

## Gestační diabetes mellitus: analýza 2043 výsledků oGTT – je čas na změnu?

Franeková J.<sup>1</sup>, Jabor A.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Pracoviště laboratorních metod, IKEM, Praha

<sup>2</sup> Katedra klinické biochemie IPVZ, Praha

### SOUHRN

*Cíl práce:* Analyzovat rozložení výsledků orálního glukózového toleračního testu (oGTT) u dospělých a těhotných, popsat přístupy k interpretaci hodnot, ověřit dopady změn cut-off hodnot na frekvenci patologických nálezů, zjistit příspěvek odběru za 60 minut po zátěži pro diagnostiku gestačního diabetes mellitus (GDM).

*Metodika:* 2043 výsledků oGTT (odběr nalačno a za 120 minut po zátěži 75 g glukózy), z toho 676 výsledků s odběrem za 60 minut navíc. 806 výsledků oGTT u dospělých a 62 u dětí.

*Výsledky:* Výsledky oGTT u skupiny těhotných žen a dospělých pacientů se zásadně liší. Identifikace GDM závisí na použitých cut-off hodnotách a způsobu interpretace a ve vyšetřeném souboru se pohybovala mezi 3,7–9,6 %. Predikce patologie oGTT pomocí glukózy nalačno je při současně navrženém cut-off 5,6 mmol/l málo efektivní u těhotných žen, ale má uspokojivou efektivitu u dospělých. Zavedení odběru v 60. minutě v rámci oGTT u těhotných žen významně ovlivňuje záchyt patologických výsledků.

*Závěry:* Je nutné důsledně provádět screening všech těhotných a lze použít zátěž 75 g glukózy podle WHO. Navržený postup pro diagnostiku GDM vychází ze tří odběrů (nalačno, za 60 a 120 minut po zátěži). Cut-off hodnoty u těhotných budou v budoucnosti předmětem modifikací, očekává se snížení hodnot. Doporučuje se opakování oGTT do 6 týdnů po porodu; pokud je výsledek negativní, kontrola se provádí každé 3 roky.

*Klíčová slova:* gestační diabetes mellitus, orální glukózový toleranční test.

### SUMMARY

**Franeková J., Jabor A.: Gestational diabetes mellitus: the analysis of 2043 results of the oral glucose tolerance tests – Is it time for a change?**

*Objective:* The aim of the study was to analyze the distribution of values obtained from the oral glucose tolerance test (oGTT) in adults and pregnant women, to define approaches to the interpretation of the measured values, to determine the benefits of a collection carried out one hour after glucose load for the gestational diabetes mellitus (GDM) diagnostics.

*Methods:* A total of 2043 oGTT results were obtained (samples of fasting blood glucose and 2 hours after a 75-gram glucose load were drawn), of which 676 results were based on three collections (fasting, one hour and two hours after glucose load). Altogether, 806 oGTT results were obtained in adults and 62 in children.

*Results:* The oGTT results obtained in pregnant women and in other adult patients are substantially different. The identification of GDM depends on the cut-off values used and on the method of interpretation; in our monitored set, the identification of GDM was in the range of 3.7% to 9.6%. The prediction of oGTT pathology using fasting glucose (cut-off 5.6 mmol/l) shows low effectiveness in pregnant women but has sufficient effectiveness in adults. The implementation of blood collection one hour after glucose load during oGTT in pregnant women can significantly increase the chance of detection of pathological results.

*Conclusions:* It is necessary that the screening of all pregnant women should be performed; the standard oGTT (75 g of glucose) approved by the WHO can be used for this purpose. The procedure designed for the diagnostics of GDM is based on three samples (fasting, one hour and two hours after glucose load). The cut-off values in pregnant women will be subjected to modifications in the future; the lowering of these values is expected. It is recommended that the oGTT should be repeated within 6 weeks after delivery; should the result be negative, the follow-up check should be implemented every three years afterwards.

*Key words:* gestational diabetes mellitus, oral glucose tolerance test.

## Úvod

Gestační diabetes mellitus je poměrně častým metabolickým onemocněním v graviditě. Jeho prevalence se pohybuje od 1 do 14 %, v závislosti na populaci a kritériích použitých pro diagnostiku [15]. Za gestační diabetes mellitus je považována každá porucha v metabolismu glukózy, která je detegovaná během gravidity. Po ukončení gravidity je nutné tuto poruchu reklasifikovat. V případě, že otěhotní žena s dosud nediodagnostikovaným diabetes mellitus, není možné tento stav odlišit od gestačního diabetu. Časná identifikace

těhotných s gestačním diabetem je důležitou součástí prenatalního screeningu, protože hyperglykémie u těhotných žen je spojena s vyšším výskytem porodních a poporodních komplikací u matky i novorozence (makrosomie plodu, poporodní hypoglykémie novorozence, riziko diabetes mellitus 2. typu a metabolického syndromu u matky i dítěte, zvýšené kardiovaskulární riziko a další). Přístupy různých autoritativních organizací k vyhledávání a identifikaci těhotných s poruchou v metabolismu glukózy se liší v indikacích, provedení, cut-off hodnotách, monitorování průběhu gravidity i následné péči po porodu (tab. 1).

