom kaudální regrese	26,4	26,4	26,4

IV, Izolované vady; MD, mnohonásobné defekty

4.5 Defekty gastrointestinálního traktu

Z těchto vývojových vad je pro potomky diabetických matek považována za nejrizikovější anorektální atrezie (uzavření či zúžení distální části tlustého střeva), významně zvýšené riziko pozorovali Frias et al., (2007) a Correa et al., (2008). Garne et al., (2012) uvádí ve své studii také zvýšené riziko, ale rozdíl mezi diabetickou a nediabetickou populací neshledal významným. Zvýšené riziko vzniku střevní atrezie (zúžení části střeva) a atrezie jícnu (zúžení až neprůchodnost jícnu, v některých případech může vzniknout propojení s tracheou) bylo dostatečně velké pozorováno pouze ve studii, kterou provedli Frias et al., (2007) a u některých typů DM ve studii provedené Ferenc et al., (2010). V ostatních studiích pozorovali

pravděpodobnost vzniku těchto vad zvýšenou, ale neoznačují ji jako signifikantní. Podrobné hodnoty jsou uvedeny v tabulce 5.

Tabulka 5. Defekty gastrointestinálního traktu (GIT)				
Autoři	Typ vady	Koeficient zvýšeného rizika pro DM1	Koeficient zvýšeného rizika pro DM2	Koeficient zvýšeného rizika pro GDM
Sharpe (2005)	Defekty GIT	0,98	0,98	1,1
Macintosh (2006)	Defekty GIT	0,8	0,8	-
Frias (2007)	Střevní atřezie	3,45	3,45	0,81
	Atrézie jícnu	1,31	1,31	1,37
	Anorektální atřezie	2,81	2,81	1,18
Correa (2008)	Střevní atřezie	neodhadnutelný	neodhadnutelný	0,45 (IV); 3,59 (MD)
	Atrézie jícnu	neodhadnutelný	7,04 (MD)	1,57 (IV); 1,05 (MD)
	Anorektální atřezie	4,70 (IV); 8,22 (MD)	4,70 (IV); 8,22 (MD)	1,91 (IV); 1,41 (MD)
Ferenc (2010)	Střevní atřezie	0,0	0,0	8,6
	Atrézie jícnu	14,4	0,0	5,5
	Anorektální atřezie	13,6	0,0	6,8
Garne (2012)	Atrézie jícnu	1,04	1,04	1,04
	Anorektální atřezie	1,32	1,32	1,32

IV, Izolované vady; MD, mnohonásobné defekty

4.6 Defekty ucha

Anotie (úplné chybění ušního boltce), nebo mikrotie, (malý či rudimentální boltce) jsou další vady spojované s diabetem v těhotenství. Tyto vady bývají také často ukazatelem přidružených vad (atrézie zevního zvukovodu, abnormality středního ucha). Correa et al., (2008) zjistili, že při těhotenství komplikovaném DM1 a DM2 je riziko vzniku izolovaného defektu zvýšené 3,75krát a možnost výskytu v kombinaci s dalšími vadami je zvýšená 18,5krát. U žen s GDM byly také naměřeny zvýšené hodnoty nebyly však hodnoceny jako signifikantní. Další studie spojení DM a defektů ucha potvrzují. Pravděpodobnost vzniku v porovnání s nediabetickými těhotenstvími uvádí nejvyšší pro těhotenství komplikovaná DM1 a nejnižší pro děti matek s GDM (Ferenc et al., 2010). Signifikantně zvýšené riziko potvrzuje i Garne et al., (2012) Podrobné údaje jsou shrnuty v tabulce 6.

Tabulka6. Vývojové vady ucha				
Autoři	Typ vady	Koeficient zvýšeného rizika pro DM1	Koeficient zvýšeného rizika pro DM2	Koeficient zvýšeného rizika pro GDM
Correa (2008)	Anotie/Mikrotie	3,75 (IV); 18,50 (MD)	3,75 (IV); 18,50 (MD)	1,31 (IV); 0,43 (MD)
Ferenc (2010)	VV ucha	10,0	5,5	3,4
Garne (2012)	Anotie	4,37	4,37	4,37

IV, Izolované vady; MD, mnohonásobné defekty

5 Předcházení komplikacím způsobeným diabetem v těhotenství

Jak je ukázáno v předchozích kapitolách, diabetes v těhotenství může výrazně ovlivnit zdraví matky i dítěte. Proto by těhotná žena měla vynaložit co největší úsilí, aby těmto komplikacím předešla. Hlavními cíli před početím a během následné terapie je dosažení a udržení normoglykémie v průběhu celého těhotenství, protože negativní vliv mají v těhotenství zejména výkyvy v koncentraci krevní glukózy (Hone et al., 2010; Jovanovic et al., 2005).

5.1 Screening

V dnešní době strmě vzrůstá množství obézních jedinců v populaci, a s ním i riziko vzniku DM2 nebo GDM. Podle některých odhadů vzroste do roku 2030 v rozvojových zemích počet pacientů DM o 69% a o 20% v zemích vyspělých (Shaw et al., 2010). Proto je také velmi důležitá včasná a přesná diagnóza. Hlavním účelem screeningu je odhalit ženy s nediodagnostikovaným, ale již existujícím DM2, nebo ženy s dočasnou poruchou glukózového metabolismu či již rozvinutým GDM. Rizikové faktory pro vznik tohoto onemocnění jsou vyjmenovány v tabulce 7. Hone, Jovanovic, (2010) doporučují ženy se zvýšeným rizikem testovat ihned po zjištění těhotenství. Pokud jsou testy negativní, doporučují od 16. týdne těhotenství periodické testování každé 4 týdny. Tyto testy mohou být ukončeny ve 34. týdnu, pokud je glukózová tolerance normální. Ženy mimo rizikovou skupinu by měly být standardně testovány mezi 24. a 28. týdnem pomocí 75g orálního glukózového tolerančního testu (75g OGTT) (American Diabetes Association, 2012).

