

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

**Doktori (PhD.) értekezés tézisei**

**Dr. Kun Attila**



**Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola**

**Programvezető: Dr. Komoly Sámuel, MTA Doktora**

**PhD program: Reprodukív Endokrinológia**

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

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

**Pécsi Tudományegyetem**

**Általános Orvostudományi Kar**

**2011**

## Rövidítések

ACOG	Amerikai Nőorvos Társaság (American College of Obstetrics and Gynecology)
ACTH	adrenocorticotrop hormon
ADA	Amerikai Diabetes Társaság (American Diabetes Association)
al.BMI	alacsony BMI alcsoport
ANOVA	one-way analysis of variance
BGGI	borderline gestational glucose intolerance
BMI	Testtömeg index (Body Mass Index)
CGA	C-peptid glukóz arány
ÉCGR	éhomi C-peptid glukóz arány
2CGR	2 órás C-peptid glukóz arány
GCT	glucose challenge test
GDM	Terhességi cukorbetegség (gestationis diabetes mellitus)
GH	terhességi magasvérnyomás (gestational hypertension)
GLT	glucose loading test
HCG	human chorialis gonadotropin
HPL	human placentaris lactogen
IGT	csökkent glukóztolerancia (impaired glucose tolerance)
IR	inzulín rezisztencia (insulin resistantia)
IUGR	magzati retardatio (intrauterine growth retardation)
MDT	Magyar Diabetes Társaság
NDDG	National Diabetes Data Group
NRDS	neonatalis respiratoricus distress syndroma
NGT	normál glukóztolerancia
oGTT	oralis glukóztolerancia teszt (oral glucose tolerance test)
PCOS	Polycystás Ovarium Syndroma
PE	praeclampsia (pre-eclampsia)

PRL	prolactin
SD	standard deviation
SP 1	Schwangerschafts-protein 1, beta-1- glikoprotein
TNF	tumor necrosis faktor
WHO	Egészségügyi Világszervezet (World Health Organization)

## 1. Bevezetés és irodalmi áttekintés

A gestatio diabetes (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. Legalább 6 héttel a szülés után ezt az anyagcserezavart újra kell vizsgálni és reklasszifikálni. A GDM egy heterogén kórkép, amely nem zárja ki azt, hogy a csökkent glukóztolerancia 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. A terhességek 1-14 %-ban alakul ki, ami függ a diagnózis kritériumától illetve a népcsoporttól. Európában és Magyarországon korábban 1-3%-ban mutatták ki. A legutóbbi hazai irodalomban ennek a patológiának az előfordulását maximum 7,7 %-nak találták. Magát a GDM fogalmát *O' Sullivan* vezette be 1961-ben. Ha 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 neonatalis respiratio distress syndroma (NRDS), 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 glukóztolerancia és a diabetes rizikója. A GDM megnöveli az anyánál a terhességi hypertoniák előfordulását, és a császármetszések gyakoriságát. 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 is lehet. A GDM-es anyák esetében leírták, hogy náluk későbbiekben nagyobb rizikóval létrejöhet az 1-es típusú diabetesnek a szigetsejt ellenes autoimmun fajtája is. A megfelelő gondozás mellett a GDM szövődményeinek jelentős része kivédhetőek.

A terhesség diabetogén hatása már régóta ismert. A terhesség alatt az inzulinszükséglet 3-4-szeresére is emelkedhet. 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. Újabb kutatások a tumor necrosis faktor- alfa (TNF-alfa) fokozott képződését, és az anyai szérumban leptin és resistin emelkedett tartalmát mutatták ki. A normális szénhidrát háztartású terhességben a fokozott inzulinszükségletet – ami a graviditás 37. hetéig emelkedik – a Langerhans szigetek számának és nagyságának a növekedése biztosítja. 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.

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.

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 g-os oral glucose tolerance test (oGTT) elfogadott módszere a cukorbetegség diagnózisának 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 g-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) 3 órás 100 g-os oGTT-vel lehet diagnózist nyerni, ha 4 értékből legalább kettő a megadott határértékek feletti (éhomi vércukor: 5,3 mmol/l, 1 órá: 10,0 mmol/l, 2 órá: 8,6 mmol/l, 3 órá: 7,8 mmol/l).

