

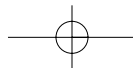
MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

MBA

A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG LAPJA

A MAGYAR ENDOKRINOLÓGIAI ÉS ANYAGCSERE TÁRSASÁG,
A MAGYAR GASZTROENTEROLÓGIAI TÁRSASÁG,
A MAGYAR HEMATOLÓGIAI ÉS TRANSZFUZIOLÓGIAI TÁRSASÁG
ÉS A MAGYAR HYPERTONIA TÁRSASÁG TÁMOGATÁSÁVAL





MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

MIBA

A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG LAPJA

**A MAGYAR ENDOKRINOLÓGIAI ÉS ANYAGCSERE TÁRSASÁG,
A MAGYAR GASZTROENTEROLÓGIAI TÁRSASÁG,
A MAGYAR HEMATOLÓGIAI ÉS TRANSZFUZIOLÓGIAI TÁRSASÁG
ÉS A MAGYAR HYPERTONIA TÁRSASÁG TÁMOGATÁSÁVAL**

DR. TABÁK GY. ÁDÁM 325 BEVEZETÉS
DR. KERÉNYI ZSUZSANNA

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNY

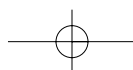
DR. HOSSZÚFALUSI NÓRA 327 INZULINKEZELÉS 2-ES TÍPUSÚ
DIABETES MELLITUSBAN

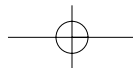
EREDETI KÖZLEMÉNY

DR. WUDI KRISZTINA 335 A FOLYAMATOS SUBCUTAN
DR. MADARÁSZ ESZTER INZULINADAGOLÓ PUMPA KEZELÉS
DR. VARGHA PÉTER ÉS A NAPJÁBAN TÖBBSZÖR ADOTT INZULIN
DR. TAMÁS GYULA INJEKCIÓS KEZELÉS ALKALMAZÁSÁNAK
DR. KERÉNYI ZSUZSA ÖSSZEHAJONLÍTÁSA TERHESSÉG SORÁN
1-ES TÍPUSÚ CUKORBETEGEK BEN

DR. MADARÁSZ ESZTER 344 NAPJÁBAN TÖBBSZÖR ALKALMAZOTT
DR. TABÁK GY. ÁDÁM INZULIN ÉS INZULINPUMPA-KEZELÉS
DR. ZSIRAI LÁSZLÓ 1-ES TÍPUSÚ DIABETES TERHESSÉGBEN:
DR. WUDI KRISZTINA VÁLTOZIK-E AZ INZULINIGÉNY?
DR. KERÉNYI ZSUZSA
DR. TAMÁS GYULA

DR. KERÉNYI ZSUZSA 349 A GESZTÁCIÓS DIABETES ELŐFORDULÁSI
DR. BOSNYÁK ZSOLT GYAKORISÁGA: VALIDÁLT, TELJES KÖRŰ
DR. PÉTERFALVI ANDREA HAZAI SZŰRÉS HÁROMÉVES EREDMÉNYEI
DR. SZÁNTHÓ JÓZSEF
DR. MADARÁSZ ESZTER
DR. RÁKÓCZI ISTVÁN
DR. TABÁK GY. ÁDÁM
DR. TAMÁS GYULA

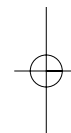
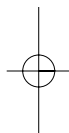


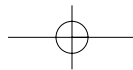


- DR. FÜRST ÁGNES 357 KORÁBBAN GESZTÁCIÓS DIABETES MIATT
DR. MAGENHEIM RITA GONDOZOTT ASSZONYOK UTÁNVIZSGÁLATA:
DR. FERENCZ VIKTÓRIA EMELKEDETT BECSÜLT CARDIOVASCULARIS
PÁLINKÁS DÁNIEL KOCKÁZAT A SZÜLÉST 3 ÉVVEL KÖVETŐEN
PAPP MÁRTON
DR. TABÁK GY. ÁDÁM
DR. TAMÁS GYULA
- DR. TÄNCZER TIMEA 367 D-VITAMIN-SZINTEK HÁROM ÉVVEL
DR. TABÁK GY. ÁDÁM A SZÜLÉST KÖVETŐEN, KORÁBBAN
DR. MAGENHEIM RITA GESZTÁCIÓS DIABETESES ÉS KONTROLL
DR. FÜRST ÁGNES ASSZONYOKBAN
DR. FEHÉR ZSUZSANNA
PÁLFY ADRIENN
DR. TAMÁS GYULA
- DR. TABÁK GY. ÁDÁM 375 A POSZTOKKLUZÍV REAKTÍV HYPERAEMIA
DR. JÁRAI ZOLTÁN VIZSGÁLATA LÉZER-DOPPLER-
DR. MAGENHEIM RITA ÁRAMLÁSMÉRÉSSEL HÁROM ÉVVEL
DR. BABOS ÖRS L. GESZTÁCIÓS DIABETEST KÖVETŐEN
SZABÓ ESZTER
PÁLFY ADRIENN
DR. BÍBOK GYÖRGY
DR. TAMÁS GYULA

KÖNYVISMERTETÉS

- DR. JAKÓ JÁNOS 384 HONTI JÓZSEF (SZERK.): MAGYAR IMRE
CENTENÁRIUMI EMLÉKKÖNYV
- DR. FONYÓ ATTILA 386 SZIRMAI IMRE: NEUROLÓGIA (3. KIADÁS)





E SZÁMUNK SZERZŐI

Dr. Fürst Ágnes

Orvosi diplomáját a Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Karán szerezte 2008-ban, *summa cum laude* minősítéssel. 2008-tól házi orvos központi gyakornokként végezte gyakorlatait, majd 2011-től házi orvos szakorvos jelöltként dolgozik saját házi orvosi praxisában. Fő érdeklődési területe a gesztációs diabetes.

Dr. Hosszúfalusi Nóra

A Semmelweis Orvostudományi Egyetem Általános Orvostudományi Karán végzett *summa cum laude* eredménnyel 1985-ben. Kezdetül a Semmelweis Egyetem III. Sz. Belgyógyászati Klinikájának munkatársa, jelenleg osztályvezető egyetemi docens. Belgyógyász és hematológus szakorvos, 1996 óta van diabetológus minősítése. Kandidátusi fokozatát 1996-ban, habilitációját 2010-ben szerezte. Fő érdeklődési területe a cukorbetegség klasszifikációja és kezelése. 2000 óta a Magyar Diabetes Társaság vezetőségi tagja. Elnyerte a Semmelweis Egyetem Kiváló Dolgozója, a Batthyány-Strattmann László- és a Magyar Imre-díjat.

Dr. Kerényi Zsuzsa

1973-ban végzett a Semmelweis Orvostudományi Egyetem Általános Orvostudományi Karán *summa cum laude* eredménnyel. A Semmelweis Egyetem I. Sz. Belgyógyászati Klinikáján, majd a Szent Imre Kórházban dolgozott. 2006 óta szakrendelésvezető főorvos a csepeli Tóth Ilona Egészségügyi Szolgálat Diabetesz Szakrendelésén. Belgyógyász és társadalom-orvostan szakorvos, a Magyar Diabetesz Társaság Diabetológus Orvosa. Kandidátusi fokozatát 1988-ban szerezte. Fő érdeklődési területe a cukorbetegség kezelése, epidemiológiája, és a gesztációs diabetes diagnosztikája. 1986-tól 2002-ig az MDT vezetőségi tagja. 2010-ben Magyar Imre-díjat kapott.

Dr. Madarász Eszter

Jelenleg a Tóth Ilona (Csepeli) Egészségügyi Szolgálat diabetológiai szakrendelésén dolgozik belgyógyász-diabetológus szakorvosként. Fő szakmai érdeklődési köre a cukorbetegséggel szövődött terhesség. PhD tudományos fokozattal rendelkezik, értekezésének címe: A gesztációs diabetes, mint a 2-es típusú diabetes és a metabolikus szindróma előfutára.

Dr. Tabák Gy. Ádám

1997-ben szerzett orvosi diplomát a Semmelweis Orvostudományi Egyetemen, 2008-ban védte meg PhD dolgozatát a diabetesgondozás minőségbiztosítása témakörben. Jelenleg a Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar I. Sz. Belgyógyászati Klinikáján a Diabetes Munkacsoportot irányítja osztályvezető egyetemi adjunktusként, ill. részállásban a University College London Epidemiológiai és Népegészségtani Tanszékén kutat. Fő érdeklődési területe a diabetes epidemiológiája. A Magyar Diabetes Társaság vezetőségi tagja, az Európai Diabetes Társaság Epidemiológiai Munkacsoportjának alelnöke.

Dr. Tünczer Tímea

1999-ben a Semmelweis Orvostudományi Egyetemen általános orvosi diplomát, 2005-ben belgyógyász szakképesítést, 2008-ban diabetológus minősítést szerzett. 2008 óta dolgozik a Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar I. Sz. Belgyógyászati Klinikáján. Fő tudományos érdeklődési területe a terhésdiabetológia, valamint a diabetes és a D-vitamin-ellátottság összefüggéseinek vizsgálata.

MBA

MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG LAPJA
JOURNAL OF THE HUNGARIAN
SOCIETY OF INTERNAL MEDICINE

Főszerkesztő / Editor in Chief:

Dr. Szathmári Miklós

E-mail: szatmik@bell.sote.hu

Emeritus főszerkesztő:

Dr. Lehoczky Dezső

Előző főszerkesztők (Past Editors):

Dr. Hetényi Géza (1947–1949)

Dr. Gömöri Pál (1950–1958)

Dr. Julesz Miklós (1959–1962)

Dr. Magyar Imre (1963–1982)

Dr. Lehoczky Dezső (1983–1998)

A szerkesztőbizottság elnöke / Chief of the
Editorial Board:

Dr. Tulassay Zsolt

Szerkesztőbizottság / Editorial Board:

Dr. Balázs Csaba

Dr. De Châtel Rudolf

Dr. Eggenhofer Judit

Dr. Herszényi László

Dr. Karádi István

Dr. Rácz Károly

†**Dr. Romics László**

Dr. Sonkodi Sándor

Dr. Szalay Ferenc

Dr. Szemere Pál

Dr. Udvardy Miklós

Dr. Vasas Livia

Dr. Wittmann Tibor

Orvostörténeti és orvosi érem rovatvezetők:

Dr. Jakó János

Dr. Süle Tamás

Kézirat, levél a következő címre érkezzen:

Szerkesztőség / Editorial Office:

Magyar Belorvosi Archivum

1083 Budapest, Korányi Sándor u. 2/a

Telefon: 210-0278 Fax: 313-9492

Kiadja a

MEDICINA KÖNYVKIADÓ ZRT.

1072 Budapest, Rákóczi út 16.

Telefon: 312-2650

A kiadásért felel:

a Medicina Könyvkiadó Zrt. igazgatója
Borítóterv: Fuchs Tamás, SerWise Stúdió
Nyomdai munkálatok:

Pauker Nyomdaipari Kft., Budapest
Megrendelhető és előfizethető
a MEDICINA KÖNYVKIADÓ ZRT.-nél.
Éves előfizetési díj 6000 Ft + áfa.

A Magyar Belgyógyász Társaság tagsági díja
tartalmazza a lap előfizetési díját.

Megjelenik kéthavonta. A lapot az előfizetés
beérkezésétől postázzuk.

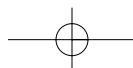
Magyar Belorvosi Archivum © 2011.

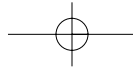
Minden jog fenntartva. A folyóiratban
megjelent valamennyi eredeti írásos és képi
anyag közlési joga a Magyar Belgyógyász
Társaságot illeti. A megjelent anyagnak –
vagy egy részének – bármely formában való
másolásához, felhasználásához, ismételt
megjelentetéséhez az MBT írásbeli
hozzájárulása szükséges.

Index: 25 532

ISSN 0133-5464

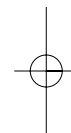
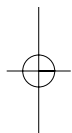
INTERNET <http://www.medicina-kiado.hu>





Dr. Wudi Krisztina

1993-ban szerzett általános orvosi diplomát a Semmelweis Orvostudományi Egyetemen. 2005 óta a csepeli Tóth Ilona Egészségügyi Szolgálat Diabetológiai Szakrendelésén dolgozik, belgyógyász-diabetológus szakorvosként. Fő szakmai érdeklődési területe az inzulinpumpa-kezelés és a diabeteses terhesek gondozása.



ELŐZETES

A Magyar Belorvosi Archívum 2012/1. szám tervezett tartalomjegyzéke:

Dr. Bajor Judit: A vashiányos anaemia diagnózisa és kezelése krónikus gyulladásos bélbetegségben

Dr. Székely Hajnal és mtsai: Eosinophil oesophagitis

Dr. Bencze Ágnes és mtsai: Intracardialis terime veserákban

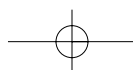
Dr. Hagymási Krisztina és mtsai: A hepaticus encephalopathia gyógyszeres kezelése

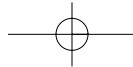
Dr. Illés Anita és mtsai: A cardia pneumatikus tágításának hatékonysága achalasiában

Dr. Szabolcs Annamária és mtsai: Tapasztalatok a pancreas-pseudoaneurysma ellátása terén

Dr. Farkas Klaudia és mtsai: A vastagbél-eltávolítás rizikófaktora colitis ulcerosában

Dr. Eggenhofer Judit: Reninantagonisták





BEVEZETÉS

Dr. Tamás Gyula egyetemi tanár, a Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar I. Sz. Belgyógyászati Klinikájának nyugalmazott professzora 2011. május 1-jén töltötte be 70. életévét. Az egyetem befejezése óta folyamatosan a klinikán dolgozott, 1970-től vezette az I. Sz. Belklinikai Diabetes Munkacsoportját. Jelenleg önkéntes segítőként támogatja tanítványa és klinikai utóda, dr. Tabák Ádám egyetemi adjunktus és munkacsoportja tevékenységét. Bár személyisége, megnyilvánulásai sokszor ellentmondásos visszhangot váltottak ki környezetéből, pályatársaiából, a magyar diabetológia létrejöttében, fejlődésében, nemzetközi elfogadottságának elérésében érdemei vitathatatlanok.

Gyakorló klinikusként nevéhez fűződik a ketoacidózisos kóma kezelési sémájának kidolgozása, elterjesztése, adaptációja a hazai lehetőségekhez. A klinikán létrehozta az első budapesti intenzív diabetes-anyagcsere részleget („kómacentrum”).

A cukorbeteg terhesek kezelési sémáját nemzetközi modell szerint honosította, gyakorlati alkalmazását országosan elterjesztette. Vezetése alatt a klinikán (a SOTE I. Gyermekklinikájával és az Orvostovábbképző Egyetem Szülészeti Osztályával közösen) létrehozott terhességi munkacsoport nemzetközi szinten elérte, majd egy időszakban túlszárnyalta a nyugati eredményeket. Volt időszak, amikor a cukorbeteg anyák magzatainak perinatalis mortalitása a nem cukorbeteg átlagnépességénél is alacsonyabb volt.

Tamás professzor évtizedeken át, már a DCCT 1993-as publikációját megelőzően is hirdette a normoglykaemiára törekvő kezelés fontosságát, vezető szerepet játszott az intenzifikált kezelés értelmezésében, és gyakorlati megvalósításában. Ugyanezeket az elveket képviselte nemzetközi szinten, amikor részt vett az 1993-as Európai IDDM Tanácsadó Testület tagjaként az 1-es típusú diabetes európai kezelési ajánlásának kidolgozásában.

Az 1983-86-os WHO pumpatanulmány vezetőjeként az inzulinpumpa-kezelés első hazai kipróbálói között volt. Szervezeti megalakulása óta vezeti a klinikán működő egyik országos pumpacentrumot.

Munkásságának talán legjelentősebb része az oktatás. Számptalan hazai diabetológus vallja őt tanítómesterének a klasszikus diabetológiában. Számszerűen nem határozható meg az általa tartott és szervezett, gyakorlati oktatással egybekötött diabetológiai alap- és továbbképző tanfolyamok száma. Közvetlen közreműködésével több mint tíz diabetológiai disszertáció készült, és került megvédésre.

A Magyar Diabetes Társaság vezetőségi tagja annak megalakulásától – rövid megszakítással – 2000-ig, főtitkára 1972-től 1984-ig, ügyvezető alelnöke 1984-től 1991-ig. Ezen munkásságának köszönhetően fontos nemzetközi kapcsolatok épültek ki más országok diabetes társaságaival. Személyes kapcsolatai segítettek a hazai fiatal diabetológusok nemzetközi megnyilvánulásait is. Jelenleg is tagja (korábban elnöke) az Európai Diabetes Társaság Terhességi Munkacsoportjának, ill. az Epidemiológiai Munkacsoport-

nak. Mindkét társaság részére több sikeres magyarországi találkozót szervezett, amelyek kiváló alkalmat adtak fiatal munkatársainak nemzetközi kapcsolatok kiépítésére, tapasztalatok szerzésére.

A most közreadott közlemények Tamás professzor talán legkedvesebb témája, a diabéteszel társult terhesség köré csoportosíthatók. Szerzőik többsége korábbi vagy jelenlegi munkatársa.

Kerényi Zsuzsa és mtsai az első hazai, validáltan teljes körű gesztációs diabetes szűrés hároméves eredményeiről számolnak be. A 6,3%-os előfordulás lényegesen magasabb a hivatalos adatbázisokban szereplő 2% alatti értékeknél, ami felhívja a figyelmet arra a tényre, hogy (1) a magyar lakosság nem kis GDM-kockázatu, (2) nem valósul meg az ország legnagyobb részén a GDM teljes körű szűrése.

Wudi Krisztina és mtsai elsőként számolnak be hazánkban a folyamatos subcutan inzulinadagoló pumpa kezelés alkalmazásának eredményességéről 1-es típusú cukorbeteg terhesekben, a kimeneteli mutatókat a klasszikus, napjában többször adott inzulin injekciós kezelés mutatóihoz hasonlítva.

Madarász Eszter és mtsai az inzulinigény változását vizsgálták napjában többször alkalmazott inzulin és inzulinpumpa kezelés alkalmazása mellett 1-es típusú diabeteses terhesekben. Úttörő munkájuk alapján az inzulinigény növekedésének dinamikája eltér a napjában többször adagolt inzulin és a pumpakezelés mellett.

A következő három közlemény a gesztációs diabétest 3 évvel követően vizsgálta a GDM késői anyai hatásait. Fürst Ágnes és mtsai emelkedett 10 és 30 éves cardiovascularis rizikóról számolnak be a korábban GDM-es asszonyok között annak ellenére, hogy az egyes cardiovascularis rizikófaktorokban még nem mutatható ki különbség a kontroll és a volt GDM-es asszonyok között.

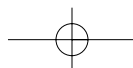
Tánczer Tímea és mtsai a D-vitamin-szintek és az inzulinrezisztencia között igazoltak szoros keresztmetszeti összefüggést, ami az obesitas mértékétől független volt. Végül Tabák Gy. Ádám és mtsai a posztokkluzív reaktív hyperaemia károsodásáról számolnak be volt GDM-es asszonyok között.

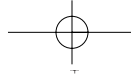
A közlemények sorában kakukktójásnak tekinthető dr. Hosszúfalusi Nóra referátuma a 2-es típusú diabetes inzulinkezeléséről. Többek számára ismeretes azonban, hogy a Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar III. Sz. Belgyógyászati Klinikájának docense is a Tamás-laboratóriumban kezdte diabetológiai munkálatait tudományos diákkörösként.

A tanítványok közül többen hiszik, hogy lesz Magyarország „Tamás-iskola”, vagy már van is...

Budapest, 2011. november 20.

Dr. Tabák Gy. Ádám és Dr. Kerényi Zsuzsanna





Nagy előnyök

A NovoRapid® modern inzulin előnye

Hosszútávon is eredményes HbA_{1c} csökkentés^{1,2,3}

Hatékony PPG kontroll^{1,2}

Alacsonyabb éjszakai hipoglikémia kockázat⁴

Alkalmazása a beteg életmódjához igazítható⁵

Minden élethelyzetben biztonságosan adható⁵



1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE: NovoRapid® Penfill® 100 E/ml oldatos injekció patronban.
2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL: 1 ml oldat 100 E aszpart inzulint tartalmaz* (3,5 mg-al egyenértékű). 1 patron 3 ml-t tartalmaz, ami 300 E-el egyenértékű. *Az aszpart inzulint rekombináns DNS technológiával, *Saccharomyces cerevisiae*-ben állítják elő. A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban. **3. GYÓGYSZERFORMA:** Oldatos injekció patronban. Penfill®. Tiszta, színtelen, vizes oldat. **4. KLINIKAI JELLEMZŐK: 4.1 Terápiás javallatok:** A diabetes mellitus kezelése felnőtteknél, serdülőknél és 2-17 éves korú gyermekeknél. **4.2 Adagolás és alkalmazás:** A NovoRapid® gyors hatású inzulin analóg. **Adagolás:** A NovoRapid® adagolását egyénileg és a beteg szükségletének megfelelően kell meghatározni. Rendszerint naponta legalább egyszer adott intermedier vagy hosszú hatástartamú inzulinnal kombinálva alkalmaznak. Vércukorszint monitorozás és az inzulindag módosítása ajánlott az optimális glikémiás kontroll elérése érdekében. Az egyéni inzulinigény gyermekek és felnőttek esetén általában 0,5 és 1,0 E/ttkg/nap között van. Bázis-bólus rendszerű kezelésben ennek a szükségletnek az 50-70%-át fedezheti a NovoRapid®, a maradékot pedig az intermedier vagy a hosszú hatástartamú inzulin. Az adagolás módosítására lehet szükség, ha a beteg fizikai aktivitása növekszik, megváltoztatja szokásos étrendjét vagy egyidejűleg egyéb betegség esetén. **Különleges betegcsoportok:** Mint minden inzulin gyógyszer esetén, idős és vese vagy májkárosodott betegeknél a vércukorszint monitorozást intenzifikálni és az aszpart inzulint adagolását egyénileg módosítani kell. **Gyermekgyógyászati alkalmazás:** Két évesnél fiatalabb gyermekek körében nem végeztek vizsgálatokat. Ebben a korcsoportban a NovoRapid® injekciót csak gondos orvosi ellenőrzés mellett szabad alkalmazni. Gyermekek esetében az oldható humán inzulin helyett előnyben részesíthető a NovoRapid®, ha a gyorsabb hatáskezdet valamilyen okból előnyösebb (lásd 5.1 és 5.2 pontok), például az injekciós étkezéshez történő időzítése szempontjából. **Átállítás más inzulinkészítményről:** A NovoRapid® hatása gyorsabban alakul ki, mint az oldható humán inzuliné és hatástartama is rövidebb. A hasfalba adott subcutan injekció beadásakor a hatáskezdet az injekciót követő 10-20 percen belül jelentkeznek. Maximális hatását az injekció beadása utáni 1. és 3. óra között éri el. Hatástartama 3-5 óra. A gyorsabb hatáskezdet miatt a NovoRapid® injekciót általában közvetlenül étkezés előtt kell beadni. Ha szükséges, a NovoRapid® röviddel az étkezés után is beadható. Az oldható humán inzulinhoz viszonyított gyorsabb hatáskezdet független a beadás helyétől. Más inzulin készítményről történő átállításkor a NovoRapid® és a bázis inzulin adagjának módosítására lehet szükség. **Az alkalmazás módja:** Inzulindagoló rendszerrel történő alkalmazás: A NovoRapid® Penfill® patronat a NovoNordisk inzulindagoló rendszerrel és a NovoFine® vagy NovoTwist® tűkkel történő használatra tervezték. A NovoRapid® Penfill® patron mellett található betegájékoztatóban lévő részletes használati utasítást kell követni. A NovoRapid® injekciót subcutan alkalmazzák a hasfal, a comb, a felkar, a deltoid vagy a gluteális régióban. Az injekciós helyét változtatni kell ugyanazon régió belül. A hasfalba adott subcutan injekció – a többi inzulinhoz hasonlóan – gyorsabban szívódik fel, mint a más helyre beadott injekció. A hatástartam az adag, a beadás helye, a véráramlás, a hőmérséklet és a testmozgás mértéke szerint változik. **Folyamatos Subcutan Inzulin Infúzióban (Continuous**

Subcutaneous Insulin Infusion - CSII): A NovoRapid® adható folyamatos subcutan inzulin infúzióban (Continuous Subcutaneous Insulin Infusion - CSII) olyan pumparendszerekben, amelyek az inzulin infúziók adására alkalmasak. A CSII-t a hasfalba kell beadni. Az infúziós helyet változtatni kell. A NovoRapid® injekciót inzulin infúziós pumpában történő alkalmazáskor nem szabad keverni más inzulin készítménnyel. A folyamatos subcutan inzulin infúziót (CSII-t) használó betegeket minden részletre kiterjedően meg kell tanítani a pumparendszer használatára, és ahhoz a megfelelő tartályt és csövet kell használni (lásd 6.6 pont). Az infúziós szerelket (a csövet és a kanült) az infúziós szerelékhez mellékelt használati utasítás szerint kell cserélni. A NovoRapid® injekciót inzulinpumpában (CSII) alkalmazó betegek mindig tartsanak maguknál más módon beadható inzulint arra az esetre, ha a pumparendszer meghibásodna. **Intravénás alkalmazás:** Ha szükséges, a NovoRapid® intravénásan is alkalmazható, amelyet csak egészségügyi szakember adhat be. Intravénás alkalmazásra szobahőmérsékleten 24 órán át stabil az infúziós rendszer, amely a NovoRapid® 100 E/ml injekció felhasználásával készült és az infúziós folyadékban 0,05 E/ml és 1,0 E/ml közötti koncentrációban tartalmazza az aszpart inzulint, továbbá 0,9% nátrium-kloridot, 5% vagy 10% glükózt és 40 mmol/l kálium-kloridot polipropilén infúziós zsákban. Bár az infúzió az idő előrehaladtával stabil marad, kezdetben az inzulin bizonyos mennyisége az infúziós zsák anyagához kötődik. Inzulin infúzió során a vércukorszintet monitorozni kell. **4.3 Ellenjavallatok:** A készítmény hatóanyagával vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység. **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások:** A NovoRapid® injekciót alkalmazó betegeknél megfigyelt mellékhatások többnyire dóziszfüggők és az inzulin farmakológiai hatásának köszönhetőek. A hypoglykaemia gyakori mellékhatás. Akkor jelentkezhet, ha az inzulin szükségletéhez viszonyítva az inzulindag túl magas. A súlyos hypoglykaemia eszméletvesztéshez és/vagy görcsrohamhoz vezethet, és átmeneti vagy tartós agykárosodást vagy akár halált is okozhat. Gyakorisága a klinikai vizsgálatok során és a forgalomba hozatal utáni időszakban a betegpopulációval és az adagolással változik, ezért nem lehet egy adott gyakoriságot megadni. A klinikai vizsgálatok során az aszpart inzulinnal kezelt betegek között a hypoglykaemia teljes előfordulási gyakorisága nem különbözött a humán inzulinnal kezelt betegektől... **A táblázatot lásd a teljes alkalmazási előírásban. 7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA:** Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Dánia. **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)** EU/1/99/119/003, EU/1/99/119/006. **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA:** 2011/07. **Rendelhetőség:** „J”. A szakorvosi/kórházi diagnózist követő járóbeteg-ellátásban alkalmazható gyógyszer. **A NovoRapid® Penfill® 5x3 ml injekció ára és rendelkezésére:** Bruttó fogy. ár: 8 619 Ft. TB támogatás: 8 319 Ft, térítési díj: 300 Ft. EU100 2 rendelés esetén. TB támogatás: 4 740 Ft, térítési díj: 3 879 Ft normatív 55% rendelés esetén. **A NovoRapid® Penfill® 10x3 ml injekció ára és rendelkezésére:** Bruttó fogy. ár: 17 622 Ft, TB támogatás: 17 322 Ft, térítési díj: 300 Ft. EU100 2 rendelés esetén. TB támogatás: 9692 Ft, térítési díj: 7930 Ft normatív 55% rendelés esetén. A hiányzó pontokat és a 4.8 részletes szövegét lásd a teljes alkalmazási előírásban! A készítmény rendelése előtt kérjük, olvassa el a legfrissebb alkalmazási előírást! 2011. november 1-jétől érvényes OEP Publikus Gyógyszertörzs.

1. Home P. et al. Insulin aspart vs. human insulin in the management of long-term blood glucose control in Type 1 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *DiabMed* 2000; 17:762-770. 2. Raskin P. et al. Use of Insulin Aspart, a Fast-Acting Insulin Analog, as the Mealtime Insulin in the Management of Patients With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23:583-8. 3. Home P. et al. Pre-meal soluble human insulin in type 1 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2006;71:131-139. 4. Heller S.R. et al. Hypoglycaemia with insulin aspart: a double-blind, randomised, crossover trial in subjects with Type 1 diabetes. *Diabet. Med.* 2004;21:769-775. 5. NovoRapid® alkalmazási előírás (2011. 07)



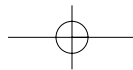
Novo Nordisk Hungária Kft.
 1025 Budapest, Felsőözlédmáli út 35. Telefon: 325-9161 Fax: 325-9169
 Ingyenesen hívható zöldszám, munkanapokon: 9–12-ig 06-80-200-970
www.novonordisk.hu

NovoRapid®
 (aszpart inzulin)
 kombinációban is gyors és előnyös

DIA201110401_20101228

A NovoRapid®, a Penfill®, a NovoPen®, a NovoFine® és a NovoTwist® a Novo Nordisk A/S tulajdonát képező védjegyek.





INZULINKEZELÉS 2-ES TÍPUSÚ DIABETES MELLITUSBAN

Dr. Hosszúfalusi Nóra

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, III. Sz. Belgyógyászati Klinika

ÖSSZEFOGLALÁS: A 2-es típusú diabetes mellitus kezelésének egyik hatékony módja az inzulinterápia. Különböző inzulínadagolási rendszerek között választhatunk. Az irodalmi adatok alapján az étkezés utáni vércukor-emelkedést csökkentő inzulinterápiás rendszerekkel (bázis-bolus, bifázisos, prandiális inzulinterápia) jobb glikémiás állapot érhető el, mint az orális antidiabetikum + bázisinzulin kombináció mellett. Ugyanakkor ez utóbbi kezelés kisebb hypoglykaemia-gyakorisággal és testsúlynövekedéssel jár, különösen bázisanalóg alkalmazása esetén. Az inzulinkezelés e formája könnyen bevezethető. Hosszabb terápiás siker akkor várható, ha a kiindulási HbA_{1c}-érték nem túl magas és a diabetestartam viszonylag rövid. Fiatal, középkorú, szövődménymentes betegnél a megfelelő anyagcsere-állapot elérése érdekében legtöbbször napi többszöri inzulinadás, bázis-bolus terápia indokolt. Az inzulinkezelés formájának megválasztása 2-es típusú cukorbetegségben mindig egyéni mérlegelés alapján történjen. Ha nincs ellenjavallata, az inzulinterápia mellett is tartsuk meg a metforminkezelést.

Kulcsszavak: 2-es típusú diabetes mellitus, inzulinkezelés, glikémiás kontroll, hypoglykaemia

Hosszúfalusi N: INSULIN THERAPY IN TYPE 2 DIABETES

SUMMARY: Insulin therapy is a possible effective treatment in type 2 diabetes. Several insulin regimens may be employed for the management of the disease. Insulin regimens controlling the postprandial hyperglycemia (basal-bolus, biphasic, prandial insulin therapy) can achieve better glycemic control compared to basal insulin supplemented oral treatment (BOT). However, BOT is associated with a lower risk of hypoglycemia and less weight gain particularly if basal analogs are used. BOT is a relatively easy way to initiate the insulin administration. Longer metabolic success is expected in cases of lower initial HbA_{1c} level and shorter disease duration. Basal-bolus insulin regimen is suggested to young and middle aged patients with type 2 diabetes having no diabetic complications. The optimal insulin regimen should be chosen individually in type 2 diabetes. If there is no contraindication, metformin administration should be continued in each form of insulin regimens.

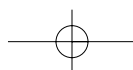
Key words: type 2 diabetes mellitus, insulin treatment, glycemic control, hypoglycemia

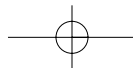
Magy Belorv Arch 2011; 64: 327–333.

A cukorbetegség kezelésének célja rövid távon a betegség tüneteinek és akut szövődményeinek megszüntetése, a beteg közérzetének javítása; hosszú távon az egészséges egyének vércukorszintjét leginkább megközelítő szénhidrátanyagcsere-állapot, a normoglykaemia elérése és fenntartása. A normoglykaemia közeli anyagcserehelyzet ugyanis csökkenti a cukorbetegség késői szövődményeinek kialakulását, és késleltetheti

egyes, már létrejött komplikációk további romlását 2-es típusú diabetes mellitusban (T2DM). A normoglykaemiára törekvő kezelés szignifikánsan mérsékli a microvascularis szövődmények gyakoriságát.¹¹ Bár a macrovascularis szövődmények csökkenésére nincs egyértelmű bizonyíték, egy ezzel a kérdéssel foglalkozó, 2009-ben megjelent metaanalízis szerint, amelyben négy nagy vizsgálat (ACCORD, ADVANCE, VADT,

RÖVIDÍTÉSEK: **ACCORD:** Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes; **ADA:** American Diabetes Association; **ADVANCE:** Action in Diabetes and Vascular Disease; **BOT:** orális antidiabetikum + bázisinzulin kombináció (basal insulin supplemented oral treatment); **DCCT:** Diabetes Control and Complications Trial; **EASD:** European Association for the Study of Diabetes; **ICT:** intenzív konzervatív inzulinterápia; **MDI:** napi többszöri (≥4) inzulinnal történő kezelés (multiple daily injections); **NPH:** neutrális protamin Hagedorn; **PPT:** prandial premix therapy; **T2DM:** 2-es típusú diabetes mellitus; **UKPDS:** United Kingdom Prospective Diabetes Study; **VADT:** Veterans Affairs Diabetes Trial





UKPDS) eredményeit együttesen értékelték, a jobb glikémiás állapot mellett – ugyan az összmortalitás nem változott – 9%-kal csökkent a nagy cardiovascularis események és 15%-kal a szívinfarktus kockázata.¹³ Ugyanakkor az „intenzív” terápia mellett, amely a fenti vizsgálatokban a szorosabb célértékre törekvő kezelést jelentette, közel 2,5-szer gyakrabban fordult elő súlyos hypoglykaemia. Alcsoportelemzés alapján úgy tűnik, hogy az intenzív kezelés igazi előnyt azoknak a 2-es típusú cukorbetegnek jelent, akiknél még cardiovascularis szövődés nem alakult ki.¹³

A normoglykaemia elérésének egyik lehetséges módja T2DM-ben az inzulinterápia. Igen rossz anyagcsere-állapotban (a kritériumokat lásd később) T2DM-ben is azonnali, napi többszöri inzulinadásra van szükség. Egyéb esetben, az inzulinkezelés – napi egyszeri, kétszeri vagy többszöri inzulinadás formájában – az egyik választható terápiás lehetőség. A betegség tartam növekedésével egyre gyakrabban van szükség az inzulinadás bevezetésére. Visszatérő kérdés, hogy milyen inzulinrezsimmal, a felírhatósági előírások figyelembevételével milyen inzulinnal (humán vagy analóg) indítsuk a kezelést, és vajon mennyi ideig várható, hogy az indulási inzulinterápia hatékony lesz.

Glikémiás célértékek cukorbetegségben

Az 1. táblázat mutatja a szénhidrát-anyagcsere kezelési célértékeit a Magyar Diabetes Társaság 2011-es szakmai ajánlása alapján.¹

1. táblázat. A szénhidrát-anyagcsere kezelési célértékei nem terhes állapotban, felnőttkori cukorbetegségben a Magyar Diabetes Társaság ajánlása alapján, 2011	
Paraméter	Célérték
HbA _{1c} (DCCT-re standardizálva)	<7,0%*
Éhomi/preprandiális vércukorszint	≤6,0mmol/l (vénás vér, labor) ≤5,5 mmol/l (vércukor-önellenőrzés, stix)
Posztprandiális vércukorszint**	<7,5 mmol/l (stix, vénás vér)

* Céltartományként HbA_{1c} 6,0–8,0% jelölhető meg, amelyen belül az adott beteg esetében a biztonságosan elérhető és hosszú távon fenntartható legkedvezőbb érték elérésére kell törekedni. DCCT: Diabetes Control and Complications Trial

** Inzulinnal kezelt cukorbeteg esetében lefekvéskor 6,0–7,5 mmol/l közötti vércukorérték a kívánatos az éjszakai hypoglykaemia elkerülése érdekében, ez a mutató azonban a hivatalos ajánlásokban újabb nem szerepel

Az inzulinkezelés alapjai

A fiziológiás inzulinszekréció két részből áll: az éhomi időszakban (éjszaka és az étkezések között) a bazális, ét-

kezéseknél a prandiális inzulintermelés és -kiáramlás biztosítja a normális vércukorszintet. Éhomi állapotban a vérben csak kis mennyiségű inzulin kering, ugyanakkor a bazális inzulinszekréció követi a szervezet diurnális inzulinérzékenységét: inzulinérzékeny időszak a 23–03 óra és a 11–15 óra közötti, inzulinrezisztens napszak a késő hajnali/reggeli és a késő délutáni periódus. Az inzulinérzékenység napszaki ingadozásából, amely a cukorbetegknél is megfigyelhető, adódik néhány „alapszabály”, amelyeket szinte minden inzulinkezelési rendszer esetén figyelembe kell venni. Általában reggel szükséges a legnagyobb inzulinadózis; az ebéd tartalmazhatja a legtöbb szénhidrátot a legkisebb inzulinmennyiség mellett; ha szükség van uzsonna fogyasztására, akkor az lehetőleg csak gyorsan felszívódó szénhidrátból álljon; a vacsora lehetőleg legkésőbb 19 órakor legyen.

Az étkezések alkalmával a normális vércukorszint-szabályozást a prandiális inzulinszekréció biztosítja. Erre jellemző, hogy igen rövid idő alatt, nagy mennyiségű inzulin áramlik ki a béta-sejtekből, ugyanakkor a vérplazma megemelkedett inzulinszintje kb. 2-3 órán belül visszatér a kiindulási értékre.

A különféle inzulinkezelési rendszerekkel ezeket a fiziológiás folyamatokat kívánjuk „utánozni”.

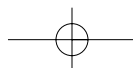
Az inzulinkezelés lehetséges formái 2-es típusú diabetesben

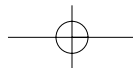
Az inzulinkezelés formájáról T2DM-ben mindig egyénre szabottan kell döntenet! Az inzulinkezelés történhet humán inzulinokkal, inzulinanalógokkal vagy „vegyes” rendszerekkel. A lehetséges kezelési rezsimek a következők:

1. A napjában többször adott inzulin kezelés, bázis-bolus rendszer (inzulinadás naponta ≥ 4 alkalommal).
2. A napi kétszeri inzulinadás (hagyományos vagy konvencionális bifázisos humán, illetve kétszeri bifázisos analóg inzulin terápia).
3. „Szemiintenzív” kezelés (inzulinadás napi három alkalommal, humán inzulinnal).
4. Bifázisos inzulinanalógok adása naponta háromszor (prandial premix therapy, PPT).
5. Orális antidiabetikum + bázisinzulin kombinációja.

1. A napjában többször adott inzulin kezelés, bázis-bolus rendszer (inzulinadás naponta ≥ 4 alkalommal) formái:

- a) Intenzív konzervatív inzulinterápia (ICT), amelyről akkor beszélünk, ha a jól képzett beteg az előírt alaprendszeren az élethelyzeteinek megfelelően változtat. E terápiás rendszerrel követni próbáljuk az inzulinérzékenység napi ritmusát, továbbá alkalmazkodunk az étkezés, a mozgás, a menstruációs ciklus és az időjárási frontok okozta vércukorváltozásokhoz.





**2. táblázat. Intenzív konzervatív inzulinterápia humán inzulinnal
(napi egyszeri, ill. kétszeri NPH-bázis esetén)**

Inzulin						
Idő (óra)	06.00	12.00	17.30	22.00		
Dózis (E)						
Gyors hatású	(8) 10-24	(6) 8-16	(8) 8-20			
NPH-típusú	(8-20)				8-36	
Étkezés						
Idő (óra)	06.30	09.00	12.15	14.45	18.00	20.30
Szénhidrát-mennyiség (g)	25-35	15-20	45-55	15-20	35-40	15-20

Az inzulinadagoknál zárójelben lévő számok a kétszeri bázisinzulin esetében javasolt dózisek.

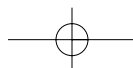
- b) Napjában többször adott inzulinnal történő kezelés (multiple daily injections, MDI), amikor a beteg az előírt alapszerezen lényegében nem változtat.

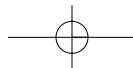
A bázis-bolus rendszer megvalósítható humán inzulin adásával (2. táblázat).¹² Ilyenkor a humán rövid hatású (reguláris) inzulin (Actrapid HMge, Humulin R, Insuman Rapid) részben bazális, részben prandiális inzulinként, a humán közepes hatástartamú NPH-típusú inzulin (Insulatard HMge, Humulin N, Insuman Basal) bázisinzulinként szolgál. A humán rövid hatású inzulin mellé napi egyszer vagy kétszer adunk NPH-típusú inzulint (3 gyors + 1 bázis vagy 3 gyors + 2 bázis rendszer). Az egybázisos rendszerben az este, lefekvésnél (21.00–22.00) adott NPH-típusú inzulin biztosítja az éjszakai bázisinzulin-szükségletet, míg a nappali bázisinzulint a főétkezések (reggeli, ebéd, vacsora) előtt beadott rövid hatású inzulin adja. A napi kétszeri bázis adását (reggel és lefekvéskor) a kisebb posztprandiális vércukor-emelkedéssel válaszoló betegek esetében alkalmazhatjuk. Ilyenkor az étkezések előtt adott humán rövid hatású inzulin adagja csökkentendő. A humán rövid hatású inzulin kb. hatórás hatástartamából és egy átlagos étkezés kb. 2-3 órás vércukoremelő hatásából adódóan, egy inzulinadaghoz két étkezés fogyasztandó el: az inzulin beadását követő főétkezés és a beadás után három órával az ún. közti étkezés (tízórai, uzsonna, utóvacsora).

Mindkét kezelési rendszerben az NPH-típusú inzulin helyett alkalmazhatunk hosszú hatású inzulinanalógot, detemirt (Levemir) vagy glargin (Lantus). 2-es típusú diabetesben bázisinzulinként a napi egyszer, este (lefekvéskor vagy vacsora előtt) adott detemir vagy glargin elegendő az esetek döntő többségében. Az NPH-típusú inzulinok legnagyobb hátránya a nagyfokú, azonos betegen belüli (intraindividuális) felszívódási variabilitás, ami naponta változó plazmainzulin-szintet és inzulinhatást eredményezhet, következményes váratlan vércukor-ingadozással, gyakoribb hypoglykaemiával. Clamp technikával igazolták, hogy a há-

rom bázisinzulin fajta (NPH-típusú humán inzulin, detemir, glargin) közül a detemir inzulin hatásának van a legkisebb intraindividuális variabilitása.⁴ A hosszú hatású inzulinanalógok legnagyobb előnye a humán NPH-típusú inzulinnal szemben, hogy alkalmazásuk mellett bizonyítottan kevesebb hypoglykaemia fordul elő. Az utóbbi idők egyik nagy vizsgálatában (ACCORD) a jobb glikémiás kontroll mellett (HbA_{1c} <6,0%) nagyobb cardiovascularis halálozás volt észlelhető. Ennek egyik feltételezett – talán legvalószínűbb – oka a gyakoribb hypoglykaemia lehetett. Figyelembe véve ezt a körülményt, az inzulinanalógok melletti kevesebb hypoglykaemia feltétlenül előnyt jelent. A két bázisanalóg (detemir vs. glargin) összehasonlításakor a glikémiás kontroll és a hypoglykaemia-gyakoriság nem különbözött, a detemir adása mellett a testsúly kedvezőbben alakult.⁹

A napi többszöri inzulinadási rendszerekben az étkezéshez szükséges prandiális inzulint biztosíthatjuk gyors hatású inzulinanalógok adásával is. Ezen inzulinanalógok (Apidra, Humalog, NovoRapid) mellett egy inzulinadáshoz egy étkezés társul. Az étkezés szénhidrát-tartalma növelhető a humán rövid hatású inzulinnal megengedhetőhöz képest. Ideális esetben az étkezés után 1–1,5 órával a vércukorszint 0,5–1,0 (1,5) mmol/l-rel magasabb, mint az étkezés előtti érték. A gyors hatású inzulinanalóg beadását követő első két órában – az igen kifejezett inzulinhatás miatt – intenzív mozgást lehetőleg ne végezzünk. Amennyiben a mozgás erre az időszakra esik, akkor az inzulinadózist csökkenteni kell. Gyakori vércukorméréssel, az étkezések, ill. egyéb élethelyzetek „bemérésével” szerezhető meg a rendszer jó eredménnyel történő alkalmazásához szükséges tudás. A jelenleg érvényben lévő OEP-rendelet szerinti, gyors hatású inzulinanalóg akkor rendelhető a korábban napjában többszöri inzulin adásával kezelt betegnek a humán rövid hatású inzulin helyett, ha gyakori, tünetekkel járó hypoglykaemia fordul elő vagy az étkezés utáni vércukor-emelkedés eléri vagy meghaladja a 10 mmol/l-es értéket és a HbA_{1c}-érték >7%.