Tabulka 7. Rizikové faktory pro vznik DM
Obezita
Věk vyšší než 25 let
Výskyt DM v rodině
Výskyt GDM při předchozím těhotenství
Příslušnost k etnickým skupinám: Hispánci, Američtí indiáni, Asiati, Afroameričani
Porodní váha předchozího dítěte vyšší než 4000g
Porodní váha matky vyšší než 4000g
Vysoký tlak nebo metabolický syndrom

(Calonge et al., 2008; Castorino et al., 2011)

5.1.1 75g Orální glukózový toleranční test

Hodnocení a provedení 75g OGTT se při určování GDM a ostatních typů DM liší. Kritéria byla změněna a zpřísněna z důvodu vzrůstající obezity v populaci a s ní spojeného nárůstu diagnostikovaných případů DM a také aby byla minimalizována možná negativní

působení na vývoj dítěte. Výsledkem by tedy mělo být snížení komplikací zapříčiněných diabetem ovlivňujících vývoj dítěte nebo průběh porodu (American Diabetes Association, 2012). Z tohoto důvodu je dnes pro diagnostiku GDM doporučován místo jednokrokového 75g OGTT test dvoukrokový, při kterém je měřena glykémie po podání 75g glukózy ještě mezi standardními časy a to 1h po zahájení testu. Prahové hodnoty jsou uvedeny a porovnány v tabulce 8.

Tabulka 8. Prahové hodnoty 75g OGTT pro diagnózu DM			
	Hladina krevní glukózy na lačno	Hladina krevní glukózy 1h po zahájení testu	Hladina krevní glukózy 2h po zahájení testu
PGM/PGT	100 mg/dl (5,6 mmol/l) až 125 mg/dl (6,9 mmol/l)	-	140 mg/dl (7,8 mmol/l) až 199 mg/dl (11,0 mmol/l)
DM	≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/l)	-	≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l)
GDM	≥ 92 mg/dl (5,1 mmol/l)	≥ 180 mg/dl (10,0 mmol/l)	≥ 153 mg/dl (8,5 mmol/l)

(American Diabetes Association, 2012)

5.1.2 Kontrola hladiny glykohemoglobinu

Glykohemoglobin (označovaný také HbA_{1c}, HbA, nebo A1C) je často využívaný ukazatel chronických poruch glykémie, který ukazuje průměrné hodnoty krevní glukózy, protože rychlost jeho tvorby je přímo úměrná koncentraci glukózy v okolí. Průměrná délka života krvinky během těhotenství je zhruba 90 dní (Lurie et al., 2000), výsledky testů tedy ukazují na rozdíl od výsledků měření osobními glukometry dlouhodobou hladinu glykémie. Pokud je testován pravidelně každý týden může být vhodným nástrojem umožňující lékaři i pacientce kontrolu nad hladinami glukózy v krvi (Jovanovic et al., 2011). Za ukazatel výborné glykemické kontroly je považován výsledek ≤ 5,5% (Castorino et al., 2011), prahové hodnoty jsou uvedeny v tabulce 9.

Tabulka 9. Prahové hodnoty pro hladinu glykohemoglobinu	
	Hladina glykohemoglobinu
PGM/PGT	5,7 až 6,4%
DM	≥ 6,5%

(American Diabetes Association, 2012)

5.2 Plánování těhotenství

Evers et al., (2004) ve své studii potvrdili, že vznik velkých vrozených vad je výrazně nižší u těhotenství plánovaných, než u těch neplánovaných (4,2% vs. 12,2%). Základy většiny orgánových soustav jsou položeny do osmého týdne těhotenství, tedy často ještě před tím, než žena o svém těhotenství ví. Pro dosažení co nejlepších výsledků se proto u žen s diagnostikovaným DM přikračuje k plánovanému těhotenství (Ray et al., 2001).

Při plánování těhotenství je pravidelně měřena hladina glykohemoglobinu a pacientka také musí pravidelně kontrolovat glykémii osobním glukometrem. To jí umožní získat kýženou

kontrolu nad hladinami glukózy a také zvyknout si na režim, který musí dodržet i během těhotenství (Nielsen et al., 2004). Je doporučováno užívat spolehlivá antikoncepční opatření, dokud žena nedosáhne cílových výsledků, které jsou < 6% při měření hladiny glykohemoglobinu, < 90mg/ml (5,0 mmol/l) při měření glykémie na lačno a < 150 mg/ml (8,4 mmol/l) při měření glykémie jednu hodinu po jídle (Boinpally et al., 2009). Je také vhodné konzultovat s lékařem léky, které ke své léčbě užívá, a jejich změnu pokud nejsou shledány bezpečnými pro užívání v těhotenství.

5.3 Udržování normoglykémie

Špatná kontrola hladiny glykémie před otěhotněním, nebo během těhotenství, může vést ke vzniku velkých vrozených vad v 5–10% případů, nebo ke spontánnímu potratu u 15–20% těhotenství (Evers et al., 2004). Proto je udržování ideální glykémie během těhotenství hlavním cílem lékařů i matky. Opatření nasazované pro udržení glykémie co nejvíce se blíží normálním hladinám je bez ohledu na typ DM úprava jídelníčku a důsledné poučení o nemoci, základních pojmech, mechanismu působení léčiv a důležitosti dosahování vytyčených léčebných cílů. Dále je doporučována častá samostatná kontrola koncentrace glukózy pacientem, pravidelné měření glykohemoglobinu, krevního tlaku a váhy. Protože nadměrný příbytek váhy může vést k brzkému zjištění makrosomie (Hone et al., 2010), Americký institut medicíny doporučuje ženám s normální váhou před porodem přibrat maximálně 11,5–15,5 kg, ženám s nízkou váhou 12,5–18 kg, ženám s nadváhou 7–11,5 kg a obézním ženám pouze 5–9 kg (Rasmussen et al., 2009). Doporučená hladina glykohemoglobinu se pohybuje mezi 4–6% (Boinpally et al., 2009).

