

Terhesség és inzulinrezisztencia: elméleti és klinikai kérdések

Baranyi Éva, Winkler Gábor

A terhesség alatt élettanilag bekövetkező metabolikus változások hatása gestatiós és praegestatiós diabetes fennállásakor fokozottan érvényesül. E változások alapja a terhesség előrehaladásával egyre fokozódó inzulinrezisztencia, amely a diabetes esetén kialakuló hyperglykaemia következtében igen kedvezőtlen klinikai eltérésekhez, szövődményekhez vezethet. E szövődményeket a cukorbeteg terhes nők fiziológiás – az egészséges terhesekéhez hasonló – anyagcsere-állapotának biztosításával előzhetjük meg. A kezelés legfőbb célja tehát e normoglykaemiás állapot biztosítása az egész terhesség folyamán. Ez az esetek többségében csupán inzulinkezeléssel lehetséges, megfelelő étrendi terápia mellett. A cukorbeteg terhesek eredményes anyagcsere-vezetésére az intenzív inzulinkezelés módszerei alkalmasak, amelyek kapcsán az inzulinanalógok és az inzulinpumpa-kezelés lehetséges szerepe is felmerül.

gestatiós diabetes, praegestatiós diabetes, normoglykaemia, intenzív inzulinkezelés, anyagcserekontroll, inzulinrezisztencia

PREGNANCY AND INSULIN RESISTANCE: THEORETICAL AND CLINICAL ISSUES

During pregnancy, metabolic changes occur physiologically, which are enhanced by the presence of gestational or praegestational diabetes. The basis of these changes is the increasing insulin resistance throughout pregnancy, which in diabetics may result in hyperglycaemia with undesirable clinical consequences and complications. These complications can be prevented in diabetic pregnant women by maintaining the physiological metabolic state typical of healthy pregnant women. Thus the aim of the treatment is to achieve a normoglycaemic state throughout pregnancy. In most cases this is only possible by the use of insulin, along with appropriate dietary measures. Intensive insulin regimens are successfully used in the metabolic control of pregnant diabetic women, and the use of insulin analogues and insulin pump may also be considered.

gestational diabetes, praegestational diabetes, normoglycaemia, intensive insulin therapy, metabolic control, insulin resistance

dr. Baranyi Éva (levelező szerző/correspondent): Állami Egészségügyi Központ, Diabetológiai Szakrendelés/National Health Centre, Diabetes Outpatient Clinic; H-1134 Budapest, Róbert Károly krt. 44. E-mail: timar2@t-online.hu
dr. Winkler Gábor: Fővárosi Szent János Kórház, II. Belosztály/Szent János Hospital, 2nd Department of Internal Medicine; Budapest

Érkezett: 2007. augusztus 24. Elfogadva: 2007. december 11.

Ismert, hogy a terhesség élettani inzulinrezisztenciával jár: fokozódik a contrainsularis hormonok (szérumkortizol, növekedési hormon, humán placentaris laktogén, progeszteron) hatása (1), növekszik a testsúly, megváltozik – döntően a zsírszövet fel- szaporodásából eredően – az inzulinhatás szempontjából

meghatározó citokinek [tumornekrózis-faktor (TNF) -rendszer, leptin, rezisztin, adiponektin] szérumszintje és egymáshoz viszonyított aránya (2, 3), továbbá fokozódik az inzulinclearance is. Ez utóbbinak a pontos mechanizmusa nem tisztázott, hátterében más lehetőségek mellett felmerül a placenta fokozott

inzulinázaktivitása (4). Az alábbiakban először áttekintjük az egészséges anyagcseréjűek terhességének metabolikus jellemzőit, majd a gestatiós és a praegestatiós diabetes sajátosságaival foglalkozunk.

Az anyagcsere élettani változásai terhesség alatt

Az első trimeszterben az élettani változások egyikeként gyarapodásnak indulnak az anyai zsírtartalékok, a foetus optimális fejlődésének biztosítása érdekében. Az inzulinérzékenység kismértékben fokozódik, a béta-sejtekben erősödik a glükóz triggerelő hatása, megkezdődik a béta-sejtek kismértékű hyperplasiája. A renalis glükózcLEARANCE átmenetileg fokozódik. E hatások eredőjeként az éhomi vércukorszint kismértékben csökken, a szérumban éhomi és postprandialis inzulin tartalma nő. A postprandialis vércukorszint változása nem jellemző. Emelkedik viszont a szérumban szabadzsírsav-tartalma (NEFA) (5).

Az inzulinrezisztencia két legfőbb összetevője az anya súlygyarapodása és a placenta által termelt hormonok contrainsularis hatása.

