

Klinikai és patofiziológiai vizsgálatok gestatiós diabetesben

Doktori értekezés

Dr. Garamvölgyi Zoltán

Semmelweis Egyetem
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Molvarec Attila, az MTA doktora, egyetemi docens

Hivatalos bírálók: Dr. Hosszúfalusi Nóra Ph.D., egyetemi docens
Dr. Altorjay Ábel Tamás Ph.D., klinikai orvos

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Tóth Miklós, az MTA doktora,
egyetemi tanár

Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Gyarmati Béla Ph.D., egyetemi docens
Dr. Reismann Péter Ph.D., egyetemi adjunktus

Budapest
2019

Tartalomjegyzék

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE	6
1. BEVEZETÉS	8
1.1.1. A gestatiós diabetes mellitus általános bemutatása	8
1.1.2. A gestatiós diabetes mellitus szülészeti jelentősége	10
1.2. Gestatiós diabetes mellitus szűrése	13
1.2.1. Szűrés a hagyományos rizikófaktorok alapján	13
1.2.2. Glikált haemoglobin, HbA1c	14
1.2.3. Az éhomi vércukorérték jelentősége	15
1.2.4. Gestatiós diabetes mellitus kialakulása szempontjából fokozottan veszélyeztetett nők és szűrésük	17
1.2.5. Reklassifikáció, és az anya utánkövetése	20
1.3. Patofiziológia	22
1.3.1. Hormonális tényezők szerepe gestatiós diabetes kialakulásában	22
1.3.1.1. Anyai hyperandrogenismus	22
1.3.1.2. Hyperaldosteronismus	24
1.3.1.3. Anyai pajzsmirigy-, és mellékpajzsmirigy funkciózavar	24
1.3.1.4. Lepényi eredetű hormonok	25
1.3.1.5. Inzulin szerepe a terhesség alatt	25
1.3.1.6. Az inzulinhatás csökkenése	26
1.3.2. Zsíranyagcsere-zavar szerepe gestatiós diabetesben	28
1.3.2.1. A zsírszövet fejlődése	28
1.3.2.2. A terhesség előtti testsúly és zsírszövet jelentősége	31
1.3.2.3. Az adiponektin, a TNF- α , az IL-6 és a leptin szerepe a terhesség alatti szénhidrátanyagcsere változásban	32
1.3.2.4. Macrophag infiltráció, a citotoxicus citokinek hatása	33
1.3.3. Az oxidatív stressz szerepe a szénhidrátanyagcsere-zavar kialakulásában	33
1.3.3.1. Hyperglykaemia és az oxidatív károsodás	34
1.3.3.2. Az oxigényökök, mint diabetes mellitust előidéző tényezők	34
1.3.4. Genetikai tényezők szerepe gestatiós diabetesben	35

1.3.5. A magzatvíz inzulinkoncentráció és a terhesség kapcsolata	37
1.3.5.1. Gestációs diabetes és a magzati hyperinsulinaemia összefüggése	38
1.3.6. A szelén emberi szervezetben és terhességben betöltött szerepéről általában	40
1.3.7. A szérum C-reaktív fehérje (hsCRP) gyulladásos folyamatban, és szénhidrátanyagcsere-zavarban betöltött szerepe	41
1.3.8. A glutation-peroxidáz szerepe gyulladásos folyamatban, szénhidrátanyagcsere-zavarban és terhességben	43
1.3.9. A hősokk 70 fehérje (Hsp70) emberi szervezetben betöltött szerepéről általában	43
2. CÉLKITŰZÉSEK	45
3. MÓDSZEREK	47
3.1. A gestációs diabetes kialakulását valószínűsítő kockázati tényezők vizsgálata	47
3.1.1. A tanulmányban résztvevők	47
3.1.2. Statisztikai analízis	48
3.2. A terhesség második trimeszterében mért magzatvíz inzulinkoncentráció és a gestációs diabetes kapcsolata	49
3.2.1. Magzatvíz inzulinkoncentráció meghatározása	49
3.2.2. Laboratóriumi módszer	49
3.2.3. Statisztikai analízis	50
3.3. Szérum szelén és hsCRP koncentrációk kapcsolata gestációs diabetesben	51
3.3.1. Szérum szelén és hsCRP koncentrációk meghatározása	51
3.3.2. Laboratóriumi módszer	51
3.3.3. Statisztikai analízis	52
3.4. Glutacion-peroxidáz aktivitás meghatározása gestációs diabetesben és kontroll terheseknél	53
3.4.1. Szérum glutacion-peroxidáz aktivitás meghatározása	53
3.4.2. Laboratóriumi módszer	53
3.4.3. Statisztikai analízis	53

3.5. Hősokk protein 70 (HSPA1A, Hsp70) meghatározása gestációs diabeteses nőknél, valamint praegestációs diabeteses és kontroll terheseknél	54
3.5.1. Szérum Hsp70 és HbA1c koncentrációk meghatározása	54
3.5.2. Laboratóriumi módszer	55
3.5.3. Statisztikai analízis	55
4. EREDMÉNYEK	57
4.1. A gestációs diabetes kialakulását valószínűsítő kockázati tényezők vizsgálata	57
4.2. A terhesség második trimeszterében mért magzatvíz inzulinkoncentráció és a gestációs diabetes kapcsolata	59
4.3. Szérum szelén és hsCRP koncentrációk kapcsolata gestációs diabetesben	64
4.4. Glutation-peroxidáz aktivitás meghatározása gestációs diabetesben és kontroll terheseknél	70
4.5. Hősokk protein 70 (HSPA1A, Hsp70) meghatározása gestációs diabeteses nőknél, valamint praegestációs diabeteses és kontroll terheseknél	73
4.5.1. A vizsgálatban résztvevő személyek klinikai jellemzői és laborparaméterei	73
4.5.2. Szérum hősokk protein 70 (HSPA1A, Hsp70) szintek	75
5. MEGBESZÉLÉS	77
5.1. A gestációs diabetes kialakulását valószínűsítő kockázati tényezők vizsgálata	77
5.2. A terhesség második trimeszterében mért magzatvíz inzulinkoncentráció és a gestációs diabetes kapcsolata	79
5.3. Szérum szelén és hsCRP koncentrációk kapcsolata gestációs diabetesben	81
5.4. Glutation-peroxidáz aktivitás és szérum szelénkoncentráció egészséges és gestációs diabeteses terheseknél	83
5.5. A szérum hősokk 70 fehérje (Hsp70, HSPA1A) koncentráció szintje egészséges, valamint gestációs és praegestációs diabéttel szövődött terheseknél	85
5.5.1. Az anyai testsúly és zsírszövet, valamint a szérum Hsp70 koncentráció összefüggése	85
5.5.2. Keringő Hsp70 szint és az alacsony fokú szisztémás gyulladás kapcsolata	85
5.5.3. Az anyai hyperglykaemia és a hősokk protein 70 szérum koncentráció	86
5.5.4. Gestációs diabetes és a szérum Hsp70 kapcsolata	86

6. KÖVETKEZTETÉSEK	88
7. ÖSSZEFOGLALÁS	91
8. SUMMARY	92
9. IRODALOMJEGYZÉK	94
10. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE	108
11. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	111

Rövidítések jegyzéke

Akt	protein-kináz B
ATPO	tireoperoxidáz ellenes antitest
β -hCG	béta humán choriogonadotropin
BMI	testtömeg-index (body mass index)
cAMP	ciklikus adenzin-3'-5'-monofoszfát
CI	konfidencia intervallum
COX-2	ciklooxygenáz-2
CRH	corticotropin-releasing hormon
ELAM	endotheliális leukocita adhézions molekula
GDM	gestatiós diabetes mellitus
GLUT-4	glükóztranszporter-4
GPX	glutathion-peroxidáz
HbA1c	glikált haemoglobin-1c
HDL	nagy sűrűségű lipoprotein
HELLP	haemolysis, emelkedett májenzim értékek, alacsony thrombocytaszám
HLA	humán leukocita antigén
hsCRP	nagy érzékenységű C-reaktív protein
IADPSG	Diabeteses Terhességgel Foglalkozó Munkacsoportok Nemzetközi Társasága
ICAM	intracelluláris adhézions molekula
IL	interleukin
IFN- γ	interferon- γ
IRS-1	inzulin receptor szubsztrát-1
IUGR	intrauterin növekedési retardáció
LDL	kis sűrűségű lipoprotein
MAPK	mitogén-aktivált protein kináz
NIDDM	Nem-inzulin függő diabetes mellitus
NO	nitrogén-monoxid
PAI-1	plazminogén aktivátor inhibitor-1
PI3K	foszfatidil-inozitol-3-kináz

PPAR	peroxiszóma proliferátor-aktivált receptor
RAAS	renin-angiotenzin-aldoszteron-rendszer
TGF- β	transzformáló növekedési faktor- β
TLR	toll-szerű receptor
TNF- α	tumor nekrozis faktor- α
Treg	regulatorikus T-lymphocyta
VCAM	vaszkuláris sejtadhéziós molekula
VEGF	vaszkuláris endotheliális növekedési faktor
VLDL	nagyon kis sűrűségű lipoprotein

1. Bevezetés

1.1.1. A gestatiós diabetes mellitus általános bemutatása

A gestatiós diabetes mellitus heterogén kórkép. A terhesség során kialakult, vagy felismert glükózintolerancia háttérben egyaránt állhat a leggyakrabban előforduló metabolikus szindróma jeleit is magánviselő 2a típusú NIDDM, vagy az autoimmunmarker negatív, ugyanakkor a csökkenő endogén inzulinszekréciónak miatt már 30-45 éves életkorban inzulinkezelésre szoruló normál testsúlyú egyéneket magába foglaló 2c típusú diabetes mellitus [1]. 35 évnél fiatalabb gestatiós diabeteses egyének között igen ritkán előfordulhat az autoszomális domináns módon öröklődő 2e típusú alcsoport maturity onset diabetes in the young (MODY). A csoportra jellemző a genetikai heterogenitás. A glukokináz gén előforduló mutációja miatt elsődlegesen β -sejt elégtelenség alakul ki, aminek következtében az endogén inzulintermelés gyorsan kimerül [2]. A praekonceptionálisan fel nem ismert 2-es típusú cukorbetegség, vagy annak praediabetes megjelenése szövődhet terhességgel. A gyűjtőcsoport magába foglalja a dominálónan inzulinrezisztens és csak mérsékelt inzulinszekréciónak zavarral járó kórképet egészen a mérsékelt inzulinrezisztens, de kifejezett szekréciónak zavart mutató diabetes formáig. Tagjai egy szélesebb tünetegyüttesbe, a metabolikus szindrómába tartoznak. A betegek kisebb csoportja (15-20%) normális testalkatú, betegségükben az inzulinszekréciónak zavara dominál, az inzulinrezisztencia kisebb mértékű.

30-45 éves normális testsúlyú gestatiós diabeteses egyéneknél számolni kell az IDDM-nél lassabban kialakuló autoimmun patomechanizmusú (Late onset diabetes in adults, LADA) diabetes forma megjelenésével is. Pontos diagnózisa gyakran késik, mivel tünete szegény NIDDM-ként tartják számon.

Mind az 1-es, mind a 2-es típusú diabetesnek, és a gestatiós diabetesnek is jellegzetes kórlefordulása van. A kórkép kifejlődésének lépcsőfoka a normoglykaemia, majd az azt követő hyperglykaemia. Ez utóbbi magába foglalja a kóros glükóztoleranciát, és emelkedett éhomi vércukorértéket, valamint a diabetes mellitust. A terhesség, mint a fenti folyamatot felerősítő tényező hatására a szénhidrátanyagcsere-zavar korábban

manifesztálódhat, a szénhidrát-anyagcsere praegestációs látszólagos egyensúlya felborulhat.

A praegestációs, és a terhesség alatti jelentős súlygyarapodás a kontrainzuláris hormonkoncentráció emelkedésével a diabetes gén fokozódó penetranciáján keresztül a 2-es típusú diabetes mellitus, és más diabetes típusok korai manifesztációját segíti elő. Fokozott rizikóállapotnak tekintjük a glükózyanyagcsere korábbi zavarát. Ide tartozik a jelenleg normoglykaemiás, de korábban gestációs diabetes miatt gondozott nő, valamint azok az asszonyok, akik ismételten macrosom újszülöttet szültek. Obes, inzulinrezisztens betegeknél gyakran a β -sejtek károsodását előidéző egyéb tényező is szükséges a betegség kialakulásához. Mindezek kapcsán javasolják, hogy a cukorbetegségek osztályozása β -sejt központú legyen. A β -sejt tömegére és funkciójára genetikai, valamint környezeti tényezők, a gyulladás, az immunrendszer zavara, és az inzulinrezisztencia is hat. A patomechanizmus ilyen irányú feltárása egyénre szabott kezelési stratégia kialakítását teszi lehetővé. A hyperglykaemia kialakulásához vezető egyik közös tényező az alacsony fokozatú idült gyulladás, mely az egyik diabetes típusban hangsúlyozottabban, másokban kevésbé kifejezetten kap szerepet [3]. A terhességre jellemző, és a túlsúly, illetve elhízás által fokozódó szabad zsírsavkoncentráció, következményes emelkedett citokin, szabad gyök, oxidációs termék szint az antiinzuláris hormonokon keresztül az inzulinrezisztencia mélyüléséhez, a prooxidáns-antioxidáns egyensúly megváltozásához vezet. A fenti környezetben a diabetes gének expressziója emelkedik, fiatalabb életkorban jelenik meg. Terhességet követően továbbra is fennálló túlsúly, elhízás, valamint hyperlipidaemia a szénhidrátanyagcsere-zavar fokozódásával jár. A reklasszifikáció hiánya, és az így elmaradt praekonceptionális gondozás, a következő terhesség során még kifejezettebb anyai és magzati károsodást okozhat. A folyamatot tovább erősíti az a tény, hogy a nők mind későbbi életkorban vállalnak terhességet. Kijelenthetjük, hogy az anyai anyagcsere szempontjából nem optimális időben vállalt terhesség a diabetes mellitus manifesztációja szempontjából akcelerator-faktorként viselkedik. A manifesztáció üteme lehet lassabb, de gyorsabb is.

1.1.2. A gestatiós diabetes mellitus szülészeti jelentősége

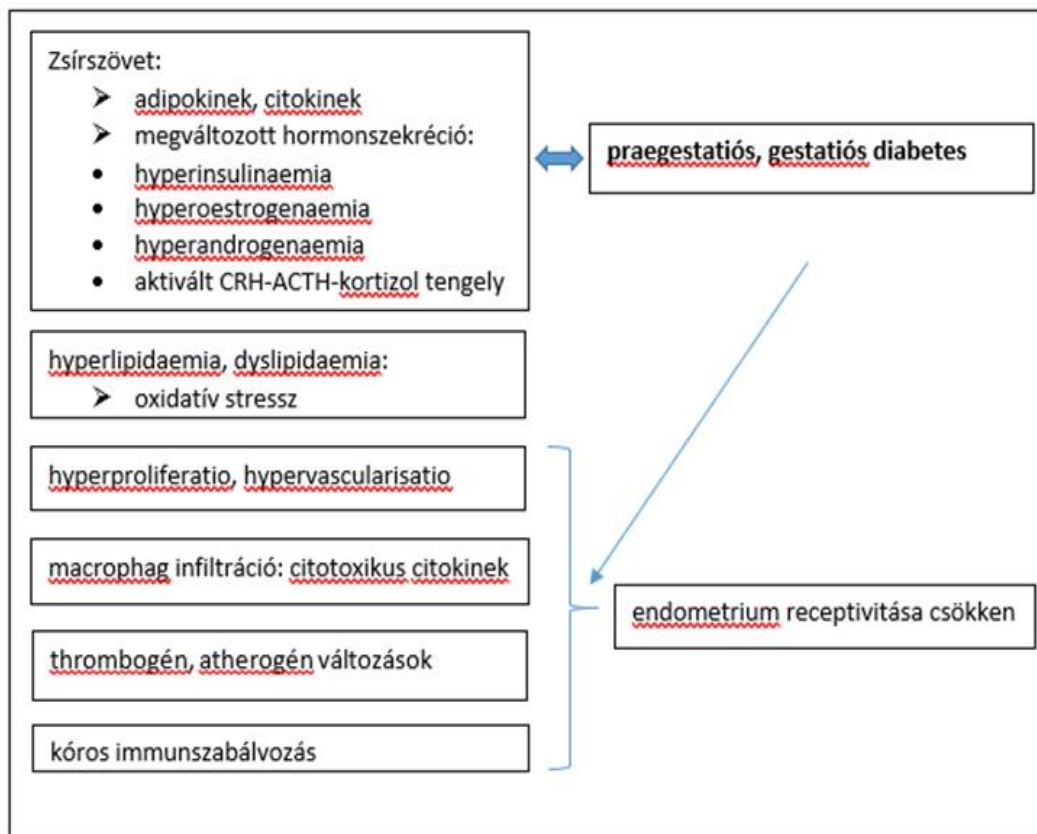
Praegestatiós diabetes az összes terhességgel szövődött szénhidrátanyagcsere-zavarok mintegy 10%-át alkotja. A fennmaradó mintegy 90% gestatiós diabetesben szenved, azaz a szénhidrátanyagcsere-zavarra a terhesség során derül fény [4]. A statisztikai adatok világszerte a gestatiós diabeteses esetek számának növekedését igazolják [5], gyakoriságát Magyarországon is jelenleg 4-8% közöttire becsülik [6].

A diabeteszel társuló terhesség szövődményeinek kialakulásában az anyai hyperglykaemia a legfontosabb tényező. Az említett szövődmények úgy előzhetők meg, hogy a fogamzás pillanatától a szülés pillanatáig valóban normoglykaemiás állapotot biztosítunk. Az anyai és magzati szövődmények gyakorisága egyaránt összefüggést mutat a periconceptionális glykaemiás kontroll minőségével [7]. A fel nem ismert gestatiós diabetes mind az anya, mind a magzat egészségét veszélyeztető állapot. Érinti az anya jelenlegi terhességét, sőt a későbbi terhességekre is hatással van. Kezeletlen esetek során a macrosomia előfordulása 40%, és fokozott az egyéb szövődmények- szülési sérülések, magzati hypoglycaemia, hyperbilirubinaemia- előfordulása is. Gestatiós diabetes elmaradt diagnózisa esetén az intrauterin elhalás 4-5-ször gyakoribb, a macrosomia mellett a dysmaturitás is nagyobb számban fordul elő, továbbá nő a műtéti beavatkozások- elsősorban a császármetszések- száma [8].

2008-ban napvilágot látott multicentrikus és nemzetközi tanulmány (Hyperglycemia and adverse pregnancy outcome study, HAPO) lineáris kapcsolatot igazolt a növekvő anyai glükózszint és a köldökzsinór C-peptid, valamint a születési súly között [8, 9].

A terhességi szövődmények szempontjából meghatározó tényező az anya terhesség előtti testsúlya és a zsírszövet mennyisége [10]. Az anya terhesség előtti elhízott állapota, még jól beállított gestatiós diabetes esetén is a legerősebb rizikófaktora a gyermekkori obesitasnak és metabolikus funkciózavarnak [11]. Terhességi cukorbetegséget követően 19-27 évvel az utódok mintegy 4%-a diabeteses, 17%-uk praediabeteses lesz. Ez utóbbi mintegy nyolcszoros kockázatnövekedést jelent a normális szénhidrátanyagcserejű terhességből születettekhez képest [12].

Kiemelendő, hogy 5-15 éven belül 2-es típusú diabetes mellitus kialakulásának rizikója 3-4-szeres a terhesség során normális szénhidrátanyagcseréjű nőkhöz képest [13]. Következő terhesség esetén fokozott a glükóztolerancia károsodásának a valószínűsége. Praegestációs diabetesként szükséges értékelni a következő terhesség során újra jelentkező kóros szénhidrátanyagcsere-zavart. Az ismételt terhesség alatt manifesztálódó szénhidrátanyagcsere-zavar általában a metabolikus szindróma korai megjelenése, ennek megfelelően fokozott keringési kockázatot jelent [14]. Gestációs diabetes esetén anyai szempontból számolhatunk a terhességi hypertonia, praeeclampsia vagy HELLP-szindróma kialakulásával. A polyhydramnion koraszülést, rendellenes magzati fekvést, korai lepényleválást okozhat. Emelkedik a placentaris és postplacentaris szakban a vérzéses szövődmények száma. Hyperglykaemia mellett gyakoribb az infekció előfordulásának lehetősége is [13]. A szövődmények kialakulásában jelentős szerepe van a várandós dyslipidaemiájának, a zsírszöveti macrophag infiltrációnak és az emelkedő citokin elválasztásnak (1. ábra) [10].



1. ábra Praegestációs és gestációs diabetes okozta terhességi szövődmények [10]

A cukorbetegség megelőzése szempontjából a 2-es típusú diabetes korai manifesztációjának tekintett terhességet követő metabolikus zavar korai felismerése igen nagy jelentőségű. Korábban gestatiós diabeteses terhes, abban az esetben is, ha a szülést követően helyreáll a normoglycaemia, élete további szakaszában diabetes szempontjából fokozottan veszélyeztetett személynek tekintendő. Az ilyen egyén szénhidrátanyagcseréje rendszeres ellenőrzést igényel. Amíg terhességi cukorbetegségben mind az inzulinhatás, mind az inzulinszekréción sérül, addig a szülést követően a metabolikus zavar további fennállásának és progressziójának az oka gyakran ismeretlen marad [15].

A terhesség alatti fokozódó inzulinrezisztencia és a következményes anyai hyperinsulinaemia terhesség alatti fokozott anyai testsúlygyarapodást és postpartum súlyfelesleget okoz [16]. Kórelőzményben szereplő gestatiós diabetes után 2 évvel vizsgált normoglycaemiás nőknél (autoimmun patomechanizmus kizárását követően) magasabb testtömeg-index, derék-csípő hányados, éhomi triglicerid, és éhomi inzulin szint, valamint alacsonyabb HDL-koleszterin szint és csökkent inzulin-szenzitivitás igazolható. Szintén két évvel a terhességi cukorbetegséget követően glükóz infúzió adására az inzulinrezisztencia egyik manifesztációjaként ismert nem észterifikált szabad zsírsav szint szupresszió csökken. A jelenség az inzulin okozta antilipoticus hatás csökkenésével magyarázható. A szülést követően akár már három évvel megfigyelhető a metabolikus zavar [13]. Terhességi cukorbetegséget követően tív évvel a nők közel fele túlsúlyos, és a keringési kockázatuk négyszer nagyobb a korábban nem gestatiós diabeteses nőkhöz képest [17, 18].

Előzetes gestatiós diabetest követően bizonyos kockázati tényezők fokozzák a későbbi diabetes mellitus kialakulásának rizikóját (1. táblázat) [19].

1. táblázat: Korábban terhességi cukorbeteg édesanyánál későbbi manifeszt diabetes mellitus kialakulására nézve jelentős predikciós tényezők, és a hozzájuk kötődő relatív kockázat mértéke [19]

Kockázati tényező	Relatív kockázat (OR), CI 95%
Leány magzat viselése	1,10
Anyai életkor > 30 év	1,36
Terhességi hypertonia	1,38
Elsőfokú rokonságban diabetes	1,70
Koraszülés	1,81
20. terhességi hét előtt igazolt GDM	2,13
Koraterhességben emelkedett HbA _{1c}	2,56
Praegestatiós BMI > 25 kg/m ²	3,18
OGTT során relatív magas vércukorérték	3,50
Inzulinkezelést igénylő GDM	3,66

A leány magzat kiviselése által okozott diabetes rizikó növekedést Retnakaran és munkatársai által végzett vizsgálat is megerősítette [20].

1.2. Gestatiós diabetes szűrése

1.2.1 Szűrés a hagyományos rizikófaktorok alapján

A gestatiós diabetes csoportba tartozó nők idősebbek, alacsonyabbak, a terhesség alatt nagyobb súlygyarapodással rendelkeznek, valamint az éhomi vércukor értékük magasabb a normális szénhidrátanyagcseréjű várandósokhoz képest. Míg a terhességi cukorbetegség mindösszesen 20 %-a 25 évnél fiatalabb, addig az egészséges terheseknél ez a gyakoriság közel 35 % [21]. Gestatiós diabetes előfordulása szignifikánsan emelkedik az anyai életkorral. Ugyancsak a terhességi cukorbeteg csoportban a túlsúly és elhízás 33,3%-ban figyelhető meg a kontroll csoporthoz (17,9 %) képest. Szintén a

gestatiós diabeteses csoportban gyakoribb a többször szülők aránya. Az előzményben szereplő macrosomia vagy gestatiós diabetes csak a multiparák esetében használatos rizikófaktor. Retrospektív vizsgálat szerint gestatiós diabetes mellitus kialakulására nézve a legerősebb prediktor az előző terhességben előforduló terhességi cukorbetegség és a családi anamnézisben előforduló diabetes, ugyanakkor a legalacsonyabb szenzitivitással az előzetes terhességi cukorbetegség rendelkezik. A családi kórelőzményben szereplő diabetes mellitus közel háromszoros rizikót jelent terhességi cukorbetegség kialakulására nézve, azonban alacsony szenzitivitása miatt szűrésre nem alkalmas [21].

Az életkor, mint önálló szűrő marker kevésbé prediktív értékű, és 50 %-os specificitással, valamint 66 %-os szenzitivitással rendelkezik. A praegestatiós testtömeg-index, mint rizikófaktor magas specificitással, de relatív alacsony szenzitivitással jár [21].

A fenti rizikófaktorok alapján történő gestatiós diabetes szűrés esetén az esetek 16-42 %-a nem kerülne meghatározásra. A gestatiós diabeteses várandósok 20 %-a fiatalabb, mint 25 éves, és szelektív szűréssel terhesség alatti szénhidrátanyagcsere-zavaruk nem lenne felismerhető. A rizikófaktorok együttes előfordulása erősebb rizikófaktor gestatiós diabetes mellitusra, mint amikor csak egy rizikófaktorral rendelkezik a várandós [22]. További problémát jelent, hogy a testtömeg-index nem határozza meg pontosan a test zsírszövetét, illetve annak zsírintes anyagra vonatkoztatott arányát. A terhesség előtti csípő-derék hányados és a testtömeg-index együttes meghatározása és praegestatiós alkalmazása talán alkalmasabb markerként szolgálna. Normál testtömegű nőknél valószínűleg a viscerális zsír felhalmazódása okozza az inzulinrezisztenciát, arányuk a népesség 17,5-30,6 %-át is eléri [23]!

1.2.2. Glikált haemoglobin, HbA1c

A HbA1c diabetes kórjelző értékét a WHO is elfogadta. Az élettani haemodilutio, valamint a HbA1c érték terhesség alatti csökkenése miatt a glikált haemoglobin a hazai ajánlásban, mint a diabetes mellitus diagnosztikus módszere nem szerepel. Megfigyelés szerint a koraterhességben észlelt 5,9-6,6 %-os HbA1c-szint már magzati kockázattal járhat [24]. Mindezek alapján felmerül, hogy a kóros terhességi kimenetel megelőzése céljából a terhesség során használt HbA1c határértékek ne legyenek-e alacsonyabbak a

nem terhes értékhatárokhoz képest? A HbA1c alkalmazását nehezíti, hogy a terhesség különböző trimesztereire jellemző cut-off érték egyelőre nem áll rendelkezésre [25].

Az első trimeszterbeli HbA1c érték a terhesség kedvezőtlen kimenetelét illetően alacsony specificitással és szenzitivitással, illetve prediktív értékkel rendelkezik [26]. Harmadik trimeszterben emelkedett HbA1c érték esetén a praeclampsia [27], a macrosomia [28], és az intrauterin elhalás [29] rizikója fokozott. Ugyanakkor a macrosomia korai felismerésére a HbA1c nem a legjobb mutató, mivel a felgyorsult magzati növekedést a folyamatos glükóz monitorizálás fejezi ki a leghamarabb [28].

1.2.3. Az éhomi vércukorérték jelentősége

A terhesség alatt felismert cukorbetegek 16,8 %-a egyetlen egy gestatiós diabetesre jellemző rizikófaktorról sem rendelkezik [30]. Már az 1990-es évek végén felmerült a nem terhes állapothoz képest az első trimeszterben alacsonyabb éhomi vércukorérték szigorúbb és következetesebb alkalmazása a szűrővizsgálatban. Terhesség és normális szénhidrátanyagcsere esetén az éhomi vércukor szint a 6-10. hét között a legalacsonyabb. Abban az esetben, ha az első trimeszterbeli éhomi vércukor $< 5,1$ mmol/l, a következő tényezők jelenléte fejezi ki a legjobban a későbbi GDM kialakulását (2. táblázat).

2. táblázat: Gestatiós diabetes kialakulása szempontjából rizikótényezők $< 5,1$ mmol/l anyai éhomi vércukor-szint esetén [31]

I. trimeszterben GDM rizikófaktorkok < 5,1 mmol/l anyai éhomi vércukor esetén
GDM saját anamnézisben
Glycosuria
Idős anyai életkor
2TDM rokonságban
Praeconceptionális dyslipidaemia

A magzati és újszülöttkori kimenetelt és szövődményt végpontként értékelve időszerű volt egy nemzetközi multicentrikus tanulmány végzése. A Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes (HAPO) tanulmány az anyai vércukorszint és a császármetszés gyakorisága, a 90 percentilis értéknél nagyobb magzati születési súly, a klinikai újszülöttkori hypoglykaemia és a magzati hyperinsulinaemia között folyamatos és szoros összefüggést mutatott ki [8].

A felderítetlen terhességi cukorbetegség száma és a tanulmány eredményei miatt a Hyperglycaemia and Adverse Pregnancy Outcomes (HAPO) vizsgálat az OGTT alkalmazásán alapuló, de a nem terhes állapotban folytatott gyakorlattól eltérő értékelésű szűrési módszert ajánl. A javaslat egyik alappillére az a megállapítás, hogy a terhességben az éhomi vércukorszint alacsonyabb nem terhes állapothoz képest. A nem-terhes állapotban még normálisnak tekintett 5,5-6,0 mmol/l éhomi vércukorszint terhességben emelkedettnek számít [8]. A másik szempont pedig az, hogy a prandiális inzulinválasztás első fázisának korai károsodása folytán a terhelés 60. percében mért vércukorszint megbízhatóbban jelzi anyagcserezavar fennállását, mint a csak a 120. percben vizsgált érték. Ugyanakkor, a terhességi kimenetel tapasztalatai alapján a 120. perces érték tekintetében megengedőbb a nem terhes állapotban mérthez képest, mivel a 7,8-8,5 mmol/l-es tartományban érdemi kockázatfokozódás nem volt megerősíthető a <7,8 mmol/l értékkel rendelkezőkéhez képest [8].

A HAPO eredményei alapján a Diabetesez Terhességgel Foglalkozó Munkacsoportok Nemzetközi Társasága (IADPSG) ajánlást fogalmazott meg az OGTT terhességben követendő határértékei tekintetében (3. táblázat). A kritériumrendszer szerint akkor beszélhetünk terhességi cukorbetegségről, ha a 75 grammos OGTT során vénás plazmából nézve az éhomi vércukor $\geq 5,1$ mmol/l, vagy az egyórás érték $\geq 10,0$ mmol/l, vagy a kétórás érték $\geq 8,5$ mmol/l [32].

