

**A GESTATIO DIABETES MELLITUS SZŰRÉSE, ÉS
A SZŰRÉS SORÁN MÉRT C-PEPTID SZINT
SZŰLÉSZETI JELENTŐSÉGE**

Doktori (PhD) értekezés

Dr. Kun Attila



Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

Vezető: Dr. Komoly Sámuel, egyetemi tanár, MTA Doktora

PhD program: Reproductív Endokrinológia

Programvezető: Dr. Szabó István, egyetemi tanár, MTA Doktora

Témavezető: Dr. Szabó István, egyetemi tanár, MTA Doktora

Pécsi Tudományegyetem

Általános Orvostudományi Kar

Pécs

2011

Tartalomjegyzék

1.	Bevezetés.....	5
2.	Irodalmi áttekintés.....	8
3.	Célkitűzések.....	17
4.	Betegek és módszerek.....	19
5.	Vizsgálati eredmények.....	23
6.	Megbeszélés.....	33
7.	Az eredmények gyakorlati hasznosítása.....	38
8.	Köszönetnyilvánítás.....	40
9.	Felhasznált irodalom.....	42
10.	Publikációs jegyzék.....	49

Rövidítések

ACOG	Amerikai Nőorvos Társaság
ACTH	adrenocorticotropic hormone
ADA	American Diabetes Association
al.BMI	alacsony BMI alcsoport
ANOVA	one-way analysis of variance
BGGI	borderline gestational glucose tolerance
BMI	body mass index
CGA	C-peptide-to-glucose arány
ÉCGR	éhomi C-peptide-to-glucose arány
2CGR	2 órás C-peptide-to-glucose arány
GCT	glucose challenge test
GDM	gestational diabetes mellitus
GH	gestational hypertension
GLT	glucose loading test
HCG	human chorionic gonadotrophin
HPL	human placental lactogen
IGT	impaired glucose tolerance (csökkent glukózetolerancia)
IR	insulin resistance
IUGR	intrauterine growth retardation
MDT	Magyar Diabetes Társaság

NDDG	National Diabetes Data Group
NRDS	neonatal respiratory distress syndrome
NGT	normál glukóztolerancia
oGTT	oral glucose tolerance test
PCOS	Polycysticus Ovarium Syndroma
PE	pre-eclampsia
PRL	prolactin
SD	standard deviation
SP 1	Schwangerschafts-protein 1, beta-1- glikoprotein
TNF	tumor necrosis factor
WHO	World Health Organization

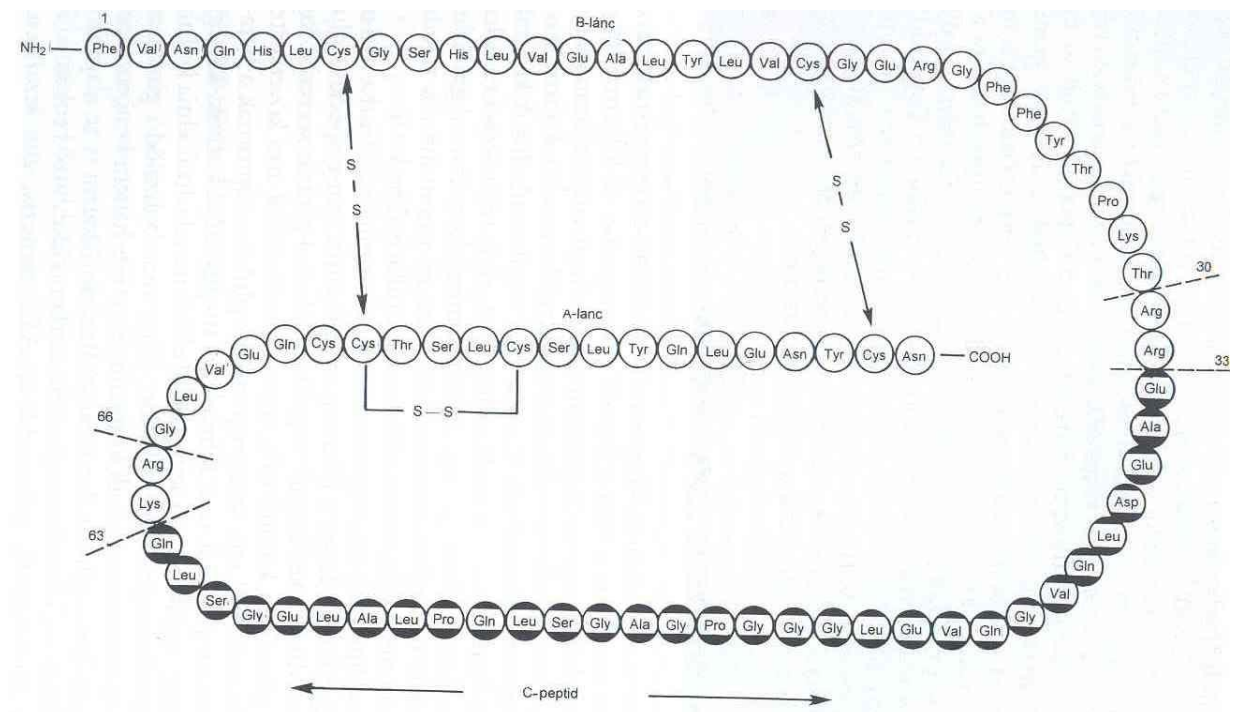
1. Bevezetés

A diabetes mára népbetegséggé vált. A diabetológusok a gestatio diabetes mellitust (GDM) a 2. típusú diabetes megelőző állapotának tartják. A terhesség diabetogén hatása már régóta ismert. A terhesség alatt az inzulinszükséglet többszörösére is emelkedhet. Hátterében elsősorban a lepény által termelt hormonok állnak. Terhességben a fokozott inzulinszükséglet a graviditás utolsó hónapjáig emelkedik. Amennyiben ezt a fokozott inzulinigényt a várandós hasnyálmirigye nem tudja biztosítani, úgy kialakul a GDM. A kezeletlen GDM jelentős módon veszélyezteteti az anyát és a magzatot egyaránt, de a késői anyai hatásai sem elhanyagolhatóak. A megfelelő belgyógyászati és szülészeti gondozás mellett a GDM korai és késői szövődményeinek jelentős része kivédhetőek. A GDM panaszokat, tüneteket nem okoz. A legtöbb GDM-es terhes csak aktív szűrővizsgálattal ismerhető fel időben. Szűrés nélkül csak nagyon csekély részét diagnosztizáljuk. A szűréssel foglalkozó szakemberek állásfoglalása megegyezik abban, hogy mikor kellene szűrni. Azaz minden gravidánál a terhesség 24 – 28 hetében kellene ezt elvégezni. A szűrés módszerében azonban eltérés található mind a hazai, és mind a nemzetközi viszonylatban. Pedig az anyai és a magzati kockázati tényezők csökkentését most az akadályozza meg, hogy nincsenek egységes szűrőmódszerek és kritériumok. Külföldön egyre elfogadottabbá válik az 1985-ös WHO javaslatú 75 gr – os cukorterhelés (oGTT), a két lépcsős 50 g-os GCT (glucose challenge test) és a 100 gr-os oGTT-vel szemben. Hazánkban azért

lenne jó végül is az egységes 75 gr-os cukorterheléses szűrési rendszer használata, mert az ország különböző helyein talált eredményeket össze lehetne hasonlítani, és összegezni. Ezáltal pontosan meg lehetne állapítani a kórkép tényleges magyarországi incidenciáját. Ha a vércukorértékek a normális tartomány felső részébe kerülnek a 24-28. héten elvégzett cukorterheléskor, akkor célszerűnek látszik ezt a cukorterhelést egy hónapon belül megismételni, mert a terhesség végéig növekszik a diabetogén hatás. Ezeknél a terheseknél a vércukor értékek már kórosak lehetnek az ismétlés alkalmával.

Az irodalmi adatok azt is bizonyítják, hogy a szűrés idejekor (a második trimeszterben) a vércukorértékek mellett a C-peptid értékek meghatározásával a terhesség későbbi időszakára vonatkozóan prognosztikai következtetéseket lehetne levonni. Ilyen a terhesség által kiváltott hipertonia, melynek az incidenciája 10 % körüli, de a súlyosabb fokú inzulinresistenciájú GDM-ben ez magasabb lehet. Ugyanis a metabolikus szindróma részeként leírt inzulinrezisztencia (IR) és hyperinzulinaemia gyakran társul hypertóniával. Az IR mértékének jó indikátora a szérum inzulin szint helyett a szérum C-peptid szint is. Ez azzal magyarázható, hogy a proinzulinban az inzulin A és B láncát az ún. Connectiv peptid (általánosan használt rövidítése a C-peptid) köti össze */1. ábra/*. A proteolyticus folyamat végén a C-peptid és az inzulinláncok csatlakozásánál 2-2 bázikus dipeptid kivaszál, és így válik le a C-peptid az inzulinról. A megfelelő stimulus hatására ez a két anyag ekvimolekuláris arányba jut a keringésbe. Ebből a megfontolásból látszik, hogy a szérum C-peptid szint a szérum inzulin szinttel korrelál. Ezenkívül a C-peptid még sokkal stabilabb az inzulinhoz képest (míg az inzulin felezési ideje csak pár perc, addig a C-peptidé 10-szer több). A C-peptid szint is az abszolút inzulin hiánynál alacsony, vagy hiányzik, míg az IR esetében

viszont magasabb. Ezek után célszerűnek látszik az a felvetés, hogy a GDM szűrésének időpontjában a vércukorértékek mérése mellett a C-peptid szinteket is jó lenne vizsgálni, mert prognosztikai következtetéseket adhatnak nem csak a GDM-es, hanem akár a többi terhesről is egyaránt a terhesgondozásban résztvevő orvosok és védőnők számára.

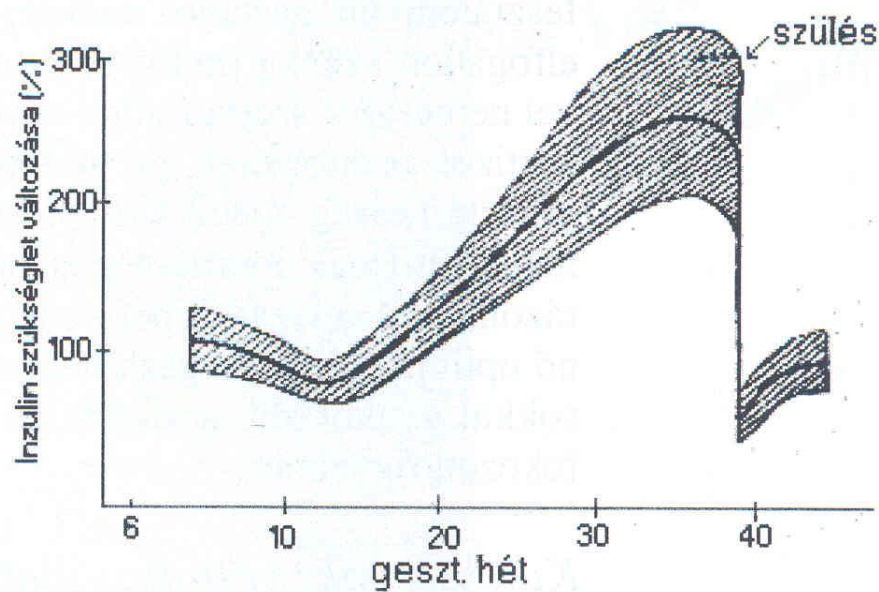


1.ábra: Humán proinzulin aminosav-összetétele /Gerő L. és mtsai.1977 alapján/

2. Irodalmi áttekintés

A GDM a szénhidrát-anyagcsere olyan formája, amely az adott terhesség idején alakul ki, vagy annak kapcsán kerül felismerésre, tekintet nélkül a diabetes súlyosságára, illetve arra, hogy fennállt-e a terhesség előtt, vagy sem. Szülés után ezt az anyagcserezavart újra kell vizsgálni és reklasszifikálni⁵⁹. A GDM egy heterogén kórkép, amely nem zárja ki azt, hogy a csökkent glukóz-tolerancia az adott terhesség előtt már kialakult. A diabetes szindróma több formáját is magába foglalja, a 1. és 2. típusú diabetes preklinikus és klinikai manifesztációját egyaránt. Magát a GDM fogalmát *O' Sullivan* vezette be 1961-ben³⁹. A GDM jelentőségét az adja, hogy általában tünetmentes, és ezért csak valamilyen szűrővizsgálattal fedezhető fel, és ha nem ismerjük fel, vagy nem kezeljük, akkor a születendő magzat számára jelentős kockázattal jár. Az intrauterin elhalás 4-5-szörösére növekszik. Megnö a macrosomia és a dysmaturitas előfordulása, a szülési trauma, a szülési műtéti beavatkozások száma. Az újszülöttnél emelkedik a hypoglycaemia, a respiratios distress syndroma (RDS), a hypocalcaemia, a hyperbilirubinaemia kialakulása, a cardiomyopathia kialakulása és a vér viszkozitásának a fokozódása. A GDM-es anyák gyermekeinél későbbiekben nő a fiatalkori obesitas, a csökkent glukóz-tolerancia és a diabetes rizikója.^{4,45} A GDM-nek a jelentősége abban is megnyilvánul, hogy az anyánál a 2-es típusú diabetes kialakulásának a gyakorisága 5-15 éves utánvizsgálatok alapján 3-4-szeres a normális anyagcseréjű terhesekhez viszonyítva, és a később kialakuló

hypertonia és az arteriosclerosis előjelzője. A GDM-es anyák esetében leírták, hogy náluk későbbiekben nagyobb rizikóval jöhet létre az 1-es típusú diabetesnek a szigetsejt ellenes autoimmun fajtája is^{26,61}. A megfelelően elvégzett gondozás során a GDM-nek mind a korai, és a késői szövődményei elkerülhetővé válnak. A diabetogén hatás miatt az inzulinszükséglet 3-4 szeresére is emelkedhet a terhesség végére. Hátterében elsősorban a lepény által termelt human chorialis gonadotropin (HCG), Schwangerschaft Protein 1 (SP1), human placenaris lactogen (HPL) és továbbá a megnövekedett adrenocorticotrop hormon (ACTH), kortizol, oestrogének, progesteron, prolactin és magasabb inzulin antitest szintek felelősek^{31,38}. Újabb kutatások a tumor necrosis faktor- alfa (TNF-alfa) fokozott képződését, és az anyai szérum leptin és resistin emelkedett tartalmát mutatták ki^{3,34}. A normális szénhidrát háztartású terhességekben a fokozott inzulinszükségletet – ami a graviditás 37. hetéig emelkedik – a Langerhans szigetek számának és nagyságának a növekedése biztosítja². Amennyiben ezt a fokozott inzulinigényt a várandós hasnyálmirigye nem tudja kielégíteni, úgy a szénhidrát-anyagcsere felborul és kialakul a GDM, leggyakrabban a harmadik trimeszterben. Az étkezések hatására az inzulin válasz szignifikánsan nagyobb a normális szénhidrát háztartású terhességekben, mind GDM-ben. A magzat születése után főleg a lepényi hormonoknak a szervezetből való kiürülése miatt az inzulinszükséglet felére, harmadára gyorsan lecsökken /2. ábra/.