**Table 1.** Approaches to the diagnostics of gestational diabetes mellitus.

Guideline	Protocol	Cut-off values
American College of Obstetricians and Gynecologists	100 g of glucose, sampling 0, 60, 120 minutes after challenge, positive = at least 2 values above cut-off	fasting 5.8 mmol/l, after 60 minutes 10.6 mmol/l, after 120 minutes 9.2 mmol/l, after 180 minutes 8.1 mmol/l (*)
ADA	Fasting value should be confirmed in one of the consecutive days, the same for random value. 100 g of glucose, sampling 0, 60, 120 minutes after challenge, positive = at least 2 values above cut-off	fasting 7.0 mmol/l, random 11.1 mmol/l oGTT: fasting 5.3 mmol/l, after 60 minutes 10.0 mmol/l, after 120 minutes 8.6 mmol/l, after 180 minutes 7.8 mmol/l
Joslin Diabetes Center	100 g of glucose, sampling 0, 60, 120 minutes after challenge, positive = at least 2 values above cut-off	fasting 5.8 mmol/l, after 60 minutes 10.6 mmol/l, after 120 minutes 9.2 mmol/l, after 180 minutes 8.1 mmol/l
WHO	75 g of glucose, sampling: fasting and after 120 minutes after challenge	fasting 7.0 mmol/l, after 120 minutes 11.1 mmol/l
International Diabetes Center	100 g of glucose, sampling 0, 60, 120 minutes after challenge, positive = at least 2 values above cut-off	fasting 5.3 mmol/l, after 60 minutes 10.0 mmol/l, after 120 minutes 8.6 mmol/l, after 180 minutes 7.8 mmol/l
Czech Republic, consensus of Czech Diabetes Society and Czech Society for Clinical Biochemistry	75 g of glucose, sampling: fasting and after 120 minutes after challenge, sample after 60 minutes after challenge allowed, positive = any value above cut-off	fasting 5.6 mmol/l, after 60 minutes 8.8 mmol/l, after 120 minutes 7.8 mmol/l

[According to Mulholland, 2007, modified]

(\*) The listed values are according to the NDDG (National Diabetes Data Group). Different cut-off values are after Carpenter-Coustan (5.3-10.0-8.6-7.8 mmol/l).

Ani po posledních revizích doporučení ADA, WHO a dalších organizací nedošlo k jednotnému stanovisku, nadále se diskutuje o řadě otázek. Jako screeningový test doporučuje ADA O'Sullivanův test se zátěží 50g glukózy a odběrem žilní krve ke stanovení koncentrace glukózy v plazmě 60 minut po zátěži. Do screeningu jsou zařazeny těhotné, které nesplňují současně všechna kritéria uvedená v tabulce 2. Těhotné s pozitivním výsledkem (koncentrace glukózy při O'Sullivanově testu nad 7,8 mmol/l) musí mít diagnózu gestačního diabetes mellitus potvrzenou oGTT se zátěží 100g glukózy a odběry nalačno, za 60, 120 a 180 minut po zátěži (alternativně i 75g glukózy a odběr nalačno, za 60 a 120 minut). Místo tohoto tzv. dvoustupňového přístupu ADA připouští také jednostupňový přístup: těhotné, které nesplňují všechna kritéria nízkého rizika (viz tab. 2), jsou vyšetřeny přímo diagnostickým oGTT se 100g glukózy (alternativně 75g glukózy) [1, 2]. Těhotné, které mají vysoké riziko gestačního diabetu – splňují alespoň jedno z kritérií uvedených v tabulce 3, jsou vyšetřeny co nejdříve v 1. trimestru. Ostatní těhotné, které podléhají screeningu, jsou vyšetřovány mezi 24.–28. týdnem gravidity. WHO upřednostňuje pro screening gestačního diabetes mellitus standardní oGTT se zátěží 75g glukózy a odběrem po 2 hodinách po zátěži. Test doporučuje u každé těhotné mezi 24.–28. týdnem gravidity [17]. Další diskutované otázky se týkají zátěže glukózou a rozhodovacích limitů, přehledně jsou údaje v tabulce 1.

**Table 2.** Criteria for low risk of gestational diabetes mellitus

1. Age under 25 years
2. Body mass index under 25 kg/m <sup>2</sup>
3. No family or personal history of diabetes mellitus
4. No complications during previous pregnancies

All criteria must be fulfilled together.

**Table 3.** Criteria for high risk of gestational diabetes mellitus and indication for early oral glucose tolerance test in the first trimester of pregnancy

1. Positive family history
2. Previous delivery of newborn with weight above 4000 g
3. Obesity
4. Diabetes mellitus in previous pregnancy
5. Glukosuria
6. Previous delivery of dead fetus
7. Hypertension or preeklampsia in previous pregnancy
8. Repeated abortions
9. Age above 30 years

V roce 2005 byl v ČR přijat konsenzus odborných společností ČDS a ČSKB pro diagnostiku gestačního diabetu, rozhodovací limity – viz tab. 1 [3, 5, 6, 7, 8].

Cíl všech přístupů je totožný: identifikovat rizikové ženy, u kterých rostoucí koncentrace glukózy vede k ohrožení plodu i matky a promítá se i do dalšího ži-

vota matky a dítěte. Rozhodující výsledky přineslo více studií, z nichž nejvýznamnější je studie HAPO (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome). Ukázalo se, že mezi koncentrací plazmatické glukózy v krvi matky a řadou indikátorů rizika (makrosomie plodu, adipozita plodu, inzulinová rezistence, diabetes u matky a dítěte) existuje závislost, ve většině případů lineární. Studie HAPO ukazuje, že vzestup rizika je kontinuální a při použití oGTT (zátěž 75 g) není rozdíl mezi efektivitou glukózy nalačno, za 60 minut po zátěži a 120 minut po zátěži [12]. Adipozita plodu se vysvětluje zvýšenou fetální produkcí inzulinu v odpovědi na maternální hyperglykémii, která zvyšuje koncentraci glukózy fetu. Tento mechanismus lze doložit koncentrací C-peptidu v pupečnickové krvi, která má rovněž výraznou asociaci s antropometricky měřitelnými charakteristikami adipozity plodu [13].

