

Safárik Egyetem, Orvosi Kar, Kórleletani Intézet, Kassa, Szlovákia,<sup>1</sup> Miskolci Egyetem, Egészségügyi Kar, Miskolc<sup>2</sup>

## Glukóz- és zsíryanycsere terhességben

Rácz Olivér dr.,<sup>(1,2)</sup> Brenisin Marek dr.,<sup>(1)</sup> Maceková Denisa<sup>(1)</sup>

### Összefoglalás

A szerzők ismertetik a glukóz- és a zsíryanycsere változásait anyagcserezavarral nem társuló terhességben, valamint gestatiós diabetesben és preeclampsziában. Rámutatnak arra, hogy a terhesség alatti laboratóriumi referenciaadatok hiányosak és nem egyeznek a kóros állapotok diagnózisában alkalmazott határértékekkel sem. A glukóz- és a lipidanycsere terhesség alatti változásainak középpontjában az inzulinrezisztencia áll, amely ebben az esetben nem kóros folyamat, hanem a fokozatosan növekvő magzati igényekre bekövetkező kompenzációs válasz. Külön fejezetben tárgyalják az adipokinek szerepét a terhességi anyagcsere-folyamatokban. Feltételezik, hogy a gestatiós diabetes patogenezisét tekintve nem egységes kórkép, és rámutatnak arra is, hogy a preeclampsia patogenezisében is fontos szerepet játszik az inzulinrezisztencia. Az irodalmi áttekintést javaslatok zárják a megválaszolatlan kérdések lehetséges megoldásaira.

■ **Kulcsszavak:** terhesség, anyagcsere, inzulinrezisztencia, gestatiós diabetes, preeclampsia

### Glucose- and lipid metabolism during pregnancy

**Summary:** Modifications of glucose and lipid metabolism during pregnancy not accompanied by metabolic disturbances, as well as in gestational diabetes and preeclampsy are discussed in the review article. Deficient laboratory reference values in normal pregnancy and alterations from those observed in different pathologic conditions are emphasized by the authors. The insulin resistance which is the key element of metabolic regulation during pregnancy is not a pathological process but a physiological adaptation, a compensatory response of the maternal organism to increasing fetal metabolic needs. The role of different adipokines in normal pregnancy as well as in gestational diabetes is also discussed in detail. From pathogenetic point of view the gestational diabetes is not a unified disease. Possibilities for future investigations to clarify the still open questions and suggestions of the authors are also summarised.

■ **Key words:** pregnancy, metabolism, insulin resistance, gestational diabetes, preeclampsy

DIABETOLOGIA HUNGARICA 25 (Nº3) 167–174. 2017. április

DOI: 10.24121/dh.2017.11

### Rövidítések

**APO:** apolipoprotein; **Arcp30:** szabályozó fehérje (adipocyte complement related protein); **BMI:** testtömegindex (body mass index); **GDM:** gestatiós diabetes; **HAPO:** a terhesség alatt felismert emelkedett vércukorszint és a terhességi kimenetel összefüggését vizsgáló tanulmány (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes); **HOMA (IR):** az inzulinhatást jellemző modellszám (homeostasis model assessment); **QUICKI:** az inzulinhatás jellemzésére használt mutató (quantitative insulin-sensitivity check index); **RBP-4:** retinolkötő fehérje (retinol binding protein)-4; **SPARC:** az oszteonektin szabályozó fehérje új elnevezése (secreted acidic protein rich in cysteine)

A terhesség csodálatos és rendkívül bonyolult élettani folyamat. Feladata a megtermékenyített petesejtből, két genom egyesülése után biztosítani a következő nemzedék egyéneinek fejlődését addig az időpontig, amíg képessé válnak az anyaméhén kívüli életre.

A terhesség folyamán bekövetkező anyagcsere-folyamatok első megközelítésben viszonylag egyszerűen jellemezhetők: az anya szervezete mindent megtesz a fejlődő magzat követelményeinek biztosítására anélkül, hogy ez a saját anyagcseréje integritását veszélyeztetné. Amennyiben túllépünk ezen a szinten és megpróbáljuk megérteni azokat

az okokat és folyamatokat, amelyek a terhességi anyagcserezavarok mögött állnak, már nem eléggé tiszta a kép és hiányos a tudásunk is. A nehézségek háttérében az áll, hogy a terhesség alatt három szabályozó rendszer dinamikus integrációjára van szükség – az anyai és a magzati szervezet mellett a harmadik a placenta –, amelyeknek az ismert feladataik (oxigén, tápanyagok transzportja, a salakanyagok eltávolítása) mellett intenzív humorális regulációs szerepe is van.

Ebben az áttekintő munkában a terhességi cukor- és zsírsanyagcsere kérdéseire szeretnénk összpontosítani, különös tekintettel két gyakori kórképre, a gestatiós diabetes (GDM) és a preeclampsia patogenezisére.

