

A gesztációs diabétessel összefüggő fokozott diabétesz kockázat mechanizmusainak vizsgálata

Doktori értekezés

dr. Tünczer Tímea Ágnes

Semmelweis Egyetem
Klinikai orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. habil. Tabák Gyula Ádám egyetemi docens

Hivatalos bírálók: Dr. Mészáros Szilvia Ph.D., egyetemi adjunktus
Dr. Taybani Zoltán Ph.D., osztályvezető főorvos

Komplex vizsga szakmai bizottság:

Elnök: Dr. Domján Gyula, egyetemi tanár

Tagok: Dr. Putz Zsuzsanna Ph.D., egyetemi adjunktus

Dr. Kiss János Tibor Ph.D., főorvos

Budapest
2021

Tartalomjegyzék

Rövidítések	4
1. Bevezetés.....	5
1.1. Háttér	5
1.2. A terhességi cukorbetegség	5
1.2.1. A GDM definíciója.....	5
1.2.2. Epidemiológia.....	6
1.2.3. A GDM felismerésének, kezelésének jelentősége.....	6
1.2.3./1. Korai szövődmények	6
1.2.3./2. A GDM késői szövődményei	6
1.2.4. Diagnosztikus kritériumok	7
1.2.5. A gesztációs diabétesz kialakulásának rizikófaktorai	9
1.2.6. A gesztációs diabétesz patomechanizmusa	9
1.2.7. A GDM kezelése	10
1.2.8. Reklasszifikáció.....	10
1.3. A 2-es típusú diabétesz kialakulása a terhességi diabéteszt követően.....	10
1.3.1. Kockázati tényezők.....	10
1.3.2. Pathofiziológia.....	12
1.3.2.1. Inzulinrezisztencia	12
1.3.2.2. Béta-sejt funkció.....	13
1.3.3. Intervenció	15
1.3.3.1. Életmód.....	15
1.3.3.2. Gyógyszeres intervenció	16
1.4. Az OGTT görbék lefutásának jelentősége a szénhidrátanyagcsere-zavarokban. 18	
1.5. D-vitamin és szénhidrátanyagcsere-zavar	21
1.5.1. D-vitamin ellátottság és GDM.....	21
1.5.2. A D-vitamin és a T2DM kapcsolata	22
1.5.3. A szubklinikus gyulladás szerepe a T2DMpatofiziológiájában - a D-vitamin vonatkozásai	22
1.5.4. Összefüggés a D-vitamin szintek és az inzulinérzékenység között.....	23
1.5.5. Összefüggés a D-vitamin szintek és 2-es típusú diabétesz kockázata között24	
1.5.6. A D-vitamin szupplementáció preventív szerepe	25
2. Célkitűzés	28
3. Eredmények	29
3.1. OGTT görbék fenotípusa.....	30
3.1.1. Résztvevők jellemzői.....	30

3.1.2. Az OGTT cukorgörbék alakjának meghatározása.....	30
3.1.3. A résztvevők felosztása a glukózgörbék fenotípusa alapján	31
3.1.4. A monofázisos vércukorgörbével keresztmetszeti összefüggést mutató paraméterek	33
3.1.5. A monofázisos vércukorgörbe terhességi prediktorai	36
3.1.6 .A monofázisos vércukorgörbe jelenlétével független összefüggést mutató paraméterek	36
3.2. D-vitamin szintek és szénhidrát-anyagcsere.....	37
3.2.1. Résztvevők jellemzői.....	37
3.2.2. A D-vitamin szintek és az inzulin szenzitivitás összefüggéseinek vizsgálata	39
3.2.3. A D-vitamin szintek és a béta-sejt funkció közötti összefüggés vizsgálata .	41
4. Megbeszélés	42
4.1. Eredményeink irodalmi kontextusban	42
4.1.1. Az OGTT görbék alakja	42
4.1.2. D-vitamin ellátottság	45
4.2. Vizsgálatunk korlátai és erősségei.....	47
4.2.1. Vizsgálatunk korlátai.....	47
4.2.2. Vizsgálatunk erősségei	48
5. Következtetések	49
6. Összefoglalás	50
7. Irodalomjegyzék	52
8. Saját publikációk jegyzéke	68
8.1. Az értekezés témájához kapcsolódó közlemények.....	68
8.2. Az értekezés témájához közvetlenül nem kapcsolódó közlemények	69
9. Köszönetnyilvánítás.....	74

Rövidítések

ADA: American Diabetes Association

AUC_{glu}: a terheléses glukóz görbe alatti terület

AUC_{inz}: a terheléses inzulin görbe alatti terület

BMI: testtömegindex

CRP: C-reaktív protein

CVD: kardiovaszkuláris betegség

D-vitamin: 25-hydroxivitamin D

γGT: γ-glutamil-transzferáz

GDM: terhességi cukorbetegség

GI: glukóz intolerancia

HbA1c: glikált haemoglobin

HDL: High-density lipoprotein

HOMA: Homeostasis Model Assessment

HOMA2-B: HOMA inzulin szekréció

HOMA2-S: HOMA inzulin szenzitivitás

HPLC: magas nyomású liquid chromatographia;

IADPSG: International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups

IFG: emelkedett éhomi vércukor

IGT: károsodott glukóz tolerancia

II: Inzulinogén index

IR: inzulin rezisztencia

LDL: Low-density lipoprotein

MDT: Magyar Diabetes Társaság

MS: metabolikus szindróma

NICE: National Institute for Health and Care Excellence

OGTT: orális glukóz tolerancia teszt

T2DM: 2-es típusú diabétesz

TG: szérum triglicerid

WHO: World Health Organization

1. Bevezetés

1.1. Háttér

A gesztációs diabétesz mellitus (GDM) a terhesség során felismert szénhidrátanyagcsere-zavar, ami a szülést követően az esetek legnagyobb részében normalizálódik. (American Diabetes Association, 2015) Ugyanakkor évekkel később a korábban GDM-mel diagnosztizált asszonyok között a 2-es típusú diabétesz kockázata 7-8-szoros a háttérpopulációhoz képest.(Bellamy, Casas, Hingorani, & Williams, 2009; Feig, Zinman, Wang, & Hux, 2008) Nem pontosan ismert azonban a mechanizmus, ami ebben a populációban a szénhidrátanyagcsere-zavar kialakulásához vezet.

A GDM-es asszonyok szülés utáni követése nem csupán a cukorbetegség fokozott kockázata, hanem a kardiometabolikus és egyéb betegségek fokozott kockázata miatt is kiemelt jelentőségű, habár az utánkövetésről szóló irányelvek jelenleg nem egységesek. (American Diabetes Association, 2015; Jermendy et al., 2014; Tamas & Kerenyi, 2002) A szénhidrátanyagcsere-zavar korai kiszűrésével, a prediabéteszes esetek kiemelésével, és ezt követően megfelelő életmód változtatással a diabétesz kialakulása megakadályozható, illetve késleltethető.(Tabak, Herder, Rathmann, Brunner, & Kivimaki, 2012; Tuomilehto et al., 2001)

1.2. A terhességi cukorbetegség

1.2.1. A GDM definíciója

A gesztációs diabétesz a cukorbetegség azon formája, amely a terhesség alatt kerül felismerésre, tehát magában foglalja a terhességet megelőzően is fennálló, de fel nem ismert diabéteszes eseteket is. A diagnózis független az alkalmazott kezelés formájától (életmódi vagy gyógyszeres kezelés), valamint attól, hogy a diabétesz a terhességet követően fennmarad-e.(Robert E. Ratner, 2007; Reece, Leguizamon, & Wiznitzer, 2009; WHO, 1999)

1.2.2. Epidemiológia

Az elmúlt évtizedben a GDM gyakoriságának több mint 30%-os növekedését észlelték, aminek háttérében mind a környezeti tényezők, mind az életmód kedvezőtlen irányú változását, mind a diagnosztikus kritériumok egyre szigorúbbá válását feltételezik.

A GDM gyakorisága jelentős regionális eltéréseket mutat, Európán belül is igen a GDM prevalenciája az egyes országokban 1,8% és 23% között változik, amit csak részben magyaráz az eltérő diagnosztikus kritériumrendszerek használata. (Zhu & Zhang, 2016)

A GDM hazai gyakoriságról limitált adatok ismertek, az új 2012-es WHO kritériumrendszer bevezetésével a becsült GDM gyakoriság 16-18%. A korábban alkalmazott 1999-es WHO diagnosztikus kritériumok alapján 6-9% közötti. (Kun, Tornóczky, & Tabák, 2011; Madarasz, Tamas, Tabak, Szalay, & Kerényi, 2008)

1.2.3. A GDM felismerésének, kezelésének jelentősége

A GDM korai felismerésével és megfelelő kezelésével kivédhetőek mind az anyára, mind a magzatra nézve súlyos rövidtávú következmények. A születendő gyermekek korai és késői szövődményeiről számos közlemény áll rendelkezésre. Az alábbiakban a magzati-gyermeki szövődmények röviden ismertetésre kerülnek, azonban a leszármazottak fokozott kardiometabolikus kockázata jelen dolgozat témáját nem képezi.

1.2.3./1. Korai szövődmények

Kezeletlen esetben, az anyai hiperglikémia következtében magzati macrosomia, súlyos esetben lepényelégtelenség, vagy intrauterin elhalás következhet be. Növekszik a koraszülés kockázata, gyakoribb a szülés alatti sérülés, vállakadás, és a császármetszés. A szülést követően az újszülöttnél gyakrabban fordul elő hipoglikémia, polycythaemia, hiperviszkozitás és hiperbilirubinémia.

A GDM-es asszonyok között gyakoribb a toxémia, a preeklampszia és a terhességi hypertonia kialakulása.

1.2.3./2. A GDM késői szövődményei

A GDM-es terhességet követően, mind az anyák, mind a született gyermekek kockázata fokozott a kardiometabolikus eltérések, a túlsúly, a 2-es típusú diabétesz kialakulására.

A korábbi GDM-es anyák között 7-8-szor gyakrabban alakul ki 2-es típusú cukorbetegség a háttérpopulációhoz képest.(Bellamy et al., 2009)

A 2-es típusú diabétesz egyik legerősebb prediktora a GDM, a T2DM kumulatív incidenciája irodalmi adatok alapján 2,6-70% a szülést követő 6 hónaptól-28 évig terjedő intervallumban.(Peacock, Bogossian, McIntyre, & Wilkinson, 2014) Ezen esetek legnagyobb része már a szülést követően 1 évvel felismerhető, hiszen a diabétesz prevalenciája már ekkor (a populációs jellemzők, diabétesz diagnosztikus kritériumoktól függően) 3-24%.(Schaefer-Graf et al., 2009)

A szülést követően az anamnesztikus GDM a későbbi inzulinrezisztencia, szénhidrátanyagcsere-zavar, elhízás, hypertonia, dyslipidémia, és ezek együttes előfordulása, a metabolikus szindróma, illetve az ateroszklerózis kockázati tényezője. (Bo et al., 2004; Buchanan & Xiang, 2005; Madarász, Tamás, Tabák, & Kerényi, 2009; Metzger et al., 2007; Reece et al., 2009)

A gesztációs diabéteszen átesett nőkben gyakoribbak, és fiatalabb életkorban jelentkeznek a kardiovaszkuláris betegségek (CVD), aminek hátterében a károsodott szénhidrát-anyagcsere illetve az ehhez társuló, vagy ettől függetlenül kialakuló klasszikus és egyéb kardiovaszkuláris rizikófaktorok állnak.(Bo et al., 2004; Madarász et al., 2009)

A GDM-mel komplikált terhességekből született gyermekeknél gyermekkortól kezdve nagyobb eséllyel alakul ki elhízás, szénhidrát-anyagcsere zavar, metabolikus szindróma és következményes kardiovaszkuláris megbetegedések.(Reece et al., 2009)

1.2.4. Diagnosztikus kritériumok

A GDM diagnózisának eredeti kritériumait több mint 40 évvel ezelőtt állították fel, és kisebb módosításokkal ma is érvényben van.(Buchanan & Xiang, 2005; Buchanan et al., 2002; Carol Homko, Eyal Sivan, Xinhua Chen, E. A. Reece, & Boden, 2001; Madarasz, Tamas, Tabak, & Kerényi, 2009) Kezdetben a diabétesz standard diagnosztikus kritériumait alkalmazták minden várandós nő esetében. A kritériumok megválasztásának legfontosabb szempontja azon nők identifikálása volt, akiknél a várandósságot követően magas kockázattal alakul ki diabétesz; nem szükségszerűen a magzat védelmében szűrték a terhesség alatt fellépő szénhidrátanyagcsere-zavarokat. Mára világossá vált, hogy már az enyhébb glukóz intolerancia is (amely még nem éri el

a diabétesz standard diagnosztikus kritériumait), magzati károsodásokat okozhat, ezért fokozott figyelem irányul a terhes nők gondozására.(Basevi, Di Mario, Morciano, Nonino, & Magrini, 2011; Hapo et al., 2008; Kun et al., 2011)

A GDM diagnosztikus kritériumait a HAPO [Hyperglycaemia and Adverse Pregnancy Outcomes] tanulmány eredményeit figyelembe véve 2013-ban módosították.(Hapo et al., 2008) Az IADPSG és az ADA 2011-es ajánlása alapján a komplikációmentes esetekben univerzális szűrés ajánlott a terhesség 24-28. hetében. A várandósok 75 g-os orális glukóz tolerancia teszten (OGTT) vesznek részt, amelyre legalább 8 órás éhezést követően kerül sor, és az éhomi, 60, valamint 120 perces vércukor értékeket veszik figyelembe.(American Diabetes Association, 2020; Basevi et al., 2011; Egészségügyi Szakmai Kollégium, 2020; National Institute for Health and Care Excellence, 2015)

Az éhomi vércukor 5,1 mmol/l-t, a 60 perces érték 11,1 mmol/l t elérő vagy meghaladó, míg a 120 perces érték esetében 8,5 mmol/l-t elérő vagy meghaladó érték esetében a GDM diagnózisa felállítható.

Az új kritériumok alkalmazása jelentősen növeli a GDM prevalenciáját. A GDM diagnosztikus kritériumai országonként eltérőek hazánkban a módosított NICE kritériumok vannak jelenleg érvényben **(1. táblázat)**.(Egészségügyi Szakmai Kollégium, 2020; National Institute for Health and Care Excellence, 2015)

1. táblázat MDT ajánlása a GDM szűrésére 2020.(Egészségügyi Szakmai Kollégium, 2020)

1.	Koraterhességben, az 1–12. héten, lehetőség szerint minél előbb, a várandós első laboratóriumi vizsgálata során, manifest diabetes szűrése a terhesgondozás új szakmai javaslatának (EMMI rendelet) megfelelően. Javasolt módszer: éhomi vércukorvizsgálat és/vagy random vércukor-meghatározás. Terhesség alatt manifestálódott diabetes kórismézhető,* ha • az éhomi vércukor (vénás plazmában mérve) $\geq 7,0$ mmol/l és/vagy • random (tetszőleges időpontban vett) vércukor (vénás plazmában mérve) $\geq 11,1$ mmol/l.
2.	GDM szempontjából nagy kockázatú személyeken (21. táblázat) manifest diabetes kizárása után a 16–18. terhességi hét között 75 grammos OGTT végzése szükséges gesztációs hyperglykaemia felismerésére, a 3. pontban felsorolt értékelési szempontokkal. Amennyiben ezen OGTT negatív eredményű, a 24–28. héten megismétlendő.
3.	A terhesség 24–28. hetében 75 grammos OGTT végzése (amennyiben korábban manifest diabetes kizárható volt). Gesztációs hyperglykaemia áll fenn, ha

	<ul style="list-style-type: none"> • az éhomi vércukor (vénás plazmában mérve) $\geq 5,6$ mmol/l és/vagy • a kétórás érték $\geq 7,8$ mmol/l. <p>(A cukoroldat elfogyasztása előtt ujjbegyes vércukorméréssel tájékozódó vércukormérés javasolt diabetes kizárására.)</p>
4.	Rizikócsoportha tartozóknál a 3. pontban felsoroltak szerint negatív OGTT esetén egyéni mérlegelés alapján a terhesség 30–32. hetében ismételt vizsgálat szóba jön.

1.2.5. A gesztációs diabétesz kialakulásának rizikófaktorai

A gesztációs diabétesz számos rizikófaktorra ismert: Fontos kockázati tényező az anamnézisben szereplő GDM, macrosomiás újszülött vagy halvaszülés, a glukozúria, az első fokú rokonok között előforduló terhességi- vagy 2-es típusú cukorbetegség, az elhízás.(Reece et al., 2009)

Bizonyos demográfiai adatok (kor, nem kaukázusi etnikum) mellett a szocioekonomikus hatásoknak (alacsonyabb iskolázottság és intelligencia, kedvezőtlenebb anyagi helyzet) is szerepe van a GDM kialakulásában.(Reece et al., 2009)

A túlsúlyos és elhízott nők kockázata a GDM kialakulására jelentős: az elhízottak esetében ez közel háromszoros a normál testsúlyú nőkhöz viszonyítva.(Torloni et al., 2009) Kun és munkatársai eredményei alapján a WHO 1999-es kritériumai alapján diagnosztizált GDM és a terhesség előtti BMI, között fordított U-alakú az összefüggést talált: a GDM rizikója 29 kg/m²-es testtömegindexig emelkedett, ennél nagyobb érték esetén alacsonyabb volt a terhességi diabétesz kockázata. Ugyanakkor a 2011-es IADPSG ajánlás alapján diagnosztizált GDM gyakorisága és a pregesztációs BMI közti kapcsolat monoton volt.(Kun et al., 2011)

1.2.6. A gesztációs diabétesz patomechanizmusa

A terhesség második felében valamennyi várandós nő esetén fokozódik az inzulinrezisztencia, melynek mértéke a harmadik trimeszterre egészséges terhesben is megközelíti a 2-es típusú cukorbetegéknél tapasztalt szintet. Ennek okai a növekvő anyai adipozitás, és a placenta által termelt antiinzuláris hormonok, melyek csökkentik a szervezet inzulin iránti érzékenységét. Az a tény, hogy a szülést követően az inzulinrezisztencia gyakorlatilag azonnal visszaáll a terhesség előtti szintre, arra utal, hogy az állapotot elsősorban a placentáris vagy magzati hatások tartják fenn.(Buchanan & Xiang, 2005)

A GDM kialakulásához a terhességi inzulinrezisztencia mellett inzulinszekréciós zavar jelenléte is szükséges, ami már a terhesség előtt vagy koraterhességben is kimutatható.(Buchanan & Xiang, 2005)

1.2.7. A GDM kezelése

A GDM első vonalbeli kezelését a kvantitatív szénhidrát diéta és a napi rendszerességgel végzett, napi minimum 30 perces testmozgás képezi.(Reece et al., 2009) Az étrendnek figyelembe kell vennie a beteg aktuális és ideális testsúlyát, az elérni kívánt vércukorszinteket, ugyanakkor ki kell elégítenie az anyai és magzati tápanyagigényt.(Franz et al., 2002) Amennyiben a várandós asszony vércukorértékei ismételten meghaladják a kezelési célértéket, inzulinkezelés bevezetése indokolt.(Egészségügyi Szakmai Kollégium, 2020)

1.2.8. Reklassifikáció

A fokozott anyai diabéteszkockázat miatt a terhességet követő korai (6-12 héttel a szülést követően) OGTT, majd a rendszeres (pl. 1-3 évenkénti) reklassifikáció elvégzése kiemelt jelentőségű. Fontossága ellenére a korai reklassifikáció azonban csak az esetek 30-50%-ában történik meg. Ez részben azzal magyarázható, hogy az anyák alábecsülik a későbbi szénhidrátanyagcsere-zavar kialakulásának valószínűségét, ráadásul a gondozási protokollok sem a vizsgálatok elvégzése, sem a további követés elrendelése vonatkozásában sem egységesek.(Schaefer-Graf et al., 2009)

1.3. A 2-es típusú diabétesz kialakulása a terhességi diabéteszt követően

1.3.1. Kockázati tényezők

A terhességi és a 2-es típusú cukorbetegség hasonló rizikófaktorai (magas BMI, idősebb életkor, első fokú rokon diabétesze, etnikai hovatartozás) a két betegség közös patofiziológiai hátterére utalnak.(Bellamy et al., 2009; Kim, Newton, & Knopp, 2002)

A 2-es típusú cukorbetegség legfontosabb etiopathogenetikai tényezői az inzulinrezisztencia és az inzulinszekréció zavara. A betegség spektruma gyakorlatilag az extrém inzulinrezisztencia – relatív inzulinhiány és a dominánsan inzulin szekréciós zavar – mérsékelt inzulin rezisztencia tartományban található. Több évtizede ismertek a 2-es típusú cukorbetegség legfontosabb rizikófaktorai: az idősebb életkor, a nem

kaukázusi etnikum, a pozitív családi anamnézis, az elhízás, a nem megfelelő táplálkozás, a fizikai aktivitás hiánya, valamint az ismert hypertonia. Fontos rizikófaktorok még a dohányzás és az alkoholfogyasztás is. (Tabak et al., 2012)

A *terhességi cukorbetegséget* követően kialakuló szénhidrátanyagcsere-zavar kialakulásának független kockázati tényezői: a GDM koraterhességi diagnózisa, a magas anyai testtömegindex (BMI), az inzulinkezelés szükségessége. Az anyai életkor, a pozitív családi anamnézis, a terhesség alatti testsúlygyarapodás, az anamnesztikus macrosomia is összefügg a későbbi cukorbetegség kockázatával, azonban a multivariációs tesztek során az anyai vércukorértékek mellett nem bizonyultak független prediktornak. (Kim et al., 2002)

Az irodalmi adatok ellentmondásosak abban a tekintetben, hogy az antenatális éhomi, vagy a terheléses vércukor érték, illetve az OGTT vizsgálat során mért kóros vércukor értékek száma a leginkább meghatározó későbbiekben a diabétesz kialakulásában. (Aberg, Jonsson, Eskilsson, Landin-Olsson, & Frid, 2002; Weijers, Bekedam, Goldschmidt, & Smulders, 2006)

Egy németországi populáción végzett reklasszifikációs vizsgálatban (n=605, korábban terhességi diabétesz miatt gondozott asszony) a szülést követően átlagosan 13 héttel végzett OGTT alapján 21,8%-ban találtak szénhidrátanyagcsere-zavart: 2,8%-ban IFG, 13,6% IGT, 5,5%-ban diabétesz igazolódott. A szénhidrátanyagcsere-zavar kialakulásának független kockázati tényezői voltak a terhesség előtti testtömegindex (BMI), a GDM diagnózisának időpontja (terhességi hét), az emelkedett 1 órás terheléses vércukor (> 11,0 mmol/l), és az inzulinkezelés szükségessége. A független rizikótényezők közül 2, vagy több fennállása esetén (közepes és nagy-kockázatú csoport) a diabétesz reklasszifikációkori prevalenciája 51,3% volt. (Schaefer-Graf et al., 2009). A diabéteszes esetek 86% a közepes és a nagy kockázatú csoportba tartozott.