2.ábra: Az inzulinszükséglet változása a terhesség alatt és a szülést követően

/Phelps RL et al. 1988 nyomán/

A GDM előfordulási gyakorisága a világirodalmi adatok alapján 0,15-11,40 %, ez lényegesen meghaladja a praegestatos diabeteses gravidák (0,23-0,50 %) számarányát^{25,56}.

A magyarországi adatok a századforduló előtt 3,0-6,4% között mozogtak^{20,41}.

A GDM egyáltalán nem, vagy csak alig okoz panaszokat. A legtöbb GDM-es terhes csak aktív szűrővizsgálattal ismerhető fel időben. Szűrés nélkül csak minden harmincadik–századik esetet diagnosztizáljuk, ezért feltétlenül szükséges a szűrővizsgálat.

A szűrővizsgálat időpontjával kapcsolatban az állásfoglalás egységes, azaz minden gravidánál a terhesség 24 – 28 hetében kell elvégezni. A terhességi cukorbetegség szűrésének a módjában viszont nem alakult ki egységes állásfoglalás sem a világban, sem hazánkban. Ezek miatt nincsenek megbízható számadatok a GDM incidenciájáról. A GDM prevalenciája függ a diagnosztikus

kritériumok használatától, és attól is, hogy melyik etnikumnál végezzük el ezt a szűrővizsgálatot. Míg terhességen kívül a 75 gr-os oral glucose tolerance test (oGTT) elfogadott módszere a cukorbetegség adiagnózisának megállapításában, addig a terhességi cukorbetegség szűrésében és a diagnózisának felállításának vonatkozásában nincs egyetértés. Az Amerikai Diabétesz Társaság (ADA) és az Amerikai Nőorvos Társaság (ACOG) állásfoglalása szerint a GDM előszűrésére az 50 gr-os tesztet (glucose loading test /GLT/, vagy glucose challenge test /GCT/) kell elvégezni. Ennek pozitivitása esetén (az egy órás érték 7,8 mmol/l felett van) a 3 órás 100 gr-os oGTT-vel lehet diagnózist nyerni, ha 4 értékből legalább kettő a megadott határértékek feletti. A 100 gr-os oGTT esetén több határérték kritériumot állítottak fel^{9,36,39,48}. Ezeket az *I. táblázat* mutatja.

I.táblázat: 100gr-os oGTT diagnosztikus kritériumai

	O' Sullivan Mahan (1964)	NDDG (1979)	Carpenter- Coustan (1982)	Sacks és Mtsai (1989)
Éhomi vércukor	5,0 mmol/l	5,9 mmol/l	5,3 mmol/l	5,3 mmol/l
1 órás vércukor	9,2 mmol/l	10,6 mmol/l	10,0 mmol/l	9,5 mmol/l
2 órás vércukor	8,1 mmol/l	9,2 mmol/l	8,6 mmol/l	8,4 mmol/l
3 órás vércukor	6,9 mmol/l	8,1 mmol/l	7,8 mmol/l	7,3 mmol/l
vérminta	teljes vér	plazma	plazma	plazma

A terhességi cukorbetegség szűrésére hazánkban és külföldön egyaránt több helyen tesztreggelit alkalmaznak. Számos variációját használják: 40, 50 és 75 g-os szénhidrátot tartalmazhat, és a vérvétel időpontja különbözhet – a tesztétkezés elfogyasztásától számítva 1 vagy 2 óra –^{13,14,44}. Sajnos hazánkban aránylag sok helyen inkább ezeket alkalmazzák.

A GDM-mel foglalkozó szakemberek számára a terhességi cukorbetegség szűrésének módja mellett a másik nagy problémakört az jelenti, hogy kiket kell szűrni. Itt kell megemlíteni a *szelektív* és a *rizikó szűrés* fogalmát. ADA 1998 óta *szelektív szűrést* javasol. Az alacsony kockázatú várandósok mentesíthetők a szűrés alól. Ide tartoznak azok a várandósok, akik 25 évnél fiatalabbak, nem magas rizikójú etnikai népesség tagja (a kaukázusi népességet e téren kis kockázatúnak tartják), BMI (Body Mass Index) $\leq 25 \text{ kg/m}^2$, saját kórelőzményben kóros glukóztolerancia és elsőfokú rokonai között cukorbetegség nem szerepel. Mind prospektív, mind retrospektív tanulmányok vizsgálták a szelektív szűrést szülészeti végeredmény szempontjából eredményesség alapján. Azt is megállapították, hogy a terhesek 10-36 %-nál felesleges az előbb említett kritériumok alapján GDM szűrést elvégezni. De *Williams és mtsai*⁶⁰ vizsgálatainak alapján kijelenthetjük azt is, hogy aránylag igen nagy azon terheseknek a száma, akiknél ilyen okok miatt el lehetne kerülni a szűrést, de a terhességi cukorbetegség diagnózisára 1-3 %-ban nem derülhetne fény. Ezekből az adatokból jól látszik, hogy minden terhesre ki kell terjeszteni a GDM szűrését! A *rizikószűrés* kategóriába azok a terhesek tartoznak, akik magas kockázatúak a terhességi diabetes szempontjából. A magas kockázatot a *II. táblázat* mutatja^{18,55}.

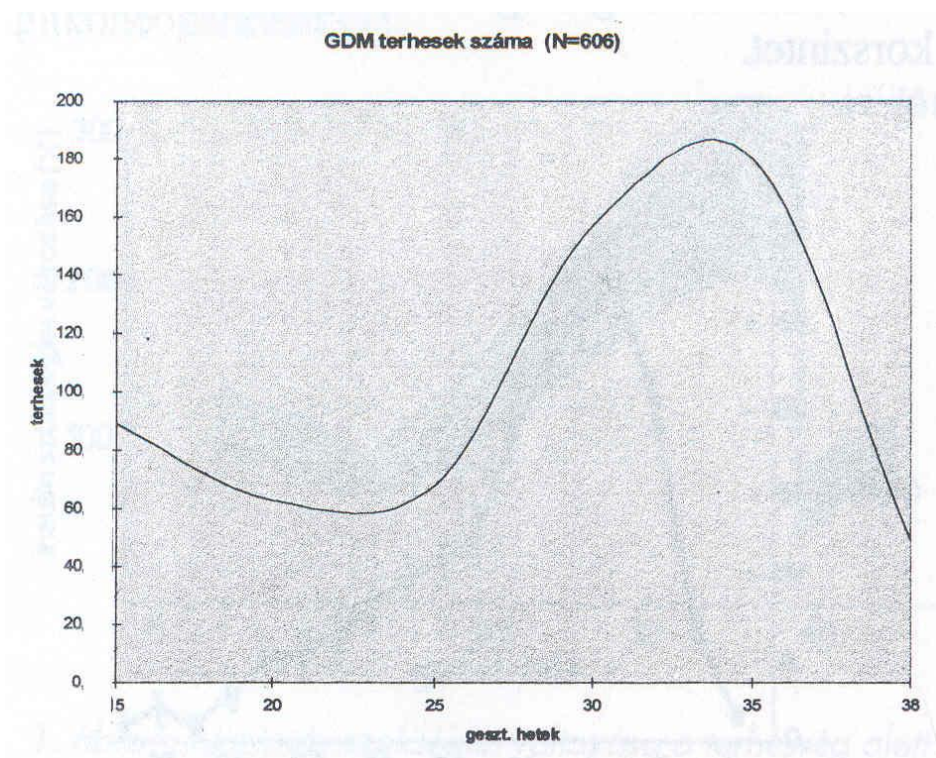
II.táblázat: Magas kockázatú (rizikó csoportba) tartozó terhesek

- 35 év feletti anyai életkor
- obesitas, a $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$
- családban előforduló diabetes
- korábbi terhességben: - GDM
 - halott magzat
 - fejlődési rendellenességgel született magzat
 - macrosomia
 - nagyfokú hízás
 - polyhydramnion
 - magas vérnyomás

Ezeknél a terheseknél már előbb, azaz az első trimeszterben kell szűrni, de legkésőbb a 12-16. hét között. Amennyiben ez az eredmény negatív, úgy a cukorterhelést újból el kell végezni a 24-28. héten. Így elérhetjük azt, hogy ezeknél a terheseknél a 24. hétnél korábban kialakuló GDM-t időben felismerhetjük, és megfelelő kezeléssel már elkerülhetjük a szövődmények kialakulását.

Kórházunkban 1995-ig szűrés nélküli GDM-es terhesekkel foglalkoztunk. Ekkor csak a vizelet cukor pozitivitása, illetve a rizikó faktorról rendelkezők esetében vizsgáltuk ez irányában a terheseket. Az incidencia ekkor csak 1,11% volt²⁷. Ezt követően 2 évig Szekszárd és környékén élő minden terhesre kiterjedően 40 gr-os tesztreggelivel (1 zsemle és 2dl tej) végeztük a szűrést. Ebben az időszakban a GDM gyakorisága 2,07 %-ra változott²⁸. Mivel a GDM gyakorisága elmaradt az országos szinttől, így az eredményeink azt igazolták, hogy ez a szűrőmódszer igazából nem eredményes. Ezek után 1997-ben sikerült

megszerveznünk - továbbra is a kórházunk vonzáskörzetében – a WHO kritériumok szerinti a terhesség 24-28. hetében a minden terhesre kiterjedő 75 g-os oGTT szűrés bevezetését. (Akkor pozitív az eredmény, ha az éhomi vércukor 7 mmol/l vagy nagyobb, és vagy a 2 órás vércukor 7,8 mmol/l vagy magasabb.)⁵⁹. A lepényi hormonok termelődése csaknem a terhesség végéig (37. hétig) növekszik, és ezzel együtt a diabetogén hatás is. Mindenből kiindulva felmerült az a gondolat, hogy ha a vércukor mennyisége a 24 és 28. hét között a normális tartomány felső határában van, akkor a vércukrok már kóros értékűek lehetnek a terhesség későbbi szakában.



3. ábra: GDM miatt kezelt nők gondozásba vételének az ideje

/Oláh J. beteganyaga alapján 1996./

A 3. ábrán ezt nagyon szemléletesen mutatták be *Oláh és munkatársai*: A GDM felismerése a 24-28. hétben meredeken emelkedik, ez a növekedés a terhesség 35. hétig továbbra is fennáll³⁸.

Ezért azt az eljárást alkalmaztuk, hogy ha az éhomi vércukor szintje 6,0-7,0 mmol/l, vagy a 2 órás vércukor értéke 6,8 és 7,8 mmol/l közötti volt (tehát mindkét esetben a vércukor a normális értéktartomány felső 1 mmol/l zónájába esett), akkor 4 héten belül felajánlottuk a szűrés megismétlését. Így a terhelés során határesetbe kerülő terheseknél meg lehetett tudni az ismételt oGTT alkalmával, hogy a terhesség diabetogén hatásának a további növekedése miatt későbbiekben ez a szűrés náluk kóros lett-e. A szekszárdi terhesek körében így történt módosítás szerint a kontroll laborvizsgálaton 136-ból csak 67-en jelentek meg (49,26 %). A megismételt oGTT vizsgálaton megjelent 67 várandós közül 20 esetben mutatott kóros értéket a vizsgálat egy hónapon belül (29,85%). Ennek az 1999-es felmérésnek alapján a visszarendelés nélkül csak 3,9 % lett volna a GDM előfordulása, de ezzel a módosítással a kiszűrt GDM-esek aránya így már 5,1%-ra emelkedett²⁹.

A tapasztalatok alapján 1999-ben ezt a szűrési rendszert kiterjesztettük az egész Tolna megye területére.

A terhességi hypertóniák (GH) a terhességek 6-9%-ában fordulnak elő, míg praeeclampsia (PE) 3-4%-ban. Ezek a szövődmények általában a második vagy a harmadik trimesztertől kezdve a szülést követő 6 hétig jelentkezhetnek. A különböző terhességi magas vérnyomások az anyáknál eclampsiás rohamokat, agyvérzést, a máj és a vese károsodását, véralvadási zavarokat, idő előtti lepényleválást, koraszülést okozhatnak, a magzatoknál pedig retardációt

(intrauterine growth retardation - IUGR), és idiopathiás respiratoricus distress syndromát (IRDS)¹⁷.