5.3.1 Samostatná kontrola glykémie (self-monitoring)

Častými samostatnými měřeními pacientka může dosáhnout výborné kontroly nad koncentrací glukózy v krvi. Tato kontrola je prováděna pomocí osobních glukometrů, je to jednoduchý proces a pacientka si na ni rychle zvykne. Glykémii nejčastěji měříme z kapky krve získané z bříška prstu. Je doporučováno, aby pacientka prováděla tzv. self-monitoring šestkrát až osmkrát denně. První měření by mělo být ráno na lačno, další měření před jídlem a hodinu po jídle (největší výkyvy v hladinách glukózy totiž nastávají právě tehdy), poslední pak před spaním (Buhling et al., 2005). Cíle, jichž by měly ženy s DM v těhotenství dosahovat, jsou < 90 mg/dl (5,0 mmol/l) před jídlem a <120 mg/dl (6,7 mmol/l) po jídle (Hone et al., 2010). Z těchto měření si potom pacientka sestavuje svůj glykemický profil, na základě kterého potom může upravovat svou stravu, denní cvičení, nebo dávky inzulínu pokud ho ke své léčbě využívá.

Pokud má pacientka problém s dosažením normoglykémie pouze s pomocí self-monitoringu, může využít kontinuálního sledování hladiny glukózy. K tomuto měření se využívá přístroje, který dokáže pomocí senzoru zavedeného do podkoží trvale měřit glykémii. Kontinuální monitor glykémie je v těhotenství bezpečný, vytváří podrobnější profil včetně nočních hladin glukózy, na základě kterého se opět upravuje denní režim, jídelníček a případné dávky inzulínu. (Yogev et al., 2003).

5.3.2 Úprava jídelníčku

Zásahy do jídelníčku a životního stylu jsou prvním krokem, ke kterému se přistupuje po diagnóze prediabetes a DM. U prediabetu a i tzv. inzulin-independentních typů DM, tedy DM2 a GDM to může být i opatření konečné. Základní plán může být založen na doporučeních pro všechny těhotné ženy a upraven k individuálním potřebám každé ženy zvlášť. Na základě parametrů každé pacientky (váha, výška a stupeň glukózové intolerance) se potom upravuje obsah sacharidů a denní příjem kalorií (Bloomgarden et al., 2010).

Hone, Jovanovic, (2010) a výzkumný ústav diabetu Sansum doporučují dietu se sníženým obsahem sacharidů. Sacharidy jsou totiž složkou jídla, která hladinu glukózy ovlivňuje nejvíce. Proto je třeba jejich obsah v jídle omezit na hodnoty okolo 30 - 45 g v hlavních jídlech a 15g ve svačinách. Mezi potraviny ovlivňující glykémii patří pečivo, cereálie, dezerty a jiné sladkosti, těstoviny, brambory, kukuřice, mléko (mléčné výrobky), džemy, ovoce a některá zelenina. Je ovšem třeba jíst vyváženou stravu a proto kontrolovat i obsah dalších složek potravin – proteinů a tuků. Proteiny by měly zabírat 15–30% denního příjmu, obsah tuků v potravě se upravuje podle více parametrů – váhy pacientky, hladiny cholesterolu v krvi a zdroje, ze kterého pocházejí. Doporučuje se příjem 10% nasycených mastných kyselin, ty jsou obsaženy například v margarínech, másle, oleji, dresincích a 20–30% nenasycených mastných kyselin, které jsou obsaženy zejména v rybách, ořechích, avokádu, špenátu nebo olivovém oleji (Hone et al., 2010; URL 1).

Dalším nástrojem k dosažení kontroly nad hladinami glykémie je glykemický index (GI). Tento index popisuje schopnost potraviny ovlivňovat hladiny glukózy v krvi. Potraviny s nízkým GI jsou déle tráveny a minimalizují vzrůst postprandiální hladiny glukózy (URL 1), GI vybraných potravin je uveden v tabulce 10.

Tabulka 10. GI vybraných potravin*			
Potravina	Výška GI	Potravina	Výška GI
Hranolky	95	Hrášek	40
Bramborová kaše	90	Hroznové víno	40
Předvařená rýže	90	Těstoviny celozrnné	40
Med	90	Mrkev	35
Vařená mrkev	85	Jogurt	35
Cornflakes	85	Pomeranč	35
Bageta	85	Mléko (polotučné)	30
Vodní meloun	75	Jablko	30
Čokoládové tyčinky	70	Čočka hnědá	30
Kukuřice	70	Čočka zelená	22
Celozrnný chléb	65	Třešně	22
Vařené brambory	65	Burské oříšky	20
Banán	65	Vlašské ořechy	15
Těstoviny bílé	55	Cibule/česnek	10
Kiwi	50	Kořenová zelenina	10
Přírodní jablečná šťáva	40	Houby	10

*Referenční hodnotou je glukóza, výška jejího GI je rovna 100

(Chrpová 2010)

V neposlední řadě je pacientkám, pokud to jejich těhotenství dovoluje doporučováno denně cvičit (URL 1). Je prokázáno, že například procházky prováděné po jídle mohou snižovat postprandiální výkyvy glukózy a tím zlepšit kontrolu nad glykemií (Nygaard et al., 2009).

5.3.3 Užívání léčiv

K tomuto léčebnému opatření se přistupuje tehdy, pokud má pacientka diagnostikovaný DM1, či pokud má koncentraci glukózy vyšší než 90 mg/dl (5,0 mmol/l) před jídlu nebo vyšší než 120 mg/dl (6,7 mmol/l) po jídle i přes nastavení diety a pravidelného pohybu po dobu 1 týdne (Hone et al., 2010). Pacientky mohou užívat inzulín, inzulínové analogy nebo perorální antidiabetika a terapie je vždy stavěna na míru konkrétním potřebám.

Při podávání inzulínu je optimální kontroly dosahováno kombinací ultrakrátkodobě a střednědobě působícího inzulínu. Dávky střednědobě působícího inzulínu (tzv. bazály) jsou navrženy tak, aby co nejlépe nahrazovaly normální koncentrace inzulínu během dne, je proto podáván každých 8 hodin (Hone et al., 2010; Castorino et al., 2011). Byly zkoumány zejména dva typy inzulínů z této kategorie, neutral protamine Hagedorn (NPH) a inzulín glargine. Mezi jejich vlivem na komplikace u diabetických těhotenství nebyl pozorován významný rozdíl (Poyhonen-Alho et al., 2007; Imbergamo et al., 2008; Fang et al., 2009), v praxi je však doporučováno užívat spíše NPH (Hone et al., 2010). Ultrakrátkodobě působící inzulín, druhá složka inzulínové terapie, zabraňuje zvyšování postprandiální hladiny glukózy, je proto podáván před začátkem jídla (tzv. bolusy). Dnes jsou k léčbě v těhotenství využívány dva inzulínové analogy spadající do této kategorie, inzulín lispro a aspart (Boinpally et al., 2009; Hone et al., 2010). Tyto dva typy léčiv byly shledány jako účinnými a bezpečnými k léčbě v těhotenství (Persson et al., 2002; Boskovic et al., 2003; Mathiesen et al., 2007; Hod et al., 2008). V této kategorii je ještě jeden analog inzulínu, inzulín glulisine, ten však pro nedostatek dat prokazujících jeho bezpečnost není v těhotenství doporučován (Boinpally et al., 2009).