Vztah mezi makrosomií plodu a koncentrací glukózy u matky je lineární bez ohledu na to, zda byl nebo nebyl diagnostikován GDM při screeningu. Ženy, které přibývají na hmotnosti v graviditě o více než 18 kg, mají dvojnásobné riziko fetální makrosomie v porovnání s ženami ve stejném pásmu koncentrace glukózy, ale s přírůstkem do 18 kg [11]. Zvýšená koncentrace glukózy v graviditě nalačno nebo abnormální výsledek oGTT u matky v graviditě vedou ke zvýšenému výskytu obezity u dětí ve věku 5–7 let [10].

Laboratorní pracovníci v ČR přistupují k provedení oGTT různým způsobem, ale v podstatě (až na modifikace spočívající v odběru za 60 minut po zátěži) provádějí oGTT jednotným způsobem podle WHO se 75 g zátěže glukózou, ať se jedná o dospělé, těhotné ženy nebo děti (s modifikací dávky glukózy podle hmotnosti u pacientů do 42 kg). Přitom je nepochybně metabolismus glukózy u (zdravých) těhotných žen a dospělých pacientů odlišný a je tedy otázkou, jak přistupovat k hodnocení výsledků. Doporučení ČSKB a ČDS [8] používá konsenzuální přístup, existuje algoritmus pro diagnostiku diabetes mellitus u dospělých a pro diagnostiku gestačního diabetes mellitus u těhotných žen [5].

Většina pracovišť v ČR akceptovala zmíněné doporučení, ale především u gestačního diabetu přetrvávají rozpaky. V předkládané studii jsme se pokusili analyzovat dostupná data z rutinního provádění oGTT na čtyřech pracovištích. Zejména jsme chtěli zjistit:

- jaké charakteristiky výsledků oGTT jsou typické pro provedení u dospělých pacientů a těhotných žen;
- jak se liší použití kritérií WHO, ČSKB a ČDS a ADA z hlediska frekvence gestačního diabetes mellitus;
- jaké důsledky mají změny hodnot cut-off glukózy nalačno pro predikci patologického výsledku oGTT;
- jaký je důsledek zavedení odběru v 60. minutě při oGTT u těhotných žen.

Cílem našeho sdělení není zpochybnit některé z existujících doporučení, ale spíše iniciovat diskusi o vhodném přístupu k diagnostice gestačního diabetes mellitus v období, kdy je očekáván konsenzus mezinárodního panelu expertů, který by měl vést ke zveřejnění nových guidelines pro diagnostiku gestačního diabetes mellitus s přihlédnutím k výsledkům studie HAPO.

## Metodika

Vyhodnocení screeningu gestačního diabetes mellitus na 4 pracovištích v ČR (Třinec, Hradec Králové, Trutnov, Kladno), kde byl zaveden postup podle diagnostického algoritmu [5], tj. 75 g glukózy p. o., odběr žilní krve nalačno a za 120 minut po zátěži (u části probandek rovněž odběr za 60 minut po zátěži), stanovení koncentrace glukózy v plazmě žilní krve. Vyšetření těhotných probíhala v letech 2006–2007. Pro porovnání byly použity výsledky oGTT u dospělých a dětí. Celkem bylo analyzováno 2043 výsledků oGTT u těhotných žen, z toho u 676 byl k dispozici odběr i v 60. minutě. Další soubor tvořily výsledky oGTT u 806 pacientů ve věku 19–87 let (medián 56 let), počet mužů byl 385, žen 421. Pouze pro porovnání byl analyzován soubor výsledků oGTT u 62 dětí. Použili jsme běžné deskriptivní statistické postupy a ROC analýzu.

## Výsledky

Základní charakteristiku vyšetřovaného souboru uvádí tabulka 4, která je de facto popisem denní reality v klinicko-biochemické laboratoři. V tabulce 4 jsou patrné rozdíly mezi muži a ženami s tendencí k vyšším koncentracím glukózy u mužů. Tímto rozdílem se dále nezabýváme, diabetologická literatura rozdíly mezi muži a ženami nečiní a může se jednat pouze o rozdíl ve vyšetřovaných populacích mužů a žen v různých stavech zdraví či rozdílných stadiích onemocnění.

**Table 4.** Descriptive statistics of evaluated groups of patients

Group	Total number	Median	25. percentile	75. percentile
Adult men, fasting	385	5.90	5.30	6.47
Adult women, fasting	421	5.50	4.90	6.20
All adults, fasting	806	5.70	5.10	6.30
Adult men, after 120 min.	385	7.50	5.88	9.76
Adult women, after 120 min.	421	7.00	5.60	9.20
All adults, after 120 min.	806	7.25	5.79	9.48
Pregnant women, fasting	2043	4.60	4.20	4.90
Pregnant women, after 120 min.	2043	5.50	4.80	6.50

Median and quartiles of venous plasma glucose concentration are given in mmol/l.