A GH pathophysiológiája szegényes, bár több összetevőből állhat. Számos tanulmány felveti azt, hogy az inzulinrezisztencia (IR) szerepet játszhat kórfolyamatban. Többek között az inzulin többféle direkt és indirekt élettani hatásokat fejt ki a szervezet só és vízháztartás egyensúlyára és az érfalak ellenállására²². Az IR és relatív hyperinsulinaemia kapcsolatba hozható a nem terhesek hypertóniájával¹⁶. A magas vérnyomás kétszer olyan gyakrabban fordul elő a fiatal túlsúlyos egyéneknél, mint a normál súlyúaknál⁵⁴. Ennek ellenére, *Pollare és mtsai*⁴² azt találták, hogy a magas vérnyomásos betegeknél az IR független a kövérségtől, azaz az IR nemcsak a túlsúlyosaknál fordul elő, hanem a soványaknál is. A terhesség inzulinrezisztenciával járó állapot, aminek a hátterében elsősorban a terhességi hormonok állnak³⁸. Csökkent glukóztoleranciás terheségekben a magas vérnyomás kétszer, háromszor gyakrabban fordul elő¹⁹. A terhesség alatt a kövérség szerepet játszik az IR kialakulásában, mert a cukor hatására a kövér terhesek hasnyálmirigye lényegesen több inzulint választ ki a sovány terhesekhez képest⁵¹. Ezenkívül a terhességi cukorbetegségben az IR kifejezettebb a normoglykaemiás terhesekhez viszonyítva¹¹. Több szerző egybehangzóan összefüggést talált a GH és a hyperinsulinaemia között^{10,21,22,24,52,62}. Más tanulmányok PE viszonylatában ellentétes véleményekről számoltak be^{23,33,35,47,49,53}. A PE sajátossága az, hogy a lepény spirális artériáinak trophoblast inváziójának elégtelensége az uteroplacentáris perfúzió károsodását eredményezheti, ami végül is endotheliális dysfunctiohoz, vasoconstrictiohoz és hypertensiohoz vezet⁴³.

3. Célkitűzések

A bevezetőben felsoroltak alapján a munkámmal két fő dologra kívántam választ kapni. A tanulmány első részének a célkitűzése az volt, hogy a GDM-nek az előfordulási arányát megvizsgálja a 240 ezres lakosságú Tolna megyében a 2000-es adatok alapján. Hazánkban 2000-ig még nem végeztek egy nagyobb területre kiterjedő epidemiológiai felmérést GDM irányában, csak egy-egy kórház és vonzáskörzetében élőknel. Ennek a legfőbb oka többek között az volt, hogy hazánkban nem egységes a GDM szűrőmódszere. Legtöbb megyében előfordul, hogy egy megyén belül is többféleképpen végzik el a szűrést. Mindezek alapján igen nagy nehézségbe ütközik összehasonlító nagy statisztikai elemzések készítése. Közben kiértékeljük továbbá azt is, hogy a GDM szűrésének az ismétlése előnyös-e abban az esetben, amikor a vércukorértékek a normális szint felső tartományába esnek. Ezen felül megnéztük azt is, hogy bizonyos rizikó faktorok (anyai életév, terhesség előtti BMI és a terhességek száma) elkülönülten, hogyan befolyásolja a GDM gyakoriságát.

A jelen munka második részének az volt a célja, hogy GDM-ben és normális szénhidrát háztartású terhesekben vizsgálja a terhesség közepidején a C-peptid-glukóz arányt (CGA) a később kialakuló GH-ben és PE-ben. Magyarországon még nem vizsgálták az IR és a különböző terhességi hipertóniák kapcsolatát. Ez a

tanulmány továbbá arra is választ keresett, hogy az anyai testsúly befolyásolja-e az észlelt eredményt. Ez azért is fontos volt, mert az irodalmi áttekintésben idézett tanulmányok nem számoltak be arról, hogy a különböző terhességi hypertoniák és az IR kapcsolata független-e a terhesség előtti anyai BMI-től.

4. Betegek és módszerek

Tolna megyében állandó lakhelyű anyákról - akik 2000-ben szültek - kérdőívek alapján a védőnőktől kértünk adatokat a tanulmány első részében, a GDM szűrés egész megyére kiterjedő epidemiológiai felmérése céljából. Munkánk során az oGTT-t WHO ajánlása szerint 75 gr cukorral végeztük a terhesség 24-28. hetében: 8 órán túli éjszakai éhezés után néztük az éhomi vércukrot, majd 120 perccel a cukoroldat megívását követően újból meghatároztuk a vércukrot vénás plazmából enzimatikus úton. A cukorterheléses vizsgálatot $\geq 7,0$ mmol/l éhomi, vagy $\geq 7,8$ mmol/l kétórás vércukorérték esetében tekintettük kórosnak. (WHO javaslata alapján a csökkent glukóz-tolerancia / IGT / is GDM-ként tekintendő és kezelendő)⁵⁹. A WHO ajánlásán felül, mi még azt is alkalmaztuk, hogy ha az éhomi vércukor 6,0-7,0 mmol/l, vagy a 2 órás érték 6,8 - 7,8 mmol/l tartományba esett, úgy 4 héten belül újabb ugyanilyen terheléses vizsgálatot javasoltunk a várandósoknak.

A statisztikai számításokat a Student-féle kétmintás „t” próbával végeztük. Az adatokat átlag \pm SD (standard deviáció) formában tüntettük fel.

A munka második részében a vizsgálatot a Tolna megyei Önkormányzat Balassa János Kórházában végeztük el 2001. augusztus 1 és 2007. február 28 közötti időszakban. A tanulmányt a kórház etikai bizottsága jóváhagyta. A módszerről a terhesek a tájékoztatást kaptak. Az említett időszak alatt osztályunkon 5671 szülés történt. Koraszülés 317 (5,58 %), ikerszülés 65 (1,15 %), míg császármetszés

1566 (27,61 %) esetben fordult elő. Kórházunkban rutinszerűen szűrjük a várandósokat a terhesség 24-28. hetében GDM irányában. Itt is a WHO ajánlása szerint alkalmaztuk a 75 gr-os oGTT-t⁵⁹. A vércukor mellett C-peptid szinteket is mértünk RIA (Biodata Rome, Italy radioimmuno assay) segítségével. A terhesek 95,10 %-ában (5393) történt meg a 75 gr-os oGTT szűrés. A többiekénél (4,90 %-ban) azért nem történt ilyen szűrés, mert nem jártak terhes gondozásra, vagy csak éhomi vércukormérés történt, vagy 40 gr-os teszt reggelit alkalmaztak. Az osztályunkon szült oGTT-vel szűrt terhesek (5393) területileg 3 laboratóriumhoz tartoznak, és csak a megyei kórház laboratóriumában történt az oGTT során C-peptid meghatározás. Területileg ehhez a laboratóriumhoz csak 3692 terhes tartozott, míg a többi 2 laborhoz területileg tartozó (1979) gravidát a hiányos adatok miatt kizártuk a felmérésből. Ebből a 3692 terhesből továbbá 738-at is kizártunk a vizsgálatból, mert 647-en más intézetben szültek, 35-nél koraszülés történt, 38-an ikerterhesek és 18-an már a terhesség előtt, vagy koraterhességben már hypertóniások voltak. (Az ikerterheseket azért zártuk ki, mert a kettős terhességekhez más határértékek tartozhatnak, és a számuk igen kevés volt.) Így végül is 2954 terhes adatait dolgoztuk fel.

A terhesség elején (az első jelentkezéskor), közepén (18-22 terhességi héten), és a 36. héttől hetente mértük a vérnyomást 10 perces pihenés után ülőhelyzetben egymás után kétszer 5 perces különbséggel. Krónikus magas vérnyomásról akkor beszélünk, ha a vérnyomás legalább 140/90 Hgmm a terhesség 20 hete előtt, vagy a terhesség után 12 héttel továbbra is fennáll. GH diagnózisát akkor állítottuk fel, ha emelkedett systolés (>140 Hgmm) és/vagy a diastolés (>90 Hgmm) értéket találtunk a két mérés között legalább 6 óra különbséggel a terhesség 20 hete után, vagy a terhesség folyamán a systolés esetében legalább 30 Hgmm-es vagy a

diastolés esetében 15 Hgmm-es vérnyomás emelkedést észleltünk. PE kritériuma: az előbb említett vérnyomás eltérést legalább 4 óra különbséggel a vizelet fehérje pozitivitás kíséri (tesztcsíkkal vizsgálva legalább 1+, vagy 300 mg/24 óra, vagy >0.3 g/nap fehérje ürítés), és közben nem áll fenn a vizelet kiválasztó rendszer gyulladása⁴⁶.

Kontroll normoglykaemiás csoport (n=2583): Terhesség alatt normális vérnyomással és negatív oGTT-vel (NGT: normális glukóz-tolerancia) rendelkeztek.

Kontroll GDM csoport (n=139): Ide azon GDM-es terhesek tartoztak, akik terhesség alatt végig normális vérnyomásúak voltak.

A cukorterhelést $\geq 7,0$ mmol/l éhomi, illetve $\geq 7,8$ mmol/l kétórás vércukorérték esetében tekintettük kórosnak (WHO javaslata alapján az IGT is GDM-ként tekintendő és kezelendő)⁵⁹.

Az CGA-t az oGTT során talált C-peptid (ng/ml-ből átváltottuk mmol/l-be) és a vércukor (mmol/l) hányados segítségével állapítottuk meg⁵⁸. A szérum C-peptid - glukóz arány (CGA) emelkedett értéke IR-ra, míg az alacsonyabb értéke az inzulin szenzitivitásra utalhat.

Terhesség előtti BMI: Terhesség előtt mért testsúly (kg) / testmagasság (m^2). A terhesség előtti antropometriai adatokat a háziórvostól gyűjtöttük be.

Alacsony BMI alcsoport: A különböző terhességi hipertóniák (PE NGT=25,9 kg/m^2 GH NGT=27,4 kg/m^2 PE GDM=28,3 kg/m^2 GH GDM=31,8 kg/m^2) BMI adatai szignifikánsan magasabbak voltak a kontroll (normoglykaemiás=23,1 kg/m^2 és GDM-es=25,4 kg/m^2) csoportokéhoz viszonyítva. Mivel azt is szeretnénk volna vizsgálni, hogy a GH és PE nagyobb előfordulási aránya nem a magasabb BMI értékek miatt jött létre, ezért létre kellett hozni mind a GDM mind a

normoglykaemiás terhesek GH és PE csoportjaiban egy-egy olyan alacsonyabb BMI alcsoportokat, amelyekben az átlagértékek csaknem azonosak lettek a kontroll csoportok BMI értékeihez. Ezeket úgy értük el, hogy a különböző terhességi hipertóniák csoportjaiból a legsoványabb terhesből kiindulva egymás után annyit vettünk be (one after the other without break), hogy a BMI átlagértékük körülbelül ugyanazok legyenek, mint a kontroll csoportokéban. (PE al.BMI NGT=22,9 kg/m² GH al.BMI NGT=23,6 kg/m² kontroll NGT=23,1 kg/m² és PE al.BMI GDM=25,9 kg/m² GH al.BMI GDM=25,8 kg/m² kontroll GDM=25,4 kg/m²). (Az összes csoport BMI átlagértékét az *V. táblázatban* láthatjuk összefoglalva.) Így ezek után már lehetett azt vizsgálni, hogy a terhességi hipertóniáknál talált magasabb BMI befolyásolja-e a CGA eredményét, vagy nem.

Anyai súlygyarapodás a terhesség során: a várandósság végén és kezdetén mért testsúly különbsége. A végső anyai terhességi súlyt a szülőszobán mértük meg.

A tanulmány második részében a statisztikai vizsgálatokat a Chi²-teszttel és egyszempontos varianciaanalízissel /one-way analysis of variance (ANOVA) for continuous variables/ végeztük el. Itt is a vizsgálat során talált adatokat átlag ± SD formában tüntettük fel, és a statisztikai szignifikancia határa: p<0.05 volt.

5. Vizsgálati eredmények

A dolgozat első részében a következő eredmények lettek: Tolna megyei lakosú nőknél 2000-ben 2260 szülésből 2281 gyermek született. Az utánkövetéses vizsgálat során a védőnők 2138 szülésről (94,60 %) küldtek vissza kitöltött kérdőíveket. Ezekből megtudtuk, hogy a 2138 gravidából 125-nél (5,85 %) nem történt meg a 75 gr-os oGTT vizsgálat. A várandósok közül 89-nél a terhesség alatt semmilyen vércukor vizsgálat nem volt, 24-nél csak éhomi vércukrot néztek, és 12-nél 40 gr-os tesztreggelit végeztek.

Az *III. táblázatban* részleteztük, hogy miért nem végeztek el a terhesnél oGTT-t. Az oGTT ellenzői ki szokták hangsúlyozni azt, hogy a per os cukorterhelés azért nem jó, mert a terhesek gyakran kihányják, illetve nem tudják meginni a cukros folyadékot. Egyes szerzők szerint a 75 gr-os oGTT-nél 10 %-os, míg az 50 gr-os esetén 6-7 %-ban fordul elő hányás²⁶. Felmérésünk során észlelt 0,50 % (10/2013) igen elenyésző. Látszik, hogy jó felvilágosítással és előkészítéssel ez nem lehet probléma, tehát ezt minimálisra lehet szorítani. Sajnálatos, hogy 9 esetben a tanácsadást vezető orvos - aki nem a megyéhez tartozott, mert a várandóst nem a megyében gondozták, és nem itt szült - csak éhomi vércukrot végeztetett a GDM kiszűrése céljából.