Nejužívanějšími perorálními antidiabetiky v těhotenství jsou metformin a glyburide, ovšem žádný lék z této skupiny nebyl oficiálně schválen k užívání v těhotenství, nemusí tedy být bezpečné nebo schopné dostatečně kontrolovat hladinu glykémie. (Castorino et al., 2011). V jedné ze studií je uvedeno, že v porovnání s inzulínem, je glyburide rovnocennou alternativou při léčbě GDM (Langer et al., 2000). Autoři další studie také doporučují užívat glyburide při léčbě GDM, incidence makrosomie u dětí jejich účastnic je však 19%, což je srovnatelné s neléčenou kontrolní populací (Kremer et al., 2004). Metformin je častěji užíván při prediabetes a DM2, je ovšem spojován s vyšší incidencí preeklampsie a perinatální úmrtností (Hellmuth et al., 2000). Srovnání bezpečnosti těchto a dalších léčiv je uvedeno v tabulce 11.

Tabulka 11. Srovnání bezpečnosti vybraných léčiv DM používaných v ČR				
Mechanismus působení	Lék (komerční název)	Stupeň bezpečnosti pro užívání v těhotenství	Bezpečnost užívání při kojení	Expozice plodu
Inzulín	Insulín aspart (Novorapid®, Novomix®)	B	Bezpečné	Nepravděpodobná
	Inzulín lispro (Humalog®)	B	Bezpečné	Nepravděpodobná
	Inzulín gulisine (Apidra®)	C	Pravděpodobně bezpečné	Nepravděpodobná
	Inzulín NPH (Humulin®)	B	Bezpečné	Nepravděpodobná
	Inzulín glargine (Lantus®)	C	Pravděpodobně bezpečné	Nepravděpodobná
Léky zvyšující sekreci inzulínu	Glipizide (Minidiab®)	C	Není bezpečné	Prochází placentou
	Glimepiride (Amaryl®, Glemid®, Eglymad®, aj.)	C	Není bezpečné	Prochází placentou
	Nateglinide (Starlix®)	C	Pravděpodobně bezpečné	Neznámá
	Repaglinide (Prandin®, Dibetix®, Enyglid®, aj.)	C	Není bezpečné	Neznámá
Léky redukující produkci glukózy játry	Metformin (Glucophage®, Apo-Metformin®, aj.)	B	Není bezpečné	Prochází placentou
Léky zesilující senzitivitu k inzulínu	Pioglitazone (Actos®)	C	Neznámá	Neznámá

(Castorino et al., 2011; URL 2)

Inzulínový nedostatek i inzulínová rezistence vzrůstají s gestačním věkem dítěte, celkové množství inzulínu požadované za den tak vzrůstá úměrně s délkou těhotenství (Jovanovic et al., 1981). Výpočet totální denní dávky (TDD) inzulínu na základě gestačního věku je uveden v tabulce 12, tuto dávku si pak pacientka na základě hodnot glykémie naměřených při self-monitoringu může upravovat. TDD se ještě následně dělí na dvě rovnoměrné části. První polovina je pak dělena na 3 části, které jsou podávány jako bazální dávky každých 8 hodin a druhá polovina se podává ve formě bolusů před jídly.

Tabulka 12. Pravidla pro výpočet TDD inzulínu během těhotenství a v poporodním období		
Těhotenské období	Konstanta k výpočtu TDD	Výpočet jednotek inzulínu pro TDD
První trimestr	0,7	0,7 x váha (kg)
Druhý trimestr	0,8	0,8 x váha (kg)
Třetí trimestr	0,9	0,9 x váha (kg)
Předpokládané období porodu	1	1,0 x váha (kg)
Poporodní období a období kojení*	0,55	0,55 x váha (kg)

*Noční bazální dávky by měly být u kojících žen sníženy na 50%, aby se předešlo vzniku hypoglykemií

(Castorino et al., 2011)

5.3.4 Využití inzulínových pump

Inzulínové pumpy se v dnešní době stávají účinným nástrojem při léčbě DM1 i během těhotenství. Misso et al., (2010) shrnuli výsledky 23 randomizovaných studií, ve kterých byla porovnávána účinnost inzulínových pump s podáváním alespoň tří samostatných injekcí denně. Došli k závěru, že mezi výsledky v hladinách glykohemoglobinu je statisticky významný rozdíl a že pacientky využívající inzulínovou pumpu dosahují lepší kontroly nad svou glykemií, což potvrzuje i další studie (Petrovski et al., 2011). Navíc je na rozdíl od pravidelných injekcí využívání pumpy v běžném životě pro pacientku mnohem jednodušší a pohodlnější. Chybí však dostatek důkazů o nežádoucích účincích, novorozenecké morbiditě a mortalitě (Misso et al., 2010). Je také důležité, aby bylo s pumpou správně zacházeno. To, že pacientka není se svým přístrojem dostatečně seznámena, nebo pokud dojde k poškození zařízení, může mít vliv jak na vývoj plodu, tak na zdraví pacientky. Pro případy selhání je nutné mít v záloze i inzulín aplikovatelný injekcí.