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. Az 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 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 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 *I. táblázat* mutatja.

### **I. táblázat: Magas kockázatú (rizikó csoportba) tartozó terhesek**

- 35 év feletti anyai életkor
- obesitas, a BMI  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$
- családban előforduló diabetes
- jelen terhességben glucózuria
- PCOS hipertóniás terhesek
- korábbi terhességben: - GDM (ha a szülés után a reklasszifikáció negatív lett)
  - 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.

Hazánkban azért lenne jó végül is az egységes 75 g-os cukorterheléses szűrési rendszer használata, mert a különböző helyeken talált eredményeket össze lehetne hasonlítani, és összegezni. Ezáltal pontosan meg lehetne állapítani a kórkép tényleges magyarországi incidenciáját. Ezenkívül, ha a vércukorértékek a normális tartomány felső részébe kerülnek a 24-28. héten elvégzett cukorterheléskor, akkor még célszerűnek látszik ezt a cukorterhelést megismételni kb. egy hónap múlva, mert a graviditás végéig növekszik a terhesség diabetogén hatása. Ezeknél a terheseknél a vércukor értékek már kórosak lehetnek az ismétlés alkalmával.

Kórházunkban 1995-ig szűrés nélküli GDM-es terhesekkel foglalkoztunk. Ekkor csak a vizelet cukor pozitivitása, illetve a rizikó faktorral rendelkezők esetében vizsgáltuk ez irányában a terheseket. Az incidencia ekkor csak 1,11% volt. Ezt követően 2 évig Szekszárd és környékén élő minden terhesre kiterjedően 40 g-os tesztreggelivel (1 zsemle és 2dl tej) végeztük a szűrést. Ebben az időszakban a GDM gyakorisága 2,07 %-ra változott. 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 World Health Organization (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.). 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 szintje a 24 és 28. hét között a normális érték felső határában van, akkor a vércukrok már kóros tartományba kerülhetnek a terhesség későbbi szakában. 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 normális értéktartomány felső 1 mmol/l zónájába esett), akkor 4 héten belül felajánlottuk a szűrés megismétlését. Így a terhelés során határesetbe kerülő