**III.táblázat: A 75 g-os oGTT szűrésből kimaradt terhesek Tolna megyében
2000-ben** / n=125/2138 (5,85%) /

Vércukorvizsgálat nem történt	n	/ % /
nem ment el szűrővizsgálatra	62	/ 49,60 % /
csak a terhesség végén jelentkezett a terhestanácsadáson	19	/ 15,20 % /
nem járt tanácsadáson	4	/ 3,20 % /
kórházban feküdt, és ott nem végezték el	4	/ 3,20 % /
Csak éhomi vércukor meghatározás történt		
kihányta a cukoroldatot	10	/ 8,00% /
csak éhomi vizsgálatot terveztek	9	/ 7,20% /
az éhomi vérvétel után a terhes megtagadta a cukoroldat ivását	5	/ 4,00% /
40 gr-os tesztreggelit végeztek	12	/ 9,60% /

A IV. táblázat adatai azt látszanak igazolni, hogy a GDM szűrésére csak az éhomi vércukor vizsgálat nem elegendő, mert GDM-ben ez a vércukorérték is átlagban igen alacsony. Így igaz ez a megállapítás annak ellenére is, hogy az éhomi átlag vércukorértékek GDM-ben szignifikánsan magasabbak az egészséges terhesekéhez viszonyítva. E táblázatban láthatjuk, hogy a GDM-es anyáknak szignifikánsan magasabbak az életkoruk, a terhesség előtt testsúlyuk, az éhomi és a 2 órás

vércukorértékeik a normál szénhidrát háztartású terhesekhez képest. E táblázatban ezen kívül még a terhes populáció többi adatait is láthatjuk. GDM-es anyáknak szignifikánsan magasabbak az életkoruk, a terhesség előtt testsúlyuk, az éhomi és a 2 órás vércukorértékeik a normál szénhidrát háztartású terhesekhez képest.

IV:táblázat: Terhes populáció jellemző adatai

	NGT n=1826	GDM n=187	összes terhes n=2013
Anyai életkor (év)	26,3± 5,2	28,6± 5,4*	26,5±5,0
Terhesség előtti BMI (kg/m ²)	23,1±4,6	24,7±4,7*	23,4±4,5
Terhességek száma	2,3±2,0	2,6±2,2	2,4±1,7
Szülések sorszáma	2,0±1,3	2,2±1,2	2,0±1,2
Éhomi vércukor (mmol/l)	4,3±1,2	4,9±0,8*	4,4±1,3
2 órás vércukor (mmol/l)	5,3±1,5	8,8±1,3*	5,4±1,4

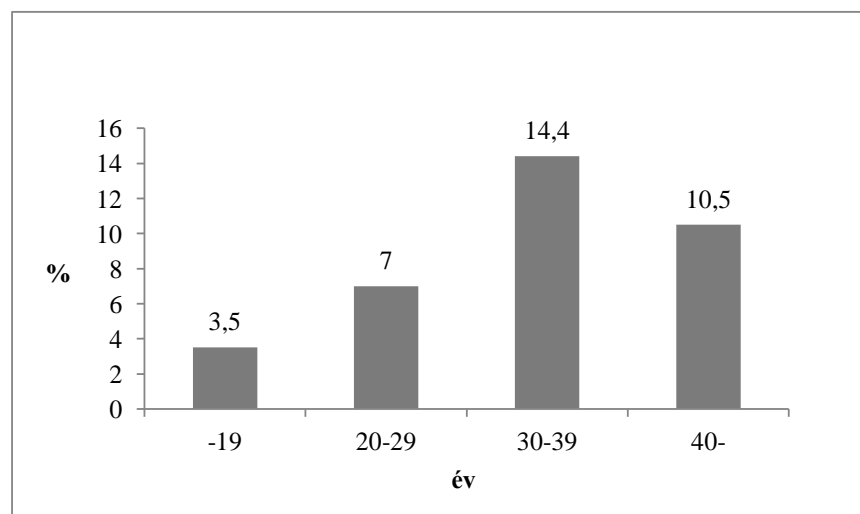
* p<0.01 GDM NGT-hez viszonyítva Átlag±SD

Ismétlés nélkül 8,30% (167/2013) volt a GDM előfordulási aránya. 2013-ból 216-nál ajánlottuk a szűrés ismétlését. Most 143-an (66,20%) vetették alá magukat az újbóli oGTT vizsgálatnak. Ezek közül 20-nál diagnosztizáltuk a terhességi cukorbetegséget. Így végül is 187 terhesnél (9,29%) alakult ki GDM. (Az ismétlés kicsit emelte a GDM felismert eseteinek a számát.) Itt

megjegyezzük, ha mind a 216 terhes elment volna a szűrés ismétlésére, akkor várhatóan 20 helyett kb. 30 nőnél diagnosztizálhattunk volna GDM-t, így a GDM gyakorisága 9,78% lett volna az általunk talált a 9,29% helyet.

A védőnői és orvos felvilágosítás ellenére a kiszűrt GDM-esek közül 3-an nem jártak el gondozásra.

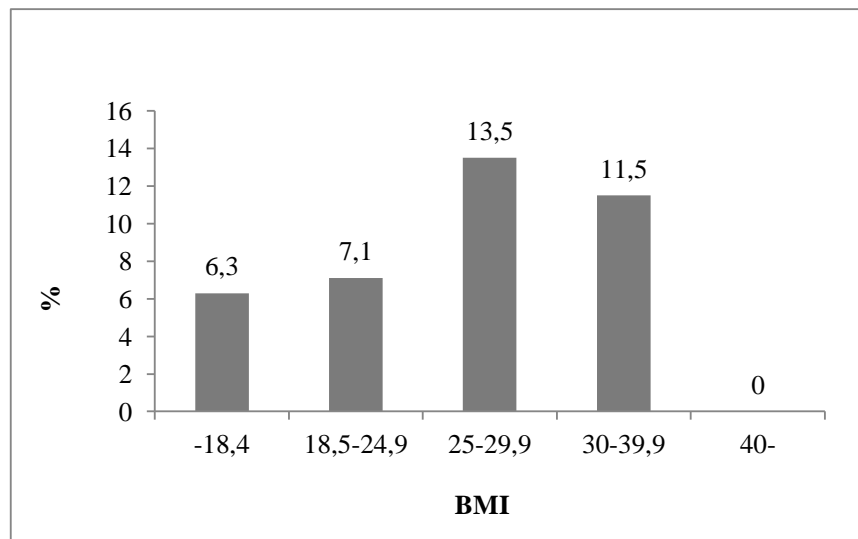
4.ábra: GDM megoszlása a szülők életkora alapján



Elemeztük a GDM gyakoriságát a különböző anyai életkorokban, összefüggését a terhesség előtti BMI értékekkel, és a szülések számával. Az eredményeket a 4-6. ábrák mutatják.

A szüléseknél látjuk, hogy a GDM előfordulása a 40 éves korig nő (a harmincas életévekben 14,4%), majd csökken (4. ábra).

5.ábra: GDM százalékos aránya a terhesek graviditas előtti BMI-je szerint



6.ábra: GDM százalékos aránya a terhesek paritása szerint



A terhesség előtti test-tömeg index alapján csoportosítva a várandósokat azt találtam, hogy a 25 és 30 közötti BMI esetén a leggyakoribb a GDM előfordulása. A 25-ös BMI szint markáns határvonalnak mutatkozik; e felett csaknem megduplázódik a GDM incidenciája. Figyelemre méltó, hogy a nagyon túlsúlyos asszonyok között ($BMI \geq 40$) nem találtunk terhességi cukorbetegséget. Ennek valószínű magyarázata az igen kevés esetszám ($n=12$) lehet- 5. ábra.

A 6. ábrán látszik, hogy a terhességi cukorbetegség a harmadik szülésnél éri el a maximumot (14,2 %), majd ritkábbá válik.

A munka második részében a vércukor koncentrációkkal párhuzamosan meghatározott C-peptid szintekkel kapcsolatos eredményeket, valamint az egyes csoportok C-peptid-vércukor arányát ismertetjük. Osztályunkon 3692 olyan nő szült, akiknél a terhesség alatt C-peptid meghatározás is történt a GDM irányában történő szűrés során. A kizárások után 2954 várandós közül 183 esetben (6,19%) alakult ki GH és 49 esetben 1,65% PE. Terhességi cukorbetegséget 5,95 %-ban (176/2954) diagnosztizáltunk. GDM-ben GH előfordulása 15,91% (28/176) és PE 5,11% (9/176) volt, míg a normoglykaemiás nőket tekintve ezek a mutatók a következők voltak: 5,58% (155/2778) és 1,44% (40/2778). A csoportok jellemzőit az V. táblázat mutatja.

V. táblázat: A vizsgált csoportok jellemzői

	Kontroll NGT (n=2583)	PE NGT (n=40)	PE.al.BMI NGT (n=28)	GH NGT (n=155)	GH.al.BMI NGT (n=78)	Kontroll GDM (n=139)	PE GDM (n=9)	PE.al. BMI (n=5)	GH GDM (n=28)	GH al.BMI GDM (n=16)
Anyák életkora (év)	27,1±4,9	26,8±5,1	26,5±5,1	28,1±5,4	27,8±4,8	29,6±5,2	28,2±4,7	26,5±2,9	27,3±5,0	28,5±5,8
Terhesség előtti BMI (kg/m ²)	23,1±4,5	25,9±6,3●	22,9±4,1	27,4±6,5●	23,6±2,6	25,4±5,3	28,3±4,8†	25,9±4,4	31,8±4,9‡	25,8±2,4
Terhesség alatti hízás (kg)	12,9±5,0	14,5±5,7●	15,8±5,6●	13,5±5,2	15,4±4,9●	9,1±4,8	15,5±8,1‡	15,5±7,0‡	8,9±4,4	11,2±6,2

Átlag±SD

Kontroll NGT= normotenzív csoport normális cukorterheléssel

PE NGT= praeclampsia normális cukorterheléssel

PE al. BMI NGT= normoglykaemiás praeclampsia alacsony terhesség előtti BMI-vel (body mass index)

GH NGT= terhességi hypertonia normális cukorterheléssel

GH al. BMI NGT= normoglykaemiás terhességi hypertonia alacsony terhesség előtti BMI-vel

Kontroll GDM= normotenzív csoport terhességi cukorbetegséggel

PE GDM= praeclampsia terhességi cukorbetegséggel

PE al. BMI GDM= praeclampsia alacsony BMI és terhességi cukorbetegséggel

GH GDM= terhességi hypertonia terhességi cukorbetegséggel

GH al.BMI GDM= terhességi hypertonia terhességi cukorbetegséggel és alacsony BMI-vel

§ P<0.01 különbség a normotenzív és normális cukorterhelés csoporttól

● P<0.02 különbség a normotenzív és normális cukorterhelés csoporttól

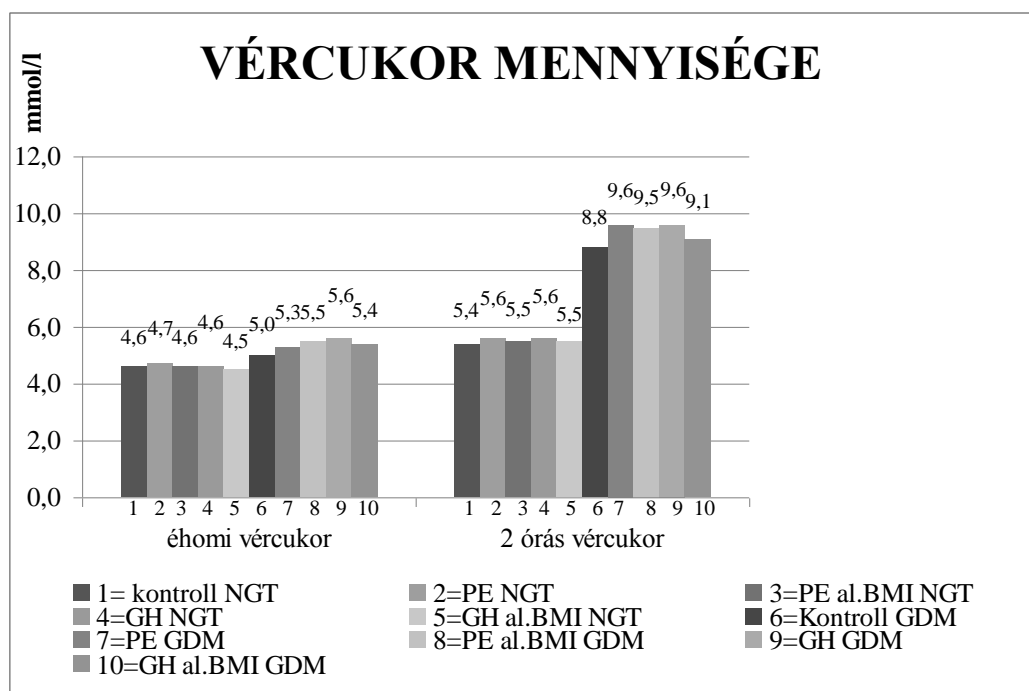
† P<0.03 különbség a normotenzív és terhességi cukorbetegség csoporttól

‡ P<0.01 különbség a normotenzív és terhességi cukorbetegség csoporttól

§ P<0.05 különbség a normotenzív és terhességi cukorbetegség csoporttól

(Az itt felsorolt rövidítések és szimbólumok a 7, 8 és 9 ábrákkal megegyezik)

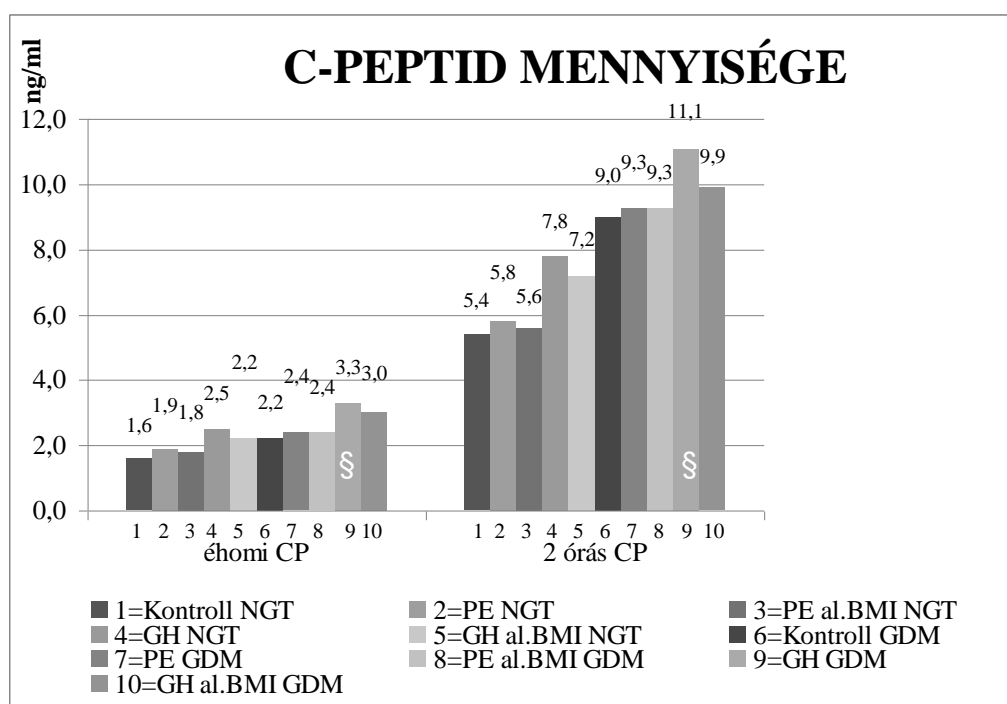
Az V. táblázatból kitűnik, hogy PE-ban kifejezett súlynövekedés észlelhető mind GDM-ben ($p < 0.01$), mind a GDM nélküli csoportjában ($p < 0.02$). Látható az is, hogy szignifikánsan nagyobb súlynövekedés nincs GH-ban, kivéve a normális szénhidrát háztartású alacsony BMI-jű gravidákban ($p < 0.05$). A terhességi hypertóniás csoportokban az anyai átlagéletkorok hasonlóak voltak a kontroll csoportokéval. A szérumban a glukóz és a C-peptid szintek az 7. és 8. ábrákban láthatóak.