A szülést követő faktorok közül kohorszvizsgálatok igazolták a szoptatás preventív szerepét a 2-es típusú diabétesz kialakulásában. A szoptatás rövidtávon javította az inzulinérzékenységet is. (Peacock et al., 2014)

Zhou és mtsai meta-analízis segítségével vizsgálták a GDM-t követő diabétesz kialakulását. 2009-2015 között publikált húsz kohorszvizsgálat eredményei alapján a diabétesz progresszió aránya az európai országok között jelentős heterogenitást mutatott. A kumulatív incidencia az átlagos 5,5 hónapos utánkövetési időszak alatt

Németországban 2,1%, Svédországban ennél jóval magasabb, 35,7% volt.(Zhu & Zhang, 2016)

A kérdéssel foglalkozó legfrissebb, 2020-ban publikált meta-analízis összesen 1.332.373 asszony (n=67.956 GDM, n=1.264.417 kontroll) adatainak elemzése során a GDM-et követően 10-szeres relatív kockázatot igazolt a diabétesz kialakulására a terhesség alatt szénhidrátanyagcsere-zavarban nem szenvedő asszonyokhoz viszonyítva. A rövidtávú (1-5 év) utánkövetés során a kockázat (RR: 17,06, 95% CI 8,95-32,55) magasabb volt, mint a hosszabb utánkövetési periódusú vizsgálatokban ((RR: 8,09-10,42).(Vounzoulaki et al., 2020)

Mindkét meta-analízis tartalmazza a hazánkban, munkacsoportunk által végzett kohorszvizsgálat eredményeit, ahol a 4 éves átlagos utánkövetés során a relatív kockázat 16,06 (95%CI 0,98-262,31) volt.(Madarasz et al., 2009; Madarasz et al., 2008)

A korábban gesztációs diabétesz miatt gondozott asszonyok között 4 évvel a szülést követően 24%-ukban, 8 évvel a szülés után már 49%-ukban alakult ki szénhidrátanyagcsere-zavar. Megfigyelések szerint azon asszonyoknál, akiknél inzulinterápiára volt szükség a terhesség alatt a megfelelő glukóz kontroll eléréséhez és fenntartásához, nagyobb arányban (63%) jelentkezett későbbi glukóz-intolerancia, mint a csak diétával kezelt nők körében (24%). GDM-t követően a kontroll terhesekhez képest tízszeres volt a diabétesz és ötszörös a glukóz-intolerancia kockázata.(Madarasz et al., 2008)

1.3.2. Pathofiziológia

A 2-es típusú diabétesz felismerését évekkal megelőzi az inzulinrezisztencia kialakulása, és a béta-sejt funkció károsodása. 1981-ben Bergman írta le, hogy a inzulinszekréció és a inzulinérzékenység között egészségesekben hyperbolikus összefüggés van. A glukóz tolerancia károsodása esetén az inzulinérzékenység és inzulin szekréció által meghatározott pont a hyperbolától balra és lefelé tolódik.(Buchanan, Xiang, & Page, 2012)

1.3.2.1. Inzulinrezisztencia

A terhesség során az inzulinrezisztencia mértéke jól dokumentáltan progresszíven növekszik. Ez az eltérés hasonlóan érinti a GDM-es és a normál szénhidrát-

anyagcseréjű asszonyokat, azaz a terhességi cukorbetegségben szenvedő asszonyok inzulinrezisztenciája a terhesség alatt a nem diabéteszes terhes asszonyokhoz viszonyítottan csak kis mértékben fokozottabb. Ezzel ellentétben a szülést követően a korábban GDM-es asszonyok és a terhességük alatt szénhidrátanyagcsere-zavarban nem szenvedő asszonyok inzulinrezisztencia paraméterei jelentős eltérést mutatnak.(Buchanan et al., 2002)

1.3.2.2. Béta-sejt funkció

A GDM-es asszonyok glukóz terhelésre csökkent (OGTT alapján 34%-kal, IVGTT alapján 27%-kal) inzulinválasszal reagálnak a nem GDM-es asszonyokhoz képest.(Xiang et al., 2013)

Xiang és mtsai 235 mexikói, volt GDM-es és kontroll asszony 4 éves követése során ismételt OGTT-eket és IVGTT-eket végeztek. A terhelések alapján becsülték az inzulinérzékenységet, a korai inzulinválasz mértékét, illetve a kettő összefüggését leíró diszpozíciós indexet. A diszpozíciós index tulajdonképpen a béta-sejt inzulinrezisztenciára adott kompenzáció mértékének megítélésére alkalmas mérőszám. A terhesség alatt a GDM-es és a kontroll asszonyok inzulin szenzitivitása hasonló volt, ugyanakkor a diszpozíciós index a GDM- csoportban szignifikánsan alacsonyabb volt. Ez azt jelenti, hogy azonos inzulinérzékenység mellett kisebb korai inzulinválasz volt észlelhető, azaz a béta-sejtek kisebb mértékű kompenzációs szekréciót mutattak. Az utánkövetéskor a korábbi GDM-es anyákban az inzulin szenzitivitás és a diszpozíciós index is jelentősen alacsonyabb volt a kontrollokhoz képest.(Xiang et al., 2013)

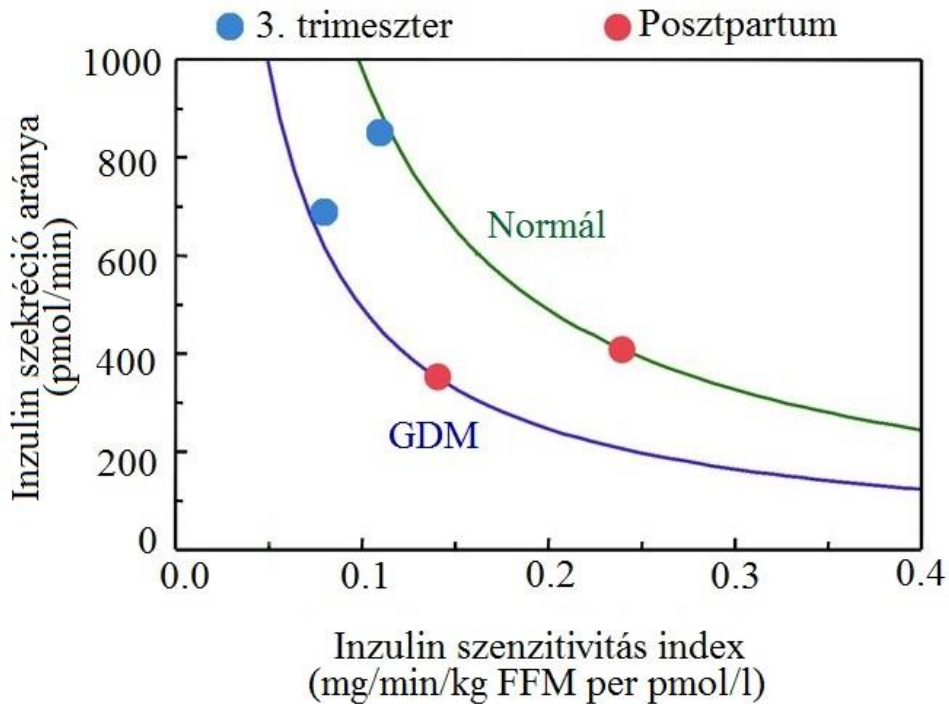
Ugyanezen munkacsoport ismételt fenotipizálás alapján vizsgálta a 2-es típusú cukorbetegség kialakulásának folyamatát n=72, korábban GDM miatt gondozott, hispán asszony bevonásával. A vizsgálat során szülés után 6 majd 15 hónappal ismételt OGTT, és ivGTT és euglikémiás clamp vizsgálat is történt. A 72 hónapos átlagos utánkövetés végén 43%-ban találtak 2-es típusú diabéteszt. A követési periódus során a testsúly és az éhomi vércukor emelkedése, a korai inzulinválasz és a diszpozíciós index csökkenése volt megfigyelhető. Túlélési görbék vizsgálata alapján a 2-es típusú diabétesz kialakulásával a magas éhomi vércukor, az alacsony inzulin szenzitivitás, az alacsony korai inzulinválasz, és az alacsony diszpozíciós index mutatott összefüggést. A multivariációs Cox-modellben a diszpozíciós index, az inzulin szenzitivitás, az OGTT

alapján a glukóz görbe alatti terület, valamint az OGTT 30. percében mért inzulinválasz maradtak a diabétesz független prediktorai.

Az egyéb metabolikus paraméterek közül a 2 vizit közti testsúlygyarapodás, és a bioimpedanciával mért testzsír tartalom növekedése mutatott összefüggést a cukorbetegség kialakulásával. A korábbi terhességek száma és a progeszteron tartalmú fogamzásgátlók használata marginális összefüggést mutatott.(Xiang, Kjos, Takayanagi, Trigo, & Buchanan, 2010)

A diszpozíciós index csökkenése az inzulinrezisztenciával szoros összefüggést mutató adiponektin szintekkel és a szubklinikus gyulladást jelző C-reaktív protein (CRP) emelkedésével mutatott független összefüggést. Ugyanakkor a szubklinikus gyulladás és a metabolikus szindróma egyéb paramétereinek (leptin, IL-6, szabad zsírsav, koleszterin, triglicerid) prediktív szerepe a béta- sejt károsodásban nem igazolódott.(Xiang, Kawakubo, Trigo, Kjos, & Buchanan, 2010)

Az irodalmi adatok alapján a GDM kialakulása háttérében a terhességi inzulin rezisztencia mellett a csökkent béta-sejt rezerv jelenléte is szükséges. A szülést követően a béta-sejt funkció zavara a fokozott inzulinrezisztencia megszűnése után is fennmarad, azaz a korábban GDM-es asszonyok diszpozíciós indexe károsodik. Ugyanakkor az inzulinérzékenység javításával a béta-sejtek működésének progresszív romlása és a diabétesz kialakulásának kockázata mérsékelhető **(1.ábra)**.(Buchanan et al., 2012)



1. ábra - Az inzulinérzékenység és -szekréció GDM-es és kontroll terhes nőkben a 3. trimeszterben és a szülés után. (Buchanan et al., 2012)

1.3.3. Intervenció

Hasonlóan a prediabetesben végzett diabetes prevenciós vizsgálatokhoz, a GDM-t követő 2-es típusú cukorbetegség megelőzésére életmódi kezelés, valamint gyógyszeres intervenciók lehetségesek.

A kérdés részletes, szisztematikus áttekintését adja Morton és mtsai közleménye, ami az 1972 és 2014 között végzett klinikai vizsgálatok eredményeit tekinti át. (Morton, Kirkwood, & Thangaratinam, 2014)

1.3.3.1. Életmód

A diéta és az életmódváltás összességében előnyösnek bizonyult a diabetesz kivédésében, azonban az egyes klinikai vizsgálatok (randomizált és obszervációs) jelentős heterogenitást mutatnak ebben a kérdésben. (Morton et al., 2014) Az eredményes életmódi intervenció legfontosabb korlátja és egyben a heterogenitás legfontosabb magyarázata az, hogy a volt GDM-es anyák többnyire nem követik az

életmódi ajánlásokat, azaz nem sikerült körökben jelentős aktivitásfokozást elérni.(Pedersen, Terkildsen Maindal, & Juul, 2017; R. E. Ratner et al., 2008)

Erre jó példa Wein és mtsai randomizált kontrollált vizsgálata, ahol 200 volt GDM-es asszony, 51 hónapos intenzív életmód programja során nem csökkent szignifikánsan a diabétesz kockázata (RR 0,63 95% CI 0,35-1.14), ugyanakkor sem az elért fizikai aktivitás mértéke, sem a diéta jellemzői nem különböztek a vizsgálati csoportokban. (Wein, Beischer, Harris, & Permezel, 1999)

Bao egy prospektív obszervációs vizsgálat keretében igazolta, hogy mind a terhességet követő magasabb BMI, mind a BMI növekedése a követés során hasonlóan fontos előjelzője volt a 2-es típusú cukorbetegség kialakulásának.(Bao et al., 2014)

A randomizált Diabetes Prevention Program (DPP) GDM-es alcsoportjában a diétás oktatás és az intenzív edzésprogram mellett 3 éves követés alatt a diabétesz incidencia 53,4%-kal csökkent.(R. E. Ratner et al., 2008)

Pedersen és munkatársai meta-analízisébe 10 randomizált kontrollált klinikai vizsgálat került bevonásra, amelyek korábban GDM-es asszony életmód kezelésének hatását vizsgálta a diabétesz incidenciájára 3 hónaptól, 54 hónapig terjedő követés során. A legtöbb vizsgálat a diéta és a fokozott fizikai aktivitás együttes hatásait elemezte, ezért az életmódi komponensek egyedi elemzése nem is volt lehetséges.(Pedersen et al., 2017) A tervezett intervenció eredményességét jellemzi, hogy csupán két vizsgálatban növekedett a fizikai aktivitás, míg 4 vizsgálatban módosult kedvezően a diéta az intervenció ágán.(Pedersen et al., 2017) A meta-analízisbe bevont öt vizsgálat egyikében sem csökkent szignifikánsan a diabétesz incidencia, azonban az adatok együttes elemzése alapján egy mérséklet, de statisztikailag szignifikáns hatás látható (-5,02 / 100, 95%CI -9,24, -0,80 személyév).(Pedersen et al., 2017) Az életmódváltás alacsony hatékonyságának hátterében a szerzők több tényező lehetséges szerepét is felvetik: a GDM-es asszonyok szülés utáni időhiányát, fáradékonyságát, a gyermekfelügyelet hiányát, a csökkent motiváció és lelki problémák fennállását. Részben ezzel magyarázható, hogy a GDM-t követő korai intervenció hatása kedvezőtlenebb, mint a szülés után 1 évvel indított kezelése.(Pedersen et al., 2017)

1.3.3.2. Gyógyszeres intervenció

Peacock és munkatársai a 2011 és 2013 között GDM es asszonyokon végzett, életmód és gyógyszeres intervencióval a diabétesz kialakulásának késleltetését vizsgáló közlemények adatait elemezte. 13 közlemény, ebből 8 randomizált kontrollált vizsgálat, és 5 obszervációs vizsgálat eredményeit tekintette át. A gyógyszeres intervenció kapcsán 3 RCT és egy obszervációs vizsgálat adatait ismertették.(Peacock et al., 2014)

Glitazonok

Egy kis esetszámú (n=42), rövid (12 hét) randomizált kontrollált klinikai vizsgálatban a troglitazon két dózisát és a placebo hatását vetették össze korábban GDM miatt gondozott hispán asszonyokon. Bár a glukóz tolerancia és az éhomi vércukorszintek hasonlóak voltak a vizsgálati csoportokban, a troglitazon kezelés dózis-dependens módon javította az inzulinérzékenységet.(Berkowitz et al., 1996)

Hasonló, de nagyobb (n=266) populáción, 4 évvel a szülést követően végzett 30 hónapos randomizált kontrollált vizsgálatban (Troglitazone in Prevention of Diabetes - TRIPOD) már a troglitazon diabétesz incidenciára kifejtett hatásossága is igazolható volt (HR: 0,45, 95% CI 0,25-0,83). A szer hepatotoxicitása miatt a vizsgálat azonban korai lezárásra került.(Buchanan et al., 2002)

A TRIPOD vizsgálati populáció nyílt követése során a résztvevők pioglitazon kezelést kezdtek el (Pioglitazone In Prevention of Diabetes - PIPOD study). A 3,5 éves követés során a diabétesz incidencia alacsonyabb volt, mint a TRIPOD vizsgálat placebo ágában megfigyelt (5,2 vs. 12,1%).(Xiang et al., 2006)

Metformin

A Diabetes Prevention Program (DPP) az életmódváltás és a metformin hatását vizsgálta placebohoz képest a diabétesz kialakulására 3234 (68% nő) túlsúlyos, csökkent glukóz toleranciájú személyben. Az átlagosan 2,8 éves követési során a diabétesz incidenciája 11,0, 7,8, és 4,8 eset/100 betegév volt, a placebo, a metformin és az életmód kezelés mellett. Az életmódkezelés 58 százalékkal (95%CI 48- 66%) a metformin 31 százalékkal (95%CI 17-43%) csökkentette a diabétesz kockázatát a placebohoz képest.(Knowler et al., 2002)

A DPP résztvevők közül 233 személy esetén GDM is szerepelt a kórtörténetben. A GDM-es alcsoport elemzésében a metformin 50%-kal, az életmódi kezelés 53%-kal csökkentette a diabétesz kockázatát a placebohoz képest. Megjegyzendő ugyanakkor, hogy a GDM-es csoport abszolút diabétesz kockázata lényegesen magasabb volt, mint a csak IGT-s csoporté (15,2 vs. 8,9/100 betegév $p < 0,05$). (R. E. Ratner et al., 2008)

1.4. Az OGTT görbék lefutásának jelentősége a szénhidrátanyagcsere-zavarokban

A 2-es típusú cukorbetegség diagnosizálkor jelenleg az orális glukóztolerancia teszt (OGTT) éhomi és 120 perces értékét veszik figyelembe, azonban az OGTT során nyert glukózgörbék alakja számos, a klinikai gyakorlatban nem használt információt hordoz magában. Irodalmi adatok alapján a glukózgörbe komplexitása (a fázisok számának növekedése) összefügg a fokozottabb inzulinérzékenységgel, valamint az alacsonyabb prediabetés és 2-es típusú diabétesz (T2DM) prevalenciával. (Abdul-Ghani, Lyssenko, Tuomi, Defronzo, & Groop, 2010; Kanauchi, Kimura, Kanauchi, & Saito, 2005; Tschritter et al., 2003) Azok a személyek, akiknél a terheléses vizsgálat során nyert glukózgörbék komplexebbek, többfázisúak, nagyobb inzulin szenzitivitással, alacsonyabb prediabetés kockázattal rendelkeznek. (Hulman et al., 2017)

Tschritter és munkatársai 551 normál vagy károsodott glukóz regulációjú személyt orális glukóz tolerancia tesztel vizsgálva az OGTT glukózgörbék lefutása és a metabolikus paraméterek között kerestek kapcsolatot. Meghatározták az ún. „alaki indexet” („shape-index - a 90 és a 120 perces vércukorérték különbsége, ami bifázisos görbénél pozitív, monofázisos görbénél negatív előjelű). A nők körében gyakoribb a bifázisos görbe és a bifázisos fenotípus esetén az inzulinszenzitivitást jellemző paraméterek kedvezőbbek. Bár az „alaki index” az inzulinérzékenységgel és -szekrécióval szoros összefüggést mutatott. A glukóz görbe alatti területre illesztve a shape-index és az inzulinszekréció, ill. -érzékenység között fennálló pozitív összefüggés megszűnt. A glukóz_{AUC}-re illesztett shape-index egyetlen független meghatározója a női nem volt. Az eltérő lefutású glukóz görbék magyarázatául ezért, az eltérő inzulinérzékenység mellett egyéb tényezők szerepét is feltételezték, így a gyomorürülés eltérő sebességét, valamint a máj egyéni inzulinérzékenységét is. (Tschritter et al., 2003)

Normál szénhidrát-anyagcseréjű, egészséges gyermekeken és serdülőkön végzett klinikai vizsgálat során az OGTT görbék lefutása alapján felállított monofázisos fenotípus nagyobb testtömegindexszel, valamint nagyobb glukóz görbe alatti területtel társult, mint a komplexebb görbéjű fenotípusú csoport.(Nolfe, Spreghini, Sforza, Morino, & Manco, 2012)