3. táblázat. Intenzív konzervatív inzulinterápia gyors hatású analóg inzulinnal, humán NPH-típusú bázisinzulin vagy bázisanalóg alkalmazása mellett

Gyors hatású analóg	Reggeli előtt 06.00–08.00 (09.00)	Ebéd előtt 12.00–14.00	Vacsora előtt 17.00–19.00
Dózis	6–20 E	6–20 E	6–20 E
Étkezés, szénhidrát tartalom	40–60 g	60–90 g	60–80 g
NPH-típusú humán bázis, időpont	06.00–06.30		21.00
NPH-típusú humán bázis, dózis	8–22 E		8–36 E
Bázisanalóg, időpont			18.00 vagy 21.00
Bázisanalóg, dózis*			10–50 E

* A bázisanalóg dózisa testsúly-kilogrammonként 0,1–1,4 IU/kg értékhatárok között változhat az egyéni szükséglettől, inzulinrezisztenciától függően.

Ez a kezelési rendszer is csak megfelelő bázisinzulin-terápiával képzelhető el. Ez utóbbi lehet legalább naponta kétszer adott NPH-típusú humán inzulin vagy napi egyszeri bázisanalóg. Az utóbbi kezelési formában valóban szétválik az étkezéshez adott prandiális és a bázális inzulin szerepe (bázis-bolus rendszer). A bázis-bolus inzulin dózisának egymáshoz viszonyított napi aránya általában 50–50% körüli, de ez az arány egyénenként változhat, esetleg 60–40% is lehet a bázisinzulin javára az inzulinrezisztencia miatt (3. táblázat). Az alábbi bázisinzulint tartalmazó terápiás rendszerek alkalmazhatóak:

- Az NPH-típusú inzulint általában legalább naponta kétszer fix időpontban kell beadni: 6.00–6.30 és 21.00 óra. A tervezett mozgások előtt a megfelelő napszakban ható NPH-típusú inzulin dózisát csökkenteni kell.
- Ha detemirt vagy glargint használunk bázisinzulinként, akkor ennek beadása történhet a vacsora előtt (17.30–18.00 óra), illetve lefekvéskor, a vacsora előtti ultragyors hatású analóg beadását követően 3–4 órával. Ezt az inzulin típusát a mozgás intenzitása szerint nem változtatjuk, hanem egyéb módon korrigálunk, ami a következőképpen történhet: ha az étkezés körül van a mozgás, akkor a gyors hatású inzulinalalóg adagján változtathatunk; vagy a mozgás előtt/alatt preventív szénhidrátbevitellel védekezünk a hypoglykaemia ellen; vagy a rendszeres mozgást úgy iktatjuk be, hogy az késő délután legyen, a vacsora előtti időszakban. Utóbbi esetben a mozgás vércukorszint-csökkentő hatása különösen előnyös, hiszen a délután második fele – a romló inzulinérzékenység miatt – hyperglykaemiára hajlamosít.

A napjában többszöri inzulinadással megvalósuló kezelés történhet napi négyszeri vagy ötszöri humán

rövid hatású inzulin adásával is. Ennek részleteire itt nem térünk ki. Ez a kezelési rendszer alkalmas az „anyagcsere-kisiklások” kezelésére: hyperglykaemiás krízisállapotok (ketoacidózis, hyperosmolaris hyperglykaemiás állapot) kezelése során a sikeres intravénás inzulinterápiát követően; egyéb akut betegség ideje alatt; tartósan rossz szénhidrátanyagcsere-állapot rendezésének kezdeti szakaszában.⁶ Ugyancsak használhatjuk ezt a kezelést az intenzív inzulinterápia egyik lehetséges formájaként a preconcepcionális időszakban vagy a várandósság idején.

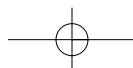
Fiatal, szövődménymentes betegnél a normoglykaemia elérése érdekében T2DM-ben legtöbbször napi többszöri inzulinadás választása indokolt. Napi többszöri inzulinadás szükséges továbbá minden olyan egyéb esetben is, ahol az alább felsorolt, jelentős inzulinhiányra utaló laboratóriumi eltéréseket a cukorbetegségre típusos klinikai tünetek (polyuria, polydipsia, fogyás) kísérik:

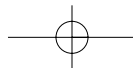
- éhomi vércukorszint >13,9 mmol/l vagy
- random vércukorszint >16,7 mmol/l vagy
- HbA_{1c} >10% vagy
- ketonuria jelenlétekor.

A terápia célja ekkor a glukotoxicitás minél gyorsabb megszüntetése. A tartósan magas vércukorszint következtében ugyanis tovább romlik az inzulinszekréció és az inzulinérzékenység. Egy nemrégiben közölt tanulmány szerint a korai, a diagnóziskor elkezdett intenzív inzulinkezeléssel jobb béta-sejt-működést és az első fázisú inzulinszekréció visszaállítását lehetett elérni T2DM-ben.¹⁴

2. Napi kétszeri inzulinadás (hagyományos vagy konvencionális bifázisos humán inzulin terápia vagy kétszeri, bifázisos analóg inzulin):

A hagyományos, napi kétszer adott, humán bifázisos inzulinnal (humán előkevert/premix inzulin) történő te-





rapiát idősebb, fix életvitelű beteg esetén használhatjuk. Ilyenkor a reggeli inzulinadást legkésőbb reggel 6–7 óra között, a vacsora előtti inzulint 16.45–17.30 óra között javasoljuk. Humán bifázisos/premix (a gyors és az intermedier hatástartamú komponens aránya 15–50/85–50% között változik, a gyors hatású komponensről elnevezve: Humulin M3, Insuman Comb 15–25–50) adása esetén napi ötszöri étkezés szükséges (az uzsonna kimarad). A posztprandiális vércukor-emelkedés és az étkezések számának csökkentésére azonos vagy jobb anyagcserekontroll elérésével bifázisos (előkevert/premix) inzulinanalógot (Humalog Mix 25–50, NovoMix 30) is alkalmazhatunk ebben a terápiás sémában, napi háromszori étkezés mellett. Mindkét rendszerben az étkezések ideje és szénhidrát-tartalma előre meghatározott, az ebéd szénhidrát-tartalma viszonylag korlátozott (40–50 g), hiszen nincs külön prandiális inzulinadás az ebédhez. A reggeli és esti inzulinadók aránya lehet 2:1, 3:2 esetleg 1:1.

3. „Szemiintenzív” kezelés (inzulinadás napi három alkalommal, humán inzulinnal):

Általában a hagyományos, napi kétszeri, humán bifázisos inzulinadásról váltunk/váltottunk a háromszori adásra. Az egyik lehetőség, hogy reggeli előtt humán bifázisos, vacsora előtt (17 óra körül) humán rövid hatású prandiális és lefekvéskor (21 óra körül) humán NPH-típusú inzulint alkalmazunk. A másik lehetséges séma, ha a kétszeri humán bifázisos inzulin adása mellett az ebéd utáni és/vagy a vacsora előtti vércukorszint magasabb a kívántnál, akkor az ebédhez adott humán rövid hatású inzulinjal javíthatunk az eredményeken. A humán inzulinok korábban szabaddab felírhatósága, illetve a bifázisos (előkevert/premix) inzulinanalógok forgalomba kerülése manapság háttérbe szorította a „szemiintenzív” kezelési rendszereket.

4. Bifázisos inzulinanalógok adása naponta háromszor (prandial premix therapy, PPT):

A gyors hatású inzulinanalógot tartalmazó bifázisos inzulinanalógok (Humalog Mix 25–50, NovoMix 30) jól alkalmazhatók T2DM-ben. Bár adhatóak naponta kétszer, reggeli és vacsora előtt, egyre inkább terjedőben van napi háromszori alkalmazásuk, a három főétkezés előtt. A háromszori adagolás mellett minden főétkezés után megfelelő posztprandiális vércukorszint biztosítható, az adott esetben akár különböző gyors komponens arányú keverékekkel. Ebben a kezelési formában általában nincs szükség közti étkezésre. A PPT számos esetben a napi többszöri inzulin kezelés alternatívája lehet.

5. Orális antidiabetikum + bázisinzulin kombinációja (basal insulin supplemented oral treatment, BÖT):

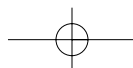
E terápia során a bázisinzulint – mely lehet humán NPH-típusú inzulin vagy analóg bázisinzulin (detemir vagy glargin) – általában este, lefekvés környékén javasoljuk, mindig ugyanabban az időpontban beadva. A bázisinzulin-analógok esetén a beadás időpontja korábban, vacsora előtt is lehetséges. Az utolsó étkezés

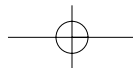
időpontja – a testsúlygyarapodás elkerülése érdekében – ne legyen később, mint 18 óra! A kezdő adag NPH-típusú inzulin esetén 8–12 E, detemir vagy glargin esetén 10 E; nagy testsúlynál az induló dózis lehet 0,2 E/testsúly-kg. A nappali inzulinigényt az orális antidiabetikus terápia biztosítja, amely ebben az esetben általában gyakran tartalmaz szulfanilureát. Ezen inzulin-nal kombinált kezelés bevezetése nagyon egyszerű. Hosszan tartó metabolikus sikert leginkább akkor várhatunk tőle, ha a kiindulási HbA_{1c}-érték nem haladja meg a 8,5%-ot. Ennél jelentősen magasabb, különösen 10%-os kiindulási érték felett nem valószínű, hogy ez a terápia eredményes lesz. Ha a kezelés elégtelensége miatt napi kétszeri vagy ennél nagyobb számú inzulinadagolási formára térünk át, akkor hagyjuk el a szulfanilureát. 2-es típusú cukorbetegségben – ha csak nincs ellenjavallata – inzulinterápia mellett is tartsuk meg a metforminkezelést az inzulinrezisztencia csökkentése céljából.

A különböző inzulinkezelési rendszerek összehasonlítása 2-es típusú diabetesben

Egy nemrégiben megjelent metaanalízisben különböző inzulinkezelési rezsimeket hasonlítottak össze 2-es típusú cukorbetegségben: összesen 22 randomizált vizsgálatból 4379 beteg adatait értékelték, az átlagos követési idő rövid volt (3–6 hónap), csak 3 vizsgálatban volt több mint 12 hónap.⁷ A metaanalízisbe inzulint korábban nem kapó betegek adatai kerültek. Kizárták azokat a vizsgálatokat, amelyekben ugyanolyan inzulinrezsimben hasonlították össze a humán vs. analóg inzulint. Az alábbi kezelési rendszereket vizsgálták: bifázisos vs. bázisinzulin, prandiális inzulin vs. bázisinzulin, bázis-bolus vs. bázisinzulin, bifázisos vs. prandiális inzulin és bifázisos vs. bázis-bolus inzulin. A kezelési rendszerek egyaránt tartalmazhattak humán és/vagy analóg inzulint. Az eredmények szerint a bifázisos és a prandiális inzulin (prandiális inzulin, ill. bázis-bolus rendszer) alkalmazásakor 0,45–0,45%-kal nagyobb HbA_{1c}-csökkenés volt elérhető, mint a csak bázisinzulin-terápia mellett. Ugyanakkor a kisebb hypoglykaemiák gyakrabban fordultak elő e kezelési rezsimek esetén, mint csak bázisinzulin mellett. A súlyos hypoglykaemiák vonatkozásában nem volt különbség a csoportok között. A testsúly jobban nőtt a prandiális inzulinjal kezelt csoportban a bázisinzulinnal kezeltkehez képest. A szerzők megállapítják, hogy hosszabb követési idejű vizsgálatok végzése szükséges a talált eredmények valódi klinikai értékeléséhez.

Ugyancsak az „ideális” inzulinkezelési rezsimeket „keresték” a 4-T vizsgálatban (Treating To Target in Type 2 Diabetes study).⁵ Ebbe a hároméves vizsgálatba olyan 2-es típusú cukorbetegeket vontak be, akiknek az anyagcsere-állapota metformin + szulfaniluria kezelés mellett nem volt megfelelő (HbA_{1c} 7–10%). Összesen 708 beteg került a vizsgálatba, a betegek átlagéletkora 61,7 ± 9,8 év volt, az átlagos diabetesstartam 9 év.





A betegeket random – a kiindulási orális antidiabetikus kezelés megtartása mellett – az alábbi 3 terápiás csoport valamelyikébe osztották:

- napi kétszeri bifázisos analóg (NovoMix 30 naponta kétszer, reggeli és vacsora előtt),
- napi háromszor, étkezés előtt adott gyors hatású analóg (NovoRapid reggeli, ebéd és vacsora előtt),
- napi egyszeri (szükség esetén kétszeri) bázisanalóg (Levemir lefekvéskor).

Az első követési év során, amennyiben a HbA_{1c} -érték 10% fölött vagy két egymást követő alkalommal 8% fölött volt, akkor a szulfanilureát elhagyták, és egy második inzulint vezettek be: a bifázisos analóg mellé egy ebéd előtti gyors hatású analógot (NovoRapid, kezdő dózis 4–6 E); az étkezési analóg mellé bázisinzulint (Levemir, lefekvéskor, kezdő dózis 10 E); a bázisinzulint mellé prandiális analógot (NovoRapid reggeli, ebéd és vacsora előtt 4–6 E). Ugyancsak a fenti módszer szerint módosították a kezelést, ha az első év végén vagy azt követően a HbA_{1c} -érték meghaladta a 6,5%-ot.

A vizsgálatban mindhárom csoportban szignifikánsan csökkent a HbA_{1c} -szint a kiinduláshoz képest. Ez a kedvező eredmény a hároméves követés során végig fenntartható volt. A 3. év végén a HbA_{1c} -koncentráció a három csoport között nem különbözött (7,1% a bifázisos analóg, 6,8% a prandiális analóg és 6,9% volt a bázisanalóg kezeléssel kezdett csoportban). A kisebb HbA_{1c} -érték megtartását azonban mindhárom csoportban az inzulinkezelés „intenzifikálása” tette lehetővé, a betegek több mint 2/3-ánál – a fenti sémának megfelelően – újabb inzulin bevezetésére volt szükség: 67,7%-ban a bifázisos analóg, 73,6%-ban a prandiális analóg és 81,6%-ban a bázisanalóg mellé. További fontos megfigyelés volt, hogy mindhárom csoportban fokozatosan nőtt a napi inzulindózis a követési idő 2. és 3. évében. A legkisebb dózist a bifázisos csoportban alkalmazták. A testsúly szintén mindhárom csoportban nőtt, legkisebb mértékben a bázisinzulint-kezeléssel indított csoportban. A súlyos hypoglykaemiák számát tekintve nem volt különbség a három csoport között. Az összhypoglykaemia-gyakoriság a bázisanalóg csoportban volt a legalacsonyabb (1,7 esemény/beteg/év) és a prandiális analóg csoportban a legmagasabb (5,5 esemény/beteg/év) (a bifázisos csoport hypoglykaemia-gyakorisága 3,0 esemény/beteg/év volt).

A fentiek alapján a szerzők azt a következtetést vonják le, hogy a kevesebb hypoglykaemia és a kisebb testsúlynövekedés, valamint a terápia egyszerű bevezetése miatt érdemes az inzulinkezelést a bázisinzulint bevezetésével elkezdni. Ugyanakkor a nem megfelelő anyagcserekontroll az esetek döntő többségében e terápia „intenzifikálását”, napi többszöri inzulinadást tesz a későbbiekben szükségessé.

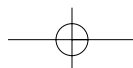
Egy 2007-ben megjelent közleményben azokat a T2DM-mel foglalkozó vizsgálatokat elemezték, ame-

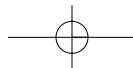
lyekben azonos inzulinterápiás rezsimeket alkalmazva az egyik ágon humán inzulinnal/inzulinokkal, a másik ágon analóg inzulinnal/inzulinokkal történt a kezelés.³ A napi kétszeri bifázisos kezelési rendszerben ($n = 5$) humán inzulin, ill. inzulinanalóg mellett hasonló volt a HbA_{1c} -szint és a hypoglykaemia-gyakoriság, ugyanakkor a bifázisos inzulinanalógok mellett kisebb volt a posztprandiális vércukor-emelkedés. A bázisinzulint-terápiára (BOT) vonatkozóan ($n = 7$) megállapítható volt, hogy bár a HbA_{1c} -szint azonos volt az összehasonlítás során, a hypoglykaemia-gyakoriság ($n = 7$), az étkezés utáni vércukor-emelkedés ($n = 2$) és a testsúlynövekedés ($n = 2$) kisebb volt a bázisanalógok mellett, mint a humán NPH-típusú inzulin alkalmazásakor. A napi négyszeri inzulinkezelési rezsimből ($n = 1$), „teljes” humán és „teljes” analóg bázis-bolus rendszert összehasonlítva bár azonos volt a HbA_{1c} -szint, az analógok használata mellett kevesebb éjszakai hypoglykaemia, kisebb testsúlynövekedés és kisebb intraindividuális variabilitás volt észlelhető.

Végül egy 2011-ben megjelent metaanalízisben azt vizsgálták, hogy 2-es típusú diabetesben, csak analóg inzulint használva, melyik inzulinkezelési rendszer a legeredményesebb a cél- HbA_{1c} -szint (<7 %) elérésében.² Az inzulinkezelés hatékonyságán kívül összehasonlították a hypoglykaemia-gyakoriságot, a testsúly alakulását és az inzulindózist. Az alábbi négy inzulinterápiás rendszert elemezték: napi kétszer vagy háromszor adott bifázisos analóg, orális antidiabetikum + bázisanalóg (BOT), étkezési gyors hatású analóg, valamint a bázis-bolus terápia csak analóg inzulinokkal. A metaanalízisbe 16 közlemény került, összesen 7759 beteg adataival, a kiindulási HbA_{1c} -értékek átlaga 8,6% volt, 9 vizsgálat szolgált korábban inzulinnal nem kezelt betegekről. Eredményeik szerint több beteg érte el a célértéket ($HbA_{1c} < 7\%$) bifázisos vagy prandiális analóg alkalmazása mellett, összehasonlítva a BOT-kezeléssel. A fenti kezelési rezsimek között a leghatékonyabbnak a bázis-bolus rendszer bizonyult. A hypoglykaemia-gyakoriság hasonló volt, kivéve, hogy a bifázisos analógok mellett több hypoglykaemia fordult elő, mint BOT-terápiában. A súlygyarapodás a BOT-kezelésnél volt a legkisebb. A bifázisos analóg kezelés jobban csökkentette a posztprandiális és kevésbé az éhomi vércukorszintet a BOT-rendszerrel összevetve.

Az ADA/EASD 2008-as és 2009-es ajánlása a bázisinzulint bevezetését javasolja a korábbi életmód- és metforminterápia mellé, ha a $HbA_{1c} \geq 7,0\%$.⁸ 2010-ben jelent meg az ADA/EASD ajánlás kritikája. Ebben a szerzők hangsúlyozzák, hogy az inzulinterápia elkezdésének formája az adott betegről függ, és bizonyos esetekben a bázisinzulinnal történő kezdés helyett bifázisos inzulin kezelést vagy étkezési inzulin adást javasolnak, különös tekintettel a posztprandiális hyperglykaemia jelentőségére.¹⁰

Megfelelő étrend nélkül nincs jó anyagcsere-állapot! A cukorbeteg egyénnek javasolt „diéta” lényegében nem különbözik az egészséges étkezéstől, csak





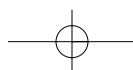
megfelelő időben kell az adott mennyiségű szénhidrátot elfogyasztani. A napi energiabevitel kb. fele rostban gazdag szénhidrát-tartalmú étel legyen (teljes kiőrlésű gabonafélék, zöldség, hüvelyesek, gyümölcs)! A testsúly-növekedés elkerülése érdekében 2-es típusú cukorbetegségben az inzulinkezelés mellé ne csak az adott étkezés szénhidrát-tartalmát írjuk elő, hanem hívjuk fel a beteg figyelmét az energiatartalomra is. Az inzulinkezelés ugyancsak elengedhetetlen része a rendszeres vércukor-önellenőrzés. Ma már vizsgálatok bizonyítják, hogy minél gyakoribb a vércukor-önellenőrzés, annál alacsonyabb a HbA_{1c}-szint.

Összefoglalva, az inzulinkezelés formájának megválasztása T2DM-ben mindig egyénre szabottan kell, hogy történjen. A döntést a beteggel együtt, vele egyetértésben kell meghozni. Figyelembe kell venni a beteg életkorát és várható életkilátását, a micro- és macrovasculáris szövődmények meglétét vagy hiányát, a társbetegségeket, a kiindulási és az elérni kívánt HbA_{1c}-értéket, a diabetestartamot, a korábbi kezelési módot/módokat, a hypoglykaemia kockázatát és a várható testsúlygyarapodást. Fiatal, középkorú, szövődménymentes beteg esetében a normoglykaemia elérése érdekében leggyakrabban napi többszöri inzulinadás javasolt, bázis-bolus terápia formájában. Az életmódhoz való alkalmazkodás, a kisebb hypoglykaemia-kockázat és a kedvezőbb testsúlyváltozás miatt több előny várható a teljes analóg bázis-bolus kezelési rendszer alkalmazásától. Kiseb HbA_{1c}-szint-emelkedés és rövidebb diabetestartam esetén az inzulininterápia viszonylag könnyen elkezdhető bázisinzulin adásával (BOT), mely – különösen bázisanalóg alkalmazása mellett – kis hypoglykaemia-kockázattal és kevesebb testsúly-növekedéssel jár. E kezelés elégtelensége esetén – mindig egyénileg mérlegelve – áttérhetünk a fenti inzulinkezelési rezsimek egyikére. Hacsak nincs ellenjavallata, inzulininterápia mellett is tartsuk meg a metforminkezelést az inzulinrezisztencia csökkentése céljából.

Irodalom

1. **A Magyar Diabetes Társaság Szakmai Irányelve, 2011.** Diabetologia Hungarica 2011; **19**: Suppl. 1.
2. **Giugliano G, Maiorino MI, Bellastella G, Chiodini P, Ceriello A, Esposito K:** Efficacy of Insulin Analogs in Achieving the Hemoglobin A1c Target of <7% in Type 2 Diabetes: Meta-analysis of randomized controlled trials. Diabetes Care 2011; **34**: 510-517.
3. **Gough SCL:** A review of human and analogue insulin trials. Diabetes Research and Clinical Practice 2007; **77**: 1-15.
4. **Heise T, Pieber TR:** Towards peakless, reproducible and long-acting insulins. An assessment of the basal analogues based on isoglycaemic clamp studies Diabetes, Obesity and Metabolism 2007; **9**: 648-659.
5. **Holman RR, Farmer AJ, Davies MJ, Levy JC, Darbyshire JL, Keenan JF, Paul SK, for the 4-T Study Group:** Three-Year Efficacy of Complex Insulin Regimens in Type 2 Diabetes. N Eng J Med 2009; **361**: 1736-1747.
6. **Hosszúfalusi N:** Diabeteszes krízisállapotok. Winkler G és Baranyi É: Gyakorlati diabetológia. Melánia, 2008.
7. **Lasserson DS, Glasziou P, Perera R, Holman RR, Farmer AJ:** Optimal insulin regimens in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses. Diabetologia 2009; **52**: 1990-2000.
8. **Natham DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, Zinman B:** Medical management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetologia 2009; **52**: 17-30.
9. **Rosenstock J, Davies M, Home PD, Larsen J, Koenen C, Scherthner G:** A randomised, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes Diabetologia 2008; **51**: 408-416.
10. **Scherthner G, Barnett AH, Betteridge DJ, Carmena R, Ceriello A, Charbonnel B, Hanefeld M, Lehmann R, Malecki MT, Nesto R, Pirags V, Scheen A, Seufert J, Sjöholm A, Tsatsoulis A, DeFronzo R:** Is the ADA/EAS algorithm for the management of type 2 diabetes (January 2009) based on evidence or opinion? A critical analysis. Diabetologia 2010; **53**: 1258-1269.
11. **Stratton IM, Adler AI, Neil HAW, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR, UK Prospective Diabetes Study Group:** Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. BMJ 2000; **321**: 405-412.
12. **Tamás Gy:** Inzulinkezelés 1-es típusú diabetesben. Winkler G és Baranyi É: Gyakorlati diabetológia. Melánia, 2008.
13. **Turnbull FM, Abraira CA, Anderson RJ, Byington RP, Chalmers JP, Duckworth WC, Evans GW, Gerstein HC, Holman RR, Moritz TE, Neal BC, Ninomiya T, Patel AA, Paul SK, Travert F, Woodward M:** Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. Diabetologia 2009; **52**: 2288-2298.
14. **Weng J, Li Y, Xu W, Shi L, Zhang Q, Zhu D, Hu Y, Zhou Z, Yan X, Tian H, Ran X, Luo Z, Xian J, Yan L, Li F, Zeng L, Chen Y, Yang L, Yan S, Liu J, Li M, Fu Z, Cheng H:** Effects of intensive insulin therapy on beta-cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a multicentre randomised parallel-group trial. Lancet 2008; **371**: 1753-1760.

Levelezési cím: Dr. Hosszúfalusi Nóra
Simmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, III. Sz. Belgyógyászati Klinika
1122 Budapest, Kútvölgyi út 4.
E-mail: hosszuzafalusinora@gmail.com





Új csillagkép az égbolton

A hatékony diabétesz kezelés technológiája

Inzulinpumpa



Enlite szenzor

CareLink™
terápiasegítő szoftver

Szolgáltatás

Képzés

Innováció

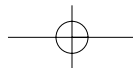
Medtronic Diabétesz Vonal:

+36 1 889 0688

www.medtronic-diabetes.hu

Medtronic Hungária Kft. 1123 Budapest, Alkotás utca 50.

Az inzulinpumpa gyógyászati segédeszköz. A kockázatokról olvassa el a használati útmutatót, vagy kérdezze meg kezelőorvosát!



A FOLYAMATOS SUBCUTAN INZULINADAGOLÓ PUMPA KEZELÉS ÉS A NAPJÁBAN TÖBBSZÖR ADOTT INZULIN INJEKCIÓS KEZELÉS ALKALMAZÁSÁNAK ÖSSZEHOSONLÍTÁSA TERHESSÉG SORÁN 1-ES TÍPUSÚ CUKORBETEGEKBEN

Dr. Wudi Krisztina,^(1,2) Dr. Madarász Eszter,^(1,2) Dr. Vargha Péter,⁽³⁾ Dr. Tamás Gyula,^(1,4) Dr. Kerényi Zsuzsa^(1,2)

(1) Diabétesz Gondozási Nemzeti Központ, Budapest

(2) Tóth Ilona Egészségügyi Szolgálat, Diabetológia, Budapest

(3) Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Kardiológiai Központ, Kardiológiai Tanszék, Budapest

(4) Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, I. Sz. Belgyógyászati Klinika, Diabétesz Részleg, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS: A szerzők 54 – 1-es típusú – diabéteszes asszony (első vizsgált terhessége során 27 inzulinpumpával és 27 napjában többször adott inzulinnal kezelt) 68 terhességének adatait elemezve (inzulinpumpa: 40; többször adott inzulin: 28) nem találtak különbséget a két kezelési móddal elért eredmények (anyagcserehelyzet – HbA_{1c} –, fő anyai és magzati kimeneteli mutatók) között. A hosszabb diabétesztartamú, több szövődémmel rendelkező inzulinpumpával kezelt asszonyok terhességi szövődémei (súlyos hypoglykaemia, ketoacidózis, hipertóniás szövődémei), szülési ideje, a magzatok születési súlya, fejlődési rendellenességek nem különböztek a napjában többszöri inzulinnal kezelt asszonyok megfelelő adataitól. A pumpával kezelt asszonyok császármetszés-frekvenciája igen nagy (72%) volt, és szignifikánsan különbözött a kontroll csoporttól. A normális eloszláshoz képest – a HbA_{1c} -értékkel jellemzett, kezdeti jó anyagcserehelyzet ellenére – magas volt a macrosomiás és az LGA magzatok aránya mindkét csoportban. Az újszülöttek születési súlya és az asszonyok terhesség során mért testsúlygyarapodása között összefüggést lehetett igazolni. A pumpával kezelt asszonyok újszülöttjei tendenciózusan a magasabb percentiltartományban voltak. Az eredmények a megfelelően megválasztott pumpakezelés terhességi alkalmazhatóságát támasztják alá. További, nagy betegszámú randomizált kontroll vizsgálatok szükségesek annak eldöntésére, hogy a CSII- (folyamatos subcutan inzulin infúzió) várandós asszonyokban felülmúlja-e, kiválthatja-e az MDI- (napjában többször adott inzulin injekció) kezelést.

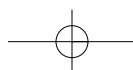
Kulcsszavak: inzulinpumpa, napjában többször adott inzulin, diabétes és terhesség, kimeneteli mutatók

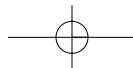
Wudi K, Madarász E, Vargha P, Tamás Gy, Kerényi Zs: COMPARISON OF CONTINUOUS SUBCUTANEOUS INSULIN INFUSION AND MULTIPLE DAILY INSULIN INJECTION REGIMENS IN WOMEN WITH PREGNANCY COMPLICATED BY TYPE 1 DIABETES

SUMMARY: Analysing data of 68 consecutive pregnancies (40 treated with an insulin pump and another 28 treated by a multiple insulin injection regimen) of 54 women with type 1 diabetes (27 treated by pump and 27 having a conservative insulin injection regimen before the first investigated pregnancy) no differences were found in the results of the two regimens (glycaemic control, – HbA_{1c} –, main maternal and foetal outcomes). Pregnancy complications (severe hypoglycaemia, ketoacidosis, hypertensive complications), time of delivery, birth weight of neonates, congenital malformation rate of pump-treated women did not differ from data of women treated by multiple daily insulin injections. Caesarean section rate in women with continuous subcutaneous insulin infusion was very high (72%), and significantly differed from the control group. Compared to the normal distribution curve – despite of the good glycaemic control characterised by the HbA_{1c} values – frequency of macrosomic and LGA infants were high in both treatment groups. A correlation between birth weight and weight gain of all diabetic women during pregnancy was proven. Birth weights of newborn babies of pump treated women were in the higher percentile-ranges. The results underline adaptability of using properly chosen pump therapy during pregnancy. Further randomized, controlled trials are needed to prove superiority of insulin pump therapy in pregnant women with type 1 diabetes.

Key words: insulin pump, multiple daily insulin, pregnancy complicated by type 1 diabetes, outcomes

Magy Belorv Arch 2011; 64: 335–343.





A Saint Vincent Deklaráció 1989-ben kimondta, hogy „a várandós cukorbeteg asszonyok kezelésének célja a nem cukorbeteg asszonyok terhességi kimeneteli mutatóinak elérése.”¹⁴ Ezt a célt azonban – modern kezelési módszerek alkalmazása és a HbA_{1c}-értékek nemzetközi ajánlások által javasolt értékhatárokon belül tartása ellenére – mindmáig távolról sem sikerült elérni.^{2, 15, 17, 25, 31}

Az ADA ajánlása szerint a pregestációs diabetesben szenvedő terhesek optimális anyagcserehelyzetét a legjobban intenzifikált inzulinadagolási rendszerekkel (MDI vagy CSII) lehet elérni. A terhesség alatti inzulinpumpa-kezelés alkalmazása a napjában többször adagolt inzulin kezeléshez hasonlítva randomizált kontrollált vizsgálatokban azonos anyagcsere-állapotot és perinatalis kimenetelt eredményezett.^{1, 3} A NICE ajánlás a terhesség alatt akkor javasol CSII-kezelést, ha MDI alkalmazása mellett megfelelő anyagcsere-állapot csak az életminőséget rontó hypoglykaemiák árán érhető el.²⁹

A Magyar Diabetes Társaság ajánlása szerint inzulinpumpa-kezelés javasolt 1-es típusú diabetesben szenvedő nőbetegeknek, akiknél más, korszerű inzulin, eszközzel, napi többszöri inzulininjekcióval, jól végzett intenzív inzulinkezeléssel (ICT) az optimális edukáció, a diéta korrekt betartása ellenére a HbA_{1c}-érték a preconpcionális gondozás során ismételtelen >6,5%, és a napi vércukor-ingadozás jelentős, vagy hajnali jelenség igazolható, vagy gyakran észlelhető klinikai tünetekkel járó hypoglykaemia, vagy a hypoglykaemia-érzet csökkenése-elvesztése dokumentálható.²¹

Bár a diabeteszel társuló terhesség a kezdetektől a pumpakezelés egyik fő javallata, a terhességben alkalmazott CSII-kezelést és MDI-kezelést összehasonlító vizsgálatok eredményeit áttekintve, összességében a pumpakezelés anyai és magzati kimeneteli mutatói a hagyományos „intenzív” inzulinkezeléshez képest általában nem igazoltak különbséget. A korai randomizált kontrollált vizsgálatok,^{4, 5, 6, 11, 26, 30} és az eredményeiből készült metaanalízis²⁸ a CSII csoportban – nem szignifikánsan – több hypoglykaemiás eseményt, diabeteses ketoacidózist és halvaszülést említ.

Az 1-es típusú diabeteses asszonyok terhesség alatti inzulinpumpa-kezelésének eredményei a hagyományos MDI-kezeléshez képest az obszervációs vizsgálatokban is általában azonosnak bizonyultak. Bizonyos fenntartások ezekben a közlésekben is felvetődtek: a

diabeteses ketoacidózis,^{7, 10, 18} a neonatalis hypoglykaemiák gyakoribb előfordulása,⁷ vagy a nagyobb gyermek súly/LGA,^{8, 9} esetenként a terhesség alatti nagyobb testsúly-gyarapodás.¹² Más vizsgálatokban ezek a kedvezőtlen kimeneteli mutatók kevésbé igazolódtak.^{13, 20, 24, 32} Vannak közlések, amelyek azt támasztják alá, hogy az inzulinpumpa-kezeléssel a hosszabb diabetes-tartamú, több diabeteses szövődéssel rendelkező asszonyoknál is jó eredményeket sikerül elérni.²⁷

A Cochrane adatbázis alapján készült metaanalízis – 5 randomizált vizsgálat és 154 terhesség adatait összegezve – CSII mellett szignifikánsan nagyobb átlagos születési súlyt talált, amit azonban szerzőik klinikailag nem minősítettek jelentősnek.¹⁶ Nem találtak eltérést a kétfajta kezelés mellett a többi – anyai és magzati – kimeneteli mutatóban sem.

Összességében megállapítható, hogy a T1DM asszonyok terhessége kapcsán nem rendelkezünk a pumpakezelést egyértelműen támogató evidenciákkal.^{19, 23}

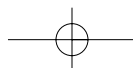
A bizonytalan kérdések megválaszolását elősegítendő, jelen munkánkkal hazai adatokat feldolgozva vizsgálni kívántuk várandós 1-es típusú diabeteses asszonyok terhességi és magzataik kimeneteli mutatóit terhesség alatti inzulinpumpa-, illetve hagyományos, napjában többször adott subcutan inzulin injekciós kezelés eredményeit összehasonlítva.

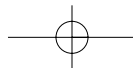
Betegek és módszerek

A vizsgálatunkban szereplő 1-es típusú cukorbeteg asszonyok terhesség alatti diabetológiai gondozása 2002 és 2011 között a Diabétesz Gondozási Nemzeti Központban: a Csepeli/Tóth Ilona Egészségügyi Szolgálat Diabetológiai Szakrendelésén, valamint a Semmelweis Egyetem I. Sz. Belgyógyászati Klinika Diabétesz Részlegén zajlott. A terhes asszonyok többsége már terhessége előtt gondozásunk alatt állt, kisebb részük terhességük megállapítása után, kora terhesként irányították akkreditált terhesdiabetológiai centrumainkba. Az asszonyok szülészeti gondozása a HIETE/ÁEK (MÁV Kórház), a Péterfy Sándor utcai Kórház és a Jahn Ferenc Dél-pesti Kórház Szülészeti Osztályain történt.

Munkánk során 54 (első, a felmérésben szereplő terhességük során 27 inzulinpumpával kezelt és 27 MDI-kezelésben részesülő) asszony összesen 68 terhességének (40 során CSII-, 28 idején MDI-kezelés) adatait dolgoztuk fel retrospektív módon. Az asszo-

RÖVIDÍTÉSEK: **ADA:** Amerikai Diabétesz Társaság (American Diabetes Association); **ÁEK:** Állami Egészségügyi Központ; **AFP:** alfa-fötóprotein; **CSII:** folyamatos subcutan inzulin infúzió (continuous subcutaneous insulin infusion), inzulinpumpa-kezelés; **CTG:** kardiocardiogram (cardiotocograph); **DKA:** diabeteses ketoacidózis; **HbA_{1c}:** hemoglobin A_{1c}; **HIETE:** Haynal Imre Egészségtudományi Egyetem; **LGA:** nagy (újszülött) a terhesség idejéhez képest (large for gestational age); **MÁV:** Magyar Államvasutak; **MDI:** napjában többször adott inzulin injekciós kezelés (multiple daily injection); **NICE:** National Institute for Health and Clinical Excellence; **OEP:** Országos Egészségbiztosítási Pénztár; **SGA:** kicsi (újszülött) a terhesség idejéhez képest (small for gestational age); **TSH:** pajzsmirigyserkentő hormon, thyroideastimuláló hormon; **T1DM:** 1-es típusú diabetes





nyok az adatok feldolgozásához és közléséhez beleegyezésüket adták.

Az inzulinpumpa-kezelést valamennyi esetben már a terhesség előtt beállítottuk, terhesség alatt folytattuk a betegek korábbi CSII-, illetve MDI-kezelését. Mindkét kezelési mód mellett azonos elveket igyekeztünk megvalósítani az elérendő glikémiás célértékek, a diéta, a mozgás, a vércukor-önellenőrzés, valamint a diabetológiai, laboratóriumi, szemészeti és szülészeti kontrollok gyakorisága vonatkozásában. A glikémiás célok között a 6% alatti HbA_{1c}-, a 220 μmol/l alatti fruktózamin-, a 3,5–5,5 mmol/l közötti éhomi és preprandiális vércukorértékek, valamint az 5,0–7,0 mmol/l közötti étkezések után 1 órával mért vércukorértékek szerepeltek a súlyos hypoglykaemiák elkerülése mellett. A diéta 160–200 gramm szénhidrát-tartalmú, 1500–2500 kcal energiatartalmú, általában napi 6–7 étkezésre elosztott étrendet jelentett. Az étkezések időpontját MDI-kezelés esetén a rövid hatású humán reguláris inzulin injekciók hatásdinamikájához igazítottuk, CSII-kezelés esetén pedig általában 3 óránkénti étkezést jelentett a nap során. Az asszonyok napi 7–10 alkalommal mérték vércukor-értékeiket, beleértve az éhomi és preprandiális, az étkezések után 1 óras posztpandiális, a lefekvés és – esetenként – a hajnali vércukor-önellenőrzéseket. Kora terhességi hospitalizációra került sor a korábban más gondozásra járó, nem megfelelően edukált és/vagy beállított terhes asszonyok esetében (belgyógyászatra), illetve kora terhességi problémák (hiányás, fenyegető vetélés) esetében (belgyógyászatra vagy nőgyógyászatra). Hetenként diabetológiai kontroll történt, szükség szerinti gyakorisággal telefonos vagy e-mail-konzultációval kiegészítve. A diabetológiai gondozás során minden alkalommal testsúly- és vérnyomásmérés is zajlott. Szemészeti kontrollra (visus, szemnyomás és tágított pupilla melletti szemfenékvizsgálat) a diabeteses retinopathia esetleges meglététől és súlyosságától függő gyakorisággal, legalább trimeszterenként, szükség szerint havonta került sor. Havonta végeztünk laboratóriumi vizsgálatokat (vércukor – összemérve a vércukor-önellenőrzésre alkalmazott glukométer/tesztcsik eredményével, fruktózamin, teljes vizelet, 24 órás vizeletalbumin-ürítés meghatározása), általában háromhavonta (az OEP által támogatott gyakorisággal) HbA_{1c}-meghatározást. Szülészeti kontroll 2–3 hetente, a 32. héttől hetente, a 36. héttől hetente kétszer történt, a szülészeti protokoll szerinti vizsgálatok elvégzésével. Tervezetten általában a 37. terhességi héten, szükség szerint korábban szülészeti hospitalizáció történt. Az MDI-kezelte csoportban humán inzulin rendszereket alkalmaztunk; napjában háromszor rövid hatású reguláris (Actrapid vagy Humulin-R), lefekvéskor intermedier hatástartamú inzulint (Insulatard vagy Humulin-N), illetve napjában ötször adva gyors hatású inzulint (Actrapid vagy Humulin-R). A CSII-kezelteknél Medtronic (508, Paradigm 712, Paradigma 515/715, Paradigma 522/722) vagy Disetronic/Roche pumpákat (HTRON Plus, Accu

Chek Spirit) használtunk, pumpainzulinként gyors hatású analóg inzulinnal töltve (NovoRapid).

A betegek alapadatai között rögzítettük az életkort és a diabestartamot (a terhesség alatti első jelentkezéskor; években), a korábbi terhességek és szülések számát, a terhességi hetet az első jelentkezéskor (az utolsó menstruáció alapján számolva, szükség szerint az első ultrahang alapján módosítva), és az inzulinkezelés módját (CSII, illetve MDI). Dokumentáltuk a testsúlyt, a testmagasságot és a testtömegindexet az első jelentkezéskor, a preconcepcionális gondozás tényét vagy hiányát, a terhességet megelőző 12 hónapban diabeteses ketoacidózis esetleges előfordulását, az első jelentkezéskor ismert utolsó HbA_{1c}- és fruktózaminértékeket és a diabeteses szövődmények (retinopathia, nephropathia), valamint a terhesség előtt fennálló, krónikus hypertonia meglétét vagy hiányát. Retinopathiaként határoztuk meg az anamnézisben bármilyen, diabesttel összefüggő szemfenéki eltérést, nephropathiaként a 30 mg/nap feletti albuminürítést. Terhesség előtt fennálló, krónikus hypertoniaként értékeltük az első jelentkezéskor a 140 Hgmm-t elérő vagy meghaladó szisztolés, a 90 Hgmm-t elérő vagy meghaladó diasztolés vérnyomást, illetve a terhesség előtt gyógyszeresen kezelt magas vérnyomást (a csak microalbuminuria miatti gyógyszeres kezelést nem számítva). Rögzítettük a (bármilyen okból bekövetkező) kora terhességi hospitalizáció tényét vagy hiányát, illetve pumpakezelteknél a terhességet megelőző CSII-kezelés tartamát (hónapokban).

Az anyai anyagcsere-paraméterek és terhességi kimeneteli mutatók közül vizsgáltuk a trimeszterenkénti (4–13. hét, 14–26. hét, 27–40. hét) HbA_{1c}-értékeket, illetve amennyiben több meghatározás történt az adott trimeszterben, azok átlagát. Összehasonlítottuk továbbá a diabeteses ketoacidózis, a súlyos (külső segítséget igénylő) hypoglykaemia és a terhesség alatti hypertonia/praeclampsia előfordulását. A terhesség alatti hypertonia körébe soroltuk a már korábban definiált krónikus hypertoniát és a terhesség által indukált hypertoniát (a terhesség alatt kialakult 140 Hgmm-t elérő vagy meghaladó szisztolés, illetve 90 Hgmm-t elérő vagy meghaladó diasztolés vérnyomást, vagy a terhesség előttihez/első trimeszteréhez képest 30 Hgmm emelkedést a szisztolés értékben és/vagy 15 Hgmm emelkedést a diasztolés értékben). Praeclampsian a krónikus vagy terhesség által indukált hypertonia proteinúriával (>300 mg/nap) társulását értettük. Az élveszüléseknél vizsgáltuk emellett a terhesség alatti testsúlygyarapodást (az utolsó, terhesség alatt mért testsúly és az első jelentkezéskori testsúly különbségét) és a napi inzulinigény változását.