### Laboratóriumi értékek, és ami mögöttük van

A terhesség élettana jól ismert. Ugyanez nem mondható el a terhességben mért laboratóriumi

biokémiai értékekről, az úgynevezett referencia-tartományokról. Ennek az oka nyilvánvaló. A terhesség csak a népesség egyik felére és életkorban viszonylag rövid időszakra korlátozódik, ugyanakkor dinamikus folyamat. Lehet és kell is vitatkozni azon, hogy mennyiben azonosak a referencia-tartományok a szokásos „normális” (fiziológias) értékekkel, de a mindennapi gyakorlatban ezek nélkül nem lehet megítélni kóros állapotok fennállását vagy hiányát, azaz nem lehet diagnózist felállítani. Ez leginkább azokra a kórképekre érvényes, amelyeknek nincs feltűnő klinikai szimptomatológiájuk (pl. a GDM), vagy laboratóriumi adat, ami része a diagnosztikai algoritmusnak (pl. a proteinuria preeclampszában).

A vércukorra és a plazmalipidekre vonatkozó értékeket az 1. és 2. táblázat tartalmazza. A lipidek referenciaértékeire vonatkozó bizonytalanságokat jól mutatja Gallos és munkatársai metaanalízise,<sup>1</sup> amelyben a hypertriglyceridaemia és a preeclampsia közötti összefüggést vizsgálták. A 28

#### 1. táblázat. Vércukor és lipidek referenciaértékei terhességben<sup>2</sup>

	1. trimeszter	2. trimeszter	3. trimeszter
Éhomi vércukor, mmol/l	nincs adat	4,2–4,4	4,0–4,3
Összkoleszterin, mmol/l	3,65–5,44	4,65–7,74	5,67–9,04
LDL-koleszterin, mmol/l	1,55–3,96	1,99–4,77	2,52–5,80
HDL-koleszterin, mmol/l	1,04–2,02	1,35–2,25	1,24–2,25
Triglicerid, mmol/l	0,5–1,8	0,9–4,3	1,5–5,1
APO B, mg/dl	58–81	66–188	85–238

A munka 1975–2008 között megjelent közlemények metaanalízise. Nem veszi figyelembe az időközben megváltozott módszereket (LDL-koleszterin számolva, illetve közvetlenül mérve stb.). A cukoranyagcsere mutatói közül a HbA<sub>1c</sub>-re vonatkozó adatok használhatatlanok – az első két időszakra 4,0–6,0% közötti adatot és a harmadikra 4,0–7,0%-ot ad meg a módszerek ismertetése nélkül. C-peptidre, illetve inzulinra vonatkozó adat nem szerepel (Abbassi-Ghanawati és munkatársai metaanalízise alapján. Az adatok hozzáférhetők a [www.perinatology.com](http://www.perinatology.com) weboldalon)

#### 2. táblázat. Vércukorértékek terhességben (Hernandez et al. metaanalízise alapján<sup>5</sup>)

Vércukor, mmol/l	Átlag és SD	Átlag – 1 SD	átlag + 1 SD
Éhomi	3,94±0,43	3,51	4,38
Reggeli után 1 órával	6,16±0,70	5,47	6,86
Reggeli után 2 órával	5,53±0,55	4,98	6,08
Ebéd után 1 órával	5,95±0,68	5,28	6,63
Ebéd után 2 órával	5,48 ±0,58	4,90	6,05
Vacsora után 1 órával	6,05±0,78	5,27	6,84
Vacsora után 2 órával	5,55±0,57	4,98	6,13
Átlag	4,90±0,56	4,35	5,46

Megjegyzés: kb. 200 mérés metaanalízise 12 vizsgálat alapján. A legtöbb adat a terhesség 30. hete utáni időszakra vonatkozik  
SD: standard deviáció

(1995–2010 között végzett) vizsgálatban a kontrollcsoportok átlagai 3,04 és 0,81 mmol/l között szórtak! A GDM diagnózisa kizárólag a vércukor értékein alapul, de a referenciatartományok és a kóros állapot határértékei között sincs egyezés.<sup>2,3,4,5</sup>

### A cukoranyagcsere szabályozása terhességben

A terhességben a cukoranyagcsere szabályozását alapvetően ugyanazok a hormonok biztosítják, mint nem-terhes állapotban. A vércukorszint az inzulin és az úgynevezett inzulin-„antagonisták“ összehangolt együttműködése eredményeként csak minimális mértékben ingadozik. Étkezések között a szervek glukózellátását elsősorban a máj biztosítja a glikogenolízis és a glukoneogenezis segítségével. Étkezéseket követően az inzulin aktiválja az izmok és a zsírszövet glukózfelvételét és az ezt követő, sejten belüli anyagcsere-folyamatokat. A májban fokozódik a glikogén szintézise.