Tabulka 5 uvádí absolutní a relativní četnosti čtyř možných typů výsledku dvoubodového oGTT u dospělých a dětí. Symbol + znamená dosažení a překročení příslušného cut-off, symbol – znamená hodnotu pod cut-off (první symbol nalačno, druhý symbol po zátě-

ži). Podle údajů v tabulce 5 je vidět, že jak u dospělých, tak u dětí je nezanedbatelné procento pacientů, u nichž byla hodnota plazmatické koncentrace glukózy v žilní krvi před podáním orální zátěže pod cut-off a výsledek oGTT byl za 2 hodiny po zátěži patologický. To představuje skupinu „nově“ diagnostikovaných diabetiků s uspokojivou glukózou v plazmě nalačno. Celkem je záchytnost u dospělých 43,4%, u dětí 19,4% – tyto údaje však ukazují spíše efektivitu indikace oGTT a nemají klinický význam.

Tabulka 6 uvádí výsledky oGTT u těhotných v situaci, kdy je hodnocena pouze hodnota nalačno a za 120 minut po zátěži. Uvedeny jsou absolutní a relativní četnosti možných 4 typů výsledků dvoubodového oGTT (podobně jako v tabulce 5). V tabulce 7 jsou uvedeny výsledky podskupiny oGTT u těhotných žen, kde byl proveden „třibodový oGTT“, tj. odběry byly provedeny nalačno, za 60 a 120 minut po podání perorální zátěže 75 g glukózy (počet výsledků oGTT v této podskupině byl 676). Jednotlivé varianty výsledků oGTT jsou v ta-

**Table 5.** Two-point oGTT – adults and children

File	Total number	+/-	+/+	-/-	-/+
HK	487 (100%)	109 (22.4%)	149 (30.6%)	162 (33.3%)	67 (13.7%)
KL	188 (100%)	44 (23.4%)	52 (27.7%)	80 (42.6%)	12 (6.3%)
TR	131 (100%)	33 (25.2%)	54 (41.2%)	28 (21.4%)	16 (12.2%)
All adults	806 (100%)	186 (23.1%)	255 (31.6%)	270 (33.5%)	95 (11.8%)
Children	62 (100%)	3 (4.8%)	3 (4.8%)	47 (75.8%)	9 (14.6%)

Cut-off values of venous plasma glucose concentrations: fasting 5.6 mmol/l, after 120 minutes 7.8 mmol/l. Symbols +/- denote fasting value above cut-off, after 120 minutes below cut-off. Other symbols are given analogously, the first symbol always means „fasting“, the second always „after 120 minutes“. Absolute numbers (relative in percent in parentheses) are given. File: HK = Hradec Králové, KL = Kladno, TR = Třinec.

**Table 6.** Two-point oGTT – pregnant women

File	Total number	+/-	+/+	-/-	-/+
KL	739 (100%)	8 (1.1%)	11 (1.5%)	697 (94.3%)	23 (3.1%)
HK	176 (100%)	0 (0%)	2 (1.1%)	145 (82.4%)	29 (16.5%)
TU	500 (100%)	15 (3.0%)	12 (2.4%)	442 (88.4%)	31 (6.2%)
TR	628 (100%)	14 (2.2%)	10 (1.6%)	563 (89.7%)	41 (6.5%)
All pregnant women	2043 (100%)	37 (1.8%)	35 (1.7%)	1847 (90.4%)	124 (6.1%)

Cut-off values of venous plasma glucose concentrations: fasting 5.6 mmol/l, after 120 minutes 7.8 mmol/l. Symbols +/- denote fasting value above cut-off, after 120 minutes below cut-off. Other symbols are given analogously, the first symbol always means „fasting“, the second always „after 120 minutes“. Absolute numbers (relative in percent in parentheses) are given. File: HK = Hradec Králové, KL = Kladno, TU = Trutnov, TR = Třinec.

**Table 7.** Three-point oGTT – pregnant women, Czech criteria, file TU + HK\*

Fasting positivity	Positivity after 60 minutes	Positivity after 120 minutes	Total number	Relative number (%)
-	-	-	514	76,0
-	+	-	73	10,8
-	+	+	45	6,7
+	+	+	12	1,8
+	+	-	3	0,4
+	-	-	12	1,8
-	-	+	15	2,2
+	-	+	2	0,3
29 positive results	133 positive results	74 positive results	676 measurements	100,0

\*see table 6; 676 three-point oGTT together. Cut-off values of venous plasma glucose concentration: fasting 5.6 mmol/l, after 60 minutes 8.8 mmol/l, after 120 minutes 7.8 mmol/l.

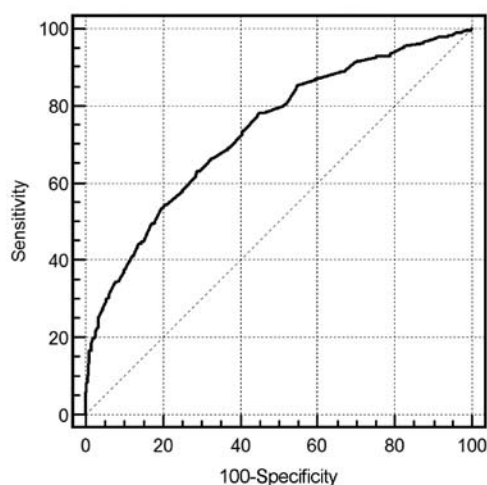
**Table 8.** Three-point oGTT – pregnant women, the ADA criteria, file TU + HK\*