3. táblázat: Az orális 75 grammos cukorterhelés (OGTT) terhesség alatti normális értékei a hatályos WHO-állásfoglalás, illetve az IADPSG javaslata szerint (értékelés mmol/l-ben megadva, vénás plazmából, enzimes módszerrel, laboratóriumban meghatározva) [32]

	WHO	IADPSG
Éhomi vércukorszint	<7,0	<5,1
Terhelés után 60 perccel mért vércukor		<10,0
Terhelés után 120 perccel mért vércukor	<7,8	<8,5

WHO: Egészségügyi Világszervezet

IADPSG: Diabetesek Terhességgel Foglalkozó Munkacsoportok Nemzetközi Társasága

1.2.4. Gestatiós diabetes mellitus kialakulása szempontjából fokozottan veszélyeztetett nők és szűrésük

Gestatiós diabetesre fokozott kockázatú személyeken- megelőző terhességekben fellépő szénhidrátanyagcsere-zavar, diabetes családi előfordulása első fokú rokonságban, 30 kg/m²-nél nagyobb terhesség előtti súly, anamnézisben halvaszüléssel végződött korábbi terhesség, ikerterhesség fennállása, 40 évnél idősebb anyai életkor- a terhesség első trimeszterében is javasolt az OGTT végzése [33]. Eszerint kora terhességben -a diabetes szempontjából fokozottan veszélyeztetettek kivételével, ahol már az első trimeszter során OGTT végzendő- random vércukorvizsgálat, majd eredményétől függően – normális érték esetén a 24-28. héten 75 gramm cukorral végzett orális terhelés, cukorbetegségre utaló érték esetén pedig a gestatiós diabetesben alkalmazott terápiás algoritmus szerint kell eljárni. Amennyiben a rizikócsoportha tartozó terhes koraterhességi OGTT-vizsgálata normális, azt a 24-28. terhességi hét között meg kell ismételni. Az Amerikai Diabetes Társaság 2012-es állásfoglalása már a nemzetközi munkacsoport (International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups, IADPSG) 2010-ben közzétett kritériumrendszerét fogadta el [32, 33]. Az új értékhatárokat később a WHO is elfogadta (3. táblázat). Az Amerikai Szülészeti és

Nőgyógyászati Kollégium (American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG) a randomizált vizsgálatok hiányára hivatkozva nem fogadta el az új kritériumrendszert.

A HAPO nemzetközi tanulmány által javasolt szűrőmódszer bevezetése következtében egyes becslések szerint a gestatiós diabetes mellitus előfordulása megközelítőleg 18 %-ra emelkedhet. A fokozottan veszélyeztetett subpopulációkban még ennél is magasabb arányban fordulna elő [5]. A szűrővizsgálat költséghatékonyságát többen megkérdőjelezték, kiemelve a gestatiós diabetesnek minősülő esetek jelentős emelkedését. Mindezek következtében a terhességi cukorbetegség HAPO/IADPSG kritériumok alapján történő kórismézése nem vált általánosan elfogadottá. Nem kétséges, hogy így több várandós kerül kiemelésre és gondozásra, de a fokozott ellenőrzés végső soron az anya és a magzat biztonságát szolgálják és mindössze egy többletvértéket jelent.

A hazai incidencia (6,4-7,9%) indokolja, hogy az Egészségügyi Világszervezet (WHO) ajánlásához igazodva teljes körű szűrés történjen. A terhesség 24-28. hete között valamennyi nőt hazánkban szűrni kell. A Magyar Diabetes Társaság terhesdiabetológiai csoport álláspontja szerint a koraterhességben a manifeszt diabetes kizárása céljából vénás plazmából éhomi vércukor és/vagy tetszőleges időpontban vett vércukor meghatározása javasolt. Terhességi cukorbetegség kialakulására nézve fokozott kockázattal rendelkező terheseknél az OGTT alkalmazására már a 16-18. terhességi hét között WHO-szerint 75 grammal sort kell keríteni (4. táblázat).

4. táblázat: Gestatiós diabetes kialakulása szempontjából fokozottan veszélyeztetett nők [34]

Életkor < 18, illetve > 35 év
BMI >27 kg/m ²
Diabetes előfordulása az elsőfokú rokonok között
Anamnézisben korábbi szénhidrátanyagcsere-zavar (GDM, IGT, IFG)
Metabolikus szindróma jegeit hordozza
Terhelő szülészeti anamnézis halvaszülés koraszülés méhenbelüli elhalás eclampsia fejlődési rendellenesség újszülöttkori hypoglykaemia macrosomia (90-es percentilnél nagyobb súllyal született újszülött)
Ikerterhesség
Asszisztált reprodukcióval létrejött terhesség

Koraterhességi OGTT negatív eredménye esetén a várandósnál a 24-28. hét között ismételt el kell végezni a terheléses cukorvizsgálatot. Fokozott kockázatú egyéneknél a második trimeszterbeli negatív eredmény esetén a harmadik trimeszterben javasolt a vizsgálat megismétlése. A 75 grammos OGTT során terhességi cukorbetegnek tekintendő, amennyiben az éhomi vércukor vénás plazmában mérve $\geq 5,6$ mmol/l, és/vagy a kétórás érték $\geq 7,8$ mmol/l. A magyar szűrési javaslat a 27 kg/m²-nél nagyobb testtömeg-index-szel rendelkezőket is a terhességi cukorbetegség kialakulására nézve fokozott kockázatúak körébe sorolja [34]. Az ACOG 2017-ban közzétett módszertani levelében a ≥ 25 kg/m² testtömeg-index-szel, a magasvérnyomással, < 0,9 mmol/l HDL-koleszterin-, és > 2,82 mmol/l TG-szinttel rendelkező nőket, valamint az ismert polycystás ovárium szindrómás asszonyokat is a gestatiós diabetes kialakulásának szempontjából fokozott rizikójúnak tekinti [35].

1.2.5. Reklassifikáció, és az anya utánkövetése

Szülést követően az anyagcsere-állapot reklassifikációt igényel, tekintet nélkül arra, hogy a várandósság idején életmódkezelés önmagában euglycaemiát biztosított-e, avagy inzulinadás is szükségessé vált. A fogalom természetéből adódóan gestatiós diabetes csak egy terhesség során fordulhat elő, a korábban gestatiós diabeteses várandós ismételt terhességét praegestatiós diabetesként kell tekinteni, tehát praepreconceptionális gondozásban kell részesíteni [34]. Nem zárja ki, hogy a következő terhességben életmódkezelés ismételten elegendő az euglykaemia biztosításához.

A terhességi szénhidrátanyagcsere-zavarok egy része a szűrési elvek betartása mellett is felismeretlen marad, magzati szövődményeket okozva. További vizsgálat szükséges arra vonatkozólag, hogy a terhesség alatti anyai hyperglykaemia milyen összefüggést mutat a gyermek későbbi szénhidrátanyagcserejével és az anyánál évek múlva kialakuló cukorbetegség manifesztációjával. Tapasztalat szerint inzulinkezelést igénylő gestatiós diabetest követően hamarabb várható a 2-es típusú diabetes és a kardiovaszkuláris rizikófaktorok megjelenése. Szülést követően néhány évvel a metabolikus szindrómára jellemző valamennyi paraméter kóros irányú változása mutatható ki [36].

Hazánkban a gestatiós diabetes reklassifikációjára legkorábban a szülést követő 6. héten, majd a szoptatás befejezését követően, illetve évente kerül sor [34]. Az angolszász irodalom évenkénti szűrővizsgálatot manifeszt diabétessel kapcsolatos magas relatív kockázatnál (20. hét előtt igazolt GDM, emelkedett koraterhességi HbA1c, terhesség előtt BMI >25 kg/m², relatív magas OGTT értékek, inzulin-dependens GDM) javasol. A reklassifikáció ismétlési gyakoriságára nézve még nem egységes a nemzetközi gyakorlat (5. táblázat).

5. táblázat: Különböző nemzetközi, illetve nemzeti diabetes társaságok ajánlása korábban terhességi cukorbeteg nők szénhidrátanyagcseréjének utánkövetésére [37]

	NICE (2008.)	WHO (2006.)	ADA (2013.)	CDA (2014.)
Postpartum időpontja	6. hét norm.értéknél évente	6. hét	6-12. hét norm.értéknél 1-3 évente IFG/IGT esetén évente	6. hét norm.értéknél ½ év múlva
Teszt	Éhomi vércukor	Éhomi vércukor vagy 75 g OGTT	75 g OGTT	75 g OGTT

NICE: Brit Nemzeti Egészségügyi Intézet (National Institute for Clinical Excellence)

WHO: Egészségügyi Világszervezet (World Health Organization)

ADA: Amerikai Diabetes Társaság (American Diabetes Association)

CDA: Kanadai Diabetes Társaság (Canadian Diabetes Association)

Gestatiós diabetes esetén az asszonyok szülés utáni és hosszú távú követése rendkívül fontos, mivel a terhességi cukorbetegség nagy biztonsággal előre jelzi a várandósságot követő szénhidrátanyagcsere-zavart. Hazai vizsgálat szerint gestatiós diabetes után átlagosan 4 évvel 43% volt a szénhidrátanyagcsere-zavar, 21% a diabetes előfordulási gyakorisága [38]. Más szerzők szerint a gestatiós diabetest követően kialakuló diabetes kumulatív incidenciája az első 5 évben folyamatosan emelkedik, a későbbiekben azonban már nem változik számottevően [39]. Sajnálatos tény, hogy a postpartum OGTT vizsgálaton a részvételi hajlandóság csekély, mindössze 50%-os. A megelőzés lehetősége csökken, a nők töredéke kerül reklasszifikálásra az anyák és esetenként orvosai nem kellő tájékozottsága és a szakmai kollégiumok nem egyértelmű állásfoglalása miatt. Még elenyészőbb ennél a rendszeres utánvizsgálat a későbbi évek során. A megelőzés lehetősége csökken, pedig a korai intervencióra ideális csoportról van szó.

1.3. Patofiziológia

1.3.1. Hormonális tényezők szerepe gestatiós diabetes kialakulásában

A gestatiós diabetes kialakulásának legismertebb és egyik legmeghatározóbb oka a terhesség alatti diabetogén hatású lepényi és anyai hormonok okozta csökkent glükóztolerancia. A terhesség élettani inzulinrezisztenciával járó folyamat. A testsúly folyamatos növekedése mellett megváltozik az inzulinhatást befolyásoló- döntő mértékben a zsírszövetben termelődő- citokinek (tumor necrosis faktor (TNF) rendszer, leptin, rezisztin) plazmaszintje és egymáshoz viszonyított arányuk [40]. Fokozódik a kontrainzuláris hormonok (pl szérumkortizol, hGH, humán placentáris laktogén, progeszteron) hatása és az inzulinclearance is. Ez utóbbi pontos mechanizmusa még nem tisztázott, a placenta fokozott inzulináz aktivitása is felmerült [41].

Napjainkban mindinkább előtérbe kerül az a szemlélet, miszerint a gestatiós diabeteses nőknél már a terhesség előtt is fennáll a hasnyálmirigy β -sejteinek krónikus elégtelensége [42]. Terhességi cukorbetegség közel 10 %-ánál autoimmun kórfolyamat miatt alakul ki az inzulinelválasztás abszolút vagy relatív csökkenése. Az anyai antiinzuláris hormonok egy része már terhesség előtt fokozott elválasztást mutat bizonyos endokrin kórképek esetén. A fent említett szénhidrátanyagcsere-zavarok praegestatiós fennállása esetén a glükóztolerancia a várandósság alatt az adott egyénre jellemző módon más-, és más időpontban manifesztálódhat. A hazai ajánlás az említett jelenségek figyelembevételével gestatiós diabetesre nézve fokozott rizikóval rendelkező terheseknél a 16-17. terhességi héten, átlagos és alacsony kockázatú várandósoknál pedig a 24-28. hét között javasolja a diagnózist is biztosító általános szűrővizsgálatot (orális glükóztolerancia teszt, OGTT).

1.3.1.1. Anyai hyperandrogenismus

A hyperandrogén elváltozások általában magas anyai szérum ösztrogén-szinttel járnak, tovább fokozva a terhesség alatti élettani ösztrogén koncentráció emelkedést. Az anyai androgének szintje fokozatos növekedést mutat, melyek döntő többsége a magzati virilisatio elkerülése érdekében, a lepényi aromatáz működése miatt ösztrogénné alakul.

Túlsúly, illetve elhízás esetén a zsírszöveti aromataz szintén tovább növeli a szérum ösztrogén-szintet. A nők 15-20 %-át érintő leggyakoribb endokrin nőgyógyászati kórkép, a polycystás ovárium szindróma (PCOS) esetén gyakori (60%) a CRH-ACTH-kortizol tengely fokozott aktiváltsága, a mellékvese megnövekedett DHEAS, és kortizol elválasztása. Az emelkedett szérum kortizol szint fokozza az oxidatív stresszt [43].

A PCOS betegek megközelítőleg 10-30 %-nál már a terhesség előtt csökkent glükóztolerancia áll fenn, életük során 2-es típusú diabetes mellitus kialakulására 2-4-szer nagyobb az esélyük egészséges nőhöz képest. PCOS fennállásakor az esetek 30-40 %-ában kell gestációs diabetes kialakulásával számolni [44]. A polycystás ovárium tünetegyüttes általában pubertáskor és a testsúly gyarapodásakor manifesztálódik. A leggyakoribb nőgyógyászati endokrinológiai kórkép fennállása esetén különösen fontos az optimális terhesség előtti testsúly megléte, valamint az egyébként is fokozott hypothalamus-hypophysis-mellékvese aktivációval járó terhesség során a legkisebb súlygyarapodás elérése [44]. A kórkép terhesség előtti felismerését nehezíti, hogy a betegek mindössze 50 %-a elhízott, a korai felismerés jelentőségét pedig tovább fokozza az a tény, hogy ebben a betegcsoportban az egyébként is gyakoribb diabetes mellitus előfordulás a testsúlytól független. A napjainkra jellemző társadalmi probléma, miszerint a fogamzóképes nők egyre későbbi életkorban vállalnak terhességet a PCOS betegeket még érzékenyebben érinti. 40 éves életkorukra 30-40 %-nál csökkent glükóztolerancia, 10%-nál diabetes mellitus igazolható [44]. A sejtek inzulinfüggő glükózfelvételének csökkenése leginkább az anovulációs és hyperandrogén betegeket érinti. 2-es típusú diabetes mellitus esetén inkább a receptor iránti inzulin affinitás, illetve az inzulinkötő képesség csökken. PCOS jelenlétekor szignáltranszdukciós hiba miatt posztreceptorális szinten van a károsodás: az inzulinreceptor tirozin-autofoszforylációja csökken, míg a szerin foszforilálódása fokozódik. A hormonális kórképre jellemző speciális inzulinrezisztenciát a túlsúly és elhízás okozta inzulinrezisztencia egészítheti ki. Mivel mindegyik PCOS fenotípusban előfordul az atherogén dyslipidaemia [45], ezért a szérum TNF- α és IL-6 koncentráció emelkedik. A TNF- α az IRS1-molekulát a szerin oldalláncon foszforilálja, így csökkentve a receptor tirozin-kináz aktivitását.

Inzulinrezisztens PCOS betegcsoportban szignifikáns mértékben gyakrabban fordul elő (13,5 %) praeclampsia a terhesség során, valamint szignifikánsan emelkedett (40,3 %) a császármetszéssel végződő terhességek száma. Polycystás ovárium

szindrómás édesanya újszülöttje gyakrabban (19,2 %) igényel újszülött intenzív ellátást [45]. A fokozott anyai és magzati DHEAS a fetomaternoplacentáris egységen keresztül ösztromná és ösztradiollá alakul, ami az anyai szérum CRH és kortizol koncentráció további emelkedését okozza. A hypothalamus megnőtt CRH elválasztása a szimpatikus idegrendszer aktivitását fokozza. A katekolaminok a β -adrenoreceptorokon keresztül fokozzák az inzulinrezisztencia kialakulásáért is felelős lipolízist. A hyperreninaemia és hyperaldosteronismus a keringő katekolaminokkal együtt az erek simaizomzatának kontraktilitását fokozva magasvérnyomás kialakulását idézi elő. A nemi szteroid hormonok a táplálkozási magatartást és a test zsírtartalmának az eloszlását befolyásolják. Az androgének az étvágy serkentését okozzák, és a zsírmasszát növelik. Az ösztrogének ezzel szemben az étvágyat, és a testtömeget csökkentik.

1.3.1.2. Hyperaldosteronismus

Hyperaldosteronismus során az aldoszteron a mineralokortikoid receptorokhoz kötve a citokinekhez hasonlóan aktiválja a NAD(P)H-oxidáz enzimet. Az angiotensin-II ugyanezen a mechanizmuson keresztül csökkenti a sejtek inzulinválasztát [46]. Az első trimeszter során gyors ütemben emelkedő anyai szérum hCG-szint fenntartja a progeszteron és ösztrogén szintézist. A progeszteron az aldoszteron sóvisszatartó hatását a vese distalis tubulusában gátolja. Az anyai prolactin és hCG valószínűleg stimulálja a magzati mellékvese DHEAS produkcióját, ami a lepényben az ösztrogén szintézis prekursora. PCOS nők közel 10 %-nál jelenlévő hypothyreosis tovább növeli a maternális szérum ösztradiol koncentrációt. A glükokortikoidok csökkentik a TSH termelést, dehidrogenáz aktivitás csökkentésén keresztül gátolják a T4-T3 átalakulást. Glükokortikoidok a perifériás szövetek ösztradiol iránti érzékenységét mérséklék.

1.3.1.3. Anyai pajzsmirigy-, és mellékpajzsmirigy funkciózavar

Szubklinikus hypothyreosis esetén gestációs diabetes kialakulásának rizikója szignifikáns mértékben fokozott normális pajzsmirigy működéssel rendelkező várandósokhoz képest. Szubklinikus hypothyreosisos esetek mintegy kétharmadában ATPO pozitivitást lehet igazolni. Hashimoto-thyreoiditis esetén autoimmun

diabetesforma jelenlétére is gondolni kell [47]. A terhességre jellemző secundaer hyperparathyreosis miatt a kalcium clearance és a GFR növekedése figyelhető meg. A hormonális változás következtében gestációs diabetes fennállásakor a terhesség alatti anyai pancreatitis és az újszülöttkori hypocalcaemia rizikója fokozódik [48].

1.3.1.4. Lepényi eredetű hormonok

Az anyai, már terhesség előtt is fennálló és gestációs glükózintolerancia kialakulására hajlamosító endokrin elváltozásokat tovább mélyíti a terhességre jellemző lepényi hormonok egyre növekvő elválasztása. Az egyik ilyen hormon a humán placentáris laktogén (hPL), mely mind szerkezetében, mind funkciójában hasonlóságot mutat a növekedési hormonnal (GH). Fő feladata a lipolízis serkentése, a nem-észterifikált zsírsavak mobilizálása. A szabad zsírsavak oxidációján keresztül a ketontestképződés fokozódik [49]. Hatására a proinzulinnal közel azonos szerkezetű polipeptid hormon, az IGF-1 termelődése fokozódik. A hPL és IGF-1 fontos szerepet játszik a zsírszövet differenciálódásában. A hepaticus glükózprodukciónövelésén, a perifériás glükózfelvétel csökkenésén, az inzulinszekréció fokozódásán és az inzulinreceptorok számának és affinitásának a csökkenésén keresztül meghatározott szerepet játszik a terhesség alatti szénhidrátanyagcsere-zavar kialakulásában. Terhesség során a placentáris corticotropin miatt az anyai ACTH normális vagy emelkedett lehet (főként a 16. héttől), ezért az anyai mellékvesék hypertrophizáltak és hyperplasiásak. Az anyai CRH-ACTH-kortizol tengely fokozott és krónikus aktivációja a viscerális elhízás növekedésével jár [41].

1.3.1.5. Inzulin szerepe a terhesség alatt

A diabetogén anyai és lepényi hormonok hatását az inzulin elválasztása ellensúlyozza. Az inzulin fokozza a glükóz zsírsejtbe jutását és annak lebomlását. A glicerofoszfát mennyiségét növeli, fokozza az lipoprotein-lipáz (LPL) aktivitását, és ezáltal a szabad zsírsav koncentrációt emeli. Gyorsítja a lipoprotein-lipáz enzim kijutását az adipocytából a kapilláris belső felszínére. Mindezek által a zsírsejtek triglicerid tartalmát növeli. Az inzulin antilipolitikus hatása révén stimulálja a foszfodiészterázt és

defoszforilálja a hormonérzékeny-lipázt (HSL). Az inzulin a zsírszöveti lipolízis gátlásán keresztül gátolja a májban történő glükóztermelést [50].

Összefoglalva az inzulin a GLUT4 transzporter aktiválása révén fokozza az izom- és zsírszövet glükózfelvételét és glikogén szintézisét. Inzulin hatására a máj glükóz kibocsátása csökken, de a perifériás szövetek glükózfelvétele és felhasználása nő.

Hyperinsulinaemia és hyperandrogenaemia együttes jelenlétekor azonban az inzulinfüggő GLUT-4 expressziója csökkent és sejtfelszíni transzportja sérült [51]. Mindezek következtében a sejtek glükóz felvétele csökken. A szabad zsírsavak szérumban koncentráció emelkedése tovább rontja az inzulinhatást. A következményes hyperinsulinaemia az érfali simaizomsejtek proliferációját fokozza, és az érfal koleszterintartalmát növeli, hozzájárulva a sympathicotoniához, a hipertónia és viscerális obesitas kialakulásához. Az erek simaizomzata fokozottan érzékeny lesz a keringő catekolaminokkal és angiotensin-II-vel szemben. Az inzulin a szimpatikus aktivitást a hypothalamuson keresztül fokozza [52]. A hypothalamus ventralis része inzulinérzékeny neuronokat tartalmaz. Az inzulin a zsírsejt differenciálódásra az IGF1 közvetítésével hat. A prae adipocytákon inkább IGF1, míg az érett adipocytákon inzulin receptor található. A zsírszöveti prosztaciklin (PGI₂) a peroxisoma-proliferator aktivált transzkripció rendszeren (PPAR) keresztül ugyancsak a prae adipocyták differenciálódására hat. Túlsúllyal szövődött praegestációs és gestációs diabetes esetén gyakran változik a prosztaglandin-anyagcsere az erek fokozott tónusát, kontrakcióját és thrombocytá aggregációt okozva [53].

Rhesus majom magzatnál intrauterin infúzió formájában hosszú távon adott inzulin még normális anyai szénhidrátanyagcsere ellenére is magzati súlynövekedést, macrosomiát idézett elő [54]. Egy másik állatkísérlet során mesterségesen méhen belül okozott β -sejt károsítás, és következtében kialakult magzati hypoinsulinaemia hatására a fetalis testsúly 21 %-kal csökkent [55].

1.3.1.6. Az inzulinhatás csökkenése

A terhes nő súlygyarapodását a magzat megfelelő súlygyarapodásának és fejlődésének biztosítása érdekében a lipolysis fokozódása kíséri. Fokozódik a placentáris glükóztranszfer is. Egészséges terheseknél is fennáll az inzulinérzékenység folyamatos

és fokozatos csökkenése. Az inzulinszenzitivitás átlagosan 30-60%-kal csökken nem terhes, azonos korú és tápláltságú nőhöz képest [56]. A súlygyarapodással arányos mértékben emelkedik a szérumszintje a TNF- α , a leptin, és csökken az adiponectin szintje [57]. Normál tápláltságú nőknél 20 %-kal, túlsúlyos várandósoknál mintegy 30 %-kal nő az inzulin-clearance [58]. Az inzulinhatás csökkenése és az inzulin-clearance növekedése fokozott inzulinintermelést tesz szükségessé, aminek következtében a β -sejtek hypertrophiássá válnak. Ennek következtében az éhomi vércukorszint nem terhes állapotnál alacsonyabb szintű, a postprandiális vércukorérték és az éhomi, valamint postprandiális szérumszintje azonban emelkedettebb [31].

Egészséges várandósoknál a vércukorszintek normális tartományon belüliek a fokozódó mértékű inzulinintermelés ellensúlyozó hatása miatt. A glikált fehérjék szérumszintje is alacsonyabb, mint nem terhes állapotban. HbA_{1c}-érték átlagosan 0,4-0,5%-kal, a fruktózin 20-40 $\mu\text{mol/l}$ -rel alacsonyabb a nem terhes értéknél [25].

Az inzulinhatás csökkenése miatt a hormonérzékeny lipáz (HSL) aktivitása nő, ami fokozott szabad zsírsav felszabadulást hoz létre. Az inzulin lipoprotein-lipáz (LPL)-aktivitást stimuláló hatása is mérséklődik [59]. A nagy zsírsav kínálat, valamint az inzulinrezisztencia miatt fennálló hyperinsulinaemia fokozza a hepaticus TG és VLDL-produkciót. Az egyébként is magas VLDL-szint a csökkent LPL-aktivitás miatt igen elhúzódóan eliminálódik [59]. A hyperinsulinaemia miatt a koleszterin-észter-HDL₂-ről VLDL-re és LDL-re transzportáló koleszterin-észter-transzfer-protein szintje megnő, mindezek következtében a HDL-koleszterin szintje alacsony lesz. Az inzulinhatás hiánya mérsékli az LDL-receptor-expressziót a májsejtek felszínén, ennek következtében az LDL-katabolizmus csökkent mértékű lesz. Ez a jelenség már csökkent glükóztolerancia, familiaris hyperlipoproteinaemia és familiaris hypertrigliceridaemia esetében is kimutatható.

Gestációs diabetes esetén inzulin-infúzió adását követően a szabad zsírsavak koncentrációja nem csökken olyan mértékben, mint a testsúlyra illesztett normális glükóztoleranciával rendelkezők szabad zsírsav szintje. Terhességi cukorbetegség fennállásakor a magzat felé a szabad zsírsav készlet megnő [50]. Terhesség előtt fennálló dyslipoproteinaemia kifejezettebb inzulinhatás csökkenést idéz elő, és ezáltal a gestációs diabetes kialakulásának rizikóját növeli. A lipoproteinek szintje és összetétele atherogén irányba változik. Nagyfokú hyperlipoproteinaemia kifejlődésével azoknál kell számolni,

akik magzati korban alultápláltak voltak. Az inzulinrezisztencia következtében kialakult hyperinsulinaemia a nátrium tubuláris reabszorpcióját fokozza, sőt a hyperglykaemia miatt a glükóz megnövekedett visszaszívása a vese proximális tubulusában a nátrium további reabszorpcióját idézi elő [60]

Praegestációs diabeteses betegek kapillárisai jobban átengedik az albumin molekulákat, az interstitialis folyadék felszaporodása az intravaszkuláris hypovolaemia kialakulását vonja maga után, ami pedig hormonális úton nátrium-és vízretenciót okoz [60]. Ez a látens hypernatraemia gestációs diabetes esetén is jelen lehet, ami az extracelluláris tér növekedése által az éjszakai magasabb vérnyomásértékekért tehető felelőssé. Az inzulinrezisztencia, és a terhesség alatti csökkent glükóztolerancia kialakulásáért a nem észterifikált szabad zsírsavakon kívül a zsírszövet által elválasztott adipokinek, citokinek, egyes complementfaktorok, a tumornecrosis faktor család tagjai, a leptin és a PAI-1 tehetők még felelőssé [50].

1.3.2. Zsíranyagcsere-zavar szerepe gestációs diabetesben

1.3.2.1. A zsírszövet fejlődése

Magzati korban az adipocyták praecursor sejtjei a 16. héten már kimutathatóak, a zsírszövet a 26-30. héten jelenik meg, majd az utolsó trimeszterben az adipocyták száma kifejezetten emelkedik, méretük megnő. Az adipocyták számbeli és méretbeli növekedéséért a humán placentáris laktogén okozta magzati inzulin hatás és lipolízis tehető felelőssé. A születést követő 18. hónapig a zsírsejtek száma fokozatosan nő. Praepubertásig számuk változatlan, majd a serdülőkor kezdetével ismét fokozatos számbeli növekedés jellemzi a zsírsejteket, és a 18. életévre alakul ki az egyéni zsírsejtszám. A zsírszövet növekedése ezt követően az adipocyták méretének növekedése miatt következik be. A praecursor sejtek proliferációja és differenciálódása a legkifejezettebb az első életévben és 7-11 éves korban [61].

A glükózanyagcsere változásának kísérő jelensége az élettani határértéket is meghaladó szérum összkoleszterin és triglicerid szint (6. táblázat).

6. táblázat: Nők átlag koleszterin és triglicerid szérumszintjei a terhesség három trimeszterében, és egészséges, nem terhes állapotban [62]

	1.trimeszter	2.trimeszter	3.trimeszter	Egészséges, nem terhes kontroll
összkoleszterin (mmol/l)	4,3	5,0	6,0	3,8
Triglicerid (mmol/l)	2,0	2,5	2,4	1,2
HDL-koleszterin (mmol/l)	1,2	1,15	1,24	1,0
LDL-koleszterin (mmol/l)	2,1	2,7	2,7	2,2

Gestatiós diabetesben a fenti változások fokozott mértékűek.

Az anyai trigliceridek a placentáris lipoprotein lipáz által hidrolizálódnak szabad zsírsavakká, és ezáltal a leányon keresztül átjárhatóvá válnak. A szabad zsírsavak ezt követően -gestatiós diabetes esetén túlzott mértékben- beépülnek a magzati lipidekbe [63]. A keringő triglicerid koncentráció az anyai túlsúlytól, elhízástól, a glükóz szintjétől függetlenül szignifikáns pozitív összefüggésben áll a magzati születési súllyal [64, 65].

A zsírsanyagcsere-zavar gestatiós diabetes kialakulásában betöltött szerepére hívja fel a figyelmet a 9-12. terhességi hét között mért anyai nem éhomi triglicerid koncentráció szignifikáns korrelációja a magzati születési súllyal. A méhenbelüli metabolikus környezet elsődlegesen a fetales zsírszövetre és nem a zsírmentes testtömegre hat [66]. Jól beállított és kontrollált gestatiós diabetes esetén is szignifikánsan nagyobb az újszülött zsírtömege. A növekedés akkor is fennáll, ha a születési súlyt nemre, etnikumra, és gestatiós korra illesztik. A zsírmentes tömegre vonatkozóan hasonló összefüggést eddig nem igazoltak [61]. A születéskori zsírszövet többlet azonban már gyermekkorban obesitással, metabolikus diszfunkcióval járhat. A folyamatban szerepet játszó faktorok

megismerése már a terhesség alatti megfelelő kezelési stratégia meghatározása szempontjából is nagy jelentőségű.