A magzati kimeneteli mutatók közül vizsgáltuk a terhességi kimenetelt (élveszületés, halvaszületés a 24. terhességi hét után, illetve spontán vetélés a 24. terhességi hét előtt), a szüléskor betöltött terhességi kort, a császármetszések arányát és a major vagy minor fejlődési rendellenességek előfordulását. Összehasonlított



tuk az újszülöttek nemét, valamint az élve született, egyszeres terhességéből származó újszülöttek születési súlyát, születési testhosszát és a macrosomia előfordulását, illetve a testsúlypercentil eloszlását. A macrosomiát egyrészt a 4000 g-ot elérő vagy meghaladó születési súllyal, másrészt a születési súly nemre és terhességi korra számolt 90 percentil feletti értékével definiáltuk. A percentilértékek megállapításához Joubert Kálmán 2000-ben publikált percentiltáblázatait használtuk.²²

Statisztikai módszerek

A folytonos változókat egyszerű számtani középként adtuk meg (\pm SD), a gyakorisági adatokat esetszámként (n) vagy előfordulásuk százalékos arányában adtuk meg. Az azonos anyától származó többszöri szülések miatt a két csoport összehasonlításához speciális módszereket kellett alkalmazni. A gyakorisági adatok esetében robusztus logisztikus regressziót, a folytonos változóknál pedig robusztus lineáris regressziót számoltunk. Ugyancsak robusztus lineáris regressziót alkalmaztunk a születési súly és az anya súlya, illetve súlygyarapodása között. A három időpont HbA_{1c}-átlaga közötti eltérést összetartozó mintás varianciaanalízissel vizsgáltuk. Az eltérést, ill. az összefüggést $p < 0,05$ esetén tekintettük szignifikánsnak.

Eredmények

Ötvennégy, 1-es típusú diabeteses, terhessége során munkacsoporthoz tartozó asszony 68 terhességének kimenetelét vizsgáltuk. Az asszonyok gondozásunk alatti első terhességét figyelembe véve 27 kezdett a CSII csoportban és ugyanannyi, 27 az MDI csoportban. Az inzulinpompával, illetve hagyományos, napjában többször adagolt inzulin injekcióval kezelt várandós asszonyok életkora, testmagassága és testsúlya gondozásunk alatti első terhességékor nem különbözött (1. táblázat). Az inzulinpompával kezelt testtömegindexe kisebb volt ($p = 0,04$), és több volt köztük a

primipara (92,6%; $p = 0,019$). Diabetestartamuk lényegesen hosszabb volt, mint az MDI csoporté ($p < 0,0001$). Első elemzett terhességük előtt több hypertóniás asszony volt az MDI kezelt körében (6 vs. 1; $p = 0,046$).

Az 54 asszony összesen 68 terhességét elemeztük, 40-ben CSII-kezelést és 28-ban MDI-kezelést alkalmazva (2. táblázat). Valamennyi terhesség figyelembevételével a pumpás terhességek előtt gyakoribb volt a microvascularis szövődmények (retino- és nephropathia) előfordulása ($p = 0,013$). A két csoport nem különbözött a terhességet megelőző egy éven belüli DKA-előfordulásban. Mindkét csoportban a kívánatosnál kevesebb volt, és nem tért el egymástól a prekonceptcionálisan gondozott terhességek aránya, az inzulinpompások a terhesség során előbb jelentkeztek gondozásunkon ($p = 0,03$). Nem volt különbség a koraterhességi hospitalizációk arányában sem.

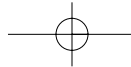
A trimeszterenkénti HbA_{1c}-értékek változása független volt a kezelés módjától ($p = 0,688$), lefutásuk nem különbözött a csoportok között (az 1.-2. és az 1.-3. trimeszter között csökkent, a 2.-3. trimeszter között szignifikánsan emelkedett; valamennyi $p < 0,001$ és 0,05 között). Az induló inzulinigény nagyobb volt az MDI-kezelt körében ($p = 0,0021$), és szignifikánsan – de eltérő mértékben – nőtt mindkét csoportban a terhesség során ($p < 0,0001$). A változás elemzése azt igazolta ($p = 0,005$ a két csoport viselkedése között), hogy az emelkedés mértéke az aktuális kezelési formával összefüggést mutatott (nagyobb emelkedés az MDI csoportban) (3. táblázat).

A terhesség alatti hypertóniás szövődmények és a súlyos hypoglykaemia előfordulásában nem volt különbség. Egy diabeteses ketoacidózis fordult elő – az inzulinpompás csoportban –, ez kora terhességi vészes hányás kapcsán alakult ki (3. táblázat).

A két csoportban nem különbözött az elveszülések, a spontán vetélések és a halvaszülések, valamint a major és minor (szájpadhasadék, spontán záródott, enyhe pitvari septum defektus és spontán gyógyuló kamrai sövény hipertófia) fejlődési rendellenességek előfordulása (4. táblázat). Major fejlődési rendellenesség – spi-

1. táblázat. A feldolgozásban szereplő asszonyok (n = 54) jellemzői első elemzett terhességük során

	CSII n = 27		MDI n = 27		p
	átlag	SD	átlag	SD	
Életkor (év)	29,3	3,8	28,2	4,3	0,62
DM tartama (év)	14,3	6,6	7,3	5,8	<0,0001
Magasság (m)	1,69	0,06	1,67	0,07	0,44
Testtömeg (kg)	63,4	6,9	67,2	11,4	0,15
BMI (kg/m ²)	22,3	2,3	24,0	3,6	0,04



2. táblázat. Az anyák jellemzői az elemzett (összes, esetenként ismételt) terhességek (n = 68) idején

	CSII n = 40		MDI n = 28		p
	átlag	SD	átlag	SD	
Életkor (év)	29,5	±3,8	29,2	±4,3	0,74
DM tartama (év)	14,3	±7,2	7,4	±5,7	<0,0001
Magasság (m)	1,69	±0,06	1,67	±0,07	0,14
Testtömeg (kg)	64,5	±7,2	66,9	±11,3	0,29
BMI (kg/m ²)	22,5	±2,4	23,9	±3,6	0,07
Testtömeg-gyarapodás* (kg)	15,4	±5,3	15,7	±5,4	0,84
Jelentkezés (terhességi hét)	5,7	±2,7	6,9	±2,4	0,03
Prekoncepcionális gondozás (n - %)	30	75	15	54	0,084
Kora terhességi hospitalizáció (n - %)	14	35	17	61	0,53
Microvascularis szövődmények (n - %)	14	35	4	14	0,013

* élveszülések figyelembevételével
átlag ± SD; n (%)

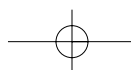
3. táblázat. Szövődmények és a szénhidrát-anyagszere mutatói a terhesség során inzulinpumpával, valamint MDI segítségével kezelt 1-es típusú cukorbeteg asszonyok csoportjaiban

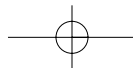
	CSII N = 36*		MDI N = 26*		p
	átlag	SD	átlag	SD	
Súlyos hipoglikémia (n - %)	3	8,3	3	11,5	0,575
DKA (n - %)	1	2,8	0		
Hypertoniás szövődmény (n - %)	7	19,4	10	38,5	0,078
HbA _{1c} (%)					
1. trimeszter*	6,6	±0,9	6,8	±0,8	
2. trimeszter*	6,0	±0,7	5,9	±0,6	
3. trimeszter*	6,2	±0,7	6,1	±0,6	
Induló inzulinigény (E/nap)*	34,3	±8,3	43,6	±14,0	0,0021
Maximális inzulinigény (E/nap)*	65,4	±20,9	92,2	±31,6	

* szüléssel végződött terhességek;
* csak az élveszülésekre; DKA: diabetesz ketoacidózis; átlag ± SD; n (%)
A két csoport HbA_{1c}-értékei között nem mutatható ki különbség (p=0,688). Az értékek az 1.-2. és az 1.-3. trimeszter között csökkennek, a 2.-3. trimeszter között szignifikánsan emelkednek; valamennyi p <0,001 és 0,05 között.
Az inzulinigény szignifikánsan nőtt mindkét csoportban a terhesség során (p <0,0001), kezelésfüggetlenül igazolva az analízis alapján (p = 0,005 a két csoport viselkedése között)

na bifida, balkamra-hipoplázia – egy esetben, az MDI csoportban elhalt magzatnál fordult elő. A CSII csoportban elhalt magzatban fejlődési rendellenesség nem volt, az alvadási zavart kizárták, a méhen belüli elhalás oka nem derült ki. Nem volt különbség a magzatok kö-

zött a nemek arányában és a születéskori terhességi hétben. Mindkét csoportban nagy volt a császármetszések aránya, de az inzulinpumpás csoportban nagyobb volt (p = 0,015). A magzati súly és a macrosomia gyakorisága – akár a >4000 g, akár a >90 percentil (LGA)





4. táblázat. A terhességek anyai és magzati kimenetele az inzulinpumpával kezelt és az MDI csoportban

	CSII n = 40		MDI n = 28		P
Élveszülés	35		25		
ebből ikerszülés	1		1		
Méhén belüli elhalás (n)	1		1		
Spontán vetélés (n)	4		2		
Császármetszés (n-%)	26/36	72	11/26	42	0,015
Magzat neme* (n)	21/37 fiú		14/27 fiú		0,745
Minor fejlődési rendellenesség (n)	2	5,4	2	7,4	0,732
Major fejlődési rendellenesség (n)	0		1	3,7	
Macrosomia ($\geq 4000g$)* (n)	14/34	41	6/24	25	0,170
Macrosomia (>90 percentil)* (n)	22/34	65	11/24	46	0,190
Szüléskori terhességi hét	37,7	$\pm 1,5$	38,2	$\pm 1,5$	0,275
Magzat születési súlya (g)*	3841	± 687	3658	± 528	0,269
Fiúmagzatok születési súlya (g)*	3779	± 666	3853	± 537	0,695
Lánymagzatok születési súlya (g)*	3930	± 732	3426	± 431	0,052

* iker- és halvaszülés is (n = 64);

* iker-és halvaszülés kivéve (n = 58);

átlag \pm SD; n (%)

A terhesség fő kimeneteli mutatói – élveszülés, méhen belüli elhalás, spontán vetélés – nem különböztek a két csoport között – p: NS

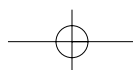
születési súlyt véve definícióként – mindkét csoportban nagyobb volt, mint a megfelelő országos érték, de a két csoport között nem volt egyértelmű különbség. A teljes percentilérték-tartományt elemezve tendenciát figyelhetünk meg a pumpakezeléssel született gyermekek nagyobb percentilértékeit jelezve ($\gamma = 0,3091$; ASE = 0,175; $p = 0,08$), valamint a pumpás terhességekből született leány újszülöttek születési súlya a szignifikancia határán nagyobb volt ($p = 0,052$) (3. táblázat). Szignifikáns percentileloszlás-különbség volt viszont a két csoport között a magasabb tartományt külön elemezve ($p = 0,015$): az eloszlás a magasabb percentilértékek felé tolódott el a CSII csoportban.

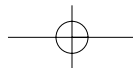
Az 1-es típusú diabeteses asszonyok újszülöttjei nagyobb születési súlyának okát keresve megvizsgáltuk a születési súly összefüggését az anya terhesség elején mért testtömegével és a terhesség során megfigyelt testsúlygyarapodásával. Robosztus lineáris regressziót alkalmazva nem találtunk kapcsolatot az anya terhesség elején mért testtömegével ($p = 0,754$), szignifikáns kapcsolatot tudtunk azonban igazolni az anya testsúlyának gyarapodásával ($p = 0,01$), amely egyébként a két csoportban jelentős és hasonló volt.

Megbeszélés

Retrospektív, obszervációs eset-kontroll vizsgálatunk adatainak elemzése alapján megerősítettük az utóbbi évek megfigyeléseit, hogy az inzulinpumpa-kezelés várandós 1-es típusú cukorbetegekben a klasszikus, napjában többször adagolt (humán) inzulin kezeléshez hasonló eredmények elérését teszi lehetővé.^{7, 8, 13, 18, 27} Ez egyaránt igaz az anyagcserehelyzetre, a terhesség kimenetelére és a terhesség során megfigyelt szövődmények – mint a súlyos hypoglykaemiák, ketoacidózis vagy a hypertoniás szövődmények – előfordulási gyakoriságára. Esetenként a vizsgálatokban szereplő CSII-kezelte betegek diabetestartama hosszabb, mint az MDI-kezelteké, gyakoribbak diabeteses szövődményeik,^{8, 13, 27} más tanulmányokban ezek a mutatók nem tértek el a két csoport között.^{7, 18}

Saját eredményeinket úgy értük el, hogy inzulinpumpával kezelt betegeink diabetestartama szignifikánsan hosszabb, testtömegindexük – az első elemzett terhesség előtt – szignifikánsan kisebb volt MDI-vel kezelt társaikénál. Több microvascularis szövődményük is volt. Mindezeket figyelembe véve diabetesük „súlyosabb”-nak, nehezebben kezelhetőnek tartható. Inzulinpumpára állításuk indikációja is – részben – ez volt.





A kezelési forma alapján nem különbözött a jelentkezéskor mért HbA_{1c} -érték, és a kezelési módtól függetlenül mind a pumpával kezelt, mind az MDI csoportban a glikált hemoglobin jelentős csökkenését figyelhetjük meg a 2. trimeszterben, amelyet kisméretű emelkedés követett a terhesség végére. Mindezen eredményeket látszólag az sem befolyásolta, hogy a pumpával kezelt terhességek kezdetén a várandós asszonyok szignifikánsan korábban jelentkeztek, tendenciájában gyakoribb prekonceptcionális gondozást követően. A mért HbA_{1c} -átlagértékek kedvezőek, az irodalmi adatok átlagánál talán jobbakk, de a kívánatos tartományt csak megközelíteni tudják. A napi teljes inzulinadag emelkedése a két csoport – a két kezelési forma – között jelentősen eltér, statisztikailag is igazolva azt az ismert tényt, hogy a folyamatos inzulinadagolás csökkenti a (látszólagos) inzulinszükségletet.

Az inzulinpumpa-kezelés egyik lehetséges, az utóbbi években is ismételtelen megfigyelt szövődménye a diabéteses ketoacidózis.^{7, 10, 18} Chen és mtsai még 2007-ben is 4 pumpameghibásodás következtében kialakuló, enyhe ketoacidózisról számoltak be.⁷ Saját betegek között 1 ketoacidózis fordult elő a pumpás csoportban, amelynek hátterében nem pumpahiba, hanem nehezen uralható terhességi hányás szerepelt. Terhesség során a súlyos hypoglykaemiák előfordulása is fontos mutató a kezelés biztonságosságának bizonyítására. Betegek között azonos számban – 3-3 esetben – fordult elő súlyos, külső személy segítségét szükségessé tevő hypoglykaemia.

A terhességi kimenetel mutatóit (élveszülés, ikerszülés, méhen belüli elhalás, spontán abortusz) vizsgálva, azok statisztikailag nem különböztek a két csoport között. Ez – figyelembe véve a pumpával kezelt asszonyok hosszabb diabetestartamát és több microvascularis szövődményét – igen kedvező eredmény. A fejlődési rendellenességek száma ilyen esetszám mellett esetleges következtetések levonására nem alkalmas.

A császármetszés inzulinpumpa-kezelés során megfigyelhető gyakori alkalmazása (72 vs 42%) részben magyarázható az asszonyok hosszabb betegség-tartamával és több szövődményével (az MDI csoporthoz képest), részben az orvosok idegenkedése az ismeretlenről – a pumpakezeléstől – is magyarázhatja. Hasonló arányokkal találkozhatunk az irodalomban is.²⁰ Kiemelendő adat a szülés időpontja: a két csoportban – a méhen belüli elhalások és az ikerszülések kihagyásával – számolt adatok (37,7 vs. 38,2 terhességi hét) igen kedvezőek.²⁷

Lapolla és mtsai – még 2003-ban – 11,9, ill. 11,2 kg testsúlynövekedésről számoltak be CSII-, ill. MDI-kezelte betegekben (p NS).²⁷ Chen és mtsai 14,0, ill. 11,7 kg-ot írtak le (p NS).⁷ Cyganek és mtsai pumpával kezelt terhések esetében 15,0 kg-os testsúlygyarapodásról tettek említést kontroll csoportjuk 13,0 kg-jához képest (p = 0,005).¹² A szignifikáns különbség alapján felvetették, hogy a CSII alkalmazása nagyobb testsúlynövekedésre hajlamosít, mint az MDI-terápia. Saját

adataink közül említésre méltó a terhések jelentős testsúlygyarapodása mindkét csoportban. A talált 15,4 (CSII), ill. 15,7 (MDI) kg (p NS) meghaladja az irodalomban talált adatokat, és további gondozásunk során mindenképpen figyelmet érdemel.

Ugyancsak elgondolkodtató az újszülöttek között a macrosomia (CSII: 41%; MDI: 25%) és az LGA magzatok (CSII: 65%; MDI: 46%) gyakori előfordulása. Ha figyelembe vesszük, hogy az LGA a >90 percentil feletti újszülöttestet jelenti, a hazai adatainkhoz hasonlítva észlelt 65, ill. 46% (p NS) igen magas arányt jelent.²² Lapolla és mtsai 58,3% (CSII), ill. 52,4% (MDI), Chen és mtsai 53% (CSII), ill. 40% (MDI) LGA-gyakoriságról számolnak be (p NS).^{7, 27} Okként a kívánatosnál még ma is magasabb vércukorértékek (is) szerepelhetnek.^{9, 25} Vizsgálatainkban robusztus lineáris regressziót alkalmazva szignifikáns kapcsolatot tudtunk igazolni a születési súly és az anya testsúlyának gyarapodása között (p = 0,01), így az LGA magzatok mindkét csoportban megfigyelhető gyakori előfordulását – részben – a megfigyelt jelentős súlynövekedés is magyarázhatja.

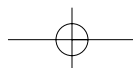
Egy kis, nem randomizált vizsgálat alapján maga az inzulinpumpa-kezelés nem normalizálja a főtális növekedés sebességét, a magzati méretet, a születési súlyt, és nem javítja a glikémiás helyzetet a konvencionális inzulinkezeléshez viszonyítva.²⁴

A Cochrane-analízis – 2 tanulmányt elemezve – a pumpával kezelt csoportban nagyobb születési súlyt talált, ezt azonban szerzőik nem tartották klinikailag jelentősnek.¹⁶ Cohen és mtsai 14 terhesség pumpakezelése kapcsán 5 – >4000 g születési súlyú – macrosomiás gyermekről számoltak be.⁹ Chico és mtsai hosszú periódust átfogó retrospektív vizsgálatuk adatai alapján – logisztikus regressziós analízist alkalmazva – felvetik a CSII-kezelés összefüggését LGA magzatok születésének kockázatával.⁸

Az újszülöttek születési súlyát és percentileloszlását tovább elemezve saját adatainkban a pumpakezelte asszonyok újszülöttjei között tendenciózusan gyakoribb volt a magasabb percentillel születettek aránya, és súlyosabbak voltak a lánygyermekek. A magas percentiltartományt külön elemezve szignifikánsan több volt ott a pumpakezelte anyák újszülöttje. Ez összevetve az irodalommal, további elemzést igényel.

Vizsgálataink korlátja, hogy a vizsgálat retrospektív, obszervációs jellege és viszonylag kis esetszáma miatt jelentős, statisztikailag igazolt következtetések levonására nem alkalmas. A vizsgált, inzulinpumpával kezelt betegcsoport és a kontroll (MDI) csoport különbözősége – a CSII csoport hosszabb diabetestartamú, több szövődménnyel rendelkezik – azonban az azonos kimeneteli mutatók értékét növeli, alátámasztja. *A vizsgálat erejét növeli* a hosszú évek során azonos elvek alapján végzett terhesgondozói munka, amely kiforrott kezelési elvek gyakorlati alkalmazása alapján tette lehetővé a következtetések levonását.

Következtetés. Ötvennégy – 1-es típusú diabéteszes

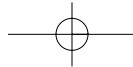


– asszony 68 egymást követő, inzulinadagoló pumpával ($n = 40$), illetve napjában többször adott inzulinnal kezelt ($n = 28$) terhességének adatait elemezve nem találtunk különbséget a két kezelési móddal elért eredmények (anyagcserehelyzet – HbA_{1c} –, fő anyai és magzati kimeneteli mutatók) között. A hosszabb diabetestartamú, több szövődémmel rendelkező CSII-kezelte asszonyok terhességi szövődémei (súlyos hypoglykaemia, DKA, hypertoniás szövődémei), szülési ideje, a magzatok születési súlya, fejlődési rendellenességek nem különböztek az MDI-kezelte asszonyok megfelelő adataitól. A CSII-kezelte asszonyok császár-metszés-gyakorisága igen nagy volt, és szignifikánsan különbözött a kontroll csoporttól. A normális eloszláshoz képest nagy volt a macrosomiás és az LGA magzatok aránya mindkét csoportban. Az újszülöttek születési súlya és az asszonyok terhesség során mért testsúlygyarapodása között összefüggést lehetett igazolni. A pumpával kezelt asszonyok újszülöttjei tendenciósan a magasabb percentiltartományban voltak.

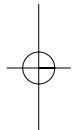
Eredményeink a megfelelően megválasztott pumpakezelés terhességi alkalmazhatóságát támasztják alá. További, nagy betegszámú, randomizált kontrollált vizsgálatok szükségesek annak eldöntésére, hogy a CSII-kezelés várandós asszonyokban felülmúlja-e, kiválthatja-e az MDI-kezelést.

Irodalom

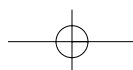
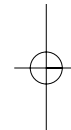
1. **American Diabetes Association Consensus Statement (Kitz-miller JL, Block JM, Brown FM, Catalano PM, Conway DL, Coustan DR, Gunderson EP, Herman WH, Hoffman LD, Inturrisi M, Jovanovic LB, Kjos SI, Knopp RH, Montoro MN, Ogata ES, Paramsothy P, Reader DM, Rosenn BM, Thomas AM, Kirkman MS):** Managing preexisting diabetes for pregnancy: summary of evidence and consensus recommendations for care. *Diabetes Care* 2008; **31**: 1060–1079.
2. **American Diabetes Association Position Statement:** Preconception care of women with diabetes. *Diabetes Care* 2004; **27** (S1): S76–78.
3. **American Diabetes Association:** Standards of Medical Care in Diabetes – 2011. *Diabetes Care* 2011; **34** (S1): S11–61.
4. **Botta RM, Sinagra D, Angelico M-C, Bompiani GD:** Comparison of intensified traditional insulin therapy and micropump therapy in pregnant women with type 1 diabetes mellitus. *Minerva Med* 1986; **77**: 657–661.
5. **Burkart W, Hanker JP, Schneider HPG:** Complications and fetal outcome in diabetic pregnancy: Intensified conventional versus insulin pump therapy. *Gynecol Obstet Invest* 1988; **26**: 104–112.
6. **Carta Q, Meriggi E, Trossarelli GF, Catella G, Dal Molin V, Menato G, Gagliardi L, Massobrio M, Vitelli A:** Continuous subcutaneous insulin infusion versus intensive conventional insulin therapy in type I and type II diabetic pregnancy. *Diabetes Metab* 1986; **12**: 121–129.
7. **Chen R, Ben-Haroush A, Weismann-Brenner A, Melamed N, Hod M, Yogev Y:** Level of glycemic control and pregnancy outcome in type 1 diabetes: a comparison between multiple daily insulin injections and continuous subcutaneous insulin infusions. *Am J Obstet Gynecol* 2007; **197**: 404–405.
8. **Chico A, Saigi I, Garcia-Patterson A, M.D., Santos MD, Adelantado JM, Ginovart, de Leiva A, M.D., Corcoy R:** Glycemic control and perinatal outcomes of pregnancies complicated by type 1 diabetes: influence of continuous subcutaneous insulin infusion and lispro insulin. *Diabetes Technol Ther* 2010; **12**: 937–945.
9. **Cohen O, Keidar N, Simchen M, Weisz B, Dolitsky M, Sivan E:** Macrosomia in well controlled CSII treated type 1 diabetic pregnancy. *Gynecol Endocrinol* 2008; **24**: 611–613.
10. **Colquitt JL, Green C, Sidhu MK, Hartwell D, Waugh N:** Clinical and cost-effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion for diabetes. *Health Technol Assess* 2004; **8**: 1–171.
11. **Coustan DR, Reece EA, Sherwin RS, Rudolf MCJ, Bates JE, Jockin SM, Tamborlane WV:** A randomized clinical trial of the insulin pump vs intensive conventional therapy in diabetic pregnancies. *JAMA* 1986; **255**: 631–636.
12. **Cyganek K, Hebda-Szydlo A, Katra B, Skupien J, Klupa T, Janas I, Kaim I, Sieradzki J, Reron A, Malecki MT:** Glycemic control and selected pregnancy outcomes in type 1 diabetes women on continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injections: the significance of pregnancy planning. *Diabetes Technol Ther* 2010; **12**: 937–945.
13. **Cypryk K, Kosinski M, Kaminska P, Kozdraj T, Lewinski A:** Diabetes control and pregnancy outcomes in women with type 1 diabetes treated during pregnancy with continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily insulin injections. *Pol Arch Med Wewn* 2008; **118**: 339–344.
14. **Diabetes care and research in Europe:** the Saint Vincent Declaration. *Diabet Med* 1990; **7**: 360.
15. **Evers IM, de Valk HW, Visser GHA:** Risk of complications of pregnancy in women with type 1 diabetes: nationwide prospective study in the Netherlands. *Brit Med J* 2004; **328**: 915–918.
16. **Farrar D, Tuffnell DJ, West J:** Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections of insulin for pregnant women with diabetes. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 10.1002/14651858. CD005542.pub2.
17. **Feig DS, Razzaq A, Sykora K, Hux JE, Anderson GM:** Trends in deliveries, prenatal care, and obstetrical complications in women with pregestational diabetes. *Diabetes Care* 2006; **29**: 232–235.
18. **Giménez M, Conget I, Nicolau J, Pericot A, Levy I:** Outcome of pregnancy in women with type 1 diabetes intensively treated with continuous subcutaneous insulin infusion or conventional therapy. A case-control study. *Acta Diabetol* 2007; **44**: 34–37.
19. **Grunberger G, Bailey TS, Cohen AJ, Flood TM, Handelsman Y, Hellman R, Jovanovic L, Moghissi ES, Orzeck EA:** Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists: Consensus panel on insulin pump management. *Endocr Pract* 2010; **16**: 746–762.
20. **Hieronimus S, Cupelli C, Bongain A, Durand-Réville M, Berthier F, Fénichel P:** Pregnancy in type 1 diabetes: insulin pump versus intensified conventional therapy. *Gynecol Obstet Fertil* 2005; **33**: 389–394.
21. **Jermendy Gy. (szerk.):** A Magyar Diabetes Társaság szakmai irányelve, 2011. *Diabetol Hung* 2011; **19**(S1): 24.

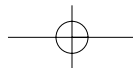


22. **Joubert K:** Magyar születés kori testtömeg- és testhossz-standardok az 1990-96. évi országos élveszületési adatok alapján. *Magyar Nőorvosok Lapja* 2010; **63**: 155-163.
23. **Kerényi Zs, Wudi K, Tamás Gy:** Az inzulinadagoló pumpakezelés gyakorlata a bizonyítékok tükrében. *Orvosképzés* 2010; **2**: 137-144.
24. **Kernaghan D, Farrell T, Hammond P, Owen P:** Fetal growth in women managed with insulin pump therapy compared to conventional insulin. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008; **137**: 47-49.
25. **Kerssen A, Valk HW, Visser GHA:** Increased second trimester maternal glucose levels are related to extremely large-for-gestational-age infants in women with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2007; **30**: 1069-1074.
26. **Laatikainen L, Teramo K, Hieta-Heikurainen H, Koivisto V, Pelkonen R:** A controlled study of the influence of continuous subcutaneous insulin infusion treatment on diabetic retinopathy during pregnancy. *Acta Med Scand* 1987; **221**: 367-376.
27. **Lapolla A, Dalfrà MG, Masin M, Bruttomesso D, Piva I, Crepaldi C, Tortul C, Dalla Barba B, Fedele D:** Analysis of outcome of pregnancy in type 1 diabetics treated with insulin pump or conventional insulin therapy. *Acta Diabetol* 2003; **40**: 143-149.
28. **Mukhopadhyay A, Farrell T, Fraser RB, Ola B:** Continuous subcutaneous insulin infusion vs intensive conventional insulin therapy in pregnant diabetic women: a systematic review and metaanalysis of randomized, controlled trials. *Am J Obstet Gynecol* 2007; **197**: 447-456.
29. **National Institute for Health and Clinical Excellence: Diabetes in pregnancy:** management of diabetes and its complications from pre-conception to the postnatal period. NICE clinical guideline 63, 2008. (www.nice.org.uk/CG063) *Diabet Med* 2008; **25**: 1025-1027.
30. **Nosari I, Maglio ML, Lepore G, Cortinovis F, Pagani G:** Is continuous subcutaneous insulin infusion more effective than conventional insulin therapy in the treatment of pregnant diabetic women? *Diabetes Nutr Metab* 1993; **6**: 33-37.
31. **Platt MJ, Stanisstreet M, Casson IE, Howard CV, Walkinshaw S, Pennycook S, McKendrick O:** St Vincent's Declaration 10 years on: outcomes of diabetic pregnancies. *Diabet Med* 2002; **19**: 216-220.
32. **Volpe L, Pancani F, Aragona M, Lencioni C, Battini L, Ghio A, Resi V, Bertolotto A, Del Prato S, Di Cianni G:** Continuous subcutaneous insulin infusion and multiple dose insulin injections in type 1 diabetic pregnant women: a case-control study. *Gynecol Endocrinol* 2010; **26**: 193-196.



Levelezési cím: Dr. Wudi Krisztina
Tóth Ilona Egészségügyi Szolgálat, Diabetológiai Szakrendelés
1212 Budapest, Görgey Artúr tér 8.
E-mail: krisztina.wudi@diabet.hu





NAPJÁBAN TÖBBSZÖR AKALMAZOTT INZULIN ÉS INZULINPUMPA-KEZELÉS 1-ES TÍPUSÚ DIABETESSES TERHESSÉGBEN: VÁLTOZIK-E AZ INZULINIGÉNY?

Dr. Madarász Eszter,^(1, 2) Dr. Tabák Gy. Ádám,^(1, 3, 5) Dr. Zsirai László,⁽⁴⁾ Dr. Wudi Krisztina,^(1, 2)
Dr. Kerényi Zsuzsa,^(1, 2) Dr. Tamás Gyula^(1, 3)

(1) Diabétesz Gondozási Nemzeti Központ

(2) Tóth Ilona Egészségügyi Szolgálat, Diabetológia

(3) Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar I. Sz. Belgyógyászati Klinika, Diabétesz Részleg

(4) Péterfy Sándor utcai Kórház, Szülészeti és Nőgyógyászati Osztály, Budapest

(5) University College London, Epidemiológiai és Népegészségtani Tanszék, London, Egyesült Királyság

ÖSSZEFOGLALÁS: A szerzők munkájukban az inzulinigény változását irták le 41, a munkacsoport gondozásában szült, 1-es típusú diabeteses asszony várandóssága során hagyományos, napjában több alkalommal, pen típusú adagoló eszközzel adagolt inzulin ($n = 22$) és inzulinpumpa-kezelés ($n = 19$) mellett. A vizsgált csoportok főbb, terhességet megelőző jellemzői (kiindulási HbA_{1c} , testtömegindex, diabeteses retino- és nephropathia, ketoacidózis előfordulása, prekoncepcionálisan gondozottak aránya) nem tértek el egymástól, kivéve a diabetestartamot, amely az inzulinpumpával kezelt csoportban hosszabb volt ($13,9 \pm 7,6$ vs. $8,7 \pm 5,5$ év, $p = 0,018$). Nem találtak különbséget a két kezelési csoport terhesség alatti anyagcsere-paramétereiben és a magzati, valamint az anyai kimeneteli mutatókban. A testtömegre számított napi inzulinigény a 11. terhességi héttől a 39.-ig kisebb volt inzulinpumpa-kezelés mellett. A heti átlagos vércukor-önellenőrzési értékek a 4., 8–11. terhességi hetekben alacsonyabbak, a 18. és 35. terhességi héten magasabbak voltak az inzulinpumpa csoportban (minden $p < 0,05$). Inzulinpumpa-kezelés mellett a várandósság 20. hetéig az inzulinigény csökkenését, majd a 28–36. hetek között annak emelkedését tapasztalták ($p < 0,05$). Hagyományos terápia mellett a kezdeti csökkenés nem volt megfigyelhető, az inzulinigény emelkedése pedig már a 22. héten elkezdődött ($p < 0,05$). Eredményeik alapján felmerül, hogy 1-es típusú diabéteszrel szövődött terhességben az inzulinigény változásának dinamikája eltérő lehet inzulinpumpa-kezeléskor a hagyományos adagolású inzulinkezelésnél tapasztalttól.

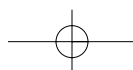
Kulcsszavak: Inzulinigény, 1-es típusú diabetes, inzulinpumpa-kezelés, terhesség

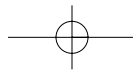
Madarász E, Tabák GyÁ, Zsirai L, Wudi K, Kerényi Zs, Tamás Gy: COMPARISON OF MULTIPLE DAILY INSULIN INJECTION AND INSULIN PUMP THERAPY DURING PREGNANCY COMPLICATED BY TYPE 1 DIABETES: IS THERE A CHANGE IN INSULIN REQUIREMENTS?

SUMMARY: The aim of the study was to describe changes in insulin requirements during pregnancy complicated by type 1 diabetes, cared by the authors' team, and treated with multiple daily insulin injections ($N = 22$) or insulin pump therapy ($N = 19$). There was no significant difference between the treatment groups regarding prepregnancy parameters (booking HbA_{1c} , body mass index, prevalence of diabetic retino-, nephropathy, and ketoacidosis, and rate of prepregnancy counseling), however diabetes duration was longer among women on pump therapy (13.9 ± 7.6 vs. 8.7 ± 5.5 years; $P = 0.018$). Neither metabolic parameters nor fetal and maternal outcomes were significantly different between the groups. Daily insulin requirement per bodyweight kg was lower between gestational weeks 11 and 39, while mean self-monitored blood glucose was more favorable at gestational week 4, between 8 and 11, and less favorable in week 18 and 35 in the pump therapy group (all $P < 0,05$). They found a significant decrease in insulin requirement until gestational week 20 in the pump therapy group, and a significant increase between gestational weeks 28 to 36. In the multiple daily insulin injections group insulin requirement did not decrease in the first half of pregnancy and increased from gestational week 22 ($P < 0,05$). These data may suggest that insulin requirement changes differently in type 1 diabetic women on insulin pump therapy and multiple daily insulin injections during pregnancy.

Key words: insulin requirements, type 1 diabetes, insulin pump therapy, pregnancy

Magy. Belorv. Arch. 2011; 64: 344–348.





Az 1-es típusú diabeteses asszonyok várandóssága során, és az azt megelőző időszakban kiemelkedő jelentősége van a közel normoglykaemiás szénhidrát-anyagcsere vezetésnek mind az anya, mind születendő magzata egészsége szempontjából. Ismert, hogy minél kedvezőtlenebb a terhes asszony anyagcseréje, annál gyakrabban fordulnak elő mind az anyai, mind a magzati szövődmények (pl. spontán vetélés, halvaszülés, praeclampsia, perinatalis mortalitás, fejlődési rendellenességek, neonatalis hypoglykaemia, macrosomia, újszülöttkori respirációs distressz szindróma stb.).^{3, 4, 7, 12}

A közel normoglykaemiás anyagcsere biztosítása nem egyszerű 1-es típusú diabeteses asszonyok esetén, mivel az inzulinigényt a nem várandós állapotban meghatározó tényezőkön kívül figyelembe kell vennünk annak folyamatos, terhesség alatt tapasztalható változásait is. Korábbi irodalmi adatok szerint a terhesség első időszakában az inzulinigény általában csökken, majd a várandósság előrehaladtával növekedik.^{2, 6, 8}

Az elmúlt évtizedben jelentősen megnőtt azon 1-es típusú diabeteses asszonyok aránya, akik már nem a hagyományos módon, napjában többször adagolt, humán reguláris, ill. NPH-típusú inzulinkezelési rendszert (MDI) használnak, hanem hasonló hatékonysággal inzulinadagoló pumpát (folyamatos subcutan inzulin infúzió) alkalmaznak.⁹ Az irodalmat áttekintve nem találtunk olyan közleményt, amely mind a hagyományos kezelési mód, mind az inzulinpumpa (CSII) alkalmazása mellett leírja a várandósság során tapasztalt inzulinigény változásait a glikémiás kontroll figyelembevételével.

Jelen munkánkban a várandósság során tapasztalható inzulinszükséglet-változást mutatjuk be hagyományos, ill. inzulinpumpa-kezelést alkalmazó 1-es típusú diabeteses pácienseink munkacsoportunk által gondozott várandóssága során, megadva a vércukor-önellenőrzési értékeket is.

Betegek és módszerek

Munkacsoportunk gondozásában 2002–2011 között, 1-es típusú diabetes mellitusszal szövődött terhesség miatt gondozott, 41 asszony adatait dolgoztuk fel retrospektíven, a rendelkezésre álló egészségügyi dokumentáció (kórlapok, lázlapok, gondozási kartonok, ön-

ellenőrzési naplók és internetes inzulinpumpa adatleltetések) alapján.

Beválasztási kritérium az élveszülés, ill. a gondozási időszak során mért vércukor-önellenőrzési adatok és az inzulinadagolás dokumentációjának fellelhetősége volt.

A terhesgondozás a Semmelweis Egyetem ÁOK, I. Sz. Belgyógyászati Klinikáján és a Tóth Iлона Egészségügyi Szolgálat diabetológiai szakrendelésén zajlott. Az inzulinpumpa-kezelés bevezetésére minden esetben legalább 3 hónappal az adott terhességet megelőzően került sor. Munkacsoportunk várandós állapotban legalább napi 5–8 alkalommal javasolja a vércukor-önellenőrzést (éhgymorra, főétkezések előtt, főétkezések után 1 órával, lefekvés előtt és alkalmanként az éjszaka folyamán és hajnalban). A szénhidrát-anyagcsere vezetések a Magyar Diabetes Társaság Szakmai Irányelve által meghatározott célértékek biztosítására törekedtünk.⁴ A terápia módosítása a gondozó orvos, ill. diabetes szakápoló (inzulinadagolás) és a dietetikus (szénhidrát, ill. egyéb tápanyag bevitel) javaslatai alapján történt. Személyes orvos-beteg konzultáció általában hetente történik, de lehetőség van gyakoribb – elsősorban internetalapú, ill. telefonos kapcsolattartásra, ha ez szükséges.

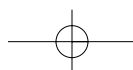
Macrosomiának tekintettük, ha az újszülött testtömege ≥ 97 percentil érték, a születéskor betöltött terhességi héten, a hazai népességre vonatkozó adatok alapján.⁵

A napi inzulinigényt az adott terhességi hét utolsó napján beadott összes inzulin mennyiségeként határoztuk meg. A testtömegekre számolt inzulinszükségletet a napi inzulinigény és az adott terhességi héthez tartozó testsúly (kg) hányadosaként számítottuk. Az adott terhességi héthez tartozó vércukorértéket az önellenőrzés során, az adott terhességi héten mért összes vércukorérték átlagaként adtuk meg, ugyanezen értékekhez tartozó standard deviációt (\pm SD) is meghatározva.

A HbA_{1c}-értéket – az OEP előírásainak figyelembevételével – a várandósság során 91 naponta mértük.

A folyamatos változókat egyszerű számtani közép-ként adtuk meg (\pm SD), összehasonlításukra kétmintás t-próbát használtunk. A kategorikus változókat eset-számként (n) vagy előfordulásuk százalékos arányában adtuk meg, összehasonlításukra Chi² próbát és Fisher-egzakt tesztet alkalmaztunk.

RÖVIDÍTÉSEK: **CSII:** continuous subcutaneous insulin infusion, inzulinpumpa-kezelés; **ICT:** intenzív konzervatív terápia; **MDI:** multiple daily injections, napjában többször adagolt inzulin, hagyományos inzulinkezelés; **OEP:** Országos Egészségbiztosítási Pénztár



Az inzulinigény változásának leírására a terhesség során az első diabetológiai jelentkezés átlagos idejében észlelt, testtömegre számított napi inzulinigényhez hasonlítottuk 2 mintás t-próbával a további terhességi hetek inzulinigényét, valamint elvégeztük az adott és az adottat megelőző terhességi hét inzulinigényének összehasonlítását is páronként, t-próbával.

A számításokat SPSS 13.0 statisztikai szoftverrel végeztük, szignifikáns különbségnek tekintettük, ha a $p < 0,05$ volt.

Eredmények

Negyvenegy, 1-es típusú diabeteses, várandóssága során munkacsoportunk által gondozott asszony adatait dolgoztuk fel; CSII-kezelés: $n = 19$ (46%), MDI-terápia $n = 22$ (54%). Az inzulinpumpával, ill. a hagyományos, napjában többször adagolt inzulin injekcióval kezelt csoportok életkora, testtömegindexe, diabeteshez kapcsolódó szövődménystátusa (retino-, nephropathia és ketoacidózis előfordulása a terhesség előtti évben) nem tért el. Mindkét csoportban az asszonyok közel fe-

	CSII	MDI	P
n	19	22	
Kor (év)	28,5 \pm 4,2	29,4 \pm 4,0	NS
Terhesség előtti BMI (kg/m ²)	22,0 \pm 2,6	23,6 \pm 3,1	NS
Diabetestartam (év)	13,9 \pm 7,6	8,7 \pm 5,5	0,018
Diabeteses retinopathia n (%) (terhesség előtt)	2 (11)	5 (23)	NS
Diabeteses nephropathia n (%) (terhesség előtt)	2 (11)	1 (5)	NS
Diabeteses ketoacidózis n (%) (terhességet megelőző évben)	1 (6)	2 (9)	NS
START jel n (%)	11 (58)	10 (46)	NS
Első terhességi vizit (terhességi hét)	6,7 \pm 4,1	6,7 \pm 2,2	NS
HbA _{1c} (%) (terhesség kapcsán első jelentkezéskor)	7,0 \pm 0,8	7,3 \pm 0,9	NS

CSII: continuous subcutaneous insulin infusion, inzulinpumpa-kezelés; MDI: multiple daily injections, napjában többször adagolt inzulin, hagyományos inzulinkezelés; NS: nem szignifikáns

le prekonceptcionális gondozáson vett részt, a koncepciót megelőzően „start” jelet kapott (azaz a várandósság kiviseléséhez ideális anyagcsere-állapotban volt). Nem különbözött, de mindkét csoportban kissé meghaladta a kívánatos HbA_{1c} kiindulási értéke, és mindkét csoportban a várandósság során az első jelentkezés is kissé a kívánatosnál később történt. Az inzulinpumpával kezelt betegek diabetestartama hosszabb volt, mint az MDI csoporté (1. táblázat).

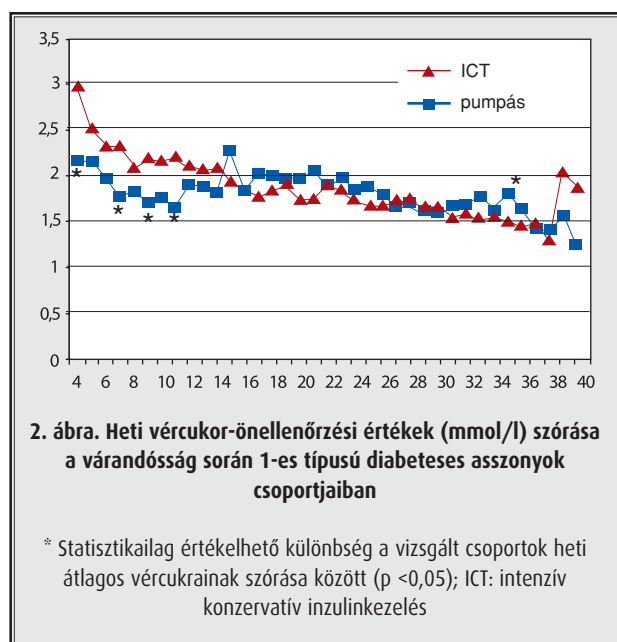
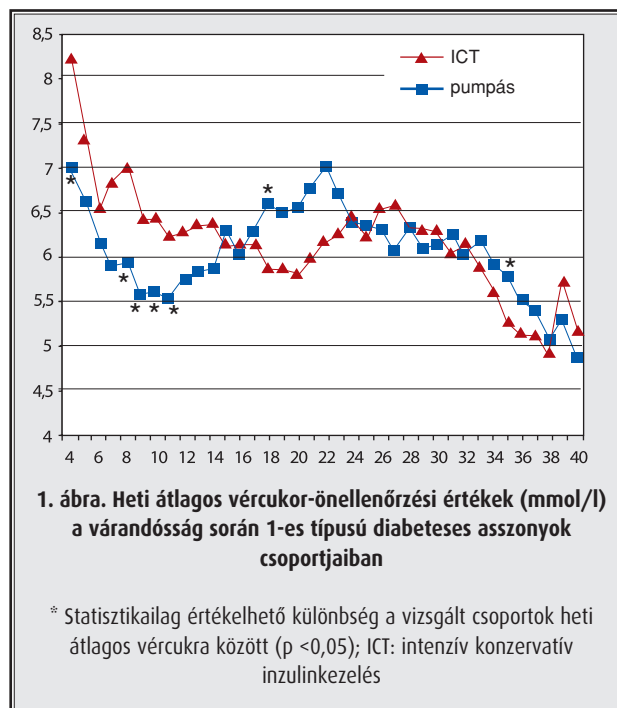
A terhesség során a két csoport szénhidrát-anyagcseréjét jellemző HbA_{1c}-értéke, a testsúlygyarapodás, a súlyos hypoglykaemiák előfordulása, ill. a főbb anyai (császármetszés aránya) és magzati (születési súly, macrosomia) kimenetek előfordulása nem különbözött. Az MDI csoportban nagyobb volt a terhesség alatt magas vérnyomás miatt kezelt aránya (2. táblázat).

