

Preesztációs és gesztációs diabéteszrel társuló terhesség miatt gondozott asszonyok szülést követő keresztmetszeti vizsgálata: Szövődmények és kardiovaszkuláris kockázati tényezők patogenetikája

OTKA azonosító: 68575
Vezető kutató: Tamás Gyula dr.

projekt kezdete	2007-07-01
lezárás dátuma	2011-07-31

A diabéteszrel szövődött terhesség kérdése a diabetológia speciális területe, számos kérdése tisztázásra vár. A terhesség 1-es és a 2-es típusú cukorbetegségben jelentősen ronthatja a diabéteszes szövődményeket. Kevésbé ismert azonban hatása a betegség hosszútávú kimenetelére. A terhességi cukorbetegség (gesztációs diabétesz, GDM) késői anyai kockázata (2-es típusú diabétesz, szív-, érrendszeri (CV) betegségek kialakulása) ugyancsak tisztázásra szorulnak. Irodalmi adatok és saját korábbi vizsgálataink alapján azon asszonyokban, akiknél terhességük során GDM-et diagnosztizáltak, három – négyszeresre növekszik a 2-es típusú cukorbetegség kialakulásának a kockázata az egészséges népességhez viszonyítva a szülést követő 5-15 éven belül. Számos szív- és érrendszeri kockázati tényező is bizonyítható ezen asszonyokban, így ellenőrzésük, rendszeres gondozásuk fontos lehet.

Néhány patogenetikai kérdés tisztázására utánvizsgálataink során egy preesztációs (1-es és 2-es típusú) diabéteszben és két, korábban GDM-ben szenvedő kohorszt tanulmányoztunk.

Korábban szült preesztációs asszonyok csoportja: 52 szült, preesztációs diabéteszes (1-es és 2-es típusú) és 11 nem szült kontroll diabéteszes (1-es típusú) asszony vett részt az utánvizsgálatban,

Korábban GDM-ben szenvedő asszonyok kohorszai:

(1.) 68 korábban GDM asszony, átlagosan 3,6 évvel szülést követően, kontrollként 39 terhessége alatt normális szénhidrátanyagcseréjű – többnyire egészségügyi dolgozó – kontroll asszony szolgált.

(2.) 95 korábban GDM és kontrollként 43, terhessége alatt normális szénhidrát anyagcseréjű asszonyt vizsgáltunk – ugyanazon kohorszból - szülésüket 3 (2,2–4,8) évvel követően.

Kérdőív kitöltése mellett antropometriai- (testsúly, testmagasság, derékkörfogat), labor- (éhomiai vércukor, 75g oGTT, vérzsírok, húgysav) és eszközös (EKG, DEXA) vizsgálatokat végeztünk.

A terhességük előtt is cukorbeteg asszonyok kérdőíveinek feldolgozása alapján évekkal a szülés után a terhesség alatt intenzíven kezelt és oktatott, a diabétesz különböző formájában szenvedő asszonyok anyagcseréje jelentősen elmarad az ajánlásokban kitűzött célértékektől, bár átlagos HbA1c értékük megfelel a hasonló betegcsoportokon nemzetközi vizsgálatokban rögzített értékeknek. Figyelemre méltó a túlsúly gyakorisága, a hipertónia és a dohányzás nagyszámú előfordulása körükben.

Az első, korábban GDM kohorsz esetében azt találtuk, hogy a glukóz intolerancia (GI) súlyosbodásával gyakoribbá vált a metabolikus szindróma (MS) előfordulása. A túlsúlyos asszonyok körében mind a volt GDM, mind a kontroll csoportban az MS prevalenciája tízszerese volt a normál súlyúakhoz hasonlítva. Vizsgáltuk a szérum osteoprotegerin (OPG) szintjét és összefüggéseit egyéb kardiovaszkuláris rizikófaktorokkal 30 korábban GDM asszony és 14 (korban illesztett) kontroll asszony esetében. Míg a két csoport OPG szintjei hasonlóak voltak, magasabb OPG tartalmat igazoltunk azonban azon betegek esetében, akikben diabétesz vagy GI volt bizonyítható. A szérum OPG szint független összefüggést mutatott a γ GT-vel, az éhomi C-peptiddel és a GI-vel. Adataink alapján arra lehet következtetni, hogy – a korábbi GDM-től függetlenül – az szénhidrát anyagcsere aktuális állapotával függ össze a vér OPG tartalma.