Barna zsírszövet az extrauterin környezet adaptációjához szükséges. A méhenbelüli élet során növekedése az anyai glükóz kínálattól függ. Ugyanakkor a zsírszövet mennyisége, típusa és eloszlása befolyásolja a magzat szénhidrátanyagcseréjét. Fehér és barna zsírszövet egyaránt megtalálható a magzat szervezetében. A barna zsírszövet a születéskor a hő biztosításához szükséges, postnatális életben döntően felcserélődik fehér zsírszövetté [61]. Az újszülött zsírszövetének egyénre jellemző fejlődése a későbbiekben igen meghatározó lehet.

Az anyai hyperglykaemia a magzati zsírszövet macrophag akkumulációjához, és következményes inzulinrezisztenciához vezet [61]. A fokozott androgén és ösztrogén hatás kedvez a viscerális, illetve centrális (abdominális) típusú elhízásnak, melyet a gluteofemorális típusúhoz képest magasabb lipolízis jellemez. A jelenségért az abdominális zsírszövetben a béta1 és béta2-adrenoreceptorok fokozott jelenléte tehető felelőssé, ugyanis a megnövekedett androgén hatás a béta1/alfa2 adrenoreceptor arányt növeli a zsírszövetben. Lipolízist fokozó hormonok a katekolaminok. A zsírszövet anyagcseréjében regionális különbségek vannak. A lipolízis és lipogenesis arányát a béta1- és alfa2- adrenoreceptorok mennyisége, aktivitása és aránya, valamint az LPL-aktivitás változása határozza meg. A nemi hormonok befolyásolják a katekolaminérzékenységet és az LPL-aktivitást. Mindezek következtében az inzulinhatást csökkentő szérumban szabad zsírsav koncentráció tovább növekszik. A viscerális zsírszövetben csökkent a GLUT4, a peroxisomaproliferator aktivált receptor, a leptin és a glikogénszintáz gén működése [59].

A lakosság hyperlipoproteinaemia gyakorisága 40%. A testsúlycsökkentés 20-30%-val csökkenti a TG-szintet. Minden 10 kg fogyás 0,2 mmol/l-vel mérsékli az LDL-szintet [67]. Meg kell említeni, hogy jól kontrollált 2-es típusú diabetes esetén is megközelítőleg 60 %-ban található hyperlipoproteinaemia vagy dyslipidaemia.

Összehasonlításképpen gestációs diabetes esetén is szignifikánsan magasabb a trigliceridszint a normál glükóztoleranciával rendelkező terhesekhez képest [68].

A gestációs diabetesre is jellemző megnövekedett anyai szérumban LDL igen érzékeny az oxidatív stresszre. A HDL az oxidatív és inflammatorikus stressz ellen is védő hatású. A HDL az anyai szövetekből a koleszterol felszabadításával és szállításával a lepény

progeszteron szintézisét segíti. Már normál testsúlyú gestatiós diabeteses terhesnél is csökkent az anyai HDL-szint, ami a csökkent lepényi progeszteron szintézisen keresztül gyakori okozója idő előtti fájástevékenységnek [69]. Szénhidrátanyagcsere-zavar esetén a koraterhesség során a már oxidálódott LDL mellett az antioxidáns védekező mechanizmus is sérül. Az inzulin által fokozottan aktivált lepényi lipoprotein lipáz az anyai zsírszövetből felszabadított triglicerid transzplacentáris transzportját a magzat felé fokozza. A lipidperoxidáció ezért mind az anyai szövetben, mind a lepényben kimutatható. A lipid hidroxiperoxidok megnövekedett koncentrációja mellett az antioxidatív kompenzációs mechanizmus résztvevői (pl.: szuperoxid dizmutáz, glutation-peroxidáz) is fokozott aktivitást mutatnak. A lepényből az oxidált lipidek a lipoprotein rendszeren keresztül az anyai és a magzati májba kerülnek [70].

1.3.2.2. A terhesség előtti testsúly és zsírszövet jelentősége

Elhízott terheseknél a gestatiós diabetes kétszeres gyakorisággal fordul el [71]. Obesitas esetén az inzulinrezisztencia a zsírsejtek szintjén jelenik meg először, majd a terhesség során a szabad zsírsavak felszaporodása miatt az inzulinhatás tovább csökken. Az elhízás szubklinikus gyulladással jár [72]. A veleszületett immunitáshoz tartozó akut fázis proteinek szérum koncentráció változása jelenti azt az akut fázis választ, mely obesitas esetén alacsony, de idült aktivált állapotban van jelen.

A HAPO tanulmány szerint az anyai testtömeg-index a macrosomia, magzati hyperinsulinaemia, valamint praeclampsia vonatkozásában erősebb rizikófaktor, mint az anyai hyperglykaemia [73]. Jól kontrollált gestatiós diabetes esetén az emelkedett praegestatiós testtömeg-index fokozza a magzati macrosomia rizikóját. Túlsúlyos egyéneknél csak szénhidrátszegény diétát igénylő gestatiós diabetes esetén is a normális testsúlyú várandósokhoz képest 50 %-kal nagyobb az esély macrosomia kialakulására. Nem megfelelően kontrollált GDM esetén macrosomia rizikója háromszoros. Jól kontrollált, inzulinkezelésben részesülő túlsúlyos vagy obes betegek esetén a macrosomia rizikója nem fokozódott a kontroll csoporthoz képest [74]. Az inzulinkezelés macrosomia előfordulását csökkentő szerepét az inzulin lipid és glükóz metabolizmusra kifejtett hatásával magyarázzák.

1.3.2.3. Az adiponektin, a TNF- α , az IL-6 és a leptin szerepe a terhesség alatti szénhidrátanyagcsere változásban

A növekvő viscerális zsírtömeeggel párhuzamosan az anyai szérumban az adiponektin szint csökken [75]. Terhességi cukorbetegség után három hónappal az inzulin szenzitivitástól, a túlsúly vagy elhízás mértékétől függetlenül a szubklinikus gyulladással és atherogén paraméterekkel összefüggésben alacsony plazma adiponektin szint jellemzi a nőket [76]. A plazma adiponektin koncentráció összefüggést mutat a CRP szinttel, de ez a fordított összefüggés az obesitás mértékétől függ.

A TNF- α a monocyták, macrophagok, valamint a lépényben található T-sejtek, neutrophilek, fibroblastok által szekretált citokin. Szérumban a 22. és 36. terhességi hét között szignifikánsan korrelál a terhesség alatti inzulin szenzitivitás változással. Túlsúlyos egyénnél és android típusú elhízásban már a terhesség előtt emelkedett a koncentrációja. Gestációs diabetesben termelése szintén nő [77]. A TNF- α serkenti a májban a triglicerid- és zsírsavtermelést, valamint gátolja az inzulinfüggő cukorfelvételt. Ezek a folyamatok együttesen hozzájárulnak az inzulinrezisztencia kialakulásához krónikus gyulladásban.

A szabad zsírsav a zsírsejtekben aktiválja a Toll-like receptor 4 membránreceptort, mely következtében az IL-6 és egyéb proinflammatorikus citokin szintézise nő. Az IL-6 fő forrása a zsírszövet, a hyperinsulinaemia fokozza a produkcióját. A lépényben de novo is képződik, és főként az anyai szisztémás keringésbe kerül [78]. Elhízott terheseknél az inflammatorikus markerek és mediátorok az anyai oldalon fokozott koncentrációban vannak jelen, ugyanakkor a magzati keringésben emelkedett szintjüket több tanulmány sem tudta igazolni [79]. A citokinek többsége nem jut át a placentán. Az IL-6, valamint a leptin magában a lépényben szintetizálódik, majd nagyobb mértékben az anyai keringésbe kerül [78].

A leptin az adipocyták és a lépény által szekretált fehérje. A testsúly szabályozásában és az energiaháztartás egyensúlyának fenntartásában van jelentős szerepe [80, 81]. Obesitas esetén a zsírszövet leptin mRNS expressziója már a terhesség előtt fokozott és terhesség esetén a koncentrációja további emelkedést mutat [80]. A leptin szérumban a koncentrációját az inzulin, a glükokortikoidok, az ösztrogén, és a gyulladáscsökkentő citokinek tartós hatása növeli. Plazma szintjét csökkenti az inzulinhiány, az

adrenerg hatás és a tesztoszteron. A magzat számára a legjelentősebb leptin forrás a lepény. A lepény által termelt leptin 95%-a az anyai, 5%-a a magzati keringésbe kerül [81]. A keringő leptin szint gestatiós diabetes esetén pozitív korrelációt mutat a HbA1c-szinttel és a HOMA-indexszel. A leptin postpartum csökkenéséért a lepényi leptin termelés kiesését teszik felelőssé [82]. Más tanulmány szerint gestatiós diabetes után a leptin szint emelkedett, és az inzulinrezisztenciával, valamint hyperglykaemiával, sőt szülést követő testsúly gyarapodással is összefüggést mutat [83].

1.3.2.4. Macrophag infiltráció, a citotoxicus citokinek hatása

A zsírszövetben fellépő adipocytá nekrózis, hypoxia és specifikus kemokinek jelenléte macrophag infiltrációval és azok révén fokozott citokin és inflammatorikus protein szekrécióval (pl.: IL-6, CRP) jár. A placenta és a zsírszövet számos citokin és adipocitokin forrása, azonban az anyai diabetes és túlsúly miatt szabályozásuk kórossá válik [59]. A placenta citokin termelését a különböző mikróbák által előállított poliszacharidok is fokozzák. Gyulladás esetén a polymorphonuclearis leukocytákból hidrogén-peroxid szabadul fel.

1.3.3. Az oxidatív stressz szerepe a szénhidrátanyagcsere-zavar kialakulásában

Aerob anyagcsere folyamán reaktív oxigénszármazékok szabadulnak fel. A szabad gyökök párosítatlan elektronspínű molekulák, molekulafragmentek, illetve gerjesztett atomok, melyek instabilak, rövid élettartalmúak és normális körülmények között az antioxidáns rendszer kontrollja alatt állnak. Oxidatív károsodás akkor következik be, ha a prooxidáns és antioxidáns egyensúly megbomlik. Ebben a folyamatban már az egyénre jellemző eltérés, variáció figyelhető meg. Egy oxigénmolekulából akár kevésbé reaktív, az intracelluláris jelátvitelben szerepet játszó szuperoxid aniongyök, sejtmembránon könnyen átjutó hidrogén peroxid, vagy akár nagyon reaktív hidroxilgyök is képződhet. A gyökök oxidálhatják a lipideket, a fehérjéket, a nukleinsavakat, valamint reakciójuk által sejthalált okozó toxikus származékok is képződhetnek [84].

Az egyensúlyt biztosító antioxidánsok lehetnek enzimek vagy különböző vegyületek. Az enzimek az oxidáció megelőzésében (pl.: citokróm P450, szuperoxid-dizmutáz, kataláz, glutation-peroxidáz, glutation-reduktáz, koenzimQ), vagy az egyensúlyi állapot helyreállításában (pl.: proteázok, peptidázok, acil-transzferázok, reduktázok, endonukleázok) töltnek be fontos szerepet. Az antioxidáns vegyületek lehetnek vízzoldékonyak (pl.: aszkorbinsav, redukált glutation, húgysav, albumin, bilirubin), vagy zsírdékonyak (pl.: tokoferol, béta-karotin, flavonoidok, coeruloplazmin, transferrin, tiolok). Az oxidatív stressznek alapvető szerepe van a csökkent glükóztolerancia kialakulásában [85].

1.3.3.1. Hyperglykaemia és az oxidatív károsodás

Emelkedett vércukor koncentráció esetén a glükóz autooxidációja következhet be. A folyamat során az oxigén molekulák redukciója által oxidált melléktermékek jönnek létre. Ilyen melléktermék a szuperoxid anion, a hidroxilgyök, a hidrogén-peroxid, valamint károsodott fehérjék és lipidek, glikációs termékek. A citokinek az endothel-és a parenchymás sejtek citokinreceptoraihoz kapcsolódva aktiválják a NAD(P)H-oxidáz enzimet, ami szuperoxid túltermeléshez vezet [86]. Hyperglykaemia során a NADPH/NAD⁺ arány nő. A hyperglykaemiás pseudohypoxiának nevezett jelenség a NADH kofaktor szintjének emelkedésén keresztül változást okoz a prosztaglandin anyagcserében. A fokozódó vazokonstrikció, a károsodott áramlás a szövetekben hypoxiát okoz. Mind a valódi hypoxia, mind a pseudohypoxia további szabad gyök felszabadulásával jár [87]. Esetlegesen társuló gyulladás a polymorphonuclearis leukocytákból felszabaduló hidrogén-peroxid következtében az oxidatív stresszt tovább növeli.

1.3.3.2. Az oxigényökök, mint diabetes mellitust előidéző tényezők

Az 1-es típusú autoimmun diabetes mellitust mindig megelőzi az immuntolerancia károsodása. A gestációs diabeteses esetek megközelítőleg 10 %-ban kell számítani kezdődő immuntolerancia zavarra [88]. A hasnyálmirigy β -sejtjeit érintő funkcióvesztésben genetikai faktoroknak, immunológiai és környezeti tényezőknek van

szerepe. Genetikailag fogékony egyénben a környezeti hatások aktiválják a nyugvó macrophagokat. A hasnyálmirigybe endogén vagy exogén hatásra peritonealis macrophagok is bevándorolhatnak. Az aktivált macrophagok citotoxikus citokineket választanak el (IL-1, TNF, INF), melyek károsítják a β -sejteket és aktiválják a Na^+/H^+ antiport rendszert, további szabad gyök képződését okozva [89].

Az immuntolerancia károsodására utal a CD4^+ Th-1 sejtek növekvő IL-2, TNF elválasztása, és a CD4^+ Th-2 sejtek citokin termelésének gátlása. A folyamat hatására az autoimmunitással szembeni védekező képesség sérül. További károsító tényező a CD8 citotoxikus T-sejtek aktiválódása és szabad gyök produkciója. A macrophagokban keletkező nitrogén-monoxid oxigéngyökkel reakcióba lép, és erős oxidáns hatású peroxinitrit-gyököt hoz létre. A reakció a hasnyálmirigy β -sejtjeiben igen toxikus hidroxilgyökök képződésével jár. Létrejön a lipidperoxidáció, a fehérjekárosodás, a DNS-mutáció, és a β -sejtek denaturálása. A β -sejtek auto-antigénné válnak [90]. A β -sejtek a szabad gyökökkel szemben igen érzékenyek, az antioxidáns védekező képességük csekély. Alacsony a hasnyálmirigy szigetsejtek antioxidáns enzim aktivitása (pl.: glutation-peroxidáz), a szuperoxid-dizmutáz aktivitása, valamint az antioxidáns enzimek gén (mRNS) expressziója. A macrophagok által elválasztott nitrogén-monoxid mértéke befolyásolja a sejt-mediálta LDL oxidációt. Az interakció során szintén reaktív peroxinitrit és hidroxilgyök keletkezik. Nitrogén-monoxid túlsúly esetén a peroxilgyök semlegesítése révén a lipidperoxidáció gátlása jön létre. A testtömeg-index pozitív korrelációt mutat az oxidatív stresszel [91].

Terhesség alatt a hasnyálmirigy β -sejtek méretbeli és számbeli növekedése miatt a β -sejtek sérülékenyebbek. Nem tudjuk, a glükóz-, vagy a lipidtoxicitás-e az elsődleges károsító tényező, illetve a sejtek károsodása átmeneti funkcióvesztéssel, vagy irreverzibilis károsodással jár-e? Valószínűleg a károsodás mértékét egyéni tényezők és genetikai faktorok is meghatározzák. Tartós szénhidrátanyagcsere-zavar hatására a β -sejtekben felszaporodnak a szuperoxid-anionok. Eliminációját nehezíti, hogy a β -sejtekben kevés a kataláz, a szuperoxid-dizmutáz és a glutation-peroxidáz koncentrációja. Ennek hatására kialakul az endoplazmás reticulum stressz, és a különböző hatásokra adott szabályozatlan fehérjeválasz. Jellemző még a stresszfehérjék szintjének, a hősokkprotein (heat shock protein- HSP) gén expressziójának csökkenése [92]. Az oxidatív stressz lokális gyulladással társul, nő a sejtekben a gyulladáshoz vezető citokinek (elsősorban az IL-1 és

a TNF- α) mennyisége, fokozódik a β -sejtek apoptosisa. Amennyiben a β -sejt képződés ezzel nem tud egyensúlyt tartani, bekövetkezhet a β -sejtszám progresszív csökkenése [90]. Ismert, hogy nemcsak a krónikus hyperglykaemia, hanem a vércukorszint ingadozása és ennek során kialakuló akut hyperglykaemiás periódusok is jelentősen növelik a β -sejtekben az oxidatív stresszt. Az inzulinkezelés antioxidáns, β -sejtet védő természetű [93]. A fokozott szabad zsírav kínálat miatt a hasnyálmirigy szigetekben és így a β -sejteken belül is nő a zsír mennyisége. A zsírszövetben nagy mennyiségben termelődnek a már említett gyulladásos citokinek (IL-1, TNF- α), így nő az oxidatív stressz.

1.3.4. Genetikai tényezők szerepe gestatiós diabetesben

Gestatiós diabetest követően gyakori a 2-es típusú diabetes mellitus manifesztációja. A genetikai hajlamosító tényezők mind a praegestatiós időszakban, mind a terhesség alatt fennállnak. Az anyai életkor, az egyénre jellemző zsírtömeg, és hormonstátusz, az immunrendszer aktiváltsága, és az alacsony fokozatú krónikus gyulladás mind-mind a diabetes gének penetrációját segíti elő. Több, mint 20 polymorphismus ismert, melynek szerepe van a 2-es típusú diabetes mellitus kialakulásában. A locusok a gyulladásos útvonalban, illetve a macrophagok funkciójában érintettek, sőt döntő többségük a pancreas β -sejtek inzulintermelésében, annak szabályozásában is szerepet játszik [94]. A Toll-like receptor 4, solubilis CD14, illetve ezek gén polymorphismusa az inzulin érzékenységhez kötött. A veleszületett immunrendszerre több tényező hat: a zsírszövet fejlődés (MO1- MO2 irányú átalakulás, különböző miRNS expresszió), az öregedés, a genetikai faktorok, az életmód és a különböző gyulladások. A felsorolt tényezők okozta veleszületett immunrendszer aktiválásnak szerepe van a 2-es típusú diabetes mellitus kialakulásában.

A zsírszövetben kimutatták a Toll-like receptor (TLR)-4 és a TLR2 gének expresszióját. A TLR4 és TLR2 polymorphismusai a zsírsejtek TNF- α termelésének fokozása révén befolyásolják az inzulinrezisztencia alakulását. A TNF- α és receptorainak szérumszintje összefüggést mutat a testtömeg-index emelkedésével. Elhízott terheseknél az anyai zsírszövetben a TLR4 expressziója és aktivációja fokozott. Lipopoliszacharidok hatására a lépény is fokozott citokin termeléssel válaszol [95].

A telített zsírsavak aktiválják a TLR4-receptorokat, ami az inflammatorikus jelátvitelt követően a proinflammatorikus citokinek fokozott termeléséhez, és az inzulinrezisztencia kialakulásához vezet [96]. A TLR4 az elhízás, és az alacsony fokú gyulladás között összeköttetést jelenthet [97].

Az 1-es típusú diabetes mellitusra legnagyobb kockázatot a HLA DR3/DR4 genotípus jelenléte okozza [98, 99]. Ritkábban előforduló diabetes típus a monogénes öröklődést mutató MODY, míg a mitochondriális diabetes formák anyai ágon öröklődnek. Az anya túlsúlya vagy elhízása a gének penetrációját fokozza. A folyamat generációkon keresztül érvényesül [100]. MODY típusú diabetes gyanúját veti fel a GADA-negativitás, a megtartott C-peptid-szint és a klinikai adatok. A mitochondriális génmutáció által okozott, anyai ágú öröklődésű MIDD fő gyanújele a kizárt 1-es típusú diabetes mellitus mellett a sensorineurális nagyothhallás, a gyors progresszió és az inzulindependencia.

1.3.5. A magzatvíz inzulinkoncentráció és a terhesség kapcsolata

Az embryonális hasnyálmirigy a 11. héttől kezd inzulint elválasztani. A 13-25. terhességi hét között a magzatvíz inzulin szintje fokozatosan emelkedik: átlag koncentrációja koraterhesség során 1,3 uU/ml, a harmadik trimeszter kezdetén pedig megközelítőleg 5,1 uU/ml. A 27. héttől a terminusig további magzatvíz inzulinkoncentráció növekedés figyelhető meg. Terminusban a magzatvíz átlagos inzulin szintje 9,1 uU/ml [101]. Az inzulin molekula mérete és súlya miatt nem tud átjutni a placentán, ezért a magzatvíz inzulin szintje kizárólag a magzati hasnyálmirigy inzulin elválasztásától függ. Normális szénhidrátanyagcserével rendelkező terhesnél a magzatvíz inzulinkoncentrációja bifázisos eloszlást mutat a 16-40. terhességi hét között. Értéke a 30. héten a legmagasabb, de szekréciója a 28. hétig érzéketlen glükózra [101].

Az inzulin a magzati vizelettel kerül a magzatvízbe és a magzat nemétől nem függ a mennyisége. A magzatvíz inzulin szintje csökken intrauterin elhalás, placenta elégtelenség, növekedésbeli magzati retardáció és fejlődési rendellenesség esetén [102]. Rh-immunizáció fennállásakor és glükokortikoid adására a magzatvíz inzulinkoncentráció növekedést mutat. A magzati hasnyálmirigy β -sejt hyperaktivitása korrelál a haemolyticus betegség súlyosságával [103].

A magzati hyperinsulinaemia korai felismerése mind szülészeti, mind neonatológiai, gyermekgyógyászati szempontból nagy jelentőséggel bír, mivel a terhességi, és újszülöttkori szövődeményekkel, valamint a serdülőkori-, illetve felnőttkori komplikációkkal mutat szoros összefüggést [104]. Mind a WHO, mind a National Diabetes Data Group (NDDG) -mely eredetileg az O'Sullivan és Mahan javasolt szűrési módszer továbbfejlesztett változata- gestatiós diabetes szűrési módszer az anyai diabetes kialakulását tekinti végpontnak. A 2008-ban közzétett HAPO-tanulmány a magzati hyperinsulinaemia, az anyai praegestatiós testsúly és az újszülöttkori macrosomia között igazolt szoros összefüggést. A munkacsoport által javasolt OGTT határértékek meghatározásánál döntően a magzati kimenetelt vették figyelembe [5].

1.3.5.1. Gestatiós diabetes és a magzati hyperinsulinaemia összefüggése

Gestatiós diabetes esetén egyes szerzők egyértelmű kapcsolatot a magzati hyperinsulinaemiát jelző magzatvíz inzulinkoncentráció, és az intrauterin növekedés felgyorsult üteme között nem tudtak igazolni. A fetalis 14-20. hét között kialakuló hyperinsulinaemia és a később kialakuló anyai gestatiós diabetes között fennálló kapcsolatot kimutatták [104]. Egy másik munkacsoport sem a magzatvíz inzulin, sem a magzatvíz C-peptid szintek vonatkozásában nem talált különbséget az egészséges és a gestatiós diabeteses csoport tagjainak értéke között. A vizsgálat alapján a magzatvíz markerek sem az anyai szérum vércukorszinttel, sem az újszülött születési súllyal nem korreláltak [105]. Több tanulmány azonban a második trimeszterbeli emelkedett magzatvíz inzulinkoncentráció, a fetalis macrosomia, és az anyai glükóztolerancia, valamint később kialakuló gestatiós diabetes között összefüggést igazolt.

Carpenter és munkatársai vizsgálata alapján az anyai glükóztolerancia már a koraterhesség során befolyásolja a magzati inzulintermelést [106]. Azok a várandósok, akiknél később gestatiós diabetes alakul ki, az egészséges terhesekhez képest szignifikánsan magasabb magzatvíz inzulinkoncentráció igazolható. Amennyiben a magzatvíz inzulinkoncentráció a 95 percentilis értékhatárral megegyezik, úgy 33% az esélye gestatiós cukorbetegség kifejlődésének [106]. Valószínű, hogy a 24-28. hét között diagnosztizált gestatiós diabetes előtt már a koraterhességben fennálló subklinikus anyai hyperglykaemia az egyik oka a magzati felgyorsult inzulinszekréciónak. Azoknál a 35

éves vagy idősebb nőknél, akiknél a terhesség folyamán később terhességi cukorbetegség állapítható meg, már közel 30 % gyakorisággal az amniocentesis pillanatában glükózintolerancia áll fenn [106].

A második trimeszterbeli anyai testsúly és a magzatvíz inzulin koncentráció érdekes módon csak a nem diabeteses terhességek esetén korrelál szignifikánsan egymással, annak ellenére, hogy a vizsgált két terhescsoportban a testsúly nem különbözött szignifikánsan egymástól. Gestációs cukorbetegség esetén hasonló összefüggés nem figyelhető meg [106].

Klinikánk munkacsoportja 35 évnél idősebb várandósoknál a 16-18. hét között végzett genetikai amniocentesis során határozta meg a magzatvíz inzulin koncentrációját. Az esetek 4,2%-ban igazolódott kórosan emelkedett magzatvíz inzulin szint. Leány újszülötteknél a magzati születési súly mértéke és a macrosomia előfordulása mutatott szignifikáns összefüggést a magzatvíz inzulin koncentrációjával. Hasonló összefüggés fiú újszülötteknél nem volt igazolható. A tanulmány megmutatta, hogy már korai terhességi korban is a magzatvíz inzulin koncentráció és a magzati hyperinsulinaemia összefüggést mutat. Fontos észrevétel és javaslat, hogy leány magzat esetén a gestációs diabetes szűrésére még nagyobb hangsúlyt kell fektetni. A diabeteses fetopathia nemre jellemző specifikus megoszlása további vizsgálatot igényel [107].

Harmadik trimeszterbeli emelkedett magzatvíz inzulin koncentráció az anyai glükózintoleranciától függetlenül összefüggést mutat a magzati macrosomiával. Valószínű, hogy a szubklinikus anyai hyperglykaemia, vagy a magzati inzulin szekréció primer zavara okozza a magzati hyperinsulinaemiát, ami meghatározza a magzat abdominális növekedését [108]. A 28. terhességi héten a terhességi glükózintolerancia szűrésére használt 75 grammos OGTT vizsgálat 1 órás értékét tartják a magzati hyperinsulinaemiát leginkább előrejelző anyai markernek [102]. A fetális magas inzulin koncentráció a kapcsolat a nem specifikus, de diabeteshez köthető rendellenességekhez, és az emelkedett magzatvíz inzulin koncentráció a megfelelő végpont az anyai hyperglykaemia megerősítésében.

Az éhgyomri anyai vércukor értékhez hasonlóan a 2 órás postprandiális vércukor érték a legkevésbé alkalmas a fetális hyperinsulinaemia korai felderítéséhez. Az 1 órás érték rendelkezik a legnagyobb szenzitivitással, leginkább előre jelezve a magzati hyperinsulinaemiát. A gestációs diabeteses emelkedett magzatvíz inzulin szinttel

rendelkező nő 97 %-nál az egy órás vércukor értéke magasabb volt, mint 8,9 mmol/l. Mindezek alapján a WHO-szerint végzett szűrőmódszert több kritika érte, mivel éppen az 1 órás meghatározást nem veszi figyelembe [102]. A HAPO tanulmány javasolja az OGTT 1 órás vénás plazma vércukor érték meghatározását, elősegítve a magzati hyperinsulinaemia minél korábbi felismerését. A 60. percben végzett anyai vércukor meghatározás a várandósokat érő többlet terhelés miatt nem része a hazai, és a legtöbb szűrőmódszernek.

A magzati növekedés elmaradásakor a magzati inzulin/glükóz hányados alacsonyabb, mint megfelelő növekedési ütem esetén. Mindez megerősíti azt a feltételezést, miszerint intrauterin retardációkor a fetalis hypoinsulinaemia nemcsak a hypoglykaemia eredménye, hanem a magzati pancreas funkciózavarának következménye is. Az inzulin a fetalis növekedést a tápanyagfelvételen és hasznosításán keresztül befolyásolja, ugyanakkor nem az inzulin a magzati méretet elsődlegesen meghatározó tényező. Fontos észrevétel, hogy az anyai vénás plazma inzulinkoncentráció nem szignifikáns mértékben, de magasabb, az anyai glükóz szint pedig alacsonyabb az intrauterin retardációval szövődött terheseknél. A magzati inzulin és glükóz szint egyértelműen alacsonyabb méhen belüli növekedésbeli elmaradás esetén [103].

A magzati glükóz szempontjából az anyai vércukor szint az elsődlegesen meghatározó tényező. Felmerül, hogy a méhen belüli növekedés elmaradás a csökkent uteroplacentáris áramlás és az anyai vércukor ellátás következménye, ugyanakkor a fetalis hypoinsulinaemia a magzati β -sejtek funkciózavarára is utalhat. Autopsiás vizsgálatok a fenti következtetést megerősítik [104]. A hypoinsulinaemia magzatban az inzulinérzékeny szövetek és szervek (pl.: vázizomzat, máj, zsírszövet) tápanyag felvételét rontja, mindezek eredményeként intrauterin magzati retardációkor a glikogén és zsír raktározása csökken [55].

1.3.6. A szelén emberi szervezetben és terhességben betöltött szerepéről általában

A fokozott oxidatív stressz ártalmas mind a magzati, mind az anyai szervezet számára. Hyperglykaemia, illetve gestatiós diabetes esetén a szabad gyökök károsító hatása fokozódik [84]. A szervezetben termelődő szabad gyökök ellen az antioxidánsok nyújtanak védelmet, valamint fontos szerepet töltenek be a prooxidáns és antioxidáns

egyensúly fenntartásában. A szelén esszenciális nyomelem, melynek jelentős szerepe van számos antioxidáns enzim megfelelő működésében [109]. A szelén nemzetközileg elfogadott ajánlott napi bevitele férfiaknál 70, nőknél 55 µg [110]. Irodalmi adatok igazolják, hogy a teljes vér és a plazma szelén szintje terhesség során csökken. Az alacsonyabb szelénkoncentráció egyik magyarázata a magzat növekedését kísérő, és fokozódó magzati igény. A terhesség alatti szelén plazmakoncentrációjának csökkenése csökkent glükóztoleranciához vezethet [111].

A szelénhiány a terhességben jelenlevő fokozott lipidperoxidáció egyik tényezője [112]. Korábbi tanulmányunk szerint a hazai várandósok szérumszelénkoncentrációja alacsonyabb, mint az irodalomban közölt átlag szelén értékek [113].

A szelén emberi szervezetben betöltött szerepének egyértelmű megítélését nehezíti, hogy a magas szérumszelénkoncentráció nemre, életkorra, és testtömeg-indexre illesztve is pozitív összefüggést mutat a 2-es típusú diabétesz előfordulási gyakoriságával, bár az összefüggés nem lineáris [114]. A hosszútávú és nagyobb adagban történő célzott szelénpótlás esetén szignifikánsan gyakrabban diagnosztizált 2-es típusú diabetes mellitus szintén óvatosságra int [115].