V této době se zařízení neustále vyvíjí, ale stále není vyráběno zařízení, které by zvládlo měřit hladinu glukózy a na základě těchto měření samo dávkovat množství inzulínu. Pacientka sice může využívat jak pumpy, tak kontinuálního monitoru, přístroje se ale nedají propojit a dávkování inzulínu si léčená musí na pumpě nastavit sama. Při testování takového systému tzv. umělé slinivky byla provedena studie na 10 těhotných pacientkách, které byly sledovány 24 hodin ve 14. a po té ve 28. týdnu těhotenství. Ze studie vyplývá, že by toto zařízení mohlo být pro těhotné bezpečné, ale ještě není vyvinut takový algoritmus, který by spolehlivě vyrovnával i postprandiální glykémii (Murphy et al., 2011).

5.4 Kojení

Pokud je dítě kojeno, poskytuje mu matka do budoucna jisté výhody. Zejména snižuje riziko výskytu DM1 a také tím předchází vzniku dětské obezity. Tyto výhody jsou připisovány tomu, že mateřské mléko obsahuje velké množství vhodných živin a protilátek. Odstavení během prvních dvou až tří měsíců a nahrazení mateřského mléka kravským zvyšuje riziko vývoje DM1. Toto spojení mezi vznikem DM1 a kravským mlékem může být vysvětleno přítomností

některých látek v něm nalezených. Možné vysvětlení je, že toto mléko obsahuje kravský inzulin, proti kterému si dítě může začít vyrábět protilátky. Tyto protilátky následně mohou reagovat s lidským inzulinem, protože se od hovězího liší pouze ve třech aminokyselinách (Vaarala et al., 1998; Vaarala et al., 1999). Prevence proti obezitě se uplatňuje zejména u dětí narozených matkám s DM2. Ženy s nadváhou mají totiž při krmení z lahve tendenci děti překrmit, proto je kojení podporováno i u těchto matek (August et al., 2008).

Matka musí před kojením vždy zkontrolovat hladinu krevní glukózy. Přebytek glukózy putuje do mateřského mléka, jakmile mateřská hladina glykémie dosáhne prahové hodnoty 150 mg/dl (8,3 mmol/l). To vede k přebytku glukózy v mateřském mléku, která ústí v hyperglykémii u dítěte, které později vyžaduje více mléka a je překrmováno. Proto je v případech, kdy má matky glykémii nad prahovou hodnotou, doporučováno dítě krmit mlékem odstříkaným v době, kdy byla hladina krevní glukózy nižší (Jovanovic-Peterson et al., 1989). Kojení však může diabetické matce způsobit závažnou hypoglykémii, zejména u matek diagnostikovaných s DM1. Kojící ženy užívající inzulin musí tedy jeho dávky snížit, nebo před kojením sníst jídlo obsahující větší množství sacharidů (Castorino et al., 2011).

6 Závěr

Z provedené literární rešerše vyplývá, že při těhotenstvích komplikovaných diabetem je zvýšené riziko komplikací porodu a vzniku vývojových vad. Komplikace porodu jsou částečně zapříčiněny vysokou hmotností dětí diabetických matek, která se vyskytuje až u třetiny ze všech diabetických těhotenství. Nejrizikovější z nich je dystokie ramen, dalšími komplikacemi spojenými s diabetem jsou tržné rány perinea, poporodní krvácení a chorioamnionitida. Zvýšený počet matek-diabetiček, které rodí císařským řezem je v některých studiích sledován signifikantním v jiných ne. Panuje ovšem všeobecná shoda, že pokud se diabetes objeví v kombinaci s některým z dalších rizikových faktorů, jako jsou vysoký věk, nadváha, makrosomie, předchozí porod císařským řezem, nutnost léčby inzulinem, předčasný porod, nekontrolovaný stav hladiny glukózy, je riziko prokazatelně vyšší.

Vrozené vady způsobené diabetem postihují celé spektrum orgánových soustav. Až třikrát vyšší pravděpodobnost vzniku vrozených vad byla nalezena u defektů centrální nervové soustavy. Nejzávažnějšími, protože mnoho z nich není slučitelných se životem, jsou vady způsobené chybami v uzavírání neurální trubice (např. Anencefalie, Hydrocefalus, Holoprosencefalie, Spina bifida). Vyšší riziko (2,5–3krát) bylo nalezeno i pro vznik vad vylučovací soustavy (např. Ageneze ledvin), toto riziko je vyšší u dětí matek s diabetem typu 1 a 2, než žen s gestačním diabetes. Defekty kardiovaskulární soustavy vznikají u těhotenství komplikovaných diabetem 1,5–4,5krát častěji, všeobecně je jejich výskyt zvýšený v kombinaci s dalšími vadami. Z defektů kosterního systému je nejrizikovějším syndrom kaudální regrese, ačkoli zvýšená pravděpodobnost byla pozorována pouze ve dvou zahrnutých studiích. Mezi mnohonásobnými defekty spojenými s diabetem v těhotenství můžeme najít i zvýšenou incidenci defektů ucha. Riziko vzniku vad gastrointestinálního traktu bylo pozorováno zvýšené, ale signifikantně zvýšené pouze pro anorektální atrezii.

V případě diabetu diagnostikovaného před těhotenstvím se dá riziko vrozených vad minimalizovat naplánováním těhotenství. Před početím i během těhotenství je velmi důležité udržovat hladinu glykémie v normě a bez výrazných výkyvů, zejména v postprandiálních hladinách glukózy. K dosažení a udržení konstantní hladiny glykémie, si diabetické pacientky musí samy pravidelně hladinu glukózy měřit pomocí osobních glukometrů. Na základě těchto měření mohou upravovat svůj jídelníček a dávky inzulínu. Pravidelně každý měsíc by pak měly být měřeny i hladiny glykohemoglobinu. Za normální je považovaná glykémie < 90 mg/ml ($5,0$ mmol/l) na lačno, < 150 mg/ml ($8,4$ mmol/l) hodinu po jídle a hladina glykohemoglobinu $< 6\%$. Pacientka se při plánování těhotenství adaptuje na striktní dodržování pokynů doporučených lékařem, v těhotenství je potom pro ni jednodušší je dodržovat.