	CSII	MDI	p
Antihypertenzív kezelés n (%) (terhesség során)	1 (5)	7 (32)	0,032
HbA _{1c} a 2. trimeszterben (%)	6,1 \pm 0,7	5,9 \pm 0,6	NS
HbA _{1c} a 3. trimeszterben (%)	6,3 \pm 0,8	6,2 \pm 0,7	NS
Testsúlygyarapodás (kg)	15,1 \pm 6,5	13,4 \pm 5,6	NS
Súlyos hypoglykaemia n (%)	0	3 (14)	NS
Császármetszés n (%)	10 (53)	8 (36)	NS
Születési súly (g)	3868 \pm 704	3565 \pm 642	NS
Macrosomia n (%)	8 (42)	6 (27)	NS
Szülés ideje (terhességi hét)	38,1 \pm 1,4	38,2 \pm 1,4	NS

A két csoport önellenőrzési értékei nem különböztek lényegesen egymástól, azonban alacsonyabb volt az inzulinpumpával kezelt csoportjában a vércukor a 4., a 8. és a 9–11. terhességi hetekben. A 18. és a 35. terhességi héten az MDI csoport vércukor-önellenőrzési értékei voltak kedvezőbbek ($p < 0,05$) (1. ábra).

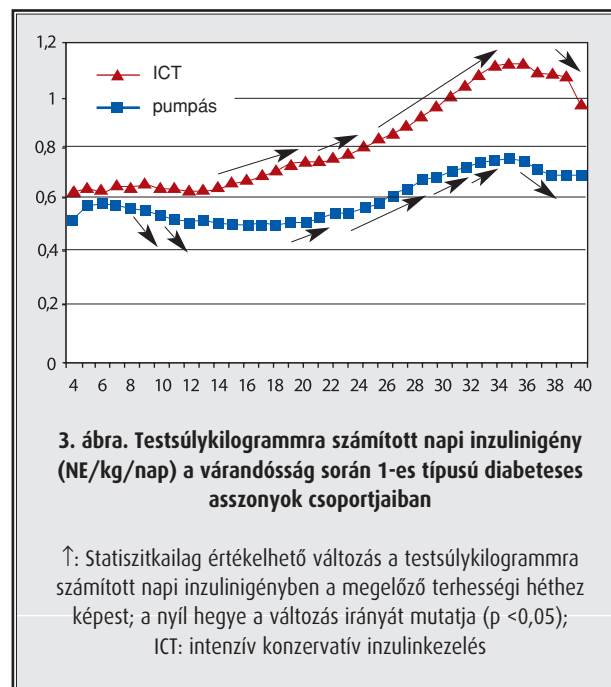
A heti átlagos vércukorértékek szórása kisebb volt a pumpakezelték esetében a 4., 7., 9. és 11. terhességi hetekben, a 35. terhességi héten viszont az MDI csoportban volt kedvezőbb ($p < 0,05$) (2. ábra).

Az inzulinigény gondozásba vételkor (6. terhességi hét) megállapított inzulinigényhez képest pumpakezelés mellett a 20. terhességi hétig kisebb, a 28–36. terhességi hetek között nagyobb volt ($p < 0,05$). MDI kezelés so-



rán a gondozásba vételihez képest az inzulinigény a várandósság 22–38. hetei között nagyobb volt ($p < 0,05$).

A testtömegre számított napi inzulinszükséglet változását hétről hétre követve, és az adott hét inzulinigényét az előző héthez viszonyítva vizsgáltuk. Pumpakezelés kapcsán az inzulinigény csökkenését tapasztaltuk a 9–10., a 11–12. és a 35–36–37. terhességi hetek között, az inzulinigény emelkedését pedig a 23–28., a 29–30. és a 31–32. terhességi hetek között ($p < 0,05$). MDI-kezelés kapcsán az inzulinigény csökkenését csak a 36–



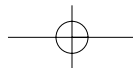
37. terhességi hetek között, míg az inzulinigény emelkedését a 14–19., a 21–22. és a 23–33. terhességi hetek között tapasztaltuk ($p < 0,05$) (3. ábra).

Megbeszélés

Megfigyelésünk alapján, a várandósság során tapasztalt inzulinigény változásának dinamikája eltérő lehet azon 1-es típusú diabeteses asszonyok csoportjában, akik inzulinpumpát alkalmaznak, azokhoz képest, akik hagyományos, napjában többször, pennel adagolt inzulinterápiában részesülnek.

Jól ismert és az irodalomban jól dokumentált az inzulinigény emelkedése a várandósság második trimeszterében és a harmadik trimeszter első felében.^{8, 13} Az inzulinigény növekedését elsősorban a terhesség során zajló hormonális változásokkal hozzák összefüggésbe (humán placentaris laktogén v. humán chorionális szomatototropin, pajzsmirigyhormonok, progeszteron, tumornekrozis faktor-alfa).¹

Az inzulinigény első trimeszterbeli változására vonatkozó irodalmi adatok nem egyértelműk. Egyes szerzők beszámolnak az inzulinigény növekedéséről már a kora terhességi időszakban.¹³ Ebben a közleményben azonban nem vették figyelembe a vércukor-önellenőrzés során mért értékeket, és így nem zárható ki, hogy a kora terhességben leírt inzulinigény-változás a prekonceptcionálisan nem megfelelő szénhidrát-anyagcsere korrekciójának, ill. a kora terhesség kapcsán tapasztalható életmód-változtatásnak (pl. fizikai aktivitás csökkenés) a következménye.



A kora terhességi időszak végén, a 7–12. terhességi hetek között kevésbé vitatott az inzulinigény csökkenése, amely a prekoncepcionálisan esetleg nem megfelelő anyagcsere ekkorra történő rendezésével és a progeszteron vérszintjének átmeneti csökkenésével függhet össze.^{6, 10}

2010-ben spanyol szerzők prekoncepcionálisan megfelelően gondozott, viszonylag nagy betegszámot ($HbA_{1c} < 6\%$; $n = 69$) bemutató közleménye szintén az inzulinigény emelkedéséről számolt be a várandósság kezdetétől a 9. hétig, majd a 16. hétig csökkenő inzulinigényt tapasztaltak. Bár munkájuk nem irányult okozati összefüggések feltárására, megfigyeléseiket a szérumban progeszteronértékének első trimeszteri változásaival hozták összefüggésbe.²

Az inzulinszükséglet alakulását jelentősen befolyásolhatja a várandósságot megelőző időszakban mért testtömegindex, ill. ennek terhesség alatti változása, ami szorosan összefügg az inzulinrezisztencia mértékével. Jelen munkánkban a BMI hatásának csökkentésére az inzulinszükségletet a testtömegre normáltuk.

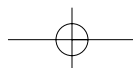
Bár a korábban felsorolt, várandósság alatti inzulinszükségletet meghatározó tényezők függetlennek tűnnek a kezelés módjától, eredményeink alapján az inzulinszükséglet alakulása eltérő lehet a különböző inzulinadagolási módok mellett. Jelen vizsgálatunk ugyan nem alkalmas arra, hogy az inzulinigény terhesség alatti változásának, ill. a kezeléstől függő eltérő dinamikájának okait feltárja, de segítséget nyújthat a mindennapi gyakorlatban az 1-es típusú cukorbeteg terhesgének gondozása során.

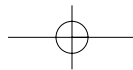
További standardizált, életmódra, életminőségre vonatkozó adatokat feltáró kérdőívvel, egyéb, pl. hormonális változások figyelembevételével, az inzulinfelszívódás dinamikájának vizsgálatával és folyamatos szöveti glukózmeghatározással kiegészített,¹¹ nagyobb esetszámú, randomizált vizsgálatok szükségesek a jelenség pontosabb leírásához.

Irodalom

1. **Fuglsang J, Lauszus F, Flyvbjerg A, Ovinsen P:** Human placental growth hormone, insulin-like growth factor I and –II, and insulin requirements during pregnancy in type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; **88**: 4355–4361.
2. **Garcia-Patterson A, Gich I, Amini, Catalano PM, de Leiva A, Corcoy R:** Insulin requirements throughout pregnancy in women with type 1 diabetes mellitus: three changes of direction. *Diabetologia* 2010; **53**: 446–451.
3. **Inkster ME, Fahey TP, Donnan PT, Leese GP, Mires GJ, Murphy DJ:** Poor glycosylated hemoglobin control and adverse pregnancy outcomes in type 1 and type 2 diabetes mellitus: systematic review of observational studies. *BMC Pregnancy Childbirth* 2006; **6**: 30.
4. **Jermendy Gy (szerk.):** A Magyar Diabetes Társaság Szakmai irányelve. *Diabetol Hung* 2011; **19**: 5–72.
5. **Joubert K:** Magyar születés kori testtömeg- és testhossz-standardok az 1990–96. évi országos élvizületési adatok alapján. *Magyar Nőorvosok Lapja* 2000; **63**: 155–163.
6. **Jovanovic L, Knopp RH, Brown Z, National Institute of Child Health and Human Development Diabetes in Early Pregnancy Study Group:** Declining insulin requirement in the late first trimester of diabetic pregnancy. *Diabetes Care* 2001; **24**: 1130–1136.
7. **Kitzmiller JL, Block JM, Brown FM, Catalano PM, Conway DL, Coustan DR, Gunderson EP, Herman WH, Hoffman LD, Inturrisi M, Jovanovic LB, Kjos SI, Knopp RH, Montoro MN, Ogata ES, Paramsothy P, Reader DM, Rossen BM, Thomas AM, Kirkman MS:** Managing preexisting diabetes for pregnancy: summary of evidence and consensus recommendations for care. *Diabetes Care* 2008; **31**: 1060–1079.
8. **Langer O, Anyagbunam A, Brustman L, Guidetti D, Levy J, Mazze R:** Pregestational diabetes: insulin requirements throughout pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1988; **159**: 616–621.
9. **Mukhopadhyay A, Farrel T, Fraser RB, Ola B:** Continuous subcutaneous insulin infusion vs intensive conventional insulin therapy in pregnant diabetic women: a systematic review and metaanalysis of randomized, controlled trials. *AJOG* 2007; **197**: 447–456.
10. **Nielsen LR, Rehfeld JF, Pedersen-Bjergaard U, Damm P, Mathiesen ER:** Pregnancy-induced rise in serum C-peptide concentrations in women with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009; **32**: 1052–1057.
11. **Petrovski G, Dimitrovski C, Bogoe M, Milenkovic T, Ahmeti T, Bitovska I:** Is there a difference in pregnancy and glycaemic outcome in patients with type 1 diabetes on insulin pump with constant or intermittent glucose monitoring? A pilot study. *Diabetes Technology & Therapeutics*. 2011; **13**: 1109–1113.
12. **Standards of Medical Care in Diabetes 2011- Preconception Care- American Diabetes Association:** Clinical practice Recommendations. *Diabetes Care* 2011; **34 (Suppl 1)**: 11–61.
13. **Steel JM, Johnstone FD, Hume R, MAO HJ:** Insulin requirements during pregnancy in women with type 1 diabetes. *Obstet Gynecol* 1994; **82**: 253–258.

Levelezési cím: Dr. Madarász Eszter
Tóth Ilona Egészségügyi Szolgálat Diabetológiai Szakrendelés
1212 Budapest, Görgey Artúr tér 8.
E-mail: madeszt@yahoo.com





A GESZTÁCIÓS DIABETES ELŐFORDULÁSI GYAKORISÁGA: VALIDÁLT, TELJES KÖRŰ HAZAI SZŰRÉS HÁROMÉVES EREDMÉNYEI

Dr. Kerényi Zsuzsa,^(1,2) Dr. Bosnyák Zsolt,⁽³⁾ Dr. Péterfalvi Andrea,⁽²⁾ Dr. Szánthó József,⁽⁴⁾
Dr. Madarász Eszter,^(1,2) Dr. Rákóczi István,⁽⁴⁾ Dr. Tabák Gy. Ádám,^(1,5,6) Dr. Tamás Gyula^(1,5)

- (1) Diabétesz Gondozási Nemzeti Központ, Budapest
(2) Fővárosi Önkormányzat Tóth Ilona Egészségügyi Szolgálat, Diabetológia, Budapest
(3) Novo Nordisk Eu East, Budapest
(4) Fővárosi Önkormányzat Szent Imre Kórház, Operatív Szakmák Mátrix Szervezete, Szülészeti-Nőgyógyászati Profil, Budapest
(5) Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, I. Sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest
(6) University College London, Epidemiológiai és Népegészségtani Tanszék, London, Egyesült Királyság

ÖSSZEFOGLALÁS: A felmérésben a szerzők a 2002. május 1. és 2005. április 30. közötti időszakban a budapesti Szent Imre Kórház vonzáskörzetében végzett, teljes körűnek tervezett GDM-szűrésük adatait (75 g OGTT a terhesség 24–28. hete között, WHO kritériumok) értéklik, amelynek validálására valamennyi asszonyt a szülést követően az osztályon felkerestek. A demográfiai adatokat és a kockázati tényezőket kérdőív segítségével gyűjtötték össze. A vizsgált időszakban a kórház számítógépes nyilvántartó rendszere alapján 5391 asszony szült, a szűrés során 5328 nő adatait rögzítették (98,8%; kaukázusi: 95,2%). Az adatbázisban szereplő asszonyok között 4731 esetben (88,8%) történt OGTT. A GDM gyakorisága 6,3% volt (évente 5,3–6,9% között; n = 340). Az Amerikai Diabetes Társaság (ADA) kritériumrendszere szerint csupán a szűrt várandós asszonyok 6,0%-ának volt kis GDM-kockázata, elsődlegesen a szülési kor kitolódása miatt. Logisztikus regresszióval vizsgálva az életkor, a diabetes előfordulása az első fokú rokonok között és a terhesség során mért első vércukorérték bizonyultak a GDM független előjelzőjének. A bizonyítottan teljes körű szűrés eredményei alapján a magyar (többségében kaukázusi) terhes populáció GDM-gyakorisága közepesen nagy (6,3%). Az asszonyok döntő többsége nem tartozik a kis kockázatú csoportba. Teljes körű szűrésük feltétlenül ajánlott.

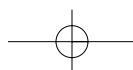
Kulcsszavak: gesztációs diabetes, népességszűrés, kockázati tényezők

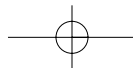
Kerényi Zs, Bosnyák Zs, Péterfalvi A, Szánthó J, Madarász E, Rákóczi I, Tabák GyÁ, Tamás Gy: **INCIDENCE OF GESTATIONAL DIABETES MELLITUS: RESULTS OF A THREE-YEAR VALIDATED UNIVERSAL SCREENING**

SUMMARY: During a 3 year period between 1 May 2002 to 30 April 2005 a population-based screening program of gestational diabetes (using a 75 g OGTT between 24–28 weeks of pregnancy) was performed in the St. Imre Hospital, Budapest. Completeness of the screening was evaluated by personal interviews immediately after delivery in the hospital wards. Demography and risk factor data were collected through questionnaires. During the observational period 5391 women delivered according to the hospital computer system, of whom 5328 patients had records in the screening database (ascertainment rate: 98.8% Caucasian: 95.2%). Among these women OGTT results were available for 4731 cases (88.8%), 6.3% (ranging 5.3–6.9%/year). 340 patients were found to have GDM. Only 6.0% of the screened pregnant population were at low risk for GDM according to the ADA, recommendation, primarily due to an increased age at delivery. Using logistic regression age, diabetes in first-degree relatives and the first known blood glucose value during pregnancy proved to be independent predictors of GDM. Based on the validated universal screening with a high ascertainment rate the authors conclude that the incidence of GDM in the Hungarian (mostly Caucasian) pregnant population is moderately high (6.3%). The overwhelming majority of women are not at low risk for GDM, therefore, universal screening is absolutely recommended.

Key words: gestational diabetes, universal screening, incidence, risk factors

Magy. Belorv. Arch. 2011; 64: 349–356.





A gesztációs diabetes (GDM) egyike a leggyakoribb, terhességben előforduló kóros állapotoknak. Gyakorisága változó mértékű lehet, az irodalmi adatok alapján 2–10%-os, gyakran azonban ennél sokkal magasabb, a vizsgált populáció és az alkalmazott diagnosztikus kritériumok függvényében.⁵ Előfordulási gyakorisága egyértelműen tükrözi a háttérnépességre jellemző 2-es típusú diabetes gyakoriságát. A legtöbb vizsgált népességben az utóbbi tíz évben növekedett a GDM előfordulása, amelynek oka az életmódban bekövetkezett kedvezőtlen változás mellett az állapot jobb felderítése is lehet.^{8, 11, 35, 37, 42}

A nem felismert GDM mind a magzat, mind az anya egészségét potenciálisan veszélyeztető állapot, érinti az aktuális („index”) terhességet, és érintheti az anya későbbi terhességeit és egészségi állapotát is. Kezeletlen esetekben a macrosomia előfordulása 40%, és fokozott az egyéb szövődmények – szülési trauma, operatív beavatkozás szükségessége, magzati hypocalcaemia, respirációs distressz szindróma, hypoglykaemia, hiperbilirubinaemia – előfordulása is. A GDM távlati kockázata jelentős: 5–15 éven belül – a terhességük során normális szénhidrát-anyagcserejű nőkéhez képest – 3-4-szeres a 2-es típusú diabetes kialakulása.¹⁵ Hazai szerzők a korábban GDM miatt kezelt asszonyok között 4 évvel a szülést követően 21%-ban, 8 évvel a szülés után 60%-ban találtak cukorbetegséget.^{16, 22} A szülést követő anyagcsere-állapottól függetlenül egy következő terhesség idején fokozott a glukóztolerancia ismételt károsodásának valószínűsége, ebben az esetben már 2-es típusú diabetesként határozzuk meg az állapotot. A GDM az esetek túlnyomó többségében a metabolikus szindróma korai megnyilvánulása.^{17, 23}

A GDM megfelelő szűrési eljárásokkal idejében és biztonságosan kórismézhető. Az egyes országok gyakorlata eltér a szűrésbe vontak és a szűrési módszerek tekintetében. A nagy, szervezeti háttérrel is támogatott ajánlások közül az Amerikai Diabetes Társaság³ és a 4. Nemzetközi Gesztációs Diabetes Workshop Konferencia²⁶ szelektív szűrést javasolt. Ennek értelmében az első terhességet alkalmával felmért rizikóstatusnak megfelelően szükségtelen a kis rizikójú terheseket szűrni. Ezzel ellentétben az Egészségügyi Világszervezet (WHO) hazánkra is vonatkozó ajánlása szerint rizikóstatusától függetlenül minden asszonyt szűrni kell a terhesség 24–28. hete között.³¹ A Magyar Diabetes Társaság 2011-es szakmai irányelve jelenleg is ezt az ajánlást tartalmazza.²⁴

A szórványos vizsgálatokból ismert hazai GDM-incidencia értékei^{18, 19, 32} indokolják, hogy az Egészségügyi Világszervezet (WHO) ajánlásához igazodva Magyarországon teljes körű GDM-szűrés történjen. Ez azt jelenti, hogy terhessége 24–28. hete között valamennyi asszonyt szűrni kell. A szűrés teljességét pedig igazolni szükséges. Igazoltan teljes körű szűrés korábban még nem volt hazánkban.

1999-ben GDM-szűrést indítottunk a mintegy 200 000 lakos ellátásáért felelős budapesti Szent Imre Kórház vonzáskörzetében a WHO által ajánlott 75 g OGTT alkalmazásával. A teljes körűnek tervezett terhességi szűrés során a GDM előfordulási gyakorisága az első három évben 2,5–5,4% között volt, amely a vizsgált kaukázusi terhespopuláció közepesen nagy GDM-kockázatát igazolta. A biztonsággal visszanyerhető adatok aránya azonban csupán 47%-os volt.

Jelen felmérésünkben a 2002. május 1. és 2005. április 30. közötti időszak szűrési eredményeit értékeltük (75 g OGTT a terhesség 24–28. hete között végezve). Vizsgálni kívántuk, hogy a WHO által javasolt szűrési és diagnosztikus kritériumok³³ alkalmazásával milyen a GDM incidenciája hazánkban a teljes körű, többéves időtartamú szűrővizsgálat alapján. Elemzésünk célja volt az eredmények validálása is.

Jelen felmérésünkben a 2002. május 1. és 2005. április 30. közötti időszak szűrési eredményeit értékeltük (75 g OGTT a terhesség 24–28. hete között végezve). Vizsgálni kívántuk, hogy a WHO által javasolt szűrési és diagnosztikus kritériumok³³ alkalmazásával milyen a GDM incidenciája hazánkban a teljes körű, többéves időtartamú szűrővizsgálat alapján. Elemzésünk célja volt az eredmények validálása is.

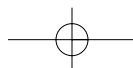
Módszerek

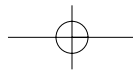
Vizsgálati terv

A GDM-szűrés megkezdése előtt központi rendezvény keretében ismertettük a vizsgálat célját a részt vevő nőgyógyászati szakrendelések orvosaival és asszisztenseivel. Ezt követően egyenként felkeresve a gondozóhelyeket, a terhesgondozásban résztvevők mindegyike írásos tájékoztatást kapott az OGTT végzésére és értékelésére vonatkozóan. Az első terhességi vizit kapcsán a nőgyógyászati szakrendelések alkalmazottai felvilágosították a terheseket a GDM szűrésének fontosságáról. Felkérték őket a terhesség 24–28. hetében végzendő cukorterhelésre, átadták az arra szóló beutalót, és később ők rögzítették a terheskönyvben az OGTT eredményét.

A vizsgálati terv alapján a terhesség 24–28. hetében OGTT-vizsgálat történt a területileg illetékes terhes-

RÖVIDÍTÉSEK: **ACHOIS tanulmány:** Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ausztrál szénhidrát-intolerancia tanulmány terhes asszonyokban); **ACOG:** American College of Obstetricians and Gynecologists (Amerikai Szülész és Nőgyógyász Kollégium); **ADA:** American Diabetes Association (Amerikai Diabetes Társaság); **BMI:** testtömegindex (Body Mass Index); **CI:** konfidenciatartomány (confidence interval); **GCT:** glucose challenge teszt; **GDM:** gesztációs diabetes mellitus; **IADPSG:** International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (Diabetesszel Társuló Terhességgel Foglalkozó Munkacsoportok Nemzetközi Szövetsége); **LGA:** születési korához képest nagy súlyú újszülött (large for gestational age); **OGTT:** orális glukóztolerancia teszt; **OR:** esélyhányados (Odds Ratio); **SGA:** születési korához képest kis súlyú újszülött (small for gestational age); **WHO:** Egészségügyi Világszervezet (World Health Organization)





gondozókban. Az eredményeket helyben értékelték. A kóros vagy határérték eredményű pácienseket a Szent Imre Kórház Diabetes Szakambulanciájára küldték a diagnózis pontosítása, illetve a szükséges kezelés megkezdése végett.

Minden szülést követően a munkacsoport ugyanazon tagja (PA) a szült asszonnyal személyesen találkozáva és terhességi leleteit, dokumentációját áttekintve kérdőívet töltött ki a betegágnál. A kérdőív a következő adatokat tartalmazta: az asszony kora, terhesség előtti (bemondott) és szülés utáni (mért) testsúlya, testmagassága, vérnyomása, előző terhességeinek száma és kimenetele (spontán és művi terhességmegszakítás, koraszülés, halvaszülés, egészséges szülések száma, ikerterhesség, fejlődési rendellenesség), utolsó rendes menstruáció időpontja, orális fogamzásgátló korábbi alkalmazása, dohányzási szokások, alkoholfogyasztás, iskolai végzettség, szociális helyzet, családi állapot, kaukázusi, vagy egyéb etnikumhoz tartozás. A családi diabetes előfordulására vonatkozó kérdések külön kérdeztek az apa és anya diabetesére, az apai és anyai egyenes ágon előforduló cukorbetegség számára (beleértve minden nagyszülőt és testvért is). Ezen a kérdőíven rögzítettük – többek között – az elvégzett OGTT eredményeit is.

A vizsgálatot a Szent Imre Kórház Kutatás-Értékelési Bizottsága jóváhagyta. A terhes asszonyok a vizsgálatba beleegyeztek.

Vizsgálatok

A terhesség 24–28. hetében 75 g-os OGTT-t végeztünk. Minimum 9 óras előzetes éhezést követően, reggel 7–9 óra között, éhomyra vért vettünk a 0 perces vércukor meghatározására. A 75 g glukózt 3 dl vízben feloldva, néhány csepp citrommal ízesítve itták meg a vizsgáltak. Két óra múlva (120 perces érték) megismételtük a vérvételt. GDM diagnózisát állítottuk fel, ha az éhomyi vénás plazma glukóz $\geq 7,0$ mmol/l és/vagy a 2 óras, terhelést követő vénás plazma glukóz $\geq 7,8$ mmol/l volt.³³ A laboratóriumi meghatározások a Szent Imre Kórház Fehérvári úti és a Budafoki Rendelőintézet Laboratóriumában történtek. Ugyanazon a napon vérnyomást, testsúlyt, testmagasságot mértek. A szülést követően ismét megmérték ugyanezen paramétereket.

Az elemzések során a GDM rizikófaktoraként vizsgáltuk az Amerikai Diabetes Társaság (ADA) által meghatározott kockázati tényezőket: kor, BMI, diabetes mellitus előfordulása az első fokú rokonok között, kedvezőtlen szülészeti kimenetel az anamnézisben, etnikai hovatartozás. A kérdőíves adatok alapján az ADA definícióit alkalmazva GDM szempontjából kis, átlagos és nagy kockázatú kategóriákat különböztettünk meg.³ (GDM kialakulására kis kockázat: <25 év, testtömegindex <25 kg/m², nincs első fokú diabeteses rokon, nincs terhelő szülészeti anamnézis és nem tartoznak olyan etnikumhoz, amelyben gyakori a gesztációs diabetes. Nagy kockázatú kategóriába sorolást jelentett

a kor ≥ 35 év, a BMI ≥ 27 kg/m², a családi diabetes, a vércukor $\geq 6,1$ mmol/l, a glycosuria, spontán vetélés, halvaszülés, polyhydramnion, születési súly ≥ 4200 g, fejlődési rendellenesség, multiparitás, ikerszülés, testsúlygyarapodás ≥ 15 kg). Átlagos rizikótartományba soroltunk mindenkit, aki a kis és nagy rizikó kategóriákon kívül esett). Vizsgáltuk a magasság, a testsúly, a szisztolés és diasztolés vérnyomás, a szociális és gazdasági tényezők, a dohányzás, az alkoholfogyasztás és a megelőző fogamzásgátló-szedés szerepét is.

Statisztikai elemzés

Az adatokat ugyanazon vizsgáló rögzítette a már korábban e célra kialakított számítógépes program alkalmazásával. A statisztikai értékelés ezen adatbázis feldolgozásával történt. A gesztációs diabetes gyakorisága körüli konfidenciatartományt binomiális eloszlás alapján becsültük.

A szűrés adatbázisában szereplő szülésszámot a Szent Imre Kórház központi adatbázisában ugyanazon időtartam alatt szereplő szülésszámmal összevetve validáltuk.

Egyváltozós analízisnél a normális eloszlású, folyamatos változók esetében kétmintás t-tesztet, kategorikus változók esetében Fisher-féle egzakt tesztet végeztünk. A többváltozós analízisekben logisztikus regressziós modelleket (beléptetéses modell, a függő változó a GDM) használtunk. Minden számítást Windows SPSS 14.0 alkalmazásával végeztünk.

Hiányzó vércukor, vagy egyéb hiányos adat miatt 13 asszony adatait zártuk ki a feldolgozásból.

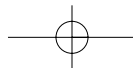
Eredmények

A vizsgált időszakban a kórházi számítógépes rendszer adatai alapján 5391 szülés zajlott le, adatbázisunk 5328 asszony adatait tartalmazta. Ez 98,8%-os kitöltöttségnek felelt meg. Etnikai hovatartozást illetően az asszonyok 95,2%-a kaukázusi („fehér”) eredetű volt. Az adatbázisban szereplő asszonyok között 4731 esetben (88,8%) végeztek szűróvizsgálatot OGTT-vel, ezekből 4718 (99,7%) volt értékelhető.

A szűrt asszonyok közül 340 esetben diagnosztizáltunk gesztációs diabetezt (6,3% [CI: 5,7–7,0%]), 4378 (82,2%) normális szénhidrát-anyagcseréjűnek bizonyult. Az egészséges és gesztációs diabeteses asszonyok jellemzőit összehasonlítva a gesztációs diabetesesek szignifikánsan idősebbek voltak, testtömegindexük, testsúlyuk, első ismert éhomyi vércukorértékük, szisztolés és diasztolés vérnyomás értékük (69 ± 10 vs. 67 ± 9 Hgmm) szignifikánsan nagyobb (mindegyik paraméter esetében $p < 0,001$), testmagasságuk szignifikánsan kisebb volt, mint egészséges társaiké ($p < 0,001$) (1. táblázat).

Az ADA szerint nagy kockázatú terhesek körében a GDM incidenciáját 7,5%-nak találtuk. Az ADA által kis rizikójúnak definiált ($n = 278$), ezért szűrésre nem





1. táblázat. A szűrt asszonyok jellemzőinek összehasonlítása diagnózis szerint
(OGTT-vel vizsgált asszonyok; átlag ± SD)

Diagnózis	Anyagcsere-egészséges	GDM	p
n	4378	340	
Kor (év)	29,3 ± 4,2	30,5 ± 4,4	<0,001
BMI (kg/m ²)	22,6 ± 4,0	24,4 ± 5,2	<0,001
Testsúly (kg)	62,9 ± 11,8	66,8 ± 15,4	<0,001
Testmagasság (cm)	166,7 ± 6	165,1 ± 6	<0,001
Terhesség alatti első ismert éhomi vércukor (mmol/l)	4,7 ± 0,6	4,9 ± 0,6	<0,001
Szisztolés vérnyomás (Hgmm)	107,2 ± 12,7	110,4 ± 14,4	<0,001
Diasztolés vérnyomás (Hgmm)	66,5 ± 9,0	68,6 ± 9,9	<0,001

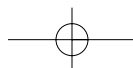
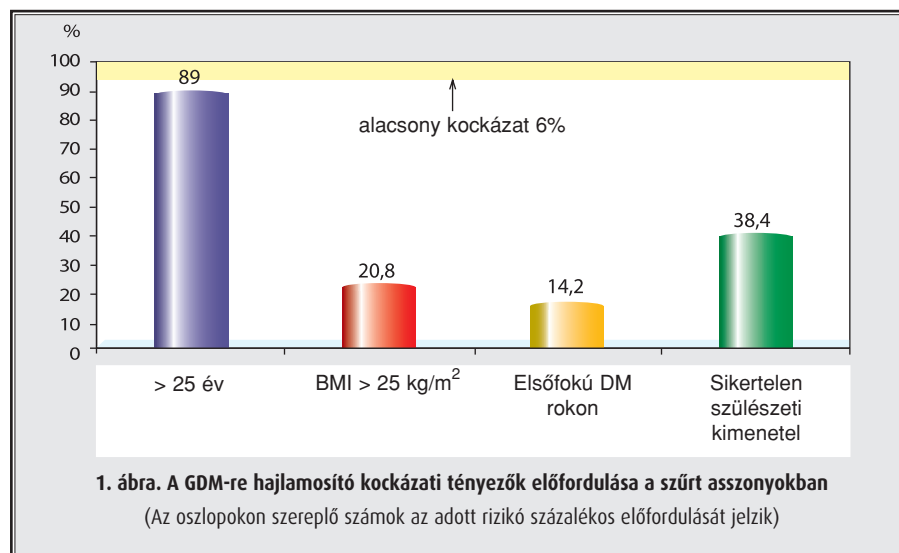
javasolt terhes asszonyok körében 1,8%-os GDM-előfordulást diagnosztizáltunk (n = 5), ami a teljes GDM-es populáció 1,5%-a.

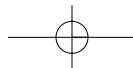
Az ADA által javasolt „rizikósűrés” kritériumait alkalmazva mindössze a terhesek 6%-ában lett volna kihagyható az OGTT. *Koruk szerint* a szűrték 89,0%-a, *BMI alapján* 20,8%-a, *az első fokú rokonságban előforduló diabetes* alapján 14,2%-a, *kedvezőtlen terhességi kimenetel* alapján pedig 38,4% nem tartozott az ADA szerint kis kockázatú tartományba (1. ábra).

Az ADA kis, valamint nem kis GDM-kockázatú csoportjait összehasonlítva a kor szerint nem kis rizikójú csoportban a GDM incidenciája szignifikánsan nagyobb volt, mint a kor szerint kis rizikójúban [7,6 vs. 3,6%, p <0,001, OR = 2,2, 95% CI (konfidenciatartomány): 1,4 – 3,5]. A >25 kg/m² testtömegindexszel rendelkező asszonyok GDM-gyakorisága szintén szignifikánsan meghaladta az e tekintetben kis rizikójú

csoportét [12,5 vs. 5,9%, p <0,001, OR = 2,3 (95%CI: 1,8–2,9)]. Azon asszonyok körében, akiknek *első fokú rokonai között diabetes mellitus fordult elő*, ugyancsak nagyobb GDM-előfordulást találtunk (11,7 vs. 6,6%, p <0,001, OR = 1,9, 95% CI: 1,4 – 2,5). A kedvezőtlen terhességi kimenetelt nem találtuk szignifikáns rizikófaktornak (OR 1,0, 95% CI: 0,8 – 1,3). A szociális és gazdasági helyzet, a dohányzás, az alkoholfogyasztás és a megelőző orális fogamzásgátló alkalmazása nem bizonyultak a GDM rizikófaktorainak (2. táblázat).

Logisztikus regresszió számítással (a modell változó: kor, BMI, első ismert éhomi vércukor a szűrést megelőzően, vérnyomás, diabetes mellitus előfordulása az első fokú rokonságban, kedvezőtlen terhességi kimenetel) a GDM *független prediktorának* találtuk az életkort, a terhesség során ismert (mért) első vércukorértéket és a diabetes előfordulását az első fokú rokonok körében (3. táblázat).





2. táblázat. A GDM előfordulása a kockázati tényezők szerint

Kockázati tényező	Anyagcsere- egészséges (n)	GDM (n)	Gyakoriság (%)	p	OR (95% CI)
Kor					
<25 év	502	19	3,6	<0,001	2,2
≥25 év	3881	321	7,6		(1,4-3,5)
BMI					
<25 kg/m ²	3434	216	5,9	<0,001	2,3
≥25 kg/m ²	839	120	12,5		(1,8-2,9)
Terhelő szülészeti múlt					
nem	2701	208	7,2	NS	1,0
igen	1679	132	7,3		(0,8-1,3)
DM első fokú rokon					
nem	3679	259	6,6	<0,001	1,9
igen	572	76	11,7		(1,4-2,5)
Anyai					
nem	4123	306	6,9	<0,01	1,7
igen	260	34	11,6		(1,2-2,6)
Apai					
nem	4087	296	6,8	<0,001	2,1
igen	296	44	13,0		(1,5-2,9)

(OR: esélyhányados; CI: konfidenciatartomány)

3. táblázat. A GDM független meghatározói

Módszer: Logisztikus regresszió (az összes változó együttes beléptetésével). Modellváltozók: kor, BMI, a szűrés előtti első ismert terhességi éhomi vércukor, vérnyomás, anyai vagy apai diabetes a családban

Modellfüggetlen meghatározók

	RR	95%-os konfidenciatartomány	p
Életkor (év)	1,058	1,027-1,09	<0,001
Első terhességi éhomiai vércukor (mmol/l)	1,384	1,129-1,697	0,002
DM első fokú rokonok közt	1,53	1,114-2,1	0,009

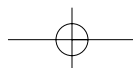
Az ADA kockázati kategóriáit alkalmazva a vizsgált kohorsz GDM-rizikó szerinti megoszlása: 6,0% kis, 68,0% közepes, 20,0% nagy, 6,0% nem besorolható

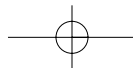
tó kockázatu egyént tartalmazott. A kis kockázatuak 1,6%-ában, az átlagos rizikójúak 6,3%-ában, a nagy rizikójúak 12,3%-ában és a nem besorolható 5%-ában diagnosztizáltunk GDM-et. A GDM-ként diagnosztizáltak között 1,5% kis, 61,8% átlagos, 34,4% nagy rizikójú volt, 2,4% nem volt besorolható.

Megbeszélés

Vizsgálati eredményeink megbeszélését három kérdéskör köré csoportosítottuk: (1) a teljes körű szűrés indokoltsága, (2) az egylépcsős diagnosztikus teszt alkalmazása és alkalmazhatósága, valamint (3) a GDM hazai terhespopulációban meghatározó független rizikofaktorainak tárgyalására.

Ma már bizonyítékok támasztják alá, hogy a GDM kezelése javítja a terhesség kimeneteli mutatóit. Beischer a perinatalis halálozás szignifikáns csökkenését igazolta a terhesség alatt felfedezett és kezelt hyperglykaemia esetén.⁴ Az ACHOIS tanulmányban (Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women) a súlyos perinatalis szövődmények (elhalás, vállelakadás, idegbénulás és kulcsfontörés) gyakorisága 1%-ra csökkent a GDM intenzív kezelése mellett, a rutin kezelés során tapasztalt 4%-hoz képest.⁷ Egy súlyos peri-





natalis szövődmény kivédéséhez 34 GDM-es asszonyt kellett kezelni. Ez azt jelenti, hogy a nem kezelt vagy fel nem fedezett GDM-es esetek 3%-ában súlyos, potenciálisan megelőzhető perinatalis szövődmény fordult elő. Ez a tény egyértelműen a GDM-szűrést támogatja, hiszen a GDM diagnózisának elmulasztásával a terhes nő elveszti azt a lehetőséget, hogy egy potenciálisan megelőzhető magzati károsodást kivédjen.²⁷ Az anyák jogát az egészséges magzathoz csak az ún. teljes körű („univerzális”) szűréssel lehetséges biztosítani.

Jól ismert azonban az is, hogy a gesztációs cukorbetegség bizonyos jól meghatározható kockázati tényezőkkel rendelkezik, és ezek ismeretében jelenleg mind az ADA,³ mind az Amerikai Szülész és Nőgyógyász Kollégium (ACOG)¹ a GDM populációs gyakoriságát is figyelembe véve a szelektív szűrést javasolja. A GDM-re kis kockázatú népesség körében (pl. kaukázusiak) a teljes körű szűrést az ADA nem tarja szükségesnek.¹³ Validáltan teljes körű szűrésünkben azonban a GDM előfordulását (95,2%-ban kaukázusi, „fehér” eredetű terhes populációban) 6,3%-nak találtuk, amely a nemzetközi irodalmi adatokhoz hasonlítva nem igazolta azt a nézetet, hogy a kaukázusi eredetű GDM-re kis rizikót jelent.¹³ Adataink hasonlóak voltak a hazánkban korábban szórványosan megjelent (nem validált) szűrési eredményekhez.^{32, 40}

Megjegyzendő azonban, hogy az általunk vizsgált populációnak csupán 6%-a tartozott az ADA által kis kockázatúnak meghatározottak közé, és így a szűrést a népesség 94%-ában mindenképpen el kellett volna végezni. Ennek legfőbb oka az volt, hogy a szülő nők életkora jelentősen kitolódott. Di Cianni teljes körű, de kétlépcsős szűrésében azt találta, hogy 236 kis rizikójú asszonyt kihagyva a szűrésből „csak” 5 GDM-es asszony maradt volna felfedezetlen. Ezt a számot elhanyagolhatónak véleményezte.¹⁰ Magunk az ADA által kis rizikójúnak definiált 278, szűrésre nem javasolt terhes asszony körében szintén 5 GDM-előfordulást diagnosztizáltunk.

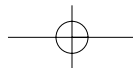
A rizikófaktorok megválasztása döntő fontosságú lehet egy adott népességben. Egy korai tanulmányban, amelyben nem vették figyelembe az életkort mint rizikófaktorot, azt találták, hogy a rizikófaktorokon alapuló szelektív szűrés a GDM-esek 53%-át nem fedezte volna fel.²¹ Egy másik tanulmány, amely a >30 éves kort jelölte meg rizikófaktorának, a GDM-esetek 22%-át veszítette volna el.⁶ Huszonöt évre csökkentve az életkori határértéket, az elvesztett esetek száma ugyan 7%-ra csökkent volna, ellenben a szűrendők aránya 58-ról 78%-ra emelkedett volna. Saját vizsgálatunkban a terhesek 89%-a 25 évnél idősebb volt, azaz kora alapján nagy kockázatú. Későbbi vizsgálatok, amelyek szélesebb rizikófaktor-skálát használtak azt találták, hogy a mindezeket figyelembe vevő szelektív szűrések a teljes körű szűréshez képest csak 3–9%-ot veszítenek, de ehhez a találatokhoz a vizsgálandó népesség 80–90%-át kellett szűrni.^{9, 27, 39} Eredményeink alátámasztották ezeket az irodalmi adatokat a magyar terhesnépesség esetében is. A szűrési stratégia megválasztását tovább bo-

nyolították a Toronto Tri-Hospital Gestational Diabetes Project eredményei. Az idősebb, túlsúlyos asszonyokban több GDM-et fedeztek fel, és több felfedezetlen esetet veszítettek el a soványabb, fiatalabb asszonyok közül. Ezt a veszteséget nem tartották veszélyesnek, azt feltételezve, hogy az ebből a csoportból kikerülő gesztációs cukorbetegség a kisebb kockázatúak.²⁹ Ennek a véleménynek azonban teljesen ellentmondott egy másik megfigyelés. Moses és mtsai²⁸ igazolták, hogy a sovány, fiatal kaukázusi nők – más etnikumú GDM-es asszonyokhoz hasonlóan – nem különböztek az inzulinkezelés szükségessége, a sürgősségi császármetszési ráta és a terhességi korhoz képest nagy (LGA), illetve kis (SGA) magzatok megoszlásában. Az említett tanulmányban a kis rizikójú csoport kihagyása a szűrésből a GDM-esetek közel 10%-ának elvesztésével járt volna, miközben mintegy 80%-ukat mégis szűrni kellett volna. Egyes adatok azt dokumentálják, hogy a GDM szempontjából rizikófaktor-mentes asszonyokat ugyanúgy érintik a GDM perinatalis szövődményei, mint a rizikófaktorokat hordozókat.³⁸

A mind több kockázati tényezőt magába foglaló rizikószűrés egyik alapvető gátja az orvosok és egészségügyi szakdolgozók időhiánya. A Tri-Hospital tanulmányhoz kapcsolódó egyik szerkesztőségi közleményben Greene úgy gondolta, hogy a nőgyógyászok mindennapi terhelése mellett kevésbé valószínű, hogy időt tudnának szánni egy komplex diagnosztikus séma gyakorlati követésére.¹² Ezt a nézetet erősíti egy új-zélandi felmérés eredménye is, amelyben még jól gyakorlott nővéreknek is nehézséget okozott a kijelölt kockázati tényezők kikérdezése/felidézése.³⁶ Amíg kanadai szerzők azzal biztatnak, hogy a szűrések hatékonysága növelhető azzal, ha jobban megismerjük az asszonyok GDM-re hajlamosító klinikai jellemzőit,³⁰ svéd szerzők azt bizonyítják, hogy a tradicionális rizikófaktorok alkalmazása az OGTT elvégzésének indikálására kis szenzitivitású, különösen primiparák esetében.³¹ A végrehajtott rizikófaktor-szűrések 79%-ában csak átlagosan három rizikófaktorra kérdeztek rá, amelyek közül 89% a családi anamnézist, 63% a glycosuriát, 55% az obesitást érintette. Csupán 26% említette az életkort, mint rizikófaktorot. Bár ezek a hiányosságok könnyedén leküzdhetőek tűnhetnek egységes protokoll alapján standardizált kérdőívek alkalmazásával, a szűrések nagy része nem intézetekben, hanem nőgyógyászati magánrendeléseken, családorvosi vagy nővéri közreműködéssel folyik. A GDM-szűrések szervezésekor fokozottan érvényes az a szabály, hogy minél egyszerűbb a folyamat, annál kisebb a hibalehetőség.