1.3.7. A szérumszelénhiány (hsCRP) gyulladási folyamatban, és szénhidrát-anyagcsere-zavarban betöltött szerepe

A gyulladási válasz főbb lépései a vazodilatáció, a megnövekedett érpermeabilitás, az érintett területen a gyulladási sejtek felhalmozódása, a gyulladási mediátorok (vazoaktív aminok, prosztanoidok, reaktív oxigénradikálok) és citokinek felszabadulása (pl.: makrofágokból IL-1 és IL-6). A hsCRP a szervezetben zajló gyulladási folyamatok mellett jelezheti szubklinikus gyulladások és lipidperoxidáció jelenlétét. Az akut gyulladás a szervezetet védi, azonban krónikussá válása esetén betegség okozója lehet. A C-reaktív protein (CRP) akut fázis fehérje. Elnevezése a fehérje *Streptococcus pneumoniae* C poliszacharidjához kötődő képességéből született. A CRP kalcium jelenlétében specifikusan kötődik a kórokozók poliszacharidjaihoz, aktiválja a klasszikus komplementutat és opszonizálja a ligandokat fagocytosisra. A CRP-t májsejtek termelik gyulladási citokinek, elsősorban IL-6 hatására. Újabb adatok szerint azonban más szervekben is (pl.: szív, vese, adipocyták, atheroscleroticus plakk) is

képződhet CRP [116]. Akut gyulladásban a CRP szintje 6 órán belül kezd növekedni és koncentrációja 8 óránként megkétszereződhet. Csúcértékét megközelítőleg 50 óra múlva éri el.

Nagy érzékenységű CRP (hs-CRP: high sensitivity CRP) meghatározása olyan módszert jelent, amellyel a CRP szint kisebb koncentrációban is biztonsággal mérhető a hagyományos assay-khez képest. A standard CRP assay csak az akut gyulladás igazolására és monitorizálására alkalmas. A nagy érzékenységű assay kidolgozásával a CRP szint sokkal kisebb tartományban is megbízhatóan mérhető, ezért a szubklinikus, illetve krónikus gyulladásos folyamatok is kimutathatóak.

A CRP befolyásolja az endothel működését, szerepe van az érlemezésben. Az endothelsejtekben növeli az adhézios molekulák (Intracelluláris sejtadhézios molekula-1, ICAM-1, endothel sejtadhézios molekula, VCAM) sejt felszíni expresszióját. A CRP hatására csökken az endotheliális nitrogén-monoxid szintáz (eNOS) aktivitás és expresszió. Következésképpen a vazodilatátor NO mennyisége csökken, és az értónus megváltozik. A prosztaciklin-aktiváz csökkenő aktivitása miatt a prosztaciklin koncentrációja mérséklődik, ugyanakkor az angiotenzin-1-receptor expressziója az érfa simaizomsejtjein fokozódik. A simaizomsejtek migrációja és proliferációja nő. Az oxidált LDL az endothelsejtek nagyobb mértékben veszik fel, aminek következtében a szuperoxid gyökök képződése nő, a monocyták könnyebben kötődnek az endothelsejtekhez. A fibrinolízist gátló PAI-1 szintjének növelése révén a CRP thromboticus hatása fokozódik [117].

A CRP mind az inzulinrezisztencia, mind a 2-es típusú diabetes patomechanizmusában fontos szerepet tölt be. Hyperglykaemia hatására fokozódik az oxidatív stressz, majd csökken a NO koncentrációja, és emelkedik az oxidált LDL szintje. Oxidatív stressz hatására emelkedő CRP termelés (fokozódik a gyulladásos mediátorok, és a citokinek felszabadulása) megváltoztatja az inzulin jelátvitelt, mely következtében mélyül az inzulinrezisztencia. Az atherogenesis tovább fokozódik. A növekedett hsCRP szint fokozza az inzulinrezisztencia kialakulásának kockázatát függetlenül az egyéb (pl.: elhízás) kockázati tényezők jelenlététől [118].

1.3.8. A glutation-peroxidáz szerepe gyulladási folyamatban, szénhidrátanyagcsere-zavarban és terhességben

Az emberi test egyik legfontosabb antioxidáns enzime a szelénfüggő glutation-peroxidáz (GPX), melynek aktivitása az oxidatív stressz mértékétől függ. Ismert, hogy mind 1-es, mind 2-es típusú diabetes mellitusban fokozott az oxidatív stressz és számos adat utal erre gestációs diabetes esetén is. A glutation-peroxidáz szelént tartalmazó tetramer glikoprotein, négy szelenocisztein aminosav maradékkal rendelkező molekula. A szelenociszteint az UGA kodon kódolja. A szelén-dependens glutation-peroxidáz antioxidáns enzimszisztémának 5 humán formája ismert. A GPX biokémiai funkciója a keletkezett lipid hidroxidok alkohollá, valamint a szabad hidrogén-peroxid vízzé alakítása. A glutation-peroxidáz enzim aktivitását jelentősen befolyásolja a szervezet szelén ellátottsága, és az oxidatív stressz foka [119]. Élettani terhesség során feltételezhetően a szelén hiány miatt a 20. hetet követően a plazma, és a vörösvérsejt glutation-peroxidáz aktivitása csökken [111].

1.3.9. A hő sokk 70 fehérje (Hsp70) emberi szervezetben betöltött szerepéről általában

A hő sokk fehérjék mindenhol előforduló, filogenetikusan konzerválódott molekulák, ami a funkcionális jelentőségüket is jelzi. Általában intracelluláris fehérjeként ismertek, molekuláris chaperon és citoprotektív funkcióval rendelkeznek [120]. A 70 kDa molekulatömegű hő sokk fehérje (Hsp70, HSPA1A) egészséges terhes és nem terhes nők perifériás keringésében is megtalálható [121]. Molvarec és munkatársai korábbi tanulmányban már kimutatták, hogy a Hsp70 szint egészséges terhesek szérumban szignifikáns mértékben alacsonyabb, mint az egészséges, de nem terhes nőknél. A Hsp70 szérumban szint a terhességi korról pozitív korrelációban áll, az anyai életkorral ugyanakkor fordított összefüggést mutat [122].

Az extracelluláris Hsp70 veleszületett és adaptív proinflammatorikus (Th1 típusú) immunválaszt segítő hatása kóros irányban befolyásolhatja a terhesség alatti immuntoleranciát, spontán vetélést, illetve koraszülést okozva. A keringő Hsp70 csökkent koncentrációja erősíti és fenntartja a terhesség alatt elengedhetetlen

immuntoleranciát. Koraszülés és asthma bronchiale miatt gondozott várandósok esetén a hőszokk protein 70 emelkedett szérumszintjét mutatták ki. Emelkedett keringő Hsp70 koncentráció számos egyéb terhességi szövődménnyel áll összefüggésben, valamint egészséges várandósoknál a terminusközei szülés megindulásában is szerepet tulajdonítanak neki. Praeclampsia során szérumszintje a kísérő szisztémás gyulladás, oxidatív stressz, és hepatocelluláris károsodás következtében nő [123].

HELLP-szindróma esetén szintén szignifikáns mértékben emelkedett a szérumszint Hsp70 szint, a súlyos praeclampsias, de nem HELLP-szindrómás betegekhez képest [124].

A közelmúltban megjelent irodalmi adatok szerint mind 1-es, mind 2-es típusú diabetes mellitus esetén a szérumszint Hsp70 szint emelkedett a nem cukorbeteghez képest [125]. A növekvő keringő Hsp70 szint azon felül, hogy a fenti kórképek egyik markere, valószínűleg azok patomechanizmusában is fontos szerepet játszik.

2. Célkitűzések

1. Vizsgálatunkban arra kerestük a választ, hogy az anyai életkor, a praegestációs testtömeg-index, a paritás, az egyéni és családi anamnézisben előforduló szénhidrátanyagcsere-zavar milyen mértékben befolyásolja a gestációs diabetes gyakoriságát a hazai terhespopulációban.
2. Korábbi tanulmányok szerint a magzati inzulintermelés összetett szabályozás alatt áll. Az anyai vércukorszint magzati inzulinszekréciónak fokozó hatása mellett felvetődött a fetális hyperinsulinaemia anyai szénhidrátanyagcsere befolyásoló hatása is. Célkitűzésünk volt a magzati hyperinsulinaemiát jelző magzatvíz inzulin szintek meghatározása a második trimeszterben. Szerettük volna megválaszolni, hogy a második trimeszter elején észlelt emelkedett magzatvíz inzulinkoncentráció korai jelzője-e az első trimeszterben már valószínűleg jelenlévő anyai szubklinikus hyperglykaemiának. A magzatvíz inzulinkoncentráció és az anyai életkor, valamint praegestációs testtömeg-index kapcsolatát is vizsgáltuk.
3. Tanulmányunk alapján szerettük volna megválaszolni, hogy a praegestációs diabeteses várandósoknál igazolt emelkedett alacsony fokú gyulladás, mint a szénhidrátanyagcsere-zavar kialakulásában szerepet játszó, valamint a betegség következményeként is fokozottan jelenlévő tényező kimutatható-e a gestációs diabetes felismerésének időpontjában. Kerestük a választ arra vonatkozóan is, hogy a pro-, és antioxidáns egyensúly változása fiziológiás terhesség során is kimutatható-e? Magyarországon elsőként határoztuk meg a terhespopuláció szérumban selenkoncentrációját. Az anti-inflammatorikus selen tartalmú vegyületek részét képező szérumban selen szint, és a prooxidáns hsCRP koncentráció meghatározását, a közöttük feltételezett kapcsolat feltárását végeztük normális és gestációs diabetezzel szövődött terhesség második trimeszterében. Célként tűztük ki az antioxidáns selenfüggő glutation-peroxidáz aktivitás vizsgálatát a terhesség során, valamint a feltételezett GPX aktivitás csökkenés igazolását a gestációs diabetes kialakulásának korai szakaszában.

4. Feladatunknak tekintettük az inzulinhatást mérséklő szérumban lipoprotein koncentráció, valamint a szubklinikus gyulladást jelző hsCRP szint emelkedése, és az általuk kifejezett fokozott lipidperoxidáció jelenlétének vizsgálatát egészséges és terhességi cukorbeteg várandósok körében. Kutatásunk során arra kerestük a választ, hogy a második trimeszterben jelenlévő anyai lipidperoxidáció az éhomi, vagy a terhelést követő postprandiális vénás plazma vércukorszinttel mutat-e összefüggést, illetve az anyai lipidperoxidáció foka összefüggésben áll-e az anyai gestációs hyperglykaemia mértékével?

5. A hősokk 70 protein, illetve chaperon fokozott extracelluláris jelenléte kutatások alapján az inzulinrezisztencia mértékével, és az inzulinérzékenység csökkenésével mutat összefüggést nem terhes egyénnél. Korábban eddig még nem vizsgálták a keringő szabad Hsp70 hősokk fehérje szintjét gestációs diabetes esetén. Tanulmányunkban praegestációs diabeteses terhes, gestációs diabeteses és egészséges terhes nők szérumban Hsp70 koncentrációjának meghatározását tűztük ki célul. Kerestük az összefüggést a szénhidrátanyagcsere más paramétere és a Hsp70 hősokk fehérje szint között.

3. Módszerek

3.1. A gestatiós diabetes kialakulását valószínűsítő kockázati tényezők vizsgálata

3.1.1. A tanulmányban résztvevők

A Semmelweis Egyetem I. Számú Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikáján 2000. november 1. és 2003. január 30. között 2521 terhes nő körében végeztünk 75 grammos 2 órás OGTT szűrést a WHO ajánlása szerint. Általános szűrővizsgálat a terhesség 24. és 28. hete között történt, ismert rizikótényező esetén az első trimeszterben. Az OGTT előtt a terheseknek 3 napos legalább 150 gr szénhidrátot tartalmazó diétát javasoltunk.

A 0. és 120. percben levett vénás vérből végeztünk vércukorszint meghatározást glükóz oxidáz eljárással (Dialab, Austria). GDM-et akkor diagnosztizáltunk, ha a 120 perces vércukorérték elérte vagy meghaladta a 7,8 mmol/l-t.

A figyelembe vett kockázati tényezők közül az anyai életkor (≥ 25 év), a terhesség előtti testtömeg index ($BMI > 25$ kg/m²), a családban (szülők és/vagy testvérek között) előforduló cukorbetegség és a terhelő szülészeti anamnézis előfordulási gyakoriságát vizsgáltuk az összes terhesség esetén. Multiparák esetén a fentiekén kívül még az előző terhesség során fellépő GDM, valamint korábbi terhesség esetén előforduló macrosom újszülött (≥ 4000 g) szerepét is tanulmányoztuk. A terheseket két csoportra osztottuk: amennyiben a terhes nő esetében a fenti kockázati tényezők közül legalább egy jelen volt, magas rizikójúnak tekintettük a gravidát, ebbe a csoportba 2138 terhes tartozott, amennyiben egy rizikótényező sem volt jelen, alacsony rizikójú csoportba soroltuk (n=383). A rizikótényezők előfordulásáról a cukorterheléssel egyidőben kitöltött kérdőívekből nyertünk információt. Kizáró kritériumok a következők voltak: terhesség előtt ismert diabetes mellitus, többes terhesség, fejlődési rendellenesség, vagy hiányosan kitöltött kérdőív.

3.1.2. Statisztikai analízis

Statisztikai módszerként χ^2 analízist alkalmaztunk, melyhez az EpiInfo 2000 programot vettük igénybe. A $p < 0,05$ értéket tekintettük szignifikánsnak 95%-os konfidencia intervallum (CI) mellett. A vizsgálatot a helyi etikai bizottság engedélyével végeztük.

3.2. A terhesség második trimeszterében mért magzatvíz inzulinkoncentráció és a gestatiós diabetes kapcsolata

A Semmelweis Egyetem I. Számú Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikáján 2004. január 5. és március 12. között válogatás nélkül, egymást követő 274 terhes nő esetében határoztuk meg a magzatvíz inzulintartalmát.

3.2.1. Magzatvíz inzulinkoncentráció meghatározása

A gravidáknál karyotypizálás céljából genetikai javallat alapján amniocentesis történt a 16-23. terhességi hét között. A magzatvíz mintavétel javallata az előrehaladott anyai életkor, az ultrahangvizsgálat során észlelt minor anomália vagy terhelő genetikai anamnézis volt. Vizsgáltuk a magzatvíz inzulinkoncentráció esetleges szerepét a gestatiós diabetes előrejelzésében. A magzatvíz inzulintartalom és a terhesség előtti BMI, az anyai életkor, valamint az első fokú rokonságban előforduló diabetes mellitus kapcsolatát.

3.2.2. Laboratóriumi módszer

Az inzulinkoncentráció meghatározását Microparticle Enzyme Immunoassay (MEIA) módszerrel, Abbot IMX készülékkel és reagens kittel végeztük. A magzatvíz inzulinkoncentráció mérése mellett a terhes nőknél a WHO ajánlása szerint 75 grammos terheléses vércukorvizsgálat (OGTT) is történt. Amennyiben a 120 perces vércukor érték 7,8 mmol/l vagy annál magasabb értéket mutatott a tesztet kórosnak tekintettük.

Az adatok feldolgozása során 11 eset került kizárára, melynek okai a következők: a kóros karyotypussal szövődött terhesség, ikerterhesség, a genetikai magzatvíz-mintavételt követő 4 héten belül történt spontán vetélés, a véres magzatvízminta, a megszületéskor észlelt magzati fejlődési rendellenesség.

Kórosnak az átlag ± 2 SD értéknél (3,5 U/ml) nagyobb magzatvíz inzulinkoncentrációt tekintettük. Negatív OGTT eredmény mellett észlelhető magzatvíz inzulinkoncentráció 90 percentilis értékét is meghatároztuk, melynél magasabb magzatvíz inzulinszintet szintén kórosnak tekintettük.

3.2.3. Statisztikai analízis

A statisztikai számításokat Mantel-Hanszel 2-próbával és regressziós analízissel végeztük.

3.3. Szérum szelén és hsCRP koncentrációk kapcsolata gestációs diabetesben

A tanulmányban 20 egészséges nem terhes, 20 egészséges terhes és 20 gestációs diabeteses nőt vizsgáltunk a Semmelweis Egyetem I. Számú Szülészeti- és Nőgyógyászati Klinikán 2004. januártól 2005. decemberig. Kizártunk minden olyan résztvevőt, aki hat héttel a vizsgálat előtt vitaminpótlásban részesült, vagy táplálék kiegészítőt fogyasztott, krónikus megbetegedésben szenvedett, valamint ikerterhes volt. Az egészséges kontroll és terhes nők kiválasztása random módon történt. A tanulmányban résztvevők előzményében diabetes mellitus, magas vérnyomás, vese-, illetve máj megbetegedés nem fordult elő.

3.3.1. Szérum szelén és hsCRP koncentrációk meghatározása

12 órás éhezést követően cubitális vénából 10 ml vért gyűjtöttünk a 24. és 28. terhességi hét között a WHO ajánlása szerint végzett OGTT időpontjában.

3.3.2. Laboratóriumi módszer

A vért fém és antikoaguláns mentes üvegbe gyűjtöttük, majd az alvadást követően 10 percig 2400 percenkénti fordulaton centrifugáltuk. A szérumot fémmentes műanyagcsőben -80 C fokra hűtve tároltuk. A rutin laboratóriumi vizsgálatokat Hitachi 917 gépen végeztük. A hsCRP meghatározása immunturbidimetriával történt. A szelénkoncentráció meghatározás első lépése a nitritsav, perklorátsav és szulfátsav segítségével történt emésztés, majd a szelén VI szelén IV-é történő redukciója hidrokloridsav segítségével. A szérum szelénkoncentráció meghatározása ezt követően hidrid generációs atomabszorpciós spektrometriával történt (Solaar M5 AA Spektrométer, Thermo Elemental). A humán referencia szérum analízisével lett az analitikai módszer verifikálva (Seronorm Trace Elements Serum L-1, Ref: 201405, LOT: JL4409). A referencia minta eredménye megegyezett a certifikált és elfogadott szelénkoncentráció tartománnyal.

3.3.3. Statisztikai analízis

A statisztikai analízis a Statsoft Statistica 6.1 software felhasználásával, ANOVA és Mann-Whitney U-teszttel, valamint korrelációanalízis alkalmazásával történt. A statisztikai értékelést Wilcoxon-próba és logisztikus regresszió segítségével végeztük. Szignifikáns összefüggésként értékeltük, amennyiben $p < 0,05$ adódott.

3.4. Glutation-peroxidáz aktivitás meghatározása gestatiós diabetesben és kontroll terheseknél

Az I. Számú Szülészeti- és Nőgyógyászati Klinikán 2007-2008. között 31 gestatiós diabeteses, és 20 egészséges, kontroll várandós vizsgálatát végeztük.

3.4.1. Szérum glutacion-peroxidáz aktivitás meghatározása

A vérvétel cubitális vénából 12 órás éhezést követően éhgyomorral történt a 24-28. terhességi hét között a WHO-szerint végzett OGTT időpontjában. A vizsgálatból kizártuk azt a terhest, aki a vérvétel előtt minimum 6 héttel vitamin. szelén tartalmú készítményt, vagy étrendkiegészítőt fogyasztott, illetve bármilyen krónikus betegség miatt gyógyszeres kezelésben részesült, valamint ikerterhes volt. Vizsgálatunkban gestatiós diabeteses és kontroll terhesek összglutacion-peroxidáz aktivitását mértük a plazmában, a vörösvértest és teljes vér 1:9 haemolizátumban.

3.4.2. Laboratóriumi módszer

A GPX aktivitást végpontos direkt assay-vel határoztuk meg redukált glutacion és kumulohidroperoxid ko-szubsztrátok jelenlétében. A glutacion-peroxidáz aktivitást egységben (U) adtuk meg. Egy egység (U) egy gramm proteinre jutó 1 nmol redukált glutacion oxidációját jelenti -1 és +25 °C közötti hőmérsékleten [126]. A szelén dependens glutacion-peroxidáz aktivitás pontosabb megítélése céljából a vizsgálat során hibrid generációs Solaar M5 Dual atomabszorpciós spektrométerrel a szérum szelénkoncentrációt is meghatároztuk a fenti terhes csoportokban.

3.4.3. Statisztikai analízis

A statisztikai értékelést MS Excel 7.0 programcsomag segítségével végeztük. Minden statisztikai analízisnél a $p < 0,05$ értéket vettük statisztikailag szignifikánsnak.

3.5. Hősokk protein 70 (HSPA1A, Hsp70) meghatározása gestatiós diabeteses nőknél, valamint praegestatiós diabeteses és kontroll terheseknél

Eset-kontroll tanulmányunkban 2004. január és 2006. január között a Semmelweis Egyetem I. Számú Szülészeti- és Nőgyógyászati Klinikán 11 praegestatiós diabeteses terhest, 38 gestatiós diabetes miatt gondozott és 40 egészséges terhes nőt vizsgáltunk. Munkánk során az egészséges terhes nőt tekintettük kontroll személynek. Mindegyik résztvevő a kaukázusi népcsoportba tartozott, és Magyarország azonos földrajzi területéről származott. Az ikerterheseket a vizsgálatból kizártuk.

A tanulmányunk során a Hsp70 hősokk fehérje szupercsalád leggyakrabban előforduló képviselőjét vizsgáltuk. A mintavétel éhgyomorra történt, egyik résztvevőnél sem igazoltunk fájástevékenységet, vagy magzatvízszivárgást. A meghatározás a WHO-szerint végzett 75 grammos OGTT kivitelezésével egyidőben történt. A vérvétel a glükózterhelés előtt közvetlenül, és azt követően 120 perccel történt. Az egészséges kontroll terhescsoport mindegyik tagjánál normál szénhidrátanyagcsere igazolódott. A praegestatiós diabetes miatt gondozottak minden tagja a vizsgálat időpontjában inzulinkezelésben részesült. A vizsgálati protokollt a Semmelweis Egyetem Regionális és Intézményi Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága hagyta jóvá, minden vizsgálati alany írásos beleegyező nyilatkozatot írt alá. A tanulmányt a Helsink Deklarációban foglaltaknak megfelelően végeztük.

3.5.1. Szérum Hsp70 és HbA1c koncentrációk meghatározása

A vérmintát alkari vénából natív csőbe vettük hozzáadott adalékanyag nélkül, majd szobahőmérsékleten 10 percig 3000 g-vel centrifugáltuk. Az alikvotokat felhasználásig -80 Celsius fokon tároltuk. A HbA1c meghatározása EDTA-antikoagulánst tartalmazó csövekbe levett teljes vérből történt. Az egészséges terhesek és a gestatiós diabeteses betegek vérvétele az OGTT kivitelezésével egyidőben, a 0. percben éhgyomornál történt.

3.5.2. Laboratóriumi módszer

A 70 kDA molekulatömegű hősokkfehérje (Hsp70, HSPA1A) szérumkoncentráció meghatározása ELISA Kit (R&D Systems, DYC1663E, Minneapolis, Minnesota, USA) segítségével történt. A mérés során az egér anti-humán Hsp70 monoklonális antitesttel kezelt (100 µl/lyuk; 2 µg/ml; bikarbonát pufferben (pH 9,5) egy éjszakán át 4 °C-on) ELISA lemezt háromszori mosás (PBS (foszfáttal pufferelt fiziológiás sóoldat), 0,1% Tween 20) és a nem-specifikus kötőhelyek blokkolása (200 µl PBS, 0,5% zselatin, 0,1% Tween 20, 1 órán át, szobahőmérsékleten) után hígítatlan vizsgálati szérummintával inkubáltuk (100 µl/lyuk; 2 órán át, szobahőmérsékleten). Újabb mosási ciklust követően biotinnal jelzett nyúl anti-humán Hsp70 monoklonális antitesttel (100 µl/lyuk; 0,5 µg/ml; PBS-zselatinban, 1,5 órán át, szobahőn) és sztreptavidin-torma peroxidáz komplexszel (mosás után; 1:200; PBS-zselatinban, 20 percig, szobahőn) detektáltuk a lemezhez kötődött Hsp70 mennyiségét. Standardként rekombináns humán Hsp70 hígítási sorát használtuk (0-10 ng/ml). A lemezeket mosást követően 100 µl orto-feniléndiamin (OPD, Sigma-Aldrich) szubsztráttal hívtuk elő, az optikai denzitást 490 nm-en (referencia 620 nm) mértük. Az inzulinrezisztencia mértékének meghatározásához a nemzetközileg elfogadott Homeostatic Model Assessment-Insulin Resistance (HOMA-IR) indexet használtuk: meghatározása az éhomi glükóz (mmol/l) és az éhomi inzulinszint (mU/L) szorzata/22,5 képlet alapján történt.

3.5.3. Statisztikai analízis

A folyamatos változók eloszlását Shapiro-Wilk-féle W-teszttel határoztuk meg. Tekintettel arra, hogy azok nem mutattak normális eloszlást, nem-paraméteres statisztikai módszereket alkalmaztunk. Két csoport folyamatos változóinak összehasonlítását Mann-Whitney-féle U-teszttel végeztük. Az összetett csoportok kategorikus változóinak összefüggését Kruskal-Wallis-próbával vizsgáltuk. A csoportok átlag rangszámának többszörös összevetésére varianciaanalízis statisztikai módszert alkalmaztunk.

A korrelációs koefficiens számításához Spearman-féle rangkorrelációt végeztünk. Mivel a szérum Hsp70 értékek nem mutattak normális eloszlást, a kovariancia analízist (ANCOVA) logaritmusosan transzformált adatokkal végeztük.

A statisztikai analízishez az alábbi szoftvereket alkalmaztuk: STATISTICA (12. verzió, StatSoft Inc., Tulsa, Oklahoma, USA) és Statistical Package for the Social Sciences (version 22 for Windows; SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA). Minden statisztikai analízisnél a $p < 0,05$ értéket vettük statisztikailag szignifikánsnak.

Az értekezésben az adatokat folyamatos változók esetében medián (interkvartilis tartomány), a kategorikus változók esetében abszolút szám (százalék) formájában adom meg.

4. Eredmények

4.1. A gestatiós diabetes kialakulását valószínűsítő kockázati tényezők vizsgálata

A vizsgált populáció átlagéletkora $28,89 \pm 4,68$ év volt. A primiparák aránya 48,43%-nak (1221/2521) adódott.

A GDM incidenciája a vizsgált terhesek körében 9,26%, a magas rizikójú csoportban 9,78%, az alacsony rizikójú csoportban 5,21% volt. A teljes terhespopulációt vizsgálva a leggyakrabban előforduló Amerikai Diabetes Társaság (ADA) által meghatározott kockázati tényezők a következők voltak: a 25 évnél magasabb anyai életkor (83,97%), magas anyai terhesség előtti BMI (20,62%) és terhelő szülészeti anamnézis (13,52%).

Az anyai túlsúly, a 25 év feletti anyai életkor és az előző terhesség során fennállt GDM növelte szignifikánsan a GDM kockázatát (7. táblázat).

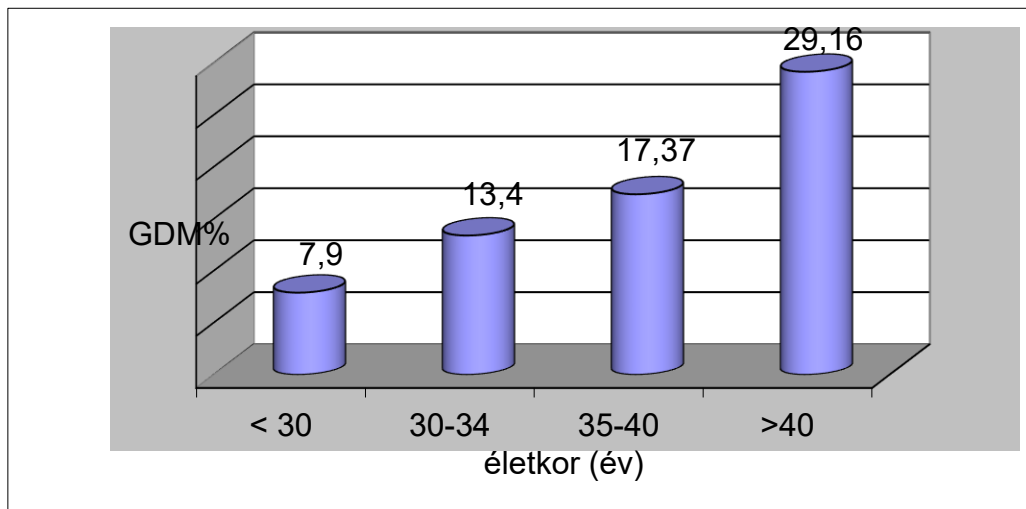
7. táblázat: GDM kialakulását valószínűsítő kockázati tényezők az összes vizsgált terhes nő esetén

Rizikófaktor	OR	95 % CI	P
BMI>25 kg/m ²	1,66	1,25-2,22	0,0003
Életkor≥ 25 év	2,26	1,43-3,6	0,0002
Előző terhességben GDM	2,16	1,28-3,64	0,0018
Szülő, édestestvér között diabetes	1,35	0,75-1,84	0,2841
Terhelő szülészeti anamnézis	0,76	0,48-1,2	0,2214

Vizsgálatunkban 404 terhes volt fiatalabb 25 évnél. Közülük 23 esetben (5,69 %) fordult elő GDM. Ezen GDM-ben szenvedő terhes nők közül mindössze egy esetben észleltünk rizikófaktort, 25 kg/m² feletti terhesség előtti BMI értéket.

Huszonöt év feletti várandósok 12 %-a szövődött terhességi cukorbetegséggel (254/2117, 12,0%). Ebben a csoportban az emelkedett testtömeg index (OR: 1,79, p=0,000064), az előző terhesség során fellépő cukorbetegség (OR: 2,06, p=0,003), és a családban előforduló diabetes (OR: 2,2, p=0,001) bizonyult a legerősebb kockázati tényezőnek.

Az anyai életkor előrehaladtával jelentősen emelkedett a GDM gyakorisága (2. ábra).



2. ábra. A GDM százalékos előfordulási gyakorisága életkor szerint

Primiparáknál az anyai életkor (OR: 2,11, $p=0,01$) és a családban előforduló diabetes (OR: 2,47, $p=0,01$) bizonyult a legjelentősebb prediktív tényezőnek.