A második-harmadik trimeszter élettani szerepe a foetus szükséges mértékű súlygyarapodásának és optimális fejlődésének biztosítása. Az anyai szervezetet „facilitált éhezés”, a foetusét „facilitált anabolizmus” jellemzi. A terhes nő súlygyarapodását némileg paradox módon a lipolízis fokozódása kíséri – mint éhezéskor általában –, és fokozódik a placentaris glükóztranszfer is. Az inzulinérzékenység fokozatos és folyamatos csökkenése figyelhető meg: clamptechnikával mérve átlagosan 30-60%-kal csökken a nem terhes, azonos korú és tápláltságú nőknél mérthez képest (6). A súlygyarapodással arányos mértékben emelkedik a szérumban TNF- α -

leptin- és rezisztinszintje, míg adiponektinszintje csökken (3). Közel normális tápláltságú vagy sovány nőknél mintegy 20, túlsúlyosaknál 30%-kal nő az inzulin-clearance (4, 7). Az inzulinhatás csökkenése és az inzulin-clearance fokozódása többet inzulin-termelést tesz szükségessé, aminek következtében a béta-sejtek hypertrophiássá válnak. A változások klinikai következménye az éhomi vércukorszintnek a nem terhes állapotnál alacsonyabb szinten történő stabilizálódása (8), a postprandialis vércukorszint emelkedése, az éhomi és postprandialis széruminzulin-tartalom növekedése. Fontos annak hangsúlyozása, hogy a nem várandós állapothoz képest alacsonyabb éhomi, illetve magasabb postprandialis vércukorszint a normális tartományon belül marad, azaz az inzulinhatás csökkenését a fokozódó mértékű inzulintermelés képes ellensúlyozni. E változások eredőjeként a glükál

Az anya ketoacidosis jelentős magzati kockázatot képvisel, sőt, spontán abortuszhoz vagy intrauterin elhaláshoz vezethet.

fehérjék szérumszintje is alacsonyabb, mint nem terhes állapotban. (A HbA_{1c}-érték átlagosan 0,4-0,5%-kal, a fruktózamin 20-40 $\mu\text{mol/l}$ -rel alacsonyabb a nem terheseken mértnél.) A glükózanyagcsere-változás kísérő jelenségeként az élettani határértéket meghaladóan emelkedik a szérumban összkoleszterin- és trigliceridszintje is.

Metabolikus változások gestatiós diabetesben

Gestatiós diabetesben (GDM) a fent összefoglalt folyamatok fokozott mértékben érvényesülnek. Ennek oka az esetek java részében a nagyobb testsúllyal összefüggésbe hozható, fokozott inzulinrezisztencia – ami meghaladja a genetikusan meghatározott inzulintermelő képesség kompenzációs kapacitását –, az esetek kisebb részében pedig az, hogy a béta-sejt-működés az inzulinhatás élettani csökkenését sem képes ellensúlyozni (2, 3, 7). A fokozódó mértékű inzulinrezisztenciával arányos mértékben emelkedik a szérumban TNF- α -, szolubilis TNF-receptor-2-, leptin- és rezisztinszintje, csökken adiponektintartalma (2, 3, 9). Egy tanulmányban – amelyben a szérumban összadiponektin-tartalma mellett vizsgálták az inzulinhatás érvényesülése és az antiatherogen tulajdonságok tekintetében meghatározó multimer, nagy molekulatömegű frakció (10, 11) mennyiségi változásait is –, terhességi cukorbetegségben szignifikáns mértékben csökkentek (3,5 vs. 5,5 $\mu\text{g/ml}$, $p=0,001$) találták a szérumban nagy molekulatömegű adiponektinszintjét a terhesség előtti súlyra, életkorra és terhességi időszakra illesztett, egészséges anyagcseréjű terhes nőkben mérthez képest (9). Ugyanebben a vizsgálatban megerősítették azt is, hogy a szérumban C-peptid:inzulin aránya GDM-ben szignifikáns mértékben alacsonyabb, mint az egészséges anyagcseréjűek esetében.