Általánosan elfogadott, hogy elhízott egyéneknél leptin rezisztencia miatt csökken a leptin metabolikus hatása. A hormon-rezisztenciát a hormonszintek diurnális – beleértve étkezést követő – változásai hozhatják létre. 57, korábban GDM asszony és 36 kontroll nő éhomi és 75g oGTT után 90 perccel mért leptin értékeinek (RIA) változását vizsgáltuk. Többosztású modellt alkalmazva az éhomi leptin független meghatározói a BMI, az inzulinérzékenység, a glukóz intolerancia és az utánvizsgálatkor fennálló dohányzó státusz voltak. Az utánvizsgálatkor szénhidrát anyagcsere szempontjából egészséges asszonyok leptin értéke az oGTT 90. percére 13%-kal csökkent, míg az utánvizsgálatkor kimutatható szénhidrát anyagcserezavar esetében a változás nem érte el a statisztikai szignifikancia mértékét. A két csoport oGTT alatti leptin értékének változása szignifikánsan különbözött egymástól. Glukóz intoleráns asszonyokban oGTT során károsodott leptinválasz figyelhető meg, amely a leptin rezisztencia oka vagy következménye lehet.

Alacsonyabb adiponektin értékek jellemezték volt gesztációs diabéteszes betegeinket (n=60 vs n=30 kontroll), az adiponektin értéke negatívan korrelált számos ismert szív- és érrendszeri betegséggel összefüggő tényezővel, mint az elhízás, az érlemezésedést okozó vérzsíreltérések, a magasvérnyomás, és a diabétesz, valamint az ezeket csoportba foglaló metabolikus szindróma.

Magasabb az éhomi resistin GDM-mel szövődött terhességet követően, mely pozitív kapcsolatban áll a véralvadási rendszerben résztvevő elemekkel (fibrinogén), és gyulladásoz markerrel (CRP), melyek szerepet játszhatnak az atherothrombotikus folyamatok kialakulásában.

A másodikkorábban GDM kohorsz vizsgálata

Mivel a terhesség során korán diagnosztizált GDM a szülészeti szövödmények gyakoribb előfordulásával jár, **a másodikkorábban GDM kohorsz** kapcsán retrospektív módon vizsgálni kívántuk a korai GDM szűrés jelentőségét a GDM felismerésében (általános populációs-alapú szűrés a 16.-18. és a 26.-28. terhességi héten, 3607 várandós asszony esetében, glukóz terheléssel, a WHO kritériumai szerint; 155 korai kezdetű és 123 késői GDM). Eredményeink alapján korai szűrés során az összes GDM esetek több mint a fele diagnosztizálható lehet. A korai és a késői terhességi hiperglikémia/GDM csoport elkülönítésére a korábbi GDM, a kor és az elhízás alkalmas. Ha az ADA és a WHO kockázati tényezőit egymással kombináljuk, ez a szám az esetek kétharmadára növelhető. Ez az eredményünk hasznos lehet a klinikai gyakorlatban.

Az **adott terhességben kialakuló GDM független prediktorai** voltak a koraterhességi fehérvérsejtszám, a testmagasság), az éhomi vércukor, a kor és a diabéteszes családi anamnézis. A BMI nem volt független prediktor, kapcsolatát a GDM-mel az éhomi vércukor, a korábbi macrosomia és a pozitív diabéteszes családi anamnézis magyarázta.

A volt GDM csoportban 26, a kontrollokban 1 esetben igazoltunk **glukóz intoleranciát** (GI) [$P < 0,0001$]: emelkedett éhomi vércukor (IFG)=7/0; csökkent glukóz tolerancia (IGT)=10/1; IFG+IGT=3/0; diabétesz (DM)=6/0. Szignifikánsan több hipertóniát, az EKG-n bal kamra hipertrófiát találtunk a volt GDM csoportban. A további CV kockázati tényezők vizsgálatára a volt GDM asszonyokat a jelenlegi GI szerint is csoportosítottuk (1: korábban GDM, most normál szénhidrátanyagcsere [GDM,N] 2: korábban GDM, most kóros szénhidrátanyagcsere [GDM,GI]).