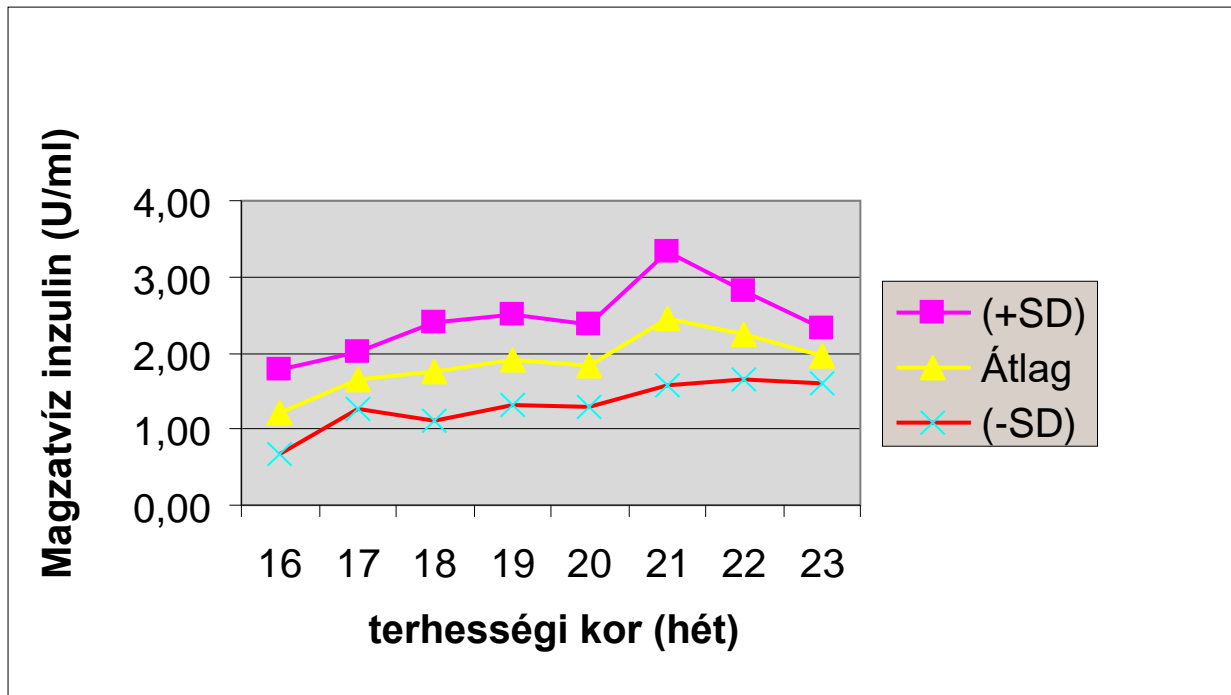
Multiparák esetén az anyai életkor (OR: 2,41, $p=0,0068$), 25 kg/m^2 feletti BMI (OR: 1,72, $p=0,0018$) és az előző terhesség során kialakult GDM (OR: 2,13, $p=0,0028$) befolyásolta leginkább a GDM incidenciáját.

Amennyiben 25 kg/m^2 feletti BMI szerint vizsgáltuk a terhes nőket, akkor a 25 év feletti anyai életkor (OR: 13,69, $p=0,00083$), a családban előforduló cukorbetegség (OR: 2,81, $p=0,004$) és az előző terhesség során fellépő GDM (OR: 2,81, $p=0,01$) mutatta a legmagasabb esélyhányadost.

Abban az esetben, ha 25 kg/m^2 alatt volt a BMI értéke, akkor csak az anyai életkor (OR: 1,69, $p=0,02$) befolyásolta szignifikánsan a GDM előfordulását. A tanulmányozott terhes populációban a családban előforduló cukorbetegség és a terhelő szülészeti anamnézis nem befolyásolta szignifikánsan a GDM előfordulását.

4.2. A terhesség második trimeszterében mért magzatvíz inzulinkoncentráció és a gestatiós diabetes kapcsolata

Az eredmények alapján meghatároztuk az átlag magzatvíz inzulinkoncentrációt és annak heti változását a terhesség második trimeszterében (3. ábra).

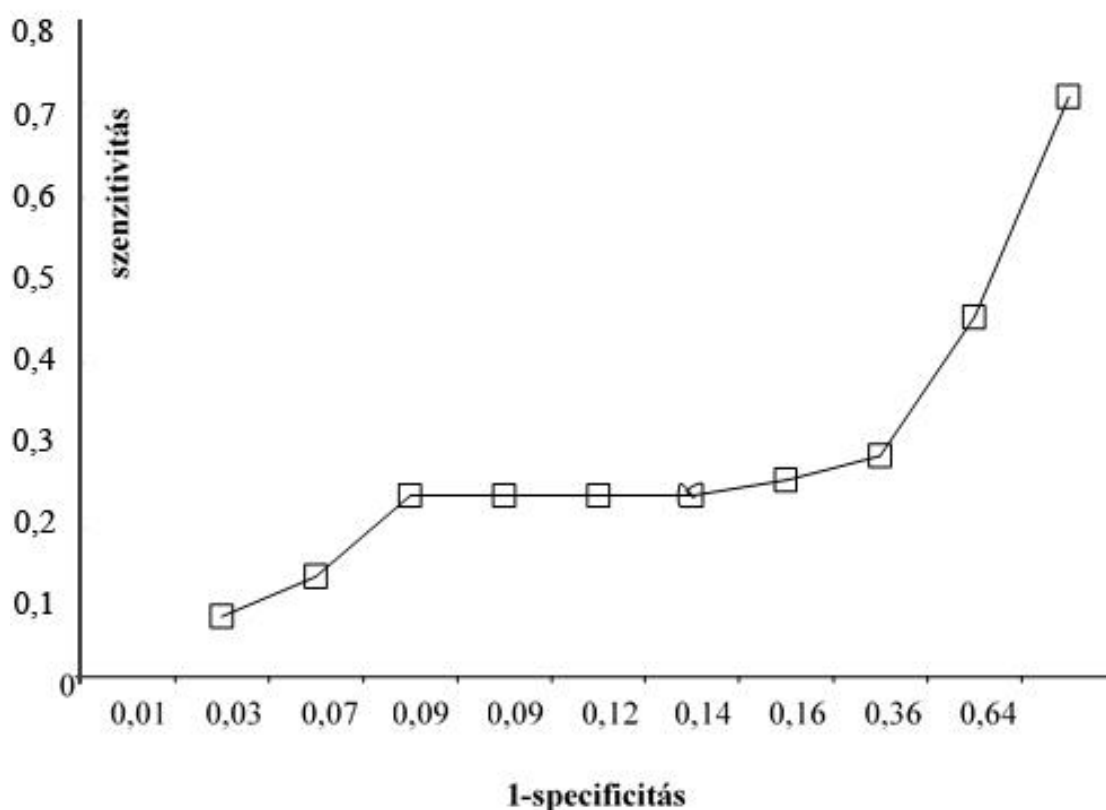


3. ábra: Magzatvíz inzulinkoncentráció a második trimeszterben

Kóros magzatvíz inzulinkoncentrációt (átlag + 2 SD feletti szint) 12/263 (4,56 %) esetben észleltünk. Gestatiós diabetest jelző kóros OGTT-t 25/263 (9,5 %) arányban tapasztaltunk. A 12 kóros magzatvíz inzulinszintet mutató gravidából 5 esetben (41,6 %) az OGTT is kóros leletet jelzett. Ezzel szemben a 251 normális magzatvíz inzulinkoncentrációval rendelkező terhes nő közül mindössze 20 esetben (8 %) tapasztaltunk kóros OGTT eredményt. A különbség statisztikailag szignifikáns volt ($p < 0,001$, RR: 5,23, 95 % CI 2,37-11,53).

Kóros magzatvíz inzulin szint esetén a 2/12 (16,6 %), míg normális magzatvíz inzulinkoncentráció esetén 23/251 (9,2 %) arányban fordult elő anyai elhízást jelző terhesség előtti magas BMI érték ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$).

Kóros magzatvíz inzulinkoncentrációval rendelkező terhes nők első fokú rokonságában egy esetben (1/12, 8,3 %) figyeltük meg 1-es típusú diabetes mellitus előfordulását, míg normális magzatvíz inzulinszinttel rendelkező gravidák között 16 esetben (16/251, 6,4 %). A kóros magzatvíz inzulinkoncentrációt mutató várandós nők kétharmada (8/12, 66,6 %), míg a normál tartományban levő magzatvíz inzulinkoncentrációval rendelkezők kevesebb, mint fele (117/251, 46,6 %) volt 35 évnél idősebb terhes. A magzatvíz kóros határértéke (3,5 U/ml) 20 %-os szenzitivitással, 97 %-os specificitással, 42 %-os pozitív prediktív értékkel és 92 %-os negatív prediktív értékkel jelezte a gestatiós diabetest. Amennyiben negatív OGTT eredmény mellett észlelhető magzatvíz inzulinkoncentráció 90 percentilis értékénél (2,7 U/ml) magasabb inzulin szintet tekintettük kórosnak, akkor a vizsgálat szenzitivitása 16 %, a specificitása 87 %, a pozitív prediktív érték 12 % és a negatív prediktív érték 91 % volt a gestatiós diabetes illetően (4. ábra).



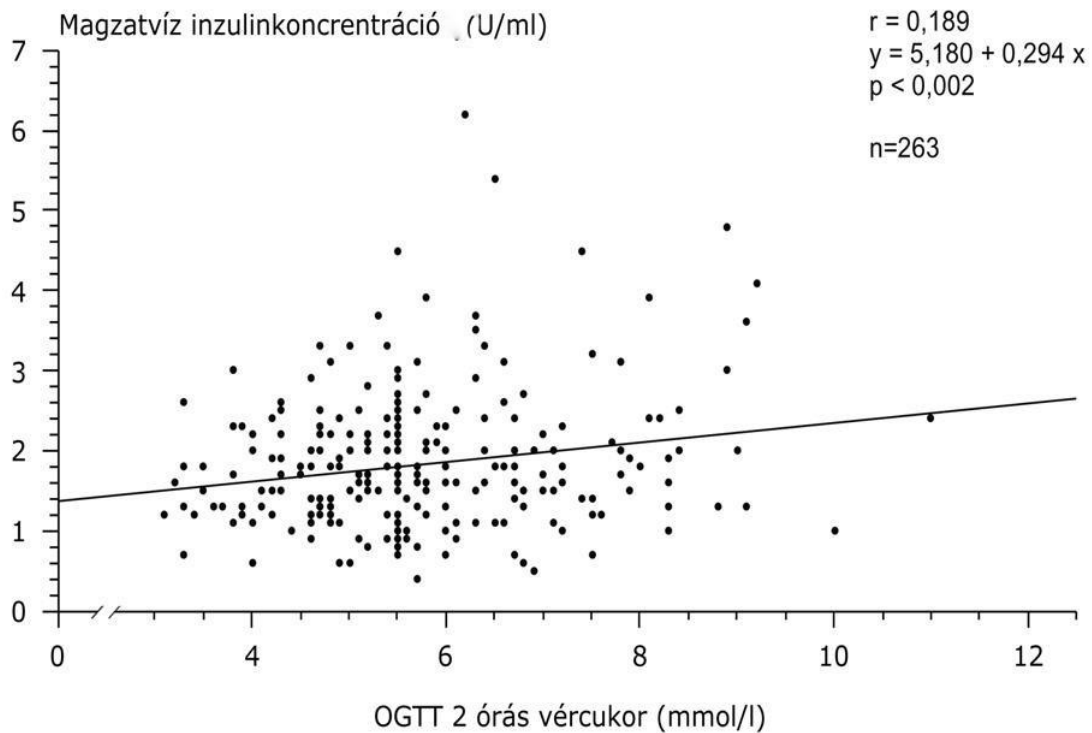
4. ábra: Magzatvíz inzulinkoncentráció, mint szűrővizsgálat gestatiós diabetesben ROC (receiver operating characteristic)-görbén ábrázolva

Átlag + 2SD értéket kóros magzatvíz inzulinkoncentrációnak tekintve mind a szenzitivitás (20 %), mind a specificitás (97 %) értéke a vizsgálatnak magasabbnak adódott (8. táblázat).

8. táblázat: A magzatvíz inzulinkoncentráció, mint a gestatiós diabetest előrelző szűrővizsgálat

	Magzatvíz inzulinkoncentráció Átlag + 2 SD (3,5 U/ml) <	Magzatvíz inzulinkoncentráció 90 percentilis (2,7 U/ml) <
Szenzitivitás	20 %	16 %
Specificitás	97 %	87 %
Pozitív prediktív érték	42 %	12 %
Negatív prediktív érték	92 %	91 %

A magzatvíz inzulinkoncentráció és az éhomi vércukorszint között nem volt szignifikáns összefüggés. A magzatvíz inzulintartalma és az OGTT vizsgálat két órás vércukorértéke között szignifikáns lineáris összefüggés volt kimutatható, azonban a korrelációs együttható értéke alacsonynak adódott ($p < 0,002$, $r = 0,189$) (5. ábra).



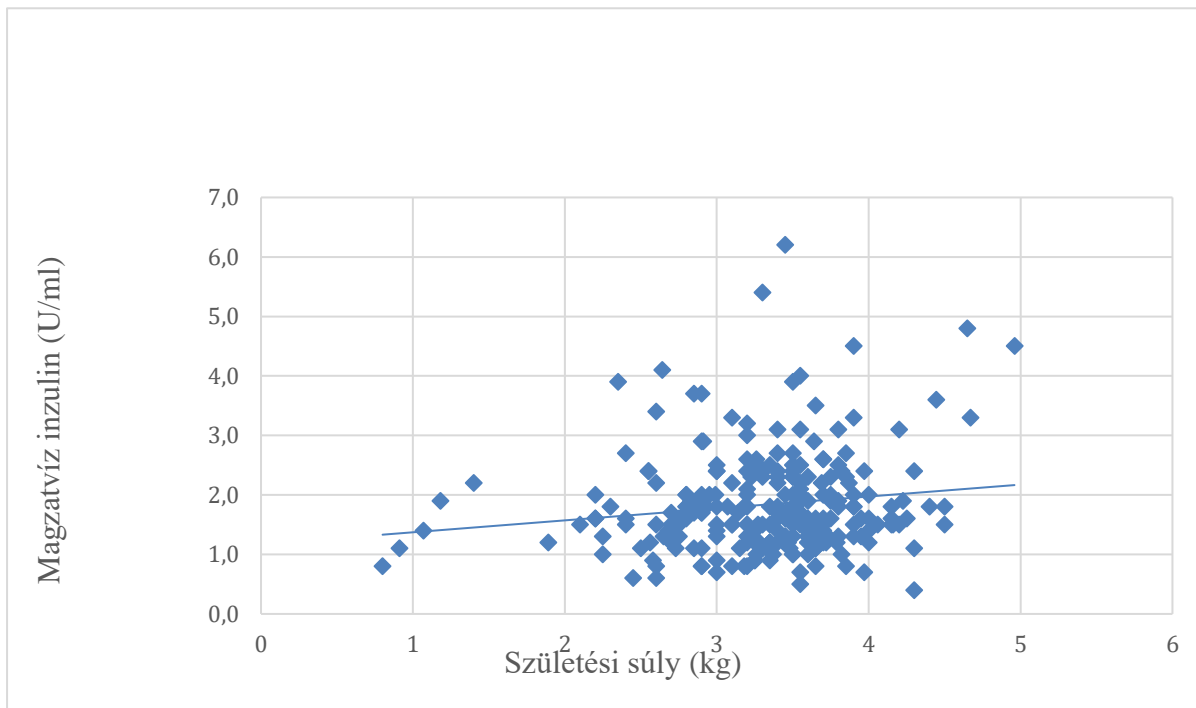
5. ábra: Az OGTT 2 órás vércukorértéke és a magzatvíz inzulinkoncentráció közötti összefüggés

Multiparitás és korábban macrosom újszülött világrahozatala esetén gyakrabban észleltünk kóros magzatvíz inzulinkoncentrációt. Amennyiben a várandós előzményében kettő vagy több nagy súlyú újszülött születése szerepel, úgy minden második terhes nő graviditásánál magzati hyperinsulinaemiával kell számolni (9. táblázat).

9. táblázat: Terhességi hét 90 percentilis értékénél nagyobb újszülöttkori súly (macrosomia) esetén a kóros magzatvíz inzulinkoncentráció százalékos előfordulása

Macrosom újszülött (n)	Kóros magzatvíz inzulinkoncentráció (átlag+2SD)
1 macrosom újszülött előzményben	4/21 (19 %)
≥2 macrosom újszülött előzményben	3/6 (50%)
macrosom újszülött jelenlegi terhességben	4/21 (19%)

A terhességi korhoz igazítva magasabb magzatvíz inzulinkoncentráció esetén gyakrabban tapasztaltuk nagyobb súlyú újszülött születését (6. ábra).



6. ábra: A magzatvíz inzulinkoncentráció és a születési súly összefüggése

4.3. Szérum szelén és hsCRP koncentrációk kapcsolata gestatiós diabetesben

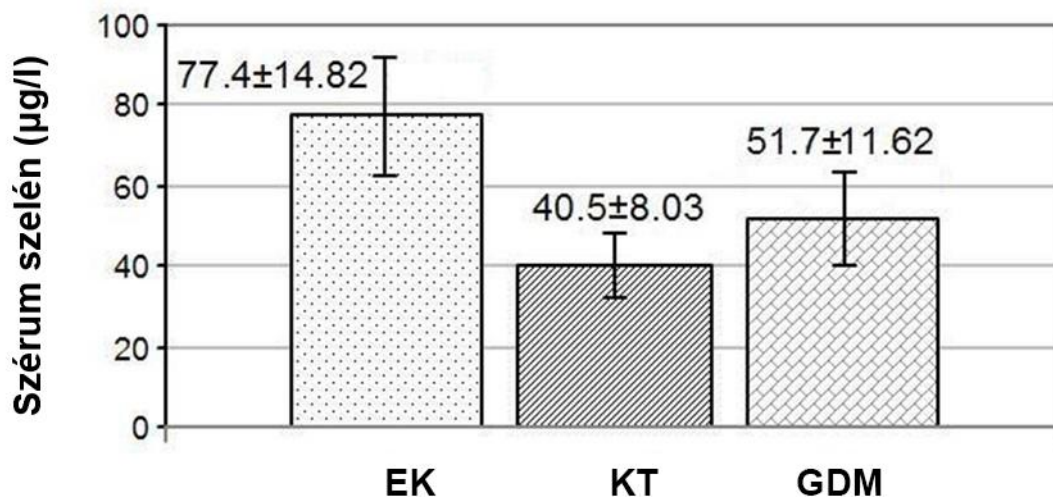
A vizsgált egyének klinikai jellemzőit a táblázat tartalmazza (10. táblázat).

10. táblázat: A vizsgálatban részt vevő egészséges nem terhes és terhes, valamint gestatiós diabeteses nő klinikai jellemzője

Egészséges kontroll, egészséges terhes és gestatiós diabeteses vizsgált nők klinikai jellemzői			
	Egészséges kontroll (n=20), átlag±SD	Egészséges terhes (n=20), átlag±SD	Gestatiós diabeteses terhes (n=20), átlag±SD
Életkor (év)	30±7,9	32±3,9	31±3,6
Terhesség előtti BMI (kg/m ²)	22,4±4,26	23,0±6,25	24,1±5,61
Primiparitás (%)	n.a.	10 (50)	11 (55)
Terhességi kor szüléskor (terhességi hét)	n.a.	38,6±1,43	38,3±1,95
Újszülött születési súlya (g)	n.a.	3244±510,4	3382±251,6
Császármetszés, n (%)	n.a.	8 (40)	7 (35)
Inzulinkezelés, n (%)	n.a.	n.a.	5 (25)

Az életkorban és BMI-ben egymáshoz illesztett kontroll terhes és GDM csoportban a szüléskori terhességi kor és a magzati születési súly nem mutatott szignifikáns különbséget.

A nem terhes egészséges nők szérumból mért szelénkoncentrációja (átlag \pm SD 77,4 \pm 14,82 μ g/l, $p < 0,001$) szignifikáns mértékben magasabbnak bizonyult, mint az egészséges várandós nőknél (40,5 \pm 8,03 μ g/l) és gestatiós diabeteseseknél (51,7 \pm 11,62 μ g/l) mért átlag szelénkoncentráció (7. ábra).

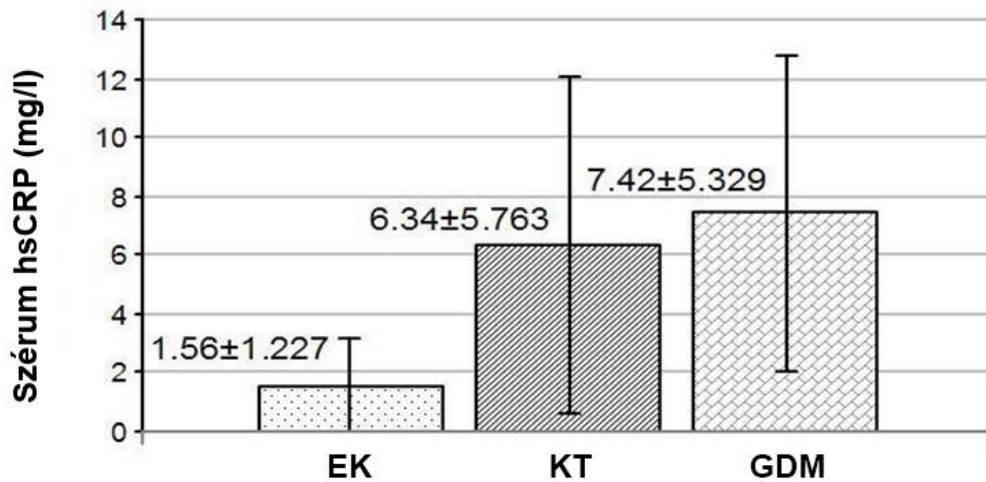


7. ábra: Szérumból mért szelénkoncentráció egészséges kontroll (EK), kontroll terhes (KT) és gestatiós diabeteses (GDM) nőknél a terhesség 24-28. hete között.

EK vs. KT: $p < 0,001$; EK vs. GDM: $p < 0,001$

Gestatiós diabeteses terhesekben szignifikánsan magasabb volt a szérumból mért szelénkoncentráció a kontroll terhesekhez viszonyítva ($p < 0,001$). A szelénkoncentráció szignifikáns pozitív kapcsolatot mutatott a gestatiós diabetes megjelenésével ($p = 0,0249$, OR: 1,07, 95% CI: 1,01-1,13). A szérumból mért szelén szint és az éhomi plazma glükózkoncentráció között a gestatiós diabeteses csoportban szignifikáns fordított összefüggést igazoltunk ($p = 0,802$). Hasonló összefüggés a kontroll terheseknél nem volt kimutatható.

Mindkét terhes csoportban szignifikánsan nagyobbak bizonyult a fokozott lipidperoxidációt jelző hsCRP érték (kontroll terhes=6,34±5,763 mg/l, gestatiós diabeteses terhes=7,42±5,329 mg/l) az egészséges, nem terhes nőknél (egészséges kontroll=1,56±1,227 mg/l) mért értékhez képest (8. ábra).



8. ábra: hsCRP értékek egészséges kontroll (EK), kontroll terhes (KT) és gestatiós diabeteses (GDM) nőknél a terhesség 24-28. hete között.

EK vs. KT: $p < 0,01$; EK vs. GDM: $p < 0,01$; KT vs. GDM: $p < 0,05$

Vizsgálatunkban nem találtunk szignifikáns különbséget a gestatiós diabeteses és kontroll terhesek hsCRP értéke között. Megállapítottuk ugyanakkor, hogy gestatiós diabetes esetén gyakrabban fordult elő emelkedett hsCRP érték.

Tanulmányunkban a hsCRP szint és a TG, valamint az összkoleszterin szérumszint között pozitív korreláció igazolódott, az összefüggés szignifikáns.

Szérumszintű totál koleszterin, szérumszintű alacsony denzitású lipoprotein (LDL) koleszterin, szérumszintű magas denzitású lipoprotein (HDL) koleszterin, és szérumszintű triglicerid koncentráció szignifikánsan magasabbnak bizonyult mindkét terhes csoportban egészséges nem terhes nők értékéhez képest, ugyanakkor a két terhes csoport értékei között nem találtunk szignifikáns eltérést (11. táblázat).

11. táblázat OGTT vizsgálat szérum éhomi és 2 órás glükóz értékei, valamint éhomi szérum lipid paraméterek egészséges kontroll, kontroll terhes, gestatiós diabeteses nők esetén a terhesség 24-28. hete között

	Egészséges kontroll (n=20), átlag±SD	Egészséges terhes (n=20), átlag±SD	Gestatiós diabeteses (n=20), átlag±SD
Szérum éhomi glükóz (mmol/l)	4,76±0,45	4,53±0,18	5,22±0,82*
Szérum 2 órás glükóz (mmol/l)	4,41±1,34	5,67±0,79	8,69±1,25**
HbA1c (%)	5,5 ± 0,64	5,4 ± 0,34	5,5 ± 0,37
Szérum összkoleszterin (mmol/l)	4,8±0,77	6,3±0,94	6,4±1,12
Szérum triglicerid (mmol/l)	1,1±0,69	1,9±0,76	2,0±0,64
Szérum HDL-koleszterin (mmol/l)	1,6±0,33	2,0±0,34	1,8±0,45
Szérum LDL-koleszterin (mmol/l)	2,8±0,60	3,9±0,94	3,2±0,81

*p<0,01 kontroll terhesekhez viszonyítva

** p<0,001 kontroll terhesekhez viszonyítva

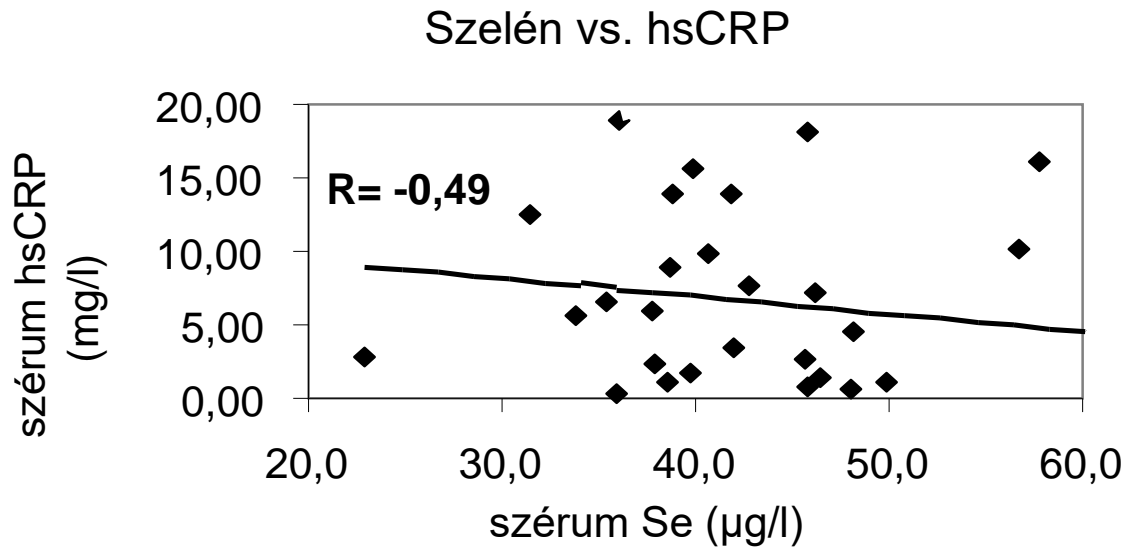
A szérumbelénkoncentrációk szoros negatív korrelációt mutattak a hsCRP értékekkel, a szérumbösszkoleszterin, szérumbLDL-koleszterin, és szérumbtriglicerid koncentrációkkal. A hsCRP értékek szignifikáns mértékben korreláltak az éhomi szérumbösszkoleszterin, az éhomi szérumbtriglicerid, és az OGTT 2 órás szérumbglükóz koncentrációjával (12. táblázat).

12. táblázat: Regressziós koefficiensek és a szignifikanciaszintek a vizsgált paraméterek tekintetében

	Regressziós együttható	szignifikancia mértéke (p érték)
Szérumbszelén vs. szérumbösszkoleszterin	- 0,564	p<0.001
Szérumbszelén vs. szérumbLDL-koleszterin	- 0,453	p<0.001
Szérumbszelén vs. szérumbtriglicerid	- 0,511	p<0.001
Szérumbszelén vs. szérumbhsCRP	- 0,46	p<0.001
SzérumbhsCRP vs. szérumbösszkoleszterin	0.317	p<0.05
SzérumbhsCRP vs. szérumbtriglicerid	0.376	p<0.01
SzérumbhsCRP vs. OGTT 2 órás szérumbglükóz értéke	0.432	p<0.01

Magasabb HbA1c és a cukorterhelés során mért kórosan magas glükóz szintekhez magasabb hsCRP értékek társultak, az anyagcsere romlása fokozza a szubklinikus gyulladási folyamatokat.

A szérumból szelén szint, és az alacsony fokú gyulladást, illetve lipidperoxidációt jelző hsCRP szint között szignifikáns mértékű fordított korreláció áll fenn (9. ábra).



9. ábra: A szérumból szelén és hsCRP koncentráció közötti fordított és szignifikáns ($p < 0,001$) összefüggés

4.4. Glutation-peroxidáz aktivitás meghatározása gestatiós diabetesben és kontroll terheseknél

Vizsgálatunkban gestatiós diabeteses és kontroll terhesek összglutation-peroxidáz (GPX) aktivitását mértük a plazmában, a vörösvértest és teljes vér 1:9 haemolizátumban a terhesség 24-28. hete között. A két terhescsoport résztvevőinek átlag életkorát és átlag praegestatiós testtömeg-index adatát a táblázat tartalmazza (13. táblázat).

13. táblázat: Terhesség előtti átlag testtömeg-index (BMI) és átlag anyai életkor a vizsgált egészséges, és gestatiós diabeteses terhescsoportban

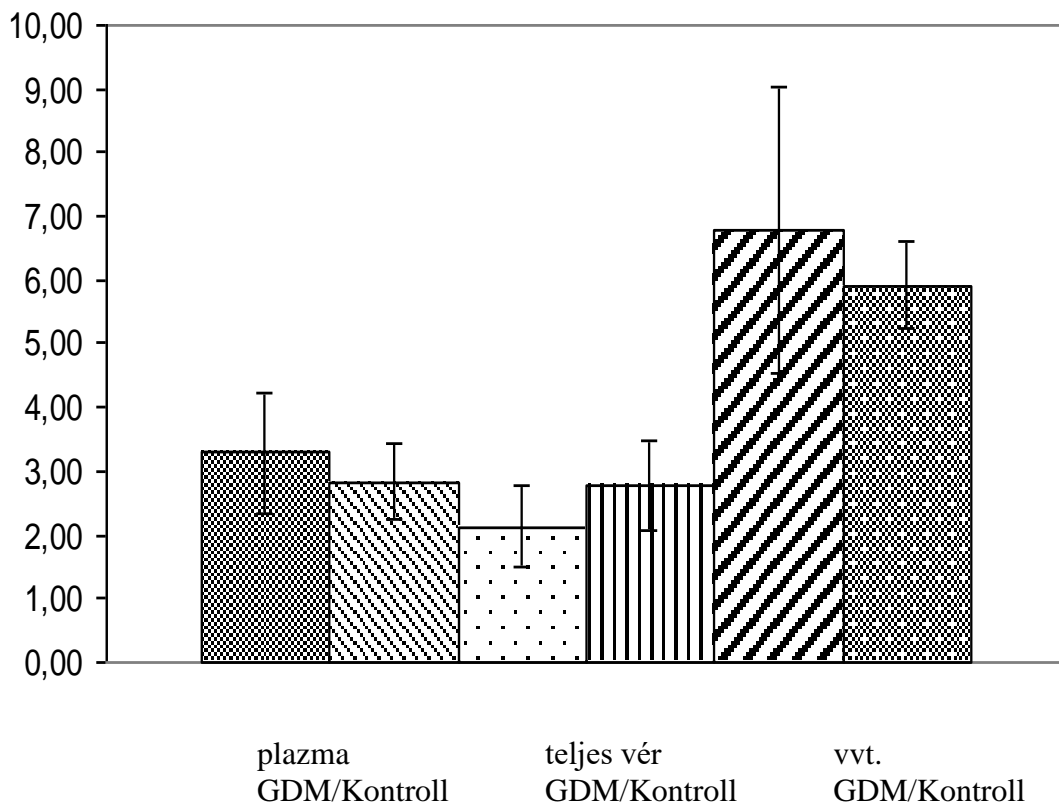
	Anyai életkor (év)	Terhességet megelőző BMI (kg/m ²)
Kontroll terhesek (n=20)	29 ± 4,2	23,4 ± 5,77
Gestatiós diabeteses terhesek (n=31)	32 ± 5,4	25,5 ± 6,67

Az életkorban és BMI-ben egymáshoz illesztett kontroll terhes és GDM csoportot vizsgáltunk. A gestatiós diabeteses betegek és a kontroll terhesek plazma és vörösvértest haemolizátum glutation-peroxidáz aktivitása között nem találtunk szignifikáns eltérést (3,30±0,95 vs. 2,84±0,60 U/g fehérje és 6,78±2,23 vs. 5,92±0,67 U/g fehérje). Teljes vér haemolizátum glutation-peroxidáz aktivitása szignifikáns mértékben alacsonyabb volt (p=0,035) gestatiós diabeteses nőknél a kontroll terhesekhez képest (2,03±0,61 U/g fehérje vs. 2,77±0,70 U/g fehérje).