Több munkacsoport vizsgálta újabban a visfatin – a visceralis zsírszövetben jelentős mértékben expresszálandó, prae-béta-sejt-kolonizációt elősegítő tényező – vérszintjének alakulását inzulinrezisztens állapotokban, így GDM-ben is. E citokin élettani és patofiziológiai szerepe még pontosan nem tisztázott, kétségtelen azonban, hogy inzulinreceptort stimuláló hatású, és korábbi megfigyelések kimutatták a visfatin termelésének a béta-sejt-működés károsodásával arányos fokozódását elhízásban és 2-es típusú diabetesben (12). Mind Krzyzanowska (13), mind Lewandowski és munkatársai (14) GDM-ben is magasabb vérszintjét mutatták ki egészséges anyagcseréjű, terhességi korban illesztett gravidákéhoz képest. Ez utóbbi munkacsoport szignifikáns pozitív korrelációt is igazolt a visfatin-tartalom és az éhomi inzulinszint, valamint az inzulinrezisztencia mértéke között (13). Mindent összevetve, a visfatin inzulinrezisztens állapotokban, így GDM-ben betöltött szerepe még pontosítást igényel. A terhességi korrall párhuzamos növekedésének és GDM-ben magasabb szintjének megerősítése azonban talán előrelépést jelenthet ab-

1. TÁBLÁZAT

Példák az inzulinadás és a szénhidrátelosztás összehangolására 1-es és 2-es típusú praegestatiós diabetes mellitusban, valamint olyan gestatiós diabetesben, amelyben háromszori prandialis inzulinadással nem tartható fenn a kívánt anyagcsere-egyensúly

Négyzseri inzulinadás, bolus-bázis kezelési rendszer (GDM+PGDM2)

Inzulin:

Gyors hatású (kristályos inzulinbolusok): 6.00 12.00 17.00 óra

Bázisinzulin: 22.00 óra

Szénhidrát:

Időpont: 6.15 9.00 12.15 14.45 17.15 19.45 (22.15) óra

Mennyiség: 25 25 50 20 30 20 (10) gramm

Ötszöri inzulinadás, gyors hatású (kristályos) inzulinnal (PGDM1, esetleg PGDM2, ritkán GDM, ha nagy az inzulinigény)

Inzulin:

Gyors hatású inzulinbolusok: 6.30 12.00 17.00 22.00 3.00 óra

Szénhidrát:

Időpont: 6.45 9.00 12.15 14.45 17.15 19.45 22.15 óra

Mennyiség: 25 v. 30 25 v. 20 50 20 30 v. 40 20 10 v. 15 gramm

Megjegyzés: Ha délelőtt vagy déltájban vércukoresés jelentkezik, a 9 órai helyett két étkezés beiktatása javasolt: 8.30 és 10.00 időponttal, egyenként 10-15 gramm szénhidrátartalommal.

Hatszori inzulin, gyors hatású (kristályos) inzulinnal (PGDM1-ben, leggyakrabban déli hyperglykaemia inzulinadag-emeléssel nem kivédhető fellépésekor)

Inzulin:

Gyors hatású inzulinbolusok: 6.00 8.45 12.00 17.00 22.00 3.00 óra

Megjegyzés: A 8.45 órai inzulinigény 1-3 E között változhat.

Szénhidrát:

Időpont: 6.15 9.00 12.15 14.45 17.15 19.45 22.15 óra

Mennyiség: 30 20 50 20 30 v. 40 20 10 v. 15 gramm

ban, hogy a GDM-et kísérő inzulinrezisztencia egyik biomarkereként alkalmazzuk.

Összességében megállapítható tehát, hogy GDM-ben – a terhességben általában megfigyelt folyamatokkal egyezően – az inzulinrezisztencia két legfőbb összetevője az anya súlygyarapodása és a placenta által termelt hormonok contrainsularis hatása. Az a tény, hogy az inzulinrezisztencia a szülést követően hirtelen megszűnik, arra utal, hogy ez utóbbi összetevő a nagyobb jelentőségű (15).

A felsoroltak eredményeként GDM-ben korai – a terhesség második felétől jelentkező – postprandialis vércukor-emelkedés figyelhető meg, amelyet a terhesség előrehaladásával kifejezett éhomi vércukor-emelkedés is követhet. Hyperlipoproteinaemia, a szérum koleszterin- és trigliceridtartalmának emelkedése jellemző. GDM-ben gyakoribb a hipertonia megjelenése is – 10 vs. 20-30% –, mint egészséges anyagcserejűeknél, ami ugyancsak összefüggésbe hozható az inzulinrezisztencia mértékével, a nagyobb testsúllyal és a magasabb széruminzulinszinttel, azaz összességében az anyagcserezavar súlyosságával (16). Erre utal az is, hogy inzulint igénylő GDM-es nők körében – akiknél az anyagcserezavar kifejezettebb – a hipertonia jóval gyakoribb, mint a csak életmódkezeléssel egyensúlyban tartható GDM-esekben (17).

Metabolikus változások praegestatiós diabetesben

A praegestatiós diabetes (PGDM) – ami definíció szerint a már terhesség előtt is ismert cukorbetegséget jelenti – 1-es (PGDM1) és 2-es típusú diabetest (PGDM2) egyaránt takarhat. Ennek hangsúlyozása azért szükséges, mert anyagcsere-változások tekintetében e két kórforma alapvetően különbözik egymástól.