Erre a circadian, étkezésekkel összefüggő rendszerre épül rá a terhességi szabályozás. A terhesség első felére a Langerhans-szigetek béta-sejtjeinek jelentős (1,4–2,4-szeres) hyperplasiája jellemző, amiért elsősorban az agyalapi mirigy és a méhlepény lactogen hormonjai (prolaktin, növekedési hormon, placentaris lactogen stb.) a felelősök. Az ennek következtében megjelenő hyperinsulinaemia a magyarázata az ebben az időszakban előforduló éhomi hypoglykaemiáknak is. A fokozott inzulinsekreció hat a zsírszövetre, és fontos szerepe van az energiatartalékok létrehozásában. Ezt a helyzetet lehet inzulinrezisztenciának tekinteni, de nem szabad figyelmen kívül hagyni azt a

tényt, hogy fiziológiás folyamatról van szó, amely nélkül a magzat nem jutna elég tápanyaghoz. (Meg kell jegyezni, hogy az elhízással összefüggő inzulinrezisztenciában nincs béta-sejt-hyperplasia és az inzulinsekreció kompenzatorikus fokozódásának határt szab az endoplasmikus reticulum sztrész.) Erre az időszakra az anabolikus folyamatok jellemzők.<sup>6,7</sup> *Freinkel és munkatársai* a múlt század hetvenes éveiben e folyamatot felgyorsult éhezésnek (accelerated starvation) nevezték.<sup>8</sup>

A terhesség második felére az energiatartalékok felhasználása a jellemző. Ennek egyik következménye, hogy a perifériás szövetek inzulinérzékenysége csökken. Ez a májban több mint 50%-ot is elérhet, ugyanakkor 30%-kal növekszik a májban termelt glukóz szintézise is.<sup>9,10</sup> Ez már jelentősebb inzulinrezisztencia, mint az első hetekben, de még mindig a fiziológiás keretek között van. A különbséget úgy is le lehet írni, hogy a terhesség első fele anabolikus, a második pedig katabolikus (3. táblázat). Ennek ellentmond a fent említett szerzők meghatározása,<sup>8</sup> akik ezt az időszakot „facilitált anabolizmusként“ jellemezték. Ha arra gondolunk, hogy ebben az időszakban a terhes anyák jelentős súlytöbbletet halmoznak fel, akkor valóban kérdéses ezt katabolikus fázisnak tekinteni.

### A zsíryanycsere terhességben

A lipidek anyagcsereje és annak szabályozása sokkal bonyolultabb, mint a szaharidoké. Ennek az oka, hogy a lipidek oldhatatlanok a vérplazma vizes közegében, és csak lipoprotein formájában vannak jelen a vérben. Nehezíti a kérdés áttekintését, hogy amíg az energiaforgalom szempontjából a glukóz koncentrációja egyszerű és könnyen

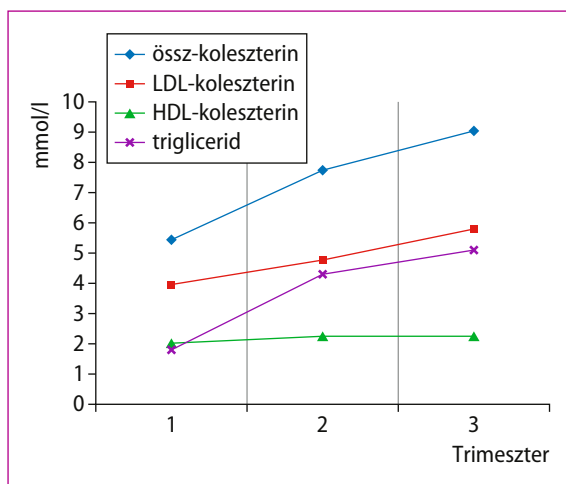
### 3. táblázat. Cukoranyagcsere a terhesség első és második felében

Terhesség hete	Szöveti változások	Biokémiai mutatók
1–20.	<ul style="list-style-type: none"> <li>A Langerhans-szigetek béta-sejtjeinek reverzibilis hyperplasiája</li> <li>A méhlepény hormontermelése</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Éhomi vércukor a referenciatartomány alsó szintjén, olykor hypoglykaemia</li> <li>Postprandialis vércukor enyhén emelkedett</li> <li>Enyhén emelkedett lipidszintek</li> </ul>
21–40.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Az anyai szövetek, főleg a máj jelentős inzulinrezisztenciája</li> <li>A gyorsan növekedő magzat szöveteinek fokozott energiaigénye</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Postprandialis hyperglykaemia</li> <li>Jelentősen emelkedett lipid (leginkább triglicerid)-szintek</li> <li>Emelkedett szabad zsírsavak, ketontestek és aminosavak</li> </ul>

értékelhető adat a gyakorló orvos számára, addig a zsíryanycsere rutinszerűen mért paramétere (koleszterinfrakciók, trigliceridek, apoproteinek) bonyolultabb képet mutatnak és keveset árulnak el az energiaháztartás állapotáról. Az energiatermelésbe közvetlenül bekapcsolódó szabad zsírsavak koncentrációjának mérése nem tartozik a rutin meghatározások közé.