7. ábra: Vércukorszintek a különböző csoportokban

(Az 7. ábránál a rövidítések ugyanazok, mint az V. táblázatnál)

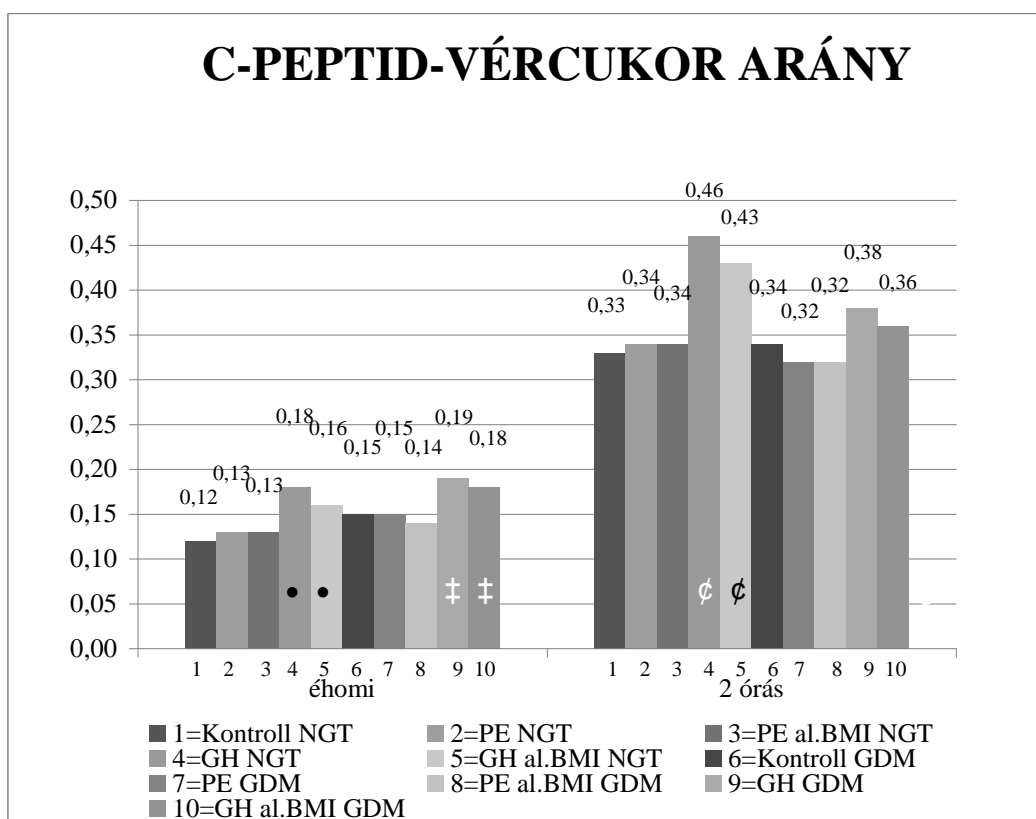
Az összes magas vérnyomású csoportban a vércukor szintekben nem voltak szignifikáns eltérések a kontroll csoportokhoz viszonyítva. Az éhomi és a 2 órás C-peptid szintek a GDM-es és a normális szénhidrát háztartású PE-s csoportokban alig voltak magasabbak a kontrollhoz viszonyítva. Az alacsony testtömeg-indexű, normális glukóz-toleranciájú gesztációs hypertóniások kivételével a többi terhességi magas vérnyomásban szenvedő csoportban az éhomi és a 2 órás C-peptid szintek szignifikánsan magasabbak a kontrollhoz képest.



8. ábra: C-peptid szintek a különböző csoportokban

(A 8. ábránál a rövidítések ugyanazok, mint az V. táblázatnál)

A C-peptid - glukóz arány adatait a 9. ábrában láthatjuk. Az ÉCGA és a 2CGA értékek PE csoportokban gyakorlatilag megegyeznek a kontroll csoportokéval. Az ÉCGA és a 2CGA értékei a kontrollokhoz viszonyítva a GH csoportjaiban szignifikánsan magasabbak voltak (kivételt csak a GDM-es 2 órás értékben lehet látni). Ezek után megállapíthatjuk, hogy szignifikánsan emelkedett a CGA értéke GH-ben GDM-ben és GDM nélkül, és ez is független az anyai BMI-től.



9. ábra: C-peptid - vércukor hányadosa a különböző csoportokban

(A 9. ábránál a rövidítések ugyanazok, mint az V. táblázatnál)

6. Megbeszélés

Vizsgálataink első részében észlelt 9,29 %-os GDM incidencia a hazánkban eddig elfogadott gyakorisághoz (3-5%) képest jelentősen magasabb. Megítélésem szerint, miután vizsgálataim reprezentatív értékűek (240000 fős populációra vonatkoznak), az itt kimutatott gyakoriság jobban megközelíti a valóságos helyzetet. Két hazai, 2000 utáni, nagy esetszámú 75 gr-os oGTT-vel végzett szűrővizsgálat 8,2%-os⁵⁷ és 8,8%⁴⁰ eredménye alátámasztja az általam talált incidencia nagyságát. (Ismétlés nélkül itt is 8,30 % volt.) Az említett két tanulmány, saját eredményeimmel együtt azt igazolja, hogy a magyarországi lakosság számára a GDM gyakorisága nagyobb rizikót jelent, mint azt eddig gondoltuk. Annak ellenére is igaznak tűnik ez a megállapítás, hogy a módszerünk egy kicsit eltér, az eddig használt gyakorlattól. Vizsgálataim során a normális glukóz értéktartomány felső 1-1 mmol/l-es részébe eső gravidákat újabb oGTT-re hívtuk vissza. Ismétlés nélkül 8,30 % (167/2013) volt a GDM előfordulási aránya. Ebben a felmérésben a 2158 nőből 216 esetében lett volna szükséges ezen okból a vizsgálat ismétlésére. Sajnos csak 143 (66,20 %) terhes vetette alá magát az újabb cukorterhelés vizsgálatnak, főleg Szekszárdon és vonzáskörzetében élőkre (90,4%) volt ez jellemző. Itt kezdettől fogva jobb együttműködést sikerült létrehozni. Az ismételt oGTT-s gravidák közül 20-nál (13,99 %) diagnosztizáltuk a GDM-t. Az MDT XV. kongresszusán tartott előadásban²⁹ a visszarendelési

arány csaknem 50 %-os volt, és ezek közül kb. 30% lett végül is terhességi cukorbeteg. Ezek az eredmények meggyőzően bizonyítják, hogy a normális felső tartományba eső vércukorértékekkel rendelkező terheseknél későbbiekben kóros eredményt lehet találni. Ezek után kijelenthetjük, hogy az ilyen várandósokat az újabb oGTT-re vissza kellene rendelni. Több mostani randomizált klinikai vizsgálat azt mutatja, hogy a megfelelően kezelt enyhébb GDM-es terheseknél (Borderline gestational glucose tolerance BGGI) csökkenthetőek mind a magzati és mind az anyai szövődmények is^{8,30}. Eredetileg a BGGI fogalmába azon terhesek tartoznak, akiknél kóros a GCT (glucose challenge test), de az azt követő Carpenter és Coustan szerinti 100 grammos oGTT normális eredményű⁹. Csak nagyon kevés tanulmány ír a 75 grammos oGTT-vel diagnosztizált határeseti terhességi cukorbetegségről^{6,7}. *Oláh és mtsai*³⁷ vizsgálata szerint, ha az oGTT negatív a 24-28. hét között, akkor a 32. hét körül 3%-ban várható, hogy pozitív lehet az újbóli szűrés eredménye. Értekezésem első részének vizsgálati eredményei azt bizonyítják, hogy az ismételt cukorterhelés csak mérsékelten emeli a GDM felismerési gyakoriságát, de a visszarendelés során felismert új GDM-es eseteknek a gondozása javíthatja ezeknek a terhességek kimenetelét.

Korábban különböző szerzők leírták, hogy GDM rizikó faktora a magasabb anyai életkor, terhesség alatt megjelenő vizelet cukorürítés, családban előforduló diabetes, korábbi terhesség során született macrosom magzat és nem megmagyarázható halvaszülés^{12,18,30,60}. Saját vizsgálati eredményeim ugyanakkor egyértelműen azt támasztják alá, hogy az anyai életkor, a terhesség előtti BMI és a szülések száma döntő szerepet játszik a GDM ethiopathogenezisében. Továbbá azt is láthatjuk, hogy 40 év felett, 30 kg/m² feletti BMI és a 4 és e feletti szülések száma tovább nem növeli, hanem inkább csökkenti a GDM gyakoriságát. Ez a

tény felvetheti azt a hipotézist, hogy ezekben az esetekben a természetes szelekció során az egészségesebb anyák eshetnek teherbe.

A vizsgálatunk második része alapján megállapíthatjuk, hogy a PE-ban valószínűleg nincs IR függetlenül a szénhidrát anyagcserétől és a BMI-től. Egyértelmű IR figyelhető meg a GH-ban függetlenül attól, hogy fennáll-e a GDM, vagy nem és ez az anyai testsúlytól is függetlenül jelen van.

Az IR ismérve, hogy mind a külsőleg bevitt, mind a belsőleg felszabadult inzulinra károsodott (csökkent) a glukóz válasz. Több módszerrel mérhetjük meg az inzulinrezisztenciát. Ezek közül 3 módszer a legfontosabb: „euglykaemia-clamp” technika, az úgynevezett minimum modell, és az éhomi szérum inzulin (vagy C-peptid) mennyiségének a meghatározása. Az első kettő nem alkalmas a nagy populáción elvégzett szűrővizsgálatra a klinikai gyakorlatban (drágasága, és bonyolultsága miatt), csak a harmadik mód. Valószínűleg inzulinrezisztenciára utal az a tény, ha a normális vércukor szint esetében kórosan magasnak találjuk az inzulin (vagy a C-peptid) mennyiségét¹. Ebben a tanulmányban az inzulinrezisztenciát a CGA segítségével határoztuk meg a szűrésben résztvevő terhesek nagy száma miatt. A C-peptid sokkal pontosabb a szérum inzulinnál, mert a saját inzulin szekréciót méri. Itt megjegyezhetjük, hogy az IR mérésre az I/G (Inzulin és glukóz arány) elfogadott szűrési módszer a PCOS-ban (Polycysticus Ovarium Syndromában). *Legro és mtsai*³² jelezték a munkájukban, hogy az éhomi G/I arányt használható a PCOS-s nők inzulin szenzitivitásának a szűrésére. Az éhomi G/I arány egyszerű és könnyen használható szűrőmódszer, és igen jól korrelál az inzulin szenzitivitási index-szel. Ez a hányados a klinikai gyakorlatban segít elkülöníteni, hogy ezeknél a betegeknél normo- vagy hyperinsulinaemia áll-e fenn.

*Ferrannini és mtsai*¹⁹ azt állítják, hogy az esszenciális hypertonia önmaga egy inzulin rezisztens állapot.

A szerzők egybehangzóan megerősítették, hogy IR jellemzi a GH-t. Ezt a megfigyelést támasztja alá a saját vizsgálati eredményeim is. A PE és IR kapcsolatáról ellentétes véleményeket írtak le a különböző tanulmányok a GDM-ben és a normoglykaemiás graviditásban. Saját eredményeim azon korábbi vizsgálatokat erősítik meg, amelyek arra a következtetésre jutottak, hogy PE-ban nincs IR^{10,47,49}. A GH és a PE két különböző etológiai betegség, eltérő pathophysiologiai mechanizmussal¹⁵. Megfigyeléseim megerősítik azt, hogy a GH-hoz képest egyéb tényezők is befolyásolják a PE-s terhesekben a vascularis károsodást és az endotheliális dysfunctiót, mivel a PE-s terhesekben (a normoglykaemiás és a GDM-eseteiben) nincs CGA emelkedés.