Bervoets és mtsai szintén egészséges, késői pubertás korú, túlsúlyos lányokat vizsgáltak, mono-bi-trifázisos és nem definiálható alcsoportokat állítottak fel a terheléses glukóz görbék lefutása alapján. A monofázisos csoportban alacsonyabb korai fázisú inzulin szekréciót, nagyobb glukóz görbe alatti területet, és a diszpozíciós indexszel kifejezve az inzulin szenzitivitáshoz viszonyítva alacsonyabb béta-sejt funkciót észleltek a komplexebb fenotípusú csoporthoz képest. Adataik felvetik, hogy anyagcsere-egészséges serdülőknél a monofázisos cukorgörbe előjelezheti a T2DM kialakulásának fokozott kockázatát.(Bervoets, Mewis, & Massa, 2015)

Tura és mtsai 525, korábban gesztációs diabétesz miatt gondozott és 67, terhessége alatt normál szénhidrát anyagcseréjű asszonyt vizsgált 180 perces orális glukóz terheléssel. A 7-pontos cukorgörbék alapján összesen 5 típusú (monofázisos, bifázisos, trifázisos, 4- és 5-fázisos) cukorgörbét írt le. A különböző fenotípusú csoportok szénhidrát-anyagcsere zavar gyakorisága szignifikánsan eltért egymástól, a diabéteszes esetek döntő többsége a monofázisos fenotípusú csoportba került. A komplexebb görbéjű személyek alacsonyabb testtömegindexszel, jobb szénhidrát-anyagcserével és kedvezőbb inzulin szenzitivitással rendelkeztek, mint a monofázisos görbéjű személyek. A szerzők véleménye szerint a monofázisos görbék esetében a cukorterhelés során a béta-sejtek inzulintermelése nem volt elegendő a magasabb vércukorérték kompenzálására, emellett az inzulin szenzitivitás is alacsonyabb volt ebben a csoportban.(Tura et al., 2011) Zhou és munkatársai igazolták közel 3000 személy vércukor terheléses vizsgálatán, hogy a vércukor görbék alakja eltérő mind a normál szénhidrát-anyagcseréjű, mind a prediabéteszes, mind a diabéteszes csoportban. Az inzulin szenzitivitást jellemző paraméterek és a glukóz görbe alatti terület között inverz összefüggést igazoltak.(Zhou, Gu, Li, & Luo, 2006)

Hasonló eredményt találtak terhességi diabéteszt követően 3 hónappal, majd 1 évvel ismételt OGTT-k elemzése során Retnakaran és mtsai is a cukorgörbék csúcsának vizsgálatával. Nonprogrissorok esetén (akiknél nem alakult ki az

utánkövetés során szénhidrátanyagcsere-zavar) a cukorgörbe csúcsa a 30. percben volt, míg a progresszorok glukózcsúcsa a 60. percre tolódott. A glukózgörbe alatti területek a progresszorok között nagyobbak voltak.(Retnakaran et al., 2010) Mind a görbe alatti terület, mind a terhelésre adott késleltetett glukóz csúcs előre jelzi a 2-es típusú diabétesz kialakulását, ráadásul már normál szénhidrát-anyagcsere mellett azonosítja a szénhidrát anyagcsere olyan enyhe eltéréseit, amelyek béta -sejt funkció korai károsodást jelzik.(Kjos et al., 1995)

Kramer és mtsai a különböző OGTT paraméterek reprodukálhatóságát vizsgálták, 30 egészséges személyen, 3 alkalommal végzett OGTT-k segítségével. Az egyetlen jól reprodukálható marker a késleltetett glukózcsúcs volt. További 63 korai diabéteszes személyt is vizsgálva szoros összefüggést találtak a késői glukózcsúcs, a diabétesz, valamint a béta-sejt diszfunkció között. A vizsgálat intervenciós szakában pedig átmeneti inzulinkezelést követően a béta-sejt funkció javulását és a glukózcsúcs korábbra tolódását találták.(Kramer, Vuksan, Choi, Zinman, & Retnakaran, 2014)

Irodalmi adatok alapján feltételezhető, hogy az OGTT során nyerhető vércukorgörbe alakja számos folyamat eredője, az inzulin szenzitivitás és a pancreas béta-sejtek funkciója közti egyensúly mellett a glukagon szenzitivitás és szekréció, a máj glukóz érzékenysége, valamint a bélrendszer szabályozása is hatással lehet rá.(Tschritter et al., 2003)

Az OGTT során észlelt monofázisos glukózgörbe ismereteink alapján csökkent inzulinérzékenységgel és béta-sejt funkcióval társul, emellett a 2-es típusú diabétesz független prediktora. Hosszútávú követés során a monofázisos OGTT görbe a komplexebb fenotípusú csoporthoz képest a T2DM kialakulásának több mint háromszoros kockázatával járt.(Abdul-Ghani et al., 2010)

1.5. D-vitamin és szénhidrátanyagcsere-zavar

1.5.1. D-vitamin ellátottság és GDM

Terhesség alatt nő a D-vitamin-igény, fokozódik a D-vitamin szintézis, (részben a placenta decíduális sejtjeinek aktív szintézise révén). A fokozott D-vitamin termelés biztosításához megfelelő (teljes értékű) táplálkozásra és emellett napfény expozícióra is szükség van.(Wacker & Holick, 2013)

Az anyai D-vitamin-hiány az alacsony születési súly egyik rizikófaktora. Általában az alacsony születési súlyú (small for-gestational age) újszülöttek között az élet későbbi szakaszában fokozott a diabétesz és a metabolikus szindróma kialakulásának kockázata.(Hu, Tang, & Xu, 2018)

Egyes szerzők a D-vitamin-hiány és a GDM kialakulásnak gyakorisága között pozitív összefüggést találtak.(Poel et al., 2012; Wei, Qi, Luo, & Fraser, 2013; M. X. Zhang et al., 2015)

Maghbooli és mtsai 741 terhes 24-28. hetében végzett OGTT-je alapján 52 személynél diagnosztizált GDM-t. A GDM-es asszonyok között szignifikánsan alacsonyabb volt a D-vitamin szint. Ráadásul a D-vitamin-hiányos alcsoportban magasabb volt a GDM prevalencia. A feltételezett kapcsolatot tovább támogatja, hogy a HOMA-IR és a D-vitamin szintek között szignifikáns negatív kapcsolat igazolódott.(Maghbooli, Hossein-Nezhad, Karimi, Shafaei, & Larijani, 2008)

Az ún. Omega vizsgálatban 57 GDM-es és 114 normál glukóz toleranciájú terhes jellemzőit hasonlították össze. A GDM-s csoportban gyakrabban (33%-ban) igazoltak D-vitamin-hiányt, ráadásul átlagos D-vitamin szintjük 20%-kal alacsonyabb volt a kontroll csoporthoz viszonyítva. Összességében azt találták, hogy a D-vitamin-hiány mellett közel négyszeresre nő a terhesek GDM kockázata.(C. Zhang et al., 2008)

Clifton-Bligh és mtsai 307, GDM szempontjából magas kockázatú terhest vizsgáltak, akik között 32%-os volt a GDM gyakorisága. Ebben a vizsgálatban is negatív összefüggést találtak a D-vitamin és az éhomi vércukor, továbbá az inzulin rezisztenciát jellemző HOMA index között.(Clifton-Bligh, McElduff, & McElduff, 2008)

A korábbi keresztmetszeti vizsgálatok eredményeit tovább árnyalja egy 2014-ben publikált követéses vizsgálat is, ahol 655 terhes asszony első trimeszterben mért alacsony D-vitamin szintjei magasabb GDM kockázatot jeleztek előre. A korábbi

eredményekkel megegyezően az alacsonyabb D-vitamin szintek alacsonyabb inzulin érzékenységgel társultak.(Lacroix et al., 2014)

Két randomizált vizsgálat is (igen nagy adagú D-vitamin alkalmazása mellett) felvetette, hogy a D-vitamin pótlása javítaná GDM-ben, ill. közvetlenül a szülés után az inzulinérzékenységet(Akbari et al., 2017; Jahanjoo, Farshbaf-Khalili, Shakouri, & Dolatkah, 2018; Mozaffari-Khosravi, Hosseinzadeh-Shamsi-Anar, Salami, Hadinedoushan, & Mozayan, 2012; Rudnicki & Molsted-Pedersen, 1997) Az öt randomizált kontrollált vizsgálat alapján készült meta-analízis szerint a GDM-es asszonyok D-vitamin pótlása, alacsonyabb éhomi vércukorszintet, 0,46 mmol/L (-0,68, -0,25) ($p < 0,001$), alacsonyabb HbA1c $-t$ (0,37% (-0,65, -0,08) ($p < 0,01$) javuló inzulin érzékenységet 4,10 μ IU/mL (-5,50, -2,71) ($p < 0,001$) eredményezett.(Ojo O, 2019.)

1.5.2. A D-vitamin és a T2DM kapcsolata

Az elmúlt évtizedekben számos kutatás vizsgálta a D-vitamin jelentőségét a T2DM kialakulásában. Két finn kohorsz 10-éves utánkövetéses adatainak együttes elemzése alapján a T2DM legfontosabb prediktorai az obezitás, a testmozgás hiánya, az alkoholfogyasztás, a dohányzás és az alacsony D-vitamin voltak. Bár az obezitás volt messze a legfontosabb rizikófaktor (a populációs kockázat 77%-a), a D-vitamin hiány is jelentős tényező volt (a populációs kockázat 11%-a.(Boucher, 2011)

Humán obszervációs vizsgálatokban a 2-es típusú diabéteszesek glikémiás kontrolljának szezonális változását figyelték meg: a téli időszakban a szénhidrátanyagcsere paraméterek általában rosszabbodtak. Ez a megfigyelés indirekt módon egyéb tényezők mellett (diéta, fizikai aktivitás) felvetette a D-vitamin szintek szezonális változásának szerepét ennek háttérében.(Pittas, Harris, Stark, & Dawson-Hughes, 2007)

1.5.3. A szubklinikus gyulladás szerepe a T2DMpatofiziológiájában - a D-vitamin vonatkozásai

A 2-es típusú diabétesz kialakulásának háttérében egyre nagyobb jelentőséget tulajdonítanak a szisztémás szubklinikus gyulladás jelenlétének, mely fokozott inzulinrezisztenciával, valamint kompenzatórikus hyperinzulinaemiával társul. Ez vezet

a betegség késői stádiumában a béta-sejtek hipertrófiájához, majd pusztulásához. (Tabak et al., 2012)

A D-vitamin csökkenti a proinflammatorikus cytokinek termelését szabályzó nukleáris faktor kappa-B aktivitását, valamint növeli egy cytoplazmatikus kalcium-kötő fehérje, a calbindin expresszióját, ezáltal védelmet nyújt a cytokin indukálta apoptózissal szemben. Az alacsony D-vitamin szint mindezek alapján mind az inzulin szenzitivitást, mind az inzulin szekréciónak kedvezőtlenül befolyásolhatja, ezáltal a 2-es típusú diabétesz kialakulásának kockázatát növelheti. (Pittas, Lau, Hu, & Dawson-Hughes, 2007)

A D-vitamin a gyulladás mérséklése mellett a célszervekben direkt módon is javítja az inzulinérzékenységet: (1) stimulálja az inzulin receptor expresszióját, valamint (2) az intracelluláris kalcium koncentráció szabályozása révén fokozza az inzulin hatását. (Pittas, Lau, et al., 2007)

A béta-sejtek a D-vitamin receptor mellett 1alfa-hidroxiláz enzimmel is rendelkeznek, így képesek a D-vitamin aktív metabolitjának szintézisére. A lokálisan termelődő aktív D-vitamin autokrin-parakrin módon fejtheti ki hatását. A D-vitamin béta-sejtekben aktiválja az inzulin gén transzkripcióját, ill. az extracelluláris kalcium koncentráció és a kalcium beáramlás szabályozásával közvetve is befolyásolja az inzulinszekréciónak. (Pittas, Lau, et al., 2007)

1.5.4. Összefüggés a D-vitamin szintek és az inzulinérzékenység között

Több keresztmetszeti vizsgálat talált negatív összefüggést egészségesekben az inzulinrezisztencia és a D-vitamin szintek között. Az inzulinérzékenység gold standard vizsgálatával (hyperglükémiás clamp) pozitív összefüggés igazolódott az inzulinérzékenység és a D-vitamin szintek között. (Chiu, Chu, Go, & Saad, 2004)

Hasonló összefüggést találtak populációs mintán az NHANES III vizsgálatban, ahol az inzulinrezisztenciát jellemző, HOMA IR fordított kapcsolatot mutatott a D-vitamin szintekkel. Az amerikai lakosságot jellemző vizsgálatban ráadásul a diabétesz kockázata kaukázusiak között magasabb D-vitamin szintek mellett jelentősen alacsonyabb volt (felső kvintilis vs. alsó kvintilis OR: 0,25, 95 % CI 0,11-0,6). (Scragg, 2008)

A Framingham Offspring Studyban (n=808, nem diabéteszes személy) szintén összefüggést találtak az inzulinrezisztenciát jellemző paraméterek (szérum inzulin,

vércukor, HOMA-IR) és a D-vitamin szintek között, ami a korra és nemre történő illesztést követően is fennmaradt. A D-vitamin szint pozitív kapcsolatot mutatott az inzulin szekréciós indexszel, a plazma adiponektinnel, a HDL koleszterinnel és negatív összefüggést a trigliceriddel, bár az összefüggések egy része a BMI-re, derékbőségre, illetve a dohányzásra történt illesztést követően már nem volt szignifikáns. (Liu et al., 2009)

1.5.5. Összefüggés a D-vitamin szintek és 2-es típusú diabétesz kockázata között

Prospektív obszervációs vizsgálatok általában negatív kapcsolatot találtak a D-vitamin-szintek és a T2DM kockázata között. Az AusDiab vizsgálat szénhidrátanyagcsere-zavarban nem szenvedő résztvevőin végzett 5 éves követés (n=5200) során 199 incidens diabéteszes esetet regisztráltak. A későbbi diabéteszes csoportban alacsonyabb volt a napi kalcium bevitel (átlag: 881 vs. 923 mg/nap; P = 0.03), valamint a D-vitamin szint (átlag: 58 vs. 65 nmol/l; P <0.001). A D-vitamin szintek minden 25 nmol/l-es növekedés 24%-kal csökkentette a diabétesz kockázatát (RR 0,76 95%CI 0,63-0,92) a kor, szezonális hatás, fizikai aktivitás, dohányzás, magas vérnyomás, pozitív családi anamnézis, éhomi vércukor hatásától függetlenül. A vizsgálat kezdetén mért D-vitamin szint és az 5-évvvel később mért HOMA-IS között is független pozitív összefüggés (r=0,16, P=0,001) igazolódott. (Gagnon et al., 2011)

A Nurses' Health Study (n=121.700) 20-éves követésének eredményei alapján a napi 1200 mg kalcium és 800 NE D-vitamin bevitel 33%-kal csökkentette a diabétesz kockázatát a 400 NE-nyi bevitelhez képest. (Pittas, Lau, et al., 2007) Egy finn eset-kontroll vizsgálatban (n=7500) a D-vitamin ellátottság kvartilisei alapján a legmagasabb D-vitamin szintekkel jellemzett férfiak diabétesz kockázata 72%-kal alacsonyabb volt, mint a leginkább D-vitamin-hiányban szenvedők. (Knekt et al., 2008)

Pittas és mtsai 608 újonnan felismert 2-es típusú diabéteszes és 559 kontroll asszony adatait vizsgálva azt tapasztalták, hogy a megfelelő D-vitamin ellátottság alacsonyabb diabétesz kockázattal társult. Az incidens diabétesz kockázata 48%-kal volt alacsonyabb a magas D-vitamin ellátottságú alcsoportban. (Pittas, Sun, Manson, Dawson-Hughes, & Hu, 2010)

Ezzel szemben egy nagy esetszámú japán (n=60.000) prospektív vizsgálatban nem találtak összefüggést a D-vitamin szintek és a T2DM incidenciája között. A magas

kalciumbevitel azonban mérsékelte a diabétesz kockázatát a nagyobb mennyiségű D-vitamint tartalmazó étrendet fogyasztók között, felvetve, hogy a D-vitamin és a kalciumbevitel cukorbetegség kockázatra kifejtett hatása nem független egymástól.(Kirii et al., 2009)

1.5.6. A D-vitamin szupplementáció preventív szerepe

A D-vitamin-pótlásának szénhidrát anyagcserére kifejtett hatását több randomizált vizsgálatban is elemezték. A legtöbb tanulmányba 2-es típusú cukorbetegeket vontak be és köztes kimeneteli mutatókat vizsgáltak: vércukor, HbA1c, inzulinérzékenység, és a béta-sejt funkció.

Állatkísérletes adatok alapján a D-vitamin-hiány a diabétesz kialakulásának fokozott kockázatával társult, míg diabéteszes állatok D-vitamin-pótlását követően a plazma glukóz koncentráció szignifikánsan, 40% -kal csökkent.(Tai, Need, Horowitz, & Chapman, 2008a, 2008b)

Egy kis esetszámú, 2-es típusú diabéteszben szenvedő asszonyon végzett vizsgálatban (n=10), akik közül hétnél D-vitamin-hiány állt fenn, a D-vitamin-pótlás (átlag: 1332 NE/die) mellett az intravénás glukóz terhelés során az első fázisú inzulin szekréció 34%-os növekedését tapasztalták, miközben az inzulinérzékenység nem változott szignifikánsan.(Borissova, 2003)

Mitri és mtsai nem diabéteszes személyek kettősvak randomizált placebo kontrolllos vizsgálatában (n=92) 16 héten keresztül napi 2000 NE D-vitamint, 800 mg kalciumot, vagy placebo kezelést alkalmaztak. A vizsgálat végén, az intravénás glukóz-terhelés során mért inzulin szekréció szignifikánsan javult a D-vitaminnal kezelt csoportban (p=0,046), míg a kalcium bevitel és a placebo a vizsgált paramétereket nem befolyásolta.(Mitri & Pittas, 2010)

A Women's Health Initiative study keretében (n=34.000) 7-éven át adott napi 400 NE D-vitamin valamint napi 1000 mg kalcium pótlása nem befolyásolta a T2DM incidenciáját (RR: 1,01 95%CI 0,94-1,10), habár azóta igazolódott, hogy felnőttekben a napi 400 NE D-vitamin adása nem elegendő a hiányállapot elkerüléséhez.(de Boer et al., 2008)

A közelmúltban publikált, prediabéteszes populációban végzett prospektív randomizált vizsgálat során nem igazolták a D-vitamin preventív szerepét a T2DM kialakulásában.