Az USA-ban ma is a kétlépcsős [50 g-os, előszűrésből, úgynevezett „challenge-teszt”-ből (GCT) és ennek pozitívítása esetén háromórás 75 vagy 100 g-os OGTT-ből álló GDM-szűrés a legelterjedtebb.³ A teljes körű szűrés első lépésként GCT alkalmazásával, vagy teljes körű szűrés egylépcsős OGTT alkalmazásával kérdése évtizedekig megválaszolatlan maradt. Ha a teljes körű szűrést részesítjük előnyben a korábban említett gyakor-





lati okok miatt, akkor a diagnózis mikéntjéről is említést kell tennünk. A GDM diagnózisának arany standardja az OGTT, függetlenül attól, hogyan hajtják azt végre.

A szelektív versus teljes körű szűrés analógiájára vizsgálva a GCT mellett és ellen szóló érveket, a GCT elvi előnye lehetne, hogy nincs napszakhoz kötve, és az utolsó étkezéstől eltelt időtől függetlenül elvégezhető.³⁴ A GCT ellen szól, hogy gyakran álpozitív,³² ráadásul délután végezve nagyobb a pozitívitás valószínűsége.²⁵ A teszt eredménye változhat az utolsó étkezéstől eltelt idő függvényében is.³⁵ Pozitív GCT esetén az asszonyoknak egy második alkalommal is vissza kell térniük, ami kényelmetlen, így compliance-problémát okoz, és kétségtelenül a kezelés megkezdésének késedelméhez vezethet. Veszélyezteteti-e ez a késedelem a terhesség kimenetelét? Tudomásunk szerint e kérdést nem vizsgálták specifikusan, de Langer és mtsai rosszabb kimeneteli adatokat közöltek azon asszonyok esetében, akiknél későn diagnosztizálták a betegséget.²⁰

Azt is kimutatták, hogy a GCT-pozitív eredménnyel előszűrt asszonyok 23%-a nem vett részt a diagnosztikus OGTT-n.⁴¹ Éppen a Toronto Tri-Hospital Gestational Diabetes Project-ben – amelyben a résztvevők pontosan tudták, hogy a GCT-t követően OGTT-jük lehet – 10% nem jelent meg a szükséges cukorterhelésen.³⁵ Kevés adat van arról, hogy a terhesek mekkora hányada nem kerül diagnosztikus OGTT-re, vagy csak késve kerül sor a vizsgálatukra, de bizonyára vannak felfedezettlen GDM-es asszonyok, akik kárt szenvednek ezzel a kétféle lépéses folyamattal.

Moses²⁷ szerint a GDM szelektív tesztelésén alapuló szűrése (is) a terhes asszonyok jelenős részének vizsgálatát igényli, és minden bizonnyal elveszít bizonyos számú beteget. További pontatlanságot jelent a diagnózishoz vezető kétféle lépéses folyamat. Mindezen buktatók egyszerűen elkerülhetők az egy diagnosztikus orális glukóztolerancia teszt teljes körű alkalmazásával. Forrásszegény területeken, vagy ott, ahol a GDM előfordulási gyakorisága ismertően kicsi, az univerzális szűrés bizonyos alternatívái is megfontolhatók. Egyébként – a szerzők megfontolása szerint – a mi felelősségünk, hogy betegeinknek és utódaiknak minden terhességben egy lépéses, definitív OGTT-t biztosítsunk. A kérdés további gazdasági és orvosi problémát fog felvetni, ha a WHO 2011 decemberében elfogadja az IADPSG által javasolt, és az ADA által már elfogadott diagnosztikus kritériumokat és szűrési ajánlást, amely várhatóan megkésztet az eddig alkalmazott módszer mellett kiemelhető GDM-es terhesek számát hazánkban.^{2, 14}

Összefoglalás, következtetés

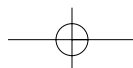
Vizsgálatunk az első validáltan teljes körű gesztációs diabetes felmérés hazánkban. Bizonyítottan csaknem 100%-os kitöltöttségű adatbázis kiértékelése alapján azt gondoljuk, hogy a magyar (kaukázusi) terhespopuláció GDM-incidenciája közepesen magas (6,4%). Logisztikus regresszióval vizsgálva az életkor, a diabetes

előfordulása az első fokú rokonok között és a terhesség során mért első éhomi vércukorérték bizonyultak a GDM független előjelzőjének. Elsősorban a szülési kor kitolódása miatt hazánkban az asszonyok túlnyomó többsége nem alacsony GDM-kockázatú, így teljes körű szűrésük nemcsak indokolt, hanem logisztikai szempontból is feltétlenül kívánatos.

Habár e közleményben az anya és magzata érdekeit elemeztük, egy elmulasztott diagnózis orvosi és jogi következményei további megfontolás tárgyát képezhetik. Egy nem diagnosztizált GDM az adott terhességet követően kialakuló 2-es típusú diabetes és metabolikus szindróma diagnózisának elmaradását is okozhatja. A GDM felismerése lehetőséget ad arra, hogy egy asszony 2-es típusú cukorbetegségét ne csak már szövődményes állapotban fedezzék fel. Úgy gondoljuk, hogy az optimális megoldást minden nő minden terhessége alatti szűrővizsgálata jelentené.

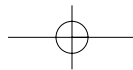
Irodalom

1. **American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Practice Bulletins–Obstetrics:** Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 2001; **98**: 525–538.
2. **American Diabetes Association:** Standards of medical care in diabetes – 2011. *Diabetes Care* 2011; **34** (Suppl 1): S11–S61.
3. **American Diabetes Association:** Gestational diabetes mellitus (Position statement). *Diabetes Care* 2001; **24** (Suppl 1): S77–79.
4. **Beischer NA, Wein P, Sheedy MT, Steffen B:** Identification and treatment of women with hyperglycaemia diagnosed during pregnancy can significantly reduce perinatal mortality rates. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1996; **36**: 239–247.
5. **Cheung NW, Byth K:** Population health significance of gestational diabetes. *Diabetes Care* 2003; **26**: 2005–2009.
6. **Coustan DR, Nelson C, Carpenter MW, Carr SR, Rotondo L, Widness JA:** Maternal age and screening for gestational diabetes: a population-based study. *Obstet Gynecol* 1989; **73**: 557–561.
7. **Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS:** The effect of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2005; **352**: 2477–2486.
8. **Dabelea D, Snell-Bergeon JK, Hartsfield CL, Bischoff KJ, Hamman RF, McDuffie RS: Kaiser Permanente of Colorado GDM Screening Program:** Increasing prevalence of gestational diabetes mellitus (GDM) over time and by birth cohort: Kaiser Permanente of Colorado GDM Screening Program. *Diabetes Care* 2005; **28**: 579–584.
9. **Danilenko-Dixon DR, Van Winter JT, Nelson RL, Ogburn PL:** Universal versus selective screening: application of 1997 American Diabetes Association recommendations. *Am J Obstet Gynecol* 1999; **181**: 798–802.
10. **Di Cianni G, Volpe L, Lencioni C, Miccoli R, Cuccuru I, Ghio A, Chatzianagnostou K, Bottone P, Teti G, Del Prato S, Benzi L:** Prevalence and risk factors for gestational diabetes assessed by universal screening. *Diabetes Res Clin Pract* 2003; **62**: 131–137.
11. **Ferrara A:** Increasing prevalence of gestational diabetes melli-



- tus: a public health perspective. *Diabetes Care* 2007; **30** (Suppl 2): 141–146.
12. **Greene MF:** Screening for gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1997; **337**: 1625–1626.
 13. **Hunt KJ, Schuller KL:** The increasing prevalence of diabetes in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2007; **34**: 173–199.
 14. **International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel:** International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care*. 2010; **33**: 676–682.
 15. **Kerényi Zs, Tamás Gy:** Gestatiós diabetes. in: Halmos T, Jermendy Gy (szerk): *Diabetes mellitus. Elmélet és klinikum*. Medicina, Budapest, 2002, pp. 665–677.
 16. **Kerényi Zs, Tamás Gy, Rédling M, Tóth J, Pánczél P, Nádasdi Á, Balázs O, Csákány MGy, Baranyi É:** Cukorbetegséggel szövődött terhesség késői anyai következményei: „Enyhe” diabetes-formák utánvizsgálatának módszerei és első eredményei. *Magy Belorv Arch* 1995; **48**: 179–183.
 17. **Kerényi Zs, Tamás Gy:** Gestatiós diabetes: Utánkövetés. *Diabetol Hung* 2005; **13** (Suppl 2): 59–66.
 18. **Kun A:** Gestatiós diabetes előfordulása Tolna megyében 2000-ben. *Diabetol Hung* 2006; **14**: 235–240.
 19. **Kun A:** Estimated incidence of gestational diabetes mellitus in Hungary. *Diabetes Res Clin Pract* 2009; **83**: e83.
 20. **Langer O, Yogev Y, Most O, Xenakis EM:** Gestational diabetes: the consequences of not treating. *Am J Obstet Gynecol* 2005; **192**: 989–997.
 21. **Lavin JP Jr:** Screening of high-risk and general populations for gestational diabetes: clinical application and cost analysis. *Diabetes* 1985; **34** (Suppl 2): 24–27.
 22. Madarász E, Tamás Gy, Tabák Gy Á, Bosnyák Zs, Tóth K, Szalay J, Csákány M Gy, Kerényi Zs: 2-es típusú diabetes, szénhidrátanyagcsere-zavar és cardiovascularis rizikófaktorok előfordulása korábbi gestatiós diabéteszt követően: négyéves utánkövetés. *Diabetol Hung* 2006; **14**: 153–161.
 23. **Madarász E, Tamás Gy, Tabák GyÁ, Szalay J, Kerényi Zs:** Metabolikus szindróma gesztációs diabéteszt követően: négyéves utánkövetés. *Orv Hetil* 2008; **149**: 831–838.
 24. **Magyar Diabetes Társaság:** A diabetes mellitus kórismézése, a cukorbetegség kezelése és gondozása felnőttkorban. A Magyar Diabetes Társaság szakmai irányelve, 2011. *Diabetol Hung* 2011; **19** (Suppl 1): 5–72.
 25. **McElduff A, Hitchman R:** Screening for gestational diabetes: the time of day is important. *Med J Aust* 2002; **176**: 136.
 26. **Metzger BE, Coustan DR (eds.):** Proceedings of the fourth international workshop-conference on gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1998; **21** (Suppl 2): B1–B167.
 27. **Moses EG, Cheung NW:** Universal screening for gestational diabetes mellitus. Editorial. *Diabetes Care* 2009; **32**: 1349–1351.
 28. **Moses RG, Moses J, Davis WS:** Gestational diabetes: do lean young Caucasian women need to be tested? *Diabetes Care* 1998; **21**: 1803–1806.
 29. **Naylor CD, Sermer M, Chen E, Farine D:** Selective screening for gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1997; **337**: 1591–1596.
 30. **Naylor CD, Sermer M, Chen E, Farine D:** Selective screening for gestational diabetes mellitus. Toronto Trihospital Gestational Diabetes Project Investigators. *N Engl J Med* 1997; **337**: 1625–1626.
 31. **Ostlund I, Hanson U:** Occurrence of gestational diabetes mellitus and the value of different screening indicators for the oral glucose tolerance test. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2003; **82**: 103–108.
 32. **Pátkay J, Varga SzL, Medve L:** Gesztációs diabétesz szűrés Dunaújvárosban. Tíz év eredményei, tapasztalatai. *Magy Belorv Arch* 1997; **50**: 635–639.
 33. **Report of a WHO Consultation:** Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. World Health Organization, Department of Noncommunicable Disease Surveillance, Geneva, 1999.
 34. **Sacks DA, Abu-Fadil S, Greenspoon JF, Fotheringham N:** How reliable is the fifty-gram, one-hour glucose screening test. *Am J Obstet Gynecol* 1989; **161**: 642–645.
 35. **Sermer M, Naylor D, Gare DJ, Kenshole AB, Ritchie JWK, Farine D, Cohen HR, McArthur K, Holzappel S, Biringier A, Chen E, Cadesky KI, Greenblatt EM, Leyland NA, Morris HS, Bloom JA, Abells YB, the Toronto Tri-Hospital Gestational Diabetes Investigators:** Impact of time since last meal on the gestational glucose challenge test: the Toronto Tri-Hospital Gestational Diabetes Project. *Am J Obstet Gynecol* 1994; **171**: 607–616.
 36. **Simmons D, Devers MC, Wolmerans L, Johnson E:** Difficulties in the use of risk factors to screen for gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2009; **32**: e8
 37. **Vibeke A, van der Ploeg HP, Cheung NW, Huxley RR, Bauman AE:** Sociodemographic correlates of the increasing trend in prevalence of gestational diabetes mellitus in a large population of women between 1995 and 2005. *Diabetes Care* 2008; **31**: 2288–2293.
 38. **Weeks JW, Major CA, de Veciana M, Morgan MA:** Gestational diabetes: does the presence of risk factors influence perinatal outcome? *Am J Obstet Gynecol* 1994; **171**:1003–1007.
 39. **Williams CB, Yu DY, Iqbal S, Brown MB, Zawacki CM, Herman WH:** Effect of selective screening for gestational diabetes. *Diabetes Care* 1999; **22**: 418–421.
 40. **Winkler, G, Hajós, P, Dömötöri, J:** Tesztreggeli vagy orális glukózterhelés a gesztációs diabetes mellitus kórismezésében? *Magy Belorv Arch* 1995; **48**: 169–171.
 41. **Yapa M, Simmons D:** Screening for gestational diabetes mellitus in a multiethnic population in New Zealand. *Diabetes Res Clin Pract* 2000; **48**: 217–223.
 42. **Zsirai L, Csákány MGy, Tabák GyÁ, Egyed J, Török M, Vargha P, Tamás Gy:** Praegestációs és gestatiós diabéteszszel szövődött terhességek növekvő gyakorisága Magyarországon 1997–2006 között: Az Országos Szülészeti és Nőgyógyászati Intézet adatbázisának validálása és elemzése. *Diabetol Hung* 2011; **19**: 123–132.

Levelezési cím: Dr. Kerényi Zsuzsa
Tóth Ilona Egészségügyi Szolgálat, Diabetológia
Diabétesz Gondozási Nemzeti Központ
1212 Budapest, Görgey Artúr tér 8.
E-mail: zsuzsa.kerenyi@diabet.hu



KORÁBBAN GESZTÁCIÓS DIABETES MIATT GONDOZOTT ASSZONYOK UTÁNVIZSGÁLATA: EMELKEDETT BECSÜLT CARDIOVASCULARIS KOCKÁZAT A SZÜLÉST 3 ÉVVEL KÖVETŐEN

Dr. Füst Ágnes,⁽¹⁾ Dr. Magenheimer Rita,^(2,3) Dr. Ferencz Viktória,^(1,4) Pálinkás Dániel,⁽¹⁾ Papp Márton,⁽¹⁾
Dr. Tabák Gy. Ádám,^(1,4,5) Dr. Tamás Gyula^(1,4)

(1) Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, I. Sz. Belgyógyászati Klinika, Diabétesz Részleg, Budapest

(2) Semmelweis Egyetem, Doktori Iskola, Budapest

(3) St. Joseph Kórház, Szülészeti és Nőgyógyászati Osztály, Berlin

(4) Diabétesz Gondozási Nemzeti Központ, Budapest

(5) University College London, Epidemiológiai és Népegészségtani Tanszék, London

ÖSSZEFOGLALÁS: A gesztációs diabetes (GDM) az élet későbbi szakaszában szénhidrátanyagcsere-zavar, valamint szív- és érrendszeri betegségek gyakoribb előfordulásával társulhat. Szerzők a szénhidrát-anyagcsere állapotát és a cardiovascularis (CV) események kockázatát vizsgálták a szülést átlagosan 3,5 évvel követően, korábban GDM miatt gondozott asszonyok és terhesség alatt normális szénhidrát-anyagcserejű személyek körében. A Szent Margit Kórházban 2005-2006-ban szült összes GDM-es asszonyt ($n = 196$) és véletlenszerűen kiválasztott kontrollokat ($n = 98$) hívták meg. Az esetek közül 105 (54,4%), a kontrollok közül 49 (50%) jelent meg az utánvizsgálaton. A szénhidrát-anyagcsereét 75 g-os cukorterheléssel, a cardiovascularis kockázatot a Framingham-vizsgálatban közölt rizikóbecslő módszerekkel, ill. a SCORE-táblázat alapján becsülték. A korábban GDM-es asszonyok idősebbek voltak, nagyobb volt a derékbőségük és vérnyomásuk (minden $p < 0,05$) és gyakoribb volt közöttük a glukóztolerancia ($31/105$ vs. $1/49$, $p < 0,0001$). A becsült cardiovascularis és coronariakockázatuk minden alkalmazott módszerrel nagyobb volt, mint a kontrolloké ($p < 0,05$). A 10 éves coronaria- és cardiovascularis kockázat nagyobb volt a jelenleg normális glukóztoleranciával rendelkező, korábban GDM-es asszonyokban a kontrollokhöz képest ($p < 0,05$), annak ellenére, hogy közöttük sem a korban, sem egyéb klasszikus cardiovascularis rizikófaktorokban nem volt különbség. Az eredmények felhívják a figyelmet arra, hogy korábban GDM-es asszonyok utánkötése és gondozása célszerű lehet nem csupán a szénhidrát-anyagcsere-zavar, hanem a szív- és érrendszeri szövődmények megelőzése vagy késleltetése céljából is.

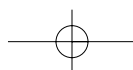
Kulcsszavak: gesztációs diabetes, cardiovascularis kockázat, Framingham-pontrendszer, SCORE

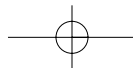
Füst Á, Magenheimer R, Ferencz V, Pálinkás D, Papp M, Tabák GyÁ, Tamás Gy: FOLLOW-UP OF WOMEN WITH PRIOR GESTATIONAL DIABETES: ELEVATED ESTIMATED CARDIOVASCULAR RISK 3 YEARS AFTER DELIVERY

SUMMARY: Gestational diabetes (GDM) is a risk factor for glucose intolerance and coronary and other vascular diseases. The study aimed at investigating glucose tolerance status and estimated cardiovascular risk in women with prior GDM and normal glucose tolerance during pregnancy with a mean 3.5 years after delivery. All women diagnosed with GDM ($n = 196$) and a random control group among women ($n = 98$) delivered in the Szent Margit Hospital between 2005-2006 were invited, 105 (54.4%) of prior GDM and 49 (50%) of controls participated at the follow-up examination. Glucose tolerance was tested by a 75g oral glucose tolerance test, cardiovascular risk was estimated by published risk scores based on the Framingham Study and the SCORE risk tables. Prior GDM women were older, had a larger waist circumference, higher blood pressure (all $p < 0.05$) and more frequently were diagnosed with glucose intolerance ($31/105$ vs. $1/49$, $p < 0.0001$). Their estimated cardiovascular and coronary risk was elevated compared to controls with all risk scores used ($p < 0.05$). The 10 and 30 year coronary and cardiovascular risk was elevated ($p < 0.05$) even among women with normal glucose tolerance and a prior GDM even though no significant difference ($p < 0.05$) was evident in classical cardiovascular risk factors between groups. The results highlight the potential importance of follow-up and care of prior GDM women not only for the prevention or delay of glucose intolerance but cardiovascular complications as well.

Key words: gestational diabetes, cardiovascular risk, Framingham score-system, SCORE

Magy Belorv Arch 2011; 64: 357–366.





A gesztációs diabetes (GDM) olyan szénhidrátanyagcsere-zavar, amely a terhesség alatt kezdődik, vagy annak kapcsán fedezik fel.³² A GDM gyakoriságáról az irodalomban eltérő adatokat (1–14%) találunk.¹⁶ Ma már elfogadott, hogy a GDM nem csupán átmeneti kóros állapot, hanem a későbbi szénhidrátanyagcsere-zavar előjelzője. Több vizsgálat,^{1, 2, 5, 11, 19, 21, 22, 23, 24, 26, 28, 29, 36} ill. egy metaanalízis⁴ is bizonyítja a korábban gesztációs diabetezzel terhelt anyák nagyobb esélyét 2-es típusú diabetes (T2DM) kialakulására a későbbi életkorban.

Munkacsoportunk korábbi vizsgálataiban előzetesen GDM miatt gondozott asszonyoknál 8 évvel a születés követően 49%-ban talált szénhidrátanyagcsere-zavart (42%-ban diabetes mellitus), amihez gyakran egyéb metabolikus rizikófaktorok is társultak. A születés után már 4 évvel is 44%-ban találtunk szénhidrátanyagcsere-rendellenességet (21%-ban diabetes mellitus) egy hasonló kohorszban. Ezzel együtt kimutatható volt a metabolikus szindróma gyakoribb előfordulása a terhesség alatt GDM miatt gondozott asszonyoknál a kontrollokhoz képest.^{18, 27} A terhesség alatt kóros szénhidrátanyagcserejű nőknél már a terhességet rövid idővel követően kimutathatóan emelkedtek a cardiovascularis rizikófaktorok, ill. gyakoribb a metabolikus szindróma előfordulása a kontroll csoporthoz képest.^{6, 12, 14, 15, 26, 30} Az élet későbbi szakaszában pedig nagyobb eséllyel alakul ki köztük szív- és érrendszeri betegség.^{7, 20, 35, 37}

A cardiovascularis kockázat becslésére különböző módszerek állnak rendelkezésre. Ezek az ún. rizikóalkulátorok általában nagyméretű kohorszvizsgálatok követéses adatain alapulnak, és megfelelő külső és belső validitással rendelkeznek. Segítségükkel becsülhető a szív- és érrendszeri betegségek kialakulásának esélye egy megadott időtartamon belül (%-ban megadva) a cardiovascularis rizikófaktorok figyelembevételével. Az adott személy szintjén a módszer ösztön-zóként hathat a „befolyásolható” rizikófaktorok javítására, a klinikus számára pedig elengedhetetlen a megfelelő prevenciók kezelése indikálásához.³³ A legelső CV rizikóbecslő rendszer a Framingham „Szív Tanulmányon” (Framingham Heart Study) alapult. A Framingham-vizsgálat alapján összesen 14 féle rizikóbecslő

módszert dolgoztak ki, eltérő végpontokkal és időszakkokkal.¹³ Leggyakrabban az összes cardiovascularis betegség 10 éves előfordulását becslő, valamint a coronariabetegségek 10 éves kockázatát becslő rendszert használják.^{10, 38} Fiatalabb korosztályokban jobban alkalmazható a CV betegségeket 30-éves távlatban becslő módszer.³¹ Az európai népesség számára hozták létre a 11 európai kohorsz alapján, összesen 200 000 ember adataira épülő SCORE (Systemic Coronary Risk Evaluation) rizikóbecslő rendszert. Ennek egyik előnye, hogy egy színes táblázatból számítógép segítségével nélkül is könnyen leolvasható a becsült kockázat.⁸

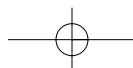
Gesztációs diabetezt követően Saaristo és mtsai, valamint Costacou és mtsai használtak cardiovascularis rizikóbecslő módszereket. Az előbbi vizsgálat általában nagy diabeteskockázatú személyekben (köztük volt GDM-es asszonyokban) talált nagy cardiovascularis kockázatot. Megjegyzendő, hogy a vizsgálat résztvevői középkorúak voltak.³⁴ Costacou és mtsai az inzulinrezisztencia kialakulásában jelentős adiponektin szintje és a 10 éves coronariakockázat között írtak le negatív összefüggést.⁹

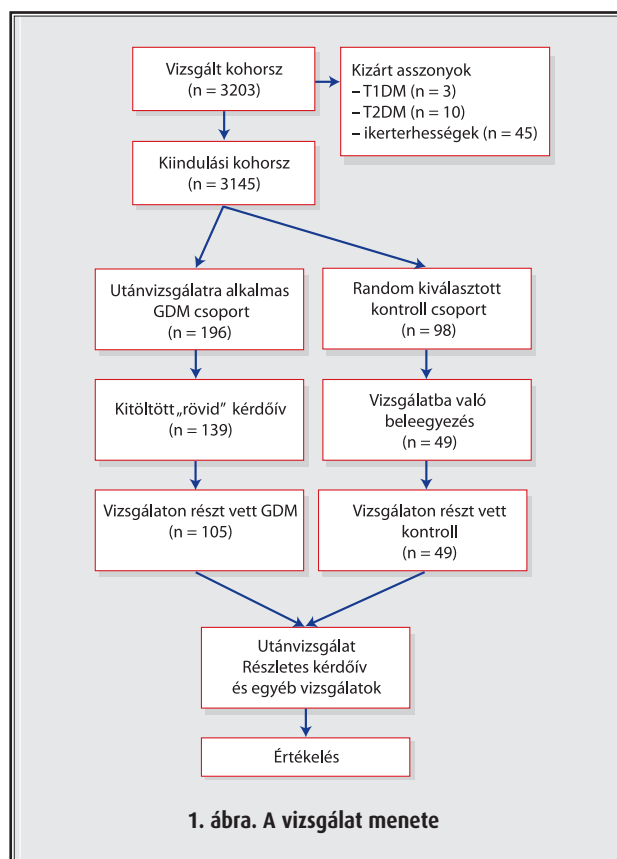
Az irodalmi adatok alapján nem tisztázott, hogy GDM-et követően csupán a „klasszikus” cardiovascularis rizikófaktorok, ill. a metabolikus szindróma jellemzői közvetítik a növekedett vascularis kockázatot, vagy a GDM-nek mindezeketől független kapcsolata van-e a vascularis betegségekkel. Mindezek alapján jelen munkánkban célul tűztük ki a korábban GDM-es asszonyok utánvizsgálatát 3–5 évvel születésüket követően, amelynek során a szénhidrátanyagcsere alakulásán kívül a CV rizikófaktorok előfordulását is vizsgáltuk. Ezzel párhuzamosan elemeztük az asszonyok szív- és érrendszeri kockázatát 10, ill. 30 éves távlatban a korábban ismertett rizikóbecslő módszerekkel. Vizsgáltuk azt is, hogy az emelkedett CV kockázat az ismert rizikófaktoroktól független kapcsolatban áll-e a korábbi GDM diagnózisával.

Betegek és módszerek

A budapesti Szent Margit Kórházban 2005. január 1. és 2006. december 31. között szült 3203 asszony körében

RÖVIDÍTÉSEK: **CV:** cardiovascularis; **DEXA:** dual energy X-ray absorptiometry; **F1:** bármely cardiovascularis betegség 10 éven belüli megjelenésének rizikója a Framingham-tanulmány szerint; **F2:** cardiovascularis betegségek 30 éven belüli megjelenésének rizikója a Framingham-tanulmány szerint; **F3:** coronariabetegségek 10 éven belüli megjelenésének rizikója a Framingham-tanulmány szerint; **GDM:** gesztációs diabetes mellitus; **HAPO:** hyperglykaemia és kóros terhességi kimenetel (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes); **IADPSG:** Diabéteszes Terhességet Tanulmányozó Csoportok Nemzetközi Szövetsége (International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups); **IFG:** emelkedett éhomi vércukorszint (Impaired Fasting Glucose); **IGT:** csökkent glukóztolerancia (Impaired Glucose Tolerance); **kGDM:** korábban gesztációs diabetes miatt gondozott; **oGTT:** orális glukóztolerancia teszt; **OSZNI:** Országos Szülészeti és Nőgyógyászati Intézet; **RBP4:** Retinokötő fehérje (Retinol Binding Protein); **SCORE:** halálos szív- és érrendszeri betegségek bekövetkezésének becslése (Systematic COronary Risk Evaluation); **T2DM:** 2-es típusú diabetes mellitus; **WHO:** Egészségügyi Világszervezet (World Health Organization)





terhességük során GDM-szűrés zajlott egy 3 lépcsős folyamat segítségével. Első lépésben, ha ismert cukorbetegség nem állt fenn, a terhesség 8–12. hetében éhomi vércukor-meghatározás történt. Második, ill. harmadik lépésként a terhesség 12–18., ill. 26–28. hetében 75 g-os cukorterhelés történt. A WHO kritériumokat alkalmazva a kohorszban 196 GDM esetet diagnosztizáltak.³³ Kizártuk az ikerterhességeket, ill. a korábban ismert diabeteses eseteket (n = 58), így a vizsgálat alapját jelentő kohorszba összesen 3145 személy került (1. ábra).

Vizsgálati terv

2008–2010 között utánvizsgálatra hívtuk az összes, korábban GDM-mel diagnosztizált asszonyt, ill. a terhessége során normál szénhidrát-anyagcseréjű nők egy véletlenszerűen kiválasztott csoportját (n = 98) (1. ábra). Első lépésként kérdőívet küldtünk a korábban gesztációs diabeteses asszonyoknak, amelyben kérdéseket tettünk fel a családi, a szülészeti és a belgyógyászati kórelőzményről, az indexterhességből származó gyermekről, az asszonyok jelenlegi betegségéről és az alkalmazott gyógyszerekről, dohányzási és alkoholfogyasztási szokásaikról, valamint az utolsó mért vércukor-, esetleg HbA_{1c}-értékeikről, majd részletes vizsgálatra hívtuk őket.

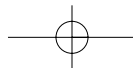
A kérdőívet 139 korábban GDM-es asszony töltötte ki, közülük 105-en jelentek meg a vizsgálatokon. A kontrollok közül 49-en vettek részt a vizsgálatban. A felkeresett asszonyok közül összesen 38 személyt kizártunk aktuális terhesség vagy szoptatás miatt. A résztvevők a vizsgálat előtt beleegyező nyilatkozatot írtak alá. A vizsgálatot a helyi kutatásetikai bizottság engedélyezte.

A vizsgálat során újabb, *részletes kérdőívet* töltöttek ki, amelyben rákérdeztünk a családi anamnéziszre (cukorbetegség, magas vérnyomás, szívinfarktus vagy stroke miatti halálozás), az életmódra [táplálkozás, fizikai aktivitás (hetente hány órában végez könnyű, mérsékelt és kifejezett erőfeszítéssel járó mozgást), a dohányzási, alkohol- és kávéfogyasztási szokásokra, a terhességekre, a gyógyszerszedésre]. A depresszióval kapcsolatos tünetek vizsgálatára a 21 kérdésből álló Beck-kérdőívet vettük fel.³

Ezt követően *antropometriai méréseket* végeztünk. A testsúly mérése hitelesített digitális mérlegen, könnyű ruházatban, cipő nélkül történt 0,1 kg-os pontossággal. A testmagasság mérése cipő nélkül történt, centiméterre kerekítve. A derékkörfogat mérése a köldök magasságában, a csipőkörfogat mérése a csipő, míg a combkörfogat mérése a comb legnagyobb területén történt.

Eszközös vizsgálatok. A vérnyomást 5 perc ülést követően, hitelesített automata vérnyomásmérővel a bal felkaron, a kar körfogatának megfelelő méretű mandzsettával mértük (OMRON M4-1). Az EKG-vizsgálat standard 12 elvezetéses eszközzel történt. A perifériás szenzoros neuropathia vizsgálatát Riedel-Seifer-féle 128 Hz-es kalibrált hangvilla segítségével végeztük (Wörwag Pharma). A csontsűrűség mérése és a töréskockázat számítása DEXA készüléken történt (GE Lunar Prodigy). Az érfali rugalmasság megítélésére PulsePen készüléket használtunk (DiaTecne). A microvascularis működést noninvaszív módon, lézer-Doppler-áramlásmérővel vizsgáltuk (Perimed AB – PeriFlux system 5001).

Laboratóriumi vizsgálatok. Meghatároztuk az éhomi vércukor, a HbA_{1c} (folyadékromatográfia), a vérsírok (összkoleszterin, LDL-koleszterin, HDL-koleszterin, triglicerid), a vesefunkciós paraméterek [ureanitrogén, kreatinin, eGFR (becsült glomerulusfiltrációs ráta a szérumkreatinin alapján)], a húgysav értékét. A csontanyagcserét jelző paraméterek [alkalikus foszfatáz (ALP) és csontspecifikus ALP, Ca, P, oszteokalcin és β -crosslaps (elektrokemilumineszcens immunassay), 25-OH-D₃-vitamin (immunoassay módszerrel, ECL immunoassay Hitachi E170 készülékkel)] mellett májfunkciós paramétereket (GOT, GGT), gyulladási faktorok [CRP (immun turbidimetria)], fehérvérsejtszám, coeliákiára utaló gliadin A és G (ELISA)], hormonszintek [TSH, PTH, SHBG, ösztadiol, szabad és összeszteszteron, FSH, LH, prolaktin (elektrokemilumineszcens immunassay)], homocisztein (fluoreszcens polarizáció – FPIA)] meghatározása is történt.



Vért vettünk adiponektin (ELISA), IL-1 és IL-6 (ELISA)], valamint RBP4 (ELISA) későbbi meghatározására is.

75 g glukózzal végzett orális glukóztelhelést követően félóránként vettünk vérmintát a vércukor-, a széruminzulín- (elektrokemilumineszcens immunoassay) és a C-peptid- (kemilumineszcens mikropartikelumos immuneszt) szintek elemzéséhez. Előzőleg nem ismert diabetes esetén az OGTT elvégzése előtt az első vérvételt követően helyszíni éhomi vércukorvizsgálat is történt az esetlegesen meglévő, de korábban fel nem ismert diabetes kizárására.¹⁷

A vérmintákat félórán belül klinikánk laboratóriumba küldtük, a későbbi vizsgálatokhoz lecentrifugált és elválasztott szérumot -20°C fokra fagyasztottuk. Vizeletvizsgálatokat [reggeli első (vizeletglukóz és húgyúti infekció vizsgálatára), 24 órás gyűjtött (az albuminürítés vizsgálatára – immunturbidimetria), vala-

mint 24 órás sósavra gyűjtött vizeletminták (a vizelet Ca- és P-tartalmának meghatározásához)] végeztünk.

A cardiovascularis kockázatot elemző módszerek

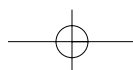
A kérdésfelvetések elemzésére három, a Framingham-tanulmányon alapuló becslőrendszert, ill. az európai SCORE cardiovascularis rizikó táblázatot használtuk (1. táblázat). Kohorszunkban a 30 év alatti nőknél azon módszereknél, amelyeket csak 30 éven felüliek esetén alkalmazhatók, a 30 évesekre jellemző értékeket vettük figyelembe.^{8, 10, 31, 38}

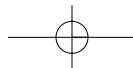
Alkalmazott Framingham-pontrendszerek. (1) 10 éves, összes cardiovascularis kockázatot (coronariahalálzás, szívinfarktus, angina pectoris, ischaemiás és haemorrhagiás stroke, tranzien ischaemiás attack, perifériás verőérbetegség, szívelégtelenség) becslő rendszer. Ez a rizikóbecslő modell 30–74 év között alkal-

1. táblázat. Az alkalmazott cardiovascularis rizikóbecslő rendszerek összehasonlításuk

	Framingham-becslőrendszer			SCORE-becslőrendszer
	F1	F2	F3	
Adatok		Framingham „Szív” tanulmány és „leszármazott” tanulmány		11 országban végzett 12 kohorsz alapján, > 200 000 fő adatai
Populáció		Amerikai kaukázusi populáció 3 generáció		11 európai ország >200 000 fő
Végpont	Bármely CVD, fatális vagy nem fatális nincs külön meghatározva	„Kemény” CVD és bármely CVD	Coronariabetegség	Fatális CV események
Hány éven belüli rizikót adja meg (év)	10	30	10	10
Vizsgálható korcsoport (év)	30–74	20–59	30–74	40–65 (a fiatalabb korosztályban relatív rizikót mutató tábla)
Változók	kor, DM, dohányzás kezelt vagy nem kezelt sRR, BMI vagy össz-kol+HDL-kol	nem, kor, sRR, kezelt vagy nem kezelt HT, dohányzás, DM, BMI vagy össz-kol+HDL-kol	kor, DM, dohányzás, sRR, dRR, LDL chol vagy össz chol	kor nem dohányzás sRR össz-kol
Weboldal		www.framinghamheartstudy.org		www.heartscore.org

F1: 10 éves összes cardiovascularis kockázat a Framingham-tanulmány alapján; F2: 30 éves összes cardiovascularis kockázat a Framingham-tanulmány alapján; F3: 10 éves coronariakockázat a Framingham-tanulmány alapján; SCORE-tábla: az európai kockázatbecslő rendszer; SCORE: Systematic COronary Risk Evaluation; sRR: szisztolés vérnyomás; dRR: diasztolés vérnyomás; össz-kol: összkoleszterin; DM: diabetes mellitus; BMI: testtömegindex (body mass index)
Részletek a szövegben.





mazható, rizikókalkulátor segítségével számolható. Végeredménye két értéket ad, az úgynevezett szívkor és a vascularis esemény kockázatát %-ban. A „szívkor” egy olyan virtuális szám, ami azt mutatja meg, hogy a becsült CV kockázat az átlagnépességben milyen életkorban jelenik meg.¹⁰

(2) A 10 éves coronariakockázatot becsülő modell szintén 30–74 éves kor közt használható. Minden változó értékéhez pontszám tartozik, amelyeket összegzünk, majd ezt a kockázatot %-ban megadott értékére transzformáljuk.³⁸

(3) A kemény CV végpontok (coronariahalálozás, szívinfarktus, stroke) 30 éves kockázatát becsülő rendszer a 20–59 éves korosztályban használható. Az érték egy kalkulátor segítségével könnyen számolható.³¹

Az európai SCORE-rendszer nem %-ban adja meg a kockázatot, csak azt mutatja meg, bizonyos rizikófaktorok megléte esetén hány-szoros a cardiovascularis kockázat egy alaphoz (nem dohányzó, 6 mmol/l alatti koleszterinszinttel rendelkező, 120 Hgmm alatti szisztolés vérnyomással bíró 40 év alatti egyén) képest. Az európai rendszer primer végpontnak a fatális CV eseményeket tekinti.⁸

Statisztikai módszerek

A folyamatos változók értékeit átlag \pm SD formában adtuk meg, a kategorikus változókat százalékos arányban. A nem normál eloszlású változók jellemzésére a medián (IQR) értékeket használtuk. Mivel a Framingham-kalkulátorok ugyanazt az információt többféle formában adják meg, a statisztikai tesztekben csak a

normális eloszlást megközelítő „szívkor”, ill. a pontértéket használtuk. A statisztikai inferencia ebben az esetben az adat mindkét prezentációs módjára egyformán érvényes. Az adatok összehasonlítására kétmintás t-próbát, khi-négyzet és Mann–Whitney-próbát használtunk. Az elemzésekhez SPSS 15.0 for Windows szoftvert használtuk

Eredmények

A 196, utánvizsgálatra felkért, korábban GDM-es egyén közül 139 (72,0%) asszony válaszolt, és 105 (54,4%) asszony vizsgálata történt meg. Nem találtunk különbséget az utánvizsgálaton megjelent (n = 105) és a csak kérdőívet kitöltött asszonyok (n = 34) életkorában és BMI-jében (p >0,05).

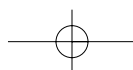
A terhességük alatt GDM miatt gondozott asszonyok az utánvizsgálat idején a kontroll csoportnál idősebbek voltak (p = 0,029), a szüléstől eltelt idő azonban nem különbözött. A szénhidrát-anyagcserét vizsgálva a korábban GDM-es asszonyok csoportjában 31, a terhesség alatt normális szénhidrát-anyagcseréjű asszonyok esetében egy esetben igazoltunk glukózintoleranciát (p <0,0001) a terhesség után átlagosan 3,5 évvel: emelkedett éhomi vércukor (IFG): 6 vs. 0; csökkent glukóztolerancia (IGT): 16 vs. 0; IFG + IGT: 3 vs. 1; diabetes (DM): 6 vs. 0 (2. táblázat). Az előzőleg GDM-es asszonyok csoportjában szignifikánsan magasabb volt a HbA_{1c}, az éhomi, valamint az oGTT 120. percében mért szérumglukózszint (2. táblázat).

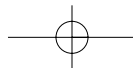
A cardiovascularis rizikófaktorok közül szignifikánsan nagyobb volt a derékbőség (p = 0,021), valamint – a

2. táblázat. A korábban GDM-es és a kontroll csoport jellemzői az utánvizsgálatkor

	Korábban GDM	Kontroll	p
n	105	49	
Életkor (év)	35,4 \pm 3,7	33,9 \pm 3,9	0,029
Szüléstől eltelt idő (év)	3,4 \pm 0,7	3,5 \pm 0,6	NS
Szénhidrátanyagcsere-zavar [n (%)]	31 (29,5)	1 (2)	<0,0001
IFG [n (%)]	6 (5,7)	0	0,026
IGT [n (%)]	16 (15,2)	0	
IFG + IGT [n (%)]	3 (2,9)	1 (2)	
DM [n (%)]	6 (5,7)	0	
HbA _{1c} (%)	5,5 \pm 0,3	5,4 \pm 0,3	0,006
0 perces szérumglukóz (mmol/l)	5,5 \pm 0,7	5,2 \pm 0,4	0,003
120 perces szérumglukóz (mmol/l)	6,7 \pm 2,0	5,3 \pm 1,3	<0,0001

BMI: testtömegindex (body mass index); IFG: emelkedett éhomi vércukor; IGT: csökkent glukóztolerancia;
DM: diabetes mellitus
2 mintás t-próba és χ^2 próba, átlag \pm SD, n (%)





3. táblázat. A cardiovascularis rizikófaktorok korábban gesztációs diabeteses és a kontroll csoportban

	Korábban GDM (n = 105)	Kontroll (n = 49)	p
BMI	25,8 ± 5,6	24,0 ± 4,2	NS
Derékbőség (cm)	84,5 ± 12,4	79,9 ± 8,7	0,021
Összkoleszterin (mmol/l)	4,8 ± 0,7	4,8 ± 0,9	NS
LDL-koleszterin (mmol/l)	2,9 ± 0,7	2,8 ± 0,8	NS
HDL-koleszterin (mmol/l)	1,5 ± 0,3	1,5 ± 0,2	NS
Triglicerid (mmol/l)	1,4 ± 1,1	1,1 ± 0,7	NS
Szisztolés vérnyomás (Hgmm)	121,0 ± 15,7	114,7 ± 13,7	0,018
Diasztolés vérnyomás (Hgmm)	78,0 ± 10,3	71,4 ± 9,8	<0,0001
Antihipertenzív kezelés (n)	8	0	NS
Húgysav (μmol/l)	235,8 ± 66,8	223,1 ± 54,3	NS
CRP (mg/l)	1,6 ± 3,5	1,6 ± 3,5	NS
Dohányzás (n)	23	8	NS

2 mintás t-próba és χ^2 -próba, átlag ± SD, n

normál értékhatárokon belül – a szisztolés ($p = 0,018$) és a diasztolés vérnyomás ($p < 0,0001$). A többi kockázati tényező esetén ugyan nagyobb értékeket találtunk a korábban GDM-ben szenvedő nők csoportjában, de ez a különbség nem volt szignifikáns (3. táblázat).

A vizsgált asszonyok cardiovascularis kockázata általában kicsi volt, amit bizonyít az is, hogy valós életkoruknál számszerűleg alacsonyabb „szívkorral” rendelkeztek. Ennek ellenére az általunk használt, a cardiovascularis betegségek megjelenését előrejelző módszerek mindegyike szignifikánsan nagyobb kockázatúnak jelezte a korábban GDM-es nőket, mint a kontroll asszonyok csoportját ($p_{F1} = 0,002$; $p_{F2} = 0,005$; $p_{F3} = 0,001$; $p_{SCORE} = 0,01$) (4. táblázat). A vizsgált csoport fiatal kora alapján nem meglepő, hogy az abszolút kockázatok értékei nem nagyok.