A glukóz- és a zsíryanycsere között az is nagy különbség, hogy a két energiaforrás tartaléka nagymértékben különböznek egymástól. A májban tárolt glikogén éhezéskor néhány óra alatt lebomlik, a zsírszövetben tárolt energia mennyisége viszont több hétre elegendő. A zsíryanycsere változásai már a terhesség előtt megkezdődnek, erre utal az is, hogy a mérsékelt gynoid típusú túlsúly kedvező hatással van a fertilitásra.

A terhesség során a lipidanyagsere mutatói sokkal jelentősebb mértékben változnak, mint a glukóz szintje (1. ábra). Nyitott kérdés, hogy a kétszeresére emelkedett szérum LDL-koleszterin- és a háromszorosára növekedett trigliceridszint pusztán élettani adaptációs folyamat, vagy „gestatiós (dys) lipidaemiának“ tekinthető. A zsíryanycsere válto-



**1. ábra.** A standard lipidparaméterek változása a terhesség folyamán (Abbassi-Ghanawati és munkatársai adatai alapján<sup>2</sup>)

Az áttekinthetőség kedvéért csak a referenciaértékek felső határát ábrázoltuk. A legnagyobb, majdnem háromszoros emelkedés a trigliceridek esetében észlelhető. A HDL-koleszterin szintje a terhesség során nem változik.

zásaihoz terhességben a méhlepény lipidtartalma és az ott található lipidek anyagsereje is hozzájárul.<sup>11</sup>

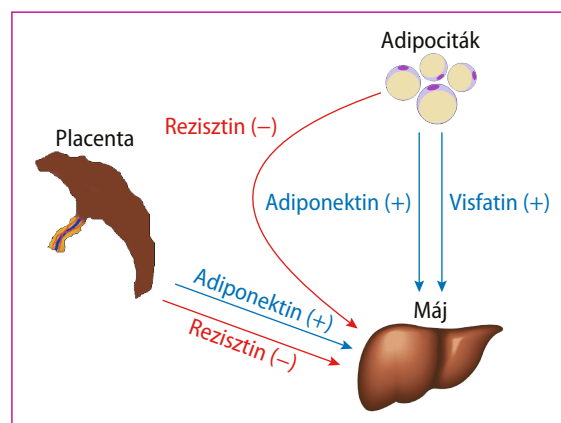
A változások hátterében többek között a fokozott ösztrogén-szekréció áll, ami fokozza a májban a VLDL részecskék szintézisét és csökkenti a hepatikus lipáz aktivitását. A másik fontos tényező a fokozott inzulintermelés és az ezt követő fokozott lipidszintézis.<sup>12,13,14,15</sup>

### Az adipokinek szerepe a terhességi anyagsere szabályozásában

Az adipokinek a zsírszövet által termelt parakrin, részben endokrin hatású fehérjék. Eredetileg úgy tartották, hogy csak a lipidek anyagserejében játszanak szerepet. Ma már nyilvánvaló, hogy más anyagsere-folyamatokba is bekapcsolódnak, ezek közé tartozik a glukóz metabolizmusa is.<sup>16</sup>

Az egyik legfontosabb adipokin, amelynek fontos szerepe van a glukózanycsere szabályozásában, az adiponektin, amely az Acpr30 (adipocyte complement related protein) fehérjéhez kapcsolódva fejti ki hatását. A placenta már a terhesség kezdeti szakaszában termel adiponektint.<sup>17</sup>

Állatkísérletekben Berg, Combs és Scherer már 2002-ben indirekt összefüggést talált az Acpr30/adiponektin koncentrációja és a vércukorszint között.<sup>18</sup> Újabb kutatások szerint az adiponektin egyik legfontosabb feladata az izomszövet glukózfelhasználásának aktiválása.<sup>19</sup>



**2. ábra.** Az adipokinek hatása a szöveti inzulinérzékenységre terhességben

#### 4. táblázat. A terhességben szerepet játszó adipokinek

Adipokin név, szerkezet, génlocus	Szintézis a placentában	Metabolikus funkció
Adiponektin/Acrp30, 244 aminosav, 3q7.23	igen	Az inzulinérzékenység növelése (protektív tényező GDM kialakulásával szemben)
Visfatin, 491 aminosav, 7q22.3	nem ismert	Szinerjikus hatás az adiponektinnel
Rezisztin, 108 aminosav, 19p13.2	igen	Vitatott
Leptin, 167 aminosav, 7q32.1	igen	Placenta beágyazódása, lipolízis, az inzulinérzékenység csökkentése, szubklinikus gyulladás indukciója
Retinolkötő fehérje 4, 182 aminosav, 10q23.33	nem ismert	Az inzulinérzékenység modulációja
SPARC (oszteonektin), 303 aminosav, 5q31	nem ismert	Az inzulinérzékenység csökkentése, szubklinikus gyulladás indukciója

Terhességben összegeződik a zsírszövet és a placenta által termelt adipokinek hatása. A helyzetet bonyolítja, hogy az adipokinek nem elkülönülve fejtik ki hatásukat, hanem egy komplex hálózat keretében és a „klasszikus” hormonokkal szinerjikusan vagy antagonistikusan

A leptin elsősorban az étvágy szabályozásában játszott szerepe alapján vált ismertté, de para- és endokrin hatása ennél jóval összetettebb. A terhességben a hypothalamus leptin iránti érzékenysége (és következményesen válaszreakciója) csökken – ezt leptinrezisztens állapotnak is lehet tekinteni. A leptinnek ezen felül fontos szerepe van a placenta beágyazódásában, hormontermelésének és a méhlepény anyagcserejének szabályozásában<sup>20,21</sup> (2. ábra).