A **Framingham pont- és kockázat% értékek** a GDM,GI csoportban voltak a legmagasabbak.

A volt GDM asszonyokban nagyobb arányban fordult elő GI a terhesség után 3 évvel, mint a kontrollokban. A GDM,GI csoportban megfigyelhető, metabolikus szindrómára jellemző kedvezőtlen CV rizikófaktor eltérések különböztek a GDM,N és a kontroll csoportoktól, amelyek egymástól alig tértek el.

	GDM	kontroll	GDM, N	GDM, GI
N	95	43	69	26
Életkor (év)	34,8±4,2	33,6±3,6	34,7±3,7	35,0±5,4
BMI (kg/m²)	25,7±5,7	24,3±4,3 ^c	24,6±4,0 ^d	28,7±8,1 ^{c,d}
HDL-chol (mmol/l)	1,5±0,3	1,5±0,2	1,5±0,3	1,5±0,4
LDL-chol (mmol/l)	3,1±0,9	2,8±0,8	3,1±1,0	3,0±0,8
Triglicerid (mmol/l)	1,4±1,1	1,2±0,8	1,2±0,8	1,8±1,6
SystolésRR(Hgmm)	122,2±15,8 ^a	114,8±13,0 ^{a,c}	119,7±13,7 ^d	128,9±19,0 ^{c,d}
Haskörfogat (cm)	84,3±12,5	80,7±8,8 ^c	81,9±9,3 ^d	90,8±17,0 ^{c,d}
Húgysav (μmol/l)	227,9±68,9	227,1±54,5	214,5±66,4	265,3±62,9

átlag±SD; **a:** GDM vs kontroll P<0,05; **b:** GDM,N vs kontroll P<0,05; **c:** GDM,GI vs kontroll P<0,05;

d:GDM,GI vs GDM,N P<0,05

Meghatároztuk a betegek **D₃ vitamin szintjét** (ECL immunoassay, Hitachi E 170) és kalcium anyagcsere paramétereit. Az inzulin érzékenységet (IS) és a beta-sejt működést (BSM) HOMA2 számolóval és az insulinogen index (II) segítségével becsültük.

A D vitamin szintje a korábban GDM és a kontroll csoport között, valamint a kóros (GI) és a normál glukóz toleranciájú csoport között nem mutatott eltérést. Pozitív összefüggést találtunk az IS (HOMA-2S vagy éhomi inzulin szint segítségével mérve) és a D vitamin szint között, a derékkörfogatra igazítást követően is. A HOMA-2B negatív összefüggést mutatott a D vitamin tartalommal. Többszörös lineáris regressziót alkalmazva a BSM független meghatározói: γ GT, derékkörfogat, TG, és a D vitamin voltak. A D vitamin szint nem mutatott kapcsolatot az II-vel.

Bár sem a korábbi GDM, sem a jelenlegi GI nem mutatott összefüggést a csökkent D vitamin szinttel, független kapcsolatot tudunk igazolni az IS, a BSM és a D vitamin szint között. Ez azt sugallja, hogy az alacsony D vitamin szint az inzulin rezisztencia és egy (kompenzáló) növekedett inzulin elválasztás oka, vagy következménye lehet, Ennek igazolására további követéses vizsgálatok szükségesek.

Egészséges (n=20), és korábban GDM-mel szövődött (terhesség alatt diétával kezelt: n=30; inzulinnal kezelt: n=12) terhességet követő harmadik évben vizsgáltuk a **szérum oxszperoxid** szint alakulását. Kontroll alanyaink korban és BMI-ben egyeztetett egészséges férfiak (n=10) és nem szült nők (n=14) voltak. Eredményeink alapján a terhesség során megfigyelhető emelkedett **oxidatív stressz** három évvel a szülést követően is igazolható, mértékét az enyhe diétával kezelt gesztációs diabétesz nem, csak a kifejezett (terhesség alatt inzulinnal kezelt) GDM növeli. A megfigyelt jelenségben fontos szerepet játszhatnak gyulladásoz folyamatok.

Az emelkedett oxidatív stressz szerepet játszhat a terhesség(ek) utáni magasabb kardiovaszkuláris morbiditás kialakulásában.