A plazmában mért GPX aktivitás nem különbözött szignifikánsan a gestatiós diabeteses és kontroll terhesek között, annak ellenére, hogy GDM jelenléte esetén gyakrabban mértünk magasabb GPX aktivitást (14. táblázat, 10. ábra).

14. táblázat: Kontroll terhes és gestatiós diabeteses csoport plazma, vörösvérsejt haemolizátum és teljes vér átlag glutation-peroxidáz (GPX) szintje és a szignifikancia mértéke

	Kontroll terhes	Gestatiós diabeteses	Szignifikancia
Plazma GPX (E/g feh.)	2,84±0,60	3,30±0,95	p=0,127
Vvt haemolizátum GPX (E/g feh.)	5,92±0,67	6,78±2,23	p=0,163
Teljes vér GPX (E/g feh.)	2,77±0,70	2,03±0,61	p=0,035



10. ábra: Glutation-peroxidáz aktivitás értéke a plazmában, a teljes vérben, és a vörösvérttest haemolizátumban gestatiós diabeteses és egészséges, kontroll terhes nőknél

A szelén-dependens glutation-peroxidáz aktivitás a két terhes csoportban hasonlóan alacsony volt a nem terhes állapothoz képest. A szérumban a szelénkoncentráció egyébként szignifikáns mértékben magasabbnak adódott a gestációs diabeteses csoportban ($51,7 \pm 11,62 \mu\text{g/l}$) a kontroll egészséges terhescsoportéhoz ($40,5 \pm 8,03 \mu\text{g/l}$, $p < 0,001$) viszonyítva. A szérumban a szelénkoncentráció és a plazma glutation-peroxidáz aktivitás az egészséges terheseknél a terhességi cukorbetegséghez képest szignifikáns összefüggést mutatott ($p = 0,005$). A szelén-dependens plazma glutation-peroxidáz aktivitás és a szelén szint között a GDM csoportban gyenge pozitív (NS) korreláció igazolódott ($p = 0,92$).

4.5. Hősokk protein 70 (HSPA1A, Hsp70) meghatározása gestatiós diabeteses nőknél, valamint praegestatiós diabeteses és kontroll terheseknél

4.5.1. A vizsgálatban résztvevő személyek klinikai jellemzői és laborparaméterei

A vizsgálatban résztvevők klinikai jellemzőit a táblázat mutatja be (15. táblázat).

15. táblázat: A vizsgálatban részt vevő egészséges, gestatiós-, és praegestatiós várandósok klinikai jellemzői

	Egészséges várandósok (n=40)	Gestatiós diabeteses terhesek (n=38)	Praegestatiós diabeteses terhesek (n=11)
Életkor (év)	30 (28-32)	33 (29-36) ^a	26 (24-33) ^b
Terhesség előtti BMI (kg/m ²)	21,9 (19,0-26,2)	23,3 (21,4-29,0)	22,3(19,9-30,0)
Terhességi kor vérvételkor (hét)	26 (24-28)	24 (23-25) ^a	25 (24-27)
Terhességi kor szüléskor (hét)	39 (38-40)	38 (37-39)	38 (37-39)
Magzati születési súly (gramm)	3350 (3050-3550)	3150 (2650-3380)	3400 (2700-3500)

a: $p < 0,05$ gestatiós diabeteses versus egészséges várandósok

b: $p < 0,05$ praegestatiós diabetes versus gestatiós diabetes

Az adatok mediánt jelölnék

BMI: testtömeg-index

A terhesség előtti testtömeg-index (BMI), a szüléskori terhességi kor, és a magzati születési súly nem mutatott szignifikáns eltérést egyik terhes csoportban sem. Az anyai életkor ellenben szignifikáns mértékben magasabbnak bizonyult a gestatiós diabeteses nőknél, az egészséges kontroll, és a praegestatiós diabeteses terhesekhez képest. A mintavételkor terhességi kor a kontroll terhes csoportokhoz képest a gestatiós diabeteses nők esetében szignifikánsan fiatalabb volt. A születéskori traumák és a veleszületett fejlődési rendellenességek vizsgálata nem képezte részét a tanulmányunknak.

A gestatiós és praegestatiós diabeteses alanyok metabolikus laborparamétereit a táblázat mutatja be (16. táblázat). Az éhomi plazma glükóz, a HbA1c, az éhomi szérum inzulin és a HOMA-IR érték szignifikánsan magasabb volt a praegestatiós cukorbeteg csoportban, mint a terhességi cukorbetegek körében.

16. táblázat: Hsp70 meghatározása céljából történt mintavételkor a gestatiós és praegestatiós diabeteses terhesek metabolikus jellemzői

	Gestatiós diabetes terhesek (n=38)	Praegestatiós diabeteses terhesek (n=11)	Statisztikai szignifikancia (p érték)
Éhomi plazma glükóz (mmol/l)	4,8 (4,5-5,2)	5,6 (5,6-5,6)	<0,05
OGTT 120 perces érték (mmol/l)	8,7 (8,3-9,5)	nem meghatározott	
HbA1c (%)	5,2 (5,1-5,6)	6,2 (5,7-7,0)	<0,001
Éhomi szérum inzulin (mU/l)	7,9 (4,8-13,5)	22,7 (16,0-34,7)	<0,001
HOMA-IR	1,8 (0,9-3,3)	5,6 (4,0-8,6)	<0,001

Az adatok mediánt jelölnek.

OGTT: 75 grammal végzett orális glükóztolerancia-teszt

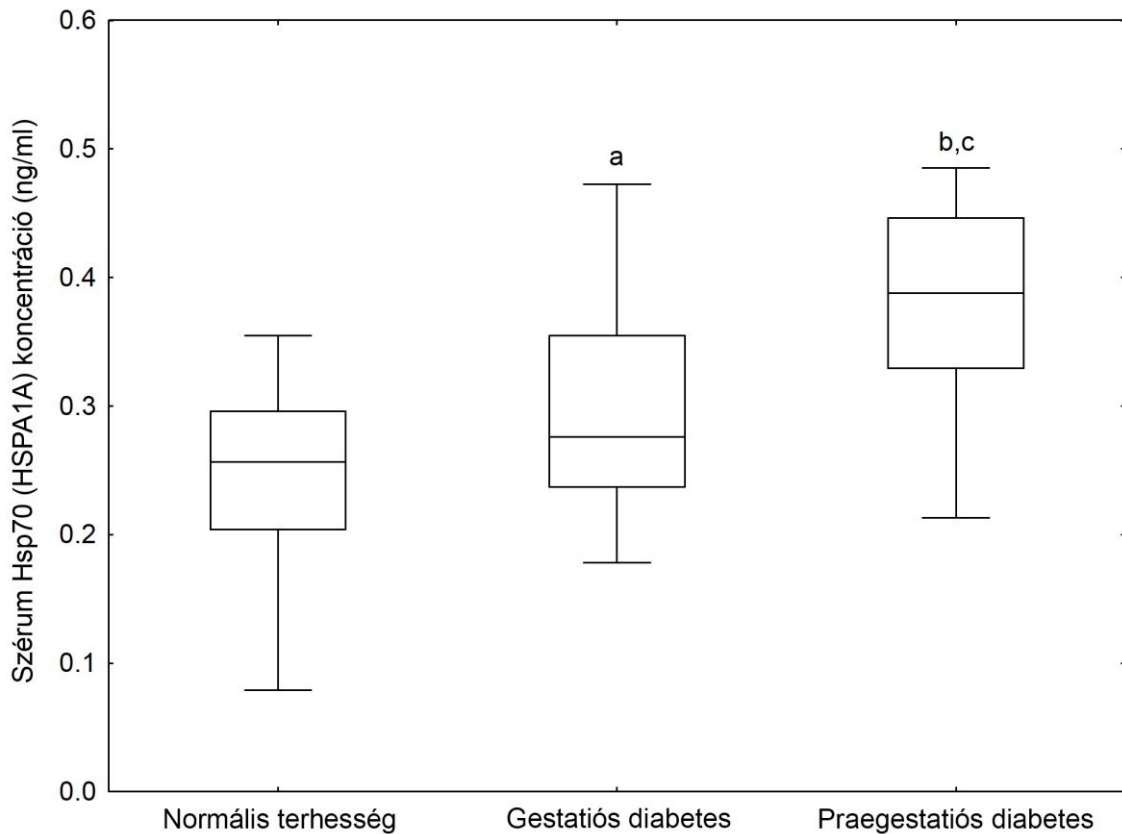
Hb: haemoglobin

HOMA-IR: Homeostatic Model Assessment-Insulin Resistance

Az éhomi plazma glükóz, a HbA1c, az éhomi szérum inzulin és a HOMA-IR érték szignifikánsan magasabb volt a praegestatiós cukorbeteg csoportban, mint a terhességi cukorbetegek körében.

4.5.2. Szérum hősokk protein 70 (HSPA1A, Hsp70) szintek

A tanulmányunkban meghatározott szérum Hsp70 fehérje szinteket az ábra (11. ábra) mutatja be.

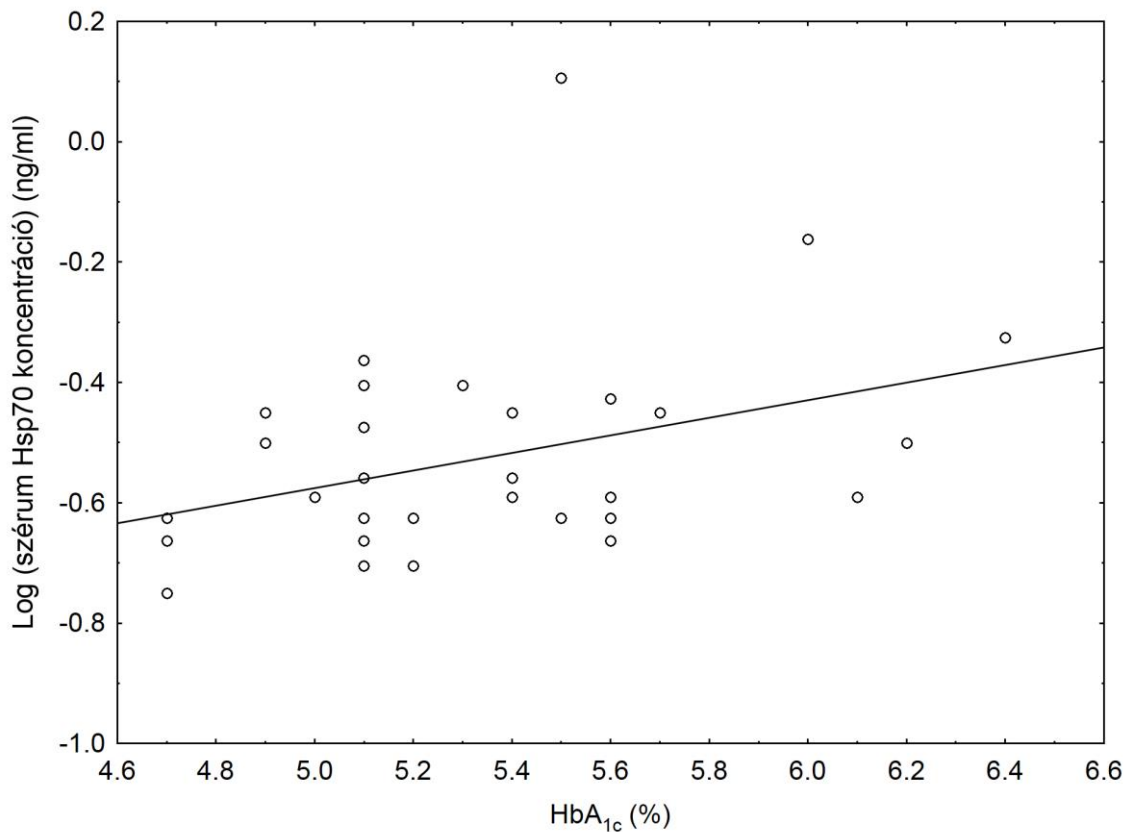


11. ábra: Egészséges várandósok és gestatiós, valamint praegestatiós diabeteses terhesek szérum Hsp70 szintjei. Középső vonal: medián; Box: interkvartilis tartomány (25-75 percentilis); Whisker: tartomány (kilógó értékek kizárva);

^a $p < 0,05$ versus egészséges terhesség; ^b $p < 0,001$ versus egészséges terhesség; ^c $p < 0,05$ praegestatiós diabetes versus gestatiós diabetes

A Hsp70 fehérje szérumszintek szignifikánsan magasabbak voltak a praegestatiós (0,39 (0,33-0,45) ng/ml, $p < 0,001$) és a gestatiós diabeteses betegekben (0,28 (0,24-0,35) ng/ml, $p < 0,05$) az egészséges várandósokhoz (0,26 (0,20-0,30) ng/ml) képest. A praegestatiós diabeteses terhesek Hsp70 fehérje szérumkoncentrációi szignifikáns mértékben magasabbnak bizonyultak a gestatiós diabeteses nőknél mért értékekhez képest ($p < 0,05$).

A vizsgált terhescsoportoknál a Hsp70 szintek közötti szignifikáns eltérés akkor is fennállt, ha az értékeket az életkor, a vérévelkori terhességi kor, a terhesség előtti BMI érték és a primiparák százalékos aránya szerint illesztettük az ANCOVA kovariancia analízis során (súlyozott átlag \pm standard hiba (szérum Hsp70 koncentráció (ng/ml): $-0,63 \pm 0,03$ egészséges terhességnél, $-0,51 \pm 0,03$ gestatiós diabeteseseknél, és $-0,42 \pm 0,05$ praegestatiós diabeteses terheseknél; $p < 0,05$). Vizsgáltuk a tanulmányban résztvevő terhescsoportok klinikai jellemzőinek, metabolikus paramétereinek és a szérum hőszokk fehérje 70 koncentrációjának a kapcsolatát. A korrelációs koefficiens számításához Spearman-féle rangkorrelációt végeztünk. A gestatiós diabeteses csoportban a szérum Hsp70 szintek és a HbA_{1c} értékek szignifikáns pozitív korrelációt mutattak (Spearman $R=0,37$, $p < 0,05$; 12. ábra).



12.ábra: A szérum Hsp70 és HbA_{1c} értékek szórásgörbéje lineáris egyeztetéssel és regressziós egyenessel ábrázolva a gestatiós diabeteses csoportban

A tanulmányban résztvevők egyéb klinikai jellemzője, metabolikus tulajdonsága és Hsp70 fehérje szintje között további kapcsolatot egyik terhescsoportban sem tudtunk kimutatni.

5. Megbeszélés

5.1. A gestatiós diabetes kialakulását valószínűsítő kockázati tényezők vizsgálata

A gestatiós diabetes pontos prevalenciája napjainkban is nehezen meghatározható, a diagnosztikai módszerek és kritériumok még ma sem egységesek, és a különböző etnikumok genetikai, környezeti tényezői, életmódja eltérő, melyek befolyásolhatják a diagnosztikus módszerek eredményét, és így értékelését is. Az eddigi vizsgálatok azt mutatják, hogy a gestatiós diabetes incidenciája szerte a világon nő. Ez a növekedés gyakran együtt jár a 2-es típusú cukorbetegség számának emelkedésével [127].

Teljeskörű szűrést alkalmazva saját adataink alapján a magyar terhes populációban a gestatiós diabetes gyakori (9,26 %) előfordulását tapasztaltuk. Az általunk vizsgált terhes populációnál 75g-os OGTT-t 7,8 mmol/l-os küszöbértékkel alkalmazva eredményeink azt mutatták, hogy az Amerikai Diabetes Társaság (ADA) által javasolt rizikótényezők jelenléte - mint a terhesség előtti magas anyai BMI érték, az előző terhesség alatt diagnosztizált GDM, illetve a 25 év feletti anyai életkor - megközelítőleg 1,6-2,2-szeresére növelheti a GDM kialakulási valószínűségét.

Az Amerikai Diabetes Társaság kritériumrendszerét alkalmazva a válogatás nélkül vizsgált terhesek 84,79 %-a gestatiós diabetes kialakulására nézve fokozott rizikóval rendelkezett. A 2000-2003. között végzett tanulmányban a terhes nők 84 %-a 25 évnél idősebb volt a cukorbetegséges vizsgálat pillanatában. A vizsgálati eredmények a gestatiós diabetes kialakulására nézve legnagyobb befolyást jelentő tényezőnek az anyai életkort találta (OR: 2,26, $p=0,0002$). Nem feltártak azon kockázati tényezőket, amelyekkel a 25 év alatti terhesek, először szülő nők körében lehetne a GDM-t korán diagnosztizálni. Erre utal, hogy vizsgálatunkban a 25 év alatti terheseknél egyik hagyományos kockázati tényező sem jelezte előre a GDM kialakulását, holott 5,69%-os gyakorisággal alakult ki.

Érdekes észrevétel, hogy a 25 év alatti terhes populációban nem igazolható az elhízás jelentősége. Az általunk vizsgált populációban a 25 év alatti terhesek 16,3%-a volt túlsúlyos (66/404), közülük is csak egy várandósnál alakult ki GDM. 25 kg/m² alatti BMI érték esetén is csupán az anyai életkor befolyásolta a GDM incidenciáját.

25 évnél idősebb terhesek esetén a gestatiós diabetes előfordulásának gyakorisága több, mint kétszerese volt a 25 évnél fiatalabb várandósokhoz képest (12,0 % vs. 5,69 %). Az idősebb várandósok körében terhességi cukorbetegség kialakulására nézve a legerősebb rizikófaktor a 25 kg/m²-nél nagyobb praegestatiós testtömeg-index (OR: 1,79, p=0,000064), és az előzményben szereplő terhességi cukorbetegség (OR: 2,06, p=0,003). Az adatok kiértékelése óta eltelt 15 év során a terhességet vállaló nők átlag életkora és a túlsúly előfordulása nemcsak világszerte, de hazánkban is nőtt [128].

Mind az először terhességet vállalók, mind a multiparák körében GDM kialakulása szempontjából a leginkább prediktív tényezőnek az anyai életkor (OR: 2,11, p=0,01; OR: 2,41, p=0,0068) bizonyult. Kiemelendő, hogy a többször terhesek második legerősebb rizikófaktora a 25 kg/m²-nél nagyobb terhesség előtti testtömeg-index volt.

Megfigyelésünk szerint már 25 év feletti anyai életkor esetén is fokozódik a gestatiós diabetes kialakulásának rizikója. Az idősebb terhespopulációban további GDM rizikót növelő tényező a praegestatiós anyai túlsúly. Második, vagy harmadik terhesség vállalásakor a praepreconceptionális gondozás jelentőségét hangsúlyozva, figyelembe kell venni az anyai életkor és túlsúly okozta rizikó növekedést. Normál testsúlyú, de 25 évnél idősebb várandós kockázata terhességi cukorbetegség kialakulására nézve szintén fokozott (OR: 1,69, p=0,02).

Vizsgálatunk jelentőségét tovább növeli az a tény, hogy napjainkban mind a nemzetközi, mind a hazai szűrési protokollok a 35 évnél idősebb anyai életkort jelölik rizikótényezőnek [33]. 2000 november és 2003 január vége között teljes körű szűrést végeztünk a terhes nőknél. Adataink alapján megállapíthatjuk, hogy a GDM-es betegek megközelítőleg 7,9%-a nem lenne diagnosztizálva (23 eset a 277-ből), ha az alacsony rizikócsoporthoz nem szűrnénk.

Összefoglalva megállapítható, hogy a GDM a terhesség egyik leggyakrabban előforduló szövődménye. Gyakorisága nemcsak a napjainkban szigorúbb éhomi vércukor határérték bevezetésének, hanem a fokozódó praegestatiós testsúly és a mind későbbi életkorban vállalt terhességnek köszönhető. A terhespopulációban igen gyakran előforduló GDM rizikófaktorok miatt általános szűrést kell végezni. A terhességi cukorbetegség patomechanizmusának pontosabb felderítése, ezáltal újabb szűrőmarkerek bevezetése hozzájárulhat a megfelelő prevenciók stratégia kidolgozásához.

5.2. A terhesség második trimeszterében mért magzatvíz inzulinkoncentráció és a gestatiós diabetes kapcsolata

Irodalmi adat utal arra, hogy inzulindependens diabetes mellitus esetén a 16-20. hét között a krónikus anyai hyperglykaemia hatására a magzati pancreas glükóz által kiváltott inzulin elválasztása fokozódik [129]. A tartós és magas anyai glükózsztint befolyásolja a magzatvíz inzulintartalmát [130]. A magzat inzulintermelésének szabályozásának összetett folyamatára utal, hogy az anyai vércukorszint magzati inzulinszekréciónak fokozó hatása mellett felvetődött a fetalis hyperinsulinaemia anyai szénhidrátanyagcserét befolyásoló hatása is [102]. Felmerült a magzatvíz emelkedett inzulintartalmának esetleges prediktív szerepe a gestatiós diabetes kialakulásában [131].

Vizsgálatunkban az átlag + 2 SD értéket meghaladó kóros magzatvíz inzulinérték a vizsgált terhespopuláció mindössze 4,56 %-nál (12/263) fordult elő, azonban ebben a csoportban a gestatiós diabetes előfordulása 42 %-nak adódott (5/12)! Normális magzatvíz inzulinkoncentrációval rendelkező terheseknél ritkábban, az esetek 8 %-ánál fordult elő terhességi cukorbetegség (20/251). Az egész vizsgált terhespopuláció GDM gyakorisága 9,5 %-nak adódott (25/263). A terhességi cukorbetegségek 20 %-át előre jelezte a magzatvíz kóros mértékű inzulinkoncentrációja.

Az anyai életkor és az előzményben szereplő terhességi diabetes már a 16-23. hét között hatással lehet a magzati inzulintermelésre. A magzatvíz hyperinsulinaemia gyakorisága 35 évnél idősebb terhesnő esetén 66,6 % (8/12), míg előzetes GDM jelenlétekor 41,6 % (5/12). Tanulmányunkban az OGTT vizsgálat 120 perces plazma vércukor értéke mutatott szignifikáns lineáris összefüggést a magzatvíz inzulinkoncentrációval. Vizsgálatunk által igazolt összefüggést a 2008-ban közzétett HAPO vizsgálat is megerősítette: az OGTT 60 perces értéke fejezte ki leginkább a fetalis hyperinsulinaemiát [5]. A hazai szűrési protokoll az 1 órás OGTT vércukor értéket nem alkalmazza. A magzatvíz inzulintartalma és a kóros OGTT előfordulása közötti kapcsolatot nem befolyásolta az elsőfokú rokonságban előforduló 1-es típusú diabetes mellitus.

Az OGTT 120 perces értéke és a magzatvíz inzulinkoncentráció közötti összefüggés szignifikáns lineáris, ugyanakkor vizsgálatunkban a korrelációs együttható értéke alacsony. Elképzelhető, hogy a fetalis hyperinsulinaemia következtében

megnövekedett anyai-magzati transzplacentáris glükóz gradiens befolyásolja az anyai glükózsztintet, és ezért nem mutatható ki szorosabb összefüggés a magzatvíz inzulintartalma és az OGTT két órás értéke között. Ily módon a fetális hyperinsulinaemia elfedheti, illetve nehezítheti a gestatiós diabetes felismerését.

Fentiek alapján felvetődik a kérdés, hogy a magzatvíz inzulintartalma milyen mértékben képes a gestatiós diabetes előrejelzésére? A magzatvíz kóros határértékét átlag + 2 SD értékkel jellemezve (3,5 U/ml) a vizsgálat alacsony 20 %-os szenzitivitást és 42 %-os pozitív prediktív értéket mutatott a gestatiós diabetes előrejelzését illetően. Abban az esetben, ha a negatív OGTT eredmény mellett észlelhető magzatvíz inzulinkoncentráció 90 percentilis értékénél (2,7 U/ml) magasabb inzulin szintet tekintettük kórosnak, a vizsgálat szenzitivitása 16 %-ot, a pozitív prediktív érték 12 %-ot mutatott. Ezek az adatok azt mutatják, hogy az álnegatív és a fals pozitív esetek aránya egyaránt magas, ezért a magzatvíz inzulintartalmának meghatározása önmagában nem alkalmas szűrővizsgálat a gestatiós diabetes előrejelzésére.

5.3. Szérum szelén és hsCRP koncentrációk kapcsolata gestatiós diabetesben

A szervezetben a prooxidáns és antioxidáns nyomelemek és vegyületek közötti egyensúly biztosítja a sejtek és szövetek megfelelő működését. Diabetes mellitus esetén a fokozott oxidatív stresszt a hsCRP-szint emelkedése jelzi. Terhesség során a lipidperoxidációt korán jelző hsCRP koncentráció emelkedést már az OGTT vizsgálat pillanatában a 24-28. terhességi hét között, a kóros glükózértékeivel összefüggésben kimutattuk.

A hsCRP érték a nem terhes nőkhöz képest mindkét terhes csoportban szignifikáns mértékben emelkedett volt, jelezve a megnövekedett lipidperoxidációt. A gestatiós diabeteses és az egészséges terhes nők hsCRP értékei között nem találtunk szignifikáns különbséget. A megnövekedett lipidperoxidáció mind a magzatra, mind a terhesre nézve káros hatással van [132].

Az antioxidáns vegyületek gyakori nyomelem összetevője a szelén. A magyar terhespopuláció szelén státuszát munkacsoportunk vizsgálta először. Korábbi tanulmányunk és az irodalmi adatok szerint a hazai várandósok szérum szelénkoncentrációja alacsonyabb, mint más országok terhespopulációjának átlag szelén értéke [113, 133]. A szénhidrátanyagcsere romlása fokozza a szubklinikus gyulladásos folyamatokat. A 2-es típusú diabetes mellitus esetén is magasabb szérum szelénkoncentrációt igazoltak [114]. Ugyanakkor a hosszan és nagyobb adagban adott szelénpótlás következtében a 2-es típusú diabetes mellitus gyakoribb előfordulását figyelték meg, megkérdőjelezve a rutinszerű célzott szelén adagolás létjogosultságát [115].

Vizsgálatunkban az egészséges terhes és a gestatiós diabeteses terhesek szérum szelénkoncentrációja szignifikáns mértékben alacsonyabbnak bizonyult, mint a nem terhes egészséges kontroll csoport tagjainál mért szérum szelénkoncentráció ($p < 0,001$). A terhesség alatti csökkent szérum szelénkoncentráció részben a terhesség alatti haemodilutiora vezethető vissza [134]. A másik lehetséges magyarázata a terhesség alatti szérum szelénkoncentráció csökkenésnek a fokozott magzati igény és felhasználás. Más szerzők felvetik, hogy a terhesség alatti csökkent szelénkoncentráció a glükóztoleranciával áll összefüggésben [111]. Saját mérésünk alapján gestatiós diabeteses terheseknél- hasonlóan az irodalomban közölt 2-es típusú diabetes mellitushoz

köthető emelkedett szelén szintekhez- szignifikánsan magasabb a szérumban a szelénkoncentráció a kontroll terhesekhez viszonyítva, ami megerősíti a szelén szénhidrátanyagcsere-zavarban betöltött szerepét. A szelénkoncentráció szignifikáns pozitív kapcsolatot mutatott a terhességi diabetes megjelenésével ($p=0,0249$ (OR: 1,07, 95% CI: 1,01-1,13)). A kis betegszám miatt a más terhespopulációkhoz történő összehasonlítás nem lehetséges.

Vizsgálatunkban a szérumban a szelén szint, és mind az egészséges, mind a gestációs diabeteses terhesek esetén a fiziológias emelkedést mutató plazma lipoproteinkoncentrációja között negatív korrelációt igazoltunk. Ugyancsak negatív szignifikáns összefüggést mutattunk ki a terhesek szérumban a szelén és hsCRP koncentrációja között, ami arra hívja fel a figyelmet, hogy az alacsony szérumban a szelénkoncentráció esetén a lipoproteinek által biztosított oxidatív védő mechanizmus nem elégséges a megnövekedett lipidperoxidáció ellensúlyozására.

Vizsgálati eredményeink szerint, miszerint a hsCRP-érték szignifikáns pozitív korrelációban áll a szérumban a szelénkoncentrációval, a szérumban a triglicerid, és az OGTT 120 perces értékével azt jelzi, hogy a szénhidrátanyagcsere-zavar, és a szabad gyök képzés között kapcsolat áll fenn.

Igazoltuk, hogy már a terhesség 24-28. hete között az egészséges és a gestációs diabeteses terhességben is kimutatható a hyperglykaemiával, és megnövekedett lipoproteinkoncentrációval összefüggésben álló szubklinikus gyulladás, és fokozott oxidatív stressz. Következtetésünk szerint a szénhidrátanyagcsere-zavar rendezése az elsődleges a terhesség alatti prooxidáns és antioxidáns egyensúly fenntartásában. A szelén az antioxidáns tulajdonságú enzimeken, és szelenoproteineken keresztül mérsékli az oxidatív stresszt, mindezek által fontos szerepet tölthet be a szénhidrátanyagcsere egyensúlyában.