Eddig a szerzők csak azt igazolták, hogy a túlsúly szerepet játszik a terhességi hypertoniákban. Feltételezésük szerint a túlsúly hozzájárul a magas vérnyomás kialakulásához terhességben. A PE és a GH gyakorisága egyre nagyobb, ha a BMI növekszik. A terhesség előtti túlsúly háromszorosan, míg a normál BMI érték kétszer gyakrabban eredményez PE-t és GH-t azon nőkhöz viszonyítva, akik alacsony BMI-vel rendelkeznek⁵. Ezen közlések igazolták, hogy az emelkedett BMI és a kóros terhesség alatti testsúlynövekedés is elősegíti az IR-t és a később kialakuló terhességi hypertonia létrejöttét. GH-ban csak egy munka számol be arról, hogy a hypertonia független a terhesség előtti BMI-től⁶², míg PE-ban még nem vizsgálták azt, hogy a túlsúly befolyásolja-e inzulin szenzitivitást. Vizsgálataim eredményei alátámasztják azon szerzők feltételezését, hogy GH esetén van IR és PE-ban nincs¹⁰. Az előbb említett munkához képest új adatként megfigyeltük, hogy terhességben ez az összefüggés független a terhesség előtti

testsúlytól. Véleményünk szerint a jól szervezett terhességi gondozás során e szűrő módszerrel kiszűrhetőek azon kóros labor eltérések, amelyek a GH-ra hajlamosítanak. Sajnos, ez a szűrés nem jelzi előre a PE lehetőségét. Ezt küszöbölné ki, ha ezt a szűrést kiegészítenénk az artéria uterina keringés vizsgálatának értékelésével⁵⁰. Ezek együtt a PE előrejelzését pontosabbá teszik. Így a PE-re hajlamos terhesek is a klinikai tünetek megjelenése előtt fokozott gondozás alá kerülhetnek.

Értekezésemből egyértelműen kiderül, hogy ez a kapcsolat független az anyai BMI-től mind a GH-ban és mind a PE-ban GDM mellett és normális szénhidrát háztartás esetén is. Láthatjuk azt is, hogy a GH és a PE gyakrabban fordul elő GDM-ben, mint a normális OGTT-vel rendelkező várandósokban.

7. Az eredmények gyakorlati hasznosítása

1. A magyarországi népességben a gesztációs diabétesz (GDM) előfordulási gyakorisága jelentősen magasabb (8,2-9,3%), mint ahogy eddig ismert volt a szakmai közvéleményben.
2. Amennyiben a GDM 75 gr-os oGTT szűrése során a normális értéktartomány felső 1 mmol/l részébe kerül a terhes, akkor 1 hónapon belül célszerű az oGTT megismétlése. Még akkor is javasolt az ismételt szűrés elvégzése, ha ez nem emeli jelentős mértékben a GDM felismerését, de a 28. hét után kialakuló és kezeletlen GDM is okozhat a magzatnál károsodást. Ennek ellenére is kellene ezt a módszert alkalmazni, mert a 28. hét után kialakuló és kezeletlen GDM a magzatnál okozhat károsodást. Igaz, hogy ezután már kevés az idő a kóros állapotok kifejlődéséhez, illetve súlyossá válásához. De a 3. trimeszterben kialakuló, és fel nem ismert terhességi cukorbetegség leginkább a születés körüli rosszabb magzati morbiditásban és a méhen kívüli élethez való nehezebb alkalmazkodásban nyilvánulhat meg. Ezekből következik, hogy a 28. hét után kialakuló GDM felkutatására is kellene lépéseket tenni, mert akkor javíthatunk a perinatalis morbiditási mutatókon.
3. A terheseket jobban rá kellene bírni arra, hogy a felajánlott kontroll oGTT vizsgálatra menjenek el. Megjegyezzük, hogy ajánlásunk alapján a Szekszárd és környéki háziorvosok nagyobb százalékban küldték vissza a terheseket OGTT ismétlésre (114-ből 103-t /90,35 %/), míg a távolabbi háziorvosok csak alig (102-

ből 40-t /39,22 %/). További felvilágosító előadásokat kellene nekik tartani, így fokozhatnánk a visszarendelési arányt.

4. Az eredmények alapján még azt is kijelenthetjük, hogy főleg azoknál a terheseknél kell jobban szorgalmazni a cukorterhelés ismétlését, akiknél a vércukor szintje a normál tartomány felső részébe került, és a BMI 25,0-29,9-es csoportjában vannak, a 30-39 életév közöttiek, és a többször szülők. Megfigyeléseim szerint ugyanis ezeknél a várandósoknál sokkal nagyobb az esély a GDM kialakulására.
5. Értekezésem eredményei egyértelműen igazolják, hogy a CGA szignifikáns emelkedése (indirekten IR) megelőzi a GH-t, és ez fontos lehet a GH pathogenesisében mind a normális szénhidrát-háztartású, és mind a GDM-es terhesekben. Így a C-peptid meghatározással kiegészített GDM szűrés alkalmával a klinikai tünetek megjelenése előtt kiszűrhetőek azok a labor paraméterek, amelyek a GH-ra hajlamosítanak. Ekkor továbbiakban szigorúbb terhesgondozást kell folytatni.
6. Kutatásaim eredményei megerősítik azt a megfigyelést, hogy ellentétben a terhességi hypertóniával, praeclampsziában nem figyelhető meg jelentős inzulinrezisztencia, ezért ez a szűrés nem alkalmas a PE lehetőségének szűrésére. Ezt küszöbölne ki, ha ezt a szűrést kiegészítenénk az artéria uterina keringés vizsgálatának értékelésével. Ezek együtt a PE előrejelzését már pontosabbá teszik. Így a PE-s terhesek is a klinikai tünetek megjelenése előtt fokozott gondozás alá kerülhetnének.
7. A fentiekén kívül még megállapíthatjuk, hogy a terhességi hypertóniák esetén az IR változása független a terhesség előtti anyai testsúlytól. A megfigyeléseim alátámasztják azt is, hogy a GH és a PE különböző etiológiájú kórképek.

8. Köszönetnyilvánítás

Először is örök hálámat fejezem ki a **néhai szüleimnek**, akik megteremtették a lehetőséget, hogy orvosi pályára kerülhettem.

Külön köszönettel tartozom **Prof. Dr. Szabó Istvánnak** (program-, és témavezető), aki útmutatásával, értékes tanácsaival, bírálataival segítségemre volt, és emberileg is mindig mellettem állt.

Munkám teljessé tételében segítségemre volt **Dr. Tornóczky János Címzetes Egyetemi Docens** és **Dr. Tabák Gy. Ádám PhD** is, és ezúton mondok nekik köszönetet.

Köszönetemet fejezem ki a **megyei védőnőknek**, aki kitöltötték és visszaküldték a terhességi cukorbetegség incidenciájának felméréséhez a kérdőíveket, továbbá a **Tolna Megyei Önkormányzat Balassa János Kórháza Laboratóriumi Diagnosztikai Osztályának** a szűrések terén, és a **kórház vezetőségének** a külföldi kongresszusokon való részvételekben nyújtott segítségükért.

Köszönettel tartozom a **főorvosaimnak**. (Kiemelném név szerint **Dr. Panka Józsefet**, aki elindította a tudományos munkásságomat, és kezdeti időkben szakszerű

szakmai tanáccsal látott el.) Köszönet jár a kollégáimnak, és az osztály minden dolgozójának, akik munkájukkal valami módon segítettek nekem. Külön megemlíteném még **Lencsés Lászlóné** nevét, aki a munkám második részének az adatainak összegyűjtésében szerepet vállalt.

Végül, de nem utolsó sorban meg szeretném köszönni **családomnak** a megértő türelmüket, biztatásukat, és azt is, hogy megpróbáltak megfelelő háttéri feltételt biztosítani disszertációm sikeres elkészítéséhez.

9. Felhasznált irodalom

1. *American Diabetes Association: Consensus Development Conference on Insulin Resistance. Diabetes Care 21: 310-314, 1998.*
2. *Assche FA, Aerts L: Light and electron microscopical study of the endocrine pancreas of the rat during normal pregnancy and during diabetic pregnancy. Diabetologia 11: 381, 1975.*
3. *Baranyi É, Palik É, Melczer Zs, Szócs A, Hajós P, Pál B, Balázsovics J, Winkler G, Cseh K: A resistin szerepe a terhességi inzulinrezisztencia és a gestatiós diabetes patomechanizmusában Diabetol Hung 14 (Suppl. 2.):16-17,2006.*
4. *Békefi D, Baranyi É, Szalay J: Diabetesek terhessége, szülése, diabeteses anyák újszülöttjei. Magy Belorv Arch 1977; 30: Suppl.5.315-324.*
5. *Belogolovkin V, Eddleman KA, Malone FD, Sullivan L, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, Havkins GD, Carter S, Dugoff L, Craigo SD, Timor-Tritsch IE, Carr SR, Wolfe HM, D'Alton ME: The effect of low body mass index on the development of gestational hypertension and preeclampsia. J Matern Fetal Neonatal Med 20: 509-513, 2007.*
6. *Bitó T, Nyári T, Pál A: A 32-34. terhességi hétre manifesztálódó terhességi cukorbetegség előrejelzése a 24-28. terhességi héten végzett cukorterheléssel Magy Nőorv L 68: 161-165, 2005.*

7. *T Bitó, T Nyári, L Kovács, A Pál*: Oral glucose tolerance testing at gestational weeks ≤ 16 could predict or exclude subsequent gestational diabetes mellitus during the current pregnancy in high risk group. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005; 121: 51-55.
8. *Bonomo M, Corica D, Mion E, Goncalves D, Motta G, Merati R, Ragusa A, Morabito A*: Evaluating the therapeutic approach in pregnancies complicated by borderline glucose tolerance: a randomized clinical trial. *Diabet Med* 2005; 22: 1536-1541.
9. *Carpenter MW, Coustan DR*: Criteria for creening test for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 144: 768-773, 1982
10. *Caruso A, Ferrazzani S, De Carolis S, Lucchese A, Lanzone A, De Santis L and Paradisi G*: Gestational hypertension but not pre-eclampsia is associated with insulin resistance syndrome characteristics. *Hum Reprod* 14: 219-223, 1999.
11. *Catalano PA, Tyzbir ED, Wolfe RR, Calles J, Roman NM, Amini SB, Sims EAH*: Carbohydrate metabolism during pregnancy in control subjects and women with gestational diabetes. *Am J Physiol* 64: E60-E67, 1993.
12. *Constan DR*: Screning and testing for gestational diabetes mellitus *Obstet Gynecol Clin North Am* 23: 125-136, 1996.
13. *Coustan DR, Widness JA, Carpenter MW, Rodonto VL, Pratt DC*: The „breakfast tolerance test”: Screning for gestational diabetes with standardized mixed nutrient meal. *Am J Obstet Gynecol* 157: 1113-1117, 1987.
14. *Csákány MGy, Turi Zs, Egyed J*: A gesztációs diabétesz szűrése. *Magy Nőorv L* 64: 183-189, 2001.

15. *Davey DA, MacGillivray I*: The classification and definition of the hypertensive disorders of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 158: 892-898, 1998.
16. *De Fronzo RA*: The effect of insulin on renal sodium metabolism: A review with clinical implications. *Diabetologia* 21: 165-71, 1981.
17. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia: ACOG practice bulletin no. 33: American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 99: 159-167, 2002.
18. *Di Cianni G, Volpe L, Lencioni C*: Prevalence and risk factors for gestational diabetes assessed by universal screening. *Diabetes Res Clin Pract* 62: 131-137, 2003.
19. *Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R, Giorico MA, Oleggini M, Graziadel L, Brandi L, Bevilacqua S*: Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med* 317: 350-357, 1987.
20. *Földesi I*: A GDM szűrése és diagnosztikája. *Diabetol Hung* 13 (Suppl 2): 32-38, 2005.
21. *Hamasaki T, Yasuhi I, Hirai M, Masuki H, Ishimaru T*: Hyperinsulinaemia increases the risk of gestational hypertension. *Int J Gynecol Obstet* 55: 141-145, 1996.
22. *Innes KE, Wimsatt JH*: Pregnancy-induced Hypertension and insulin resistance: evidence for a connection. *Acta Obstet Gynecol Scand* 78: 263-284, 1999.
23. *Innes EK, Wimsatt HJ, McDuffie R*: Relative glucose tolerance and subsequent development of hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol* 97: 905-910, 2001.

24. *Kaaja R, Tikkanen MJ, Viinikka L, Ylikorkala O*: Serum lipoproteins, insulin and urinary prostanoid metabolites in normal and hypertensive pregnant women. *Obstet Gynecol* 85: 353-356, 1995.
25. *Kerényi Zs, Tamás Gy*: Diabetes in pregnancy: Epidemiology, classification, treatment and outcome. / In: Williams R, Papoz L, Fuller J /eds /: Diabetes in Europe. John Libbey, London-Paris-Rome, Inserm, Paris, 1994. /95-108/.
26. *Kerényi Zs, Tamás Gy*: Gestációs diabetes: Utánkövetés. *Diabetol Hung* 13 (Suppl. 2.): 59-66, 2005.
27. *Kun A, Sziládi E, Tornóczky J, Panka J*: A gestációs diabetes kezelése és szülési szövődményei eseteink kapcsán (előadás) Szekszárd, Fiala Diabetológusok Fóruma 1989.
28. *Kun A, Panka J*: Diabetes irányába végzett szűrővizsgálataink terheseken (előadás) Szigetvár, Szigetvári Orvosnapok '93 1993.
29. *Kun A, Muth L, Sudár Zs, Nagy J, Tornóczky J*: A terhesek 75 gr-os vércukor terheléses vizsgálatának /oGTT/ bevezetésekor szerzett tapasztalataink. *Diabetol Hung* 8 (Suppl 1.):51-52, 2000.
30. *Landon MB, Spong CY, Thom E*: A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. *N Engl J Med* 2009; 361: 1339-1348.
31. *Langhoff-Roos J, Wibell L, Gebre-Medhin M, Lindmark*: Placental hormones and maternal glucose metabolism: A study of fetal growth in normal pregnancy. *Br J Obstet Gynecol* 1989; 96: 320-326.
32. *Legro SD, Finegood D, Dunaif A*: A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 83: 2694-2698, 1998.