Az **érfali rugalmasságot** (ÉR) PulsePen (DiaTecne, Olaszország) segítségével vizsgáltuk, jellemzésére a carotis augmentációs index (cAix), carotis-femoralis- (cf PWV) és carotis-radiális pulzushullám terjedési sebesség (cr PWV) szolgált.

A kontroll és a korábban GDM csoport között az ÉR egyik mutatója sem különbözött a jelenlegi szénhidrátanyagcsere helyzet alapján. A cf PWV összefüggést mutatott az alábbiakkal ($p < 0,05$): GDM, HDL, húgysav, éhomi glukóz, oGTT 120 perces glukóz, AUC glukóz, BMI, derék-csípő hányados, RRsys, RRdiast, pulzusszám (PSZ). Többszörös lineáris regressziós modellben a c-f PWV független prediktorai a GDM, a BMI és a PSZ voltak. A volt GDM asszonyokban pozitív összefüggést találtunk a BMI-vel, nem volt összefüggés a PSZ-mal; a kontrollokban pozitív összefüggést igazoltunk a PSZ-mal, nem volt összefüggés a BMI-vel.

A vizsgált fiatal populációban a centrális ÉR-gal korreláló cf PWV magasabb volt a korábban GDM, mint a kontroll asszonyokban. Ez is hozzájárulhat ahhoz, hogy a volt GDM asszonyok CV-rizikója évekkel később emelkedett lehet. A cf PWV független meghatározói különböztek a két csoportban.

Az **endothelfüggő vazodilatáció** mérésére laser Doppler segítségével végzett postocclusiv reaktív hyperaemia (PORH) tesztet használtunk. A vizsgálat előtt a nyugalmi áramlást, majd elszorítást követően a csúcsáramlás után a hyperaemiás görbét rögzítettük. Fő kimeneteli mutatónk a két áramlási sebesség hányadosa, a PORH index volt.

A PORH index szignifikánsan alacsonyabb volt a korábban GDM-es betegekben a kontroll csoporthoz képest. Negatív korrelációt találtunk a PORH index és a korábbi GDM, a fehérvérsejtszám, a lipoprotein(a), az oGTT 120. percében mért inzulin érték és a diasztolés vérnyomás között; pozitív volt az összefüggés a szérum koleszterinnel. Logisztikus regresszióval a korábbi GDM, az fvs, a lp(a) és a szérum koleszterin a PORH index független meghatározóinak bizonyultak, ez varianciájának 23%-át magyarázhatja meg.

A kóros PORH index független meghatározóit áttekintve felmerül, hogy az így mérhető endothel diszfunkció kapcsolatban állhat a szubklinikus gyulladással.

Vizsgálati eredményeink szerint **a csonttömeg és a csontminőséget mutató csontultrahangos paraméterek** alapján egyértelmű különbség a kontroll és a volt GDM csoport között nem igazolódott, de tendenciájában a volt GDM csoportban kisebb csonttömeg és rosszabb csontminőség feltételezhető

Az utóbbi időszak irodalmi adatai alapján az emelkedett éhomi vércukorszint (IFG) önmagában nem társul a **depresszió** nagyobb kockázatával, de a szűrés kapcsán felfedezett cukorbetegségben - pszichológia stresszt feltételezve – magasabb lehet a depresszió előfordulása. Nem tisztázott azonban, hogy ez szűrt GDM esetében is igaz-e?

Beck depressziós kérdőívet (BDI) alkalmazva vizsgáltuk korábban GDM-es kohorszunkban a korábbi GDM, valamint a szénhidrátanyagcsere helyzet és a depressziós tünetek súlyossága közötti kapcsolatot, átlagosan 3 évvel szülésük után. Ezen túlmenően elemeztük a depresszív tünetek egyéb meghatározóit is.

Három évvel szülésük után korábban GDM asszonyok esetében nem találtunk összefüggést a szűréssel felfedezett GDM-státus és a jelen szénhidrátanyagcsere helyzet, valamint a BDI pontszámok között. A depressziós tünetek fő meghatározói a szociális és gazdasági helyzet, a családi állapot és az elhízás mértéke voltak.