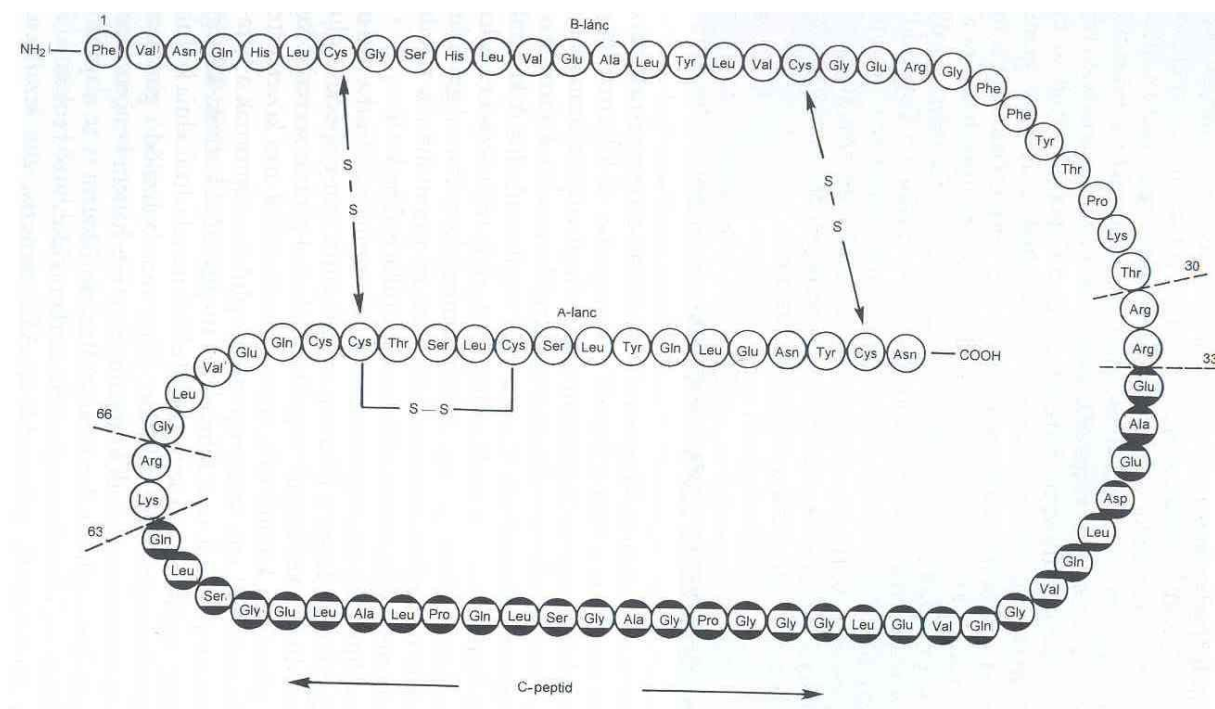
terheseknél meg lehetett tudni az ismételt oGTT alkalmával, hogy a terhesség diabetogén hatásának a további növekedése miatt későbbiekben náluk ez a szűrés náluk kóros lett-e. A szekszárdi terhesek körében így történt módosítás szerint a kontroll laborvizsgálaton 136-ból csak 67-en jelentek meg (49,26 %). A megismételt oGTT vizsgálaton megjelent 67 várandós közül 20 esetben mutatott kóros értéket a vizsgálat egy hónapon belül (29,85%). Az 1999-es felmérés 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 emelkedett.

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

A különböző terhességgel szövődött magas vérnyomások az anyáknál eclampsiás rohamokat, agyvérzést, a máj és a vese károsodását, véralvadási zavarokat, idő előtti lepényleválást, koraszülést okozhatnak, a magzatoknál pedig növekedésbeli retardációt (intrauterine growth retardation- IUGR), és neonatalis respiratoricus distress syndromát (NRDS). A terhességi hypertonia (gestational hypertension -GH-) a terhességek 6-9%-ában fordul elő, míg preeclampsia (PE) 3-4%-ban. Ezek a szövődmények általában a második vagy a harmadik trimeszertől kezdve a szülést követő 6 hétig jelentkezhetnek.

A GH pathophysiológiája szegényes, bár több összetevőből állhat. Számos tanulmány felveti azt, hogy az inzulin rezisztencia (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 ellenállására. 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 (Connecting peptide általánosan használt rövidítése a C-peptid) köti össze. A proteolyticus folyamat végén a C-peptid és az inzulinláncok csatlakozásánál 2-2 bázikus dipeptid kivasad, 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. A C-peptid sokkal stabilabb az inzulinhoz képest (míg az inzulin felezési ideje csak pár perc, addig a C-peptidé 10-szer több). A C-peptid is az abszolút inzulin hiánynál alacsony vagy hiányzik, az IR esetében viszont magas. Az IR és relatív hyperinsulinaemia kapcsolatba hozható a nem terhesek hypertóniájával. A magas vérnyomás kétszer olyan gyakrabban fordult elő a fiatal túlsúlyos egyéneknél, mint a normál súlyúaknál. Ennek ellenére, *Pollare és mtsai* azt találták, hogy a magas vérnyomásos betegeknek az IR





**1. ábra: Humán proinzulin aminosav-összetétele**

független a kövérségtől, azaz az IR nemcsak a túlsúlyosaknál fordul elő, hanem a soványaknál is. A terhesség IR-val járó állapot, aminek a háttérében elsősorban a terhességi hormonok állnak. Csökkent glukóztoleranciás terhességekben a magas vérnyomás kétszer, háromszor gyakrabban fordul elő. 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 képest. Ezenkívül a terhességi cukorbetegségben az IR kifejezettebb a normoglykaemiás terhesekhez viszonyítva. Több szerző egybehangzóan összefüggést talált a GH és a hyperinsulinaemia között. Az IR és PE kapcsolatáról ellentmondóak az irodalmi adatok. 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 vezet.