Tanulmányunkban az egészséges terhesekhez képest már a 24-28. terhességi héten, a gestációs diabeteses igazolásának pillanatában is emelkedettebb szelén szinteket igazoltunk, mintegy megerősítve a szelén szénhidrátanyagcsere-zavarban betöltött szerepét. A mérési értékek alapján a terhesek általános szelénpótlása az alacsony szérumban a szelén szint ellenére nem javasolt. Gestációs diabetesben az oxidatív stressz okozta károsodások megelőzése szempontjából fontos tényező a szénhidrátanyagcsere gondos rendezése. Tanulmányunkban sem a csökkent szérumban a szelénkoncentráció, sem az

emelkedett hsCRP-érték a 24-28. hét között nem jelezte előre egyik terhes csoportban sem egyéb terhességi szövődmény kialakulását, mint például koraszülést, normálistól eltérő magzati születési súlyt.

5.4. Glutation-peroxidáz aktivitás és szérumban szelénkoncentráció egészséges és gestatiós diabeteses terhesknél

Hazánkban a terhesek szérumban szelénkoncentrációja más országok gestatiós átlag szérumban szelén szintjéhez képest alacsony [135]. A glutation-peroxidáz egy szelén-függő antioxidáns enzim, mely a reaktív oxigén gyökök inaktiválásában tölt be fontos szerepet. Az egyébként is szelén hiányos egészséges, és gestatiós diabeteses terhesknél az antioxidáns tulajdonsággal rendelkező glutation-peroxidáz aktivitásának meghatározását tűztük ki célul. Más szerzők korábban már kimutatták, hogy a plazma és a vörösvértest GPX-aktivitása a 20. terhességi hét után csökken [119]. 1-es típusú diabetes mellitus miatt gondozott magyar nem terhes populációban csökkent glutation-peroxidáz aktivitás igazolódott, ami a cukorbetegségekre jellemző fokozott oxidatív stresszre utal [136].

Feltételezzük, hogy a terhesség során megfigyelt alacsonyabb glutation-peroxidáz aktivitás részben a fokozódó magzati igény miatt bekövetkező szelénkoncentráció csökkenés, részben a növekvő oxidáció következtében fogyatkozó antioxidáns kompenzációs folyamat következménye. Korábbi vizsgálatunkban azonban már megállapítottuk, hogy gestatiós diabeteses betegeknél a kontroll terhes nőkhöz képest a szérumban szelénkoncentráció szignifikáns mértékben emelkedett. A szérumban szelénkoncentráció meghatározása a terhességi cukorbetegség igazolásával egyidőben történt, ezért a különbséget diétás megszorítás, vagy táplálék kiegészítő alkalmazása nem okozhatta. 2-es típusú diabetes mellitus esetén más szerzők korábban szintén emelkedett szérumban szelén szintet igazoltak [114].

Eredményeink szerint gestatiós diabetes esetén az oxidatív stressz fokozottabb mértékű az egészséges terhesekhez képest. A GPX aktivitást mind a szervezet szelén ellátottsága, mind az az oxidatív stressz mértéke befolyásolja. A gestatiós diabeteses nőknél az egészséges kontroll terhesekhez viszonyítva szignifikáns mértékben alacsonyabb teljes vér glutation-peroxidáz aktivitást mutattunk ki ($2,03 \pm 0,61$ U/g protein vs. $2,77 \pm 0,70$ U/g protein, $p=0,035$). Mindez a terhességi cukorbetegségekre is

jellemző oxidációs folyamatok fokozódására, és a szénhidrátanyagcsere-zavar esetén fogyatkozó antioxidáns kapacitás csökkenésére hívja fel a figyelmet. Egészséges terhesek és gestatiós diabeteses betegek plazma, és vörösvérsejt haemolizátum glutation-peroxidáz aktivitásában nem találtunk szignifikáns eltérést. A teljes vérben alacsonyabb GPX-aktivitással rendelkező GDM csoportban azonban a célzott szelénpótlás megfontolandó, illetve további vizsgálatot igényel.

5.5. A szérumból mért Hsp70 (HSPA1A) koncentráció szintje egészséges, valamint gestatiós és praegestatiós diabéteszrel szövődött terheseknél

5.5.1. Az anyai testsúly és zsírszövet, valamint a szérumból mért Hsp70 koncentráció összefüggése

Több tanulmány beszámolt már a keringő Hsp70 szint emelkedéséről 1-es és 2-es típusú diabétes mellitus esetén [125, 137]. Diabéteses betegeknek a zsírszövet kiterjedésének mértéke összefüggést mutat a hősokk fehérje 70 szérumból mért koncentrációjával. 2-es típusú diabétes mellitus fennállása esetén normális testsúlyú betegekhez képest az elhízott cukorbeteg szérumból mért Hsp70 szintje magasabb [138]. Nakhjavani és munkatársai szerint a logaritmikusan transzformált szérumból mért Hsp70 koncentráció és a testtömeg-index között pozitív szignifikáns összefüggés igazolható mind hosszan fennálló diabétes mellitus, mind frissen diagnosztizált diabétes mellitus és egészséges kontroll egyének esetén is [139].

A tanulmányunkban résztvevők többsége normális testsúlyú volt, valószínűleg ezért a testtömeg-index és a szérumból mért Hsp70 szint között sem a praegestatiós-, sem a gestatiós diabéteses, sem az egészséges terhesnők körében nem találtunk összefüggést.

5.5.2. Keringő Hsp70 szint és az alacsony fokú szisztémás gyulladás kapcsolata

A szisztémás gyulladás és az oxidatív stressz a diabétes mellitusra jellemző jelenség. Irodalmi adatok szerint mindez a hősokk fehérje 70 szérumból mért szintjének emelkedéséhez vezet. 2-es típusú diabétes esetén a fokozott oxidatív stressz jelenlétét kifejező emelkedett Hsp70 szérumszint igazolódott a perifériás vér mononucleáris sejteiben. Ezek a sejtek az extracelluláris térbe Hsp70 fehérjét bocsájtanak ki [140]. Az extracelluláris Hsp70 a károsodott, nekrotizált sejtekből származik, és az intracelluláris, illetve sejtet érő stressz jelenlétére hívja fel a figyelmet. Mindez a veleszületett és adaptív proinflammatorikus immunválasz szerepére világít rá [141].

Az extracelluláris Hsp70 az antigén prezentáló sejtek felszíni receptoraihoz (CD14, CD36, CD40, CD91, LOX-1, Toll-like receptor 2 és 4) kötődése révén stimulálja azokat proinflammatorikus citokin (TNF- α), interleukin (IL-1 β , IL-6) és kemokin

produkciónját [142]. Irodalmi adatok utalnak arra, hogy míg az intracelluláris Hsp70 koncentráció az inzulinrezisztencia elleni védelemben vesz részt [143], addig az extracelluláris hőszokk 70 fehérje in vivo az inzulinrezisztencia mértékével korrelál, in vitro pedig a hasnyálmirigy β -sejtjeinek károsodását és elhalását okozza [144]. A terhességi cukorbetegségben általunk igazolt keringő Hsp70 szint emelkedésnek valószínűleg szerepe van a gestációs diabetesre jellemző szisztémás gyulladás patomechanizmusában. Antioxidánsok adásával a proinflammatorikus folyamat csökkenése figyelhető meg. Az antioxidáns tulajdonsággal rendelkező folsav 2-es típusú inzulinkezelést nem igénylő diabetes mellitus esetén a szérumban Hsp70 szintet szignifikáns mértékben mérséklő [145]. Fizikai terhelést követő hőszokk protein szérumban szint emelkedést a C-és E-vitamin pótlás csökkenti [146].

5.5.3. Az anyai hyperglykaemia és a hőszokk protein 70 szérumban koncentráció

Praegestációs diabetes mellitussal és gestációs diabeteszel szövődött terhesség esetén a szérumban Hsp70 szint emelkedéséért felelős másik tényező a hyperglykaemia. Feltételezik, hogy a hyperglykaemia fokozza a hepatosplanchnikus viscerális területről a Hsp70 felszabadulását [147].

Gestációs diabetes esetén a szérumban HbA1c és Hsp70 szint között szignifikáns pozitív összefüggést mutattunk ki. Mindez arra enged következtetni, hogy a gestációs diabetesre is jellemző krónikus hyperglykaemia Hsp70 szérumban szint emelkedéssel jár. Észrevételünk, miszerint praegestációs diabeteszel szövődött terhesség esetén szignifikáns mértékben emelkedett a Hsp70 szérumban koncentráció gestációs diabeteses várandósokhoz képest, összhangban áll más szerzők vizsgálati eredményével, azaz a Hsp70 szérumban szint függ a diabetes mellitus fennállásának időtartamától [139].

5.5.4. Gestációs diabetes és a szérumban Hsp70 kapcsolata

A gyulladásos mediátorok és az oxidatív stressz szerepét a gestációs diabetes mellitus patomechanizmusában már többen vizsgálták és bizonyították [148, 149]. A szisztémás alacsony fokú gyulladás, és az emelkedett Hsp70 fehérje koncentráció kapcsolata praeeclampsia esetén igazolódott. A folyamat a proinflammatorikus hatásra

történt keringő citokin mintázat megváltozásával mutat összefüggést. Ilyen proinflammatorikus változás a C-reaktív fehérje és a plazma malondialdehid szintjének emelkedése [150].

Eredményeink szerint a Hsp70 fehérje szintje egészséges terhesnőkhöz képest szignifikánsan magasabb gestatiós diabetes és praegestatiós diabetes mellitussal szövődött terheségek esetén. Praegestatiós cukorbeteg terhesek Hsp70 koncentrációja pedig szignifikánsan magasabb a terhességi cukorbeteg várandósokhoz képest. Tanulmányunk szerint a gestatiós diabeteses nők hősokk protein 70 és HbA1c szérumszintje szignifikáns pozitív korrelációt mutat egymással. Mindezek figyelembe vételével feltételezzük, hogy a gestatiós diabetes mellitus során észlelt Hsp70 szérumszint emelkedés a szisztémás gyulladásra és az oxidatív stresszre történt válaszreakció. Az emelkedett Hsp70-szint mind a gestatiós diabetes markere, mind a terhességi cukorbetegség kialakulásának egyik tényezője is lehet.

A praegestatiós-, és gestatiós diabeteses várandósok megnövekedett szérumszintű Hsp70 koncentrációja és a klinikai tünetek, valamint metabolikus paraméterek között nem észleltünk összefüggést. Az eltérő Hsp70 extracelluláris elválasztás oka esetleg genetikai tényezőtől függ, de a pontos mechanizmus még feltárára vár. Tanulmányunkban mindegyik praegestatiós diabétesssel szövődött terhes inzulinkezelésben részesült, ezért ebben a csoportban a szérumszintű inzulin és a HOMA-index értékek nem használatóak az inzulinrezisztencia meghatározásához.

Összefoglalásként az irodalomban először vizsgálatunk mutatta ki, hogy gestatiós diabetes esetén a szérumszintű Hsp70 szint emelkedett, és a HbA1c értékkel összefüggést mutat. További vizsgálatot igényel, hogy a keringő Hsp70 a gestatiós diabetes patomechanizmusában játszik-e szerepet, vagy maga az emelkedett szérumszintű Hsp70 koncentráció a kóros szénhidrátanyagcsere következménye-e? További vizsgálat szükséges a szérumszintű Hsp70 fehérje és a gyulladás, valamint az oxidatív stressz markereinek összefüggésének tisztázása céljából gestatiós diabetes esetén.

6. Következtetések

1. A 25 évnél idősebb terheseknél a legerősebb rizikófaktor gestatiós diabetes kialakulására nézve a túlsúly, ezt követi az előzményben szereplő gestatiós diabetes, majd az elsőfokú rokonságban előforduló diabetes mellitus.
2. A 25 évesnél fiatalabb és 25 kg/m^2 -nél kisebb testtömeg-indexszel rendelkező szülők 5,2 %-nál is gestatiós diabetest igazoltunk, mely egyéb patomechanizmus jelenlétére utal.
3. 40 évnél idősebb szülőknél a gestatiós diabetes előfordulása 29,16 %, ami a 25 évnél fiatalabb szülőkhöz képest közel hatszoros gyakoriságot mutat.
4. Normális és 25 kg/m^2 feletti praegestatiós BMI-vel rendelkező terhesek esetén egyaránt az anyai életkor a gestatiós diabetes rizikóját fokozó elsődleges tényező.
5. A második trimeszter során a terhesek 4,56 %-nál igazolható kóros magzatvíz inzulinkoncentráció. Adataink alapján normális magzatvíz inzulin szint esetén a gestatiós diabetes előfordulása mindössze 8 %.
6. A második trimeszter közepén igazolt magzati hyperinsulinaemia az esetek 42 %-ban előre jelezte a második trimeszter végi anyai szénhidrátanyagcsere-zavart. Kóros magzatvíz inzulinkoncentráció ellenére normoglykaemiás terhescsoportban további vizsgálat szükséges annak a felderítésére, hogy milyen magzati vagy anyai tényező miatt nem manifesztálódik a gestatiós diabetes. Az egyik lehetséges ok a magzati glükózigény növekedése lehet.
7. Terhesség második trimesztere végén mind az egészséges, mind a gestatiós diabeteses terhesek szérum szelénkoncentrációja szignifikánsan alacsonyabb egészséges, nem terhes nők szérum szelénkoncentrációjához képest, mely fokozott felhasználásra utal.

8. A szérumból szelénkoncentráció gestációs diabetes esetén szignifikánsan magasabb normális szénhidrátanyagcserejű terhesek szelénkoncentrációjához képest.
9. A hsCRP negatívan korrelál a szérumból szelénkoncentrációval.
10. Terhesség második trimesztere során mért hsCRP-szint szignifikánsan magasabb az egészséges, nem terhes nők hsCRP értékéhez képest, ugyanakkor a gestációs diabeteses és a normális szénhidrátanyagcserejű terhesek hsCRP-szintje nem különbözik egymástól szignifikáns mértékben.
11. A terhesség második trimesztere végén a szérumból szelénkoncentráció szignifikáns mértékű negatív korrelációban áll a totál koleszterin-, az LDL-koleszterin-, a TG- és a hsCRP-szintekkel.
12. Az éhgyomri totál koleszterin-, és TG-szint szignifikáns pozitív korrelációban áll a hsCRP-szinttel.
13. Feltételezzük, hogy a megnőtt lipidperoxidációra utal a terhesség során észlelt csökkent szérumból szelénkoncentráció.
14. A posztprandiális két órás cukorterhelés érték a második trimeszter végén szignifikáns pozitív összefüggést mutat a lipidperoxidációt kifejező anyai szérumból hsCRP-szinttel.
15. Teljes vér haemolizátumból glutation-peroxidáz aktivitása szignifikánsan alacsonyabb a második trimeszter végén gestációs diabeteses szövődményes terheseknél az egészséges terhesekhez viszonyítva, ami a szénhidrátanyagcsere-zavarral járó, már a 24. terhességi héten fokozottan jelenlévő oxidatív stressz jelenlétére utal.

16. A második trimeszter végén a gestatiós diabetes igazolásának pillanatában az egészséges terhesekhez viszonyítva a Hsp70-szint szignifikáns mértékben emelkedett.
17. Gestatiós diabetes esetén a szérumban Hsp70-szint szignifikáns összefüggést mutat a HbA1c koncentrációval. Mindez a krónikus hyperglykaemia által okozott, már a terhesség második trimeszterének végén fennálló fokozott oxidatív stresszre és szisztémás gyulladásra hívja fel a figyelmet. Gestatiós diabetesben az oxidatív stressz okozta károsodások megelőzése céljából alapvető fontosságú a szénhidrátanyagcsere gondos rendezése.
18. Prae-gestatiós diabétesssel szövődött terheseknél gestatiós diabeteses terhesekhez képest a második trimeszter végén mért szérumban Hsp70 koncentráció szignifikáns mértékben emelkedett. Az időben fel nem ismert praegestatiós diabetes mellitus már az organogenezis időszakában fokozott oxidatív stresszt és inflammációt jelent az embryo számára.

7. Összefoglalás

A gestatiós diabetes mellitus az egyik leggyakrabban előforduló, multifaktoriális eredetű terhességi kórkép. A 35 év feletti szülők 17,37 %-ánál, a 40 évnél idősebb várandósok 29,16 %-ánál alakul ki gestatiós diabetes. A magyar terhesnők szénhidrátanyagcsere-zavarának kialakulására legnagyobb befolyással az anyai életkor és a túlsúly van, azonban a 25 évnél fiatalabbaknál egyik ismert rizikótényező sem jelzi előre a terhességi cukorbetegséget. A terhesség 16-20. hete között igazolt kóros magzatvíz inzulin szint esetén a második trimeszter végén 42 %-ban fordul elő gestatiós diabetes. A magzatvíz inzulinkoncentráció és az anyai szénhidrátanyagcserét jelző OGTT 120 perces értéke között igazoltunk szignifikáns lineáris összefüggést, azonban a korrelációs együttható alacsonynak adódott. Az antioxidáns tulajdonságú szelénfüggő glutation-peroxidáz teljes vér haemolizátum koncentrációját szignifikánsan alacsonyabbnak találtuk terhességi cukorbetegknél az egészséges várandósokhoz képest. Megállapítottuk, hogy mind az egészséges, mind a terhességi cukorbeteg várandósok esetén a szérumban szelénkoncentráció szignifikánsan alacsonyabb a nem terhes nők értékéhez képest, azonban gestatiós szénhidrátanyagcsere-zavar igazolásakor mégis szignifikánsan emelkedett a szelén szint. Munkánk során szignifikánsan fordított összefüggést igazoltunk a szérumban szelén szint, és a fokozott lipidperoxidációt jelző hsCRP koncentráció között. Kimutattuk a szérumban szelén szint és a totális koleszterin, valamint az oxidációra igen érzékeny LDL-koleszterin koncentráció közötti szignifikánsan negatív korrelációt. A hsCRP szint és az OGTT 120 perces értéke között szignifikánsan pozitív korrelációt igazoltunk. Megállapítottuk, hogy a második trimeszterben a gestatiós-, és praegestatiós diabeteses várandósok szérumban Hsp70 szintje szignifikánsan magasabb az egészséges terhesekhez képest. Igazoltuk, hogy a szérumban Hsp70 koncentráció a krónikus hyperglykaemiát jelző HbA1c értékkel szignifikánsan pozitív korrelációban áll. A szénhidrátanyagcsere-zavar fennállásának időtartamával összefüggést mutat a szérumban Hsp70 koncentráció. A terhesség alatt kifejlődő glükózintoleranciával összefüggésben már a gestatiós diabetes felismerésének pillanatában kimutatható az alacsony fokozatú gyulladás jeleként az antioxidáns elemek szintjének csökkenése, és a prooxidáns markerek növekedése. Az emelkedett Hsp70 szint a terhességi cukorbetegség során zajló szisztémás gyulladásra, oxidatív stresszre, és a sejteket érő károsodásra utal.

8. Summary

Gestational diabetes is one of the most common multifactorial disease of the pregnancy. Our study confirms that the incidence of GDM is 17,37 %, if the maternal age is over 35 years, 29,6 %, when the pregnant is older than 40 years. We confirmed that the most important risk factors for GDM in the hungarian population are maternal age over 25 years, and high maternal pre-pregnancy BMI. Maternal age is younger than 25 years there is not any known risk factor forecasting gestational diabetes.

Our study confirms that pregnant women between the 16-20 gestational weeks with an elevated amniotic fluid insulin concentration have a risk of 42 % to develop GDM. at the end of the second trimester. There is a significant correlation between the 2-hour glucose value of the 75 g OGTT and amniotic fluid insulin concentration, however, the corresponding correlation coefficient value is rather low.

The selenium-dependent glutathione-peroxidase concentration in the haemolysated whole blood sample is significantly lower in gestational diabetic women compared to healthy pregnant women. Nonpregnant healthy controls had significantly higher serum selenium concentrations than healthy pregnant women and women with gestational diabetes, but serum selenium levels in GDM are significantly elevated to healthy pregnant. Serum selenium concentrations correlated negatively with hsCRP values indicating the increased lipidperoxidation during pregnancy. We demonstrated in both pregnant groups the significant negative correlation between the serum selenium level and the serum total cholesterol, and the oxidative stress sensitive low-density lipoprotein concentrations. HsCRP values correlated significantly with 120-min serum glucose concentrations during the oral glucose tolerance test.

The second trimester serum Hsp70 concentrations were significantly higher in women with pregestational, and gestational diabetes mellitus than in healthy pregnant women. In the group of women with gestational diabetes mellitus, serum Hsp70 levels showed a significant positive correlation with HbA_{1c} values, suggesting that chronic hyperglycaemia might contribute to the elevation in serum Hsp70 levels. We concluded that at the finding of GDM the antioxidant inflammatory mediators have low concentrations, compared to the elevated pro-oxidant markers's levels revealing the presence of a low stage systemic inflammation during gestational diabetes.

Inflammatory mediators and oxidative stress have also been implicated in the pathogenesis of gestational diabetes mellitus. Therefore, it is tempting to speculate that increased serum Hsp70 levels in gestational diabetes observed in this study reflect – at least in part – systemic inflammation and oxidative stress.

9. Irodalomjegyzék

1. O’Rahilly S, Turner R.C. (1985) Early onset type 2 diabetes vs. maturity onset diabetes of youth: Evidence for the existence of two discrete diabetic syndromes. *Diabetic Medicine*, 5: 224-229.
2. Fajans S.S. (1990) Scope and heterogenous nature of MODY. *Diabetes Care*, 13: 49-64.
3. Schwartz SS, Epstein S, Corkey BE, Grant SF, Gavin JR, Aguilar RB. (2016) The time is right for a new classification system for diabetes: rationale and implications of the β -cell centric classification schema. *Diabetes Care*, 39 (2): 179-186.
4. Winkler G, Jermendy Gy. (szerk.) (2014) A diabetes mellitus kórismézése, a cukorbetegség kezelése és gondozása a felnőttkorban. A Magyar Diabetes Társaság szakmai irányelve. *Diabetologia Hungarica*, 22 (Suppl. 1): 71-75.
5. Metzger BE, Lowe LP. (2008) Hyperglycaemia and Adverse Pregnancy Outcome. HAPO Study Cooperative Research Group. *New Engl J Med*, 358: 991-996.
6. Kerényi Zs, Bosnyák Zs, Péterfalvi A, Szánthó J, Madarász E, Rákóczi I. (2011) A gestációs diabetes előfordulási gyakorisága: validált, teljes körű hazai szűrés hároméves eredményei. *Magy Belorv Arch*, 64: 349-356.
7. American Diabetes Association (2012) Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*, 35(Suppl.1): S11-S61.
8. HAPO Study Cooperative Research Group. (2008) Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes. *N Engl J Med*, 358: 1996-2002.
9. Catalano PM, Hauguel-De Mouzon S. (2011) Is it time to revisit the Pederson hypothesis in the face of the obesity epidemic? *Am J Obstet Gynecol*, 204(6): 479-487.
10. Garamvölgyi Z. (2016) A terhességi cukorbetegség immunológiája. In: Fülöp Vilmos (szerk.) *Az immunológia időszerű kérdései a humánreprodukcióban 2*. Miskolc-Egyetemváros: Miskolci Egyetemi Kiadó, 230-241.
11. Catalano PM, Farrell K, Huston-Presley L, Mencin P, de Mouzon SH, Amini SB. (2009) Perinatal risk factors for childhood obesity and metabolic dysregulation. *Am J Clin Nutr*, 90: 1303-13.

12. Clausen TD, Mathiesen ER, Hansen T, Pedersen O, Jensen DM, Lauenborg J, Damm P. (2008) High prevalence of type 2 diabetes and pre-diabetes in adult offspring of women with gestational diabetes melitus or type 1 diabetes: the role of intrauterine hyperglycemia. *Diabetes Care*, 31 (2): 340-346.
13. Stuebe AM, Mantzoros C, Kleinman K, Gillman MW, Rifas-Shiman S, Seely EW, Rich-Edwards J. (2011) Gestational glucose tolerance and maternal metabolic profile at 3 years postpartum. *Obstet Gynecol*, 1185: 1065-1073.
14. Baranyi É, Nieszner É, Hajós P, Winkler G. (2010) Praegestatiós 2-es típusú cukorbetegség: a prekoncepcionális gondozás új kihívása. *Diabetologia Hungarica*, 18: 285-290.
15. Dornhorst A, Paterson CM, Nicholls JS, Wadsworth J, Chiu DC, Elkeles RS, Johnston DG, Beard RW. (1992) High prevalence of gestational diabetes in women from ethnic minority groups. *Diabet Medicine*, 9: 820-825.
16. Scholl TO, Chen X. (2002) Insulin and the "thrifty" woman: the influence of insulin during pregnancy on gestational weight gain and postpartum weight retention. *Matern Child Health J*, 6: 255-261.
17. Lauenborg J, Hansen T, Jensen DM, Vestergaard H, Molsted-Pedersen L, Hornnes P, Locht H, Pedersen O, Damm P. (2004) Increasing incidence of diabetes after gestational diabetes: a long-term follow-up in a Danish population. *Diabetes Care*, 27 (5): 1194-1199.
18. Shah BR, Retnakaran R, Booth GL. (2008) Increased risk of cardiovascular disease in young women following gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 31 (8): 1668-1669.
19. Rayanagoduvar G, Hashi AA, Zamora J, Khan KS, Hitman GA, Thangaratinam S. (2016) Quantification of the type 2 diabetes risk in women with gestational diabetes: a systemic review and meta-analysis of 95,750 women. *Diabetologia*, 59 (7): 1403-1411.
20. Retnakaran R, Shah BR. (2016) Sex of the baby and future maternal risk of type 2 diabetes in women who had gestational diabetes. *Diabetic Med*, 33 (7): 956-960.
21. Apparao K.B, Lovely L.P, Gui Y, Lininger R.A, Lessey B.A. (2002) Elevated endometrial androgen receptor expression in women with polycystic ovarian syndrome. *Biol. Reprod*, 66: 297-304.
22. Ogonowski J, Miazgowski T, Homa K, Celewicz Z, Kuczynska M. (2007) Low predictive value of traditional risk factors in identifying women at risk for gestational diabetes *Acta Obstetricia et Gynecologica*, 86: 1165-1170.

23. St-Onge M-P, Janssen I, Heymsfield SB. (2004) Metabolic syndrome in normal-weight Americans. *Diabetes Care*, 27: 2222-2228.
24. Rowan JA, Budden A, Ivanova V, Hughes RC, Sadler LC: (2016) Women with an HbA1c of 41-49 mmol/mol (5,9-6,6 %): a higher risk subgroup that may benefit from early pregnancy intervention. *Diabetic Med*, 33 (1): 25-31.
25. Nielsen LR, Ekbom P, Damm P, Glümer C, Frandsen MM, Jensen DM, Mathiesen ER. (2004) HbA1c levels are significantly lower in early and late pregnancy. *Diabetes Care*, 27(5): 1200-1201.
26. Nielsen GL, Moller M, Sorensen HT. (2006) HbA1C in early diabetic pregnancy and pregnancy outcomes: a Danish population-based cohort study of 573 pregnancies in women with type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 29:2612-2616.
27. Hiilesmaa V, Suhonen L, Teramo K. (2000) Glycaemic control is associated with preeclampsia but not with pregnancy-induced hypertension in women with type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia*, 43: 1534-1539.
28. Evers IM, de Valk HW, Mol BWJ, ter Braak EWMT, Visser GHA. (2002) Macrosomia despite good glycaemic control in type 1 diabetic pregnancy: results of a nationwide study in the Netherlands. *Diabetologia*, 45:1484-1489.
29. Lauenborg J, Mathiesen ER, Ovesen P, Westergaard JG, Ekbom P, Molsted-Pedersen L, Damm P. (2003) Audit on stillbirths in women with pregestational type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 26: 1385-1389.
30. Göbl CS, Bozkurt L, Rivic P, Schernthaner G, Weitgasser R, Pacini G, Mittlböck M, Bancher-Todesca D, Lechleitner M, Kautzky-Willer A. (2012) A two-step screening algorithm including fasting plasma glucose measurement and risk estimation model is an accurate strategy for detecting gestational diabetes mellitus. *Diabetologia*, 55: 3173-3181.
31. Mills JL, Jovanovic L, Knopp R, Aarons J, Conley M, Park E, Lee YJ, Holmes L, Simpson JL, Metzger B. (1998) Physiological reduction in fasting plasma glucose concentration in the first trimester of normal pregnancy: the Diabetes in Early Pregnancy Study. *Metabolism*, 47: 1140-1144.
32. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (2010) Consensus Panel (IADPSG): International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care*, 33: 676-682.
33. American Diabetes Association (2012) Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 35 (Suppl1): S64-S71.

34. Baranyi É, Winkler G. (2018) A gestációs diabetes kórismézésének és ellátásának újabb szempontjai. *Diabetologia Hungarica*, 26 (1): 17-23.
35. ACOG (2017) Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists, Gestational Diabetes Mellitus, Practice Bulletin No. 180.
36. Colas R, Sassolas A, Guichardant M, Cugnet-Anceau C, Moret M, Moulin P, Lagarde M, Calzada C. (2011) LDL from obese patients with the metabolic syndrome show increased lipid peroxidation and activate platelets. *Diabetologia*, 54:2931-2940.
37. Kim C. (2014) Maternal outcomes and follow-up after gestational diabetes mellitus. *Diabetic Med*, 31 (3): 292-301.
38. Madarász E, Tamás Gy, Tabák GyÁ, Kerényi Zs. (2009) Carbohydrate metabolism and cardiovascular risk factors 4 years after a pregnancy complicated by gestational diabetes. *Diab Res Clin Pract*, 85: 197-202.
39. Kim C, Newton KM, Knopp RH. (2002) Gestational diabetes and the incidence of the type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 25: 1862-1868.
40. Winkler G, Cseh K, Baranyi É, Melczer Zs, Speer G, Hajós P, Salamon F, Turi Z, Kovacs M, Vargha P, Karadi I. (2002) Tumor necrosis factor system in insulin resistance in patients with gestational diabetes. *Diab Res Clin Pract*, 56: 93-99.
41. Catalano PM, Buchanan TA. (2004) Metabolic changes during normal and diabetic pregnancy. In: Reece EA, Coustan DR, Gabbe SG (eds.), *Diabetes in women*. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 129-146.
42. Baranyi É, Winkler G. (2008) Terhesség és inzulinrezisztencia: elméleti és klinikai kérdések. *LAM*, 97-102.
43. You JM, Yun SJ, Nam KN, Kang C, Won R, Lee EH. (2009) Mechanism of glucocorticoid-induced oxidative stress in rat hippocampal slice cultures. *Can J Physiol Pharmacol*, 87: 440-447.
44. Polson D, Wadsworth J, Adams J, Franks S. (1988) Polycystic ovaries: A common finding in normal women. *Lancet*, i:870-872.
45. Bjercke S, Dale PO, Tanbo T, Storeng R, Ertzeid G, Abyholm T. (2002) Impact of insulin resistance on pregnancy complications and outcome in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Obstet Invest*, 54:94-98.
46. Csibi A, Communi D, Müller N, Bottari SP. (2010) Angiotensin II inhibits insulin-stimulated GLUT4 translocation and Akt activation through tyrosine nitration-dependent mechanism. *PloS One*, 5(4): e10070.