Százhuszonhat alacsony D-vitamin ellátottságú személyt, akiknél OGTT során prediabetes igazolódott, randomizált körülmények között 12 hónapig D-vitamin (88,865NE/hét) vagy placebo pótlásban részesítettek. Egy év elteltével a résztvevőket ismételt OGTT-vel reklasszifikálták. A két kezelési ág között nem volt különbség a diabetesz incidenciában, az inzulin szenzitivitásban, valamint az éhomi és a 2 órás vércukor értékek között, ugyanakkor a HbA1c kissé alacsonyabb volt a D-vitaminnal szubsztituált csoportban. A vizsgálat másik fontos eredménye, hogy még ilyen nagy adagú D-vitamin pótlása mellett sem alakult ki hypercalcaemia vagy hypercalcuria egyetlen betegnél sem. (Davidson, Duran, Lee, & Friedman, 2013)

Pittas és mtsai nagy esetszámú (n=2423), randomizált kontrollált vizsgálatot tervezett a D-vitamin pótlás preventív hatásnak a bizonyítására T2DM kialakulásában. A két éves követési periódus végén a napi 4000 NE D-vitamin pótlásban részesülők D-vitamin szintje szignifikánsan magasabb volt (54,3 ng/ml vs 28,8ng/ml) a placebo szedőkhöz viszonyítottnak. A diabetesz incidencia nem különbözött a két csoport között (HR: 0,88; 95% CI 0,75-1,04; P = 0,12). A D-vitamin szupplementációban részesülők esetében 293, míg a placebo szedők között 323 esetben alakult ki T2DM. (Pittas et al., 2019)

Hasonló eredményt mutatott két kisebb mintaszámú vizsgálat is, Norvégiában (HR: 0,90 95%CI 0,69-1,18), és Japánban (HR: 0,87 95%CI 0,68-1,09) végzett klinikai vizsgálat eredménye is. (Jorde et al., 2016; Kawahara et al., 2016)

A közelmúltban az eddigi vizsgálatok eredményeit két meta-analízisben is összegezték, azonban az eredmények interpretációja továbbra sem egyértelmű. (Pittas A, 2020) (Zhang Y., 2020) (Pramono A, 2020)

Zhang nyolc klinikai vizsgálat, összesen 4896 prediabeteszes részvevő adatelemzését végezte, eredménye alapján a D-vitamin pótlás szignifikánsan csökkentette a T2DM kialakulását (HR:0,89 CI 0,80-0,99). (Zhang Y., 2020)

Pramono 18 kisebb vizsgálat, összesen 1220, magas diabetes kockázatú résztvevő esetén vizsgálta a D-vitamin pótlás hatását az inzulin érzékenységre. A meta-analízis alapján a szupplementációnak nem volt hatása az inzulin érzékenységre (sMD: 0,01 95% CI -0,12-0,10). (Pramono A, 2020) Az eredmények megjelenése után, több kritika is megfogalmazódott a vizsgálatokkal kapcsolatban: 1) az inzulin rezisztencia definíciója nem volt egységes, 2) a vizsgált populáció heterogén volt, 3) a D-vitamin pótlás mellett számos egyéb rizikócsökkentő tényező is szerepelt mely az eredményeket

befolyásolhatta, 4) a követési idő relatíve rövid volt a legtöbb tanulmány esetében, 5) a statisztikai módszerek pedig nem voltak egységesek.(Pittas A, 2020)

A diabétesz prevenciós vizsgálatokban megfigyelt 11-12%-os kockázatcsökkentés a növekvő diabétesz prevalencia adatokat figyelembe véve a D-vitamin pótlás lehetséges népegészségügyi jelentősége hívja fel a figyelmet. (Pittas A, 2020)

2. Célkitűzés

A szénhidrát-anyagcsere károsodás korai felismerését jelző markerek összehasonlítása GDM miatt gondozott és egészséges terhesek kohorszba ágyazott eset-kontroll vizsgálatában 3-4 évvel a szülést követően:

1. Cukorterhelési vércukorgörbe alakja

- a görbék fenotípusa és a terhesség alatti GDM státusz kapcsolata az OGTT görbe alakját meghatározó paraméterek
- a görbék alakjával független összefüggést mutató tényezők

2. D-vitamin szintek

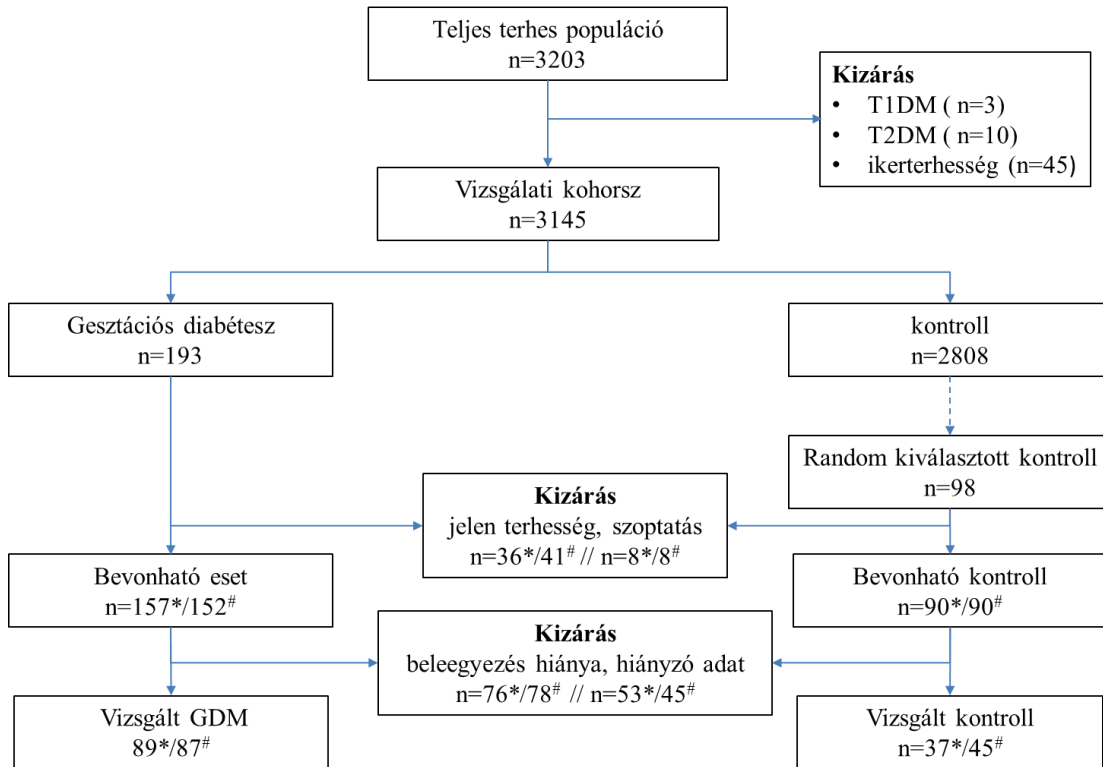
- D-vitamin ellátottság korábbi GDM státusz alapján
- inzulin rezisztencia és inzulin szekréció kapcsolata a D-vitamin szintekkel

3. Eredmények

Kohorszba ágyazott eset-kontroll vizsgálatot végeztünk a budapesti Szent Margit Kórház Nőgyógyászati Osztályán 2005. január 1 és 2006. december 31 között szült nők körében, a szülést átlagosan $3,5 \pm 0,5$ [\pm SD] évvel követően. ($n=3203$). Ebből a populációból 13 főt ismert 1-es vagy 2-es típusú diabétesz, 45 asszonyt pedig ikerterhesség miatt zártunk ki. A maradék 3145 terhesség közül 193 esetben igazolódott gesztációs diabétesz.

Minden korábban GDM miatt gondozott asszonyt ($n=193$), valamint egy véletlenszerűen kiválasztott, terhességük alatt normál szénhidrát-anyagcseréjű kontroll csoportot ($n=98$) postai úton küldött levélben kértük fel az utánkövetésben való részvételre. Ennek első lépésében kérdőíven a családi, belgyógyászati anamnézisükről, terhességeikről, az index terhességből született gyermekükről, jelen betegségeikről, a jelenleg szedett gyógyszereikről tettünk fel kérdéseket. Ezt követően az asszonyokat személyes megjelenésre, részletes vizsgálatra kértük fel. A meghívott vizsgálati csoportokból $n=36/8$ (GDM/kontroll) személyt kizártunk jelenlegi terhesség, szoptatás, vagy ismert diabétesz miatt. A $n=157/90$ potenciális résztvevőből végül $n=87/87$, terhessége alatt gesztációs diabétesz miatt gondozott (a bevonási kritériumnak megfelelő esetek 56,7%-a) és 37/45, hasonló korú, azonos időszakban szült, terhessége alatt szénhidrátanyagcsere-zavarban nem szenvedő asszony (a bevonási kritériumnak megfelelő kontrollok 48,9%-a) vett részt. Az utánkövetéskor az OGTT vizsgálat alapján újonnan diagnosztizált 5 diabeteszes asszony az OGTT görbealakjának elemzéséből kizárásra került. (2. ábra) Az első terhelés során (16-18. hét) felismert eseteket korai GDM-ként ($n=47$), míg a második, ismételt terhelés során felismert eseteket késői GDM-ként ($n=40$) definiáltuk.

A vizsgálatban résztvevő és részt nem vevő asszonyok (külön a GDM esetek és a kontrollok) korukban, korábbi terhességeik számában, a császármetszések gyakoriságában, ill. a magzatok születési súlyában nem különböztek a részt nem vevőktől. (Tanczer, Svebis, Domjan, Horvath, & Tabak, 2020)



2. ábra: A vizsgálati folyamatábra

*: OGTT görbe elemzés, #:D-vitamin ellátottság elemzés

3.1. OGTT görbék fenotípusa

3.1.1. Résztvevők jellemzői

Az elemzésben résztvevő 87 korábban GDM miatt gondozott és 37 korban illesztett kontroll asszony átlagéletkora $35,1 \pm 4,0$ év, éhomi vércukor értéke $5,3 \pm 0,4$ mmol/l, terhelést követően mért 2 órás vércukor értéke $6,1 \pm 1,7$ mmol/l, HbA1c értéke $5,5 \pm 0,3\%$, testtömegindexe $25,2 \pm 4,9$ kg/m², szisztolés vérnyomása 119 ± 15 Hgmm volt. (Tanczer et al., 2020)

3.1.2. Az OGTT cukorgörbék alakjának meghatározása

Az orális glukóz tolerancia teszt (OGTT) során nyert glukóz görbék alakjának meghatározását Tschritter és munkatársai közlése alapján végeztük el 0,25 mmol/l-es glukóz küszöböt használva, hogy a glukóz koncentráció labor metodikai meghatározásból adódó fluktuációját minimalizáljuk. (Tschritter et al., 2003)

Monofázisos görbe: a glukóz görbe folyamatos emelkedést, vagy folyamatos emelkedést követően elérve csúcsát (30-90. perc) csökkenni kezd, és a 120. percet elérve a glukóz szint legalább 0,25 mmol/l-t csökken.

Bifázisos görbe: a glukóz görbe egy kezdeti emelkedés után elérve a mélypontját a 120. percig ismét megemelkedik.

3.1.3. A résztvevők felosztása a glukózgörbék fenotípusa alapján

A résztvevők jellemzőit a terhesség alatti szénhidrát-anyagcsere alapján felosztott alcsoportokban az **2. táblázat** szemlélteti. A terhességük alatt GDM miatt gondozott asszonyok idősebbek voltak (átlagos különbség [mean difference MD] SE: 1,74 0,78 év), szisztolés (8,0 2,9 Hgmm) és diasztolés vérnyomásuk (7,9 1,93 Hgmm) szignifikánsan magasabb volt a kontroll csoportnál.

A szénhidrátanyagcsere paramétereket tekintve az éhomi (1,96 0,08 mmol/l) és a 2 órás vércukor (1,29 0,30 mmol/l), a HbA1c (1,52 0,06%) és a glukózgörbe alatti terület (log AUC_{glu} 2,07 0,38) magasabb volt a korábbi GDM csoportban. Az egyéb vizsgált metabolikus paraméterek, szérum inzulin szintek, szérum lipid szintek hasonlóak voltak (minden $p > 0,05$). (**2. táblázat**)

2. táblázat- A résztvevők jellemzői a glukóz görbék lefutása alapján

(BMI: testtömegindex; Glukóz intolerancia: a csökkent glukóz tolerancia (IGT) és az emelkedett éhomi vércukor (IFG) együttesen; HbA1c: glikált haemoglobin; AUC_{glu}: a glukózgörbe alatti terület; HOMA2-S: homeostasis modell assessment inzulin szenzitivitás; HOMA2-B: béta-sejt funkció(Wallace, Levy, & Matthews, 2004), LDL: low density lipoprotein)

átlag±SD vagy * =medián [IQR], §: $p < 0,05$

Résztvevők (n)	GDM (87)	Kontroll (37)	p
Kor az utánkövetéskor(év) §	35,7±3,9	34,0±4,1	0,03
Utánkövetésig eltelt idő (év)	3,4±0,6	3,4±0,3	0,84
Testsúly (kg)	68,7±13,9	67,1±12,5	0,52

BMI (kg/m²)	25,5±4,9	24,3±4,5	0,19
Derékkörfogat (cm)	84,2±11,6	81,0±9,1	0,12
Derék/csípő hányados	0,82±0,07	0,79±0,06	0,08
Dohányzik n (%)	19 (21,8)	8 (21,6)	0,98
Korábbi terhességek száma n (%)			
0	32 (37,2)	13 (36,1)	0,141
egy	22 (25,6)	15 (41,7)	
több mint egy	32 (37,2)	8 (22,2)	
Éhomi vércukor (mmol/l)[§]	5,4±0,4	5,2±0,4	0,017
120-perces vércukor(mmol/l)[§]	6,5±1,6	5,2±1,3	<0,0001
Glukóz intolerancia n (%)[§]	23 (26,4)	1 (2,7)	0,001
HbA1c (%)[§]	5,5±0,3	5,4±0,3	0,02
AUC_{glu} (mmol/l·min)^{*§}	907 [262]	692 [192]	<0,0001
Éhomi inzulin (μU/ml)[*]	9,5 [8,2]	8,1 [8,2]	0,20
HOMA 2S[*]	78,7 [57,3]	95,6 [87,2]	0,08
HOMA 2B[*]	96,9 [55,0]	90,5 [51,2]	0,61
HDL-koleszterin (mmol/l)	1,5±0,3	1,5±0,2	0,57
LDL-koleszterin (mmol/l)	2,9±0,7	2,8±0,7	0,53
Triglicerid (mmol/l)[*]	1,0 [0,8]	0,9 [0,9]	0,37
Sziszolés vérnyomás (Hgmm)[§]	121±15	113±13	0,005
Diasztolés vérnyomás (Hgmm)[§]	78±10	70±9	0,00
Magasvérnyomás n (%)[§]	19 (21,8)	2 (5,4)	0,03

A terhesség alatti GDM csoportban a résztvevők 54%-ának (n=47) korai GDM-je, 46%-ának (n=40) késői GDM-je volt.

Az OGTT eredménye alapján a terhességet 3 és fél évvel követően a résztvevők 19,4%-nál (n=24) korábban nem ismert szénhidrát-anyagcsere zavar derült ki, 5%-ban (n=6) IFG, 14,4%-ban (n=18) IGT. A résztvevők 80,6%-ában normál szénhidrát-anyagcserét észleltünk.(2. táblázat)

3.1.4. A monofázisos vércukorgörbével keresztmetszeti összefüggést mutató paraméterek

Az OGTT görbék fenotípusa alapján létrehozott alcsoportok jellemzőit a **3. táblázat** részletezi, a terheléses glukózgörbét a két alcsoportban a **3. ábra** szemlélteti.

3. táblázat- A résztvevők jellemzői a glukóz görbék lefutása alapján

(BMI: testtömegindex; GDM: terhességi diabétesz; Glukóz intolerancia: a csökkent glukóz tolerancia(IGT) és az emelkedett éhomi vércukor(IFG) együttesen; HbA1c: glikált haemoglobin; AUC_{glu}: a glukózgörbe alatti terület; HOMA2-S: homeostasis modell assessment inzulin szenzitivitás; HOMA2-B: béta-sejt funkció(Wallace et al., 2004), LDL: low density lipoprotein)

átlag±SD vagy * =medián [IQR],n=esetszám,(%)= százalék, §: p<0,05

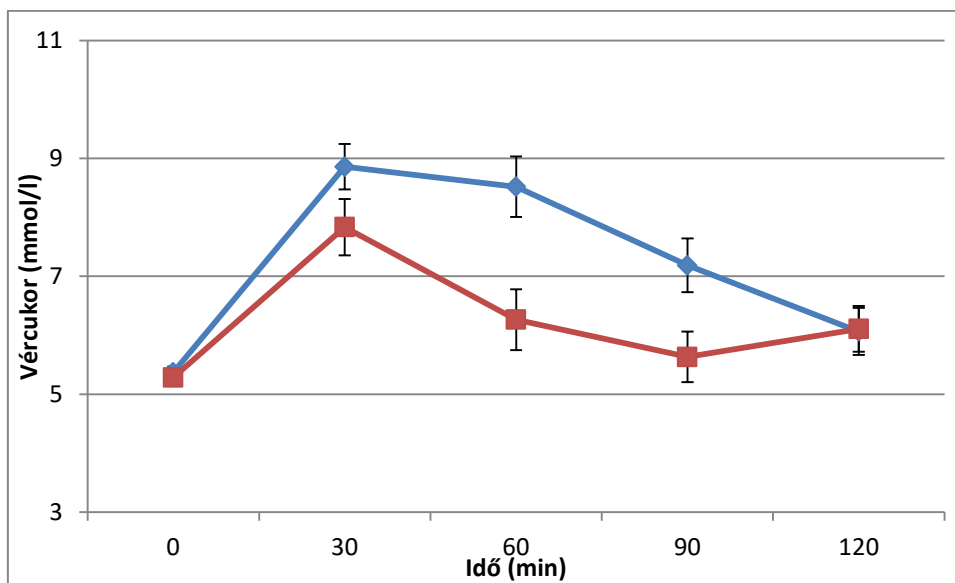
	Bifázisos görbe	Monofázisos görbe	p
Életkor az utánkövetéskor(év) §	34,2±4,0	35,7 ±3,9	0,04
Utánkövetésig eltelt idő (év)	3,4±0,7	3,4±0,6	0,96
Testsúly (kg)	65,7±11,8	69,6±14,2	0,1
BMI (kg/m ²)	24,3±4,0	25,6±5,0	0,15
Derékkörfogat (cm)	81,4±9,6	84,3±11,5	0,14
Derék-csípő hányados	0,81±0,06	0,81 ±0,07	0,78
Dohányzik n (%)	12 (27,3)	15 (18,8)	0,36

Korábbi terhességek száma n (%)			0,06
0	21 (48,8)	24 (30,4)	
egy	11 (25,6)	26 (32,9)	
több, mint egy	11 (25,6)	29 (36,7)	
Korai GDM n (%)[§]	11 (23,4)	36 (45,0)	0,034
Éhomi vércukor (mmol/l)	5,3±0,4	5,4±0,5	0,26
2-órás vércukor (mmol/l)	6,1 ±1,3	6,1±1,3	0,873
Glukóz intolerancia n (%)	6 (14)	18 (23)	0,34
HbA1c (%)	5,5± 0,3	5,5± 0,3	0,46
AUC_{glu} (mmol/l·min)^{* §}	753 [129]	897[310]	0,009
Éhomi inzulin (μU/ml)[*]	8,47 [4,38]	9,07 [9,83]	0,66
HOMA2-S[*]	90,0 [44,7]	82,2 [89,4]	0,82
HOMA2-B[*]	98,0 [44,9]	91,3 [56,1]	0,90
HDL-koleszterin (mmol/l)	1,5±0,3	1,5±0,3	0,21
LDL-koleszterin (mmol/l)	2,8±0,7	2,9±0,7	0,44
Triglicerid (mmol/l)^{* §}	0,9 [0,8]	1,0 [1,0]	0,033
Szisztolés vérnyomás (Hgmm)	116±13	121±16	0,06
Diasztolés vérnyomás (Hgmm)	74±10	77±10	0,17
Magasvérnyomás n (%)	5 (12)	16 (20)	0,32
C-reaktív protein (mg/l)[*]	1,1 [2,05]	1,1 [2,95]	0,25

A monofázisos csoportba tartozó asszonyok idősebbek voltak, ugyanakkor nem volt különbség a testtömegindex, az éhomi és 2 órás vércukor- és inzulinszintek, valamint a HbA1c értékek között a monofázisos és a bifázisos fenotípusú csoport között (minden $p > 0.1$). Az éhomi és a 2-órás vércukor alapján definiált glukóz intolerancia

előfordulása (bár gyakoribbnak tűnt a monofázisos csoportban) nem különbözött statisztikailag szignifikáns mértékben. (3. táblázat)

A monofázisos csoportban a terheléses vércukorgörbék alatti terület ($AUC_{\text{glukóz}}$) szignifikánsan nagyobb volt a monofázisos csoportban. A terheléses glukóz görbék glukóz csúcsa gyakrabban esett a 60 perces, vagy azt követő időpontra (37,8 vs. 20,5%, $p=0,035$) a monofázisos csoportban. A glukózterhelés során mért egyes vércukorértékek szignifikánsan magasabbak voltak a monofázisos csoportban kivéve az éhomi és a 120 perces értéket. (3. táblázat)



3. ábra: Átlagos glukóz szintek (és 95%-os konfidencia intervallumok) az OGTT vércukorgörbék fenotípusa alapján

Kék vonal – monofázisos görbe
Piros vonal – bifázisos görbe

A metabolikus szindróma egyéb komponenseit vizsgálva, magasabb szisztolés vérnyomást, és szérum triglicerid szintet; illetve alacsonyabb (kórosabb) szérum adiponektin szinteket találtunk a monofázisos csoportban. A dohányosok aránya hasonló volt a két csoportban, akárcsak a mért diasztolés vérnyomás értéke, valamint a koleszterin szintje. (3. táblázat)

Az anamnesztikus korai GDM gyakoribb volt a monofázisos csoportban, emellett egy tendenciózus összefüggés volt megfigyelhető a terhességek számát tekintve is. (3. táblázat)

3.1.5. A monofázisos vércukorgörbe terhességi prediktorai

A terhességi és szüléskori változók közül az idősebb anyai életkor, és a korai GDM függetlenül növelték a monofázisos görbe jelenlétének esélyét. Nem találtunk összefüggést a glukóz görbék alakja és az index terhességből született gyermekek születési súlya között. (4. táblázat)

4. táblázat – A monofázisos vércukorgörbe terhességi prediktorai

(Többszörös logisztikus regressziós modell a tagok lépcsőzetes visszaléptetésével. A modell számára elérhető egyéb paraméterek: a korábbi terhességek száma)

	Esélyhányados	95% konfidencia intervallum	p
Életkor szüléskor (év)	1,10	0,99-1,21	0,09
Korai GDM	2,56	1,01-5,96	0,03

3.1.6 .A monofázisos vércukorgörbe jelenlétével független összefüggést mutató paraméterek

A vércukorgörbe alakjának független meghatározóit keresve a monofázisos görbe jelenlétével univariációs összefüggést mutató paramétereket vettük figyelembe és elérhetővé tettük a logisztikus regressziós modell számára. Többszörös logisztikus regressziós analízist végezve a monofázisos görbe független meghatározói a korai GDM és a magasabb triglicerid szint voltak. A modell alapján a korai kezdetű GDM közel háromszorosra (95%CI 1,05-7,73) növeli a monofázisos görbe jelenlétének kockázatát függetlenül a korábbi terhességek számától és az utánkövetéskori triglicerid értéktől.(5. táblázat)

5. táblázat – A monofázisos görbe jelenlétével független összefüggést mutató paraméterek (terhesség alatti és utánkövetéskori változókat is figyelembe véve)

(Többszörös logisztikus regressziós modell a tagok lépcsőzetes visszaléptetésével A modell számára elérhető egyéb paraméterek: derékkörfogat, kor, szisztolés vérnyomás, életkor a szüléskor.)