Fasting positivity	Positivity after 60 minutes	Positivity after 120 minutes	Total number	Relative number (%)
-	-	-	562	83.1
-	+	-	28	4.1
-	+	+	9	1.3
+	+	+	8	1.2
+	+	-	6	0.9
+	-	-	49	7.3
-	-	+	12	1.8
+	-	+	2	0.3
65 positive results	51 positive results	31 positive results	676 measurements	100.0

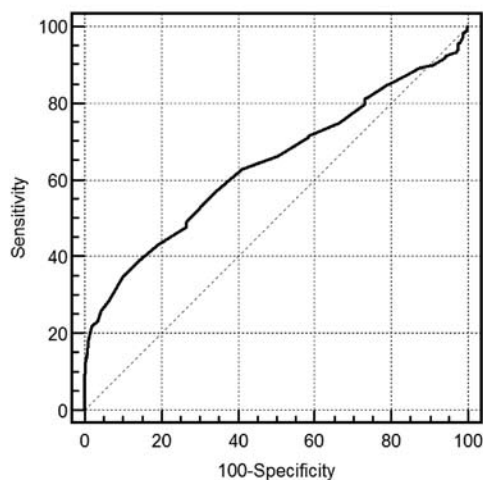
\*see table 6; 676 three-point oGTT together. Cut-off values of venous plasma glucose concentration: fasting 5.3 mmol/l, after 60 minutes 10.0 mmol/l, after 120 minutes 8.6 mmol/l.

bulce pro cut-off hodnoty doporučené v ČR, tj. nalačno 5,6 mmol/l, za 60 minut 8,8 mmol/l, za 120 minut 7,8 mmol/l. Minimálně jedna pozitivita je u 24 % souboru. Vyšetření za 60 minut identifikuje dalších 73 žen s pozitivitou (tj. nad 8,8 mmol/l), které mají hodnoty nalačno a za 120 minut pod určeným cut-off. Tabulka 8 uvádí výsledky klasifikace ve stejné podskupině 676 oGTT, ale s využitím klasifikačních kritérií ADA. Jednotlivé varianty výsledků oGTT jsou v tabulce pro cut-off hodnoty ADA, tj. nalačno 5,3 mmol/l, za 60 minut 10,0 mmol/l, za 120 minut 8,6 mmol/l. Minimálně jedna pozitivita u téměř 17 % souboru, alespoň 2 pozitivita jsou u 25 žen (tj. 3,7 % souboru).

Obrázek 1 ukazuje ROC křivku dospělých pacientů, u nichž byl proveden oGTT. Křivka ukazuje prediktivní efektivitu koncentrace glukózy v plazmě žilní krve na-



**Fig. 1.** Prediction of impaired glucose homeostasis from basal (fasting) venous plasma glucose concentration in adults. The impaired glucose homeostasis is defined as a plasma glucose concentration 7.8 mmol/l and more, 120 minutes after oral load of 75 g of glucose. N = 806, AUC 0.735.



**Fig. 2.** Prediction of impaired glucose homeostasis from basal (fasting) venous plasma glucose concentration in pregnant women. The impaired glucose homeostasis is defined as a plasma glucose concentration 7.8 mmol/l and more, 120 minutes after oral load of 75 g of glucose. N = 2043, AUC 0,641.

lačno pro stavy diabetes mellitus a porucha glukózy tolerance (tj. stav s koncentrací glukózy při oGTT 7,8 mmol/l a více ve 120. minutě při zátěži 75 g glukózy). Plocha pod křivkou (AUC) byla 0,735 (95% konfidenční interval 0,703–0,765). Obrázek 2 ukazuje analogicky ROC křivku pro stejnou situaci u těhotných žen. Predikce stavu poruchy glukózy homeostázy (v tomto případě gestační diabetes mellitus) byla určena pro stav s koncentrací glukózy při oGTT 7,8 mmol/l a více ve 120. minutě (zátěž 75 g). Plocha pod křivkou byla 0,641 s 95% konfidenčním intervalem 0,620 až 0,662. Jedná se o významný rozdíl proti AUC pro dospělé.

Výsledky ROC analýzy jsou v tabulce 9 uspořádány pro soubor dospělých pacientů (n = 809) a soubor těhotných žen (n = 2043). Kritérium patologického stavu je popsáno výše (koncentrace glukózy za 120 minut 7,8 mmol/l a více). Uvedeny jsou senzitivity a specifity pro vybrané hodnoty cut-off. Klinicky irelevantní hodnoty s příliš vysokou, respektive příliš nízkou senzitivitou, nejsou v tabulce uvedeny.

## Diskuse

Gestační diabetes a obezita matky jsou spojeny s výskytem metabolického syndromu u matky po porodu, ale také se zvýšeným rizikem metabolického syndromu u dětí, které s věkem roste. Současně rostoucí prevalence obezity u dospělých a dětí, výskyt hypertenze, poruchy lipidového metabolismu a inzulínová rezistence vedou k rozvoji bludného kruhu [16].

Výskyt gestačního diabetu je známkou rizika jak pro matku, tak pro dítě. GDM zvyšuje riziko výskytu časné poporodní obezity dětí, vývoje diabetes mellitus 2. typu v dospívání a metabolického syndromu v dětství. U matek s GDM se často a relativně brzy po porodu vyvíjí diabetes mellitus 2. typu a metabolický syndrom [18]. Rostou ale doklady o tom, že nestačí vyhledávat ženy s jasným gestačním diabetem, ale že screening musí vést k identifikaci těhotných i s mírnými formami poruch glukózy tolerance, protože budou mít profit z péče a terapie. Specifický problém je u matek s poruchou glukózy tolerance, které chtějí znovu otěhotnět.