47. Tudela CM, Casey BM, McIntire DD, Cunningham FG. (2012) Relationship of subclinical thyroid disease to the incidence of gestational diabetes. *Obstet Gynecol*, 119: 983-988.
48. Papadopoulou A, Gole E, Moutafi A, Sfikas C, Oehrl W, Samiotaki M, Papadimitriou A, Papaevagelou V, Nicolaidou P. (2014) Calcium sensing receptor in pregnancies complicated by gestational diabetes mellitus. *Placenta*, 35 (8): 632-638.
49. Handwerger S, Freemark M. (2000) The roles of placental growth hormone and placental lactogen in the regulation of human fetal growth and development. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 13: 343-356.
50. Catalano PM, Nizielski SE, Shao J, Presley L, Qiao L, Friedman JE. (2002) Downregulated IRS-1 and PPARgamma in obese women with gestational diabetes: Relationship to free fatty acids during pregnancy. *Am J Physiol Endocrine Metab*, 282: E522-33.
51. Buffington CK, Givens JR, Kitabchi AE. (1994) Enhanced adrenocortical activity as a contributing factor to diabetes in hyperandrogenic women. *Metabolism*, 43: 584-590.
52. Saxena T, Ali AO, Saxena M. (2018) Pathophysiology of essential hypertension: an update. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 16(12): 879-887.
53. Cakmak H, Taylor H.S. (2011) Implantation failure: molecular mechanisms and clinical treatment. *Hum. Reprod. Update*, 17:242-253.
54. Susa JB, Neave C, Sehgal P, Singer DB, Zeller WP, Schwartz R. (1984) Chronic hyperinsulinemia in the fetal rhesus monkey. Effects of physiologic hyperinsulinemia on fetal growth and composition. *Diabetes*, 33: 656-660.
55. Phillips AF, Rosenkrantz TS, Clark RM, Knox I, Chaffin DG, Raye. (1991) Effects of fetal insulin deficiency on growth in fetal lambs. *Diabetes*, 40: 20-27.
56. Cousins L. (1991) Insulin sensitivity in pregnancy. *Diabetes*, 40 (Suppl. 2): 39-46.
57. Retnakaran R, Qi Y, Connelly PW, Sermer M, Hanley AJ, Zinman B. (2010) Low adiponectin concentration in pregnancy predicts postpartum insulin resistance, beta-cell dysfunction and fasting glycemia. *Diabetologia*, 53: 268-276.
58. Kautzky-Willer A, Bancher-Todesca D. (2005) Endocrine changes in diabetic pregnancy. In: Djelmis J, Desoye G, Ivanisevic M (eds.), *Diabetology of pregnancy*. Krager AG, Basel-New York, 18-33.

59. Greenberg AS, McDaniel ML. (2002) Identifying the links between obesity, insulin resistance and beta-cell function: potential role of adipocyte-derived cytokines in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Eur J Clin Invest*, 32 (suppl 3): 24-34.
60. Ferrannini E, Natali A. (1993) Insulin resistance and hypertension: connections with sodium metabolism. *Am J Kidney Dis*, 21: 37-42.
61. Catalano PM, Thomas A, Huston-Presley L, Amini SB. (2003) Increased fetal adiposity: A very sensitive marker of abnormal in-utero development. *Am J Obstet Gynecol*, 189: 1698-1704.
62. Paragh Gy. (2012) Zsíryanagcsere-zavar diabetesszel szövődött terhességben. In: Winkler G. (szerk.), *Diabetológia a háziorvosi gyakorlatban*. SpringMed Kiadó, Budapest, 259-261.
63. Knopp RH, Bergelin RO, Wahl PW, Walden CE. (1985) Relationship of infant birth size to maternal lipoproteins, apoproteins, fuels, hormones, clinical chemistries, and body weight at 36 weeks gestation. *Diabetes*, 34: 71-77.
64. Szabo AJ, Szabo O. (1974) Placental free-fatty-acid transfer and fetal adipose-tissue development: an explanation of fetal adiposity in infants of diabetic mothers. *Lancet*, 2: 498-499.
65. Katajima M, Satoshi O, Yasuhi I, Fukuda M, Rii Y, Ishimaru T. (2001) Maternal serum triglyceride at 24-32 weeks' gestation and newborn weight in nondiabetic women with positive diabetic screens. *Obstet Gynecol*, 97:776-780.
66. Sparks J. (1984) Human intrauterine growth and nutrient accretion. *Semin Perinatol*, 18: 74-93.
67. Ramsay JE, Ferrell WR, Crawford L, Wallace AM, Greer IA, Sattar N. (2002) Maternal obesity is associated with dysregulation of metabolic, vascular, and inflammatory pathways. *J Clin Endocrinol Metab*, 87: 4231-4237.
68. Di Cianni G, Miccoli R, Volpe L, Lencioni C, Ghio A, Giovannitti MG, Cuccuru I, Pellegrini G, Chatzianagnoston K, Boldrini A, Del Prato S. (2005) Maternal triglyceride levels and newborn weight in pregnant women with normal glucose tolerance. *Diabet Med*, 22: 21-25.
69. Lasuncion MA, Bonet B, Knopp RH. (1991) Mechanism of the HDL2 stimulation of progesterone secretion in cultured placental trophoblast. *J Lipid Res*, 32: 1073-1087.
70. Koletzko B, Larque E, Demmelmair H. (2007) Placental transfer of long-chain polyunsaturated fatty acids (LC-PUFA). *J Perinat Med*, 35 (Suppl. 1): S5-S11.

71. Bradley PJ. (1985) Conditions recalled to have been associated with weight gain in adulthood. *Appetite*, 6: 235-241.
72. Lumeng CN, Saltiel AR. (2011) Inflammatory links between obesity and metabolic disease. *J Clin Invest*, 121: 2111-2117.
73. Ryan EA. (2011) Diagnosing gestational diabetes. *Diabetologia*, 54: 480-486.
74. Langer O, Yogev Y, Xenakis EMJ, Brustman L. (2005) Overweight and obese gestational diabetes: Impact on pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol*, 192: 1768-1776.
75. Cnop C, Havel PJ, Utzschneider K, Carr DB, Sinha MK, Boyko EJ, Retzlaff BM, Knopp RH, Brunzell JD, Kahn SE. (2003) Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex. *Diabetologia*, 46: 459-469.
76. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. (2011) Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol*, 11: 85-97.
77. Kirwan JP, Haugel-De Mouzon S, Lepercq J, Challier JC, Huston-Presley L, Friedman JE, Kalhan SC, Catalano PM. (2002) TNF-alpha is a predictor of insulin resistance in human pregnancy. *Diabetes*, 51: 2207-2213.
78. Malek R, Sager, Schneider H. (2001) Effect of hypoxia, oxidative stress and lipopolysaccharides on the release of prostaglandins and cytokines from human term placental explants. *Placenta*, 22: S45-S50.
79. Catalano PM, Presley L, Minimum J, Hauguel-de Mouzon S. (2009) Fetuses of obese mothers develop insulin resistance in utero. *Diabetes Care*, 32: 1076-1080.
80. Highman TJ, Friedman JE, Huston LP, Wong WW, Catalano PM. (1998) Longitudinal changes in maternal serum leptin concentrations, body composition, and resting metabolic rate in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 178: 1010-1015.
81. Lepercq J, Challier JC, Guerre-Millo M, Cauzac M, Vidal H, Hauguel-de Mouzon S. (2001) Prenatal leptin production evidence that fetal adipose tissue produces leptin. *J Clin Endocrinol Metab*, 86: 2409-2413.
82. Danqing C, Guiyu X, Ping X, Minyue D. (2010) Peripartum serum leptin and soluble leptin receptor levels in women with gestational diabetes. *Acta Obstetrica et Gynecologica*, 89: 1595-1599.
83. Lepercq J, Cauzac M, Lahlou N, Timsit J, Girard J, Auwerx J, Hauguel-de Mouzon S. (1998) Overexpression of placental leptin in diabetic pregnancy: a critical role for insulin. *Diabetes*, 47: 847-850.

84. Somogyi A. (2002) Oxidatív stressz diabetes mellitusban. In: Halmos T, Jermendy G. (szerk.): Diabetes mellitus. Medicina, 179-193.
85. Rosen P, Nawroth PP, King G, Moller W, Tritschler HJ, Packer L. (2001) The role of oxidative stress in the onset and progression of diabetes and its complications: a summary of a Congress Series sponsored by UNESCO-MCBN, the American Diabetes Association and the German Diabetes Society. *Diabetes Metab Res Rev*, 17: 189-212.
86. Lassègue B, (2010) Griendling NADPH oxidases: functions and pathologies in the vasculature. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 30(4): 653-661.
87. Somogyi A, Prechl J, Pusztai P, Kocsis I, Szücs N. (1995) A vörösvértestek szabadgyökfogyó kapacitásának vizsgálata diabetes mellitusban. *Diabetol Hung*, 3: 109-116.
88. Fuchtenbusch M, Ferber K, Standl E, Ziegler AG. (1997) Prediction of type 1 diabetes postpartum in patients with gestational diabetes mellitus by combined islet cell autoantibody screening: a prospective multicenter study. *Diabetes*, 46: 1459-1467.
89. Nishimura S, Manabe I, Nagasaki M, Eto K, Jamashita H, Ohsugi M, Otsu M, Hara K, Ueki K, Sugiura S, Yoshimura K, Kadowaki T, Nagai R. (2009) CD8+ effector T cells contribute to macrophage recruitment and adipose tissue inflammation in obesity. *Nat Med*, 15: 914-920.
90. Yoon JW, Jun HS, Santamaria P. (1998) Cellular and molecular mechanism for the initiation and progression of beta cell destruction resulting from the collaboration between macrophages and T cells. *Autoimmunity*, 27: 109-112.
91. Keaney JF, Jr, Larson MG, Vasani RS, Wilson PWF, Lipinska I, Corey D, Massaro JM, Sutherland P, Vita JA, Benjamin EJ. (2003) Obesity and systemic oxidative stress: clinical correlates of oxidative stress in the Framingham study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 23: 434-439.
92. Kurucz I, Morva A, Vaag A, Fredericksen K, Huang X, Groop L, Korányi L. (2002) Decreased expression of the 70 kDa mass inducible heat shock protein in skeletal muscle of monozygotic twins discordant for diabetes, correlates with glucose uptake. *Diabetes*, 51: 1102-1109.
93. Humpert PM. (2010) Oxidative stress and glucose metabolism-is there a need to revisit effects of insulin treatment? *Diabetologia*, 53: 403-405.
94. Kellere M., Lammers R., Häring HU. (1999) Insulin signal transduction: possible mechanism for insulin resistance. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*, 107: 97-106.

95. Holcberg G, Amash A, Sapir O, Sheiner E, Levy S, Huleihel M. (2007) Perfusion with lipopolysaccharide differently affects the secretion of the tumor necrosis factor- α and interleukin-6 by term and preterm human placenta. *J Reprod Immunol*, 74: 15-23.
96. Reismann P, Rácz K, Tulassay Z. (2008) A Toll-like receptor-4-génpolimorfizmusok, valamint lehetséges klinikai szerepük fertőzésekben és krónikus gyulladással járó betegségekben. *Orv Hetil*, 149: 1791-1799.
97. Jermendy Á, Körner A, Kovács M, Kaszás E, Balázsovics J, Szócs A, Madácsy L, Cseh K. (2009) A TOLL-like receptor polimorfizmusainak hatása a tumornekrózis faktor- α és szolúbilis receptorainak szintjére elhízott gyermekekben és serdülőkben. *Diabetologia Hungarica*, 17: 241-248.
98. Pánczél P, Hosszúfalusi N. (2010) A felnőttkori látens autoimmun diabetes (LADA). *Orvosképzés*, 85: 115-119.
99. Pánczél P, Hosszúfalusi N. (2010) Mitokondriális génmutációhoz t (A32436) társuló diabetes mellitus. Az első két magyarországi család leírása. *Orvosképzés*, 85: 175-181.
100. Oken E, Raifas-Shiman SL, Field AE, Frazier AL, Gillman MW. (2008) Maternal gestational weight gain and offspring weight in adolescence. *Obstet Gynecol*, 112: 999-1006.
101. Hill DJ, Milner RDG. (1987) The role of peptide growth factors and hormones in the control of fetal growth. In: Chiswick MI, ed. *Recent advances in perinatal medicine*, 79-102.
102. Weiss P.A.M., Haeusler M, Tamussino K, Haas J. (2000) Can glucose tolerance test predict fetal hyperinsulinism? *Br J Obstet Gynaecol*, 107: 1480-1485.
103. Economides DL, Proudler A, Nicolaides KH. (1989) Plasma insulin in appropriate - and small-for-gestational-age fetuses *Am J Obstet Gynecol*, 160: 1091-1094.
104. Carpenter M, Canick J, Star J, Carr SR, Burke ME, Shahinian K. (1996) Fetal hyperinsulinism at 14-20 weeks and subsequent gestational diabetes. *Obstet Gynecol*, 87:89-93.
105. Zollner U, Ahmadi M, Dietl J. (2011) Frühdiagnose eines Gestationsdiabetes durch die Fruchtwasserinsulinkonzentration? *Z Geburtsh Neonatol*, 215: 98-104.

106. Carpenter MW, Canick JA, Hogan JW, Shellum C, Somers M, Star JA. (2001) Amniotic fluid insulin at 14-20 weeks' gestation association with later maternal glucose intolerance and birth macrosomia. *Diabetes Care*, 24: 1259-1263.
107. Hidvégi J, Paulin F, Megyeri J, Szabó Gyné, Görbe É, Rigó J, Tóth-Pál E. (1995) A magzatvíz inzulintartalma középídős terhességben. *Orvosi Hetilap*, 136 (11): 599-601.
108. Schaefer-Graf UM, Kjos SL, Bühling KJ, Henrich W, Brauer M, Heinze T, Dudenhausen JW, Vetter K. (2003) Amniotic fluid insulin levels and fetal abdominal circumference at time of amniocentesis in pregnancies with diabetes. *Diabet Med*, 20: 349-354.
109. Rotruck JT, Pope AL, Ganther HE, Swanson AB, Hafeman DG, Hoekstra WG. (1973) Selenium: biochemical role as a component of glutathione peroxidase. *Science*, 179: 588-590.
110. Department of Health (1991) *Dietary Reference Values for Food Energy and Nutrients for the United Kingdom*. HMSO, London.
111. Hawkes WC, Alkan C, Lang K, King JC. (2004) Plasma selenium decrease during pregnancy is associated with glucose intolerance. *Biol. Trace Elem. Res*, 100, 19-29.
112. Roussel AM, Lachili B, Arnaud J, Richard MJ, Benlatreche C, Favier AE. (1998) Oxidative stress and antioxidant trace element status in Algerian diabetic pregnant women. In: Collery P, Brätter P, Negretti de Brätter V, Khassanova L, Etienne JC (eds): *Metal Ions in Biology and Medicine*. Vol. 5. John Libbey Eurotext, Paris, 395-399.
113. Molnár J, Garamvölgyi Z, Herold M, Adányi N, Somogyi A, Rigó J. Jr. (2008) Serum selenium concentrations correlate significantly with inflammatory biomarker high-sensitive CRP levels in hungarian gestational diabetic and healthy pregnant women at mid-pregnancy. *Biol. Trace Elem. Res*, 121: 16-22.
114. Bleys J, Navas-Acien A, Guallar E. (2007) Serum selenium and diabetes in U.S. adults. *Diabetes Care*, 30 (4): 829-834.
115. Stranges S, Marshall JR, Natarajan R, Donahue RP, Trevisan M, Combs GF, Cappuccio FP, Ceriello A, Reid ME. (2007) Effects of long-term selenium supplementation on the incidence of type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med*, 147: 217-223.

116. Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Nakamura T, Nishida M, Kumada M, Okamoto Y, Ohashi K, Nagaretani H, Kishida K, Nishizawa H, Maeda N, Kobayashi H, Hiraoka H, Matsuzawa Y. (2003) Reciprocal association of C-reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue. *Circulation*, 107: 671-674.
117. Kerényi Zs, Tamás Gy. (2005) Gestatiós diabetes: Utánkövetés. *Dabetol Hung*, 13 (Suppl): 59-66.
118. McLaughlin T, Abbasi F, Lamendola C, Liang L, Reaven G, Schaaf P, Reaven P. (2002) Differentiation between obesity and insulin resistance in the association with C-reactive protein. *Circulation*, 106: 2908-2912.
119. Zachara BA, Wardak C, Didkowski W, Maciag A, Marchaluk E. (1993) Changes in blood selenium and glutathione concentrations and glutathione peroxidase activity in human pregnancy. *Gynecol. Obstet. Invest*, 35: 12-17.
120. Hightower LE. (1991) Heat shock, stress proteins, chaperones, and proteotoxicity. *Cell*, 66: 191-197.
121. Pockley AG, Shepherd J, Corton JM. (1998) Detection of heat shock protein 70 (Hsp70) and anti-Hsp70 antibodies in the serum of normal individuals. *Immunological investigations*, 27: 367-377.
122. Molvarec A, Rigo J Jr, Nagy B, Walentin S, Szalay J, Füst G, Karádi I, Prohászka Z. (2007) Serum heat shock protein 70 levels are decreased in normal human pregnancy. *Journal of reproductive immunology*, 74:163-169.
123. Molvarec A, Prohászka Z, Nagy B, Szalay J, Fust G, Karadi I, Rigo J, Jr. (2006) Association of elevated serum heat-shock protein 70 concentration with transient hypertension of pregnancy, preeclampsia and superimposed preeclampsia: a case-control study. *Journal of human hypertension*, 20: 780-786.
124. Molvarec A, Prohászka Z, Nagy B, Kalabay L, Szalay J, Füst G, Karádi I, Rigó J Jr. (2007) Association of increased serum heat shock protein 70 and C-reactive protein concentrations and decreased serum alpha (2)-HS glycoprotein concentration with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. *Journal of reproductive immunology*, 73:172-179.
125. Morteza A, Nakhjavani M, Larry M, Nargesi AA, Esteghamati A. (2013) Heat shock protein 70 and albuminuria in patients with type 2 diabetes: a matched case control study. *Cell stress & chaperones*, 18: 815-819.
126. Weichselbaum TE. (1948) An accurate and rapid method for the determination of protein in small amounts of serum and plasma. *Am. J. Clin. Pathol*, 16, 40-43.

127. The Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus (2000) Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 23 (suppl. 1): S4-S19.
128. Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, McDowell MA, Tabak CJ, Flegal KM. (2006) Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. *JAMA*, 295: 1549-1555.
129. Reiher H, Fuhrmann K, Noack S, Woltanski KP, Jutzi E, Hahn von Dorsche H, Hahn HJ. (1983) Age-dependent insulin secretion of the endocrine pancreas in vitro from fetuses and diabetic and nondiabetic patients. *Diabetes Care*, 6: 446-451.
130. Adam PAJ, Teramo K, Raiha N, Gitlin D, Schwartz R. (1969) Human fetal insulin metabolism early in gestation. Response of acute elevation of the fetal glucose concentration and placental transfer of human insulin-I-131. *Diabetes*, 18: 409-416.
131. Star J, Canick JA, Palomaki GE, Carpenter MW, Saller DN Jr, Sung CJ, Tumber MB, Coustan DR. (1997) The relationship between second-trimester amniotic fluid insulin and glucose levels and subsequent gestational diabetes. *Prenat Diagn*, 17: 149-154.
132. Gomes MB, Piccirillo LJ, Nogueira VG, Matos HJ. (2003) Acute phase proteins among patients with type 1 diabetes. *Diabetes Metab*, 29: 405-411.
133. Gondi F, Pantó G, Fehér J, Bogye G, Alfthan G. (1992) Selenium in Hungary. The Rock-Soil-Human System. *Biol Trace Elem Res*, 35: 299-306.
134. Ferrer E, Alegria A, Barbera R, Farre R, Lagarda MJ, Monleon J. (1999) Whole blood selenium content in pregnant women. *Sci Total Environ*, 227: 139-143.
135. Wasowicz W, Gromadzinska J, Rydzynski K, Tomczak J. (2003) Selenium status of low-selenium area residents: Polish experience. *Toxicol Lett*, 137: 95-101.
136. Molnár J, Somogyi A, Molnár P. (2004) The effect of age, sex, and smoking habits on serum selenium concentrations and glutathione peroxidase activity in Hungarian type 1 diabetics and healthy subjects. In: 22nd Workshop Macro and Trace Elements (ed: Anke M, Flachowsky G, Kisters K, Schäfer U, Schenkel H, Seifert M, Stoeppler M.) Friedrich-Schiller-Universität, Jena, pp. 1309-1314.

137. Nakhjavani M, Morteza A, Meysamie A, Esteghamati A, Khalilzadeh O, Estahanian F, Khajeali L, Feiz F. (2011) Serum heat shock protein 70 and oxidized LPL in patients with type 2 diabetes: does sex matter? *Cell stress & chaperones*, 16: 195-201.
138. Rodrigues-Krause J, Krause M, O'ttagan C, De Vito G, Boreham C, Murphy C, Newsholme P, Colleran G. (2012) Divergence of intracellular and extracellular HSP72 in type 2 diabetes: does fat matter? *Cell stress & chaperones*, 17: 293-302.
139. Nakhjavani M, Morteza A, Khajeali L, Esteghamati A, Khalilzadeh O, Asgarani F, Outeiro TF. (2010) Increased serum HSP70 levels are associated with the duration of diabetes *Cell stress & chaperones*, 15: 959-964.
140. Hunter-Lavin C, Davies EL, Bacelar MM, Marshall MJ, Andrew SM, Williams JH. (2004) Hsp70 release from peripheral blood mononuclear cells *Biochemical and biophysical research communications*, 324: 511-517.
141. Pockley AG. (2003) Heat shock proteins as regulators of the immune response. *Lancet*, 362: 469-476.
142. Asea A, Rehli M, Kabingu E, Bach JA, Bare O, Auron PE, Stevenson MA, Calderwood SK. (2002) Novel signal transduction pathway utilized by extracellular HSP70: role of the toll-like receptor (TLR) 2 and TLR4. *The Journal of biological chemistry*, 277: 15028-15034.
143. Bruce CR, Carey AL, Hawley JA, Febbraio MA. (2003) Intramuscular heat shock protein 72 and heme oxygenase-1 mRNA are reduced in patients with type 2 diabetes: evidence that insulin resistance is associated with a disturbed antioxidant defense mechanism. *Diabetes*, 52: 2338-2345.
144. Krause M, Keane K, Rodrigues-Krause J, Crognale D, Egan B, De Vito G, Murphy C, Newsholme P. (2014) Elevated levels of extracellular heat-shock protein 72 (eHSP72) are positively correlated with insulin resistance in vivo and cause pancreatic beta-cell dysfunction and death in vitro. *Clinical science*, 126: 739-752.
145. Hunter-Lavin C, Hudson PR, Mukherjee S, Davies GK, Williams CP, Harvey JN, Child DF, Williams JH. (2004) Folate supplementation reduces serum hsp70 levels in patients with type 2 diabetes. *Cell stress & chaperones*, 9: 344-349.
146. Fischer CP, Hiscock NJ, Basu S, Vessby B, Kallner A, Sjöberg LB, Febbraio MA, Pedersen BK. (2006) Vitamin E isoform-specific inhibition of the exercise-induced heat shock protein 72 expression in humans. *Journal of applied physiology*, 100: 1679-1687.

147. Oglesbee MJ, Herdman AV, Passmore GG, Hoffman WH. (2005) Diabetic ketoacidosis increases extracellular levels of the major inducible 70-kDa heat shock protein. *Clinical biochemistry*, 38: 900-904.
148. Ategbo JM, Grissa O, Yessoufou A, Hichami A, Dramane KL, Moutairou K, Miled A, Grissa A, Jerbi M, Tabka Z, Khan NA. (2006) Modulation of adipokines and cytokines in gestational diabetes and macrosomia. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 91: 4137-4143.
149. Lappas M, Hiden U, Desoye G, Froehlich J, (2011) Hauguel-de Mouzon S, Jawerbaum A. The role of oxidative stress in the pathophysiology of gestational diabetes mellitus. *Antioxidants & redox signaling*, 15: 3061-3100.
150. Molvarec A, Rigo J, Jr, Lazar L, Balogh K, Mako V, Cervenak L, Mezes M, Prohaszka Z. (2009) Increased serum heat-shock protein 70 levels reflect systemic inflammation, oxidative stress and hepatocellular injury in preeclampsia. *Cell stress & chaperones*, 14: 151-159.

10. Saját publikációk jegyzéke

Az értekezés témájában megjelent közlemények

1. **Garamvölgyi Z**, Rigó J, Krasznai I, Hidvégi J, Papp Z. (2004) Perinatal outcomes regarding to the risk factors and the efficacy of the treatment of diabetes. In: Papp Z, Rodeck C (szerk.) Recent Advances in Prenatal Genetic Diagnosis: Collection of works presented at the 12th International Congress on Prenatal Diagnosis and Therapy. Bologna: Medimond Monduzzi Editore, 231: 171-174.
2. **Garamvölgyi Z**, Böze T, Beke A, Krasznai I, Derzsy Z, Somogyi A, Hidvégi J, Rigó J Jr. (2006) A terhesség második trimeszterében mért magzatvíz inzulinkoncentráció és a gestatiós diabetes kapcsolata. MAGYAR NŐORVOSOK LAPJA, 69 (3): 177-181.
3. **Garamvölgyi Z**, Rigó J Jr. (2006) Rizikófaktorok és terhességi cukorbetegség METABOLIZMUS, 4 (2): 104-106.
4. Molnár J, **Garamvölgyi Z**, Adányi N, Wimmer A, Rigó J, Somogyi A. (2006) Serum selenium concentrations of gestational diabetic and healthy pregnant women in Hungary. In: Szilágyi M, Szentmihályi K (szerk.) Trace Elements in the Food Chain. Proceedings of the International Symposium, 534: 21-25.
5. **Garamvölgyi Z**, Rigó J Jr, Bokor A, Dénes J, Hargittay Cs, Krasznai I, Molnár J, Somogyi A. (2007) A gesztációs diabétesz kialakulását valószínűsítő kockázati tényezők vizsgálata hazánkban. METABOLIZMUS, 5 (3): 148-151.
6. Molnár J, **Garamvölgyi Z**, Herold M, Wimmer A, Somogyi A, Rigó J. (2007) Gesztációs diabeteses és kontroll terhesek szérumszelen- és C-reaktív protein koncentrációja a terhesség második trimeszterében. MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM, 60 (2): 144-148.
7. Molnár J, **Garamvölgyi Z**, Herold M, Adányi N, Somogyi A, Rigó J. (2008) Serum selenium concentrations correlate significantly with inflammatory biomarker high-sensitive CRP levels in hungarian gestational diabetic and healthy pregnant women at mid-pregnancy. BIOLOGICAL TRACE ELEMENT RESEARCH, 121 (1): 16-22. (IF: 1,013)

8. **Garamvölgyi Z**, Horvát-Karajz K, Mézes M, Balogh K, Adányi N, Martos É, Rigó J Jr, Molnár J. (2009) Glutathione peroxidase activity and serum selenium concentrations in gestational diabetic and control pregnant women in Hungary- a follow-up study. In: Szilágyi M, Szentmihályi K (szerk.) Budapest, Magyarország: Working Committee on Trace Elements of the Complex Committee Hungarian Academy of Sciences, Deficiency or Excess of Trace Elements in the Environment as a Risk of Health: 3rd International Symposium on Trace Elements in the Food Chain, 51-55.
9. **Garamvölgyi Z**, Prohászka Z, Rigó J Jr, Kecskeméti A, Molvarec A. (2015) Increased circulating heat shock protein 70 (HSPA1A) levels in gestational diabetes mellitus: a pilot study. *CELL STRESS & CHAPERONES*, 20 (4): 575-581. (IF: 2,583)
10. **Garamvölgyi Z**. (2016) A terhességi cukorbetegség immunológiája. In: Fülöp Vilmos (szerk.) Az immunológia időszerű kérdései a humánreprodukcióban 2. Miskolc-Egyetemváros: Miskolci Egyetemi Kiadó, 230-241.

Az értekezés témájától független közlemények

1. Vastagh I, Horváth T, **Garamvölgyi Z**, Rosta K, Folyovich A, Rigó J Jr, Kollai M, Bereczki D, Somogyi A. (2011) Preserved structural and functional characteristics of common carotid artery in properly treated normoglycemic women with gestational diabetes mellitus. *ACTA PHYSIOLOGICA HUNGARICA*, 98 (3): 294-304. (IF: 0,821)
2. Beke A, Pikó H, **Garamvölgyi Z**, Karcagi V, Nyíró G, Nagy B, Molnár MJ, Rigó J ifj. (2012) Korai petefészek-kimerülés (POF/POI) és a FRAXA betegség kapcsolatának vizsgálata az FMR1 gén CGG trinukleotid ismétlődés számának meghatározásával. *MAGYAR NŐORVOSOK LAPJA*, 75 (3): 8-13.
3. Hruby E, **Garamvölgyi Z**, Görbe É, Hajdú J, Rigó J Jr. (2012) Incidence and causes of maternal thrombocytopenia in triplet gestation. *JOURNAL OF PERINATAL MEDICINE*, 40 (3): 229-235. (IF: 1,949)

4. Haltrich I, Piko H, Pamjav H, Somogyi A, Volgyi A, David D, Beke A, **Garamvolgyi Z**, Kiss E, Karcagi V, Fekete G. (2015) Complex X chromosome rearrangement associated with multiorgan autoimmunity. MOLECULAR CYTOGENETICS, 8 (51): 11. (IF: 1,506)

Összesített impakt faktor: 7,872

11. Köszönetnyilvánítás

Köszönetemet fejezem ki mindenekelőtt Rigó János professzor Úrnak, aki mindvégig tanácsokkal, szakmai iránymutatással segítette pályafutásomat és kutatói munkámat. Köszönöm Papp Zoltán professzor Úrnak a pályakezdésemmel és a kutatói téma kijelölésénél adott segítségét, támogatását.

Hálás köszönettel tartozom Molvarec Attila docens Úrnak, témavezetőmnek, aki végig megértő türelemmel, odafigyeléssel és rengeteg támogatással segített munkámban. Példát mutatva a kutatói precizításban és körültekintésben, gondosan vezetett a tudomány világában, mégis szabad teret engedett a saját utamon.

Köszönettel tartozom a Semmelweis Egyetem I. számú Szülészeti-és Nőgyógyászati Klinika munkatársainak, kollégáimnak, szerzőtársaimnak, akik támogatásukkal, segítő munkájukkal lehetővé tették disszertációm elkészítését.

Szeretném hálámat és köszönetemet kifejezni a sok türelemért a Dél-Pesti Kórház Szülészeti-és Nőgyógyászati Osztály valamennyi dolgozójának, jelenlegi munkatársaimnak, barátaimnak.

Végül, de elsősorban köszönet szüleimnek, akiknek pályaválasztásomban, orvosá és kutatóvá válásomban meghatározó szerepük volt, valamint családomnak, akik a legnagyobb áldozatot hozva mindvégig és leginkább támogattak.