## 2. Célkitűzések

A bevezetőben felsoroltak alapján a munkámmal két fő dolgra 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 szűrő módszere. 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 életkor, 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 (anyai BMI) befolyásolja-e az észlelt eredményt. Ez azért is fontos volt, mert az irodalmi áttekintésben idézett tanulmányok nem számoltak be arról, hogy a különböző terhességi hipertóniák és az IR kapcsolata független-e a terhesség előtti anyai BMI-től.

### 3. Betegek és módszerek

Ennek a munkának mind az első, és mind a második része széles lakosságra kiterjesztett szűrő vizsgálaton alapult. A tanulmány első részében a Tolna megyében állandó lakhelyű anyákról - akik 2000-ben szültek - kérdőívek alapján a védőnőktől kértünk adatokat (anyai életkor, antropometriai mérések, terhességek és szülések sorszáma) a GDM szűrés egész megyére kiterjedő epidemiológiai felmérése céljából. A terhesség előtti BMI meghatározása: terhesség előtt mért testsúly (kg) / testmagasság (m<sup>2</sup>). A terhességi kor meghatározásánál összevetettük az utolsó vérzést a 16-20 terhességi hét körül mért ultrahangos adatokkal. Munkánk során az oGTT-t WHO ajánlása szerint 75 g cukorral végeztük a terhesség 24-28. hetében: 8 órán túli éjszakai éhezés után néztük az éhomi vércukrot, majd 120 perccel a cukoroldat megivását követően újból meghatároztuk a vércukrot szérumból enzimatis úton (hexokinaze, Diagon Ltd, Hungary). Itt is a WHO javaslata alapján a cukorterheléses vizsgálatot  $\geq 7,0$  mmol/l éhomi, vagy  $\geq 7,8$  mmol/l kétórás vércukorérték esetében tekintettük kórosnak. A WHO ajánlásán felül, 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 munka tervét a helyi etikai bizottság hagyta jóvá.

A statisztikai számításokat a Student-féle kétmintás „t” próbával végeztük. Az adatokat átlag  $\pm$  SD (standard deviáció) formában tüntettük fel, és a statisztikai szignifikancia határa:  $p < 0.05$  volt.

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 tanulmány ennek a részét is 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 g-os oGTT-t. A szérumban lévő vércukor mellett szérumban C-peptid szinteket is mértünk RIA (Biodata Rome, Italy radioimmuno assay) segítségével. A terhesek 95,09 %-ában (5393) történt meg a 75 g-os oGTT szűrés. A többiekénél (4,91 %-ban) azért nem történt ilyen szűrés, mert nem jártak terhes gondozásra, vagy csak éhomi vércukormérés történt, vagy 40 g-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 nagyobb lepény tömeg miatt a kettős terhességekhez más határértékek tartozhatnak.) Így végül is 2954 terhes adatait dolgoztuk fel.

A terhesség elején (az első jelentkezéskor), közepén (18 és 22 terhesség között) 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), és közben nem áll fenn a vizelet kiválasztó rendszer gyulladása.

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 normál vérnyomásúak voltak.

A WHO javaslata alapján a cukorterhelést itt is  $\geq 7,0$  mmol/l éhomi, illetve  $\geq 7,8$  mmol/l kétórás vércukorérték esetében tekintettük kórosnak.

Az CGA-t az oGTT során talált C-peptid (ng/ml-ből átváltottuk mmol/l-be - ng/mlx0,331=mmol/l-) és a vércukor (mmol/l) hányados segítségével állapítottuk meg. A

szérum CGA emelkedett értéke IR-ra, míg az alacsonyabb értéke az inzulin szenzitivitásra utalhat.

Terhesség előtti BMI: Terhesség előtt mért testsúly (kg) / testmagasság (m<sup>2</sup>). A terhesség előtti antropometriai adatokat a háziorvosoktól gyűjtöttük be.