Studie HAPO potvrdila jeden z rozhodujících poznatků – zvýšení koncentrace glukózy představuje kontinuum, kde platí rovnice „vyšší glukóza = vyšší riziko“. Není proto žádná zjevná cut-off hodnota ani nalačno, ani po zátěži, která by vedla k identifikaci „více rizikových“ jedinců [12, 13]. Podobné výsledky jako ve studii HAPO byly prezentovány i ve starší studii skupiny Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS). Pokud se diagnostikovaný GDM intervenoval, byl významný profit pro dítě i matku (nižší výskyt makrosomie, častěji optimální porodní hmotnost novorozence, snížený výskyt poporodních komplikací, snížení rizika preeklampsie, nižší výskyt poporodních depresí; nebyla ale asociace s nutností císařského řezu a v intervenční skupině se častěji indukoval porod a děti byly posléze častěji na neonatologických odděleních). Podstatnou roli sehrála koordinace přístupu více odborníků včetně klinické laboratoře, i když stouply nároky na edukaci a častější kontakt s těhotnými [4].

**Table 9.** Comparison of sensitivity and specificity for „impaired glucose homeostasis“ in adults and pregnant women for different cut-off values

Concentration of venous plasma glucose in mmol/l	Pregnant women		Adults	
	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Sensitivity (%)	Specificity (%)
4.0	89.3	12.6		
4.5	71.1	41.7		
4.8	49.1	73.5		
5.0	38.4	86.5	89.1	33,1
5.6	18.2	98.9	69.1	62,7
6.0			54.3	79.2
6.1			50.0	82.0

Clinically irrelevant values are not listed.

V tabulce 6 je vidět, že rozdělení hodnot ve dvoubovém oGTT je u těhotných diametrálně odlišné jak od populace dospělých, tak od populace vyšetřovaných dětí. Celkem se vyskytuje jakákoli patologie (alespoň v jedné hodnotě) u těhotných v 9,6 %, zbývající oGTT (90,4 %) nesvědčí pro patologii v glukózovém metabolismu. Toto platí při použití kritérií používaných v ČR. K jinému podílu patologických výsledků se dojde v případě aplikace kritérií ADA nebo v případě zařazení dalšího odběru za 60 minut po zátěži (viz tab. 7 a 8). Podstatné je dále také to, že při použití cut-off hodnoty v 60. minutě 10,0 mmol/l je stále 28 žen, které překročí tento vyšší cut-off. Za zajímavý lze také označit fakt, že snížení hodnoty nalačno o pouhé 0,3 mmol/l (ČR: 5,6 mmol/l, ADA: 5,3 mmol/l) zvýší záchyt nalačno z 29 pozitivit (viz tab. 7) na 65 pozitivit (viz tab. 8). Přitom 0,3 mmol/l je hodnota, o které lze diskutovat z hlediska nejistoty stanovení, biologické variability a kritické difference.

Použití odběru za 60 minut po zátěži identifikuje nikoli nevýznamný počet těhotných, které překročí příslušný cut-off. Poměrně vysoká celková záchytnost při použití dosavadních kritérií ČR (celkem 24 % jakýchkoli patologií, viz tab. 7) ukazuje nutnost zabývat se strategií vyhledávání gestačního diabetu. Pokud se použijí kritéria doporučená v ČR pro hodnoty nalačno (cut-off 5,6 mmol/l), za 60 minut (8,8 mmol/l) a za 120 minut (7,8 mmol/l) a za „pozitivní“ výsledek oGTT je považováno libovolné, alespoň 1krát zjištěné překročení příslušné cut-off hodnoty, je počet oGTT s pozitivitou 162, tj. 24,0 %. Pokud by se použila kritéria WHO pro hodnoty nalačno a za 120 minut (se stejnými cut-off), je libovolné překročení příslušného cut-off nalačno a/nebo za 120 minut přítomno v 89 případech, tj. 13,2 %. Čistý přínos uplatnění odběru v 60. minutě je 73 nálezů, tj. 10,8 % souboru a to znamená výrazný nárůst patologických výsledků oGTT. Zařazení odběru v 60. minutě tedy zásadně ovlivňuje záchytnost oGTT u těhotných žen. Současné doporučení ČSKB a ČDS a používaný algoritmus modifikaci počtu odběru sice připouští, ale z hlediska záchytu gestačního diabetes mellitus tuto modifikaci doporučení nijak nekomentuje.

Je pravděpodobné, že na vlastní strategii (jednostupňový vs. dvoustupňový přístup, dávka glukózy, doby odběru) možná záleží méně, důležitější může být určení dostatečně nízkých cut-off hodnot, aby se ma-

ximalizoval zisk při diagnostice a péči o těhotné ženy. Rozhodně ale vyšetření glukózy za 60 minut po zátěži identifikuje další rizikové ženy, zvýšené koncentrace v tomto odběru jsou asociovány s inzulinovou rezistencí s hyperglykémii a dysfunkcí beta-buněk v poporodním období. Samotné překročení cut-off v 60. minutě predikuje riziko diabetes mellitus 2. typu, obdobně jako zjištění přítomnosti GDM podle kritérií National Diabetes Data Group.