Ženy s diabetem typu 2 a gestačním diabetem, které nevyžadují léčbu, musí upravit svůj jídelníček a vyloučit z něj potravu s vysokým obsahem sacharidů. Je také vhodné sledovat glykemický index potravin a doporučováno zvýšit fyzickou aktivitu. Pacientkám, kterým úprava životního stylu nestačí a pacientkám s diabetem typu 1 musí být podávána léčiva. Za bezpečné inzulíny pro podávání v těhotenství jsou považovány střednědobě působící neutral protamine Hagedorn a ultrakrátkodobě působící inzulín Lispro a Aspart. Žádná orálně podávaná antidiabetika nebyla shledána stoprocentně bezpečnými pro užívání v těhotenství.

Důležitým nástrojem v prevenci vrozených vad způsobených diabetem v těhotenství je provádění preventivních vyšetření, díky nimž mohou lékaři včas odhalit různé stupně poruch glukózového metabolismu. Tento screening by měl být prováděn u žen spadajících do rizikové kategorie pro vznik diabetu ihned po zjištění těhotenství a u všech ostatních mezi 24. a 28. týdnem. Brzké odhalení glukózové intolerance umožňuje včas zahájit léčbu a tím snížit riziko vzniku vrozených vad na minimum.

7 Použitá literatura

7.1 Články

- American Diabetes Association. (2012) Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 35, S64-S71.
- Anderson JL, Waller DK, Canfield MA, Shaw GM, Watkins ML, Werler MM. (2005) Maternal obesity, gestational diabetes, and central nervous system birth defects. *Epidemiology*, 16, 87-92.
- Anonymous. (2010) International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Recommendations on the Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Pregnancy. *Diabetes Care*, 33, 676-682.
- August GP, Caprio S, Fennoy I, Freemark M, Kaufman FR, Lustig RH, Silverstein J.H, Speiser PW, Styne DM, Montori VM. (2008) Prevention and Treatment of Pediatric Obesity: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline Based on Expert Opinion. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 93, 4576-4599.
- Bloomgarden Z, Stell L, Jovanovic L. (2010) Treatment for Mild Gestational Diabetes. *New England Journal of Medicine*, 362, 366-366.
- Boinpally T, Jovanovic L. (2009) Management of Type 2 Diabetes and Gestational Diabetes in Pregnancy. *Mount Sinai Journal of Medicine*, 76, 269-280.
- Boskovic R, Feig DS, Derewlany L, Knie B, Portnoi G, Koren G. (2003) Transfer of insulin lispro across the human placenta - In vitro perfusion studies. *Diabetes Care*, 26, 1390-1394.
- Buhling, KJ, Winkel T, Wolf C, Kurzidim B, Mahmoudi M, Wohlfarth K, Wascher C, Schink T, Dudenhausen JW. (2005) Optimal timing for postprandial glucose measurement in pregnant women with diabetes and a non-diabetic pregnant population evaluated by the Continuous Glucose Monitoring System (CGMS (R)). *Journal of Perinatal Medicine*, 33, 125-131.
- Calonge N, Petitti DB, DeWitt TG, Gordis L, Gregory KD, Harris R, Isham G, LeFevre ML, Loveland-Cherry C, Marion LN, Moyer VA, Ockene JK, Sawaya GF, Siu AL, Teutsch SM, Yawn BP, Force USPST. (2008) Screening for gestational diabetes mellitus: US preventive services task force recommendation statement. *Annals of Internal Medicine*, 148, 759-U67.
- Castorino K, Jovanovic L. (2011) Pregnancy and Diabetes Management: Advances and Controversies. *Clinical Chemistry*, 57, 221-230.
- Chan BWH, Chan KS, Koide T, Yeung SM, Leung MBW, Copp AJ, Loeken MR, Shiroishi T, Shum ASW. (2002) Maternal diabetes increases the risk of caudal regression caused by retinoic acid. *Diabetes*, 51, 2811-2816.
- Coffinier C, Barra J, Babinet C, Yaniv M. (1999) Expression of the vHNF1/HNF1 beta homeoprotein gene during mouse organogenesis. *Mechanisms of Development*, 89, 211-213.
- Combs CA, Gunderson E, Kitzmiller JL, Gavin LA, Main EK. (1992) Relationship of fetal macrosomia to maternal postprandial glucose control during pregnancy. *Diabetes Care*, 15, 1251-1257.
- Conway DL, Langer O. (1998) Elective delivery of infants with macrosomia in diabetic women: Reduced shoulder dystocia versus increased cesarean deliveries. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 178, 922-925.

- Correa A, Gilboa SM, Besser LM, Botto LD, Moore CA, Hobbs CA, Cleves MA, Riehle-Colarusso TJ, Waller K, Reece EA, National Birth Defects Study. (2008) Diabetes mellitus and birth defects. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 199:237.e1-237.e9.
- Davis EM, Peck JD, Thompson D, Wild RA, Langlois P. (2010) Maternal Diabetes and Renal Agenesis/Dysgenesis. *Birth Defects Research Part a-Clinical and Molecular Teratology*, 88, 722-727.
- Ehrenberg HM, Durnwald CP, Catalano P, Mercer BM. (2004a) The influence of obesity and diabetes on the risk of cesarean delivery. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 191, 969-974.
- Ehrenberg HM, Mercer BM, Catalano PM. (2004b) The influence of obesity and diabetes on the prevalence of macrosomia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 191, 964-968.
- Evers IN, de Valk HW, Visser GHA. (2004) Risk of complications of pregnancy in women with type 1 diabetes: nationwide prospective study in the Netherlands. *British Medical Journal*, 328, 915-918A.
- Fang YMV, Mackeen D, Egan JFX, Zelop CM. (2009) Insulin glargine compared with Neutral Protamine Hagedorn insulin in the treatment of pregnant diabetics. *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 22, 249-253.
- Feig DS, Palda VA. (2002) Type 2 diabetes in pregnancy: a growing concern. *Lancet*, 359, 1690-1692.
- Ferenc B, Acs N, Puho EH, Czeizel AE. (2010) Congenital abnormalities in the offspring of pregnant women with type 1, type 2 and gestational diabetes mellitus: A population-based case-control study. *Congenital Anomalies*, 50, 115-121.
- Fine EL, Horal M, Chang TI, Fortin G, Loeken MR. (1999) Evidence that elevated glucose causes altered gene expression, apoptosis, and neural tube defects in a mouse model of diabetic pregnancy. *Diabetes*, 48, 2454-2462.
- Frias JL, Frias JP, Frias PA, Martinez-Frias ML. (2007) Infrequently studied congenital anomalies as clues to the diagnosis of maternal diabetes mellitus. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 143A, 2904-2909.
- Garne E, Loane M, Dolk H, Barisic I, Addor MC, Arriola L, Bakker M, Calzolari E, Dias CM, Doray B, Gatt M, Melve KK, Nelen V, O'Mahony M, Pierini A, Randrianaivo-Ranjatoelina H, Rankin J, Rissmann A, Tucker D, Verellun-Dumoulin C, Wiesel A. (2012) Spectrum of congenital anomalies in pregnancies with pregestational diabetes. *Birth Defects Research Part a-Clinical and Molecular Teratology*, 94, 134-140.
- Goulding MD, Chalepakis G, Deutsch U, Erselius JR, Gruss P. (1991) PAX-3, a novel murine DNA-binding protein expressed during early neurogenesis. *Embo Journal*, 10, 1135-1147.
- Haumaitre C., Fabre M, Cormier S, Baumann C, Delezoide AL, Cereghini S. (2006) Severe pancreas hypoplasia and multicystic renal dysplasia in two human fetuses carrying novel HNF1 beta/MODY5 mutations. *Human Molecular Genetics*, 15, 2363-2375.
- Hellmuth E, Damm P, Molsted-Pedersen L. (2000) Oral hypoglycaemic agents in 118 diabetic pregnancies. *Diabetic Medicine*, 17, 507-511.
- Hod M, Damm P, Kaaja R, Visser GHA, Dunne F, Demidova I, Hansen ASP, Mersebach H, Insulin Aspart Pregnancy Study Group. (2008) Fetal and perinatal outcomes in type 1 diabetes pregnancy: a randomized study comparing insulin aspart with human insulin in 322 subjects. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 198:186.e1-186.e7.
- Hone J, Jovanovic L. (2010) Approach to the Patient with Diabetes during Pregnancy. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 95, 3578-3585.