Alacsony BMI alcsoport: BMI adatokban szignifikáns eltérés van a különböző terhességi hipertóniák (PE NGT=25,9 kg/m<sup>2</sup> GH NGT=27,4 kg/m<sup>2</sup> PE GDM=28,3 kg/m<sup>2</sup> GH GDM=31,8 kg/m<sup>2</sup>) esetében a kontroll (normoglykaemiás=23,1 kg/m<sup>2</sup> és GDM-es=25,4 kg/m<sup>2</sup>) csoportokhoz viszonyítva. Ezért kellett létrehozni egy-egy alacsonyabb BMI csoportot mind a GDM-ben mind a normoglykaemiás terheseknél a GH és PE csoportokban. Ezt úgy alakítottuk ki, hogy a különböző terhességi hipertóniák csoportjaiból a legsoványabb terhesből kiindulva egymás után annyi került be (one after the other without break), hogy az így kialakított az alacsony BMI (al.BMI) alcsoportokban az átlag értékek hasonlóak legyenek, mint a kontroll csoport BMI mennyisége. (PE al.BMI NGT=22,9 kg/m<sup>2</sup> GH al.BMI NGT=23,6 kg/m<sup>2</sup> kontroll NGT=23,1 kg/m<sup>2</sup> és PE al.BMI GDM=25,9 kg/m<sup>2</sup> GH al.BMI GDM=25,8 kg/m<sup>2</sup> kontroll GDM=25,4 kg/m<sup>2</sup>). Így ezek után már lehetett vizsgálni azt, hogy a terhességi hipertóniáknál talált magasabb BMI befolyásolja-e a CGA eredményét.

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

A tanulmány második részében a statisztikai vizsgálatokat a Chi<sup>2</sup>-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.

#### 4. Vizsgálati eredmények

II. táblázat: A nem oGTT vizsgálatok Tolna megyei gravidák esetén 2000-ben

Vércukorvizsgálat nem történt	/ n /
nem ment el szűrővizsgálatra	62
nem járt tanácsadásra	28
Csak éhomi vércukor meghatározás történt	/ n /
kihányta a cukoroldatot	10 /0,5% /
csak éhomi vizsgálatot terveztek	9
az éhomi vérvétel után a terhes megtagadta a cukoroldat ivását	5
40 g-os tesztreggelit végeztek	12

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 (94,58 %) küldtek vissza kitöltött kérdőíveket.

A kérdőívekből megtudtuk, hogy a 2138 gravidából 125-nél (5,85 %) nem történt meg a 75 g-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 g-os tesztreggelit végeztek, így végül is 2013 terhes adatait dolgoztuk itt fel.

Az II. 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 g-os oGTT-nél 10 %-os, míg az 50 g-os esetén 6-7 %-ban fordul elő hányás. Felmérésünk során észlelt 0,5 % 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.

Ismétlés nélkül 8,29% (167/2013 95% confidence interval [CI]: 7,1-9,6%) volt a GDM előfordulási aránya. 2013-ból 216-nál (10,7% 95%CI: 9,4-12,2%) ajánlottuk a szűrés ismétlését. Most csak 143-an (66,2%) vetették alá magukat az újbóli oGTT vizsgálatnak. Ezek közül 20-nál (14,0% 95%CI: 5,3-27,9%) diagnosztizáltuk a terhességi cukorbetegséget. Így végül is 187 terhesnél (9,29%) alakult ki GDM. (Az ismétlés csak kicsit emelte a GDM gyakoriságát.) Itt megjegyezzük, ha mind a 216 terhes elment volna a szűrés ismétlésére, akkor várhatóan 20 helyett kb. 30 nőnél (95%CI 11-60) diagnosztizálhattunk volna GDM-t, így a GDM gyakorisága 9,78% lett volna az általunk talált 9,29% helyet.