Jak je vidět z ROC analýzy (obr. 1 a 2, tab. 9), hodnota nalačno je poměrně dobrým prediktorem patologického výsledku glukózové homeostázy u dospělých, ale nikoli u těhotných. U těhotných by cut-off glukózy nalačno musel být přibližně mezi 4,5–4,8 mmol/l, aby se získaly senzitivity a specifity zhruba odpovídající predikčnímu cut-off u dospělých 5,6 mmol/l. Toto zjištění je v souladu s výsledky studie HAPO: riziko adipozity plodu je pro hodnotu 4,8 mmol/l nalačno dvojnásobné proti riziku při koncentraci nalačno pod 4,2 mmol/l. Analogicky tento vztah platí i pro koncentraci glukózy v 60., respektive 120. minutě: za hodinu po zátěži je pro koncentraci kolem 8,5 mmol/l riziko dvojnásobné proti riziku při koncentraci pod 5,8 mmol/l, za 2 hodiny po zátěži je pro koncentraci 7,5 mmol/l riziko dvojnásobné proti riziku při glukóze 5,0 mmol/l a nižší [13].

U dospělých je navíc vidět, že snížení cut-off hodnoty nalačno na 5,6 mmol/l, o které se ještě nedávno diskutovalo (některé laboratoře bohužel stále používají jiné kritérium horní meze nalačno), bylo oprávněné a zvýšilo senzitivitu při ještě akceptovatelné specifitě.

V současné době neexistují žádná doporučení, která by se zabývala diagnostikou gestačního diabetes mellitus. Koncentrace glukózy má ale podle studie HAPO přímé vztahy k mateřské, perinatální a neonatální morbiditě [12, 13]. Jedná se o kontinuum bez zjevných prahových hodnot, takže musí v nejbližší době dojít k publikování mezinárodního doporučení pro diagnostiku a léčbu gestačního diabetes mellitus [9].

## Závěry

Výsledky oGTT u skupiny těhotných žen a dospělých pacientů se zásadně liší. Každý přístup k diagnostice gestačního diabetes mellitus má diametrálně

jinou záchytnost. Situace není uzavřena a je nutné na půdách odborných společností opět revidovat společná stanoviska. Současná kritéria ČSKB a ČDS jsou cílena na vyšší senzitivitu, u kritérií ADA záleží záchytnost na požadavku minimálně dvou překročení cut-off. Protože je riziko kontinuální, cut-off hodnoty by se měly snižovat pro všechny koncentrace glukózy v rámci oGTT.

Predikce patologie oGTT pomocí glukózy nalačno je při současně navrženém cut-off 5,6 mmol/l málo efektivní u těhotných žen, ale má uspokojivou efektivitu u dospělých. Aby se zlepšila záchytnost gestačního diabetu pomocí glukózy nalačno, musel by být použit podstatně nižší cut-off než dosud, kolem 4,5 až 4,8 mmol/l.

Zavedení odběru v 60. minutě v rámci oGTT u těhotných žen významně ovlivňuje záchyt patologických výsledků. Vyskytují se poměrně často i koncentrace nad zvýšený cut-off ADA (10 mmol/l).

Lze tedy konstatovat, že je nutné důsledně provádět screening všech těhotných a lze použít standardní oGTT podle WHO se zátěží 75 g glukózy, ale s modifikovanými cut-off hodnotami. Pro přiřazení diagnózy GDM by pravděpodobně mohla stačit být jen jediná patologie v rámci oGTT (= překročení cut-off v příslušném odběru), za předpokladu, že se budou používat 3 odběry (nalačno, za 60 minut, za 120 minut po zátěži). Nižší cut-off by se samozřejmě měly volit také s ohledem na kapacitu zdravotnického systému, protože s rizikovými ženami je nutné dále pracovat post partum; totéž se týká péče v pediatrii. Je nutné navrhnout základní péči o pacientky s GDM, přinejmenším doporučit opakování oGTT do 6 týdnů po porodu; pokud je výsledek negativní, je vhodné provádět kontroly každé 3 roky. Zásadní změnu přinesou očekávaná mezinárodní guidelines, založená na důkazech vyplývajících ze studie HAPO.

### Použité zkratky:

ADA	– American Diabetes Association
AUC	– Area under the curve
ČDS	– Česká diabetologická společnost ČLS JEP
ČSKB	– Česká společnost klinické biochemie ČLS JEP
GDM	– gestační diabetes mellitus
HAPO	– Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome
NDDG	– National Diabetes Data Group
oGTT	– orální glukózový toleranční test
ROC	– Receiver operating characteristics
WHO	– World Health Organization

### Literatura

1. American Diabetes Association: Gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 27, 2004, Suppl. 1.
2. American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes – 2007. *Diabetes Care*, 30, 2007, Suppl. 1.