PGDM1-ben a többnyire abszolút inzulinhiányból eredően az anyagcsere labilis. A terhesség metabolikus hatásaként az anya vérének glükóz-, zsírsav-, keton- és trigliceridszintjének, valamint egyes aminosavak koncentrációjának emelkedése várható. Megfelelően adagolt inzulinnal ezeknek az eltéréseknek a kialakulása megelőzhető. Ennek azért nagy a jelentősége, mert nem kielégítő inzulinpótlás esetén e metabolitok szintje magas maradhat, károsítva az embrionális, illetve foetalis fejlődést. Az anya inzulinigényének meghatározása azonban nem könnyű feladat, és e tekintetben az irodalmi adatok sem egybehangzóak. Osztrák szerzők azt találták, hogy az inzulinszükséglet a kora terhesség idejére – azaz a 10. terhességi hétig – a terhesség előttihez képest mintegy 12%-kal csökken, viszont ezt követően, egészen a szülésig, folyamatosan, mintegy

50%-kal nő. A 36. gestatiós hét után újra az inzulin-szükséglet lassú csökkenése figyelhető meg (18). Más munkacsoportok is megerősítették, hogy az inzulin-dózis mind a kora terhesség alatt, mind a 36. hét után mérséklődik (19). Hazai szerzők az inzulinszükséglet második trimesztertől észlelhető emelkedését hetenként mintegy 6%-osnak találták (20). A terhesség korai szakában tehát az inzulinérzékenység relatív fokozódása, második és harmadik harmadában, egészen a 34–36. hétig, progresszív mértékű csökkenése figyelhető meg. Az inzulinigény változásának ismerete azért nagy fontosságú, mert a terhességi korról változó inzulinérzékenység következtében könnyen anyai hypovagy hyperglykaemia, sőt – például interkurrens betegség esetén –, ketoacidosis léphet fel, a nem terhes állapothoz képest már alacsonyabb vércukorszint mellett is (4, 21). Az anyai ketoacidosis jelentős magzati kockázatot jelent, sőt, spontán abortuszhoz vagy intrauterin elhaláshoz vezethet.

Enyhe acetonuria esetén is javasolt a napi szénhidrát-bevitel növelése, akkor is, ha ez inzulinkezelést tesz szükségessé.

PGDM2-ben a másik kórformához képest az inzulinrezisztencia nagyobb mértékű, terhesség alatti változása azonban – az eleve csökkent inzulinhatás folytán – kisebb a PGDM1-ben megfigyelhez viszonyítva. Másképpen fogalmazva, az inzulinszükséglet „nettó” fokozódása kisebb mértékű a másik kórformához képest, az abszolút inzulinigény azonban a terhesség harmadik trimeszterében elérheti az 1,5–2 E/ttkg értéket. A ketoacidosis kockázata a diabetes e típusában a terhesség alatt sem fokozott. Fontos azonban annak ismerete, hogy a terhességet kísérő akcerelált lipolízis és ketogenesis figyelembe ve-

endő az étrend megtervezésekor: egy bizonyos mértékben túl energia- (kalória-) és szénhidrátbevitel-korlátozás hyperglykaemia hiányában is ketonuriához és enyhe ketonaemiához vezethet (4). [Az enyhe ketonaemia nem az anyára vonatkozóan jelent kockázatot, hanem irodalmi megfigyelések szerint a magzat születés utáni motoros és intellektuális fejlődését zavarhatja (21).]

Kezelés

A terápia áttekintésekor előbb a GDM és a PGDM általános kezelési irányelveit foglaljuk össze, majd külön is foglalkozunk az inzulinkezelés, ezen belül az analóg inzulin alkalmazásának kérdéskörével.

Gestatiós diabetes mellitus

Az anyagcserekontroll célja terhességi cukorbetegségben az, hogy a vércukorértékek ne különbözzenek a nem cukorbeteg várandósokéitól. (Ebben a tekintetben a GDM és a PGDM között nincs különbség.) A glykaemiás célértékeket számszerűsítve ez azt jelenti, hogy a vércukor 3,3–7,0 mmol/l között változzék

(éhomra 3,3–5,5 mmol/l között, étkezés után egy órával $\leq 7,0$ mmol/l legyen). A fentiekből adódóan gestatiós diabetesben a glikált fehérjék vérszintje sem különbözhet a nem cukorbeteg terhesekétől. Miután azonban a terhesség során a glikált fehérjék szérum-szintje általában alacsonyabb, mint nem terhes állapotban – ennek oka összetett: a keringő plazmatérfogat növekedése (haemodilutio), a vörösvértestek élettartamának rövidülése (22), az éhomi vércukorszint kora terhességi csökkenése –, GDM-ben és PGDM-ben is a nem terhesekre vonatkozó célérték követendő (23–25). Ennek alapján a szérumfruktózamin-értéknek 190–250 $\mu\text{mol/l}$, a HbA_{1c}-nek 4,5–5,5% között tanácsos lennie.