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

A III. táblázatban vetettük össze a 187 GDM-es és a 1826 NGT-es terhes adatait. E 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 is csak átlagban 4,9 mmol/l. Igaz ez a megállapítás annak ellenére, hogy az éhomi átlag vércukorértékek GDM-ben szignifikánsan magasabbak az egészséges terhesekéhez viszonyítva. E táblázatban láthatjuk még azt is, hogy a GDM-es anyáknál az éhomi vércukron kívül még az életkoruk, a

terhesség előtti testsúlyuk, és a 2 órás vércukorértékeik szignifikánsan magasabbak a normál szénhidrát háztartású terhesekhez képest.

Elkülönülve elemeztük a GDM gyakoriságát a különböző anyai életkorokban, összefüggését a terhesség előtti BMI értékekkel, és a szülések számával. A szüléseknél azt láthatjuk, hogy a GDM előfordulása a 40 éves korig nő (a harmincas életévekben 14,4%), majd csökken. A BMI csoportok esetén a GDM egyre gyakoribb a 30-as értékig, majd ezután megkevesbedik. A 25-ös BMI érték szint markáns határvonalnak mutatkozik; e felett csaknem megduplázódik a GDM incidenciája. A terhességi cukorbetegség a harmadik szülésnél éri el a maximumot (14,2 %), majd ritkábbá válik. Vizsgálatunk továbbá még azt is megállapította, hogy ezek a rizikó faktorok elkülönülve befolyásolták a GDM gyakoriságát.

### III. 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 <sup>2</sup> )	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



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 már csak 2954 várandós adatai maradtak. Ezekből 183 esetben (6,19 %) fejlődött 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).

Vizsgálatunk során a PE-ban kifejezett súlynövekedés észlelhető mind GDM-ben ( $p < 0.01$ ), mind a GDM nélküli csoportjában ( $p < 0.02$ ). Még azt is megfigyeltük, hogy szignifikánsan nagyobb súlynövekedés nincs GH-ban, kivéve a normális szénhidrát háztartású alacsony BMI-jű gravidákban ( $p < 0.05$ ). A terhességi hipertóniás csoportokban az anyai átlagéletkorok hasonlóak voltak a kontroll csoportokéval.

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 normális szénhidrát háztartású PE-s csoportokban alig voltak magasabbak a kontrollokhoz viszonyítva. A GH alacsony BMI-s normál vérnyomásúak kivételével a többi GH-s csoportokban az éhomi és a 2 órás C-peptid szintek szignifikánsan ( $p < 0.05$ ) magasabbak voltak a kontrollhoz képest.

Sem az ÉCGA, sem a 2 CGA értékek nem különböztek szignifikánsan a PE alcsoportok és a kontroll csoportok között. Az ÉCGA és 2CGA értékei a GH csoportjaiban szignifikánsan magasabbak voltak a kontrollokhoz viszonyítva (kivételt csak a GDM-es 2 órás értékben lehet látni). Ezek után megállapíthatjuk, hogy szignifikánsan emelkedett mind az ÉCGA, mind a 2CGA értéke GH-ben GDM-ben és GDM nélkül, és ez is független az anyai BMI-től.