- Imbergamo MR, Amato MC, Sciortino G, Gambina M, Accidenti M, Criscimanna A, Giordano C, Galluzzo A. (2008) Use of glargine in pregnant women with type 1 diabetes mellitus: A case-control study. *Clinical Therapeutics*, 30, 1476-1484.
- Jensen DM, Damm P, Moelsted-Pedersen L, Ovesen P, Westergaard JG, Moeller M, Beck-Nielsen H. (2004) Outcomes in type 1 diabetic pregnancies - A nationwide, population-based study. *Diabetes Care*, 27, 2819-2823.
- Jovanovic L. (2006) The importance of postprandial glucose concentration: Lessons learned from diabetes and pregnancy. *Drug Development Research*, 67, 591-594.
- Jovanovic L, Druzin M, Peterson CM. (1981) Effect of euglycemia on the outcome of pregnancy in insulin-dependent diabeti women as compared with normal control subject. *American Journal of Medicine*, 71, 921-927. Citováno podle Castorino K, Jovanovic L. (2011) Pregnancy and Diabetes Management: Advances and Controversies. *Clinical Chemistry*, 57, 221-230.
- Jovanovic L, Knopp RH, Kim H, Cefalu WT, Zhu XD, Lee YJ, Simpson JL, Mills JL, Diabetes Early Pregnancy Study Group. (2005) Elevated pregnancy losses at high and low extremes of maternal glucose in early normal and diabetic pregnancy - Evidence for a protective adaptation in diabetes. *Diabetes Care*, 28, 1113-1117.
- Jovanovic L, Savas H, Mehta M, Trujillo A, Pettitt DJ. (2011) Frequent Monitoring of A1C During Pregnancy as a Treatment Tool to Guide Therapy. *Diabetes Care*, 34, 53-54.
- Jovanovic-Peterson L, Fuhrmann K, Hedden K, Walker L, Peterson CM. (1989) Maternal milk and plasma-glucose and insulin levels – studies in normal and diabetic subjects. *Journal of the American College of Nutrition*, 8, 125-131. Citováno podle Boinpally T, Jovanovic L. (2009) Management of Type 2 Diabetes and Gestational Diabetes in Pregnancy. *Mount Sinai Journal of Medicine*, 76, 269-280.
- Kremer CI, Duff P. (2004) Glyburide for the treatment of gestational diabetes. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 190, 1438-1439.
- Langer O, Conway DL, Berkus MD, Xenakis EMJ, Gonzales O. (2000) A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. *New England Journal of Medicine*, 343, 1134-1138.
- Lurie S, Mamet Y. (2000) Red blood cell survival and kinetics during pregnancy. *European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology*, 93, 185-192.
- Macintosh MCM, Fleming KM, Bailey JA, Doyle P, Modder J, Acolet D, Golightly S, Miller A. (2006) Perinatal mortality and congenital anomalies in babies of women with type 1 or type 2 diabetes in England, Wales, and Northern Ireland: population based study. *British Medical Journal*, 333, 177-180.
- Mathiesen ER, Kinsley B, Amiel SA, Heller S, McCance D, Duran S, Bellaire S, Raben A. (2007) Maternal glycemic control and hypoglycemia in type 1 diabetic pregnancy - A randomized trial of insulin aspart versus human insulin in 322 pregnant women. *Diabetes Care*, 30, 771-776.
- Misso ML, Egberts KJ, Page M, O'Connor D, Shaw J. (2010) Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) versus multiple insulin injections for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Abstract
- Murphy HR, Eller D, Allen JM, Harris J, Simmons D, Rayman G, Temple R, Dunger DB, Haidar A, Nodale M, Wilinska ME, Hovorka R. (2011) Closed-Loop Insulin Delivery During Pregnancy Complicated by Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*, 34, 406-411.
- Naylor CD, Sermer M, Chen EL, Sykora K. (1996) Cesarean delivery in relation to birth weight and gestational glucose tolerance - Pathophysiology or practice style? *Jama-Journal of the American Medical Association*, 275, 1165-1170.