Következtetés

Korábbi GDM asszonyokban már néhány évvel a szülést követően – többségében aktuális normál szénhidrátanyagcsere helyzet mellett is – számos kóros eltérés figyelhető meg, mely az élet későbbi szakaszában szív- és érrendszeri betegségek kialakulásához vezethet. Ez szükségessé teszi ezen asszonyok rendszeres követését, gondozását és életmód változtatásra oktatását a későbbi szövődmények kialakulásának kivédését, lassítását célozva.

A korábban pregestációs diabétesszel szült asszonyok adatainak eddigi elemzése is a szülést követő intenzív gondozás szükségességét veti fel.

További tervek – kérelem

Tekintve, hogy az igen nagy volumenű, sikeres vizsgálat sorozat adatfeldolgozása, részletes elemzése még zajlik, és így az elkövetkező év(ek)ben várható a közlemények jelentős részének megjelenése, **kérjük a jelentés alapján született minősítést 2 év múlva kiegészítő eljárásban újraértékelni, figyelembe véve a később megjelent közleményeket.**

Személyi változások

Madarász Eszter dr. PhD hallgató 2010 elején megvédte doktori értekezését (volt GDM 1. kohorsz). A volt GDM asszonyok utánvizsgálatát (volt GDM 2. kohorsz) helyette (átmenetileg együtt dolgozva) Magenheim Rita dr. PhD hallgató végezte. Ez a csere a téma folytatásában semmilyen hátrányt nem jelentett.

További fiatal kutatók - Bíbok György dr., Fehér Zsuzsanna dr., Fürst Ágnes dr. és Taenczer Timea dr – az utánvizsgálat mellett egyes részkérdések kidolgozásában segítettek, koordinátorként Ferencz Viktória dr., PhD is.

Eltérés a költségtervtől a Pénzügyi Beszámolóban

A 3.3 sorban („Egyéb költség”) megfigyelt "túlköltés" oka a Klinika infrastrukturális változása: laboratóriuma Központi laboratóriummá alakult, így a speciális laboratóriumi meghatározásokért fizetni kellett (1295993 HUF). Ugyancsak megszűnt a cytokinek meghatározására alkalmas saját-labor, ez is fizetésre került. – Ezek az összegek azonban megtakarításként jelentkeznek a 3.2 sorban („Készletbeszerzés”; 1350648 HUF).

Hasznosítás

A terhességi cukorbetegség (gesztációs diabétesz, GDM) jelentősége, gyakorisága mindmáig nem teljesen ismert. Bár jól ismert tény, hogy a GDM az élet során a későbbiekben kialakuló cukorbetegség kockázati tényezője, azonban a betegség diagnózisa jelentősen befolyásolhatja a diagnosztizált nők mentális egészségét. Vizsgálatunk eredményei alapján a szűrés, ill. a GDM diagnózisa nem befolyásolja jelentősen középtávon a nők mentális állapotát. Ez a tény későbbi kockázat-haszon elemzésekben fontos lehet

Adataink alátámasztják azokat az irodalmi adatokat, amelyek szerint a fiatal, fogamzóképes korban felismert GDM az élet folyamán nemcsak cukorbetegség kialakulásához vezet, hanem a metabolikus szindróma előjelzője vagy korai megjelenési formája. Így folyamatában rendszeres gondozással befolyásolható, megelőzhető a várható szív- és érrendszeri megbetegedések jelentkezése. A vizsgálatunk során észlelt elváltozások és az új diagnosztikus rendszer következtében növekvő GDM prevalencia figyelembevételével eredményeink, adataink egészségügyi közgazdászok számára szűrési, gondozási tervek gazdasági számításainak alapjául szolgálhatnak.

Szórványos adatok utalnak arra is, hogy a gesztációs diabéteszt évekkel követően megemelkedik a kardiovaszkuláris morbiditás és mortalitás, ami részben jelentős terheket ró az egészségügyre, részben az aktív munkaerő munkaképességét is kedvezőtlenül befolyásolja. Vizsgálataink során a szív- és érrendszeri betegségek korai rizikófaktorainak vizsgálatával olyan tényezők felfedezésére törekedtünk, melyek a naifeszttel betegség előtt előjelzik a betegséget, így segíthetnek a későbbiekben a magas kockázatú személyek kiszűrésében, ill. későbbi prevenciók beavatkozásainak hatékonyságának leírásában.