## 5. Megbeszélés

Vizsgálataink első részében észlelt 9,3 %-os GDM incidencia a hazánkban eddig elfogadott gyakorisághoz (3-5%) képest jelentősen magasabb. Megítélésem szerint, miután vizsgálataim reprezentatív értékűek (240 000 fős populációra vonatkoznak), az itt kimutatott gyakoriság jobban megközelíti a valóságos magyarországi helyzetet. Két hazai, 2000 utáni, nagy esetszámú 75 gr-os oGTT-vel végzett szűrővizsgálat 8,2%-8,8% eredménye alátámasztja az általam talált incidencia nagyságát. (Az oGTT ismétlése nélkül az általam vizsgált populációban is hasonló (8,3 %) volt a GDM incidenciája.) Ez a 3 munka bizonyítja azt, hogy a magyarországi lakosság számára a GDM előfordulása 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 1-1 mmol/l-es részébe eső gravidákat újabb oGTT-re hívtuk vissza. 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 (90,40%) volt ez jellemző, akikkel kezdettől fogva jobb együttműködést sikerült megvalósítani. Az ismételt oGTT-s gravidák közül 20-nál (13,99 %) diagnosztizáltuk a GDM-t. A korábbi vizsgálatom során a visszarendelési arány csaknem 50 %-os volt, és ezek közül kb. 30%-uk lett végül is terhességi cukorbeteg. Ez meggyőzően bizonyítja, hogy a normális felső tartományba eső értékekkel rendelkező terheseknél későbbiekben kóros eredményt lehet találni. Ezek után kijelenthetjük, hogy ezeket a várandósokat az újabb oGTT-re vissza kellene rendelni. Több közelmúltban megjelent klinikai vizsgálat azt mutatja, hogy a megfelelően kezelt enyhébb GDM-es terheseknél (Borderline gestational glucose intolerance BGGI) kimutatták, hogy nem csökken a halvaszületés vagy a perinatalis halálozás, de magzati születési súly megkevesbedésével csökkennek a szülési vállalakadás, a császármetszés gyakorisága és a terhességi anyai magas

vérnyomásos betegségek. Eredetileg a BGGI fogalmába azon terhesek tartoznak, akiknél kóros a GCT, de az azt követő *Carpenter és Coustan* szerinti 100 g-os oGTT normál eredményű. Csak nagyon kevés tanulmány ír a 75 g-os oGTT-vel diagnosztizált határeseti terhességi cukorbetegségről. *Oláh és mtsai* 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 macrosomiás magzat és nem megmagyarázható halvaszülés és inzulin rezisztens hipertoniás Polycysticus Ovarium Syndromás (PCO-s) terhesek. Saját vizsgálati eredményeim ugyanakkor egyértelműen azt támasztják alá, hogy az anyai életkor, a terhesség előtti BMI és a szülések száma elkülönülten szoros összefüggést mutat a GDM kialakulásával. Továbbá azt is láthatjuk, hogy 40 év felett, 30 kg/m<sup>2</sup> feletti BMI és a 4 és e feletti szülések száma nem növeli a GDM gyakoriságát. Ez a tény felvetheti azt a hipotézist, hogy a magasabb életkorban, illetve a kóros BMI esetén eleve nehezebben jön létre spontán terhesség. Ez főleg az egészséges nőkben jöhet létre.

A vizsgálatunk második része alapján megállapíthatjuk, hogy a PE-ban valószínűleg nincs IR függetlenül a szénhidrát anyagcserétől és a BMI-től.

Az IR ismérve, hogy mind a külsőleg bevitt, mind a belsőleg felszabadult inzulinra károsodott (csökkent) a glukóz válasz. Több módszerrel mérhetjük meg az IR-t. 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. Valószínűleg IR-ra utal az a tény, ha a normális vércukor szint esetében kórosan magasnak találjuk az inzulin (vagy a C-peptid) szintet. Ebben a tanulmányban az IR-t 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. *Legro és mtsai* jelezték a munkájukban, hogy az éhomi G/I arány használható a PCOS-s nők inzulin szenzitivitásának a szűrésére. Az éhomi

G/I arány egyszerű és könnyen használható szűrő módszer, 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* szerint az esszenciális hypertonia önmaga egy inzulin rezisztens állapot.

A szerzők egybehangzóan megerősítették, hogy IR jellemzi a GH-t. Ezt a megfigyelést támasztják 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. A GH és a PE két különböző etiológiai betegség, eltérő pathophysiologiai mechanizmussal. Megfigyeléseim megerősítik azt, hogy a GH-hoz képest egyéb tényezők is befolyásolják a PE-s terhesekben a vascularis károsodást és az endotheliális dysfunciót, mivel a PE-s terhesekben (a normoglykaemiás és a GDM-esetekben) 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 rendelkeznek. Ezen közlések igazolták, hogy az emelkedett BMI és a terhesség alatti kóros 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-től, míg PE-ban még nem vizsgálták azt, hogy a túlsúly befolyásolja-e inzulin szenzitivitást. Vizsgálataim eredményei igazolják azon szerzők feltételezését, hogy GH esetén van IR és PE-ban nincs. 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 azok a 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 értékelésével. 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 az IR jelen van a GH-ban és nincs a PE-ban GDM mellett és normális szénhidrát háztartás esetén is, és ez a kapcsolat független az anyai

BMI-től. Láthatjuk azt is, hogy a GH és a PE gyakrabban fordul elő GDM-ben, mint a normális OGTT-vel rendelkező várandósokban.