A diabetes kezelésének alappillére terhesség alatt is a megfelelő életmód és ezen belül a kvantált, szénhidrát- és energiataralmában egyaránt meghatározott étrend. Ennek GDM-ben különösen nagy a jelentősége, hiszen e diabetesformában a megfelelő életmódkezelés önmagában is biztosíthatja az anyagcsere egyensúlyát. Másrészt az érintettek nagy része túlsúlyos; az ő súlygyarapodásukat ezért is korlátok között kell tartani. GDM-ben napi 150–160 g szénhidrát öt-hatszori étkezésre történő elosztása javasolt. Tekintettel arra, hogy jelentős a hajlam a postprandialis vércukor-emelkedésre, és ez a reggeli órákban a legkifejezettebb, tanácsos a reggeli szénhidrát-tartalmának relatív csökkentése és a tízórai szénhidrát-tartalmának növelése. Gyakorlatunkban e két étkezés szénhidrát-tartalma közel azonos, sőt, a tízórai szénhidrát-bevitel a reggeliénél még nagyobb is lehet. Különösen kerülendő a gyorsan felszívódó szénhidrátok – például a tej – reggelire történő fogyasztása, a kívánt mennyiség inkább tízóraitra vagy uzsonnára kerüljön át!

Terhesek anyagcsere-ellenőrzése során elengedhetetlen a vizelet acetone- és cukortartalmának vizsgálata. Akár enyhe acetonuria esetén is javasolt a napi szénhidrátbevitel növelése, még akkor is, ha ez esetleg inzulinkezelés bevezetését teszi szükségessé. [Az Amerikai Diabetes Társaság ajánlása normális testsúlyú, terhességi diabetesben szenvedő nőknek a terhesség második felétől kezdve napi 30–32 kcal/ttkg energia bevitelét irányozza elő. A szénhidrátbevitelt az összes energiefelvétel 40%-ában határozza meg, és főleg alacsony glykaemiás indexű tápanyagok fogyasztását tanácsolja. Túlsúlyos gestatiós diabeteses anyák esetében az energiabevitelt napi 25 kcal/ttkg-ig tartja csökkenthetőnek (15). A 2007. évi kezelési irányelv GDM-ben a becsült kalóriaszükséglet legfeljebb 30%-kal történő megszorítását tanácsolja túlsúlyos esetében, a ketonaemia/ketonuria gondos ellenőrzése mellett (26).]

Inzulinkezelésre GDM-ben egyébként akkor kerül sor, ha a mért laboratóriumi vércukorérték bármely étkezés után egy órával ismételt $> 7,0$ mmol/l. A kívánatosnál nagyobb postprandialis vércukorszint-emelkedés a főétkezések előtt gyors hatású inzulin adagolását teszi szükségessé. Az éhomi vércukorszint-emelkedés már úgynevezett bázisinzulin bevezetését is indokolja. Bázisinzulinként NPH típusú inzulin készítmények adagolása javasolt, leggyakrabban lefekvéskor.

Az ultragyors hatású analóg inzulinok terhességi alkalmazásával kapcsolatos álláspont a legújabb irodalmi adatok tükrében módosult. Ezek az analógok – lispro, aspart, illetve glulisin inzulin – egyes források szerint hatékonyabbak a humán gyors hatású (reguláris) inzulinnál a postprandialis vércukorcélértékek elérésében, és kevesebb az alkalmazásukat kísérő hypoglykaemia is (15, 27). Terhességben történő használatukkal kapcsolatban azonban problémát jelenthet, hogy az adagolásukkal járó napi háromszori étkezés folytán az egyszerűre bevitt szénhidrátmennyiséget növelni kell, a köztes étkezéseket pedig el kell hagyni. A terhességben ideális, naponta hatszorra elosztott étkezést csupán gyakori, több kis részletre elosztott analóginzulin-adaggal lehetne biztosítani. Analóg bázisinzulin alkalmazása – elegendő tapasztalat hiányában – terhességben ez idő szerint nem javasolható (15).