Változó	Esélyhányados	95% konfidencia intervallum	p
Korai GDM	2,14	0,92-4,99	0,07
Szérum triglicerid (log(mmol/l))	2,28	1,03-5,03	0,04

3.2. D-vitamin szintek és szénhidrát-anyagcsere

3.2.1. Résztvevők jellemzői

A korábbi szénhidrátanyagcsere alapján felállított alcsoportok között nem volt szignifikáns különbség az életkor, a BMI, a derékkörfogat értéke és a dohányzás gyakoriságát illetően. (6.táblázat)

A volt GDM-es asszonyok szisztolés és diasztolés vérnyomása magasabb volt, gyakoribb volt köztük a diagnosztizált hipertónia, fizikai aktivitásuk elmaradt a kontroll asszonyokhoz képest. (6. táblázat)

6. táblázat - A résztvevők jellemzői a korábbi GDM státusz alapján

(GDM: terhességi diabétesz; BMI: testtömegindex; Glukóz intolerancia: a csökkent glukóz tolerancia (IGT) és az emelkedett éhomi vércukor(IFG) együttesen; HbA1c: glikált haemoglobin; AUC_{glu} : a glukózgörbe alatti terület; HOMA2-S: homeostasis modell assessment inzulin szenzitivitás; HOMA2-B: béta-sejt funkció(Wallace et al., 2004); Inzulinogén index: (II): $II = (\text{inzulin}_{30\text{perc}} - \text{inzulin}_{0\text{perc}}) / (\text{glukóz}_{30\text{perc}} - \text{glukóz}_{0\text{perc}})$ (Seltzer, Allen, Herron, & Brennan, 1967); LDL: low density lipoprotein); γ GT: γ -glutamil-transzferáz.

átlag \pm SD vagy,n=esetszám,(%)= százalék, ^s: p<0,05

	Korábbi GDM	Kontroll	p
n (esetszám)	87	45	
Életkor az utánkövetéskor	34,8 \pm 4,4	33,8 \pm 3,6	0,187

(év)			
BMI (kg/m²)	25,9±5,9	24,3±4,4	0,119
Derékkörfogat (cm)	84,4±13	81,3±9,4	0,183
Fizikai aktivitás n (%)^{\$}			0,025
aktív	12 (14,6%)	15 (34,9%)	
mérsékelten aktív	26 (31,7%)	12 (27,9%)	
inaktív	44 (53,7%)	16 (37,2%)	
Dohányzik n (%)	16 (20,0%)	8 (19,0%)	0,900
Szisztolés vérnyomás^{\$} (Hgmm)	122±17	116±14	0,031
Diasztolés vérnyomás^{\$} (Hgmm)	78±11	72±11	0,004
Hypertonia n (%)	22 (25,3%)	4 (8,9%)	0,0036
Glukóz intolerancia^{\$} n (%)	24 (28%)	1 (2,2%)	<0,0001
HbA1c (%)^{\$}	5,6±0,4	5,4±0,3	0,009
Éhomi vércukor (mmol/l)^{\$}	5,7±1,1	5,2±0,4	<0,0001
120-perces vércukor (mmol/l)^{\$}	6,6±2,1	5,3 ±1,4	0,001
Éhomi inzulin (μU/ml)^{\$}	13,6±14,5	9,6±6,4	0,039
120-perces inzulin (μU/ml) ^{\$}	69,2±61	37,3±27,3	<0,0001
HOMA2-S	108±132	127±104	0,427
HOMA2-B	99,6±42,6	97,9±41,4	0,842
Inzulinogén index^{\$} (μIU/ml / mmol/l)	14±23	31±37	0,012
Összkoleszterin (mmol/l)	4,8±0,8	4,8±0,9	0,783
HDL-koleszterin (mmol/l)	1,50±0,34	1,53±0,23	0,607
LDL-koleszterin (mmol/l)	2,98±0,72	2,80±0,79	0,208
Triglicerid (mmol/l)	1,4±1,2	1,3±0,9	0,695
γGT (IU/l)	19±11	18±13	0,824
25-hydroxi D-vitamin	27,2±13,1	26,9±9,8	0,888

(ng/ml)			
vérvétel tavasszal/nyáron n (%)	28 (32,2%)	20 (44,4%)	0,185
Napozás, szolárium használat n (%)	22 (26,5%)	13 (30,2%)	0,679
D vitamin pótlás n (%)[§]	4 (4,6%)	12 (26,7%)	<0,0001

A vizsgált 87, korábban GDM-es asszony 28%-nál (n=24) észleltünk szénhidrátanyagcsere-zavart (n=5 2-es típusú diabétesz, n=11 IGT, n=2 IGT és IFG, n=6 izolált IFG), A kontroll csoportban egy esetben (2,2%) észleltünk szénhidrátanyagcsere-zavart (IGT és IFG).

A korábban GDM miatt gondozott asszonyok csoportjában a HbA1c, az éhomi vércukor-, a 120 perces vércukor- és inzulinszint, valamint az inzulinogén index magasabb volt a kontroll asszonyokhoz hasonlítva (minden $p < 0,05$). Nem volt különbség a két csoport között az éhomi inzulin szenzitivitást és szekréciót kifejező paraméterekben (HOMA2-S, HOMA2-B). Nem volt különbség az egyéb metabolikus paraméterekben sem. **(6. táblázat)**

A D-vitamin szintek hasonlóak voltak a szénhidrátanyagcsere-zavarban szenvedő és a normál glukóz toleranciájú csoportban ($24,6 \pm 10,2$ vs. $28,1 \pm 12,6$ ng/l, p NS). A vérvételek szezonális megoszlása és a napozás/szolárium használat gyakorisága hasonló volt a két csoportban, míg a rendszeres D-vitaminpótlás gyakoribb volt a kontroll asszonyok között. (Tanczer et al., 2017; Tanczer, 2011) **(6.táblázat)**

3.2.2. A D-vitamin szintek és az inzulin szenzitivitás összefüggéseinek vizsgálata

Pozitív összefüggést észleltünk az inzulin szenzitivitást jellemző HOMA-2S, illetve az éhomi inzulin szint és a D-vitamin szintek között. Ez az összefüggés az életkorra és az obezitást jellemző BMI-re vagy derékkörfogatra történő igazítást követően is fennmaradt. **(7. táblázat)**

7. táblázat: Összefüggés a D-vitamin szintek és az inzulin szenzitivitás (HOMA2-S) között

(Többszörös lineáris regresszió, a HOMA-2S logaritmikus transzformációjával. HOMA2-S :Homeostasis Model Assessment inzulin szenzitivitás; BMI: testtömegindex)

Kimenetel: HOMA2-S	βéta	95 % CI	P
25-hydroxivitamin D (ng/ml)	0,017	0,01-0,034	0,04
+életkor, BMI[†]	0,016	0,002-0,030	0,031
+életkor, derékkörfogat	0,017	0,003-0,031	0,02

Lineáris regressziós analízissel a tagok visszafelé történő eliminációját alkalmazva a HOMA-2S független meghatározói a magasabb D-vitamin szint, az idősebb életkor, az alacsonyabb testtömegindex (BMI), az alacsonyabb terheléses inzulin, HbA1c és γ GT szintek voltak. A teljes modell az inzulin szenzitivitás varianciájának 67%-át magyarázza ($r^2=0,67$). (8. táblázat)

8. táblázat - Az inzulin szenzitivitás (HOMA2-S) független meghatározói

(Lineáris regressziós analízis a tagok visszafelé történő eliminációjával. HOMA2-S: Homeostasis Model Assessment inzulin szenzitivitás; BMI: testtömegindex; γ GT: γ -glutamil-transzferáz; HbA1c: glikált haemoglobin. A modell számára elérhető egyéb paraméterek: CRP, triglicerid, a vérvételi évszak, szisztolés vérnyomás, életkor a szüléskor ($r^2=0,671$))

Kimenetel: HOMA2-S	βéta	95 % CI	P
25-hydroxivitamin D (ng/ml)	0,013	-0,0007-0,026	0,047
Életkor (év)	0,056	0,012-0,099	0,011
BMI (kg/m²)	-0,054	-0,018—0,089	0,004
120-perces inzulin(μIU/ml)	-0,203	-0,046- -0,35	0,013
γGT (IU/L)	-0,019	-0,003- -0,034	0,024
HbA1c (%)	-0,47	-1,00-0,582	0,085

3.2.3. A D-vitamin szintek és a béta-sejt funkció közötti összefüggés vizsgálata

Fordított, nem szignifikáns kapcsolatot észleltünk a béta-sejt funkció (HOMA-2B) és a D-vitamin szintek között ($p=0,099$). Ez az összefüggés az obezitást jellemző egyéb paraméterekre (BMI, derékkörfogat) történő igazítást követően sem változott érdemben. (9. táblázat)

9. táblázat – Összefüggés a D-vitamin szintek és az inzulin szekréció között (HOMA2-B)

(Többszörös lineáris regresszió, a HOMA-2B logaritmikus transzformációjával. HOMA2-B :Homeostasis Model Assessment inzulin szekréció; BMI: testtömegindex)

Kimenetel: HOMA2-B	β	95% CI	P
25-hydroxivitamin D	-0,009	0,002—0,019	0,099
+életkor, BMI	-0,008	0,002—0,018	0,106
+életkor, derékkörfogat	-0,009	0,001—0,018	0,085

Lineáris regressziós analízissel a tagok visszafelé történő eliminációját alkalmazva a D-vitamin szint nem volt az inzulin szekréció (HOMA 2B) független meghatározója.

A béta-sejt működés független meghatározói a fiatalabb életkor, a nagyobb BMI, γ GT, és terheléses inzulinszint voltak. A felsorolt változók az inzulin szekréció variabilitásának 54%-át magyarázzák ($r^2=0,541$). (10. táblázat)

A D-vitamin szint nem mutatott kapcsolatot az inzulinogén indexszel. (β 0,058; $p=0,55$).

10. táblázat - Az inzulin szekréció (HOMA2-B) független meghatározói

(Lineáris regressziós analízis a tagok visszafelé történő eliminációjával. HOMA2-B: Homeostasis Model Assessment inzulin szekréció; BMI: testtömegindex; γ GT: γ -glutamil-transzferáz. A modell számára elérhető egyéb paraméterek: triglicerid, szisztolés vérnyomás, ($r^2=0,541$))

Kimenetel: HOMA2-B	β	95% CI	P
Életkor (év)	-0,032	-0,003--0,061	0,032
BMI(kg/m ²)	0,018	-0,005-0,042	0,018
γ GT (IU/L)	0,012	0,0002-0,024	0,044
120 perces inzulin (μIU/ml)	0,158	0,05-0,266	0,005

4. Megbeszélés

Kohorszba ágyazott eset-kontroll vizsgálatunkban az OGTT során nyert vércukorgörbe alakjának meghatározóit, valamint a D-vitamin szintek és a szénhidrátanyagcsere jellemzőinek kapcsolatát elemeztük korábban gesztációs diabéteszes és terhességük alatt szénhidrátanyagcsere-zavarban nem szenvedőasszonyokban a szülést 3,5 évvel követően.

Eredményeink alapján a monofázisos vércukorgörbe független meghatározói az anamnesztikus korai kezdetű (súlyosabb) GDM és a szüléskori életkor voltak. A korai terhességi diabétesz diagnózisa az utánkövetéskor mért egyéb metabolikus paraméterek figyelembe vétele után is független prediktornak bizonyult.

Ugyenezen populáció D-vitamin ellátottságát vizsgálva megállapítottuk, hogy a korábban GDM miatt gondozott és a normál szénhidrátanyagcseréjű asszonyok között, valamint a jelen szénhidrátanyagcsere-helyzet alapján felállított csoportok között D-vitamin ellátottságban nem volt szignifikáns különbség.

Az inzulin szenzitivitás és a D-vitamin szintek között pozitív összefüggést találtunk, ami a korra és az elhízás jellemzőire történő illesztést követően is fennmaradt. Az éhomi inzulin szekréció és a D-vitamin szintek között tendenciózus negatív összefüggés igazolódott, míg az inzulinogén index és a D-vitamin szintek között nem volt összefüggés kimutatható.

4.1. Eredményeink irodalmi kontextusban

A terhességi cukorbetegséget követően a szénhidrátanyagcsere-zavar, metabolikus szindróma, magas vérnyomás betegség incidenciája jól ismertem emelkedik. Vizsgálatunk eredményei is megerősítik ezt, egybehangzóan a nemzetközi adatokkal és munkacsoportunk korábbi eredményeivel. (Madarasz et al., 2009; Reece et al., 2009)

4.1.1. Az OGTT görbék alakja

Korábban számos keresztmetszeti vizsgálat elemezte a monofázisos glukózgörbe és a szénhidrát anyagcserét jellemző paraméterek (pl. éhomi vércukor, éhomi inzulin, diszpozíciós index, AUC_{glu} , AUC_{ins}), valamint a béta-sejt funkció összefüggéseit.

Összességében ezek a vizsgálatok arra utalnak, hogy a bifázisos görbe nem terhes populációkban kedvezőbb glukóz toleranciával és inzulinérzékenységgel, megtartott korai inzulinválasszal és a metabolikus szindróma paraméterek kedvezőtlenebb értékeivel társul.(Bervoets et al., 2015; Hulman et al., 2017; Nolfé et al., 2012; Tschritter et al., 2003) Jelen vizsgálatunk alapján nem diabeteszes asszonyok terhességét követően a monofázisos fenotípusú csoportban a glukóz görbe alatti terület szignifikánsan nagyobb volt annak ellenére, hogy a két csoport 2-órás vércukrai hasonlóak voltak.

A komplexebb lefutású glukóz görbékkel rendelkezők a monofázisú csoportba tartozóakkal összehasonlítva fokozottabb inzulin érzékenységgel, alacsonyabb prediabetesz, és diabetesz kockázattal bírnak.(Hulman et al., 2017) Például, 2445 kaukázusi, diabeteszben nem szenvedő személy 7-8 éves utánkötése során a monofázisos csoportban a diabetesz kialakulásának gyakorisága kb. kétszeres volt a bifázisos csoporthoz képest.(Abdul-Ghani et al., 2010) Egy másik, gesztációs diabetesz miatt gondozott, valamint terhessége alatt normál szénhidrát anyagcseréjű asszony utánkötéses vizsgálata során, a 180 perces, 7 pontos orális glukóz terhelés alapján megállapított különböző fenotípusú csoportokban a szénhidrát-anyagcsere zavar és a diabeteszes esetek döntő többsége a monofázisos fenotípusú csoportba került. A komplexebb görbéjű személyek alacsonyabb testtömegindexszel, jobb szénhidrát-anyagcserével és kedvezőbb inzulin szenzitivitással rendelkeztek, mint a monofázisosak.(Tura et al., 2011)

In vivo vizsgálatok alapján a monofázisos csoportban az alacsonyabb hepatikus és perifériás inzulin szenzitivitást az inzulinszekréció első és második fázisa nem megfelelően kompenzálja, azaz a béta-sejt funkció már ekkor károsodik, függetlenül az éhomi és két órás vércukor és inzulin szintektől.(Kramer et al., 2014)

Vizsgálatunkban a terhelés során a glukóz csúcs időpontja a két csoportban eltérő volt, a monofázisos csoportban gyakrabban esett a 60. percre vagy azutánra, míg a bifázisos csoportban a 30. percre. Hasonló eredményt közöltek terhességi diabeteszt követően ismételtén végzett glukóz terhelések (3 hónappal, majd 1 évvel) alapján Retnakaran és mtsai. A nonprogresszorok (akiknél nem alakult ki az utánkötés során szénhidrát-anyagcserezavar) glukóz csúcsa a 30 perces időpontra, míg a progresszorok glukóz csúcsa a 60 perces időpontra esett. A glukóz görbe alatti területek szintén a

progresszorok között voltak nagyobbak.(Retnakaran et al., 2010) Mind a görbe alatti terület, mind a terhelésre adott késleltetett glukóz csúcs előre jelzi a 2-es típusú diabétesz kialakulását, már a normál szénhidrátanyagcsere állapot idején, azonosítja a glukóz anyagcsere enyhe eltéréseit, és korai béta-sejt funkció károsodást jelezhet.(Kjos et al., 1995) Emellett egy dán regiszter adatfeldolgozása alapján a késleltetett glukóz csúcs fokozott kardiovaszkuláris mortalitással társult.(Hulman et al., 2018)

Ráadásul, az OGTT jellemzésére használt paraméterek közül csak a glukóz csúcs időpontja volt jól reprodukálható. A cukorbeteg alcsoportban az anyagcsere gyors normalizálását követően (átmeneti inzulinkezelés) bevezetésével javult a béta-sejt funkció és korábbra tolódott a glukóz csúcs.(Kramer et al., 2014)

Több vizsgálat igazolta a monofázisos fenotípus és az emelkedett testtömegindex összefüggését.(Bervoets et al., 2015; Nolve et al., 2012; Tura et al., 2011) Saját vizsgálatunkban nem találtunk érdemi különbséget a mono- és bifázisos görbével rendelkező csoportok derék-csípő hányadosában és BMI-jében. A két vizsgálati eredmény eltéréseinek oka a vizsgálatokba bevont eltérő populációkkal függhet össze: a fent említett kutatásban férfiak is szerepeltek, és koreloszlásuk is eltérő volt. Ugyanakkor felmerül, hogy csak a statisztikai erő hiányáról van szó: nagyobb minták vizsgálata esetén mi is hasonló összefüggéseket találhattunk volna.

Ismert, hogy az anamnesztikus GDM a későbbi metabolikus szindróma (MS) fontos rizikófaktora. Az MS több komponense már a gesztációs diabétesz diagnózisa előtt is megállapítható.(Kerenyi, Stella, Bosnyak, Tabak, & Tamas, 1999; Madarasz et al., 2008) Mindezek alapján különösen érdekes, hogy saját vizsgálatunkban a monofázisos görbe jelenléte magasabb triglicerid szintekkel társult, függetlenül attól, hogy az illetőnek volt-e korábban terhességi cukorbetegsége.

Irodalmi adatok alapján a terhességek száma és a diabétesz kockázata között összefüggés van (Russell, Dodds, Armson, Kephart, & Joseph, 2008; Valizadeh, Alavi, Mazloomzadeh, Piri, & Amirmoghaddami, 2015), ezzel egybehangzóan a monofázisos csoportban nagyobb számú megelőző terhességet észleltünk az anamnézisben.

Ma már jól ismert tény, hogy a terhesség alatti, átmeneti szénhidrát-anyagcserezavar, hiperglikémia, az élet későbbi szakaszában jelentősen emelkedett diabétesz kockázattal társul, tulajdonképpen egy „ablak periódus”, ami egy későbbi életszakaszba enged bepillantani.(Bellamy et al., 2009; McIntyre et al., 2019) Az is feltételezhető, hogy a

terhességi cukorbetegség korai diagnózisa súlyosabb lefolyást és későbbi fokozottabb diabétesz kockázatot jelezhet. Ezt támasztja alá Immanuel és mtsai meta-analízise is, ami szerint a korai GDM gyakrabban igényelt inzulinkezelést (relatív kockázat (RR): 1,71 95%CI 1,45-2,03), magasabb perinatális mortalitással (RR 3,58 95%CI 1,91-6,71) és gyakoribb neonatális hipoglikémiával (RR 1,61 95%CI 1,02-2,55) társult a később felismert GDM-hez képest.(Immanuel & Simmons, 2017) A meta-analízisbe bevont 13 vizsgálatból 3 kapcsán történt szülés utáni követés is, ami alapján a szénhidrátanyagcsere-zavarok kialakulásának kockázata korai GDM-ben jelentősen magasabb volt, mint késői GDM-ben (IGT 23 vs. 14%, 2-es típusú diabétesz 5 vs. 1%).(Immanuel & Simmons, 2017; Rowan, Budden, Ivanova, Hughes, & Sadler, 2016; Svare, Hansen, & Molsted-Pedersen, 2001; Sweeting et al., 2016)

Vizsgálatunk tovább árnyalja a fenti folyamatot: a korai GDM eredményeink szerint a monofázisú vércukorgörbe független prediktora már a terhesség utáni szénhidrátanyagcsere-zavar megjelenése előtt. Mindezek alapján azt feltételezzük, hogy a monofázisos görbe a GDM-et követő cukorbetegség kialakulásának egyik legkorábbi állomása lehet.