## **6. Az eredmények gyakorlati hasznosítása**

1. A Tolna megyei adatok alapján a magyarországi népességben a 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 sávjába eső éhomi és 2 órás vércukorérték esetén 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 nagyobb 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 házi orvosok nagyobb százalékban küldték vissza a terheseket OGTT ismétlésre (114-ből 103-t /90,35 %/), míg a távolabbi házi orvosok csak alig (102-ből 40-t /39,22%/). További felvilágosító előadásokat kellene tartani ezeknek a házi orvosoknak és a védőnőknek, így fokozhatnánk a kontroll oGTT elvégzésének az arányát.
4. Az eredmények alapján még azt is kijelenthetjük, hogy főleg azoknál a terheseknél kell jobban szorgalmazni a cukor terhelés ismétlését, akiknél a vércukor szintje a

normális 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 várandósok, akiknél fokozott a GH-ra való hajlam. Ekkor továbbiakban már szigorúbb terhesgondozást kell folytatni.
6. Kutatásaim eredményei megerősítik azt a megfigyelést, hogy ellentétben a terhességi hypertóniával, praeclampsiában nem figyelhető meg jelentős IR, ezért ez a szűrés nem alkalmas a PE lehetőségének szűrésére. Ezt küszöbölné 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 kerülhetnek.
7. A fentiekén kívül még megállapíthatjuk, hogy a terhességi hypertóniák esetén az IR változása független a terhesség előtti anyai testsúlytól (a terhesség előtti BMI-től). A megfigyeléseim alátámasztják azt is, hogy a GH és a PE pathofiziológiája közti különbséget.

## 7. Köszönetnyilvánítás

Először is örök és mély hálámot 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. Tornóczy 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 tudományos munkásságomat, és kezdetekben szakszerű szakmai tanáccsal látott el.) Köszönet jár a kollégáimnak, és az osztály minden dolgozójának, akik munkájukkal valami módon segítettek nekem. Kiemelném 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 feltételt biztosítani disszertációm sikeres elkészítéséhez.

## 8. Publikációs jegyzék

### Az értekezéssel kapcsolatos közlemények:

1. **Dr. Kun A:** Gestatos diabetes előfordulása Tolna megyében 2000-ben  
Diabetologia Hungarica 2006 14 235-240
2. **A. Kun MD, J. Tornóczy 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. Tornóczy 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. Tornóczy J:** Az inzulinrezisztenciának lehet-e szerepe a preeclampsia kialakulásában? Diabetologia Hungarica 2006 S2 95-96
3. **A. Kun MD, J. Tornóczy 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 Ginecologica 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**

Előadások és poszterek száma (elsőszerzőség): 30 (27)

**Nem a témakörben megjelent munkáim:**

**Nem a témakörben megjelent közlemények:**

1. **Dr. Kun A.**, Dr. Németh V. F., Dr. Panka J.: Tapasztalataink Aburel féle intraamniális hipertóniás sófeltöltéssel középido 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 metastasisal 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.: Ikérszülés 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. Tornóczky J.:A középídőben mért anyai vér lipid szintek és az újszülött súlyának kapcsolata Diabetologica Hungarica 2008 S1, 64
2. **Dr. Kun A.**, Dr. Tornóczky J.:Diabeteses ketoacidosis terhesség alatt – esetleírások 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**, Tornoczky 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-a absztraktokkal: 4.516**

**A teljes publikációs aktivitás IF-a az idézhető absztraktokkal együtt: 19.288**

Az előadások és a poszterek száma (első szerzőség): 29 (27)