A rezisztinnel kapcsolatos adatok ellentmondásosak. Vérszintje a terhességben növekszik, részt vesz több, placentában képződő enzim termelésének szabályozásában. Szerepe a GDM, illetve a preeclampsia patogenezisében nem kizárt, de nem is bizonyított.<sup>22,23,24</sup> Hasonló a helyzet az ugyancsak az adipokinek közé tartozó retinolkötő fehérje (RBP)-4-gyel is.<sup>25</sup>

A visfatin az adiponektinnel együttműködve növeli a szövetek inzulinérzékenységét, és valószínű, hogy feladata a terhességi inzulinrezisztencia élet-tani határok kötött tartása.<sup>26</sup> Az újabban felfedezett adipokinek közül még a SPARC-nak (secreted acidic protein rich in cystein, régebbi nevén osteonectin) lehet szerepe a terhességi glukóz- és zsíryanycsere szabályozásában. A terhességben jelentős szerepet játszó adipokineket a 4. táblázatban foglaltuk össze.

#### A gestatiós diabetes

A GDM definíciója egyértelmű (bár diagnosztikai algoritmusáról vita folyik), patogenezise annál ke-

vésbé. A terhesség alatt manifesztálódó (vagy akkor felismert), vércukor-emelkedéssel jellemzett kórkép a terhesek 4–6%-át érinti, de prevalenciája nagymértékben függ a szűréskor és a diagnosztikában alkalmazott módszerektől és a mért értékek interpretációjától.

Ha a 2008-ban végzett HAPO vizsgálat eredményeiből indulunk ki, amely szerint már 4,2 mmol/l éhomi vércukor körül is fennáll a macrosomia veszélye, akkor a terhesek 18%-át a veszélyeztetettek csoportjába sorolhatjuk.<sup>27,28,29</sup> A megfelelő szűrés és diagnosztikai módszerek értékelése, valamint a határértékek körül kialakult vita részletezése nem e munka tárgya, de az bizonyos, hogy a kórismézésnek kóreltani alapokra kell épülnie.

A GDM – a többi diabetestípushoz hasonlóan – nem csak a cukoranyagcsere zavara. *Schaefer-Graf és munkatársai* kimutatták, hogy anyagcsere-egyensúlyban lévő GDM-es terhesekben (150 mérés, éhomi, illetve pp. vércukorátlag 4,9, illetve 6,3 mmol/l) az anyai trigliceridek és a szabad zsírsavak koncentrációja a terhesség 28. hetében szoros összefüggést mutatott az újszülöttek születési súlyával és több más antropometriai mutatóval.<sup>30</sup>

A GDM és az adipokinek szekréciója közötti összefüggés vonatkozásában a legtöbb megbízható adat a leptinnel, az adiponektinnel és a visfatinnal kapcsolatos.

*Xu és munkatársai* metaanalízise<sup>31</sup> alapján kétségtelen tény, hogy a leptin koncentrációja alacsonyabb GDM-ben, mint glukózanyagcsere-zavarral nem társuló terhességben. Ez a csökkent koncentráció kihathat a placenta malinvasiójára is,

### 5. táblázat. A terhesség alatt kialakuló/felismerett diabetesformák lehetséges kóroki háttere

1. A béta-sejt-hyperplasia és a fokozott inzulinszekréció sem képes biztosítani a normális cukoranyagcserét. Okok: Genetikai háttér – paritás – túlsúly – életkor. Valószínűleg ez a leggyakoribb típus, de az is valószínű, hogy etiológiai szempontból nem homogén kórkép.
2. Elmarad a terhességi béta-sejt-hyperplasia és a fokozott inzulinszekréció. A magzat nem kap elég tápanyagot. Hipotetikus példa: inzulinrezisztencia preeclampsziában.
3. A cukoranyagcsere zavara már a terhesség előtt is megvolt, de nem ismerték fel.
4. Egyéb diabetesstípus terhesség alatti manifesztációja. Nem gyakori, de lehetséges változat. A monogénes diabetesstípusok között gondolni kell például a MODY 2 típus felismerésére.