4.1.2. D-vitamin ellátottság

Az eddig publikált hossz- és keresztmetszeti vizsgálatok eredményei alapján az anyai alacsony D-vitamin ellátottság összefüggést mutat a magasabb GDM kockázattal. Egy, az Egyesült Államokban végzett eset-kontroll vizsgálatban az alacsony D-vitamin szint az anyai életkortól, a családi anamnézistől és a testtömegindextől függetlenül nagyobb GDM gyakorisággal társult.(C. Zhang et al., 2008) Azonban más vizsgálatok eredményei nem igazolták a fenti összefüggést.(Baker, Haeri, Camargo, Stuebe, & Boggess, 2011; Farrant et al., 2009; Makgoba et al., 2011) Eredményeink kiterjesztik, ezt a megfigyelést a terhesség utáni periódusra, ugyanis vizsgálatunkban nem találtunk különbséget a volt GDM-es és a terhességük alatt normál szénhidrátanyagcseréjű asszonyok D-vitamin szintje között. Következtetésünket tovább bonyolítja, hogy a várandós asszonyok D-vitamin szintje a nem várandós asszonyokéval összevetve alacsonyabb.(Holmes, Barnes, Alexander, McFaul, & Wallace, 2009)

Vizsgálatunkban nem találtunk keresztmetszeti összefüggést a D-vitamin szintek és a szénhidrátanyagcsere helyzet között. Említést érdemel azonban, hogy a diabéteszes

résztevők aránya a vizsgált populációban alacsony volt, így a diabétesz és a D-vitamin ellátottság összefüggésének vizsgálata jelen tanulmány alapján csak korlátozottan lehetséges.

A 2-es típusú cukorbetegség és a D-vitamin ellátottság kapcsolatáról számos publikáció született, azonban az eredmények továbbra is egymásnak ellentmondóak.(Pittas A, 2020; Pramono A, 2020; Zhang Y., 2020) Egy nagy diabétesz kockázatú populációban végzett obszervációs vizsgálat szerint a magasabb D-vitamin szint alacsonyabb diabétesz kockázattal társul.(Pittas et al., 2012) Ráadásul, egy követéses vizsgálat szerint az alacsony D-vitamin szint a 2-es típusú diabétesz független prediktora.(Husemoen et al., 2012) Egy meta-analízis, szintén inverz kapcsolatot igazolt a D-vitamin szintek és az incidens diabétesz között.(Song et al., 2013) Ugyanakkor egy megfelelő méretű randomizált, kontrolált vizsgálat során a D-vitamin pótlása nem csökkentette a diabétesz kockázatát.(Pittas et al., 2019)

Az alapkutatási adatok többsége alapján az optimális D-vitamin ellátottság a megfelelő inzulin szekréció és hatás szükséges feltétele.(Song et al., 2013) Ennek ellenére a klinikai vizsgálatok eredményei nem mutatnak egyértelmű összefüggést a D-vitamin szintek és az inzulin érzékenység és szekréció között.(Keller A., 2020)

A 'gold standard' hyperglükémiás clamp technikával mért inzulin szenzitivitás és a D-vitamin szintek között pozitív kapcsolat igazolódott, mely a testtömegindexre történő illesztést követően is fennmaradt. Az első és második fázisú inzulin válasz és a D-vitamin szintek között fordított összefüggés igazolódott, mely azonban az egyéb kovariánsokra történő illesztést követően elvesztette szignifikanciáját.(Chiu et al., 2004) A másik 'gold standard' módszer (intravénás glukóz terhelés) alkalmazva az obezitás paramétereit is figyelembe véve nem találtak összefüggést a fenti változók között.(Gulseth et al., 2010) Ugyanakkor egy nagy esetszámú, nagy diabétesz kockázatú populáción végzett eset-kontroll vizsgálatban, az inzulin szenzitivitás és a D-vitamin szintek között az obezitás és az egyéb diabétesz rizikó faktorok figyelembe vétele után is független összefüggés igazolódott.(Kayaniyil et al., 2010)

Terhességi cukorbetegségben a D-vitamin szintek egyértelmű összefüggést mutatnak a HOMA inzulin szenzitivitással, az éhomi és a terheléses vércukorral, a HbA1c-vel és az éhomi inzulin szinttel.(Clifton-Bligh et al., 2008; Farrant et al., 2009; Lau, Gunton, Athayde, Byth, & Cheung, 2011; Makgoba et al., 2011; Rudnicki & Molsted-Pedersen,

1997) A nem terhességi és a terhesség alatti időszak közötti különbség egyik lehetséges oka, hogy a terhesség alatt csökkent inzulin szenzitivitás miatt a vércukor szintek érzékenyebben mutatják az inzulin szenzitivitás és a D-vitamin ellátottság kapcsolatát. Vizsgálatunkban a D-vitamin szintek és a HOMA inzulin szenzitivitás között, az obezitás vizsgált paramétereitől függetlenül szoros pozitív összefüggés igazolódott, mely a fenti pozitív eredményeket megerősíti és kiterjeszti a korábban GDM-es asszonyok körére.

A HOMA értékek értelmezése során figyelembe kell venni, hogy éhomi állapotban az inzulin szenzitivitás és az inzulin szekréció között szoros kapcsolat áll fenn.(Wallace et al., 2004)

Megfigyelésünk, miszerint a korai inzulinválasz (az inzulinogén idexszel kifejezve) nem mutatott kapcsolatot a D-vitamin szintekkel, míg a HOMA inzulin szekrécióval egy tendenciózus összefüggést észleltünk azt sugallja, hogy a HOMA inzulin szekréció és a D-vitamin közötti kapcsolat egészséges, glukóz toleráns emberekben homeosztatisz folyamatok következménye lehet. Azt feltételezzük, hogy a D-vitamin elsődlegesen az inzulin szenzitivitással van összefüggésben. Ezt a hipotézist alátámasztják azok a terhességi diabéteszben, illetve szénhidrátanyagcsere-zavarban nem szenvedők körében végzett klinikai vizsgálatok, ahol a D-vitamin pótlás a résztvevők inzulin szenzitivitásának mérhető javulását eredményezte.(Mitri & Pittas, 2010; Rudnicki & Molsted-Pedersen, 1997)

4.2. Vizsgálatunk korlátai és erősségei

4.2.1. Vizsgálatunk korlátai

Vizsgálatunk legfontosabb limitációja a viszonylag kis mintaméret, ami korlátozza a statisztikai erőt. További közös limitáció, hogy a vizsgálatban csak kaukázusi személyek vettek részt, ami miatt külső validitása korlátozott.

A résztvevők terhességi adatai csak korlátozott számban állnak rendelkezésre, így a vércukorgörbe alakjának prediktoraitól kevés információt nyerhetünk. Vizsgálatunk során a vércukorgörbe alakjának felvételétől nem követtük a résztvevőket, így arra vonatkozóan, hogy a monofázisos görbe a későbbi cukorbetegség meghatározója lenne,

csak irodalmi analógiák alapján tudunk következtetni. Az OGTT alacsony reprodukálhatósága miatt az egyszer elvégzett OGTT prediktív értéke korlátozott, Ugyanakkor az OGTT során keletkező vércukorgörbe alakja még 3 éves követés során is stabil volt.(Hulman et al., 2018; Kramer et al., 2014)

Az inzulinérzékenységgel kapcsolatos vizsgálatunk korlátai közt megemlítendő, hogy az inzulin szenzitivitás meghatározására a HOMA kalkulátort használtuk, ami az az éhomi vércukor és inzulin szinteket használja. Az inzulin szenzitivitás meghatározásnak 'gold standard' módszere (clamp technika) és a HOMA-módszerrel becsült inzulin szenzitivitási paraméterek között szoros összefüggést mutattak ki, ugyanakkor a HOMA inzulin szekréción kifejező értéke kevésbé validált. A vizsgálat keresztmetszeti jellege, nem teszi lehetővé ok-okozati kapcsolatok elemzését. A D-vitamin mérésére szolgáló labor metodikának ismert korlátai vannak, annak ellenére, hogy a laboratórium a minőségbiztosítási rendszereknek megfelel.

4.2.2. Vizsgálatunk erősségei

Vizsgálatunk számos erősséggel is rendelkezik. Kis esetszáma ellenére igazolni tudtuk, hogy a résztvevők jól reprezentálják a Szent Margit Kórházban szült populációt, így feltételezhető, hogy a kontroll csoport kiválasztásakor nem indukáltunk szisztémás hibát. Kiemelendő, hogy a vizsgált csoport jól fenotipizált, így az összefüggések széles körét tudtuk elemezni.

Ismereteink szerint korábban GDM miatt gondozott asszonyokban a terhességet követően az inzulin szenzitivitás és a D-vitamin szint összefüggéseit közleményünk megjelenése előtt még nem vizsgálták.

5. Következtetések

1. 3,5 évvel a szülést követően a szénhidrátanyagcsere-zavarok gyakorisága magas: a korábbi gesztációs diabéteszes esetek 28%-nál (n=24) észleltünk szénhidrátanyagcsere-zavart (n=5 2-es típusú diabétesz, n=11 IGT, n=2 IGT és IFG, n=6 izolált IFG).
2. Az utánkövetéskor végzett OGTT során észlelt monofázisos vércukorgörbe független prediktorai az anamnesztikus korai kezdetű GDM és a szüléskori életkor voltak.
3. A korai (súlyosabb) terhességi diabétesz diagnózisa az utánkövetéskor mért metabolikus paraméterek figyelembe vétele után is a monofázisos fenotípus független prediktorának bizonyult.
4. A korábban GDM miatt gondozott és a normál szénhidrátanyagcseréjű asszonyok között nem volt különbség D-vitamin ellátottságukban.
5. A jelen szénhidrátanyagcsere-helyzet alapján felállított csoportok között nem volt szignifikáns különbség D vitamin ellátottságban.
6. Az inzulin szenzitivitás és a D-vitamin szintek között pozitív összefüggést találtunk, ami a korra és az elhízás jellemzőire történő illesztést követően is fennmaradt.
7. Az éhomi inzulin szekréció és a D-vitamin szintek között nem szignifikáns negatív összefüggés igazolódott.
8. Az inzulinogén index és a D-vitamin szintek között nem volt összefüggés.

6. Összefoglalás

A gesztációs diabétesz (GDM) a terhesség során felismert olyan szénhidrátanyagcsere-zavar, ami az élet későbbi szakaszában a 2-es típusú diabétesz (T2DM) fokozott kockázatával társul. Mivel a terheléses vércukor vizsgálat során meghatározott monofázisos glukózgörbe (MGR) előjelzi a T2DM kialakulását, vizsgálni kívántuk, a terhesség alatti, szénhidrátanyagcsere állapot és az utánkövetési MGR közötti összefüggést. Ismert az is, hogy GDM-ben, és inzulin rezisztencia jelenlétében a D-vitaminszintek (25(OH)D) alacsonyabbak, mint a kontrollokban. Ugyanakkor a terhességet követően a D-vitamin ellátottság és az inzulin szenzitivitás összefüggéseiről hiányosak az ismereteink. Célul tűztük ki a 25(OH)D ellátottság és az inzulin szenzitivitás valamint az inzulin szekréció közötti összefüggések feltárását, korábban GDM miatt gondozott valamint kontroll asszonyok vizsgálatára.

Kohorszba ágyazott esetkontroll vizsgálatot végeztünk a szülést követően 3,5 évvel 87 korábban GDM miatt gondozott és 45 véletlenszerűen kiválasztott kontroll (terhessége alatt normál szénhidrátanyagcseréjű) részvételével. A GDM diagnózisa OGTT vizsgálattal történt, a 16-18 terhességi héten (korai GDM n=47), illetve a 24-28.héten (késői GDM n=40) a WHO 1999 kritériumok alapján. A jelen szénhidrátanyagcsere helyzet meghatározása, valamint a glukóz görbék lefutásának tipizálása (a T2DM esetek kizárásával) az utánkövetéskori 75 g OGTT vizsgálat alapján történt. Az elemzések során többszörös lineáris és logisztikus regressziót alkalmaztunk. A monofázisos görbe független meghatározói a korai GDM (esélyhányados [OR] 2,14 95% konfidencia intervallum [CI] 0,92-4,99) és a magasabb triglicerid szint (OR 2,28 95%CI 1,03-5,03/log(mmol/l) voltak. A 25(OH)D szintek a volt GDM-es és a kontroll asszonyokban hasonlóak volt. Pozitív összefüggést találtunk a HOMA inzulin szenzitivitás és a 25(OH)D szintek között (béta =0,017; 95% CI 0,001-0,034/1 ng/mL), Az inzulin szekréció és a 25(OH)D szintek között egy tendenciózus negatív összefüggés (p=0,099), míg az II-szel kapcsolat nem igazolódott. Vizsgálatunkban a súlyosabb (korai kezdetű) szénhidrát-anyagcserezavar a monofázisos fenotípus független prediktorának bizonyult, ami alapján feltételezhetjük, hogy az OGTT során nyert monofázisos glukóz görbe egy átmeneti állapot lehet a GDM és a diabétesz kialakulása között. A vizsgált populációban a korábbi GDM és a 25(OH)D szintek között nem találtunk összefüggést, ugyanakkor a HOMA inzulin szenzitivitás és a 25(OH)D szintek között pozitív kapcsolatot találtunk.

6.1. Summary

Objective: Gestational diabetes (GDM) is an important predictor of type 2 diabetes (T2DM) later in life. As a monophasic glucose response (MGR) during an oral glucose tolerance test (OGTT) is also predicts T2DM, we aimed to investigate the association between glucose tolerance during pregnancy and current MGR. Furthermore, women with GDM and insulin resistance have lower levels of 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) compared to controls, however there is a lack of information on the relationship between 25(OH)D levels and insulin sensitivity years after delivery. Thus we investigated 25(OH)D levels and their association with insulin sensitivity and insulin secretion in women with prior GDM and in controls. **Methods:** A total of 87 patients with prior GDM and 45 randomly selected controls with normal glucose tolerance during pregnancy nested within a cohort of all deliveries at Saint Margit Hospital, Budapest, between 01/JAN/2005-31/DEC/31 2006 were examined 3.5 years after delivery. GDM was diagnosed by a standard 75g oral glucose tolerance test (OGTT) either at 16-18 weeks (early GDM n=47) or at 24-28 weeks of gestation (late GDM n=40) according to WHO 1999 criteria. At follow up, both glucose tolerance status, mono- and biphasic glucose curves (in diabetes free participants) were determined by a 75 g OGTT. **Results.** According to multiple logistic regression, the monophasic phenotype was associated with prior early GDM (OR 2.14, 95% CI 0.92-4.99) and elevated triglyceride levels (OR 2.28, 95% CI 1.03-5.03/log (mmol/l)). There was no difference in 25(OH)D levels between cases and controls. There was a positive association between HOMA insulin sensitivity and 25(OH)D levels (beta = 0.017; 95% CI 0.001 to 0.034/1 ng/mL) that was robust to adjustment for age and body mass index. There was a non-significant association between HOMA insulin secretion and 25(OH)D (p=0.099), while no association was found with II.

Conclusions. More severe, early-onset GDM was an independent predictor of MGR suggesting that the monophasic response may represent an intermediate state between GDM and manifest type 2 diabetes. Prior GDM status was not associated with 25(OH)D levels, however 25(OH) D levels were associated with HOMA insulin sensitivity. It is hypothesized that the association between HOMA insulin secretion and 25(OH)D levels is related to the autoregulation of fasting glucose levels because no association between 25(OH)D and insulinogenic index was found.

7.Irodalomjegyzék

Abdul-Ghani, M. A., Lyssenko, V., Tuomi, T., Defronzo, R. A., & Groop, L. (2010). The shape of plasma glucose concentration curve during OGTT predicts future risk of type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*, 26(4), 280-286. doi:10.1002/dmrr.1084

Aberg, A. E., Jonsson, E. K., Eskilsson, I., Landin-Olsson, M., & Frid, A. H. (2002). Predictive factors of developing diabetes mellitus in women with gestational diabetes. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 81(1), 11-16. doi:10.1046/j.0001-6349.2001.00000.x

Akbari, M., Moosazaheh, M., Lankarani, K. B., Tabrizi, R., Samimi, M., Karamali, M., . . . Asemi, Z. (2017). The Effects of Vitamin D Supplementation on Glucose Metabolism and Lipid Profiles in Patients with Gestational Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Horm Metab Res*, 49(9), 647-653. doi:10.1055/s-0043-115225

American Diabetes Association. (2015). Management of Diabetes in Pregnancy. *Diabetes Care*, 38((Suppl. 1):S77-S79 | DOI: 10.2337/dc15-S015).

American Diabetes Association. (2020). 14. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*, 43(Suppl 1), S183-S192. doi:10.2337/dc20-S014

Baker, A. M., Haeri, S., Camargo, C. A., Jr., Stuebe, A. M., & Boggess, K. A. (2011). A nested case-control study of first-trimester maternal vitamin D status and risk for spontaneous preterm birth. *Am J Perinatol*, 28(9), 667-672. doi:10.1055/s-0031-1276731

Bao, W., Tobias, D. K., Bowers, K., Chavarro, J., Vaag, A., Grunnet, L. G., . . . Zhang, C. (2014). Physical activity and sedentary behaviors associated with risk of progression from gestational diabetes mellitus to type 2 diabetes mellitus: a prospective cohort study. *JAMA Intern Med*, 174(7), 1047-1055. doi:10.1001/jamainternmed.2014.1795

Basevi, V., Di Mario, S., Morciano, C., Nonino, F., & Magrini, N. (2011). Comment on: American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2011. *Diabetes Care* 2011;34(Suppl. 1):S11–S61. *Diabetes Care*, 34(5), e53. doi:10.2337/dc11-0174

Bellamy, L., Casas, J. P., Hingorani, A. D., & Williams, D. (2009). Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 373(9677), 1773-1779. doi:10.1016/S0140-6736(09)60731-5

Berkowitz, K., Peters, R., Kjos, S. L., Goico, J., Marroquin, A., Dunn, M. E., . . . Buchanan, T. A. (1996). Effect of troglitazone on insulin sensitivity and pancreatic beta-cell function in women at high risk for NIDDM. *Diabetes*, 45(11), 1572-1579. doi:10.2337/diab.45.11.1572

Bervoets, L., Mewis, A., & Massa, G. (2015). The shape of the plasma glucose curve during an oral glucose tolerance test as an indicator of Beta cell function and insulin sensitivity in end-pubertal obese girls. *Horm Metab Res*, 47(6), 445-451. doi:10.1055/s-0034-1395551

Bo, S., Monge, L., Macchetta, C., Menato, G., Pinach, S., Uberti, B., & Pagano, G. (2004). Prior gestational hyperglycemia: a long-term predictor of the metabolic syndrome. *J Endocrinol Invest*, 27(7), 629-635. doi:10.1007/BF03347494

Borissova, M. (2003). The effect of vitamin D3 on insulin secretion and peripheral insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *Int J Clin Pract*, 57(4), 258-261

Boucher, B. (2011). Vitamin D insufficiency and diabetes risk. *Current drug targets* 12, 61-87.

Buchanan, T. A., & Xiang, A. H. (2005). Gestational diabetes mellitus. *J Clin Invest*, 115(3), 485-491. doi:10.1172/JCI24531

Buchanan, T. A., Xiang, A. H., & Page, K. A. (2012). Gestational diabetes mellitus: risks and management during and after pregnancy. *Nat Rev Endocrinol*, 8(11), 639-649. doi:10.1038/nrendo.2012.96

Buchanan, T. A., Xiang, A. H., Peters, R. K., Kjos, S. L., Marroquin, A., Goico, J., . . . Azen, S. P. (2002). Preservation of pancreatic beta-cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk hispanic women. *Diabetes*, 51(9), 2796-2803.

Carol Homko, Eyal Sivan, Xinhua Chen, E. A. Reece, & Boden, G. (2001). Insulin Secretion during and after Pregnancy in Patients with Gestational Diabetes Mellitus. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 86(2), 568-573. doi:doi:10.1210/jcem.86.2.7137

Chiu, K. C., Chu, A., Go, V. L., & Saad, M. F. (2004). Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nutr*, 79(5), 820-825.

Clifton-Bligh, R. J., McElduff, P., & McElduff, A. (2008). Maternal vitamin D deficiency, ethnicity and gestational diabetes. *Diabet Med*, 25(6), 678-684. doi:10.1111/j.1464-5491.2008.02422.x

Davidson, M. B., Duran, P., Lee, M. L., & Friedman, T. C. (2013). High-dose vitamin D supplementation in people with prediabetes and hypovitaminosis D. *Diabetes Care*, 36(2), 260-266. doi:10.2337/dc12-1204

de Boer, I. H., Tinker, L. F., Connelly, S., Curb, J. D., Howard, B. V., Kestenbaum, B., . . . Women's Health Initiative, I. (2008). Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of incident diabetes in the Women's Health Initiative. *Diabetes Care*, 31(4), 701-707. doi:10.2337/dc07-1829

Egészségügyi Szakmai Kollégium. (2020). Egészségügyi szakmai irányelv a diabetes mellitus kórismézéséről, a cukorbeteg antihyperglükémiás kezeléséről és gondozásáról felnőttkorban. *Diabetologica Hungarica*, 28.