Tekintettel a kifejezett terhességi inzulinrezisztenciára (és súlytöbbletre), a GDM-es anyák inzulinkezelését relatíve nagyobb alkalmankénti (és így napi) adaggal tanácsos kezdeni. Az alkalmazandó mennyiség természetesen nagyban függ a vércukor-emelkedés mértékétől is. A kívánatos alig meghaladó postprandialis vércukorszint esetén a napi inzulinadag 16–20 E lehet. (Ez esetben 8–4–6 E reggel-délben-este történő elosztást alkalmazva.) Kifejezettebb, 10 mmol/l-t meghaladó postprandialis vércukorértékek esetén – amelyet rendszerint már éhomi hyperglykaemia is kísér – nagyobb inzulinadagok szükségesek. Ilyenkor a 12–8–10 E gyors hatású inzulin kezdőadagként választása is szóba jöhet. Ezt az adagot már rendszerint lefekvéskor adott 6–8 E „bázis” (NPH típusú) -inzulinnal is ki kell egészíteni. Ez az intenzív inzulinkezelés már legalább napi hatszori étkezést igényel.

Az előzőekben gyógyszeres vércukorcsoökkentő kezelésként kizárólag inzulin adagolását említettük. Időről időre felmerül azonban az a kérdés, vajon megengedhető-e a gestatiós diabetesben szenvedő betegek korábbi, orális antidiabetikus kezelésének folytatása. A szulfanilureák közül a glibenclamid (glyburid) nem vagy csak minimális mértékben jut át a placentán (28), ezért e készítmény terhesség alatti adagolásáról viszonylag több megfigyelés is ismert (29, 30). Noha a terhesség kimenetelét kedvezőtlenül befolyásoló hatását újabb adatok nem támasztják alá, általánosan elfogadott álláspont szerint alkalmazása GDM-ben, biztonsági okokból, kerülendő (31). Ugyanez az álláspont a metforminkezeléssel kapcsolatban is. (Fontos annak ismerete, hogy – állatkísérletes megfigyelések szerint – a metformin átjut a placentán és jelen van az anyatejben is!) A teljességhez tartozik, hogy a metformin ez irányú hatékonysága és biztonságossága felmérésére jelenleg prospektív, multicentrikus vizsgálatok folyamatban vannak (15).

Praegestatiós diabetes mellitus

A PGDM-ben követendő kezelési „célértékek” lényegében azonosak a GDM-nél írottakkal: a nap 24 órája

folyamán ideális esetben 3,3–7,0 mmol/l közöttiek. A kezelés különböző módozatait úgy kell megválasztani, hogy a kívánt glykaemiás tartomány a nap nagy részében biztosítható legyen. A szérumban glikáltfehérje-tartalma tekintetében is az a cél, hogy ne térjen el a nem diabeteses terheseken szokványos értéktől.

Az étrendi kezelés az esetek többségében a diabetes e formájában különbözik a GDM kapcsán leírtaktól: a 2-es típusú cukorbetegségben szenvedők (PDGM2) kis részétől eltekintve ugyanis inzulinkezelésre kerül sor. A beteg testsúlyán és terhességi korán kívül a szénhidrátbevitelt alapvetően meghatározza az alkalmazott intenzív inzulinkezelési rendszer formája is. A napi szénhidrátbevitel PGDM1-ben 170–220 gramm közötti, amelyet hat-nyolc részre elosztva tanácsolt elfogyasztani. (Kivételes esetekben ennél gyakoribb étkezésekre is sor kerülhet.) PGDM2-ben a napi szénhidrátbevitel – a tápláltsági állapot függvényében – 160–180 gramm közötti, napi hat-hétszorra elosztva. A főétkezések szénhidrát-tartalma általában 25–50, a köztes étkezéseké 10–25 gramm közötti. Míg PGDM2-ben a tízórai és a reggeli szénhidrát-tartalmának közel azonosnak kell lennie, PGDM1-ben általában a reggeli szénhidrát-tartalma a nagyobb mennyiségű. Az inzulin és az étkezések elosztásának típusos példait az 1. táblázatban mutatjuk be, és amint az a táblázatból is kiderül, diabeteszsel társuló terhesség inzulinkezelésére általában az úgynevezett „klasszikus” ICT (intenzív konvencionális terápia) formáit alkalmazzuk, humán gyors és intermedier hatástartamú inzulinok bejuttatásával. Analóg gyors hatású inzulinok alkalmazása elsősorban inzulinpumpa-kezelés során jön szóba olyan esetekben, ahol már a terhességet megelőzően is pumpakezelést folytattak, vagy a prekonvencionális gondozás során került sor annak bevezetésére (8, 32). Más szóval, véleményünk szerint maga a terhesség nem indikáció inzulinpumpa-kezelés megkezdésére, azonban a kívánt glykaemiás kontrollt biztosító korábbi pumpaterápia a graviditas alatt is folytatandó. Analóg bázisinzulin adása – amint arra fent már kitértünk – randomizált, kontrollált klinikai vizsgálatok hiányában egyelőre nem javasolható, sem a prekonvencionális, sem a terhesgondozás során (31–33).