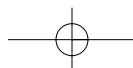
Annak eldöntésére, hogy mennyiben befolyásolják a cardiovascularis kockázatot a korábban GDM és a kontroll asszonyok szénhidrát-anyagcseréjében az utánvizsgálatkor megfigyelhető jelentős különbségek, a továbbiakban csak a vizsgálat idején normális szénhidrát-anyagcseréjű asszonyok adatait hasonlítottuk össze (az utánvizsgálatkor normális szénhidrát-anyagcseréjű, korábban GDM: $n = 74$; kontroll: $n = 48$). Ebben az elemzésben már nem találtunk szignifikáns különbséget az életkorban, a derékbőségben, ill. a szisztolés vérnyomásértékekben (5. táblázat). Ugyanakkor a szív- és érrendszeri betegségek későbbi megjelenését becsülő rendszerek továbbra is szignifikánsan magasabb kockázatot jeleztek a vizsgálatkor a kontrollokhoz viszonyítva, bár a különbség a 30 éves CV rizikót becsülő pontszám esetén nem volt szignifikáns (4. táblázat).

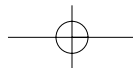
Megbeszélés

A kohorszba ágyazott eset-kontroll vizsgálatunkban 3,5 évvel a szülést követően gyakrabban fordult elő szénhidrátanyagcsere-zavar a korábban GDM-mel diagnosztizált asszonyok között a kontrollokhoz képest (29,5% vs. 2%). Ugyanakkor ezek a nők idősebbek voltak, magasabb volt a vérnyomásuk, ill. a derék-csípő bőségük. A cardiovascularis és a coronarizikó egyaránt nagyobb volt körükben. Az emelkedett cardiovascularis kockázat továbbra is igazolható volt a GDM csoportban a jelenlegi szénhidrát-tolerancia szerint egyeztetett vizsgálatban, annak ellenére, hogy a kontrollok és a volt GDM-ek cardiovascularis profilja nem különbözött az egyes rizikófaktorok szintjén.

Elfogadott tény, hogy a korábban GDM miatt gondozott anyáknál gyakrabban fordul elő szénhidrátanyagcsere-zavar az élet későbbi szakaszában. Bellamy és mtsai metaanalízise alapján a diabetes élethosszig tartó rizikója több mint 7-szeres a háttér-populációhoz képest a volt GDM-es asszonyokban.⁴ Az irodalom az utóbbi időben egyre gyakrabban foglalkozik a szülést nem sokkal követően a korábbi GDM esetén már megfigyelhető gyakoribb cardiovascularis kockázati tényező előfordulásával.

Munkacsoportunk korábbi vizsgálatai alapján az indexterhességet 8 évvel követően nemcsak gyakran találtunk szénhidrátanyagcsere-zavart (49%) – ebből 42% diabetes – a terhesség alatt egészséges asszonyokkal összevetve, hanem nagyobbak találtuk a derék/csípő hányadost és a trigliceridszintet. Több asszony-





4. táblázat. A cardiovascularis rizikóbecslő rendszerek eredményeinek összehasonlítása a korábban GDM-es és a kontroll csoportok, valamint a korábban GDM-es és kontroll, az utánvizsgálatkor azonban normális szénhidrát-anyagcseréjű csoportok között

		Korábbi GDM n = 105	Kontroll n = 49	p
F1	„szívkor” (év)	35,1 ± 9,8	30,0 ± 8,2	0,002
	(%)	2,1 [1,7]	1,5 [1,1]	
F2	(%)	10,0 [7,8]	8,0 [4,0]	0,005
F3	(pont)	-0,2 ± 2,4	-1,7 ± 2,4	0,001
	(%)	3,0 [2,0]	2,0 [2,0]	
SCORE		1,0 [1,0]	1,0 [0,0]	0,01
Normál szénhidrát-anyagcseréjű személyek				
		Korábbi GDM n = 74	Kontroll n = 48	p
F1	„szívkor” (év)	33,1 ± 8,0	29,2±5,8	0,004
	(%)	1,9 [1,2]	1,5 [1,1]	
F2	(%)	9,0 [6,0]	8,0 [4,0]	0,068
F3	(pont)	-0,7 ± 2,3	-1,8 ± 2,1	0,006
	(%)	3,0 [2,0]	2,0 [2,0]	
SCORE		1,0 [1,0]	1,0 [0,0]	0,013

átlag ± SD; median [IQR]; 2 mintás t-próba

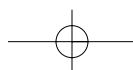
F1: 10 éves teljes cardiovascularis kockázat a Framingham-tanulmány alapján; F2: 30 éves cardiovascularis kockázat a Framingham-tanulmány alapján; F3: 10 éves coronariakockázat a Framingham-tanulmány alapján; fatális cardiovascularis események 10 éves kockázata a SCORE alapján (Systematic COronary Risk Evaluation: európai kockázatbecslő rendszer)

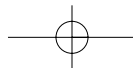
nak microalbuminúriája és magas vérnyomása volt, és a paraszimpatikus reflexesztek érintettsége is kimutatható volt.^{18, 27} Krishnaveni és mtsai 5 évvel a terhesség után végeztek utánvizsgálatot.²² A korábbi GDM-es asszonyok esetében 37%-nak találták a 2-es típusú diabetes, 60%-nak a metabolikus szindróma előfordulási gyakoriságát. A kontroll csoportban a T2DM 2%-ban, a metabolikus szindróma 26%-ban fordult elő. Munkacsoportunk egy másik vizsgálatában korábban gesztációs diabeteses asszonyok átlagosan 4 éves utánkövetésekor is már 44%-ban talált glukóztoleranciát, ebből 21% volt manifest diabetes. A kontroll asszonyok közt csak IGT fordult elő (15%-ban). Az előző vizsgálathoz hasonlóan a korábbi GDM csoportban nagyobb volt a BMI, a derékkörfogat, a testzsírarány, a vérnyomás, az LDL-koleszterin- és a trigliceridérték is.^{25, 26} Az irodalmi adatokból látszik, a követési idő hosszának növekedésével egyre gyakoribbá válik a T2DM, ill. a metabolikus szindróma paraméterek káros értékeinek előfordulása.

Hosszú távú követés (29 év) után Carr és mtsai nemcsak a szénhidrátanyagcsere-zavarok és a metabolikus szindróma gyakoriságában találtak különbséget a korábbi GDM és a kontroll csoport között, hanem igazol-

ni tudták a coronariabetegségek gyakoribb előfordulását is. A betegség ráadásul fiatalabb életkorban alakult ki a GDM csoportban.⁷ Hasonló tendenciát találtak stroke esetében is, bár az eltérés nem volt statisztikailag szignifikáns, valószínűleg a kisebb esetszám miatt.

GDM-et követően a cardiovascularis kockázat becslésére egyelőre csak kevesen használtak különböző rizikókalkulátorokat, bár a klinikai gyakorlatban ezek az eszközök igen elterjedtek. Saaristo nagy diabeteskockázatú személyek cardiovascularis kockázatát igen nagyra találta. Megjegyzendő azonban, hogy a vizsgálat résztvevői átlagosan középkorúak voltak, köztük a lezajlott cardiovascularis események prevalenciája is magas volt, ráadásul a gesztációs diabetes mellett a FINDRISC score alapján nagy kockázatú személyeket is bevontak.³⁴ Costacou és mtsai a terhességet 1-2 évvel követően elemezték a cardiovascularis kockázatot volt GDM-es asszonyokban. Sajnos a közlemény nem hasonlítja össze a kontrollok és a volt GDM-es asszonyok adatait, csupán az adiponektin-szintek és a Framingham-rizikó közti negatív kapcsolatot ismertetik. Ennek alapján azonban ismerve az inzulinrezisztencia – volt GDM – adiponektin kapcsolatot feltételezhető, hogy az értékek magasabbak lehettek





5. táblázat. A cardiovascularis rizikófaktorok a korábban gesztációs diabeteses, de jelenleg normál szénhidrát-anyagcseréjű és a jelenleg is normál glukóztoleranciájú kontroll asszonyokban

	kGDM, N (n = 74)	Kontroll, N (n = 48)	p
Kor (év)	35,0 ± 3,6	33,8 ± 3,8	NS
BMI	24,5 ± 4,0	23,7 ± 3,5	NS
Derékbőség (cm)	81,59 ± 9,5	79,3 ± 7,6	NS
Összkoleszterin (mmol/l)	4,8 ± 0,7	4,8 ± 0,9	NS
LDL-koleszterin (mmol/l)	2,9 ± 0,6	2,8 ± 0,8	NS
HDL-koleszterin (mmol/l)	1,5 ± 0,3	1,5 ± 0,2	NS
Triglicerid (mmol/l)	1,2 ± 0,7	1,1 ± 0,7	NS
Szisztolés vérnyomás (Hgmm)	118,5 ± 14,0	113,8 ± 12,1	NS
Diasztolés vérnyomás (Hgmm)	76,7 ± 8,9	71,1 ± 9,7	0,001
Antihipertenzív kezelés (n)	1 (1,4%)	0	NS
Húgysav (μmol/l)	221,6 ± 64,2	223,2 ± 54,9	NS
CRP (mg/l)	1,6 ± 3,5	2,4 ± 5,2	NS
Dohányzás [n (%)]	19 (25,7)	8 (16,7)	NS

kGDM,N=korábban GDM, jelenleg normál szénhidrátanyag-cseréjű asszonyok; Kontroll,N=korábban kontroll és jelenleg is normál glukóztoleranciájú asszonyok

2 mintás t-próba és χ^2 -próba, átlag ± SD, n

a GDM-es csoportban, és ez jól egybeesik saját eredményeinkkel.⁹

Vizsgálatunk gyenge pontjai a következők: A kis esetszám minden bizonnyal korlátozta a statisztikai erőt, talán ennek is lehet a következménye, hogy az illesztett vizsgálatban nem minden becslőrendszer használata mellett maradt szignifikáns a különbség. Az általunk alkalmazott becslőrendszerek többségét nem validálták a vizsgálat célcsoportjára jellemző fiatal életkorra, ill. nem validálták GDM-ben sem. Jelen vizsgálatunkban csak kaukázusi személyek vettek részt, ennek megfelelően korlátozott az eredmények generalizálhatósága.

A vizsgálat erősségei is kiemelendők. Jelen elemzés populációs alapú, így következtetései hasonló populációkra általánosíthatók. Az utánkövetés és a terhesek szűrése is standard módszerekkel történt, ami erősíti a belső validitást.

Vizsgálatunkban igazoltuk, hogy gesztációs diabetes rövid idővel követően kimutathatóan emelkedett a becsült 10–30 éves cardiovascularis kockázat a szénhidrátanyagcsere-zavar jelenlététől függetlenül, annak ellenére, hogy ez a betegcsoport nem tért el szignifikánsan a kontrolloktól a „klasszikus” cardiovascularis rizikófaktorok tekintetében. Bár a becsült abszolút kockázat nem volt nagy (nem érte el a gyógyszeres beavatkozást szükségessé tevő szintet), mindenképpen felhívja a figyelmet arra, hogy a korábban GDM-es

asszonyok utánkövetése és gondozása célszerű lehet nem csupán a szénhidrátanyagcsere-zavar, hanem a szív- és érrendszeri szövődmények megelőzése vagy késleltetése céljából is.

Köszönetnyilvánítás

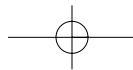
A tanulmány az Országos Tudományos Kutatási Alap támogatásával (OTKA 68575/2007) készült.

Irodalom

1. Albareda M, Caballero A, Badell G, Piquer S, Ortiz A, de Leira A, Corcoy R: Diabetes and abnormal glucose tolerance in women with previous gestational diabetes. *Diabetes Care* 2003; **26**:1199–1205.
2. Åberg A, Jönsson E, Eskilsson I, Landin-Olsson M, Frid A: Predictive factors of developing diabetes mellitus in women with gestational diabetes. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; **81**: 11–16.
3. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J: An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961; **4**: 561-71.
4. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D: Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2009; **373**: 1773-79.
5. Bian X, Gao P, Xiong X, Xu H, Qian M, Liu S: Risk factors for development of diabetes mellitus in women with a history

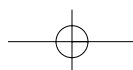
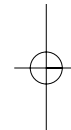
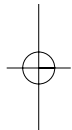


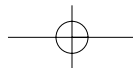
- of gestational diabetes mellitus. *Chin Med J* 2000; **113**: 759–762.
6. **Bosnyák Zs, Kerényi Zs, Stella P, Madarász E, Tóth K, Tabák Ágy, Tamás Gy:** Hypertonia gestációs diabeteszben: Előfordulása a terhesség során és utánkövetéskor. *Hypertonia és Nephrologia* 2000; **4**: 198-209.
 7. **Carr DB, Utzschneider KM, Hull RL, Tong J, Wallace TM, Kadama K, Shofer JB, Heckbert SR, Boyko EJ, Fujimoto WY, Kahn SE:** Gestational diabetes mellitus increases the risk of cardiovascular disease in women with a family history of Type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; **29**: 2078–83.
 8. **Conroy M, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, Backer GD, Bacquer DD, Ducimetiere P, Jousilahti P, Keil U, Njolstad I, Oganov RG, Thomsen T, Tunstall-Pedoe H, Tverdal A, Wedel H, Whincup P, Wilhelmsen L, Graham IM:** Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; **24**: 987-1003.
 9. **Costacou T, Bosnyak Zs, Harger GF, Markovic N, Silvers N, Orchard TJ:** Postpartum Adiponektin Concentration, Insulin Resistance and Metabolic Abnormalities Among Women With Pregnancy-Induced Disturbances. *Prev Cardiol* 2008; **11**: 106-15.
 10. **D’Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, Kannel WB:** General Cardiovascular Risk Profile for Use in Primary Care: The Framingham Heart Study. *Circulation* 2008; **117**: 743-53.
 11. **Feig D, Zinman B, Wang X and Hux J:** Risk of development of diabetes mellitus after a diagnosis of gestational diabetes. *CMAJ* 2008; **179**: 229–234.
 12. **Ferrada C, Molina M, Cial I, Riedel G, Arevalo R:** Realationship between gestational diabetes and metabolic syndrome. *Rev. Med. Chil.* 2007; **135**: 1539-45.
 13. **Framingham Heart Study:** <http://www.framinghamheartstudy.org/risk/index.html>
 14. **Kerényi Zs, Bosnyák Zs, Dobos A, Rákóczi I, Tamás Gy:** Universal screening for gestational diabetes mellitus: 3 year results. *Diabet Med* 2006; **23(S4)**: 387.
 15. **Kerényi Zs, Stella P, Tabák GyÁ, Nádasdi Á, Madarász E, Bosnyák Zs, Baranyi É, Csákány MGy, Karádi I, Tamás Gy:** Gestational diabetes mellitus: early manifestation or predictor of the metabolic syndrome. *Diabetol Hung* 2002; **10 (Suppl 2)**: 32–36.
 16. **Kerényi Zs, Tamás Gy:** Gestációs diabetes. In: Halmos T, Jermendy Gy (szerk): *Diabetes mellitus. Elmélet és klinikum.* Medicina, Budapest, 2002, 665-677.
 17. **Kerényi Zs, Tamás Gy:** Gestációs diabetes: Utánkövetés. *Diabetol Hung* 2005; **13**: 59-66.
 18. **Kerényi Zs, Tamás Gy, Tabák GyÁ, Ábel T, Csákány MGy, Simon K, Karádi I:** Megelőző gesztációs diabetesz: Az inzulinrezisztencia szindróma előjelzője? *Magyar Belorv Arch* 1997; **50**: 641-648.
 19. **Kerényi Zs, Tamás Gy, Rédling M, Tóth J, Pánczél P, Nádasdi Á, Balázs O, Csákány MGy, Baranyi É:** Cukorbetegséggel szövődött terhesség késői anyai következményei: „Enyhe” diabetes-formák utánvizsgálatának módszerei és első eredményei. *Magyar Belorv Arch* 1995; **48**: 179-183
 20. **Kim C, Cheng YJ, Beckles GL:** Cardiovascular disease risk profiles in women with histories of gestational diabetes but without current diabetes. *Obstet Gynecol* 2008; **112**: 875-83.
 21. **Ko G, Chan J, Tsang L, Chi-Yin-Li, Cockram C:** Glucose intolerance and other cardiovascular risk factors in Chinese women with a history of gestational diabetes mellitus. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 1999; **39**: 478–483.
 22. **Krishnaveni GV, Hill JC and Veena SR, Geetha S, Javakumar MN, Karat CL, Fall CH:** Gestational diabetes and the incidence of diabetes in the 5 years following the index pregnancy in South Indian women. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; **78**: 398–404.
 23. **Lee AJ, Hiscock RJ, Wein P, Walker SP, Permezel M:** Gestational diabetes mellitus: Clinical predictors and long-term risk of developing type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; **30**: 878–883.
 24. **Lee H, Jang H, Park H, Metzger B, Cho N:** Prevalence of type 2 diabetes among women with a previous history of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; **81**: 124–129.
 25. **Madarász E, Tamás Gy, Tabák GyÁ, Bosnyák Zs, Tóth K, Csákány MGy, Szalay J, Kerényi Zs:** 2-es típusú diabetes, szénhidrátanyagcsere-zavar és cardiovascularis rizikófaktorkor előfordulása korábbi gesztációs diabeteszt követően: négy éves utánkövetés. *Diabetol Hung* 2006; **14**: 153-162.
 26. **Madarász E, Tamás Gy, Tabák GyÁ, Szalay J, Kerényi Zs:** Metabolikus szindróma gesztációs diabeteszt követően: négyéves utánkövetés. *Orv Hetil* 2008; **149**: 831-838.
 27. **Madarász E, Tamás Gy, Tabák Ágy, Kerényi Zs:** Carbohydrate metabolism and cardiovascular risk factors 4 years after a pregnancy complicated by gestational diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2009; **85**: 197-202.
 28. **Morimitsu LK, Fusaro AS, Sanchez VH, Hagemann C, Bertini AM, Dib AS:** Fibrinolytic dysfunction after gestation is associated to components of insulin resistance and early type 2 diabetes in Latino women with previous gestational diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; **78**: 340–348.
 29. **Osei K, Gaillard TR, Schuster DP:** History of gestational diabetes leads to distinct metabolic alterations in nondiabetic African–American women with a parental history of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998; **21**: 1250–1257.
 30. **Pallardo F, Herranz L, Garci-Ingelmo T, Grande C, Martin-Vacuero P, Janez M, Gonzalez A:** Early postpartum metabolic assessment in women with prior gestational diabetes. *Diabetes Care* 1999; **22**: 1053-1058.
 31. **Pencina MJ, D’Agostino RB, Larson MG, Massaro JM, Vasan RS:** Predicting the 30-Year Risk of Cardiovascular Disease: The Framingham Heart Study. *Circulation* 2009; **119**: 3078-84.
 32. **Report of a WHO Consultation:** Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. World Health Organization, Department of Noncommunicable Disease Surveillance, Geneva, 1999.
 33. **Rydén L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, de Boer MJ, Cosentino F, Jönsson B, Laakso M, Malmberg K, Priori S, Ostergren J, Tuomilehto J, Thrainsdóttir I, Vanhorebeek I, Stramba-Badiale M, Lindgren P, Qiao Q, Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Camm J, Dean V, Deckers J, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo J, Zamorano JL, Deckers JW, Bertrand M, Charbonnel B, Erdmann E, Ferrannini E, Flyvbjerg A, Gohlke H, Juanatey JR, Graham I, Monteiro**



- PF, Parhofer K, Pyörala K, Raz I, Schernthaner G, Volpe M, Wood D; Task Force on Diabetes and Cardiovascular Disease of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for the Study of Diabetes (EASD):** Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular disease: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2007; **28**: 88-136.
34. **Saaristo T, Moilanen L, Jokelainen J, Korpi-Hyövalti E, Vanhala M, Saltevo J, Niskanen L, Peltonen M, Oksa H, Cederberg H, Tuomilehto J, Uusitupa M, Keinanen-Kiukkaaniemi S:** Cardiometabolic profile of people screened for high risk of type 2 diabetes in a national diabetes prevention programme (FIN-D2D). *Prim Care Diabetes* 2010; **4**: 231-239.
35. **Shah B, Retnakaran R, Booth G:** Increased risk of cardiovascular disease in young women following gestational diabetes. *Diabetes Care* 2008; **31**: 1668-1669.
36. **Vambergue A, Dognin C, Boulogne A, Réjout MC, Biaisquet S, Fontaine P:** Increasing incidence of abnormal glucose tolerance in women with prior abnormal glucose tolerance during pregnancy: DIAGEST 2 study. *Diabet Med* 2008; **25**: 58-64.
37. **Volpe L, Cuccuru I, Lencioni C, Napoli V, Chio A, Fotino C, Bertolotto A, Penno G, Benzi L, Del Prato S, Di Cianni G:** Early subclinical atherosclerosis in women with previous gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2008; 31-2 E.
38. **Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB:** Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; **97**: 1837-47.

Levezési cím: Dr. Füst Ágnes
9024 Győr, Répce u. 20.
E-mail: agnesfurst@gmail.com





D-VITAMIN-SZINTEK HÁROM ÉVVEL A SZÜLÉST KÖVETŐEN, KORÁBBAN GESZTÁCIÓS DIABETESES ÉS KONTROLL ASSZONYOKBAN

Dr. Tünczer Tímea,^{(1, 2)*} Dr. Tabák Gy. Ádám,^{(1, 2, 3)*} Dr. Magenheimer Rita,^(4, 5) Dr. Fürst Ágnes,⁽¹⁾
Dr. Fehér Zsuzsanna,⁽¹⁾ Pálffy Adrienn,⁽¹⁾ Dr. Tamás Gyula^(1, 2)

(1) Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, I. Sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest

(2) Diabétesz Gondozási Nemzeti Központ, Budapest

(3) University College London, Epidemiológiai és Népegészségtani Tanszék London, London,
Egyesült Királyság

(4) Semmelweis Egyetem Doktori Iskola, Budapest

(5) St. Joseph Kórház, Szülészeti és Nőgyógyászati Osztály, Berlin Németország

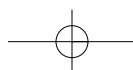
ÖSSZEFOGLALÁS: Irodalmi adatok alapján pozitív összefüggés van a D-vitamin-szintek és az inzulinérzékenység között. Felvetik azt is, hogy gesztációs diabetesben (GDM) alacsonyabb D-vitamin-szintek lehetnek, mint kontroll terhésekben, azonban a szülést követően a fenti összefüggéseket nem vizsgálták. Szerzők célul tűzték ki a korábban GDM-ben szenvedő és kontroll nők D-vitamin-szintjének, ill. inzulinérzékenységének és inzulinszekréciójának vizsgálatát 3,2 évvel a szülést követően. A kohorszba ágyazott eset-kontroll vizsgálaton 87 korábban GDM-es és 45, terhessége során szénhidrátanyagcsere-zavarban nem szenvedő asszony vett részt. A 25-hidroxi-D-vitamin-szintet immunoassay-vel határozták meg. Az inzulinérzékenységet és az éhomi inzulinszekréciót HOMA2 kalkulátorral számolták, a korai inzulinválaszt a 75 g-os cukorterhelés során mért adatok alapján számolt inzulinogén indexszel jellemezték. Nem volt különbség a korábban GDM-es és a kontroll (27,2 ± 13,1 [± SD] vs. 26,9 ± 9,8 ng/l) csoportok D-vitamin-szintje között. Pozitív összefüggés volt a HOMA inzulinérzékenység és a D-vitamin-szintek között ($\beta = 0,017$, 95% megbízhatósági tartomány: 0,001–0,034/1 ng/ml), amit a korra és a BMI-re történő korrekció sem befolyásolt jelentősen. Tendenciaszerű kapcsolat volt az éhomi inzulinszekréció és a D-vitamin-szint között ($p = 0,099$), az inzulinogén indexszel nem volt összefüggés. A korábbi GDM az anamnézisben nem társult kisebb D-vitamin-szintekkel, azonban a D-vitamin-szintek összefüggést mutattak az inzulinérzékenységgel. Feltételezhető, hogy a HOMA inzulinszekréció és a D-vitamin-szintek kapcsolata a vércukorszintek autoregulációjával függ össze, amit az is támogat, hogy nem volt összefüggés a D-vitamin-szintek és az inzulinogén index között.

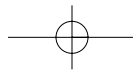
Kulcsszavak: gesztációs diabetes, D-vitamin-ellátottság, HOMA inzulinérzékenység, HOMA inzulinszekréció

Tünczer T, Tabák GyÁ, Magenheimer R, Fürst Á, Fehér Zs, Pálffy A, Tamás Gy: VITAMIN D LEVELS IN WOMEN WITH PRIOR GESTATIONAL DIABETES AND CONTROL WOMEN 3 YEARS AFTER DELIVERY

SUMMARY: *There is a positive association between vitamin D levels and insulin sensitivity according to the literature. It is also suggested that women with gestational diabetes have decreased levels of vitamin D compared to controls however these associations have not been investigated after delivery. The present study sought to investigate vitamin D levels, insulin sensitivity and insulin secretion in women with prior GDM and controls 3.2 years after delivery. Altogether 87 prior GDM women and 45 women with normal glucose tolerance during pregnancy participated. The level of 25-hydroxy-vitamin D was measured by a radioimmunoassay. Insulin sensitivity and fasting insulin secretion was estimated using the HOMA calculator, while early insulin secretion was described by the insulinogenic index based on results of a 75g oral glucose tolerance test. There was no significant difference in vitamin D levels between cases and controls (27.2 ± 13.1 [± SD] vs. 26.9 ± 9.8 ng/l). There was a positive association between HOMA insulin sensitivity and vitamin D levels ($\beta = 0.017$, 95% confidence interval: 0.001-0.034 / 1 ng/ml) that was only mildly effected by adjustment for age and BMI. There was a non significant association between HOMA insulin secretion and vitamin D levels ($p = 0.099$), while no apparent as-*

* A szerzők egyformán hozzájárultak a cikk megírásához.





sociation was found with the insulinogenic index. The personal history of prior GDM was not associated with lower vitamin D levels however vitamin D levels were associated with HOMA insulin sensitivity. It is hypothesized that the association between HOMA insulin secretion with vitamin D levels is related to the autoregulation of fasting glucose levels that is supported by the fact that no association between vitamin D and insulinogenic index was found.

Key words: *gestational diabetes, vitamin D deficiency, HOMA insulin sensitivity, HOMA insulin secretion.*

Magy Belorv Arch 2011; 64: 367–373.

Régóta ismert a D-vitamin szerepe a kalcium- és csontanyagcserében, újabb vizsgálatok alapján azonban a D-vitamin hatása ennél jóval összetettebb. A D-vitamin hiánya a csontbetegségek mellett számos egyéb krónikus betegség, mint az autoimmun betegségek, a diabetes, a metabolikus szindróma, a sclerosis multiplex és egyes malignus daganatok kialakulásával is összefüggést mutat.^{2, 9, 12, 19, 30, 31}

Az elégtelen D-vitamin-ellátottság gyakori, az utóbbi időben megjelent adatok alapján az Egyesült Államok népességében 77%-os előfordulása, és az európai népességben is eléri az 50–70%-ot.^{8, 30}

A D-vitamin-hiány és a 2-es típusú diabetes között kapcsolatot találtak keresztmetszeti vizsgálatokban.^{22, 24, 28} Prospektív vizsgálatok kapcsolatot írtak le a nagyobb D-vitamin-bevitel és a 2-es típusú diabetes kisebb kockázata között.^{22–24} Hasonló összefüggést találtak a D-vitamin-ellátottság és az újonnan felfedezett diabetes között is.²⁵

Úgy tűnik, hogy a D-vitamin-szintek és az inzulinérzékenység között az obesitástól független kapcsolat lehet, elsősorban nagy diabeteskockázatú személyekben.^{4, 9, 11, 14, 28} Egy randomizált, kontrollált vizsgálatban a D-vitamin per os pótlása nagy kockázatú személyekben rövid távon alkalmas volt az inzulinérzékenység romlásának kivédésére.²⁰

Bár jól ismert, hogy a gesztációs diabetes (GDM) és a 2-es típusú diabetes sok közös vonással és rizikófaktorral rendelkezik, lényegesen kevesebb adat ismert a D-vitamin-szintek és a GDM kapcsolatáról.²⁶ GDM-mel diagnosztizált személyekben alacsonyabb D-vitamin-szinteket találtak néhány vizsgálatban,^{17, 29, 33} azonban más elemzések ezt nem tudták megerősíteni.^{3, 6, 18} Egyértelműbbnek tűnik a D-vitamin-szintek és az inzulinérzékenység közti pozitív kapcsolat, amelyet keresztmetszeti és prospektív vizsgálatokban is megerősítettek.^{5, 6, 13, 18} 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.^{21, 27}

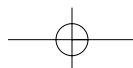
Arra vonatkozóan azonban nem rendelkezünk ismeretekkel, hogy a GDM-ben megfigyelt gyakoribb csökkent D-vitamin-szint megmarad-e a szülés után, ill. hogy korábban GDM-es asszonyok között megmarad-e az összefüggés a D-vitamin-szintek és az inzulinérzékenység között. Munkánkban vizsgálni kívántuk a korábban GDM-ben szenvedő, ill. kontroll asszonyok D-vitamin-ellátottságát. Célul tűztük ki továbbá az inzulinrezisztencia, valamint a β -sejt-működés és a D-vitamin-szintek közti összefüggések elemzését is eset-kontroll vizsgálatunkban.

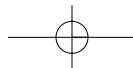
Betegek és módszerek

2008 és 2010 között kohorszba ágyazott eset-kontroll vizsgálatot végeztünk a Szent Margit Kórház Szülészeti és Nőgyógyászati Osztályán 2005. január 1. és 2006. december 31. között gesztációs diabetes miatt gondozott asszonyok szülés utáni állapotának felmérésére. A vizsgálat felépítését munkacsoportunk másik közleményében részletezzük.⁷ A vizsgálati tervet a Semmelweis Egyetem Regionális Kutatásetikai Bizottsága előzetesen engedélyezte. A GDM diagnózisa szűrés során, az 1999-ben elfogadott WHO kritériumrendszer alapján történt (éhomi vércukor: ≥ 7 mmol/l és/vagy 75 g OGTT során a 2 órás vércukorérték $\geq 7,8$ mmol/l).^{1, 16}

A vizsgálat kezdetekor a korábban GDM-es asszonyoknak és az ugyanezen időszakban szült, de terhessége során szénhidrátanyagcsere-zavarban nem szenvedő, korban illesztett, random módon kiválasztott kontroll nőknek kérdőívet küldtünk ki, amelyben a családi és belgyógyászati kórelőzményről, terhességeikről, az indexterhességéből született gyermekéről, jelen betegségeikről, a jelenleg szedett gyógyszerekről tettünk fel kérdéseket. Egyúttal részletes vizsgálatok lehetőségét ajánlottuk fel.

RÖVIDÍTÉSEK: **BMI:** testtömegindex (body mass index); **γ GT:** γ -glutamil-transzferáz; **GDM:** gesztációs diabetes; **GI:** szénhidrátanyagcsere-zavar (glukóztolerancia); **HPLC:** magasnyomású folyadékkromatográfia (high-pressure liquid chromatography); **IFG:** emelkedett éhomi vércukor (impaired fasting glucose); **IGT:** csökkent glukóztolerancia (impaired glucose tolerance); **II:** inzulinogén index; **HOMA:** homeosztázis modell meghatározás (homeostasis model assessment); **HOMA2-B:** a HOMA elven meghatározott inzulinszekréció; **HOMA2-S:** a HOMA elven meghatározott inzulinérzékenység; **NS:** nem szignifikáns; **OGTT:** orális glukóztolerancia teszt; **SD:** szórás (standard deviation)





Egyetértésük esetén – amelyet beleegyező aláírásukkal igazoltak – részletes vizsgálatokat végeztünk. Keresztmetszeti vizsgálat keretében az indexterhességet követően átlagosan $3,2 \pm 0,6$ (átlag \pm SD) évvel 87, korábban GDM-ben szenvedő asszony és 45 hasonló korú, azonos időszakban, ugyanazon centrumban született, terhessége során szénhidrátanyagcsere-zavar szempontjából egészséges nő (kontroll csoport) adatait dolgoztuk fel.

A személyes megjelenés alkalmával a résztvevők részletesebb kérdőívet töltöttek ki, amely a családi anamnézis és az előző betegségek mellett életmódbeli szokásokkal kapcsolatos kérdéseket (dohányzás, kávé-, alkoholfogyasztás, fizikai aktivitás, vitaminkészítmények használata, táplálkozási szokások) is tartalmazott.

Ezt követően került sor az antropometriai paraméterek (testsúly, testmagasság, derékkörfogat) és a vérnyomás mérésére. A testmagasságot cipő nélkül mértük, az eredményeket a legközelebbi centiméterre kerekítve. A testtömeg mérésére hitelesített, digitális mérlegen, cipő nélkül került sor. A derékkörfogatot a köldök magasságában mértük. A vérnyomásmérést 5 perc ülést követően, hitelesített, digitális OMRON típusú vérnyomásmérővel végeztük a felkaron, a körfogatnak megfelelő méretű mandzsettával.

Laboratóriumi vizsgálatok

Legalább 8 órás éhezést követően vett vérből meghatároztuk a glukózt (enzimatikus, kolorimetria), a HbA_{1c} (HPLC tömegspektrometria), a széruminzulint (kemilumineszcens immunkémiai módszer) és C-peptid (kemilumineszcens mikropartikulumos immuneszt), a vérzsírokat (koleszterin, HDL-koleszterin, LDL-koleszterin és triglicerid), a kreatinint (kinetikus kolorimetria), a γ -glutamil-transzferáz (γ GT), a 25-hidroxi-D-vitamint, a kalciumot (fotometriás színpróba), a foszfátot (kinetikus UV módszer), a parathormont (elektrokemilumineszcens immuneszt) és CRP szintjét. A 25-hidroxi-D-vitamin meghatározása immunoassay módszerrel (elektrokemilumineszcens immuneszt), Hitachi E170 készüléken történt.

75 g glukózzal orális glukóztolerancia tesztet végeztünk. Az OGTT eredménye alapján került sor a WHO kritériumoknak¹ megfelelően a jelen szénhidrátanyagcsere-állapot diagnosztikájára. Az OGTT során 30 percenként – a 120. percre – ismételt vérvétel történt, vizsgáltuk a 30., a 60. és a 120. percben vett vérből a vércukor- és az inzulinszinteket.

Az inzulinrezisztencia jellemzésére a HOMA2 Calculator v.2.2 (Diabetes Trials Unit, University of Oxford, Oxford, UK) segítségével meghatározott HOMA paraméterek szolgálták. Az inzulinérzékenységet a HOMA2-S, a béta-sejt-funkciót a HOMA2-B jellemzi.³² Az inzulinszekréció jellemzésére meghatároztuk továbbá az inzulinogén indexet $[II = (\text{inzulin}_{30\text{perc}} - \text{inzulin}_{\text{ehomi}}) / (\text{glukóz}_{30\text{perc}} - \text{glukóz}_{\text{ehomi}})]$ is.

Statisztikai módszerek

A folyamatos változók értékeit számtani közép \pm SD formában adtuk meg, a kategorikus változókat pedig százalékos arányban. A csoportok összehasonlítására kétmintás t-próbát (folytonos változók), ill. χ^2 -próbát (kategorikus változók) használtunk. Az inzulinrezisztencia/béta-sejt-funkció és a D-vitamin-szintek közti összefüggést többszörös lineáris regressziót alkalmazva vizsgáltuk két lépésben. Elsőként univariációs tesztekben vizsgáltuk a logaritmikusan transzformált HOMA-értékek, az inzulinogén index, valamint a D-vitamin-szintek kapcsolatát, majd vizsgáltuk, hogy a kapcsolat független-e a kortól és az obesitástól a változók egyesével történő beléptetésével. A második lépésben az inzulinérzékenységgel elméleti megfontolások alapján feltételezhető összefüggést mutató változókat és a D-vitamin-szintet együttesen léptettük be a modellbe, majd a nem szignifikáns tagok visszafelé történő kizárásával kerestük az inzulinérzékenységgel és az inzulinválasztással független összefüggést mutató paramétereket. A statisztikai elemzésekhez az SPSS 13.0 for Windows szoftvert használtuk.

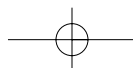
Eredmények

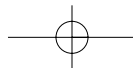
A korábban GDM-ben szenvedők és a kontroll személyek jellemzőit az 1. táblázatban összesítettük. A volt GDM-es asszonyok életkora, testtömegindexe, derékkörfogata nem tért el a kontroll asszonyok hasonló értékeitől. A szisztolés (122 ± 17 vs. 116 ± 14 Hgmm) és a diasztolés (78 ± 11 vs. 72 ± 11 Hgmm) vérnyomásértékeik azonban – a normális értéktartományban – szignifikánsan magasabbak voltak. Szignifikánsan magasabb volt a korábban GDM-es asszonyok HbA_{1c} -, éhomi vércukor- és 120 perces vércukorértéke, valamint a 120 perces inzulinszint és a számított inzulinogén index is (minden $p < 0,05$). Nem észleltünk különbséget az inzulinérzékenységet és a béta-sejt-működést az éhomi állapotban jellemző paraméterek (HOMA2-S, HOMA2-B) között.

A D-vitamin-szintek között sem volt szignifikáns különbség a volt GDM-es és a kontroll csoport között. Nem volt eltérés a két csoport egyéb metabolikus paramétereit, a vérzsírokat, a γ GT, valamint a testtömegindex és a derékkörfogat között sem. Nem voltak eltérések a két csoport dohányzási szokásai sem. A kontroll csoport fizikailag aktívabb volt ($p < 0,05$).

A korábban GDM-es asszonyok között 24 esetben észleltünk szénhidrátanyagcsere-zavart (GI): öt asszonynál 2-es típusú diabetes mellitus, 11 asszonynál IGT, 2 esetben IGT és IFG (együttes), 6 asszonynál IFG (izolált) fennállását állapítottuk meg. A kontroll csoportban egy asszonynál IFG és IGT együttes fennállását észleltük. A glukóztolerancia szignifikánsan gyakoribb volt a korábbi GDM csoportban (28 vs. 2,2%, $p < 0,0001$).

A D-vitamin-szintek között nem volt különbség a





1. táblázat. A vizsgálatban részt vevő asszonyok jellemzői az utánkövetéskor

	Korábban GDM	Kontroll	p
n (esetszám)	87	45	
Kor (év)	34,8 ± 4,4	33,8 ± 3,6	NS
BMI (kg/m ²)	25,9 ± 5,9	24,3 ± 4,4	NS
Derékkörfogat (cm)	84,4 ± 13	81,3 ± 9,4	NS
Szisztolés vérnyomás (Hgmm)	122 ± 17	116 ± 14	0,031
Diasztolés vérnyomás (Hgmm)	78 ± 11	72 ± 11	0,004
Glukóztolerancia (%)	28	2,2	<0,0001
HbA _{1c} (%)	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 (μE/ml)	13,6 ± 14,5	9,6 ± 6,4	0,039
120 perces inzulin (μE/ml)	69,2 ± 61	37,3 ± 27,3	<0,0001
HOMA2-S (%)	108 ± 132	127 ± 104	NS
HOMA2-B (%)	99,6 ± 42,6	97,9 ± 41,4	NS
Inzulinogén index (μE/ml / mmol/l)	14 ± 23	31 ± 37	0,012
25-hidoxi-D-vitamin (ng/ml)	27,2 ± 13,1	26,9 ± 9,8	NS
Koleszterin (mmol/l)	4,8 ± 0,8	4,8 ± 0,9	NS
HDL-koleszterin (mmol/l)	1,50 ± 0,34	1,53 ± 0,23	NS
LDL-koleszterin (mmol/l)	2,98 ± 0,72	2,80 ± 0,79	NS
Triglicerid (mmol/l)	1,4 ± 1,2	1,3 ± 0,9	NS
γGT (E/l)	19 ± 11	18 ± 13	NS
Dohányzók (%)	20,0	19,0	NS
Fizikai aktivitás (%)			0,025
kifejezett	14,6	34,9	
közepes	31,7	27,9	
alig/nem végez	53,7	37,2	

(átlag ± SD), %

szénhidrátanyagcsere-zavarban szenvedő és a normális glukóztoleranciájú csoport (24,6 ± 10,2 vs. 28,1 ± 12,6 ng/l) értékeinek összevetése során sem.

Az inzulinérzékenységet jellemző paraméterek és a D-vitamin-szintek közti összefüggések vizsgálata során univariációs regresszióban pozitív összefüggést észleltünk a HOMA-2S és a D-vitamin-szintek között. Ez az összefüggés, az életkorra és BMI-re, ill. az életkorra és derékkörfogatra történő igazítást követően is fennmaradt, és az összefüggés erősségét jellemző béta-érték sem változott (2. táblázat A).

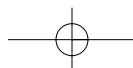
A következő lépésben vizsgáltuk a HOMA inzulinérzékenység független prediktorait visszafelé történő eliminációs, többszörös regressziós analízissel. Ennek alapján a HOMA-2S független összefüggést mutatott az éhomi vércukorral, a derékbősséggel, a γGT- és trigliceridszintekkel, az életkorral, valamint a D-vita-

min szintjével. A teljes modell az inzulinérzékenység varianciájának 68%-át magyarázta (2. táblázat B).

Tendenciájában fordított kapcsolatot észleltünk a béta-sejt-funkció (HOMA-2B) és a D-vitamin-szint között, azonban ez az összefüggés nem érte el a szignifikancia szintjét. Hasonlóan az inzulinérzékenységgel való kapcsolathoz, az összefüggés szorossága jelentősen nem változott az életkor és az obesitas figyelembevétele után (3. táblázat A).

Az inzulinválasztást az előző modellhez hasonló módon vizsgálva többszörös regresszióval a béta-sejtműködés független meghatározói a γGT, a derékbősség, a trigliceridszint, az életkor és a D-vitamin-szint voltak. A teljes modell az inzulinszekréció varianciájának 54%-át magyarázta (3. táblázat B).

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



2. táblázat. Összefüggés az inzulinérzékenység (HOMA2-S), valamint a D-vitamin-szintek között korábban GDM-mel diagnosztizált és kontroll asszonyokban 3,2 évvel a szülést követően

A)			
Kimeneteli mutató HOMA2-S	β	95%-os megbízhatósági tartomány	p
25-hidroxi-D-vitamin	0,017	0,001–0,034	0,04
+ életkor, BMI	0,016	0,002–0,030	0,031
+ életkor, derékkörfogat	0,017	0,003–0,031	0,02
B)			
Kimeneteli mutató HOMA2-S	β	95%-os megbízhatósági tartomány	p
25-hidroxi-D-vitamin (ng/ml)	0,012	0,000–0,025	0,058
Életkor (év)	0,046	0,004–0,088	0,035
Derékkörfogat (cm)	-0,023	-0,007–0,040	0,005
Triglicerid (mmol/l)	-0,170	-0,030–0,310	0,019
γ GT (E/L)	-0,024	-0,007–0,040	0,006
Éhomi vércukor (mmol/l)	-0,368	-0,175–0,561	<0,0001

Többszörös lineáris regresszió, a kimeneteli mutató (HOMA2-S) log-transzformációját követően

(A) A HOMA2-S és a D-vitamin-szintek közti kapcsolat változása univariációs modellben, ill. korra, korra és BMI-re, valamint korra és derékkörfogatra történt korrekciót követően

(B) A HOMA2-S független meghatározói többszörös lineáris regresszióval, a nem szignifikáns tagok visszafelé történő kizárásával. A modell számára elérhető egyéb paraméterek: HDL, C-reaktív protein, cukorterhelés 120 perces vércukor, fizikai aktivitás, szisztolés vérnyomás; $r^2 = 0,681$ a modellre)

Megbeszélés

Eset-kontroll vizsgálatunkban korábbi GDM-es asszonyok között gyakoribb volt a glukóztolerancia előfordulása 3,2 évvel a szülést követően a terhességük alatt normális glukóztoleranciájú asszonyokhoz képest. Ezzel együtt szignifikánsan magasabb vérnyomás- és inzulinszinteket, valamint csökkent korai inzulinválasztást (inzulinogén index alapján) is tapasztaltunk. Nem volt a csoportok között különbség az éhomi értékek alapján számolt inzulinérzékenység, inzulinsekreció, ill. a D-vitamin-szintek között. Az inzulinérzékenység és a D-vitamin-szintek között az életkortól és a BMI-től független kapcsolatot találtunk. Hasonló összefüggés volt a HOMA inzulinsekreció és a D-vitamin-szintek között, bár ez nem érte el a statisztikai szignifikancia szintjét. Nem találtunk összefüggést az inzulinogén index és a D-vitamin-szintek között.