Farrant, H. J., Krishnaveni, G. V., Hill, J. C., Boucher, B. J., Fisher, D. J., Noonan, K., . . . Fall, C. H. (2009). Vitamin D insufficiency is common in Indian mothers but is not associated with gestational diabetes or variation in newborn size. *Eur J Clin Nutr*, *63*(5), 646-652. doi:10.1038/ejcn.2008.14

Feig, D. S., Zinman, B., Wang, X., & Hux, J. E. (2008). Risk of development of diabetes mellitus after diagnosis of gestational diabetes. *CMAJ*, *179*(3), 229-234. doi:10.1503/cmaj.080012

Franz, M. J., Bantle, J. P., Beebe, C. A., Brunzell, J. D., Chiasson, J. L., Garg, A., . . . Wheeler, M. (2002). Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications. *Diabetes Care*, *25*(1), 148-198. doi:10.2337/diacare.25.1.148

Gagnon, C., Lu, Z. X., Magliano, D. J., Dunstan, D. W., Shaw, J. E., Zimmet, P. Z., . . . Daly, R. M. (2011). Serum 25-hydroxyvitamin D, calcium intake, and risk of type 2 diabetes after 5 years: results from a national, population-based prospective study (the Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle study). *Diabetes Care*, *34*(5), 1133-1138. doi:10.2337/dc10-2167

Gulseth, H. L., Gjelstad, I. M., Tierney, A. C., Lovegrove, J. A., Defoort, C., Blaak, E. E., . . . Birkeland, K. I. (2010). Serum vitamin D concentration does not predict insulin action or secretion in European subjects with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*, *33*(4), 923-925. doi:10.2337/dc09-1692

Hapo, Study, Cooperative, Research, Group, Metzger, B. E., . . . Sacks, D. A. (2008). Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med*, *358*(19), 1991-2002. doi:10.1056/NEJMoa0707943

Holmes, V. A., Barnes, M. S., Alexander, H. D., McFaul, P., & Wallace, J. M. (2009). Vitamin D deficiency and insufficiency in pregnant women: a longitudinal study. *Br J Nutr*, *102*(6), 876-881. doi:10.1017/S0007114509297236

Hu, Z., Tang, L., & Xu, H. L. (2018). Maternal Vitamin D Deficiency and the Risk of Small for Gestational Age: A Meta-analysis. *Iran J Public Health*, 47(12), 1785-1795.

Hulman, A., Simmons, R. K., Vistisen, D., Tabak, A. G., Dekker, J. M., Alssema, M., . . . Faerch, K. (2017). Heterogeneity in glucose response curves during an oral glucose tolerance test and associated cardiometabolic risk. *Endocrine*, 55(2), 427-434. doi:10.1007/s12020-016-1126-z

Hulman, A., Witte, D. R., Vistisen, D., Balkau, B., Dekker, J. M., Herder, C., . . . Manco, M. (2018). Pathophysiological Characteristics Underlying Different Glucose Response Curves: A Latent Class Trajectory Analysis From the Prospective EGIR-RISC Study. *Diabetes Care*. doi:10.2337/dc18-0279

Husemoen, L. L., Thuesen, B. H., Fenger, M., Jorgensen, T., Glumer, C., Svensson, J., . . . Linneberg, A. (2012). Serum 25(OH)D and type 2 diabetes association in a general population: a prospective study. *Diabetes Care*, 35(8), 1695-1700. doi:10.2337/dc11-1309

Immanuel, J., & Simmons, D. (2017). Screening and Treatment for Early-Onset Gestational Diabetes Mellitus: a Systematic Review and Meta-analysis. *Curr Diab Rep*, 17(11), 115. doi:10.1007/s11892-017-0943-7

Jahanjoo, F., Farshbaf-Khalili, A., Shakouri, S. K., & Dolatkah, N. (2018). Maternal and Neonatal Metabolic Outcomes of Vitamin D Supplementation in Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Nutr Metab*, 73(2), 145-159. doi:10.1159/000491643

Jermendy, G., Gaál, Z., Gerő, L., Hidvégi, T., Kempler, P., Winkler, P., & Wittmann, I. (2014). A diabetes mellitus kórismézése, a cukorbetegség kezelése és gondozása a felnőttkorban (Magyar Diabetes Társaság szakmai irányelve, 2014.). *Diabetologica Hungarica*, 22.(supp. 1.), 1-88.

Jorde, R., Sollid, S. T., Svartberg, J., Schirmer, H., Joakimsen, R. M., Njolstad, I., . . . Hutchinson, M. Y. (2016). Vitamin D 20,000 IU per Week for Five Years Does Not Prevent Progression From Prediabetes to Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*, *101*(4), 1647-1655. doi:10.1210/jc.2015-4013

Kanauchi, M., Kimura, K., Kanauchi, K., & Saito, Y. (2005). Beta-cell function and insulin sensitivity contribute to the shape of plasma glucose curve during an oral glucose tolerance test in non-diabetic individuals. *Int J Clin Pract*, *59*(4), 427-432. doi:10.1111/j.1368-5031.2005.00422.x

Kawahara, T., Suzuki, G., Inazu, T., Mizuno, S., Kasagi, F., Okada, Y., & Tanaka, Y. (2016). Rationale and design of Diabetes Prevention with active Vitamin D (DPVD): a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *BMJ Open*, *6*(7), e011183. doi:10.1136/bmjopen-2016-011183

Kayaniyil, S., Vieth, R., Retnakaran, R., Knight, J. A., Qi, Y., Gerstein, H. C., . . . Hanley, A. J. (2010). Association of vitamin D with insulin resistance and beta-cell dysfunction in subjects at risk for type 2 diabetes. *Diabetes Care*, *33*(6), 1379-1381. doi:10.2337/dc09-2321

Keller A., V. C., Händel MN. (2020). The Role of Vitamin D in the development of Diabetes post gestational Diabetes mellitus: A systematic literature review. *Nutrients*, *12*(1733).

Kerenyi, Z., Stella, P., Bosnyak, Z., Tabak, A. G., & Tamas, G. (1999). Association between central adiposity and multimetabolic syndrome in a special cohort of women with prior gestational diabetes. *Diabetes Care*, *22*(5), 876-877.

Kim, C., Newton, K. M., & Knopp, R. H. (2002). Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care*, *25*(10), 1862-1868.

Kirii, K., Mizoue, T., Iso, H., Takahashi, Y., Kato, M., Inoue, M., . . . Japan Public Health Center-based Prospective Study, G. (2009). Calcium, vitamin D and dairy intake

in relation to type 2 diabetes risk in a Japanese cohort. *Diabetologia*, 52(12), 2542-2550. doi:10.1007/s00125-009-1554-x

Kjos, S. L., Peters, R. K., Xiang, A., Henry, O. A., Montoro, M., & Buchanan, T. A. (1995). Predicting future diabetes in Latino women with gestational diabetes. Utility of early postpartum glucose tolerance testing. *Diabetes*, 44(5), 586-591.

Knekt, P., Laaksonen, M., Mattila, C., Harkanen, T., Marniemi, J., Heliovaara, M., . . . Reunanen, A. (2008). Serum vitamin D and subsequent occurrence of type 2 diabetes. *Epidemiology*, 19(5), 666-671. doi:10.1097/EDE.0b013e318176b8ad

Knowler, W. C., Barrett-Connor, E., Fowler, S. E., Hamman, R. F., Lachin, J. M., Walker, E. A., . . . Diabetes Prevention Program Research, G. (2002). Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*, 346(6), 393-403. doi:10.1056/NEJMoa012512

Kramer, C. K., Vuksan, V., Choi, H., Zinman, B., & Retnakaran, R. (2014). Emerging parameters of the insulin and glucose response on the oral glucose tolerance test: reproducibility and implications for glucose homeostasis in individuals with and without diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*, 105(1), 88-95. doi:10.1016/j.diabres.2014.04.023

Kun, A., Tornóczy, J., & Tabák, A. G. (2011). The Prevalence and Predictors of Gestational Diabetes Mellitus in Hungary. *Horm Metab Res*, 43(11), 788-793. doi:10.1055/s-0031-1287795

Lacroix, M., Battista, M. C., Doyon, M., Houde, G., Menard, J., Ardilouze, J. L., . . . Perron, P. (2014). Lower vitamin D levels at first trimester are associated with higher risk of developing gestational diabetes mellitus. *Acta Diabetol*, 51(4), 609-616. doi:10.1007/s00592-014-0564-4

Lau, S. L., Gunton, J. E., Athayde, N. P., Byth, K., & Cheung, N. W. (2011). Serum 25-hydroxyvitamin D and glycated haemoglobin levels in women with gestational diabetes mellitus. *Med J Aust*, *194*(7), 334-337.

Liu, E., Meigs, J. B., Pittas, A. G., McKeown, N. M., Economos, C. D., Booth, S. L., & Jacques, P. F. (2009). Plasma 25-hydroxyvitamin d is associated with markers of the insulin resistant phenotype in nondiabetic adults. *J Nutr*, *139*(2), 329-334. doi:10.3945/jn.108.093831

Madarasz, E., Tamas, G., Tabak, A. G., & Kerényi, Z. (2009). Carbohydrate metabolism and cardiovascular risk factors 4 years after a pregnancy complicated by gestational diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*, *85*(2), 197-202. doi:10.1016/j.diabres.2009.05.001

Madarász, E., Tamás, G., Tabák, Á. G., & Kerényi, Z. (2009). Carbohydrate metabolism and cardiovascular risk factors 4 years after a pregnancy complicated by gestational diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*, *85*(2), 197-202. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2009.05.001>

Madarasz, E., Tamas, G., Tabak, G. A., Szalay, J., & Kerényi, Z. (2008). [Metabolic syndrome after pregnancy complicated with gestational diabetes: four-year follow-up]. *Orv Hetil*, *149*(18), 831-838. doi:10.1556/oh.2008.28242

Maghbooli, Z., Hossein-Nezhad, A., Karimi, F., Shafaei, A. R., & Larijani, B. (2008). Correlation between vitamin D3 deficiency and insulin resistance in pregnancy. *Diabetes Metab Res Rev*, *24*(1), 27-32. doi:10.1002/dmrr.737

Makgoba, M., Nelson, S. M., Savvidou, M., Messow, C. M., Nicolaidis, K., & Sattar, N. (2011). First-trimester circulating 25-hydroxyvitamin D levels and development of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*, *34*(5), 1091-1093. doi:10.2337/dc10-2264

McIntyre, H. D., Catalano, P., Zhang, C., Desoye, G., Mathiesen, E. R., & Damm, P. (2019). Gestational diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Primers*, 5(1), 47. doi:10.1038/s41572-019-0098-8

Metzger, B. E., Buchanan, T. A., Coustan, D. R., de Leiva, A., Dunger, D. B., Hadden, D. R., . . . Zouzas, C. (2007). Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 30 Suppl 2, S251-260. doi:10.2337/dc07-s225

Mitri, J., & Pittas, A. G. (2010). Diabetes: Shining a light: the role of vitamin D in diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*, 6(9), 478-480. doi:10.1038/nrendo.2010.107

Morton, S., Kirkwood, S., & Thangaratinam, S. (2014). Interventions to modify the progression to type 2 diabetes mellitus in women with gestational diabetes: a systematic review of literature. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 26(6), 476-486. doi:10.1097/GCO.0000000000000127

Mozaffari-Khosravi, H., Hosseinzadeh-Shamsi-Anar, M., Salami, M. A., Hadinedoushan, H., & Mozayan, M. R. (2012). Effects of a single post-partum injection of a high dose of vitamin D on glucose tolerance and insulin resistance in mothers with first-time gestational diabetes mellitus. *Diabet Med*, 29(1), 36-42. doi:10.1111/j.1464-5491.2011.03473.x

National Institute for Health and Care Excellence. (2015). In *Diabetes in Pregnancy: Management of Diabetes and Its Complications from Preconception to the Postnatal Period*. London.

Nolfe, G., Spreghini, M. R., Sforza, R. W., Morino, G., & Manco, M. (2012). Beyond the morphology of the glucose curve following an oral glucose tolerance test in obese youth. *Eur J Endocrinol*, 166(1), 107-114. doi:10.1530/EJE-11-0827

Ojo O, W. (2019.). The Effect of Vitamin D Supplementation on Glycaemic Control in Women with Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis

of Randomised Controlled Trials. *Environmental Research and Public Health*, 16(10), 1716.

Peacock, A. S., Bogossian, F., McIntyre, H. D., & Wilkinson, S. (2014). A review of interventions to prevent Type 2 Diabetes after Gestational Diabetes. *Women Birth*, 27(4), e7-e15. doi:10.1016/j.wombi.2014.09.002

Pedersen, A. L. W., Terkildsen Maindal, H., & Juul, L. (2017). How to prevent type 2 diabetes in women with previous gestational diabetes? A systematic review of behavioural interventions. *Prim Care Diabetes*, 11(5), 403-413. doi:10.1016/j.pcd.2017.05.002

Pittas A, B. M. (2020). Untangling the Gordian Knot of Vitamin D Supplementation and Type 2 Diabetes Prevention. *Diabetes Care*, 43(7), 1375-1377. doi:DOI: 10.2337/dci20-0011 DOI: 10.2337/dci20-0011

Pittas, A. G., Dawson-Hughes, B., Sheehan, P., Ware, J. H., Knowler, W. C., Aroda, V. R., . . . Group, D. d. R. (2019). Vitamin D Supplementation and Prevention of Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, 381(6), 520-530. doi:10.1056/NEJMoa1900906

Pittas, A. G., Harris, S. S., Stark, P. C., & Dawson-Hughes, B. (2007). The effects of calcium and vitamin D supplementation on blood glucose and markers of inflammation in nondiabetic adults. *Diabetes Care*, 30(4), 980-986. doi:10.2337/dc06-1994

Pittas, A. G., Lau, J., Hu, F. B., & Dawson-Hughes, B. (2007). The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*, 92(6), 2017-2029. doi:10.1210/jc.2007-0298

Pittas, A. G., Nelson, J., Mitri, J., Hillmann, W., Garganta, C., Nathan, D. M., . . . Diabetes Prevention Program Research, G. (2012). Plasma 25-hydroxyvitamin D and progression to diabetes in patients at risk for diabetes: an ancillary analysis in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes Care*, 35(3), 565-573. doi:10.2337/dc11-1795

Pittas, A. G., Sun, Q., Manson, J. E., Dawson-Hughes, B., & Hu, F. B. (2010). Plasma 25-hydroxyvitamin D concentration and risk of incident type 2 diabetes in women. *Diabetes Care*, 33(9), 2021-2023. doi:10.2337/dc10-0790

Poel, Y. H., Hummel, P., Lips, P., Stam, F., van der Ploeg, T., & Simsek, S. (2012). Vitamin D and gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Intern Med*, 23(5), 465-469. doi:10.1016/j.ejim.2012.01.007

Pramono A, J. J., Blaak EE. (2020). The effect of vitamin D supplementation on insulin sensitivity: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*, 43(7), 1659-1669.

Ratner, R. E. (2007). Prevention of Type 2 Diabetes in Women With Previous Gestational Diabetes. *Diabetes Care*, 30(Supplement 2), S242-S245. doi:10.2337/dc07-s223

Ratner, R. E., Christophi, C. A., Metzger, B. E., Dabelea, D., Bennett, P. H., Pi-Sunyer, X., . . . Diabetes Prevention Program Research, G. (2008). Prevention of diabetes in women with a history of gestational diabetes: effects of metformin and lifestyle interventions. *J Clin Endocrinol Metab*, 93(12), 4774-4779. doi:10.1210/jc.2008-0772

Reece, E. A., Leguizamon, G., & Wiznitzer, A. (2009). Gestational diabetes: the need for a common ground. *Lancet*, 373(9677), 1789-1797. doi:10.1016/s0140-6736(09)60515-8

Retnakaran, R., Qi, Y., Connelly, P. W., Sermer, M., Hanley, A. J., & Zinman, B. (2010). Risk of early progression to prediabetes or diabetes in women with recent gestational dysglycaemia but normal glucose tolerance at 3-month postpartum. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 73(4), 476-483. doi:10.1111/j.1365-2265.2010.03834.x

Rowan, J. A., Budden, A., Ivanova, V., Hughes, R. C., & Sadler, L. C. (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. *Diabet Med*, 33(1), 25-31. doi:10.1111/dme.12812

Rudnicki, P. M., & Molsted-Pedersen, L. (1997). Effect of 1,25-dihydroxycholecalciferol on glucose metabolism in gestational diabetes mellitus. *Diabetologia*, *40*(1), 40-44. doi:10.1007/s001250050640

Russell, C., Dodds, L., Armson, B. A., Kephart, G., & Joseph, K. S. (2008). Diabetes mellitus following gestational diabetes: role of subsequent pregnancy. *BJOG*, *115*(2), 253-259; discussion 260. doi:10.1111/j.1471-0528.2007.01459.x

Schaefer-Graf, U. M., Klavehn, S., Hartmann, R., Kleinwechter, H., Demandt, N., Sorger, M., . . . Abou-Dakn, M. (2009). How do we reduce the number of cases of missed postpartum diabetes in women with recent gestational diabetes mellitus? *Diabetes Care*, *32*(11), 1960-1964. doi:10.2337/dc09-0627

Scragg, R. (2008). Vitamin D and type 2 diabetes: are we ready for a prevention trial? *Diabetes*, *57*(10), 2565-2566. doi:10.2337/db08-0879

Seltzer, H. S., Allen, E. W., Herron, A. L., Jr., & Brennan, M. T. (1967). Insulin secretion in response to glycemic stimulus: relation of delayed initial release to carbohydrate intolerance in mild diabetes mellitus. *J Clin Invest*, *46*(3), 323-335. doi:10.1172/JCI105534

Song, Y., Wang, L., Pittas, A. G., Del Gobbo, L. C., Zhang, C., Manson, J. E., & Hu, F. B. (2013). Blood 25-hydroxy vitamin D levels and incident type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Care*, *36*(5), 1422-1428. doi:10.2337/dc12-0962

Svare, J. A., Hansen, B. B., & Molsted-Pedersen, L. (2001). Perinatal complications in women with gestational diabetes mellitus. *Acta Obstet Gynecol Scand*, *80*(10), 899-904. doi:10.1034/j.1600-0412.2001.801006.x

Sweeting, A. N., Ross, G. P., Hyett, J., Molyneaux, L., Constantino, M., Harding, A. J., & Wong, J. (2016). Gestational Diabetes Mellitus in Early Pregnancy: Evidence for

Poor Pregnancy Outcomes Despite Treatment. *Diabetes Care*, 39(1), 75-81.
doi:10.2337/dc15-0433

Tabak, A. G., Herder, C., Rathmann, W., Brunner, E. J., & Kivimaki, M. (2012). Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *Lancet*, 379(9833), 2279-2290.
doi:10.1016/S0140-6736(12)60283-9

Tai, K., Need, A. G., Horowitz, M., & Chapman, I. M. (2008a). Glucose tolerance and vitamin D: effects of treating vitamin D deficiency. *Nutrition*, 24(10), 950-956.
doi:10.1016/j.nut.2008.04.009

Tai, K., Need, A. G., Horowitz, M., & Chapman, I. M. (2008b). Vitamin D, glucose, insulin, and insulin sensitivity. *Nutrition*, 24(3), 279-285. doi:10.1016/j.nut.2007.11.006

Tamas, G., & Kerenyi, Z. (2002). Current controversies in the mechanisms and treatment of gestational diabetes. *Curr Diab Rep*, 2(4), 337-346. doi:10.1007/s11892-002-0024-3

Tanczer, T., Magenheim, R., Furst, A., Domjan, B., Janicsek, Z., Szabo, E., . . . Tabak, A. G. (2017). The Relationship between 25-hydroxyvitamin D Levels, Insulin Sensitivity and Insulin Secretion in Women 3 Years after Delivery. *Can J Diabetes*, 41(6), 621-627. doi:10.1016/j.jcjd.2017.01.003

Tanczer, T., Svebis, M., Domjan, B., Horvath, V. J., & Tabak, A. G. (2020). The Effect of Prior Gestational Diabetes on the Shape of the Glucose Response Curve during an Oral Glucose Tolerance Test 3 Years after Delivery. *J Diabetes Res*, 2020, 4315806. doi:10.1155/2020/4315806

Tänczer, T., Tabák, Gy.Á., Magenheim,R., Tamás,Gy. (2011). D vitamin szintek három évvel a szülést követően korábbsn gesztációs diabeteses és kontroll asszonyokban. *Belorvosi Archivum*, XIV(6), 367-373

Torloni, M. R., Betran, A. P., Daher, S., Widmer, M., Dolan, S. M., Menon, R., . . . Meriardi, M. (2009). Maternal BMI and preterm birth: a systematic review of the literature with meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 22(11), 957-970. doi:10.3109/14767050903042561

Tschritter, O., Fritsche, A., Shirkavand, F., Machicao, F., Haring, H., & Stumvoll, M. (2003). Assessing the shape of the glucose curve during an oral glucose tolerance test. *Diabetes Care*, 26(4), 1026-1033.