Le kell szögeznünk, hogy ultragyors inzulinanalógot alkalmazó ICT során PGDM-ben is felmerülnek ugyanazok az étkezési problémák, amelyeket a GDM kezelése kapcsán már említettünk (33). A háromszori étkezés terhességben egyértelműen kerülendő! Ugyanez a probléma analóg inzulin alkalmazó CSII (folyamatos subcutan inzulininfúzió) kezelés során nem merül fel, miután az étkezésekhez szükséges „bolusok” száma az étkezések gyakoriságához igazodóan növelhető. Terhesség során, inzulinpumpa-kezelés alkalmazásakor is legalább napi öt-hatszorra elosztott étkezés javasolható! Ilyenkor az egyes étkezések első szénhidrát-mennyiség kisebb, mint a nem terhes állapotban folytatott CSII-kezelés során megszokott.

Terhesség során, inzulinpumpa-kezelés mellett is legalább napi öt-hatszorra elosztott étkezés javasolható!

IRODALOM

1. Kautzky-Willer A, Bancher-Todesca D. Endocrine changes in diabetic pregnancy. In: Djelmis J, Desoye G, Ivanisevic M (eds.). *Diabetology of pregnancy*. Basel-New York: Krager AG; 2005. p. 18-33.
2. Winkler G, Cseh K, Baranyi É, Melczer Zs, Speer G, Hajós P, et al. Tumor necrosis factor system in insulin resistance in patients with gestational diabetes. *Diab Res Clin Pract* 2002;56:93-9.
3. Cseh K, Baranyi É, Melczer Zs, Kaszás E, Winkler G. Plasma adiponectin and pregnancy-induced insulin resistance. *Diabetes Care* 2004;27:274-5.
4. Catalano PM, Buchanan TA. Metabolic changes during normal and diabetic pregnancy. In: Reece EA, Coustan DR, Gabbe SG (eds.). *Diabetes in women*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2004. p. 129-46.
5. Girling J, Dornhorst A. Diabetic pregnancy. In: Pickup J, Williams G (eds.). *Textbook of diab*. 3rd ed. London: Blackwell Science; 2003. p. 65.3-65.39.
6. Kirwan JP, Huston-Presley L, Kalhan SC, Catalano PM. Clinical useful estimates of insulin sensitivity during pregnancy: validation studies in women with normal glucose tolerance and gestational diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:1602-7.
7. Catalano PM, Drago NM, Amini SB. Longitudinal changes in pancreatic b-cell function and metabolic clearance of insulin in pregnant women with normal and abnormal glucose tolerance. *Diabetes Care* 1998;21:403-8.
8. Lapolla A, Dalfrá MG, Fedele D. Insulin therapy in pregnancy complicated by diabetes: are insulin analogues a new tool? *Diab Metab Res Rev* 2005;21:241-52.
9. Retnakaran R, Connelly PW, Maguire G, Sermer M, Zinman B, Hanley AJG. Decreased high-molecular-weight adiponectin in gestational diabetes: implications for the pathophysiology of type 2 diabetes. *Diabetic Med* 2007;24:45-52.
10. Peake PW, Krikeros A, Campbell I, Shen Y, Charlesworth JA. The metabolism of isoforms of human adiponectin: studies in human subjects and experimental animals. *Eur J Endocrinol* 2005;153:409-17.
11. Lara-Castro C, Wallace P, Klein RL, Garwey WT. Adiponectin multimeric complexes and the metabolic syndrome treat cluster. *Diabetes* 2006;55:249-59.
12. Lopez-Bermejo A, Chico-Julia B, Fernandez-Balsells M, Recascens M, Esteve E, Casamitjana R, et al. Serum visfatin increases with progressive beta-cell deterioration. *Diabetes* 2006;55:2871-5.
13. Krzyzanowska K, Krugluger W, Mittermayer F, Rahman R, Haider D, Shnawa N, et al. Increased visfatin concentrations in women with gestational diabetes mellitus. *Clin Sci* 2006;110:605-9.
14. Lewandowski KC, Stojanovic N, Press M, Tuck SM, Szosland K, Bienkiewicz M, et al. Elevated serum levels of visfatin in gestational diabetes: a comparative study across various degrees of glucose tolerance. *Diabetologia* 2007;50:1033-7.
15. Perkins JM, Dunn JP, Gasija SM. Perspectives in gestational diabetes mellitus: a review of screening, diagnosis and treatment. *Clin Diab* 2007;25:57-62.
16. Baranyi É. Hypertonia terhes cukorbetegekben. In: Jermendy Gy (szerk.). *Hypertonia diabetológus szemmel*. Budapest: Melánia Kiadó; 2007. p. 85-96.