ami alátámasztja a GDM és a preeclampsia közötti lehetséges összefüggést.<sup>32</sup> Az adiponektin és a visfatin szinergikusan hat a túlzott mértékű inzulinrezisztencia ellen, ám e két adipokin koncentrációja csökken GDM-es személyekben.<sup>33,34</sup> Ezzel szemben a retinolkötő fehérje-4 termelődése az inzulinrezisztencia fokozódásával párhuzamosan növekszik, és bár hatása a glukóz anyagcserejére nem bizonyított, szerepe lehet a terhességi anyagcserezavarok során kialakuló szubklinikus gyulladásban.<sup>35</sup> Hasonló a helyzet a SPARC-al kapcsolatban, de ezek az adatok még megerősítésre várnak.<sup>36</sup>

A terhességben megjelenő/kialakuló diabetesformák lehetséges patogenetikai hátterét az 5. táblázatban foglaltuk össze.

### Anyagcserezavarok preeclampsziában

A preeclampsia definíciója nem érinti a cukoranyagcserét. Patogenezisében valószínűleg a trophoblast malinvasiója, valamint immunológiai és genetikai tényezők játszanak szerepet. Ennek ellenére bizonyított tény, hogy a preeclampsia során fokozott az inzulinrezisztencia és jelentős dyslipidaemia jelentkezik, de nem tisztázott, hogy az anyagcserezavarok összefüggenek-e a preeclampsia etiopatogenezisével, vagy annak következményei. A gyakorlatban ez azt jelenti, hogy a két tárgyalt kórkép együttes előfordulása sokkal nagyobb, mint a véletlen egyezés alapján várható lenne. Az összefüggés fordítva is érvényes, egy kis különbséggel – a GDM előfordulása gyakoribb azokban a terhesekben, akiknek a vérnyomása magas. Ennek

a jelenleg elfogadott neve „terhességgel asszociált hypertonia”.<sup>37</sup> Ez azért van, mert a preeclampsia a legtöbb esetben később manifesztálódik, mint a GDM, tehát az epidemiológiai vizsgálatokban a vérnyomás és a cukoranyagcsere zavara között kell kapcsolatot keresni. A két betegség közötti összefüggést az is alátámasztja, hogy a preeclampsia gyakori azokban a terhesekben is, akiknél pregestatiós diabetes (1-es vagy 2-es típus) van jelen.<sup>38</sup>

Hauth és munkatársai metaanalízise<sup>39</sup> szerint azoknál, akiknél később megjelent a preeclampsia, kétszer olyan gyakori volt a kóros cukoranyagcsere, mint a nem preeclampsziás csoportnál. A különbség szignifikáns maradt a BMI-re történő korrekció után is. Ebben az analízisben a vizsgált 10 154 nullipara közül 1187-nek mérték a glukóz-anyagcsere markereit (éhomi vércukor, inzulin és az ebből számított HOMA-IR és QUICKI érték), amelyek egyértelműen inzulinrezisztenciára utaltak.

### Javaslatok a megválaszolatlan kérdések és problémák megoldására

Az előző fejezetekben vázolt problémák megoldására elsősorban a gyakorló laboratóriumi szakember és a kórélettannal foglalkozók szempontjából próbáltunk meg javaslatokat adni (első három javaslat). A negyedik pont a mindennapi gyakorlatban is megvalósítható. Az ötödikhez a különböző szakterületek (szülészet-nőgyógyászat, pediátria, belgyógyászat) szakembereinek együttműködése szükséges. Mindez azonban csak felületes megközelítés lenne az utolsó előtti pont nélkül, ami az alap kutatásokat illeti. A végső cél természetesen a terhességi anyagcserezavarok megelőzése. A javaslatok:

1. Megbízhatóbb laboratóriumi referenciaértékek meghatározása a fiziológiás terhesség során, beleértve azokat az értékeket (pl. C-peptid) is, amelyek a jelenlegi rendszerben nem szerepelnek.
2. Vizsgálni kell a laboratóriumi értékek összefüggését a paritással, a testtömeggel és az anyai életkorral, valamin a magzat fejlődésének mutatóival.
3. Egyeztetés szükséges a referenciaértékek felső tartománya és a már kórjelzőnek tartott értékek között, különös tekintettel a kettő közötti „szürke tartományra”.

4. Több figyelmet kell szentelni a zsíryanycsere terhesség alatti változásainak és a megváltozott értékek értelmezésének.
5. Elengedhetetlen a terhességi anyagcserezavarok anyai és magzati következményeinek vizsgálata és analízise.
6. Összehangolt alap kutatás szükséges a terhességi anyagcsere-folyamatok genetikájának, epigenetikájának, proteomikájának stb. feltárására.
7. A kóros állapotok megelőzése és gyógykezelése.