Tuomilehto, J., Lindstrom, J., Eriksson, J. G., Valle, T. T., Hamalainen, H., Ilanne-Parikka, P., . . . Finnish Diabetes Prevention Study, G. (2001). Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*, 344(18), 1343-1350. doi:10.1056/NEJM200105033441801

Tura, A., Morbiducci, U., Sbrignadello, S., Winhofer, Y., Pacini, G., & Kautzky-Willer, A. (2011). Shape of glucose, insulin, C-peptide curves during a 3-h oral glucose tolerance test: any relationship with the degree of glucose tolerance? *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 300(4), R941-948. doi:10.1152/ajpregu.00650.2010

Valizadeh, M., Alavi, N., Mazloomzadeh, S., Piri, Z., & Amirmoghaddami, H. (2015). The risk factors and incidence of type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome in women with previous gestational diabetes. *Int J Endocrinol Metab*, 13(2), e21696. doi:10.5812/ijem.21696

Vounzoulaki, E., Khunti, K., Abner, S. C., Tan, B. K., Davies, M. J., & Gillies, C. L. (2020). Progression to type 2 diabetes in women with a known history of gestational diabetes: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 369, m1361. doi:10.1136/bmj.m1361

Wacker, M., & Holick, M. F. (2013). Sunlight and Vitamin D: A global perspective for health. *Dermatoendocrinol*, 5(1), 51-108. doi:10.4161/derm.24494

Wallace, T. M., Levy, J. C., & Matthews, D. R. (2004). Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care*, 27(6), 1487-1495.

Wei, S. Q., Qi, H. P., Luo, Z. C., & Fraser, W. D. (2013). Maternal vitamin D status and adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 26(9), 889-899. doi:10.3109/14767058.2013.765849

Weijers, R. N., Bekedam, D. J., Goldschmidt, H. M., & Smulders, Y. M. (2006). The clinical usefulness of glucose tolerance testing in gestational diabetes to predict early postpartum diabetes mellitus. *Clin Chem Lab Med*, 44(1), 99-104. doi:10.1515/CCLM.2006.019

Wein, P., Beischer, N., Harris, C., & Permezel, M. (1999). A trial of simple versus intensified dietary modification for prevention of progression to diabetes mellitus in women with impaired glucose tolerance. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 39(2), 162-166. doi:10.1111/j.1479-828x.1999.tb03363.x

WHO. (1999). Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and Its Complications. Report of a WHO Consultation. Geneva: World Health Organization.

Xiang, A. H., Kawakubo, M., Trigo, E., Kjos, S. L., & Buchanan, T. A. (2010). Declining beta-cell compensation for insulin resistance in Hispanic women with recent gestational diabetes mellitus: association with changes in weight, adiponectin, and C-reactive protein. *Diabetes Care*, 33(2), 396-401. doi:10.2337/dc09-1493

Xiang, A. H., Kjos, S. L., Takayanagi, M., Trigo, E., & Buchanan, T. A. (2010). Detailed physiological characterization of the development of type 2 diabetes in Hispanic women with prior gestational diabetes mellitus. *Diabetes*, 59(10), 2625-2630. doi:10.2337/db10-0521

Xiang, A. H., Peters, R. K., Kjos, S. L., Marroquin, A., Goico, J., Ochoa, C., . . . Buchanan, T. A. (2006). Effect of pioglitazone on pancreatic beta-cell function and

diabetes risk in Hispanic women with prior gestational diabetes. *Diabetes*, 55(2), 517-522. doi:10.2337/diabetes.55.02.06.db05-1066

Xiang, A. H., Takayanagi, M., Black, M. H., Trigo, E., Lawrence, J. M., Watanabe, R. M., & Buchanan, T. A. (2013). Longitudinal changes in insulin sensitivity and beta cell function between women with and without a history of gestational diabetes mellitus. *Diabetologia*, 56(12), 2753-2760. doi:10.1007/s00125-013-3048-0

Zhang, C., Qiu, C., Hu, F. B., David, R. M., van Dam, R. M., Bralley, A., & Williams, M. A. (2008). Maternal plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations and the risk for gestational diabetes mellitus. *PLoS One*, 3(11), e3753. doi:10.1371/journal.pone.0003753

Zhang, M. X., Pan, G. T., Guo, J. F., Li, B. Y., Qin, L. Q., & Zhang, Z. L. (2015). Vitamin D Deficiency Increases the Risk of Gestational Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Nutrients*, 7(10), 8366-8375. doi:10.3390/nu7105398

Zhang Y., T. H., Tang J., . (2020). The effect of vitamin D supplementation on prevention of thy 2 diabetes in patients with prediabetes a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*, 43(7), 1650-1658.

Zhou, W., Gu, Y., Li, H., & Luo, M. (2006). Assessing 1-h plasma glucose and shape of the glucose curve during oral glucose tolerance test. *Eur J Endocrinol*, 155(1), 191-197. doi:10.1530/eje.1.02188

Zhu, Y., & Zhang, C. (2016). Prevalence of Gestational Diabetes and Risk of Progression to Type 2 Diabetes: a Global Perspective. *Curr Diab Rep*, 16(1), 7. doi:10.1007/s11892-015-0699-x

8. Saját publikációk jegyzéke

8.1. Az értekezés témájához kapcsolódó közlemények

1. **T. Tünczer**, M. M. Svébis, B. Domján, V. J. Horváth, and A. G. Tabák, “The Effect of Prior Gestational Diabetes on the Shape of the Glucose Response Curve during an Oral Glucose Tolerance Test 3 Years after Delivery,” *JOURNAL OF DIABETES RESEARCH*, ArtID:4315806. 2020,
2. **T. Tünczer**, R. Magenheimer, A. Furst, B. Domjan, Z. Janicsek, E. Szabo, V. Ferencz, and A. Tabak, “The Relationship between 25-hydroxyvitamin D Levels, Insulin Sensitivity and Insulin Secretion in Women 3 Years after Delivery,” *CANADIAN JOURNAL OF DIABETES*, vol. 41, no. 6, pp. 621–627, 2017
3. **T. Tünczer**, E. Szabó, Z. Reiter, Z. Janicsek, B. Domján, V. Ferencz, and G. Á. Tabák, “A korábban fennálló gesztációs diabétesz hatása az orális glukóz tolerancia teszt során keletkező vércukorgörbe alakjára 3 évvel a terhességet követően,” *IME: INTERDISZCIPLINÁRIS MAGYAR EGÉSZSÉGÜGY / INFORMATIKA ÉS MENEDZSMENT AZ EGÉSZSÉGÜGYBEN*, vol. XIV, no. 5, pp. 28–34, 2015.
4. **T. Tünczer**, Á. Tabák, and I. Takács, “D-vitamin és diabétesz,” *METABOLIZMUS*, vol. 11, no. 3, pp. 199–203, 2013.
5. **T. Tünczer**, Z. Janicsek, B. Domján, E. Fazekas, V. Ferencz, and Á. Tabák, “The effect of prior gestational diabetes on the shape of the glucose response curve during an oral glucose tolerance test 3 years after delivery,” *DIABETOLOGIA*, vol. 56, no. Suppl. 1, pp. S514–S514, 2013.
6. **T. Tünczer**, G. Á. Tabák, R. Magenheimer, Á. Fürst, Z. Fehér, A. Pálfy, and G. Tamás, “D-vitamin-szintek három évvel a szülést követően, korábban gesztációs diabeteses és kontroll asszonyokban,” *MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM*, vol. 64, no. 6, pp. 367–373, 2011.
7. **T. Tünczer**, R. Magenheimer, Z. Fehér, G. Iván, and G. Tamás, “A D-vitamin-ellátottság és jelentősége a szénhidrátanyagcsere-zavarok kialakulásában korábban gesztációs diabeteses asszonyok utánkövetése során,” *DIABETOLOGIA HUNGARICA*, vol. 18, no. S1, pp. 211–212, 2010.

8.2. Az értekezés témájához közvetlenül nem kapcsolódó közlemények

1.B. Domján, V. Ferencz, **T. Tünczer**, Z. Szili-Janicssek, L. Barkai, T. Hidvégi, G. Jermendy, P. Kempler, G. Winkler, L. Geró, and A. Tabák, “Large increase in the prevalence of self-reported diabetes based on a nationally representative survey in Hungary,” PRIMARY CARE DIABETES, vol. 11, no. 2, pp. 107–111, 2017.

2.**T. Tünczer** and Z. Putz, “D-vitamin, cukorbetegség és neuropathia,” HÁZIORVOS TOVÁBBKÉPZŐ SZEMLE, vol. 21, no. 2, pp. 83–87, 2016.

3.**T. Tünczer** and Z. Putz, “A 2-es típusú cukorbetegség orális kezelésének modern szemlélete,” HÁZIORVOS TOVÁBBKÉPZŐ SZEMLE, vol. 21, no. 6, pp. 392–398, 2016.

4.V. Ferencz, B. Domján, L. Geró, **T. Tünczer**, and G. Tabák, “A normoglykaemia elérésének korlátai inzulinkezelt 2-es típusú cukorbeteggekben,” ORVOSI HETILAP, vol. 156, no. 36, pp. 1443–1450, 2015.

5.E. Horvath, R. Magenheimer, B. Domjan, V. Ferencz, **T. Tünczer**, E. Szabó, R. Benkő, C. Szabo, A. Tabák, and A. Somogyi, “A gestatiós diabetes mellitus súlyossága befolyásolja a három évvel a szülést követően mért microvascularis diszfunkció mértékét, amely kapcsolatban állhat az emelkedett szisztémás oxidatív stresszel,” ORVOSI HETILAP, vol. 156, no. 47, pp. 1932–1936, 2015.

6.A. Hulman, D. Witte, Z. Kerényi, E. Madarász, **T. Tünczer**, Z. Bosnyák, E. Szabo, V. Ferencz, A. Peterfalvi, A. Tabák, and T. Nyari, “Heterogeneous effect of gestational weight gain on birth weight: quantile regression analysis from a population-based screening.,” ANNALS OF EPIDEMIOLOGY, vol. 25, no. 2, pp. 133–137, 2015.

Idézhető absztraktok

1.V.J. Horváth, M. Svébis, A. Körei, P. Fadgyas-Freyler, G. Korponai, **T. Tünczer**, B. Domján, P. Kempler, and G. Tabák, “Az autonóm és a szenzoros neuropathia összefüggése az ösztörtalítással – retrospektív kohorsz vizsgálat,” DIABETOLOGIA HUNGARICA, vol. 26, no. Suppl.1, pp. 46–47, 2018.

2.**T. Tünczer**, M. M. Svébis, L. Csubák, and G. . Tabák, “Prekoncepcionális gondozás kapcsán felismert MODY 2 és perikardiális ciszta társulása fiatal nőbetegnél – esetismertetés,” DIABETOLOGIA HUNGARICA, vol. 26, no. Suppl.1, pp. 93–94, 2018.

- 3.B. Domján, V. Ferencz, **T. Tünczer**, Z. Szili-Janicssek, L. Barkai, T. Hidvégi, G. Jermendy, P. Kempler, G. Winkler, L. Gerő, and A. Tabák, “Large increase in the prevalence of self-reported diabetes based on a nationally representative survey in Hungary,” *PRIMARY CARE DIABETES*, vol. 11, no. 2, pp. 107–111, 2017.
IF 2,052
- 4.Z. Szili-Janicssek, **T. Tünczer**, E. Szabó, V. Ferencz, Z. Kerényi, and G. . Tabák, “A szülést követő testtömeg-gyarapodás meghatározói,” *DIABETOLOGIA HUNGARICA*, vol. 25, no. Suppl.2, pp. 89–90, 2017.
- 5.**T. Tünczer**, Z. Szili-Janicssek, E. Szabo, L. Gerő, Z. Kerényi, B. Domján, M. Svebis, V. Ferencz, and A. Tabák, “Effect of postpartum weight change on the risk of glucose intolerance three years after delivery,” *DIABETOLOGIA*, vol. 60, no. Suppl.1, p. S293, 2017.
- 6.Z. Szili-Janicssek, **T. Tünczer**, E. Szabó, B. Domján, V. Ferencz, Z. Kerényi, A. Péterfalvi, and G. Tabák, “Az anyai testtömeg cukorterhelés előtti változásának hatása a terhességi cukorbetegség kialakulásának kockázatára,” *DIABETOLOGIA HUNGARICA*, vol. 24, no. Suppl.1, pp. 79–80, 2016.
- 7.**T. Tünczer**, Z. Szili-Janicssek, B. Domján, Z. Kerényi, A. Péterfalvi, E. Szabó, V. Ferencz, and G. Tabák, “Az anyai testsúly és testsúlygyarapodás hatása a terhességi kimenetelre nem kezelt; enyhe gestatiós diabeteses (GDM) asszonyokban – populációs szűrővizsgálat,” *DIABETOLOGIA HUNGARICA*, vol. 24, no. Suppl.1, pp. 82–83, 2016.
- 8.V. Vass, V. Horváth, B. Domján, V. Ferencz, P. Kempler, T. Tünczer, Z. Szili-Janicssek, L. Beranek, Z. Putz, and G. Tabák, “Hypoglykaemiás események és kamrai ritmuszavarok kapcsolata 1-es típusú diabetes mellitusban,” *DIABETOLOGIA HUNGARICA*, vol. 24, no. Suppl.1, pp. 91–92, 2016.
- 9.V. Vass, V. Horvath, B. Domján, V. Ferencz, P. Kempler, T. Tünczer, Z. Szili-Janicssek, L. Beranek, Z. Putz, and AG. Tabák, “The association between hypoglycaemic events and ventricular arrhythmias in type 1 diabetes,” *DIABETOLOGIA*, vol. 59, no. Suppl.1, p. S404, 2016.
- 10 Z. Szili-Janicssek, **T. Tünczer**, E. Szabó, B. Domján, V. Ferencz, Z. Kerényi, A. Péterfalvi, and G. Tabák - “The effect of maternal weight gain before the diagnostic

OGTT on the risk of gestational diabetes,” *DIABETOLOGIA*, vol. 59, no. Suppl.1, p. S452, 2016.

11.B. Domján, Z. Major, T. Tünczer, V. Ferencz, and G. . Tabák, “Kórházban kezelt pneumonia súlyosságának összefüggése a felvételi vércukorértékkel,”

DIABETOLOGIA HUNGARICA, vol. 23, no. Suppl.1, pp. 15–16, 2015.

12.B. Domján, Z. Lantos, **T. Tünczer**, V. Ferencz, E. Szabó, and AG. . Tabák, “2-es típusú cukorbetegség kezelésének minősége, a diabeteses szövödmények gyakorisága Magyarországon – reprezentatív felmérés,” *DIABETOLOGIA HUNGARICA*, vol. 22, no. Suppl.2, pp. 21–22, 2014.

13.V. Ferencz, Á. Hulmán, J. Karsai, Z. Kerényi, **T. Tünczer**, E. Szabó, Z. Janicsek, E. Madarász, T. Nyári, and G. . Tabák, “A magzati macrosomia előfordulásának előjelzése nem diabeteses asszonyoknál,” *DIABETOLOGIA HUNGARICA*, vol. 22, no. Suppl.2, pp. 32–33, 2014.

14.E. Szabó, **T. Tünczer**, Z. Janicsek, Z. Reiter, B. Domján, V. Ferencz, and AG. . Tabák, “A korábban fennálló gestatiós diabetes hatása az orális glukóztolerancia-teszt során keletkező vércukorgörbe alakjára három évvel a terhességet követően,”

DIABETOLOGIA HUNGARICA, vol. 22, no. Suppl. 2, pp. 132–134, 2014.

15.Z. Szili-Janicssek, E. Szabó, **T. Tünczer**, V. Ferencz, and AG. . Tabák, “Szérum interleukin-1-receptor-antagonista szintje korábban gestatiós diabeteses és kontrollasszonyokban,” *DIABETOLOGIA HUNGARICA*, vol. 22, no. Suppl.2, pp. 134–135, 2014.

16.Z. Janicssek, E. Szabó, **T. Tünczer**, V. Ferencz, and ÁG. Tabák, “Serum interleukin-1-receptor antagonist levels in women with prior gestational diabetes mellitus and in control women,” *DIABETOLOGIA*, vol. 56, no. Suppl. 1, pp. S509–S510, 2013.

17.E. Szabó, Z. Janicssek, Á. Fürst, R. Magenheimer, **T. Tünczer**, J. Kósa, G. Tamás, and ÁG. Tabák, “Serum adiponectin levels in women with previous gestational diabetes,” *DIABETOLOGIA*, vol. 56, no. Suppl. 1, pp. S513–S513, 2013.

18.**T. Tünczer**, Z. Janicssek, B. Domján, E. Fazekas, V. Ferencz, and ÁG. Tabák, “The effect of prior gestational diabetes on the shape of the glucose response curve during an oral glucose tolerance test 3 years after delivery,” *DIABETOLOGIA*, vol. 56, no. Suppl. 1, pp. S514–S514, 2013.

- 19.Z. Fehér, A. Palfy, E. Szabo, R. Magenheimer, A. Furst, **T. Tünczer**, A. G. Tabák, and G. Tamás, “Determinants of depressive symptoms in women screened for gestational diabetes 3 years after delivery,” *DIABETOLOGIA*, vol. 54, no. Suppl. 1, pp. S474–S474, 2011.
- 20.**J.T. Tünczer**, R. Magenheimer, G. Tamas, M. Papp, Z. Fehér, A. Furst, and A. G. Tabak, “White blood cell count is an independent predictor of gestational diabetes mellitus,” *DIABETOLOGIA*, vol. 54, no. Suppl. 1, pp. S482–S482, 2011.
- 21.Z. Fehér, R. Magenheimer, **T. Tünczer**, G. Bibok, E. Szabó, V. Ferencz, E. Madarász, Á. G. Tabák, and G. Tamás, “Diabétessel szövödött terhesség során gondozott asszonyok sorsának kérdőíves vizsgálata évekkkel szülésüket követően,” *DIABETOLOGIA HUNGARICA*, vol. 18, no. Suppl. 1, pp. 80–80, 2010.
- 22.D. Kicsi, K. Gadó, **T. Tünczer**, and G. Domján, “Wegener-granulomatosisban szenvedő betegek szemészeti elváltozásainak belgyógyászati vonatkozásai,” *MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM*, vol. 63, no. Suppl. 2, p. 70, 2010.
- 23.**T. Tünczer**, G. Iván, T. Szajbert, and G. Domján, “Cukorbetegünk plazma homocisztein szintjének vizsgálata. Van-e összefüggés az emelkedett plazma homocisztein szint és a diabeteszes macrovascularis szövödmények között?,” *DIABETOLOGIA HUNGARICA*, vol. 14, no. S2, pp. 163–164, 2006.
- 24.G. Domján, **T. Tünczer**, K. Gadó, M. Várkonyi, J. Harsányi, and J. Domán, “Plazmaferézis és a hemodialízis együttes alkalmazása myeloma multiplexben szenvedő betegekben,” *HEMATOLÓGIA-TRANSZFUZIOLÓGIA*, vol. 38, no. S1, p. 21, 2005.
- 25.K. Gadó, **T. Tünczer**, D. Kicsi, T. Bartos, R. Samir, and G. Domján, “Thalidomid szerepe myeloma multiplexben,” *HÁZIORVOS TOVÁBBKÉPZŐ SZEMLE*, vol. 9, no. Suppl C, p. C9, 2004.
- 26.G. Iván, G. Domján, I. Szabolcs, T. Szajbert, and **T. Tünczer**, “Gesztációs diabéttel szövödött terhesség után diagnosztizált Cushing kór esete,” *DIABETOLOGIA HUNGARICA*, vol. 12, no. S, pp. 80–81, 2004.
- 27.K. Gadó, D. Kicsi, R. Samir, **T. Tünczer**, and G. Domján, “Thrombosis hajlam fokozódása myeloma multiplexben,” *MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM*, vol. 56, no. 3, p. 28, 2003.

28. D. Kicsi, K. Gadó, R. Samir, **T. Tändler**, and G. Domján, “Vénás thromboembolisatio thalidome-kezelés kapcsán myeloma multiplexben,” *MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM*, vol. 56, no. 3, p. 31, 2003.
29. Á. Hasitz, K. Jakab, **T. Tändler**, E. Ludwig, and G. Domján, “Cryptococcus meningitis remissióban lévő Non Hodgkin lymphomás betegnél,” *ONKOLÓGIA* (2004), vol. 46, no. 1, p. 93, 2002.

9.Köszönetnyilvánítás

Nagyon köszönöm korábbi munkahelyi vezetőimnek Szathmári Miklós és Domján Gyula Professzor Uraknak a tudományos munkám támogatását.

Mély hálával és köszönettel tartozom témavezetőmnek dr. Tabák Gy. Ádámnak, hogy lehetőséget biztosított a tudományos kutatás és publikálás alapjainak elsajátítására, és az önálló munkavégzésben bátorított.

Köszönettel tartozom továbbá korábbi szakmai vezetőimnek Tamás Gyula professzor úrnak és Kerényi Zsuzsanna Főorvosnőnek, hogy az orvosi és tudományos gondolkodásom kialakításában segítségemre voltak, nagy tapasztalatukkal, gyakorlatias gondolkodásukkal segítették mindennapjaimat és mindvégig megfelelő támaszt nyújtottak.

. Köszönettel tartozom terhesgondozó csapatunk nőgyógyászati vezetőjének, dr Mageinheim Ritának.

Köszönetem fejezem ki munkatársaimnak és szakdolgozó kollégáknak szakmai segítségükért és baráti támogatásukért.

Az elért eredményeket minden szempontból családom folyamatos, önzetlen támogatásának köszönhetem, pótolhatatlan segítségükért, és véget nem érő biztatásukért a legnagyobb hálával és köszönettel tartozom.