33. *Martinez Abundis E, Gonzalez Ortiz M, Quinones Galvan A, Ferrannini E:* Hyperinsulinemia in glucose-tolerance women with preeclampsia. A controlled study. *J Hypertens* 9: 610-614, 1996.
34. *Melczer Zs, Bánhidly F, Csömör S jr, Siklós P, Baranyi É, Winkler G, Cseh K:* A Tumor necrosis faktor szerepe a terhesség során észlelhető inzulinrezisztencia patomechanizmusában. *Magy Nőorv L* 64: 203-207, 2001.
35. *Montoro MN, Kjos SL, Chandler M, Peters RK, Xiang AH, Buchanan TH:* Insulin resistance and preeclampsia in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 28: 1995-2000, 2005.
36. *National Diabetes Data Group:* Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 28: 1039-1057, 1979.
37. *Oláh J, Csákány MGy, Egyed J, Kerényi Zs, Gáti I:* 75 gramm glukózzal végzett orális glukóz tolerancia testtel / oGTT/ szerzett tapasztalataink terhességben *Magy Nőorv L* 51: 271-273, 1988.
38. *Oláh J, Turi Zs, Csákány MGy, Egyed J, Gáti I:* A terhesség diabetogén hatása – gestatio diabetes mellitus *Magy Nőorv L* 59: 461-465, 1996.
39. *O'Sullivan JB:* Gestational diabetes-unsuspected, asymptomatic diabetes in pregnancy. *N Engl J Med* 264: 1082-1085, 1961.
40. *Papp Zs, Albert L, Pap K, Gaál Z:* Gestational diabetes Nyíregyházában, *Diabetol Hung.* 16 (Suppl. 1) 2008 98-99.
41. *Pátkay J, Varga Szabó L, Medve L:* Gestatio diabetes szűrés Dunaújvárosban. Tíz év eredményei, tapasztalatai. *Magy Belorv Arch* 48: 169-171, 1995.
42. *Pollare T, Lithell H, Berne C:* Insulin resistance is a characteristic feature of primary hypertension independent of obesity. *Metabolism* 39: 167-174, 1990.

43. *Poston L*: Maternal vascular function in pregnancy. *J Hum Hypertens* 10: 391-394, 1996.
44. *Rey E*: Usefulness of a breakfast test in the management of women with gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 89: 981- 988, 1997.
45. *Rigó J jr.*: Gestatiós diabetes mellitusban szenvedő terhes nő gondozása – Szülészeti szempontok. *Diabetol Hung* 13 (Suppl. 2.): 46-51, 2005.
46. *Roberts JM, Pearson GD, Cutler JA, Lindheimer MD.*: Summary of the NHLBI Working Group on Research on Hypertension During Pregnancy. *Hypertens Pregnancy* 22: 109-127, 2003.
47. *Roberts RN, Henriksen JE, Hadden DR*: Insulin sensitivity in pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 105: 1095-1100, 1998.
48. *Sacks DA, Abu-Fadil S, Greenspoon JS*: Do the current standards for glucose tolerance testing in pregnancy represent a valid conversion of O' Sullivan's original criteria? *Am J Obstet Gynecol* 161: 638-641, 1989.
49. *Salamalekis E, Vitoratos N, Makrakis E, Mastorakos G, Eleftheriaadis M, Creatsas G*: No association between insulin resistance and preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med* 18:113-115, 2005.
50. *Simmons AL, Hennessy A, Gillin GA, Jeremy WR*: Uteroplacental blood flow and placental vascular endothelial growth factor in normotensive and pre-eclamptic pregnancy. *B J Obstet Gynaecol* 107: 678-685, 2000.
51. *Sivan E, Chen X, Homko CJ et al.*: A longitudinal study of carbohydrate metabolism in healthy obese pregnant women. *Diabetes* 46: A16, 1997.
52. *Solomon C, Carroll J, Okamura K, Graves S, Seely E*: Higher cholesterol and insulin levels in pregnancy are associated with increased risk for pregnancy-induced hypertension. *Am J Hypertens* 12: 276-282, 1999.

53. *Sowers JR, Saleh AA, Sokol RJ*: Hyperinsulinemia and insulin resistance are associated with preeclampsia in African-Americans. *Am J Hypertens* 8:1-4, 1995.
54. *Stamler R, Stamler J, Riedlinger WF, Algera G, Roberts RH*: Weight and blood pressure: Findings in hypertension screening of 1 million Americans. *JAMA* 240: 1607-1610, 1978.
55. *Szilágyi A, Feledi É, Csaba I, Pejcsik B*: A gestatiós diabetes korai szűrése „high risk” terhesek körében *Orvosi Hetilap* 130: 839-842, 1989.
56. *Tamás Gy, Kerényi Zs*: Gestatiós diabetes Európában: Epidemiológiai kérdések és szempontok *Magy Belorv Arch* 48: 291-294, 1995.
57. *Varga R, Dudás M, Gyimesi A, Pomucz J*: Gestatiós Diabetes Szűrésének és gondozásának tapasztalatai. *Diabetol Hung.* 14(Suppl. 2) 2006 169-170. x
58. *Weijers MNR, Bekedam JD, Smulders MY*: Determinants of Mild Gestational Hyperglycemia and Gestational Diabetes Mellitus in a Large Dutch Multiethnic Cohort. *Diabetes Care* 25: 72-77, 2002.
59. *WHO Consultation*: Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and Its Complications: Report of a WHO Consultation. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Geneva, WHO /NCD/99.2, World Health Org 1999.
60. *Williams CB, Yu D, Iqbal S, Brown MB, Zawacki CM, Herman WH*: Effect of selective screening for gestational diabetes. *Diabetes Care* 22: 418-421, 1999.
61. *Xiang AH, Peters EK, Trigo E, Kjos SL, Lee WP, Buchanan TA*: Multiple metabolic defects during late pregnancy in women at high risk for type 2 diabetes. *Diabetes* 48: 848-854, 1999.

62. *Yasuhi I, Hogan WJ, Canick J, Sosa BM, Carpenter WM: Midpregnancy serum C-peptide concentration and subsequent pregnancy-induced hypertension. Diabetes Care 24:743-747, 2004.*

10. Publikációs jegyzék

Az értekezéssel kapcsolatos közlemények:

- 1. Dr. Kun A:** Gestatios diabetes előfordulása Tolna megyében 2000-ben
Diabetologia Hungarica 2006 14 235-240
- 2. A. Kun MD, J. Tornóczky MD:** Is there relationship between insulin resistance and pre-eclampsia? *International Proceedings of the 8th World Congress of Perinatal Medicine. Monduzzi Editore, Bologna, 2007, pp 523-527.*
- 3. A. Kun MD:** Estimated incidence of gestational diabetes mellitus in Hungary
Diabetes Research and Clinical Practice (Letter to the Editor) 2009 (3) 83.

IF:2.160

- 4. A. Kun MD:** Insulin Resistance is Associated with Gestational Hypertension and not with Pre-Eclampsia - A Population Based Screening Study *Gynecologic and Obstetric Investigation 2011 (4) 256-261*

IF: 1.040

5. A. Kun MD, J. Tornóczky MD, Á. G. Tabák MD PhD: Prevalence and predictors of gestational diabetes mellitus in Hungary *Hormone and Metabolic Research* 2011 (11) 788-793

IF: 2.686

6. Dr. Kun A.: Terhességi hypertonia, preeclampsia és inzulinrezisztencia Szűrővizsgálaton alapuló tanulmány *Diabetologica Hungarica* 2011 (3) 241-248

Az értekezéssel kapcsolatos közlemények IF: 5.886

Az értekezéssel kapcsolatos, lektorált folyóiratokban megjelent idézhető absztraktok:

1 A. Kun MD, J Tornoczky MD: Midpregnancy serum C-peptide concentration can predict later development of pregnancy induced hypertension in gestational diabetes mellitus *Diabetologia* 48 S 1 August 2005 A 317

IF:6.418

2. Dr. Kun A, Dr. Tornóczky J: Az inzulinrezisztenciának lehet-e szerepe a preeclampsia kialakulásában? *Diabetologia Hungarica* 2006 S2 95-96

3. A. Kun MD, J. Tornóczky MD: Is there relationship between insulin resistance and pre-eclampsia? *J Perinat Med* 35 (2007) S II 192-193

IF: 1.234

4. A. Kun MD, J Tornóczky MD: Is there role of midpregnancy insulin resistance in the subsequent development hypertensive disorders of pregnancy? *Acta Obstetrica e Gynecologica Portuguesa* 2008 S 1 162

5. A. Kun MD, J. Tornoczky MD: Is repetition of screening importance for gestational diabetes mellitus? *Journal of Perinatal Medicine*:2009 S1 409

IF: 1.234

6. Dr. Kerényi Zs, Dr. Madarász E, Dr. Kun A, Dr. Földesi I, Dr. Neuwirt Gy, Dr. Magenheimer R, Dr. Petro Gizella, Dr. Gyimesi A, Dr. Tabák Gy Á, Dr. Tamás Gy:A gesztációs diabetes gyakorisága hazánkban: országos szűrés első eredményei *Diabetologica Hungarica* 2010 S1, 133

Az értekezéssel kapcsolatos közlemények összesített IF absztraktokkal: 14.772

Az értekezéssel kapcsolatos előadások:

- 1. Dr. Kun A.,** Dr. Sziládi E., Dr. Tornóczky J., Dr. Panka J.: A gestatio diabetes kezelése és szülési szövődményei eseteink kapcsán Szekszárd, Fiala Diabetológusok Fóruma 1989.
- 2. Dr. Kun A.,** Dr. Sziládi E., Dr. Tornóczky J., Dr. Muth L., Dr. Panka J.: Inszulinnal kezelt cukorbeteg terhesekről szerzett tapasztalataink Nyíregyháza, Diabetes és terhesség 1992.
- 3. Dr. Kun A.,** Dr. Sziládi E., Dr. Muth L., Dr. Panka J., Dr. Tornóczky J.: Gestatio diabetes az osztályunk anyagában Nyíregyháza, Magyar Diabetes Társaság XI. Kongresszusa 1992.
- 4. Dr. Kun A.,** Dr. Muth L., Dr. Panka J., Dr. Tornóczky J.: Szekszárdi munkacsoport eredményei a cukorbetegséggel szövődött terhességek ellátása kapcsán Budapest, Diabetos Terhességgel Foglalkozó Munkacsoport Találkozója 1993.
- 5. Dr. Kun A.,** Dr. Panka J.: Diabetes irányában végzett szűrővizsgálataink terheseken Szigetvár, Szigetvári Orvosnapok '93 1993.
- 6. Dr. Kun A.,** Dr. Muth L., Dr. Sudár Zs., Dr. Panka J., Dr. Tornóczky J.: Gestatio diabetesről a szülész szemzögéből Keszthely, Magyar Diabetes Társaság XIII. Kongresszusa 1996.
- 7. Dr. Kun A.,** Dr. Muth L., Dr. Sudár Zs., Dr. Nagy J., Dr. Tornóczky J.: A terhesek 75 gr – os vércukor terheléses vizsgálatának / oGTT / bevezetések szerzett tapasztalatok Tihany, Magyar Diabetes Társaság XV. Kongresszusa 2000.
- 8. Dr. Kun A. :** Szekszárd és környéki terhesek körében végzett 75 – os cukorterheléses szűrővizsgálatának / oGTT / eredményei Szekszárd, Magyar Nőorvos Társaság Dél – Nyugat Dunántúli Szekciója III. Tudományos Konferenciája 2001.
- 9. Dr. Kun A.,** Dr., Tornóczky J., és Dr. Vesztergombi Zs.: A középidős terhességben vizsgált C-Peptid szint előrejelezheti a később kialakuló terhesség által indukált hipertóniát Magyar Diabetes Társaság XVI. Kongresszusa Debrecen, 2002.május 30- június 02.