A glukóztolerancia gyakoribb előfordulása, valamint a metabolikus szindróma paraméterek magasabb szintjei jól ismertek GDM-et követően. Vizsgálatunk eredményei ebben a kérdésben megerősítik saját korábbi eredményeinket, és egybecsengenek az irodalmi megfigyelésekkel.^{7, 15, 16, 26}

Irodalmi adatok felvetik, hogy GDM-ben gyakoribb a D-vitamin hiánya, ill. a GDM csoportot alacsonyabb D-vitamin-szintek jellemzik a kontroll terhesekhez képest.^{17, 29, 33} A vizsgálatok egyikében az alacsony D-vitamin-szintek és a GDM közti prospektív kapcsolat független volt a terhesek életkorától, a diabeteses családi anamnézistől és a testtömegindextől.³³ Ugyanakkor több vizsgálat nem talált kapcsolatot a D-vitamin-szintek és a GDM kialakulása, ill. előfordulása között.^{3, 6, 18} Mindezek alapján nem meglepő, hogy jelen vizsgálatunkban sem sikerült kapcsolatot találnunk a korábbi GDM-státusz és a D-vitamin-szintek között, különös tekintettel arra, hogy terhességben jól ismert alacsonyabbak a D-vitamin-szintek a nem terhesekben mért szinteknél.¹⁰

Hasonló módon nem találtunk összefüggést a jelenlegi glukóztolerancia és a D-vitamin-szintek között. Megjegyzendő azonban, hogy vizsgálatunkban csak kevés manifest diabeteses volt, és az irodalomban a diabetes és D-vitamin-szintek között leírt összefüggést általában sokkal nagyobb esetszámú vizsgálatok tudták csak igazolni.^{24, 25, 28}

Az inzulinérzékenység és az inzulinsekreció „gold standard” mérését alkalmazva kapcsolatot tudtak kimutatni a D-vitamin-szintek és az inzulinérzékenység,

3. táblázat. Összefüggés az inzulinszekréció (HOMA2-B), valamint a D-vitamin-szintek között korábban GDM-mel diagnosztizált és kontroll asszonyokban 3,2 évvel a szülést követően

A)			
Kimeneteli mutató HOMA2-B	β	95%-os konfidencia tartomány	p
25-hidroxi-D-vitamin	-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
B)			
Kimeneteli mutató HOMA2-B	β	95%-os konfidencia tartomány	p
25-hidroxi-D-vitamin (ng/ml)	-0,009	0,001-0,018	0,080
Életkor (év)	-0,035	-0,004-0,066	0,030
Derékkörfogat (cm)	0,013	0,002-0,024	0,023
Triglicerid (mmol/L)	0,118	0,015-0,222	0,028
γ GT (E/L)	0,015	0,003-0,028	0,017

Többszörös lineáris regresszió, a kimeneteli mutató (HOMA2-S) log-transzformációját követően

(A) A HOMA2-B és a D-vitamin-szintek közti kapcsolat változása univariációs modellben, ill. korra, korra és BMI-re, valamint korra és derékkörfogatra történt korrekciót követően

(B) A HOMA2-B független meghatározói többszörös lineáris regresszióval, a nem szignifikáns tagok visszafelé történő kizárásával. A modell számára elérhető egyéb paraméterek: HDL, C-reaktív protein, cukorterhelés 0 perces és 120 perces vércukra, fizikai aktivitás, szisztolés vérnyomás; $r^2 = 0,542$ a modellre)

valamint az inzulinszekréció között. Érdekes módon azonban az obesitas figyelembevétele után az inzulinérzékenység mindkét vizsgálatban, az inzulinszekréció csak az egyik vizsgálatban mutatott összefüggést a D-vitamin-szinttel.^{4, 9} Nagy diabeteskockázatú személyekben és populációk mintán is a BMI-től és az egyéb fontos rizikófaktortól független kapcsolatot találtak a HOMA inzulinérzékenység és a D-vitamin-szintek között.^{11, 14} Gesztációs diabetesben a D-vitamin-szintek a HOMA inzulinérzékenység mellett az éhomi vércukorral, a cukorterhelés során mért vércukorral, a HbA_{1c}-vel és az éhomi inzulinnal is összefüggtek.^{5, 6, 13, 18, 27} Felmerül, hogy a terhességben kialakuló csökkent inzulinérzékenység miatt a vércukorszintek sokkal érzékenyebben jelzik a D-vitamin esetleges inzulinérzékenységre kifejtett hatásait. A jelen vizsgálatban tapasztalt szoros, BMI-től független összefüggés a D-vitamin-szintek és a HOMA inzulinérzékenység között kiegészíti a korábbi eredményeket, és kiterjeszti azokat a korábban GDM-mel diagnosztizált asszonyok csoportjára is.

Éhomi állapotban az inzulinérzékenység és az inzulinválasztás között nagyon szoros összefüggés van, ezt veszi figyelembe a HOMA számítása is.³² Az a megfigyelésünk, hogy a korai inzulinszekréció (inzulinogén index) független volt a D-vitamin-szintektől, míg a HOMA inzulinszekréció tendenciózus összefü-

gést mutatott azzal, felveti, hogy a HOMA inzulinszekréció és a D-vitamin-szintek kapcsolata az egészségesekben megfigyelhető homeosztatiszikus változásokat jelzi. Mindezek alapján azt gondoljuk, hogy a D-vitamin-szintek elsősorban az inzulinérzékenységgel függhetnek össze. Ezt támogatja két további randomizált kontrollált vizsgálat is, amelyekben az inzulinérzékenység javulását figyelték meg GDM-ben, ill. diabetes szempontjából nagy kockázatú személyekben.^{20, 27}

Vizsgálatunknak több korlátja van. Az inzulinérzékenység és az inzulinszekréció vizsgálatára éhomi inzulin- és vércukorértékeket használtunk. Bár a HOMA modell és a clamp módszerrel mért paraméterek között szoros a kapcsolat, feltehetőleg a ún. „gold standard” metodikák alkalmazása az összefüggések pontosabb feltárását segítette volna elő. A viszonylag kis esetszám miatt vizsgálatunk elsősorban hipotézisek felállítására alkalmas, a leírt modellek is csak határérték-szignifikanciákat mutatnak. A megfigyelés keresztmetszeti jellege kizárta teszi az ok-okozati kapcsolatok vizsgálatát.

Mindenképpen említést érdemel, hogy vizsgálatunk populációs kohorszba ágyazott eset-kontroll megfigyelés, ami minimalizálja a kontroll kiválasztásakor esetleg fellépő torzításokat. Kiemelnénk, hogy a D-vitamin-szintek és az inzulinérzékenység kapcsolatát GDM-et követően korábban tudomásunk szerint még nem vizsgálták az irodalomban.

Összefoglalóan megállapíthatjuk, hogy GDM-et követően a gyakoribb glukóztolerancia ellenére nem mutatható ki alacsonyabb D-vitamin-szint a kontroll asszonyokhoz képest. A kortól és a BMI-től független összefüggést tudunk viszont igazolni a HOMA inzulinérzékenység és a D-vitamin-szintek között. Annak eldöntésére, hogy a D-vitamin-pótlás esetleg szerepet játszhat a későbbi cukorbetegség kockázatának csökkentésében korábban GDM miatt gondozott szemé-lyekben, randomizált vizsgálatok szükségesek.

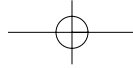
Köszönetnyilvánítás

A tanulmány az Országos Tudományos Kutatási Alap támogatásával (OTKA 68575/2007) készült.

Irodalom

1. **Alberti KG, Zimmet PZ:** Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998; **15**: 539-553.
2. **Alfonso B, Liao E, Busta A, Poretsky L:** Vitamin D in diabetes mellitus—a new field of knowledge poised for D-velopment. *Diabetes Metab Res Rev* 2009; **25**: 417-419.
3. **Baker AM, Haeri S, Camargo CA, Jr., Stuebe AM, Boggess KA:** First trimester maternal vitamin D status and risk for gestational diabetes mellitus: a nested case-control study. *Diabetes Metab Res Rev* 2011. PMID: 21818838
4. **Chiu KC, Chu A, Go VL, Saad MF:** Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nutr* 2004; **79**: 820-825.
5. **Clifton-Bligh RJ, McElduff P, McElduff A:** Maternal vitamin D deficiency, ethnicity and gestational diabetes. *Diabet Med* 2008; **25**: 678-684.
6. **Farrant HJ, Krishnaveni GV, Hill JC, Boucher BJ, Fisher DJ, Noonan K, Osmond C, Veena SR, Fall CH:** Vitamin D insufficiency is common in Indian mothers but is not associated with gestational diabetes or variation in newborn size. *Eur J Clin Nutr* 2009; **63**: 646-652.
7. **Furst A, Magenheim R, Ferencz V, Palinkas D, Papp M, Tabak AG, Tamas G:** Korábban GDM miatt gondozott asszonyok utánvizsgálata: Emelkedett becsült kardiovaszkuláris kockázat a szülést 3 évvel követően. *Magyar Belorvosi Archivum* 2011; **64**: 357-366.
8. **Ginde AA, Liu MC, Camargo CA, Jr.:** Demographic differences and trends of vitamin D insufficiency in the US population, 1988-2004. *Arch Intern Med* 2009; **169**: 626-632.
9. **Gulseth HL, Gjelstad IM, Tierney AC, Lovegrove JA, Defoort C, Blaak EE, Lopez-Miranda J, Kiec-Wilk B, Riserus U, Roche HM, Drevon CA, Birkeland KI:** Serum vitamin D concentration does not predict insulin action or secretion in European subjects with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2010; **33**: 923-925.
10. **Holmes VA, Barnes MS, Alexander HD, McFaul P, Wallace JM:** Vitamin D deficiency and insufficiency in pregnant women: a longitudinal study. *Br J Nutr* 2009; **102**: 876-881.
11. **Kayaniyil S, Vieth R, Retnakaran R, Knight JA, Qi Y, Gerstein HC, Perkins BA, Harris SB, Zinman B, Hanley AJ:** Association of vitamin D with insulin resistance and beta-cell dysfunction in subjects at risk for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2010; **33**: 1379-1381.
12. **Lapillonne A:** Vitamin D deficiency during pregnancy may impair maternal and fetal outcomes. *Med Hypotheses* 2010; **74**: 71-75.
13. **Lau SL, Gunton JE, Athayde NP, Byth K, Cheung NW:** Serum 25-hydroxyvitamin D and glycated haemoglobin levels in women with gestational diabetes mellitus. *Med J Aust* 2011; **194**: 334-337.
14. **Liu E, Meigs JB, Pittas AG, McKeown NM, Economos CD, Booth SL, Jacques PF:** Plasma 25-hydroxyvitamin d is associated with markers of the insulin resistant phenotype in nondiabetic adults. *J Nutr* 2009; **139**: 329-334.
15. **Madarasz E, Tamas G, Tabak AG, Kerenyi Z:** Carbohydrate metabolism and cardiovascular risk factors 4 years after a pregnancy complicated by gestational diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2009; **85**: 197-202.
16. **Magenheim R, Tabak AG, Lengyel Z, Feher Z, Tamas G:** Korábban gestációs diabeteses asszonyok korai utánkövetése: a szülést követő szénhidrátanyagcsere-zavar prediktorai. *Diabetologia Hungarica* 2010; **18**: 217-225.
17. **Maghbooli Z, Hossein-Nezhad A, Karimi F, Shafaei AR, Larijani B:** Correlation between vitamin D3 deficiency and insulin resistance in pregnancy. *Diabetes Metab Res Rev* 2008; **24**: 27-32.
18. **Makgoba M, Nelson SM, Savvidou M, Messow CM, Nicolaidis K, Sattar N:** First-trimester circulating 25-hydroxyvitamin D levels and development of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2011; **34**: 1091-1093.
19. **Mathieu C, Gysemans C, Giulietti A, Bouillon R:** Vitamin D and diabetes. *Diabetologia* 2005; **48**: 1247-1257.
20. **Mitri J, Pittas AG:** Diabetes: Shining a light: the role of vitamin D in diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* 2010; **6**: 478-480.
21. **Mozaffari-Khosravi H, Hosseinzadeh-Shamsi-Anar M, Salami MA, Hadinedoushan H, Mozayan MR:** Effects of a single postpartum injection of a high dose of vitamin D on glucose tolerance and insulin resistance in mothers with first-time gestational diabetes mellitus. *Diabet Med* 2011. PMID: 21977923
22. **Pittas AG, Chung M, Trikalinos T, Mitri J, Brendel M, Patel K, Lichtenstein AH, Lau J, Balk EM:** Systematic review: Vitamin D and cardiometabolic outcomes. *Ann Intern Med* 2010; **152**: 307-314.
23. **Pittas AG, Harris SS, Stark PC, wson-Hughes B:** The effects of calcium and vitamin D supplementation on blood glucose and markers of inflammation in nondiabetic adults. *Diabetes Care* 2007; **30**: 980-986.
24. **Pittas AG, Lau J, Hu FB, wson-Hughes B:** The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; **92**: 2017-2029.
25. **Pittas AG, Sun Q, Manson JE, Dawson-Hughes B, Hu FB:** Plasma 25-hydroxyvitamin D concentration and risk of incident type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 2010; **33**: 2021-2023.
26. **Reece EA, Leguizamon G, Wiznitzer A:** Gestational diabetes: the need for a common ground. *Lancet* 2009; **373**: 1789-1797.
27. **Rudnicki PM, Molsted-Pedersen L:** Effect of 1,25-dihydroxycholecalciferol on glucose metabolism in gestational diabetes mellitus. *Diabetologia* 1997; **40**: 40-44.
28. **Scrugg R:** Vitamin D and type 2 diabetes: are we ready for a prevention trial? *Diabetes* 2008; **57**: 2565-2566.
29. **Soheilykhah S, Mojibian M, Rashidi M, Rahimi-Saghand S, Jafari F:** Maternal vitamin D status in gestational diabetes mellitus. *Nutr Clin Pract* 2010; **25**: 524-527.
30. **Takacs I:** A D-vitamin hiány jelentősége a gyakorlatban. *Lege Artis Medicinæ* 2009; **19**: 467-472.
31. **Thacher TD, Clarke BL:** Vitamin D insufficiency. *Mayo Clin Proc* 2011; **86**: 50-60.
32. **Wallace TM, Levy JC, Matthews DR:** Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care* 2004; **27**: 1487-1495.
33. **Zhang C, Qiu C, Hu FB, David RM, Van Dam RM, Bralley A, Williams MA:** Maternal plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations and the risk for gestational diabetes mellitus. *PLoS One* 2008; **3**: e3753.

Levelezési cím: Dr. Tanczer Tímea
Simmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, I. Sz. Belgyógyászati Klinika
1083 Budapest, Korányi S. u. 2/a
E-mail: tantim@t-online.hu



Első lépés a hatékonyság felé



LANTUS[®] SoloSTAR[®]
insulin glargine

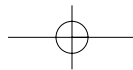
Hosszú távon is egyensúlyban. 24 órás hatás, nap mint nap.

Rövidített alkalmazási előírás:

Lantus 100 egység/ml oldatos injekció patronban.

Lantus SoloStar 100 egység/ml oldatos injekció előretöltött injekciós tollban. 100 egység glargin inzulint milliliterenként. A patronok és az előretöltött injekciós tollak egyenként 3 ml oldatos injekciót tartalmaznak, ami 300 egységnek felel meg. Farmakoterápiás csoport: Diabétesben alkalmazott gyógyszerek. Hosszú hatástartamú inzulinek és analógjai, injekció formájában történő beadásra. ATC-kód: A10A E04. TERÁPIÁS JAVALLATOK: Felnőttek, serdülők és 6 éven felüli gyermekek kezelése inzulinkezelést igénylő diabétes mellitus esetén. ADAGOLÁS ÉS ALKALMAZÁS: Naponta egyszer, bármikor a nap folyamán, de minden nap ugyanabban az időpontban alkalmazandó. Idős betegeknek (≥ 65 éves kor), vesekárosodás, májkárosodás esetén az inzulinszükséglet kisebb lehet, 6 év alatt csak gondos orvosi ellenőrzés mellett adható. A Lantust subcután kell beadni, intravénásan nem adható. A Lantus nem keverhető semmilyen más inzulinnal és nem hígítható. KLINIKAI JELLEMZŐK: Ellenjavallatok: A készítmény hatóanyagával vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység. Figyelmeztetések: Diabéteses ketoacidosis kezelésére reguláris inzulint intravénás alkalmazása javasolt. Az inzulint alkalmazása inzulinelleses antitestek képződését idézheti elő. A Lantus által biztosított, időben elnyújtottabb bázisinzulin-ellátás miatt kevesebb éjszakai, de több kora reggeli hypoglykaemia várható. A subcután beadott glargin inzulint hosszú hatástartama késleltetheti a hypoglykaemia rendeződését. A kezelés során fellépő betegségek idején az anyagcsere fokozott ellenőrzése szükséges. A Lantus patronokat kizárólag a következő injekciós tollakkal szabad használni: OptiPen, ClickSTAR, Tactipen és Autopen 24. A Lantus és pioglitazon kombinációs kezelés alkalmazásakor figyelni kell a betegeket a szívelégtelenség jelei és tünetei, súlygyarapodás és oedema kialakulása miatt. A szívpanaszok bármilyen romlása esetén a pioglitazont le kell állítani. Gyógyszerköcsönhatások: A vércukorszint-csökkentő hatást és a hypoglykaemiára való hajlamot fokozzák: orális antidiabétesikumok, ACE gátlók, dizopiramid, fibrátok, fluoxetin, MAO gátlók, pentoxifillin, propoxifen, szalicilátok és szulfonamidok. A vércukorszint-csökkentő hatást gátolhatják: a kortikoszteroidok, danazol, diazoxid, diuretikumok, glukagon, izoniazid, ösztrogének és progesztogének, fenotiazin származékok, szomatotropin, szimpatomimetikumok, pajzsmirigy hormonok, atípusos antipszichotikumok. A béta-blokkolók, a klonidin, a lítium sók és az alkohol fokozhatják, de akár gátolhatják is az inzulint vércukorszint-csökkentő hatását. A pentamidin hypoglykaemiát válthat ki, melyet esetenként hyperglykaemia követhet. A szimpatolitikumok, így a béta-blokkolók, a klonidin, a guanetidin és a reszerpin alkalmazása során az adrenerg ellenreguláció jelei gyengülhetnek vagy hiányozhatnak. Terhesség és szoptatás: A Lantus alkalmazása szükség esetén megfontolható a terhesség alatt. Szoptatás idején szükségessé válhat az inzulindag és a diéta módosítása. Mellékhatások: Nagyon gyakori: hypoglykaemia az ellenreguláció tüneteivel. Gyakori: lipohypertrophia, az injekció beadási helyén kialakuló reakciók. Ritkán diabéteses retinopathia fordulhat elő. A további mellékhatásokra vonatkozóan, kérjük, olvassa el az alkalmazási előírást! Túladagolás: Súlyos hypoglykaemia esetén intramuscularis vagy subcután glukagont vagy koncentrált iv. glükózt kell adni. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I): EU/1/00/134/005-007, EU/1/00/134/013-017, EU/1/00/134/030-037. ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS AZONOSÍTÓJA: EMEA/H/C/284/II IB/65-67 C(2011)463. Bővebb információért olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírást! Támogatás: EU 100% (www.oep.hu/gyogyszerkereso). A támogatás alapjául szolgáló teljes ár: 15 534 Ft/1500 NE. A támogatás mértéke: 15 234 Ft/1500 NE. Beteg által fizetendő térítési díj: 300 Ft/1500 NE. EU 50% (www.oep.hu/gyogyszerkereso). A támogatás alapjául szolgáló teljes ár: 15 534 Ft/1500 NE. A támogatás mértéke: 7767 Ft/1500 NE. Beteg által fizetendő térítési díj: 7767 Ft/1500 NE. Az árak 2011. április 1-től érvényesek.





A POSZTOKKLUZÍV REAKTÍV HYPERAEMIA VIZSGÁLATA LÉZER-DOPPLER-ÁRAMLÁSMÉRÉssel HÁROM ÉVVEL GESZTÁCIÓS DIABETEST KÖVETŐEN

Dr. Tabák Gy. Ádám,^(1,2,3) Dr. Járai Zoltán,⁽⁴⁾ Dr. Magenheim Rita,^(5,6) Dr. Babos Örs L.,⁽⁵⁾ Szabó Eszter,⁽¹⁾
Pálffy Adrienn,⁽¹⁾ Dr. Bibok György,^(1,2) Dr. Tamás Gyula^(1,2)

- (1) Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, I. Sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest
(2) Diabétesz Gondozási Nemzeti Központ
(3) University College London Epidemiológiai és Népegészségtani Tanszék, London, Egyesült Királyság
(4) Szent Imre Kórház, Belgyógyászati Szakmák Matriks Szervezete, Kardiológiai Profil, Budapest
(5) Semmelweis Egyetem Doktori Iskola, Budapest
(6) St. Joseph Kórház, Szülészeti és Nőgyógyászati Osztály, Berlin, Németország

ÖSSZEFOGLALÁS: A szerzők az endothelműködést vizsgálták posztokkluzív reaktív hyperaemia (PORH) teszt segítségével korábban gesztációs diabeteses (GDM) nőkben. A kohorszba ágyazott eset-kontroll vizsgálatban 40 korábban GDM-es és 28, korábbi terhessége során normális szénhidrát-anyagcserejű nő (kor: $35,5 \pm 4,0$ vs. $33,3 \pm 2,8$ év, $p = 0,013$; BMI: $27,2 \pm 6,5$ vs. $24,7 \pm 5,0$ kg/m², $p = 0,097$) vett részt. A felmérés során életmódi adatok, antropometriai meghatározások és vérvételek történtek egy 75 g-os cukorterhelés során. Az endothelfunkció mérése lézer-Doppler-áramlásméréssel történt, jellemzésére a PORH-indexet használták. A PORH-index szignifikánsan alacsonyabb volt a korábban GDM-es személyekben a kontroll csoporthoz képest ($3,2 \pm 1,0$ vs. $3,8 \pm 1,2$ PU; $p = 0,032$). Fordított összefüggés volt igazolható a PORH-index és a derék-csípő hányados, a fehérvérsejtszám és a lipoprotein(a)-szint között (minden $p < 0,05$). A PORH-index független meghatározói az anamnézisben szereplő korábbi GDM ($\beta: -0,46$, SE: 0,27) és a fehérvérsejtszám ($\beta: -0,15$, SE: 0,07 /1 G/l) voltak. A PORH-indexszel jellemezhető kóros endothelműködés a metabolikus paramétereiktől független kapcsolatban áll a korábbi GDM-mel és az emelkedett fehérvérsejtszámmal jellemzett szubklinikus gyulladással.

Kulcsszavak: gesztációs diabetes, kóros endothelműködés, posztokkluzív reaktív hyperaemia, szubklinikus gyulladás, lézer-Doppler-áramlásmérés

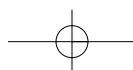
Tabák GyÁ, Járai Z, Magenheim R, Babos ÖL, Szabó E, Pálffy A, Bibok Gy, Tamás Gy: POSTOCCLUSIVE REACTIVE HYPERAEMIA 3 YEARS AFTER GESTATIONAL DIABETES MELLITUS

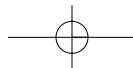
SUMMARY: The present study aimed at investigating endothelial dysfunction using the postocclusive reactive hyperaemia (PORH) test in women with prior gestational diabetes (GDM). This was a nested case-control study of 40 women with prior GDM and 28 control women with normal glucose intolerance during pregnancy (age: 35.5 ± 4.0 vs. 33.3 ± 2.8 years, $p = 0.013$, BMI: 27.2 ± 6.5 vs. 24.7 ± 5.0 kg/m², $p = 0.097$). During the study lifestyle factors were collected and anthropometric measurements were taken and blood samples were drawn during a 75 g oral glucose tolerance test. Endothelial function was measured using laser Doppler flowmetry and described by the PORH index. The PORH index was significantly lower in women with prior GDM compared to controls (3.2 ± 1.0 vs. 3.8 ± 1.2 PU, $p = 0.032$). A negative correlation was found between the PORH index and waist to hip ratio, white blood cell count, and lipoprotein (a) (all $p < 0.05$). The independent determinants of PORH index were gestational diabetes in the history ($\beta -0.46$, SE 0.27) and white blood cell count ($\beta -0.15$, SE 0.07 /1G/l increase). Endothelial dysfunction measured as the PORH index is related to prior gestational diabetes and subclinical inflammation independent of metabolic parameters.

Key words: gestational diabetes, endothelial dysfunction, postocclusive reactive hyperemia, subclinical inflammation, laser Doppler flowmetry

Magy Belorv Arch 2011; 64: 375–383.

RÖVIDÍTÉSEK: CI: konfidenciatartomány (confidence interval); FMD: áramlás- (flow-) mediált vasodilatatio; GDM: gesztációs diabetes mellitus; PORH: posztokkluzív reaktív hyperaemia; PU: perfúziós egység (perfusion unit); SD: standard deviáció





restünk meg. A kontrollok ugyanazon időszakban születtek, mint a GDM-es asszonyok. A felkeresett asszonyok közül összesen 38 személyt ($n = 30$ – GDM, $n = 8$ – kontroll) kénytelenek voltunk kizárni aktuális terhesség, ill. szoptatás miatt. A klinikai vizsgálaton összesen 105 korábban GDM (az összes, bevonási kritériumnak megfelelő személy 64,4%-a), ill. 49 kontroll (54,4%) nő vett részt. A vizsgálatban részt vevő és a részt nem vevő asszonyok (külön a GDM esetek és a kontrollok) korukban, korábbi terhességeik számában, császármetszések gyakoriságában, ill. a magzatok születési súlyában nem különböztek (minden $p > 0,05$). PORH-vizsgálat 40 GDM-es és 28 kontroll esetben történt.

A vizsgálat menete

A vizsgálat során kitöltött, asszisztált *kérdőíven* gyűjtött információk közül ebben a vizsgálatban a dohányzási szokásokra vonatkozó kérdéseket (jelenleg dohányzik – igen/nem), ill. a gyógyszeresen kezelt magasvérnyomás-betegséget (igen/nem) használtuk.

A *fizikális vizsgálat* során a testmagasság mérése cipő nélkül történt a Frankfurt-síkban, centiméterre kerekítve. A testsúlyt Metripod Plus BW 150 mérlegen mértük (Metripod Kft., Hódmezővásárhely, Magyarország). A testtömegindexet (BMI) a testsúly (kg) / [testmagasság (m)]² képlettel számoltuk. A derékkörfogató mérés a köldök magasságában, a csípőkörfogató mérés a trochanter maior magasságában történt (cm-re kerekítve).

A szisztolés és a diasztolés vérnyomást, valamint a pulzusszámot 5 perces ülést követően a bal felkaron, OMRON M4-I (OMRON Electronics Kft., Budapest, Magyarország) automata vérnyomásmérővel rögzítettük.

Ezt követően történt a *standard 75 g-os cukorterhelés*, amelyet a WHO ajánlásának megfelelően végeztünk.¹ A vizsgálatot megelőző 3 napban nem javasoltuk diéta tartását, ill. a szokásos fizikai aktivitást jelentősen meghaladó sportolást. Az éhomi vérvételt (legalább 8 óras éhezés után) követően a résztvevők 250–300 ml vízben feloldott 75 g glukózt fogyasztottak 5 perc alatt. A vérvételek időpontját a glukózfogyasztás kezdetéhez kötöttük. A teszt ideje alatt a dohányzást megtiltottuk. A vércukor meghatározására a vérvételek fluoridtartalmú csövekbe történtek zárt rendszerben.

A cukorterhelés értékelése szintén a WHO ajánlásának megfelelően történt: diabetes mellitust diagnosztizáltunk, ha az éhomi vércukor értéke $\geq 7,0$ mmol/l, vagy a 2 órás terheléses cukor $\geq 11,1$ mmol/l volt. Csökkent glukóztoleranciát akkor diagnosztizáltunk, ha az éhomi vércukor < 7 mmol/l és a 2 órás vércukor $\geq 7,8$ mmol/l és $< 11,1$ mmol/l között volt. Amennyiben nem volt igazolható diabetes vagy csökkent glukóztolerancia, de az éhomi vércukor $\geq 6,1$ mmol/l volt, emelkedett éhomi vércukor diagnózisát állapítottunk meg.¹ Glukóztoleranciának tekintettük a diabetes, a

csökkent glukóztolerancia és az emelkedett éhomi vércukor csoportokat együttesen.

További éhomi vérvételek történtek széruminzulin, HbA_{1c}, fehérvérsejtszám, lipoprotein(a), koleszterin, HDL-koleszterin, LDL-koleszterin, triglicerid és kreatinin meghatározására. A véreket a levételt követően 1/2 órán belül centrifugálták, a laboratóriumi mérések a Semmelweis Egyetem Központi Laboratóriumában történtek rutin meghatározási módszerekkel.

Az éhomi inzulinérzékenység becslése a homeosztázis modell segítségével történt a HOMA2 calculator v2.2 segítségével (Diabetes Trials Unit, University of Oxford, Oxford, UK).⁴¹

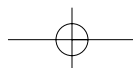
Mikrocirkulációs meghatározások

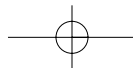
Az endothelialis működés mérése lézer-Doppler-áramlásméréssel történt. A vizsgálatot kontrollált hőmérsékletű (24 ± 1 °C) helyiségben végeztük. A vizsgálatra érkezést követően a résztvevők háton fekvő helyzetben kb. 20 percen keresztül akklimatizálódtak. A mérést megelőzően a jobb alkar hajlító felszínét alkohollal óvatosan letisztítottuk, majd validált higanyos vérnyomásmérővel meghatároztuk a résztvevők vérnyomását és pulzusát.

A bőrarámlás mérése Periflux 5001 készülékkel, 780 nm-es lézersugárral történt (Perimed AB, Jarfalla, Svédország). A mérőfejet a jobb alkaron a csuklótól 10 cm-re proximálisan helyeztük el úgy, hogy az ne legyen szőrrel fedett területen, ill. látható véna közelében. Ezt követően legalább 3 percig regisztráltuk a nyugalmi áramlást. A provokáció során a jobb felkarra helyezett vérnyomásmérő mandzsettájának a szisztolés vérnyomást 20 Hgmm-rel meghaladó értékig történő felfújásával elzártuk az arteria brachialis áramlását. A leszorítást 5 percig tartottuk fenn, amíg folyamatosan rögzítettük az áramlást, majd leeresztettük a mandzsettát. A lézer-Doppler-jelet számítógépen célszoftver segítségével (Perisoft for Windows, Perimed AB, Jarfalla, Svédország) folyamatosan regisztráltuk.

A posztokkluzív reaktív hyperaemia jellemzésére a következő paramétereket használtuk: (1) a leszorítást megelőző áramlás átlaga (nyugalmi áramlás), (2) a felengedést követő csúcsáramlás, (3) a csúcsáramlás nyugalmi áramlásra korrigált értéke (maximális áramlás = csúcsáramlás – nyugalmi áramlás), (4) a mandzsetta felengedésétől a maximális áramlás megjelenéséig eltelt idő (csúcsig tartó idő), (5) az áramlás növekedésének sebessége (növekedési sebesség = maximális áramlás / csúcsig tartó idő), valamint a PORH-index (PORH-index = csúcsáramlás 1 perces átlaga / felengedést követő áramlás 1 perces átlaga).^{16, 17, 45}

A lézerfény kb. 1 mm²-es felületen 1–1,5 mm mélyre hatol, így elsősorban a bőr nutritív kapillárisainak, ill. termoregulátor söntjeinek áramlását méri. A lézer-Doppler-regisztrátum az abszolút áramlás mérésére nem alkalmas, azonban a kimenő jel feszültségének változása jól jellemzi az áramlás változásának mérté-





két, egysége a perfúziós egység [PU] (= 10 mV). Az eszköz kalibrálására kolloidális latexrészecskéket tartalmazó próbát használtunk.²⁶

A módszer reprodukálhatóságát jellemző variációs koefficiens az irodalmi adatok és saját mérések alapján is 20% körül van.^{16, 17, 46, 47}

Statistikai módszerek

A folytonos változók leírása átlag \pm standard deviáció (SD) formában történt. A kategorikus változókat n (%) formában adtuk meg. Csoportok közti összehasonlításra folytonos változók esetén kétmintás t-próbát, kategorikus változók esetén χ^2 , ill. Fischer-féle egzakt tesztet használtunk. A nem normális eloszlású változókat log-transzformációnak vetettük alá.

A PORH-indexszel összefüggést mutató paraméte-

rek kiválasztására Pearson-korrelációt használtunk. A PORH-indexszel független összefüggést mutató paraméterek meghatározása többszörös lineáris regresszió segítségével történt, lépcsőzetes kiléptetés alkalmazásával. Az utóbbi módszert azért választottuk, mert elemzésünket elsősorban hipotézist generáló céllal végeztük. A modell számára elérhetővé tettük az univariációs tesztek alapján $p < 0,1$ erősségű összefüggést mutató változókat.

Kiegészítő analízisként a PORH-index értékét a mediánál vágva alacsony („kóros”) és magas csoportra osztottuk. Ezt követően logisztikus regresszióval (lépcsőzetes kiléptetés) vizsgáltuk a lineáris regresszióban a PORH-indexszel független összefüggést mutató paraméterek és a „kóros” PORH-index közti összefüggést.

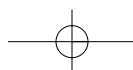
1. táblázat. A mikrocirkulációs vizsgálaton részt vevő asszonyok alapadatai a korábbi GDM függvényében

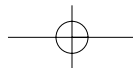
Vizsgált paraméter	Korábbi GDM	Kontroll	p
n	40	28	
Kor (év)	35,5 \pm 4,0	33,3 \pm 2,8	0,013
Utánkövetési idő (év)	3,2 \pm 0,5	3,1 \pm 0,4	0,55
BMI (kg/m ²)	27,2 \pm 6,5	24,7 \pm 5,0	0,097
Derék-csipő hányados	0,82 \pm 0,07	0,78 \pm 0,06	0,013
Éhomi vércukor (mmol/l)	5,7 \pm 0,9	5,2 \pm 0,5	0,007
120 perces vércukor (mmol/l)*	7,2 \pm 2,4	5,6 \pm 1,2	0,001
HbA _{1c} (%)	5,6 \pm 0,3	5,3 \pm 0,3	0,001
Éhomi inzulin (μ E/ml)	13 \pm 11	10 \pm 6	0,12
120 perces inzulin (μ E/ml)*	82 \pm 62	43 \pm 27	0,001
HOMA-2S (%)	82 \pm 54	104 \pm 63	0,13
Glukóztolerancia n (%)	15 (37,5)	2 (7,1)	0,005
Koleszterin (mmol/l)	4,8 \pm 0,9	4,7 \pm 0,8	0,64
HDL-koleszterin (mmol/l)	1,5 \pm 0,3	1,6 \pm 1,1	0,27
LDL-koleszterin (mmol/l)	3,0 \pm 0,8	2,8 \pm 0,7	0,34
Triglicerid (mmol/l)	1,7 \pm 1,5	1,4 \pm 1,1	0,41
Lipoprotein(a) (mg/dl)	34 \pm 35	36 \pm 28	0,83
Szisztolés vérnyomás (Hgmm)	125 \pm 17	116 \pm 14	0,024
Diasztolés vérnyomás (Hgmm)	79 \pm 11	72 \pm 12	0,024
Pulzusszám (/min)	83 \pm 14	75 \pm 8	0,005
Kezelt hypertonia n (%)	1 (4,0)	3 (7,7)	0,76
Aktuális dohányzás n (%)	7 (17,5)	6 (21,4)	1,0
CRP (mg/dl)	5,2 \pm 8,3	2,9 \pm 6,2	0,22
Fehérvérsejtszám (G/l)	7,5 \pm 1,7	6,6 \pm 2,0	0,065

Átlag \pm SD, ill. n (%). Kétmintás t-próba, ill. Fischer-féle egzakt teszt alkalmazásával.

HOMA-2S - HOMA inzulinérzékenység

* a 75 g-os glukóztérhelés során





2. táblázat. A posztokkluzív reaktív hyperaemia teszt során rögzített mikrocirkulációs paraméterek a korábbi GDM-státus függvényében

Vizsgált paraméter	Korábbi GDM	Kontroll	p
n	40	28	
Nyugalmi áramlás (PU)	7,4 ± 2,3	6,8 ± 2,3	0,25
Csúcsáramlás (PU)	42,9 ± 18,3	44,8 ± 21,8	0,71
Maximális áramlás (PU)	35,5 ± 16,8	38,0 ± 20,6	0,58
Csúcsig tartó idő (s)	10,5 ± 4,5	11,6 ± 4,3	0,32
Növekedési sebesség (PU/s)	5,2 ± 6,0	3,8 ± 2,2	0,19
PORH-index	3,2 ± 1,0	3,8 ± 1,2	0,032

Átlag ± SD

Eredmények

Mivel mikrocirkulációs vizsgálata az utánkövetésben részt vevő személyek csupán 44,2%-ának (68/154) volt, összehasonlítottuk a részt vevő és részt nem vevő személyek jellemzőit. A vizsgálat elmaradása hasonlóan érintette a korábbi GDM-es és a kontroll csoportot ($p = 0,18$), ezért jellemzőiket összevonva elemeztük. A mikrocirkulációs vizsgálat résztvevői 1,7 [95% konfidenciaintervallum (CI): 0,1–3,4] kg/m^2 -rel kövérebbek voltak, ill. követési idejük 0,4 [95% CI: 0,2–0,6] évvel rövidebb volt. Hasonló volt az életkoruk, éhomi vércukor-, HbA_{1c} -, összkoleszterinszintjük, vérnyomásuk, valamint hasonló gyakorisággal fordult elő körükben glukózintolerancia, hipertónia és aktuális dohányzás (minden $p > 0,05$) a kontroll csoporthoz képest.

A korábbi GDM-es asszonyok idősebbek voltak, derék/csípő hányadosuk nagyobb volt, magasabb volt éhomi vércukorértékük, a terhelést követő 2 órás vércukor- és inzulinszintjük, körükben gyakrabban fordult elő glukózintolerancia, nagyobb volt mind a szisztolés, mind a diasztolés vérnyomásuk, valamint a pulzusszámuk (minden $p < 0,05$). A korábbi GDM-es csoportban nagyobb BMI-értéket és fehérvérsejtszámot találtunk, bár a különbség mértéke nem érte el a konvencionális szignifikancia szintjét (minden $p < 0,1$). Nem volt különbség az utánkövetési időben, az éhomi inzulin, valamint az éhomi adatok alapján számolt HOMA inzulinérzékenység mértékében, a vérzsírok, a lipoprotein(a), a C-reaktív protein szintjében, a kezelt hipertónia és a dohányzás gyakoriságában (1. táblázat).

A PORH-teszt során mért paraméterek közül csak a PORH-index értékében találtunk szignifikáns különbséget: értéke a korábbi GDM csoportban alacsonyabb volt a kontrolléhoz képest ($p < 0,05$) (2. táblázat).

A következő lépésben arra kerestünk választ, hogy a GDM-ben tapasztalt alacsonyabb PORH-index milyen tényezőkkel függhet össze. A 3. táblázatban látha-

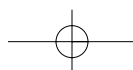
3. táblázat. Egyes vizsgált paraméterek és a PORH-index kapcsolata univariációs tesztekben

Vizsgált paraméter	r	p
Kor (év)	-0,03	0,81
Utánkövetési idő (év)	-0,10	0,46
BMI (kg/m^2)	-0,17	0,18
Derék-csípő hányados	-0,27	0,025
Éhomi vércukor (mmol/l)	-0,09	0,49
120 perces vércukor (mmol/l)*	-0,10	0,41
HbA_{1c} (%)	-0,14	0,25
Éhomi inzulin ($\mu\text{E/ml}$)*	-0,04	0,73
120 perces inzulin ($\mu\text{E/ml}$)*	-0,07	0,59
HOMA-2S (%)	-0,05	0,71
Glukózintolerancia n (%)	0,02	0,85
Koleszterin (mmol/l)	0,19	0,12
HDL-koleszterin (mmol/l)	0,21	0,09
LDL-koleszterin (mmol/l)	0,12	0,33
Triglicerid (mmol/l)*	-0,18	0,15
Lipoprotein(a) (mg/dl)*	-0,27	0,028
Szisztolés vérnyomás (Hgmm)	-0,21	0,091
Diasztolés vérnyomás (Hgmm)	-0,19	0,13
Pulzusszám (/min)*	-0,13	0,33
Kezelt hipertónia n (%)	0,01	0,91
Aktuális dohányzás n (%)	-0,02	0,86
CRP (mg/dl)*	-0,06	0,65
Fehérvérsejtszám (G/l)*	-0,27	0,03

Pearson r

* a 75 g-os glukózterhelés során

* log-transzformációt követően



tó, hogy a PORH-indexszel szignifikáns ($p < 0,05$) negatív összefüggést mutatott a derék-csípő hányados, a fehérvérsejtszám és a lipoprotein(a). A többszörös lineáris regressziós modell alapján a PORH-index független összefüggésben volt a korábbi GDM tényével és a fehérvérsejtszámmal. A modell a PORH-index variációjának csupán 13%-át magyarázta (4. táblázat).

Kiegészítő elemzésben azt vizsgáltuk, hogy a PORH-indexszel összefüggő paraméterek a „kóros” PORH-indexszel is független összefüggést mutatnak-e. Eredményeink alapján a fehérvérsejtszám 1 G/l-rel történő emelkedése esetén a kóros PORH-index esélye 63%-kal növekszik, míg korábbi GDM esetén több mint kétszeres a kontroll csoporthoz képest (5. táblázat).

4. táblázat. A PORH-index független meghatározói többszörös lineáris regresszió alapján

Változó	β	SE	p
Fehérvérsejtszám (G/l)	-0,148	0,071	0,041
GDM	-0,464	0,269	0,09

A paraméterek lépcsőzetes kiléptetésével. A modell számára elérhető egyéb változók: derék-csípő hányados, lipoprotein(a), szisztolés vérnyomás, HDL-koleszterin

5. táblázat. A mediánál alacsonyabb PORH-indexszel független összefüggést mutató paraméterek többszörös logisztikus regresszió alapján

Változó	OR	95% konfidenciaintervallum	p
Fehérvérsejtszám (G/l)	1,63	1,12-2,35	0,01
GDM	2,70	0,88-8,28	0,082

A paraméterek lépcsőzetes kiléptetésével. A modell számára elérhető egyéb változók: derék-csípő hányados, lipoprotein(a), szisztolés vérnyomás, HDL-koleszterin

Megbeszélés

Kohorszba ágyazott eset-kontrollos vizsgálatunkban megerősítettük, hogy a korábban gesztációs diabetes miatt kezelt személyekben 3,2 évvel a szülést követően a metabolikus szindróma egyes paraméterei a kontroll csoporthoz képest kedvezőtlenebbek (centrális elhízás, éhomi és glukóztérhelés során vizsgált 120 perces vércukor, 120 perces inzulin, vérnyomás). A posztokkluzív reaktív hyperaemia jellemzésére használt paramé-

terek közül a PORH-index csökkent volt a korábbi GDM csoportban a kontrollokhoz képest. A korábbi terhességi cukorbetegség ténye és a magasabb fehérvérsejtszám az alacsonyabb („kóros”) PORH-index független meghatározóinak bizonyultak.

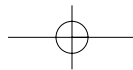
A vizsgálat első felében megerősítettük azt az irodalmi megfigyelést, hogy a gesztációs diabest követően gyakoribb a glukóztolerancia, ill. a metabolikus szindróma előfordulása.^{6, 8, 24, 27, 28, 34-36} Adataink alapján a kóros paraméterek már 3,2 évvel a terhességet követően kimutathatók. Jelen vizsgálatban nem volt célunk annak tisztázása, hogy a kóros metabolikus paraméterek csupán a glukóztolerancia magasabb előfordulásával, a volt GDM-es csoport idősebb életkorával, esetleg egyéb metabolikus rizikófaktorokkal függenek-e össze.