#### Irodalom

1. Gallos ID, Sivakumar K, Kilby MD, Coomarasamy A, Thangaratnam S, Vathish M: Pre-eclampsia is associated with, and preceded by, hypertriglyceridaemia: a meta-analysis. *Brit J Obstet Gynecol* 2013; 120: 1321-1332. doi:10.1111/1471-0528.12375
2. Abbassi-Ghanavati M, Greer LG, Cunningham FG: Pregnancy and laboratory studies: a reference table for clinicians. *Obstet Gynecol* 2009; 114: 1326-1331. doi:10.1097/AOG.0b013e3181c2bde8
3. Holt RIG, Coleman MA, Mc Cance DR: The implications of the new International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) diagnostic criteria for gestational diabetes. *Diabetic Med* 2011; 28: 382-385. doi:10.1111/j.1464-5491.2011.03236.x
4. Aggarwal MM: Gestational diabetes mellitus: an update on the current international diagnostic criteria. *World J Diabetes* 2015; 6: 782-791. doi:10.4239/wjd.v6.i6.782
5. Hernandez TL, Friedman JE, Van Pelt RE, Barvour LA: Patterns of glycaemia in normal pregnancy: should the current therapeutic targets be challenged? *Diabetes Care* 2011; 34: 1660-1668. doi:10.2337/dc11-0241
6. Sorensen RL, Brelje TC: Adaptation of islets of Langerhans to pregnancy:  $\beta$ -cell growth, enhanced insulin secretion and the role of lactogenic hormones. *Horm Metab Res* 1997; 29: 301-307. doi:10.1055/s-2007-979040
7. Baeyens L, Hindi S, Sorenson RL, German RS: Beta cell adaptation in pregnancy. *Diabetes Obes Metab* 2016; 18(Suppl. 1): S63-S70. doi:10.1111/dom.12716
8. Freinkel N, Metzger BE, Nitzan M, Hare JW, Shambaugh GE, Marshall RT, et al.: "Accelerated starvation" and mechanisms for the conservation of maternal nitrogen during pregnancy. *Isr J Med Sci* 1972; 8: 426-439.
9. Lain KY, Catalano PM: Metabolic changes in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2007; 50(4): 938-948. doi:10.1097/GRF.0b013e31815a5494
10. Melzer K, Kayser B, Schutz Y: Respiratory quotient evolution during normal pregnancy: What nutritional or clinical information can we get out of it? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014; 176: 5-9. doi:10.1016/j.ejogrb.2014.02.014
11. Brown SHJ, Eather SR, Freeman DJ, Meyer BJ, Mitchell TW: A lipidomic analysis of placenta in preeclampsia: evidence for lipid storage. *PLoS One* 2016; 11(9): e0163972. doi:10.1371/journal.pone.0163972
12. Emet T, Ustüner I, Güven SG, Balık G, Ural UM, Tekin YB, et al.: Plasma lipids and lipoproteins during pregnancy and related pregnancy outcomes. *Arch Gynecol Obstet* 2013; 288: 49-55. doi:10.1007/s00404-013-2750-y
13. Charlton F, Toother J, Rye KA: Cardiovascular risk, lipids and pregnancy: Preeclampsia and the risk of later life cardiovascular disease (Review). *Heart Lung Circ* 2014; 23: 203-212. doi:10.1016/j.hlc.2013.10.087
14. Timalina S, Gyawali P, Bhattarai A: Comparison of lipid profile parameters and oxidized low-density lipoprotein between normal and preeclamptic pregnancies in a tertiary care hospital in Nepal. *Int J Women's Health* 2016; 8: 627-631. doi:10.2147/IJWH.S117850
15. El Khouly NI, Sanad ZF, Saleh SA, Shabana AA, Elhalaby AF, Badre EE: Value of first-trimester serum lipid profile in early prediction of preeclampsia and its severity: a prospective cohort study. *Hypertens Pregnancy* 2016; 35: 73-81. doi:10.3109/10641955.2015.1115060
16. Trayhurn P, Wood SI: Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr* 2004; 92(3): 347-355. doi:10.1079/BJN20041213
17. Caminos JE, Nogueiras R, Gallego R, Pineda R, Gonzalez CR, Barreiro ML, et al.: Expression and regulation of adiponectin and receptor in human and rat placenta. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4276-4286. doi:10.1210/jc.2004-0930
18. Catalano PM, Hoegh M, Minium J, Huston-Presley L, Bernard S, Kalhan S, et al.: Adiponectin in human pregnancy: implications for regulation of glucose and lipid metabolism. *Diabetologia* 2006; 49: 1677-1685. doi:10.1007/s00125-006-0264-x