- Nielsen GL, Norgard B, Puho E, Rothman KJ, Sorensen HT, Czeizel AE. (2005) Risk of specific congenital abnormalities in offspring of women with diabetes. *Diabetic Medicine*, 22, 693-696.
- Nielsen LR, Ekbom P, Damm P, Glumer C, Frandsen MM, Jensen DM, Mathiesen ER. (2004) HbA(1c) levels are significantly lower in early and late pregnancy. *Diabetes Care*, 27, 1200-1201.
- Nygaard H, Tomten SE, Hostmark AT. (2009) Slow postmeal walking reduces postprandial glycemia in middle-aged women. *Applied Physiology Nutrition and Metabolism-Physiologie Appliquee Nutrition Et Metabolisme*, 34, 1087-1092.
- Penney GC, Mair G, Pearson DWM. (2003) Outcomes of pregnancies in women with type I diabetes in Scotland: a national population-based study. *Bjog-an International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 110, 315-318.
- Persson B, Swahn ML, Hjertberg R, Hanson U, Nord E, Nordlander E, Hansson LO. (2002) Insulin lispro therapy in pregnancies complicated by type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 58, 115-121.
- Petrovski G, Dimitrovski C, Bogoev M, Milenkovic T, Ahmeti I Bitovska I. (2011) Is There a Difference in Pregnancy and Glycemic Outcome in Patients with Type 1 Diabetes on Insulin Pump with Constant or Intermittent Glucose Monitoring? A Pilot Study. *Diabetes Technology & Therapeutics*, 13, 1109-1113.
- Poyhonen-Alho M, Ronnema T, Saltevo J, Ekblad U, Kaaja RJ. (2007) Use of insulin glargine during pregnancy. *Acta Obstetrica Et Gynecologica Scandinavica*, 86, 1171-1174.
- Rasmussen KM, Catalano PM, Yaktine AL. (2009) New guidelines for weight gain during pregnancy: what obstetrician/gynecologists should know. *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology*, 21, 521-526.
- Ray JG, O'Brien TE, Chan WS. (2001) Preconception care and the risk of congenital anomalies in the offspring of women with diabetes mellitus: a meta-analysis. *Qjm-Monthly Journal of the Association of Physicians*, 94, 435-444.
- Ray JG, Vermeulen MJ, Meier C, Wyatt PR. (2004) Risk of congenital anomalies detected during antenatal serum screening in women with pregestational diabetes. *Qjm-an International Journal of Medicine*, 97, 651-653.
- Remsberg KE, McKeown RE, McFarland KF, Irwin LS. (1999) Diabetes in pregnancy and cesarean delivery. *Diabetes Care*, 22, 1561-1567.
- Rendell MS, Jovanovic L. (2006) Targeting postprandial hyperglycemia. *Metabolism-Clinical and Experimental*, 55, 1263-1281.
- Sharpe PB, Chan A, Haan EA, Hiller JE. (2005) Maternal diabetes and congenital anomalies in South Australia 1986-2000: A population-based cohort study. *Birth Defects Research Part a-Clinical and Molecular Teratology*, 73, 605-611.
- Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. (2010) Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 87, 4-14.
- Stotland NE, Caughey AB, Breed EM, Escobar GJ. (2004) Risk factors and obstetric complications associated with macrosomia. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 87, 220-226.
- Takada S, Stark KL, Shea MJ, Vassileva G, McMahon JA, McMahon AP. (1994) Wnt-3a regulates somite and tailbud formation in the mouse embryo. *Genes & Development*, 8, 174-189.
- Temple R, Aldridge V, Greenwood R, Heyburn P, Sampson M, Stanley K. (2002) Association between outcome of pregnancy and glycaemic control in early pregnancy in type 1 diabetes: population based study. *British Medical Journal*, 325, 1275-1276.

- Vaarala O, Knip M, Paronen J, Hamalainen AM, Muona P, Vaatainen M, Ilonen J, Simell O, Akerblom HK. (1999) Cow's milk formula feeding induces primary immunization to insulin in infants at genetic risk for type 1 diabetes. *Diabetes*, 48, 1389-1394.
- Vaarala O, Paronen J, Otonkoski T, Akerblom HK. (1998) Cow milk feeding induces antibodies to insulin in children - A link between cow milk and insulin-dependent diabetes mellitus? *Scandinavian Journal of Immunology*, 47, 131-135.
- Yogev Y, Chen R., Ben-Haroush A, Phillip M, Jovanovic L, Hod M. (2003) Continuous glucose monitoring for the evaluation of gravid women with type 1 diabetes mellitus. *Obstetrics and Gynecology*, 101, 633-638.

7.2 Knihy a učebnice

- Anděl M. *Diabetes mellitus a další poruchy metabolismu*, Galén, Praha 2001
- Chrpová D. *S výživou zdravě po celý rok*, GradaPublishing, a.s.Praha 2010
- Jarolímková S, Peterka M. *Aby se narodilo zdravé*, Chvojtkovo nakladatelství, Praha 2003
- Jelínek R, Dostál M, Peterka M. *Základy vývojové toxikologie a teratologie*, Vysoká škola báňská – Technická univerzita Ostrava, 1996
- Kučera J. *Populační teratologie*, Avicenum/zdravotnické nakladatelství, Praha 1989
- Lebl J, Průhová Š. *Abeceda diabetu*, Maxdorf, Praha 2004
- Moore KL, Persaud TVN. *Zrození člověka, embryologie s klinickým zaměřením*, ISV nakladatelství Praha 2002
- Persaud TVN. *Environmental causes of human birth defects*, Springfield, Ch C Thomas, 1990; Citováno podle Moore KL, Persaud TVN. *Zrození člověka, embryologie s klinickým zaměřením*, ISV nakladatelství Praha 2002
- Perušičová J. *Diabetes mellitus 1. typu*, Geum, Semily 2007
- Perušičová J. *Diabetes mellitus 2. typu*, Geum, Semily 2011
- Peterka M, Novotná B. *Úvod do teratologie, příčiny a mechanismy vzniku vrožených vad*, nakladatelství Karolinum Univerzita Karlova v Praze 2010
- Thorogood P. *Embryos, genes and birthdefects*, John Willey&sons, WestSussex 1997

7.3 Internetové zdroje

- URL 1. <http://www.sansum.org/living-with-diabetes/nutrition/> (Citováno 30. července 2012)
- URL 2. <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php> (Citováno 3. srpna 2012)