Vizsgálatunkban a posztokkluzív reaktív hyperaemia jellemzésére használt legtöbb mutató nem különbözött a korábbi GDM és a kontroll csoportban. Egyedül a leszorítást követő átlagos áramlásemelkedést jellemző PORH-index volt kisebb GDM-et követően. Megfigyelésünk irodalmi kontextusba helyezése nehéz, mivel tudomásunk szerint korábban még nem vizsgálták PORH-tesztel a mikrovaszkuláris funkciót gesztációs diabest követően. A PORH-indexszel kapcsolatosan pedig egyéb betegségekben is csak kevés tapasztalat: ismert cukorbetegségben értéke csökkent volt kontrollokhoz képest, ill. jól elkülönítette a microés macrovasculáris diabeteses szövődeményekben szenvedő és nem szenvedő személyeket. A szerzők megállapították azt is, hogy a PORH-index a reaktív hyperaemia jellemzésére használt egyéb paraméterekhez képest érzékenyebben jelzi a vasculáris szövődeményeket.⁴⁵

Irodalmi adatok alapján a PORH-teszt az endothelfüggő vasodilatatio jellemzésére szolgál, akárcsak az acetil-kolin-provokációval végzett tesztek, ill. a muscularis erek funkcióját mérő áramlásközvetített vasodilatációs teszt.^{6, 12, 26} Gesztációs diabest követően a kis erekben acetil-kolin-provokációval csak egy vizsgálatban sikerült kimutatni károsodást²³, másik két vizsgálatban a kontroll csoporthoz hasonló értékeket mértek.^{21, 30} Megjegyzendő azonban, hogy míg a pozitív vizsgálatban a vizsgálati csoportok különböztek BMI-értékükben, a másik két vizsgálatban a kontroll csoport és a volt GDM-es csoport klinikai jellemzői nagyon hasonlóak voltak.^{21, 23, 30}

Pletizmográfias módszerrel is vizsgálták az endothelfunkciót GDM-et követően, ami mind a kis erek, mind a nagyobb erek funkcionális állapotát jellemzi. Nem meglepő módon azt találták, hogy a korábbi terhességi cukorbetegség hatása a túlsúlyon keresztül alakulhat ki.³²

Az áramlásközvetített vasodilatatio (FMD) a kis erek vizsgálatánál érzékenyebb tesztnek tűnik, mivel károsodása már 3-6 hónappal a szülést követően kimutatható a normál súlyú, terhesség alatt GDM-es személyekben.³ Hasonlóan érzékenyebbnek mutatkozott a



muscularis erek acetil-kolin-provokációja állatkísérletes adatok, ill. zsírszöveti biopsziás anyagok in vitro vizsgálata alapján.^{5, 38}

Mindezek alapján úgy tűnik, hogy a PORH-index a kis erek acetil-kolin-provokációs tesztjénél érzékenyebben, az FMD-hez hasonlóan jelzi az endothel kóros működését korábban GDM miatt kezelt személyekben, és ezt az összefüggést a testtömegindex sem torzítja.

A GDM-en átesett személyek vizsgálatai felvetették, hogy a korábbi GDM és az endothel kóros működése közti összefüggést az obesitas közvetíti.^{3, 32} A PORH-teszttel kapcsolatban azonban az irodalom nem egyértelmű: középkorú, diabetes szempontjából nagy kockázatú személyekben a PORH-teszt során mért paraméterek és a BMI között szoros összefüggést találtak¹³, gyerekekben azonban hasonló összefüggés nem volt igazolható.²⁵ Saját vizsgálatunkban fordított összefüggést találtunk a derék-csipő hányados és a PORH-index között univariációs tesztekben, azonban az obesitas nem mutatott a PORH-indexszel független kapcsolatot. Felmerül, hogy a vizsgált asszonyok életkorában (kb. 34 év) még nem szoros az elhízás és a PORH-index kapcsolata, így a teszt fiatalokban alkalmas lehet az endothel kóros működésének obesitástól független vizsgálatára.

Bár a dyslipidaemia fontos cardiovascularis rizikófaktor, csak univariációs tendenciózus összefüggést találtunk a HDL-koleszterin szintje és a PORH-index között. GDM-et követően összefüggést találtak a koleszterin és az áramlásmédiált vasodilatatio,³ valamint az LDL-koleszterin és az LDL-szintek csökkenése között.⁹ A PORH-teszt és a dyslipidaemia kapcsolatáról ellentmondásosak az irodalmi adatok: fiatal hyperlipidaemiás nőkben a sztatinkezelés nem befolyásolta,⁴⁰ idősebbekben javította a PORH-tesztet követő áramlást.¹⁰

A lipoprotein(a) jelentős cardiovascularis rizikófaktor, ami részben protrombotikus/antifibrinolitikus hatásai, részben akcelerált atherosclerosis okozó hatása révén ok-okozati kapcsolatban állhat a vascularis szövődményekkel.³¹ Gyerekekben, felnőttekben és cukorbetegségben is szoros kapcsolatot találtak az áramlásmédiált vasodilatatio és a lipoprotein(a) szintje között.^{20, 37, 43} Vizsgálatunkban szignifikáns összefüggés mutatkozott a PORH-index és a lipoprotein(a) szintje között. Mindez felveti, hogy az általunk mért dinamikus microvasularis funkció és a véralvadási rendszer között kapcsolat van.¹²

Esszenciális hypertoniában a PORH-teszt során észlelt áramlásfokozódás mértéke csökkent az egészségesekhez képest.^{16, 17} Vizsgálatunkban tendenciózus összefüggés volt a szisztolés vérnyomás és a PORH-index között, azonban kezelt hypertoniája csak négy személynek volt, így nem meglepő, hogy a vérnyomás nem mutatott független összefüggést az endothel kóros működésével.

A szubklinikus gyulladás és az endotheldiszfunkció között alapvetési eredmények alapján szoros kapcsolatot

feltételezhető.^{19, 42, 44} Gesztációs diabetest követően az endotheldiszfunkció és a szubklinikus gyulladás együttesen kimutatható,^{11, 22} ami magyarázhatja az általunk talált szoros összefüggést a gyulladást jellemző fehérvérsejtszám és a PORH-index között.

Bár irodalmi adatok utalnak rá, nem találtunk összefüggést az endothelműködés és az inzulinérzékenység között.^{3, 32} Megjegyzendő azonban, hogy ilyen kis esetszám mellett az éhomi inzulinérzékenység vizsgálata nagyon pontatlan lehet.

Vizsgálatunk korlátai mindenképpen említést érdemelnek. Az endothelműködés mérésére használt módszer irodalmi elfogadottsága korlátozott, részben a teszt eredményeinek mérsékelt reprodukálhatósága miatt.^{46, 47} Meg kell jegyezni azonban, hogy intézetünkben megfelelő standardizált körülmények között végezve a teszt reprodukálhatósága megfelelő volt, az adatok feldolgozása során pedig nem találtunk jelentős torzításra utaló adatot.

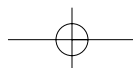
A menstruációs ciklus ismertén befolyásolja az endothelialis funkció mérésére szolgáló teszteket, amit jelen vizsgálatban nem vettünk figyelembe. Ez hibát okozhat a mérési eredményekben, azonban egyaránt érinti a volt GDM-es és a kontroll csoportot, így nincs okunk feltételezni, hogy torzítaná a megfigyelt összefüggéseket.

Vizsgálatunkban csak kaukázusi személyek vettek részt, ez az eredmények általánosíthatóságát korlátozza. Természetesen nem zárható ki, hogy a PORH-index és a korábbi gesztációs diabetes kapcsolatát reziduális metabolikus paraméterek magyarázzák. Ennek eldöntésére a metabolikus eltérések érzékenyebb vizsgálómódszereinek alkalmazása javasolt a későbbiekben: pl. testzsír mérése, inzulinérzékenység vizsgálata clamp módszerrel, 24 órás vérnyomás-monitorozás.

A vizsgálat kis esetszáma jelentősen korlátozta a statisztikai erőt, így feltételezhető, hogy újabb személyek bevonásával a PORH-index további meghatározói is ismertté válhatnak.

Vizsgálatunk számos erősséggel is rendelkezik. Kis esetszáma ellenére igazolni tudtuk, hogy a résztvevők jól reprezentálják a Szent Margit Kórházban szült népességet, 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. Megállapításaink validitását alátámasztja, hogy a főanalízis és a kiegészítő számítások is hasonló eredményt adtak.

Vizsgálatunk alapján a terhességi cukorbetegséget átlagosan 3,2 évvel követően kimutatható az endotheldiszfunkció a PORH-index károsodása révén. Ez az eltérés független a metabolikus szindróma általában vizsgált paramétereitől. A PORH-index károsodása a szubklinikus gyulladást jellemző fehérvérsejtszámmal is független kapcsolatban áll. Vizsgálatunk alapján felmerül, hogy gesztációs diabetest követően a metabolikus paraméterek rutinvizsgálatokkal nem mérhető eltérései mellett is kimutatható a kóros endothelműködés.



Köszönetnyilvánítás

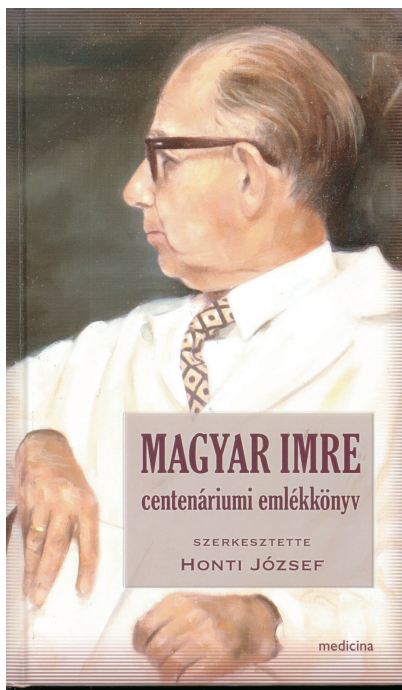
A tanulmány az Országos Tudományos Kutatási Alap támogatásával (OTKA 68575/2007) készült.

Irodalom

1. **Alberti KG, Zimmet PZ:** Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998; **15**: 539-553.
2. **American Diabetes Association:** Standards of medical care in diabetes – 2011. *Diabetes Care* 2011; **34** (Suppl 1): S11-S61.
3. **Anastasiou E, Lekakis JP, Alevizaki M, Papamichael CM, Megaz J, Souvatzoglou A, Stamatelopoulos SF:** Impaired endothelium-dependent vasodilatation in women with previous gestational diabetes. *Diabetes Care* 1998; **21**: 2111-2115.
4. **Avogaro A, Albiero M, Menegazzo L, de Kreutzenberg S, Fadini GP:** Endothelial Dysfunction in Diabetes The role of reparatory mechanisms. *Diabetes Care* 2011; **34**: S285-S290
5. **Banerjee M, Anderson SG, Malik RA, Austin CE, Cruickshank JK:** Small artery function 2 years postpartum in women with altered glycaemic distributions in their preceding pregnancy. *Clin Sci (Lond)* 2012; **122**: 53-61.
6. **Banerjee M, Cruickshank JK:** Pregnancy as the prodrome to vascular dysfunction and cardiovascular risk. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2006; **3**: 596-603.
7. **Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D:** Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2009; **373**: 1773-1779.
8. **Bentley-Lewis R:** Late cardiovascular consequences of gestational diabetes mellitus. *Semin Reprod Med* 2009; **27**: 322-329.
9. **Bergholm R, Tiikkainen M, Vehkavaara S, Tamminen M, Teramo K, Rissanen A, Yki-Jarvinen H:** Lowering of LDL cholesterol rather than moderate weight loss improves endothelium-dependent vasodilatation in obese women with previous gestational diabetes. *Diabetes Care* 2003; **26**: 1667-1672
10. **Binggeli C, Spieker LE, Corti R, Sudano I, Stojanovic V, Hayoz D, Luscher TF, Noll G:** Statins enhance postischemic hyperemia in the skin circulation of hypercholesterolemic patients: a monitoring test of endothelial dysfunction for clinical practice? *J Am Coll Cardiol* 2003; **42**: 71-77.
11. **Bo S, Valpreda S, Menato G, Bardelli C, Botto C, Gambino R, Rabbia C, Durazzo M, Cassader M, Massobrio M, Paganò G:** Should we consider gestational diabetes a vascular risk factor? *Atherosclerosis* 2007; **194**: e72-e79.
12. **Caballero AE:** Metabolic and vascular abnormalities in subjects at risk for type 2 diabetes: the early start of a dangerous situation. *Arch Med Res* 2005; **36**: 241-249.
13. **Caballero AE, Arora S, Saouaf R, Lim SC, Smakowski P, Park JY, King GL, Logerfo FW, Horton ES, Veves A:** Microvascular and macrovascular reactivity is reduced in subjects at risk for type 2 diabetes. *Diabetes* 1999; **48**: 1856-1862.
14. **Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus:** Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997; **20**: 1183-1197.
15. **Farkas K:** A mikrocirkuláció jelentősége artériás betegségekben. *Lege Artis Medicinae* 2008; **18**: 577-583.
16. **Farkas K, Fabian E, Kolossvary E, Jarai Z, Farsang C:** Non-invasive assessment of endothelial dysfunction in essential hypertension: comparison of the forearm microvascular reactivity with flow-mediated dilatation of the brachial artery. *International Journal of Angiology* 2003; **12**: 224-228.
17. **Farkas K, Kolossvary E, Jarai Z, Nemcsik J, Farsang C:** Non-invasive assessment of microvascular endothelial function by laser Doppler flowmetry in patients with essential hypertension. *Atherosclerosis* 2004; **173**: 97-102.
18. **Furst A, Magenheimer R, Ferencz V, Palinkas D, Papp M, Tabak AG, Tamas G:** Korábban GDM miatt gondozott asszonyok utánvizsgálata: Emelkedett becsült kardiovaszkuláris kockázat a szülést 3 évvel követően. *Magyar Belorvosi Archívum* 2011; **64**: 357-366.
19. **Goldberg RB:** Cytokine and cytokine-like inflammation markers, endothelial dysfunction, and imbalanced coagulation in development of diabetes and its complications. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; **94**: 3171-3182.
20. **Guangda X, Yuhua W:** Apolipoprotein e4 allele and endothelium-dependent arterial dilation in Type 2 diabetes mellitus without angiopathy. *Diabetologia* 2003; **46**: 514-519.
21. **Hannemann MM, Liddell WG, Shore AC, Clark PM, Tooke JE:** Vascular function in women with previous gestational diabetes mellitus. *J Vasc Res* 2002; **39**: 311-319.
22. **Heitritter SM, Solomon CG, Mitchell GF, Skali-Ounis N, Seely EW:** Subclinical inflammation and vascular dysfunction in women with previous gestational diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; **90**: 3983-3988.
23. **Hu J, Norman M, Wallenstein M, Gennser G:** Increased large arterial stiffness and impaired acetylcholine induced skin vasodilatation in women with previous gestational diabetes mellitus. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; **105**: 1279-1287.
24. **Kerenyi Z, Tamas G, Tabak AG, Abel T, Csakany MG, Simon K, Karádi I:** Megelőző gesztációs diabetes: Az inzulinrezisztencia szindróma előjelzője? *Magyar Belorvosi Archívum* 1997; **50**: 641-648.
25. **Khan F, Green FC, Forsyth JS, Greene SA, Morris AD, Belch JJ:** Impaired microvascular function in normal children: effects of adiposity and poor glucose handling. *J Physiol* 2003; **551**: 705-711.
26. **Kolossvary E, Farkas K, Stella P, Farsang C:** A bőr mikroeringésének vizsgálata diabetes mellitusban, lézer-Doppler-vizsgálóeljárással. *Lege Artis Medicinae* 2003; **13**: 282-287.
27. **Madarasz E, Tamas G, Tabak AG, Kerenyi Z:** Carbohydrate metabolism and cardiovascular risk factors 4 years after a pregnancy complicated by gestational diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2009; **85**: 197-202.
28. **Metzger BE:** Long-term outcomes in mothers diagnosed with gestational diabetes mellitus and their offspring. *Clin Obstet Gynecol* 2007; **50**: 972-979.
29. **Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, Buchanan TA, Catalano PA, Damm P, Dyer AR, Leiva A, Hod M, Kitzmiller JL, Lowe LP, McIntyre HD, Oats JJ, Omori Y, Schmidt MI:** International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care* 2010; **33**: 676-682.

30. **Middlebrooke AR, Armstrong N, Welsman JR, Shore AC, Clark P, MacLeod KM:** Does aerobic fitness influence microvascular function in healthy adults at risk of developing Type 2 diabetes? *Diabet Med* 2005; **22**: 483-489.
31. **Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, Boren J, Andreotti F, Watts GF, Ginsberg H, Amarencu P, Catapano A, Des-camps OS, Fisher E, Kovanen PT, Kuivenhoven JA, Lesnik P, Masana L, Reiner Z, Taskinen MR, Tokgozoglul L, Tyb-jaerg-Hansen A:** Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J* 2010; **31**: 2844-2853.
32. **Pleiner J, Mittermayer F, Langenberger H, Winzer C, Schaller G, Pacini G, Kautzky-Willer A, Tura A, Wolzt M:** Impaired vascular nitric oxide bioactivity in women with previous gestational diabetes. *Wiener Klinische Wochenschrift* 2007; **119**: 483-489.
33. **Reece EA, Leguizamón G, Wiznitzer A:** Gestational diabetes: the need for a common ground. *Lancet* 2009; **373**: 1789-1797.
34. **Retnakaran R:** Glucose tolerance status in pregnancy: a window to the future risk of diabetes and cardiovascular disease in young women. [Review] [70 refs]. *Current Diabetes Reviews* 2009; **5**: 239-244.
35. **Sattar N:** Do pregnancy complications and CVD share common antecedents? *Atheroscler Suppl* 2004; **5**: 3-7.
36. **Shah BR, Retnakaran R, Booth GL:** Increased risk of cardiovascular disease in young women following gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2008; **31**: 1668-1669.
37. **Sorensen KE, Celermajer DS, Georgakopoulos D, Hatcher G, Betteridge DJ, Deanfield JE:** Impairment of endothelium-dependent dilation is an early event in children with familial hypercholesterolemia and is related to the lipoprotein(a) level. *J Clin Invest* 1994; **93**: 50-55.
38. **Stanley JL, Sankaralingam S, Baker PN, Davidge ST:** Previous gestational diabetes impairs long-term endothelial function in a mouse model of complicated pregnancy. *American Journal of Physiology-Regulatory Integrative and Comparative Physiology* 2010; **299**: R862-R870.
39. **Strain WD, Chaturvedi N, Bulpitt CJ, Rajkumar C, Shore AC:** Albumin excretion rate and cardiovascular risk: could the association be explained by early microvascular dysfunction? *Diabetes* 2005; **54**: 1816-1822.
40. **Stulc T, Kasalova Z, Prazny M, Vrablik M, Skrha J, Ceska R:** Microvascular reactivity in patients with hypercholesterolemia: effect of lipid lowering treatment. *Physiol Res* 2003; **52**: 439-445.
41. **Wallace TM, Levy JC, Matthews DR:** Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care* 2004; **27**: 1487-1495.
42. **Wong WT, Wong SL, Tian XY, Huang Y:** Endothelial dysfunction: the common consequence in diabetes and hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 2010; **55**: 300-307.
43. **Wu HD, Berglund L, Dimayuga C, Jones J, Sciacca RR, Di Tullio MR, Homma S:** High lipoprotein(a) levels and small apolipoprotein(a) sizes are associated with endothelial dysfunction in a multiethnic cohort. *J Am Coll Cardiol* 2004; **43**: 1828-1833.
44. **Xu J, Zou MH:** Molecular insights and therapeutic targets for diabetic endothelial dysfunction. *Circulation* 2009; **120**: 1266-1286.
45. **Yamamoto-Suganuma R, Aso Y:** Relationship between post-occlusive forearm skin reactive hyperaemia and vascular disease in patients with Type 2 diabetes--a novel index for detecting micro- and macrovascular dysfunction using laser Doppler flowmetry. *Diabet Med* 2009; **26**: 83-88.
46. **Yvonne-Tee GB, Rasool AH, Halim AS, Rahman AR:** Reproducibility of different laser Doppler fluximetry parameters of postocclusive reactive hyperemia in human forearm skin. *J Pharmacol Toxicol Methods* 2005; **52**: 286-292.
47. **Yvonne-Tee GB, Rasool AH, Halim AS, Wong AR, Rahman AR:** Method optimization on the use of postocclusive hyperemia model to assess microvascular function. *Clin Hemorheol Microcirc* 2008; **38**: 119-133.

Levelezési cím: Tabák Gy. Ádám
 Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, I. Sz. Belgyógyászati Klinika
 1083 Budapest, Korányi S. u. 2/a
 E-mail: a.tabak@ucl.ac.uk



MAGYAR IMRE CENTENÁRIUMI EMLÉKKÖNYV

SZERKESZTETTE: HONTI JÓZSEF

Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest, 2010

288 oldal. Ára: 2400 Ft

Hála Honti Józsefnek, a könyv szerkesztőjének, és Farkasvölgyi Frigyesnének, a Medicina Könyvkiadó Zrt. vezérigazgatójának, 2010 őszén kézbe vehettük a

ladná egy könyvismertetés kereteit, így csupán néhány – az érdeklődés felkeltése szempontjából – lényegesnek tartható gondolat kiemelésére nyílik lehetőség.

A visszaemlékező tanítványok egyike, Csillag József már 1997-ben megfogalmazta a nagy kérdést: a megemlékezésekből, emlékbeszédekből „milyen képet nyerhet szeretett néhai mesterünkről az, aki nem találkozhatott vele személyesen. Alkalmasként lehetnek-e a szavak egy kivételes egyéniség megjelenítésére? Félő, hogy ahogyan a róla készült rajz, érem vagy dombormű sem adja vissza emlékezetünkben őrzött valódi arcélét, a személyes élmény támasza nélkül végighallgatott szavak is kudarcot vallanak szelleme érzéketes és hiteles megrajzolásában.”

Magyar Imre centenáriumi emlékkönyv című kötetet, ami végre méltó emléket állít Magyar Imre professzornak, a nagy orvos humanistának, a hazai orvoslás és orvosképzés egyik vitathatatlanul legnagyobb alakjának. A mű megjelenésével egyik nagy adósságát törlesztette a magyar orvosi életrajz szakirodalom.

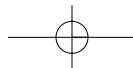
Köztudott, s ezzel a recenzens is tisztában van, hogy egy könyv ismertetése nem helyettesítheti annak elolvasását. Feladata a mű lényegének rövid összefoglalása, ezáltal a kíváncsiság felkeltése, vágy ébresztése a mű eredetiben történő megismeréséhez, tanulmányozásához. A recenzió ennek tudatában és értelmében készült.

A 288 oldal terjedelmű, szép kiállítású könyv 10 fejezetre oszlik: Ajánlás (Tulassay Zsolt); Előszó (Honti József); Lehoczky Dezső: Emlékezés Magyar Imre belgyógyász professzor halálának tizedik évfordulóján; Lehoczky Dezső: 21 év Magyar Imrével; Magyar Anna: Apámról; Magyar László András: Magyar Imre életrajza – gyermek- és ifjúkor; Magyar Imre: Így lettem orvos; Munkatársak, tanítványok, tisztelők visszaemlékezései (alfabetikus sorrendben 28 szerző írása); Magyar Imre főbb szakirodalmi művei; Magyar Imre szépirodalmi és egyéb, nem szakmai művei.

A könyv legerjedelmesebb, 126 oldalt magában foglaló fejezetében a volt munkatársak és tanítványok visszaemlékezései kaptak helyet. A 28 szerző nevének, írásaik címének felsorolása és/vagy a visszaemlékezések akár csak szűkszavú méltatása is messze megha-

A kérdésre az emlékkönyv olvasói adhatják meg a választ. A recenzens nem volt Magyar Imre tanítványa. Debrecenben folytatta tanulmányait és a Fernet-klinikán kezdett dolgozni, de belgyógyász kongresszusokon és egyéb szakmai rendezvényeken többször látta őt, hallhatta lebilincselő előadásait, megcsodálhatta bölcs hozzászólásait, válaszait. Mindezek alapján évtizedeken át úgy gondolta, hogy ismerte Magyar Imre professzor urat. Most már tudja, hogy a könyv elolvasása révén sikerült őt valóban megismernie! A gondos, körültekintő szerkesztés, a családtagok írásai, a két kitűnő visszaemlékezést is közreadó Lehoczky Dezsővel immár 29-re bővülő rangos tanítványi és munkatársi szerzői kör egyéni hangvételű írásai minden biztonnal mások számára is meg fogják teremteni a megismerés lehetőségét!

A kötethez írt ajánlás Tulassay Zsolt lényegét megragadó gondolatait összegzi. Legyen szabad ezek közül néhányat idéznem: „Magyar professzornak az orvossá válás folyamatának szépségéről és az orvosi hivatásról írt sorain, gyermekei bensőséges írásain kívül a könyvben a tanítványok emlékezéseinek színes csokra is olvasható. ... Mindenki, aki tanítványként Magyar Imre közelébe jutott, hatása alá került, a professzor példaképpé vált, befolyásolta a gondolkodásmódot, a cselekedetek szándékát, irányát és minőségét”. Joggal merül



fel a kérdés: mi volt Magyar Imre jellemformáló erejének a titka? Tulassay szerint „Tekintélyt parancsoló megjelenése, a hétköznapi gondokon való felülemelkedés, a széles távlatokat átfogó látásmód, az adatok, a részeredmények összegzésének különleges képessége, a lényeges meglátásának igénye mindannyiunk számára kétségtelenné tette Magyar professzor kitűnőségét, szellemi fölényét. Olyan vezető volt, aki nemcsak a mindennapi gondok útvesztőjében nyújtott segítséget, hanem az elvek, a gondolatok tisztaságának a bemutatásával, a helyes cselekvés irányának meghatározásával is segítette a tanítványok orvosi egyéniségének kibontakozását. A felvetődő kérdések megoldásában többféle lehetőséget is elfogadott, ha ezek megalapozottak ... voltak és kiállták a magasra állított etikai mérce próbáját is. Az orvos egyéniségének, működésének egyetlen etikus megjelenési formájaként a tisztességes gondolkodásmódot fogadta el. ... Olyan iskolát teremtett, amely a magyar orvosi kultúrát évtizedekre meghatározta. ... Előadásaiából a széles látókörű ... tudós klinikus, a művelt, érzékeny, a hallgatóság iránti felelősséget átérző humanista szellemisége áradt. ... Hangsúlyozta a kifejezés gazdagságának, a gondolatok tisztaságának és pontos megfogalmazásának, a szép magyar nyelv ápolásának az igényét. ... A művészetek iránti elkötelezettsége legendássá vált. ... A klasszikus zene iránti vonzódása a mindennapi beszélgetésekben különös hangsúlyt kapott.”

A könyv legizgalmasabb fejezete az Így lettem orvos címet kapta, s Magyar Imre „A kérdés” (Szépirodalmi Könyvkiadó, Budapest, 1984) című kötete alapján készült. Élethű és részletes ismertető a korról (1928–1934), amelyben tanulmányait folytatta, a korabeli egyetemi oktatásról, őszinte – s nem is mindig hízelgő – véleménynyilvánítás közismert, híres vagy kevésbé ismert, netán ma már ismeretlen egyetemi oktatókról, intézetekről, klinikákról. Csodálatos írás, el kell olvasni!

Tanszékfoglaló előadásában (1965) klinikavezetői elképzeléseiről így vallott Magyar Imre: „Több mint 30 éven át titkolt, gyakran felszínre kerülő, máskor re-

ménytelenül elhallgatott céloom mindig az volt, hogy valaha Korányi Sándor klinikájának és iskolájának szellemiségét őrizhessem és folytathassam.” Lehoczky Dezső szavaival élve „A Korányi-klinikáról hozott „ideális klinika” eszmény megvalósítása ekkor kezdődhetett, mely elsősorban szolgálja a beteg emberek gyógyítását, melyben különös hangsúllyal történik a következő nemzedékek, medikusok és orvosok képzése, nevelése, melyben a belgyógyászat minden területén munkacsoportok működnek.”

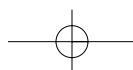
A könyvben található számos (mintegy 50) fénykép jól szemlélteti az egyéni és a szakmai életút szinte valamennyi fontosabb eseményét, állomását. Kár, hogy némelyikük szokatlanul kicsi, így „küldetését” nem tudja a szerzők és/vagy a szerkesztő céljainak teljes mértékben megfelelő módon teljesíteni.

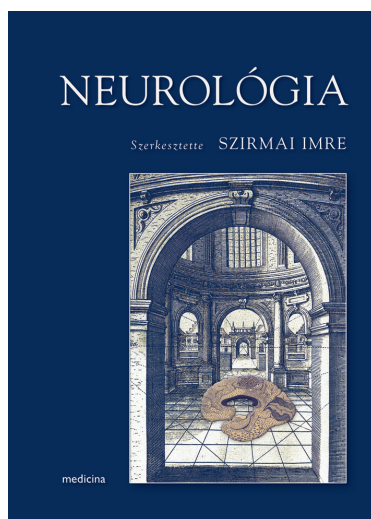
A Magyar Imre főbb szakirodalmi művei című fejezet 344 tételt tartalmaz. Közöttük találjuk meg a közismert egyetemi tankönyveket, szakkönyveket és könyvfejezeteket is.

A szerkesztő a könyv utolsó oldalán Magyar Imre szépirodalmi és egyéb, nem szakmai műveit sorolja fel, amelyek valóban teljessé teszik irodalmi munkásságának bemutatását.

Magyar Imre 1963 és 1982 között főszerkesztője volt a Magyar Belorvosi Archivumnak. Ezért is nagy öröm számomra, hogy Honti József szerkesztő úr megiszteltelő kérésének eleget téve e folyóiratban ismertethetem a centenáriumi emlékkönyvet, ajánlva mindazok figyelmébe, akik a magyar orvostörténelem, közelebről a magyar belorvoslás és a magyar orvosképzés története iránt érdeklődnek. Javaslom továbbá a könyv áttanulmányozását azok számára is, akik a szépirodalom elkötelezettjei. Biztos vagyok benne, hogy kedvet fognak kapni Magyar Imre nem szigorúan szakmai írásainak az elolvasásához, vagy ha már ismerik szépirodalmi munkásságát, megismerhetik belőle, hogy ki is volt valójában a művek szerzője.

Dr. Jakó János





Szirmai Imre NEUROLÓGIA

3. kiadás

BEMUTATÁSA

Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest, 2011

2011. november 14. – Gellért Szálló, Gobelin terem

*Tisztelt Hölgyeim
és Uraim!*

Amikor Önök elé
állok, hogy Szir-

mai Imre professzor *Neurológia* tankönyvének harmadik kiadását ismertessem, van bennem némi szégyenérzet. A szégyenérzet fő oka, hogy én orvosként nem tanultam meg a neurológiát, az akkor lett szigorlatom és neurológiai tudásom ma is erősen vitatható. Ennek magyarázata az 1950-es évekre vezethető vissza. Kérem, először is hallgassák meg ennek történetét, mert betekintést ad a magyar (orvosi) történelem egy korszakába (akármilyen is a jelenlegi vélemény, ez a korszak is része furcsa történelmünknek).

1951 januárjában még HORÁNYI BÉLA volt az ideg-elmegyógyászat egyetemi tanára, és nekem februárban nála kellett volna szigorlatoznom. A Horányi-szigorlat hat év legnehezebb szigorlatának számított. Ennek egyik összetevője volt, hogy neuroanatómiát, pályákat akkortájt az anatómusok nem tanítottak – mondjuk úgy, nem érezték benne elég erősnek magukat – KISS FERENC szigorlati kérdései között egyedül a *fasciculus longitudinalis medialis* szerepelt, Horányi professzor viszont szigorúan megkövetelte a pályákat. A tanuláshoz két lehetséges forrása volt: egyrészt SÁNTHA KÁLMÁN könyvrészlete (*Az idegrendszer kórtana*) WENT ISTVÁN Általános kórtan című könyvében, másrészt Horányi professzor hetenként megtartott délutáni előadásai (*Az idegrendszer szerkezete és működése*), amit ma speciálkollégiumnak neveznénk. Horányi professzor vizsgáztatásának centrumában a topikus diagnosztika volt, felsorolt néhány tünetet, majd megkérdezte jellegzetes suttogó-rekedt hangján: *Kolléga úr, hol a laesio?* A neurológia megtanulásának másik forrása BING magyarra fordított tankönyve volt, szórakoztató és viszonylag könnyű olvasmány, de biztosan nem volt elégséges a Horányi-féle ideg-elmegyógyászati szigorlat eredményes letételéhez. (A könyv voltaképpen Bing idegklinikai előadásai alapján kelet-

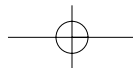
kezhetett; egy ideig nem értettem, mit jelent minden fejezet elején a TU betűkombináció, aztán rávezettek, hogy ez a „*Tisztelt Uraim*” jelzése; úgy tűnik, akkortájt hölgyek nem hallgatták ezeket az előadásokat.)

1951 januárjában – abban a korban, amikor semmi sem volt kiszámítható, semmi nem volt logikus – bomba robbant. Két professzort, Horányi Bélát és HORAY GUSZTÁVot (szemészprofesszor) azonnali hatállyal behívták az akkori Népjóléti Minisztériumba. Ott közölték velük, hogy el vannak csapva, saját személyes dolgaikért bemehetnek a klinikára, további beosztásokat majd megkapják. Horányi leváltása az akkori rendszerben is minden szempontból logikátlan és érthetetlen volt; kinevezett utódja, a pszichiáterként és emberileg egyaránt nagyszerű NYÍRŐ GYULA lett.

Ezek a történetek vezetnek át neurológiai tudatlanságom magyarázatához, ideg-elmegyógyászati szigorlatom ismertetéséhez. Nyíró Gyula az angyalföldi elmegyógyintézet éléről került a Balassa utcai klinikára. Azt, hogy pszichiáter, tudtuk, azt, hogy csak pszichiáter, hamarosan megtapasztaltuk. A már január közepétől megtartott szigorlatai kétségtelenül bizonyították, hogy a mi szigorlatunk esetében a neurológiát a vascularis kórképek, a dementiák és a neuroles jelentik. Ugyanakkor Nyíró felismerte, hogy nekünk edeskevés pszichiátriát tanítottak, és ennek megfelelően csak szerényen kérdezte saját szakterületét. A Bing-könyv messze kielégítette a szigorlati követelményeket. A szigorlati eredmények ennek következtében alakultak.

(Nyíró – szép lassan, de világosan követhető módon – megtanulta és kérdezte is a neurológiát, hiszen kitűnő ember volt. 1957-ben Horányit rehabilitálták, a Balassa utcai klinikát kettévágták, a két professzor között a viszony leírhatatlan lett.)

Ezzel a bevezetéssel szerettem volna a magyar neurológia történetének egy kevésbé ismert epizódjára a magam szubjektív szempontjai, élményeim alapján kitérni, bevezetni a magam viszonyát a „neurológia” diszciplínához, és SZIRMAI IMRE professzor immár harmadik kiadásban megjelent *Neurológia* tankönyvéhez.



Valószínűleg feltűnt minden itt jelenlévőnek, neurológusoknak és fiziológusoknak egy szokatlan tény: itt és most egymás könyvét mutatjuk be. A tény hátterében azonban nemcsak a megjelenések időbeli összehesése áll, hanem az is, hogy az Orvosi Élettan szerzője már az 1997-ben megjelent első kiadás előkészítése során személyes kapcsolatban állt a Neurológia könyv későbbi szerzőjével, és a további kiadások előkészítése során rendszeresen megnézte, mi áll az időközben megjelent Neurológiában. Az egymásra utaltságnak több oka van. Az egyik, és szembetűnőbb a neuroanatómiára való ráutaltság. A másik, kevésbé kézenfekvő, hogy neurofiziológiát nem lehet tanítani a neuropatológiára és klinikai neurofiziológiára való utalások nélkül. A két diszciplina különböző részletességgel tárgyalja a reflexeket, a motoros működéseket, de az egymásra utaltság nyilvánvaló. A neurofiziológia elképzelhetetlen a korai, alapvető felismerések – Pierre Paul BROCA, Karl WERNICKE, J. Hughlings JACKSON vagy Wilder PENFIELD – említése nélkül, de ugyanúgy említhetném a kognitív pszichológia területéről Roger W. SPERRY-t (split brain) vagy Brenda MILLER-t (a H. M. eset memóriavesztése).

A „Neurológia” – hasonlóan az előző két kiadáshoz – két részből áll. A „Propedeutika” jelentős része a topikus diagnosztikával foglalkozik, az egyes tünetek összefüggésével a laesio helyével, de említésre kerül, hogy adott laesiók milyen megbetegedésre vezethetők vissza. A „Részletes neurológia” az egyes idegrendszeri megbetegedéseket csoportosítva tárgyalja. Maradék időmben nem megyek végig a harmadik kiadás egészén, e helyett a könyvben megjelenő legfontosabb gondolatokkal foglalkozom, amelyek meg kell, hogy határozzák a jövő orvostudományának gondolkodását.

Legelőször előbb a 2., majd a 3. kiadás előszavából idézek. A **2. kiadásban**:

„A propedeutika jelentősége nem csökkent a képalkotó diagnosztikai eszközök fejlődésével.”

A **3. kiadásban**, jobban kifejtve:

„A propedeutika jelentőségét – látszólag – nagymértékben csökkentette a képalkotó diagnosztikai eszközök fejlődése. Használatuk révén az idegrendszeri betegségekre vonatkozó – több mint száz éven keresztül elfogadott – nézetek helyes vagy helytelen voltát sikerült igazolni.”

Ezek nagyon fontos, alapvetően megszívlelendő gondolatok. Más szavakkal kifejtve ugyanezt: ne gondolja sem az orvostanhallgató, sem a szakorvosjelölt, hogy nem érdemes a klasszikus vizsgálómódszereket és a neuroanatómia részleteit elsajátítani, a pályákat és átkapcsolódásokat megtanulni, mert a CT, de szükség

szerint az MRI, az fMRI és a PET majd úgyis megmutatja, hol a baj, mit kell operálni – már ha lehet. Ez a gondolkozásmód sajnos az egész medicinán belül érvényesülni látszik, de legnagyobb a veszélye a neurológiában. Eszközös vizsgálatot ugyanis csak akkor érdemes kérni, ha az előzetesen tájékozódó orvos – neurológus – tudja, hogy mit akar eldönteni.

Itt saját, ezúttal fájdalmas emlékeimhez kell visszatermem. 1936 őszén apám, akkor 44 éves, foglalkozása kórházigazgató főorvos, típusos Jackson-rohamot kapott, történetesen orvoskollégái jelenlétében. Fejfájásai addig is voltak. Sokan vizsgálták, elsőként eltiltották a dohányzástól, rohama később nem jelentkezett.

A Neurológia 318. oldalán olvasható:

„Epilepsziás roham első tünetként hónapokkal megelőzheti az intracranialis nyomásfokozódás kifejlődését... A gliómák ... főként Jackson- vagy Kojewnikow-rohamokat provokálnak.”

1937 késő tavaszán apám fejfájásai elviselhetetlenné és befolyásolhatatlanná váltak. akkor került végre neurológusok kezébe, és megszületett az a diagnózis, ami 1936-ban is megszülethetett volna. Az itt lévők kitalálják, elülső scala tumor, műtét Bécsben (Budapesten akkor nem operáltak agyat, legfeljebb próbálkoztak), négy hónapos javulás, recidiva, ezt követően 15 hónapos keserves túlélés, amit az alkalmazott sugárterápia csak elviselhetlenebbé tett. Ne legyen félreértés: a kimenetel ma is ugyanaz lett volna, a glioma nem sikertörténet, de a diagnózis ilyen mérvű késése ma elképzelhetetlen, minden orvos azonnal erre az okra gondol. Neurológiát mindenkinek kell(ene) tanulnia, a vizsgálóeljárásokat el kell sajátítania, és a topikus diagnosztikára törekednie kell. Ez az egyik nagy érdeme a könyvnek.

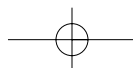
Ismét összehasonlítónan idézek a Neurológia 2. és 3. kiadásának előszavából, és ezzel kapcsolatosan próbálok a tankönyvírás határait kitapogatni. A 2005-ben megjelent **2. kiadás** előszava így zárul:

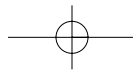
„... a neurológia két legfontosabb határterülete az idegsebészet és a biológiai pszichiátria”

A 2011-es **harmadik kiadás** előszavában ez olvasható:

„... a neurológia négy legfontosabb határterülete a belgyógyászat, amiből kivált, az idegsebészet, amely nálunk a sebészetből és a neurológiából nőtt ki, a neuroradiológia, amely általa fejlődött, és a biológiai pszichiátria, amelyhez a neurológia ismét közeledik, mert nem tudott, és nem is akart tőle elszakadni.”

Még nem tudom – gondolom Szirmai professzor sem tudja –, hogy ez a gondolat hogyan alakul majd tovább a negyedik kiadásra.





Legyen szabad azonban a következőkben a „határterületeket” nemcsak oldalirányban – azaz a klinikai diszciplinák felé – hanem mélységükben, azaz a biológiai alapok felé is érinteni.

A neurológiának a 19. század óta két fundamentuma volt: a neuroanatómia és a neuropatológia. A 20. század első felében a klinikai neurológiában – nem utolsósorban a jelentős neurofiziológusok hatására, mint Charles SHERRINGTON, Walter HESS, John F. FULTON, Walter MAGOUN – a klinikai neurológiában hasznosultak a neurofiziológiai alapismeretek is. A 20. század második felében kezdett a neurofiziológia „mélyebbre” ásni, a molekuláris alapok iránt érdeklődni. Ez az érdeklődés mára jóformán kizárólagossá vált: aki a Nobel-díjat célozza meg, ma molekuláris neurobiológiával foglalkozik. A tendencia világosan nyilvánul meg a Neurológia harmadik kiadásában is, pl. a *formatio reticularis és a felszálló rendszerek* (75-76. oldal) leírásában, ami a transzmitterspecifikus projekciókra épül. Hasonlóan molekuláris szemléletű *A basalis ganglionok neurotranszmitter-rendszereinek működése* (84-85. oldal).

Ezeknek a kutatási irányzatoknak nagyszerűek az eredményei, amelyek megtermékenyítik a neuropatológiát, rávilágítanak a megbetegedések hátterére, de kérdés, hogy mennyire szabad még mélyebbre ásni, még tovább építeni a molekuláris alapokat a klinikai neurológia tanításába.

Legyen szabad egy konkrét példával élnem. Már néhány évtizede ismerjük a neurotranszmitterek felszabadulásának mechanizmusát, az idegvégződésekben lejátszódó exocitózist; egyre mélyebbre hatolva azokat a fehérjéket, amelyek az exocitózisban, a neurotranszmitterek felszabadulásában szerepet játszanak. Ezt követte egyes bakteriális toxinok molekuláris hatásmechanizmusának megismerése: az, hogy egyrészt a *C. botulinum*, másrészt a *C. tetani* toxinja az exocitózisnak melyik szereplőjét teszi tönkre – mindkettő más-más fehérjére hat. Meddig kell, meddig szabad az ismereteket követni egy neurológiai tankönyvben? Ezeknek az új is-

mereteknek ugyanis – eddig – nem volt következménye sem a diagnosztikában, sem a terápiában. A betegségek megelőzésében – az elemi higiénia szabályainak betartásán túl – az immunológia játszik szerepet. Szabad-e az orvostanhallgatókat, a szakorvosjelölteket ezeknek az ismereteknek „kitenni”? Nem tudom a választ, ma inkább afelé hajlok, hogy nem. Több amerikai klinikai tankönyv elmegy a jelenlegi ismereteink szélső határáig, adataikat az alaptárgyak tanításában is felhasználjuk. Szirmai professzor Neurológiája bölcsen megáll egy adott határon. (Kivételt tesz a genetikai részletekben, de ezeket – pl. a kromoszóma-rendellenességek esetében – apró betűkkel közli.)

Horányi Béla professzor „*Neurológia*” tankönyve a lipótmezei kényszerszáműzetést és a rehabilitációt követően csak 1961-ben jelent meg. Ekkor a tankönyvet még az Egészségügyi Minisztérium rendelte meg a mindenkori erőviszonyoknak megfelelően. Hosszú időt kellett várni a következő Neurológia tankönyv megírására és megjelenésre. Csak az 1990-es politikai fordulatot követően vált szabaddá a piac. Szirmai professzor könyvének első kiadása is csak az 1990-es évtized közepére készülhetett el. A MEDICINA Könyvkiadó Zrt. most már a szerzők jelentkezése alapján válogathat, így jelenleg a Szirmai könyv mellett KOMOLY SÁMUEL – PALKOVITS MIKLÓS *Gyakorlati Neurológia* című munkája is a hallgatók rendelkezésére áll. A két neurológiai tankönyv szerzői különböző iskolákból jöttek, és így megközelítésük is különbözik: mindenkinek a szabad választásától függ, hogy melyik könyvet választja, és ez így is van jól.

Végezetül: a Neurológia 3. kiadása nemcsak jó könyv, de szép is, új köntöst, új ábrákat kapott. Látszik rajta, hogy két képzőművész (Szirmai Imre és BODOR ZOLTÁN) egymás munkáját katalizálva, pozitív visszacsatolással hozta létre, és értő szerkesztői és műszaki garnitúra tett meg mindent a könyv sikeréért.

Dr. Fonyó Attila