19. Berg AH, Combs TP, Scherer PE: ACRP 30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism. *Trends Endocrinol Metab* 2002; 13(2): 84-89. doi:10.1016/S1043-2760(01)00524-0
20. Lacroix M, Battista MC, Doyon M, Moreau J, Patenaude J, Guillemette L., et al.: Higher maternal leptin levels at second trimester are associated with subsequent greater gestational weight gain in late pregnancy. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2016; 16: 62. doi:10.1186/s12884-016-0842-y
21. Miehle K, Stepan H, Fasshauer M: Leptin, adiponectin and other adipokines in gestational diabetes mellitus and pre-eclampsia. *Clin Endocrinol* 2012; 76: 2-11. doi:10.1111/j.1365-2265.2011.04234.x
22. Haluzik M, Haluzik D: The role of resistin in obesity-induced insulin resistance. *Curr Opin Investig Drugs* 2006; 7(4): 306-311.
23. Skvarca A, Tomazic M, Krhin B, Blagus R, Janez A: Adipocytokines and insulin resistance across various degrees of glucose tolerance in pregnancy. *J Int Med Res* 2012; 40: 583-589. doi:10.1177/147323001204000220
24. Huang LL, Xiong J, Purvarshic G, Wang SM, Zhong LL, Tang H: Lipid changes and effect of diet therapy only in gestational diabetes mellitus and normal pregnancy in developing area southern China. *J Food Nutr Res* 2014; 2: 335-339. doi:10.12691/jfnr-2-7-1
25. Khovidhunkit W, Pruksakorn P, Plengpanich W, Tharavanij T: Retinol-binding protein 4 is not associated with insulin resistance in pregnancy. *Metabolism* 2012; 61: 65-69. doi:10.1016/j.metabol.2011.05.019
26. Park S, Kim MY, Baik SH, Woo JT, Kwon YJ, Daily JW, et al.: Gestational diabetes is associated with high energy and saturated fat intakes and with low plasma visfatin and adiponectin levels independent of prepregnancy BMI. *Eur J Clin Nutr* 2013; 67: 196-201. doi:10.1038/ejcn.2012.207
27. Mether BE (corresponding author) International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care* 2010; 33: 676-682. doi:10.2337/dc09-1848
28. Lindsay RS: Maternal glycaemia and neonatal adiposity: new insights from the hyperglycaemia and adverse pregnancy outcomes (HAPO) study. *Diabetes* 2009; 58: 302-303. doi:10.2337/db08-1562
29. Moses RG: New consensus criteria for GDM. Problem solved or a Pandora's box? *Diabetes Care* 2010; 33: 690-691. doi:10.2337/dc09-2306
30. Schaefer-Graf UM, Graf K, Kulbacka I, Kjos SL, Dudenhausen J, Vetter K, et al.: Maternal lipids as strong determinants of fetal environment and growth in pregnancies with gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2008; 31: 1858-1863. doi:10.2337/dc08-0039
31. Xu J, Zhao YH, Chen YP, Yuan XL, Wang J, Zhu H, et al.: Maternal circulating concentrations of tumor necrosis factor-alpha, leptin, and adiponectin in gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Sci World J* 2014; 2014: 926932 doi:10.1155/2014/926932.
32. Saini V, Kataria M, Yadav A, Jain A: Role of leptin and adiponectin in gestational diabetes mellitus: a study in a North Indian tertiary care hospital. *Internet J Med Update* 2015; 10(1), 11-14. doi:10.4314/ijmu.v10i1.3
33. Vitoratos N, Deliveliotou E, Vlahos NF, Mastorakos G, Papadias K, Botsis D, Creatsas GK: Serum adiponectin during pregnancy and postpartum in women with gestational diabetes and normal controls. *Gynecol Endocrin* 2008; 24: 614-619. doi:10.1080/09513590802342866
34. Rezvan N, Hosseinzadeh-Attar JM, Masoudkabar F, Moini A, Janani L, Mazaherioun M: Serum visfatin concentrations in gestational diabetes mellitus and normal pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2012; 285: 1257-1262. doi:10.1007/s00404-011-2156-7
35. Saucedo R, Zarate A, Basurto L, Hernandez M, Puello E, Galvan R, et al.: Relationship between circulating adipokines and insulin resistance during pregnancy and postpartum in women with gestational diabetes. *Arch Med Res* 2011; 42: 318-323. doi:10.1016/j.arcmed.2011.06.009
36. Xu L, Ping F, Yin J, Xiao X, Xiang H, Ballantyne CM, et al.: Elevated plasma SPARC levels are associated with insulin resistance, dyslipidemia, and inflammation in gestational diabetes mellitus. *PLoS One* 2013; 8: e81615. doi:10.1371/journal.pone.0081615.
37. Mastrogiannis DS, Spiliopoulos M, Mulla W, Homko CJ: Insulin resistance: The possible link between gestational diabetes and hypertensive disorders of pregnancy. *Curr Diab Rep* 2009; 9: 296-302. doi:10.1007/s11892-009-0046-1
38. Weisgerber TL, Mudd LM: Preeclampsia and diabetes. *Curr Diab Rep* 2015; 15. doi:10.1007/s11892-015-0579-4
39. Hauth JC, Clifton RG, Roberts JM, Myatt L, Spong CY, Leveno KJ, et al.: Maternal insulin resistance and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204: 327.e1-e6. doi:10.1016/j.ajog.2011.02.024

**A szerző levelezési címe:****Dr. Rácz Olivér**

Vojenská 8, SK 04 001 Kosice, Szlovákia

E-mail: olliracz@gmail.com