10. Taksonyi I., Bernáthné Turányi E., és **Dr. Kun A.**: A gestatio diabetes szűrővizsgálatok tapasztalatai Magyar Diabetes Társaság XVI. Kongresszusa Debrecen, 2002.május 30- június 02.
11. **Dr. Kun A.**: Gestatio diabetes mellitus előfordulása Tolna megyében 2000-ben EAGO Magyarországi Szekció XII. Kongresszusa Pécs, 2002.június 03-15.
12. **Dr. Kun A.**: A középidejű terhességben talált serum C-Peptid szint és a később kialakuló terhesség által kiváltott hypertonia összefüggése Magyar Nőorvos Társaság Dél-Nyugat Dunántúli Szekciójának IV. Tudományos Ülése Balatonvilágos, CLUBALIGA 2002.október 25-26.
13. **Dr. Kun A.**: A középidejű terhességben mért serum C-Peptid koncentráció és a később kialakuló terhesség által indukált hypertonia kapcsolata Magyar Hypertonia Társaság X. Jubileumi Kongresszusa Budapest, 2002.december 04-07.
14. **Dr. Kun A.**, Dr. Nagy J.: Gestatio diabetes mellitus előfordulása Tolna megyében 2000-ben Magyar Szülészeti és Nőgyógyászati Endokrinológiai Társaság (MSzNet) III. Kongresszusa Harkány 2004.Április 23-24.
15. **Dr. Kun A.**: A gestatio diabetes középidejűben mért C-peptid szint előre jelezheti a későbbiekben kialakuló terhességi hypertoniát MNT Dél-Nyugat Magyarországi Szekciójának VI. Kongresszusa Siófok-Balatonszéplak 2004. Június 4-5.
16. **Dr. Kun A.**, Dr. Tornóczky J.: Az inzulinrezisztenciának lehet-e szerepe a praeclampsia kialakulásában? Magyar Diabetes Társaság XVIII. Kongresszusa Tihany, 2006. Április 20-23.
17. **Dr. Kun A.**: Az insulinresistentia játszik-e szerepet a praeclampsia-ban? MNT Dél-Dunántúli Szekciójának VIII. Kongresszusa Pécs, 2006. Október 20-21.
18. Dr. Kerényi Zs., Dr. Madarász E., **Dr. Kun A.**, Dr. Földesi I., Dr. Neuwirt Gy., Dr. Magenheimer R., Dr. Petro Gizella., Dr. Gyimesi A., Dr. Tabák Gy. Á., Dr. Tamás Gy.: A gestatio diabetes gyakorisága hazánkban: országos szűrés első eredményei Magyar Diabetes Társaság XX. Kongresszusa Tihany, 2010. Április 22-25.
19. **Dr. Kun A.**, Dr. Répásy I., Dr. Tabák Á. Gy. PhD., Dr. Kerényi Zs. PhD, Prof. Dr. Tamás Gy.: Gestatio diabetes mellitus alakulása osztályunkon az utóbbi években A Magyar Nőorvos Társaság Dél-nyugat Dunántúli Szekciójának XIII. Kongresszusa Kaposvár, 2011. Szeptember 9-10.

Az értekezéssel kapcsolatos posztterek:

- 1. Dr. Kun A.,** Dr. Nagy J., Dr. Tornóczky J., Dr. Vesztergombi Zs. : Vizsgálataink a fel nem ismert gesztációs diabétesz szülés utáni szűrésről Magyar Nőorvos Társaság XXVI. Nagygyűlése Pécs,1998.
- 2. Dr. Kun A.:** A középidős terhességben talált C-Peptid szint és a később kialakuló terhesség által kiváltott hypertonia összefüggése Magyar Nőorvos Társaság XXVII. Nagygyűlése Budapest, 2002.augusztus 28-31.
- 3. A Kun MD:** The incidence of gestational diabetes mellitus in Tolna County during 2000 40th Annual Meeting of the European Diabetes Epidemiology Group (EDEG) Siófok 2005.Április.02-05.
- 4. A. Kun MD,** J. Tornoczky MD: Midpregnancy serum C-peptide concentration can predict later development of pregnancy induced hypertension in gestational diabetes mellitus 41th Annual Meeting of the EASD, 10-15 September 2005. Athen, Greece
- 5. A. Kun MD,** J. Tornóczky MD: May the insulin resistance play a role in the pathogenesis of hypertensive disorders of pregnancy with gestational diabetes? 4th International Symposium on Diabetes and Pregnancy March 29-31,2007 Istambul, Turkey
- 6. A. Kun MD,** J. Tornóczky MD: Is there relationship between insulin resistance and pre-eclampsia? 8th World Congress of Perinatal Medicine September 9-13,2007 Florence, Italy
- 7. A. Kun MD,** J. Tornóczky MD: Is there role of midpregnancy insulin resistance in the subsequent development hypertensive disorders of pregnancy? 20th European Congress of Obstetrics and Gynecology, March 4-8 2008 Lisbon, Portugal
- 8. A. Kun MD,** J. Tornóczky MD: How many incidences of gestacional diabetes mellitus are possible in Hungary? 5th International Symposium on Diabetes and Pregnancy March 26-28,2009 Sorrento, Italy
- 9. A. Kun MD,** J. Tornoczky MD: Is repetition of screening importance for gestational diabetes mellitus? 9th World Congress of Perinatal Medicine October 24-28, 2009 Berlin, Germany

10. Z. Kerényi MD. PhD, **A. Kun MD**, I. Földesi MD, G. Neuwirth MD, G. Petró MD, P. Vargha MD, Á.G. Tabák MD. PhD, G. Tamás MD. Prof.: Frequency of gestational diabetes in Hungary: two-year results of a countrywide screening using Who '99 and IADPSG criteria. 6th International Symposium on Diabetes and Pregnancy March 23-26,2011 Salzburg, Austria
11. **A. Kun MD**, J. Tornoczky MD, Á.G. Tabák MD. PhD: Is repeated screening within a pregnancy for gestational diabetes valuable? 6th International Symposium on Diabetes and Pregnancy March 23-26,2011 Salzburg, Austria

Nem a témakörben megjelent közlemények:

1. **Dr. Kun A.**, Dr. Németh V. F., Dr. Panka J.: Tapasztalataink Aburel féle intraamniális hipertóniás sófeltöltéssel középidős terhességek megszakítása kapcsán 1986. (pályamunka, Szekszárd)
2. **Dr. Kun A.**, Dr. Németh V. F., Dr. Panka J.: Unsere Erfahrungen im Bereich der nach Aburel ausgeführten Schwangerschaftsunterbrechung bei Schwangeren in mittleren trimester mit Auffüllung hypertoner Kochsalzlösung 1987.
3. **Dr. Kun A.**, Dr. Panka J.: 40 éves és idősebb nők terhességének sajátosságai az osztályunk 5 éves anyagában Magy. Nőorv. Lapja 1995. 58: 21 –23.
4. **Dr. Kun A.**, Dr. Panka J.: Ovarium carcinoma köldöki metastasissal Magy. Nőorv. Lapja 1995. 58: 141 –142.
5. **Dr. Kun A.**: Szülész szerepe a gestatio diabeteses terhesek ellátásában 1995. (pályamunka, Szekszárd)
6. **Dr. Kun A.**, Dr. Panka J.: Ikorszülés osztályunk másfél évtizedes történetében Magy. Nőorv. Lapja 1996. 59: 137 – 139.
7. **Dr. Kun A.**: Richter Gedeon Rt. a fogamzásgátló tablettáival befolyásolta – e hazánkban, illetve Tolna megyében a terhesség megszakításoknak a számát, különös tekintettel a tizenéves korosztályra? 2001. (pályamunka, Richter Rt.)

Nem a témakörben megjelent lektorált folyóiratokban megjelent idézhető absztraktok:

1. Dr. Kun A., Dr. Tornóczy J.:A középidejben mért anyai vér lipid szintek és az újszülött súlyának kapcsolata Diabetologica Hungarica 2008 S1, 64

2. Dr. Kun A, Dr. Tornóczy J:Diabeteses ketoacidosis terhesség alatt – eseteírások Diabetologica Hungarica 2010 S1, 150

3. A Kun MD, J Varga MD, L Winkler MD: Conjoined twins was diagnosed by transvaginal ultrasonography at 9 weeks' gestation Ultrasound in Obstetrics & Gynecology: 2010 S1 256

IF: 3.154

4. A. Kun MD, Tornoczy J MD: Diabetic ketoacidosis developed unexpectedly in pregnancy – case report The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine : 2010 S1 547

IF: 1.362

Nem az értekezéssel kapcsolatos közlemények összesített IF absztraktokkal: 4.516

Nem a témakörrel kapcsolatos előadások:

1. Dr. Kun A., Dr. Panka J.: 40 éves és idősebb nők terhességének sajátosságai osztályunk anyagában I. rész: A nem szüléssel végződött terhességek Család és Nővédelmi Társaság Kongresszusa Szekszárd, 1993

2. Dr. Kun A., Dr. Panka J.: 40 éves és idősebb nők terhességének sajátosságai osztályunk anyagában II. rész: A szüléssel végződött terhességek Család és Nővédelmi Társaság Kongresszusa Szekszárd, 1993

3. Dr. Kun A., Dr. Panka J.: Az újszülöttek nemi aránya osztályunkon Szigetvári Orvosnapok '94 Szigetvár, 1993

4. Dr. Kun A., Dr. Panka J.: Az utóbbi öt évben a halvaszülés alakulása az osztályunk anyagában Magyar Nőorvos Társaság és a Magyar Gyermekorvosok Társasága Perinatalis Szekciójának 1995 évi Országos Kongresszusa Pécs, 1995

5. Dr. Kun A.: Diabetes és menopausa IX. MISS MAKÓ Szekszárd, 2002.szeptember 21-22.

6. **Dr. Kun A.,** Dr. Kőszegi L.: Fiatalabb korban kialakult osteoporosis kezelése menopausalis hormonterápiával A Magyar Menopausa Társaság 5. Kongresszusa Balatonfüred, 2003.június 12-14.
7. **Dr. Kun A.:** Fertilis korban oestrogen hiány miatt kialakult osteoporosis kezelésével szerzett tapasztalataim A Magyar Nőorvos Társaság Dél-nyugat Dunántúli Szekciójának V. Kongresszusa Nagykanizsa - Zalakaros, 2003.szeptember 26-27.
8. Dr. Kőszegi L., **Dr. Kun A.,** Dr. Nagy J.: A média hatása menopausa ambulanciánk forgalmára A Magyar Menopausa Társaság 6. Kongresszusa Siófok, 2005.jun. 9-11.
9. **Dr. Kun A.,** Dr. Varga J., és Dr. Nagy J.: Nőgyógyászati okok miatt elvégzett curettagek hystológiai diagnózisainak megoszlása osztályunkon 2004-ben A Magyar Nőorvos Társaság Dél-nyugat Dunántúli Szekciójának VII. Kongresszusa Kaposvár-Somogyaszaló, 2005.május 20-21.
10. **Dr. Kun A.:** A terhesség közepidején mért anyai vér lipid szintek és az újszülött súlyának a kapcsolata Magyar Nőorvos Társaság XXVIII. Nagygyűlése Szeged, 2006. május 25-27.
11. **Dr. Kun A.,** Dr. Varga J., Dr.Winkler L., és Dr.Répásy I.: A magzati artériás keringés vizsgálata dysmaturitásban egy eset kapcsán Magyar Nőorvos Társaság Dél Dunántúli Szekciójának Tudományos Ülése Szombathely, 2007.okt.19.
12. **Dr. Kun A.,** Dr. Tornóczky J.: A középidejében mért anyai vér lipid szintek és az újszülött súlyának kapcsolata Magyar Diabetes Társaság XIX. Kongresszusa Tihany, 2008. Április 17-20.
13. **Dr. Kun A.,** Dr. Varga J.: Diabetesez ketoacidosis váratlan kialakulása terhességben A Magyar Diabetesez Társaság Diabétesszel Társuló Terhességgel foglalkozó Munkacsoportja Budapest, 2008.11.07
14. **Dr. Kun A.,** Dr. Varga J.: Diabetesez ketoacidosis váratlan kialakulása terhességben A Magyar Nőorvos Társaság Dél-Dunántúli Szekciója Zalaegerszeg, 2008.11.14.

Nem a témakörrel kapcsolatos poszterek:

1. **Dr. Kun A.**, Dr. Wallner T.: Differenciál – diagnosztikai problémát okozó kismedencei gyulladás Magyar Szülészeti és Nőgyógyászati Ultrahang Társaság III. Nemzeti Kongresszusa Székesfehérvár, 1995
2. **Dr. Kun A.**, Dr. Panka J.: Ikersülés osztályunk 15 éves anyagában EAGO Magyarországi Tagozat VI. Tudományos Ülése Budapest, 1995
3. **Dr. Kun A.**, Dr. Wallner T.: Burkitt lymphoma fertilis korban Magyar Szülészeti és Nőgyógyászati Ultrahang Társaság IV. Nemzeti Kongresszusa Székesfehérvár, 1997
4. **Dr. Kun A.**, Dr. Winkler L.: KLION profilaxis hatása a császármetszésen átesett betegek gyógyulására 10 év tükrében EAGO Magyarországi Tagozatának VII. Kongresszusa Szombathely, 1997
5. Dr. Winkler L., **Dr. Kun A.**: KLION profilaxissal szerzett tapasztalataink osztályunk tízéves anyagában EAGO Magyarországi Tagozatának VII. Kongresszusa Szombathely, 1997
6. **Dr. Kun A.**, Dr. Nagy J., Dr. Tornóczky J., Dr. Vesztergombi Zs.: Vizsgálataink a fel nem ismert gesztációs diabetesz szülés utáni szűréséről Magyar Nőorvos Társaság XXVI. Nagygyűlése Pécs, 1998
7. **Dr. Kun A.**, Dr. Nagy J., Dr. Wallner T.: Ectópiás terhesség diagnosztikai problémát okozó esete Magyar Szülészeti és Nőgyógyászati Ultrahang Társaság V. Nemzeti Kongresszusa Debrecen, 1999
8. **Dr. Kun A.**: Transvaginalis ultrahanggal diagnosztizált recidív paraurethralis abscessus Magyar Szülészeti – Nőgyógyászati Ultrahang Társaság VI. Nemzeti Kongresszusa Szeged, 2001
9. **Dr. Kun A.**, Dr. Tornóczky J: Diabetesez ketoacidosis terhesség alatt – esetleírások Magyar Diabetes Társaság XX. Kongresszusa Tihany, 2010. Április 22-25.
10. **Dr. Kun A.**, Dr. Varga J., és Dr. Répásy I.: Összenőtt iker osztályunk anyagában –esetismertetés Magyar Nőorvos Társaság XXX. Nagygyűlése Debrecen, 2010. május 20-21.
11. **A. Kun MD**, J. Tornoczky MD: Diabetic ketoacidosis developed unexpectedly in pregnancy - case report 22th European Congress of Obstetrics and Gynecology, Granada, Spain May 26-29, 2010.

- 12. A Kun MD, J Varga MD, L Winkler MD: Conjoined twins was diagnosed by transvaginal ultrasonography at 9 weeks' gestation 20th World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (10 - 14 October 2010, Prague)**

A teljes publikációs aktivitás IF az idézhető absztraktokkal együtt: 19.288