17. Baranyi É, Tamás Gy, Turi Zs, Csákány Gy, Borbély J, Mészáros J. Hypertonia és proteinuria diabéttel szövődött terhességben. *Magy Belorv Arch* 1997;50:623-7.
18. Weiss PAM, Hofman H. Intensified conventional insulin therapy for the pregnant diabetic patient. *Obstet Gynecol* 1984;64:629-37.
19. Jovanovic L, Knopp RH, Brown Z. Declining insulin requirements in the late first trimester of diabetic pregnancy. *Diabetes Care* 2001;24:1130-36.
20. Baranyi É. Az inzulinrezisztenciát és a diabetes mellitus kezelését befolyásoló tényezők 2-es típusú cukorbetegségben és diabeteses terhességben. Kandidátusi értekezés. Budapest: 1983.
21. Rizzo T, Metzger BE, Burns WJ. Correlation between antepartum maternal metabolism and intelligence of offspring. *N Engl J Med* 1991;325:911-4.
22. Herranz L, Saez-De-Ibarra L, Grande C, Pallardo L. Non-glycemic-dependent reduction of late pregnancy A1c levels in women with Type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:1579-80.
23. Mosca A, Paleari R, Dalfrá MG, Di Cianni G, Cuccuru I, Pellegrini G, et al. Reference intervals for hemoglobin A1c in pregnant women: data from an Italian multicenter study. *Clin Chem* 2006;52:1138-43.
24. Radder JK, van Roosmalen J. HbA_{1c} in healthy pregnant women. *Neth J Med* 2005;63:256-9.
25. Nielsen LR, Ekblom T, Damm P, Glümer C, Frandsen MM, Jensen DM, et al. HbA_{1c} levels are significantly lower in early and late pregnancy. *Diabetes Care* 2004;27:1200-201.
26. American Diabetes Association. Nutrition recommendations and interventions for diabetes. *Diabetes Care* 2007;30(Suppl.):S48-S65.
27. Pettitt DJ, Ospina P, Kolaczynski JW, Jovanovic L. Comparison of an insulin analogue insulin aspart and regular human insulin with no insulin in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003;26:183-6.
28. Langer O, Conway DL, Berkus MD, Xenakis EM, Gonzales O. A comparison of glyburid and insulin in women with gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2000;343:1134-8.
29. Gabbe S, Gregory R, Power M, Williams S, Schulkin J. Management of diabetes mellitus by obstetrician-gynecologists. *Obstet Gynecol* 2004;103:1229-34.
30. Langer O, Yögev Y, Xenakis EM, Rosenn B. Insulin and glyburide therapy: dosage, severity level of gestational diabetes and outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2005;92:134-9.
31. Jovanovic L. Point: Oral hypoglycaemic agents should not be used to treat diabetic pregnant women. *Diabetes Care* 2007;30:2976-9.
32. Mathiesen E, Kinsley B, Amiel S, Heller S, McCance D, Duran S, Bellaire S, Raben A and the Insulin Aspart Study. Maternal glycaemic control and hypoglycemia in type 1 diabetic pregnancy: a randomized trial of insulin aspart versus human insulin in 322 pregnant women. *Diabetes Care* 2007;30:771-6.
33. Tamás Gy, Kerényi Zs. Praegestációs diabetes és terhesség: belgyógyászati szempontok. *Diabetologia Hungarica* 2005;13(Suppl2):4-13.



HÍR

A MAGYAR KÓRHÁZSZÖVETSÉG XX. KONGRESSZUSA
2008. április 2–4. Debrecen, Kölcsey Ferenc Kulturális Központ

Fő témák:

1. A társadalombiztosítás átalakításának (lehetőségek) következményei a szolgáltatók szempontjából – egészségpolitikai fórum.
2. Kórházak a szerkezetváltás után; progresszivitás és területi ellátási kötelezettség; az új munkaidő normatívák befolyása; finanszírozás, teljesítmény elszámolás; humán erőforrás.
3. Gazdasági társasággá alakulás, közreműködői szerződés, outsourcing – van-e optimális út?
4. A rehabilitáció helyzete és jövője.
5. Az ápolás helyzete Magyarországon; az ápolási szolgáltatások összhangjának, együttműködésének a megteremtése az ellátórendszer különböző szintjei között.
6. Nem várt események jelentési rendszere – szervezett szekció, felkért előadókkal.

Információ: A Magyar Kórházzövetség Titkársága. Telefon: (1) 214-9715, (1) 214-5118. E-mail: mksz@mail.eol.hu