3. **Buryška J., Franeková J.** Současná laboratorní diagnostika a sledování cukrovky u dospělých. *Zdravotnické noviny*, 37/2005, 54, s. 2–5.
4. **Crowther, C. A., Hiller, J. E., Moss, J. R., McPhee, A. J., Jeffries, W. S., Robinson, J. S.** Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N. Engl. J. Med.*, 352, 2005, 24, p. 2477–2486.
5. **Franeková J.** Laboratorní diagnostika a sledování stavu diabetes mellitus u dospělých – pohled lékaře z praxe. *Klin. Biochem. Metab.*, 13 (34), 2005, No. 3, p. 155–158.
6. **Franeková, J., Jabor, A., Friedecký, B., Kubíček, Z.** Co znamená snížení horní referenční meze plazmatické glukózy nalačno (FPG – fasting plasma glucose)? *Klin. Biochem. Metab.*, 14 (35), 2006, No. 4, p. 211–216.
7. **Friedecký, B., Franeková, J., Jabor, A.** Problémy s definováním nízkého rizika diabetu mellitu. *FONS*, 2006, č. 1, s. 25–28.
8. **Friedecký, B., Buryška, J., Franeková, J., Jabor, A., Pelikánová, T., Škrha, J., Vávrová, J.** Laboratorní diagnostika a sledování stavu diabetes mellitus. Doporučení ČSKB a ČDS. *Klin. Biochem. Metab.*, 14 (35), 2006, No. 1, p. 54–65 (dostupné též elektronicky leden 2010 na [http://www.cskb.cz/res/file/kbm/Bio\\_01\\_06\\_54-65\\_dop.DM.pdf](http://www.cskb.cz/res/file/kbm/Bio_01_06_54-65_dop.DM.pdf), aktualizace Friedecký, B., dostupné elektronicky na [http://www.sekk.cz/Texty/2008\\_vysetreni\\_diabetu.pdf](http://www.sekk.cz/Texty/2008_vysetreni_diabetu.pdf) (leden 2010)
9. **Hadar, E., Oats, J., Hod, M.** Towards new diagnostic criteria for diagnosing GDM – the HAPO study. *J. Perinat. Med.*, 37, 2009, s. 447–449.
10. **Hillier, T. A., Pedula, K. L., Schmidt, M. M., Mullen, J. A., Charles, M. A., Pettitt, D. J.** Childhood obesity and metabolic imprinting: The ongoing effects of maternal hyperglycemia. *Diabetes Care*, 30, 2007, 9, p. 2287–2292.
11. **Hillier, T. A., Pedula, K. L., Vesco, K. K., Schmidt, M. M., Mullen, J. A., LeBlanc, E. S., Pettitt, D. J.** Excess gestational weight gain: modifying fetal macrosomia risk associated with maternal glucose. *Obstet. Gynecol.*, 112, 2008, 5, p. 1007–1014.
12. **Metzger, B. E. et al.** (HAPO Study Writing Group) Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N. Engl. J. Med.*, 358, 2008, 19, p. 1991–2002.
13. **Metzger, B. E. et al.** (HAPO Study Writing Group): Hyperglycemia and adverse pregnancy outcome (HAPO) study. Associations with neonatal anthropometrics. *Diabetes*, 58, 2009, p. 453–459.
14. **Mulholland, C., Njoroge, T., Mersereau, P., Williams, J.** Comparison of guidelines available in the United States for diagnosis and management of diabetes before, during and after pregnancy. *J. Womens Health*, 16, 2007, p. 790–801.
15. **Russell, M. A., Carpenter, M. W., Coustan, D. R.** Screening and diagnosis of gestational diabetes mellitus. *Clin. Obstetrics Gynecol.*, 50, 2007, 4, p. 949–958.
16. **Vohr, B. R., Boney, C. M.** Gestational diabetes: the forerunner for the development of maternal and childhood obesity and metabolic syndrome? *J. Matern. Fetal Neonatal Med.*, 21, 2008, 3, p. 149–157.
17. WHO: Summary of technical report and recommendations. *Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia: report of a WHO/IDF consultation*. WHO 2006, ISBN 92-4-159493-4.
18. **Yogev, Y., Visser, G. H.** Obesity, gestational diabetes and pregnancy outcome. *Semin. Fetal Neonatal Med.*, 14, 2009, 2, p. 77–84.

Autoři děkují následujícím spolupracovníkům, kteří poskytli data použitá v této práci: RNDr. Zdenek Kubíček (Oddělení klinické biochemie Nemocnice Třinec – Sosna), ing. Jana

Špirková (Ústav klinické biochemie a diagnostiky, Fakultní nemocnice Hradec Králové), MUDr. Josef Mraček (Oddělení klinické biochemie Nemocnice v Trutnově), Mgr. Marie Pavlišová (Oddělení klinické biochemie a hematologie Nemocnice Kladno).

*Poznámka autorů:* Po uzávěrce tohoto čísla časopisu Klinická biochemie a metabolismus bylo v časopise Diabetes Care, Vol. 33, No. 3, March 2010 publikováno stanovisko International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel. Hlavními charakteristikami stanoviska

jsou odběry nalačno, za 60 a 120 minut v rámci standardního oGTT se 75 g glukózy, nižší hodnoty cut-off a směřování k celoplošnému screeningu.

*Do redakce došlo 17. 12. 2009.*

*Adresa pro korespondenci:*

MUDr. Janka Franeková  
Pracoviště laboratorních metod, IKEM,  
Vítěňská 1958/9, 140 21 Praha 4,  
e-mail: jafa@ikem.cz

# 45.

CELOSTÁTNÍ  
SJEZD  
BIOCHEMICKÝCH  
LABORANTŮ



Hradec Králové  
30. května – 1. června 2010

# BIOLAB 2010



ÚKBD

pod záštitou

děkana Lékařské fakulty UK  
Hradec Králové

a  
ředitele Fakultní nemocnice  
Hradec Králové

Prof. MUDr. Vladimír Palička,  
CSc., dr.h.c.



[www.biolab2010.cz](http://www.biolab2010.cz)