

A terhességi intrahepaticus cholestasis és a gestatiós diabetes mellitus összefüggése

Ozsvári-Vidákovich Magdolna dr.¹ ■ Somogyi Anikó dr.² ■ Rosta Klára dr.³

¹Dél-budai Centrumkórház – Szent Imre Egyetemi Oktatókórház, Szülészeti és Nőgyógyászati Osztály, Budapest

²Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati és Hematológiai Klinika, Budapest

³Bécsi Orvostudományi Egyetem, Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Bécs, Ausztria

A gestatiós diabetes mellitus az egyik leggyakrabban előforduló terhespatológiai kórkép, mely a várandósságok 5–14%-ában jelenik meg. A terhességi intrahepaticus cholestasis a várandósság alatt előforduló májbetegségek között foglalja el az első helyet, 0,2–27%-os gyakorisággal. Irodalmi adatok alapján a két terhességi kórállapot egymáshoz való viszonyát vizsgáltuk meg összefoglaló közleményünkben abból a szempontból, hogy együttes jelenlétük hogyan befolyásolja a várandósság kimenetelét. A rendelkezésre álló kutatások azt igazolták, hogy a terhességi intrahepaticus cholestasis szoros összefüggést mutat a gestatiós diabetes mellitusszal. Az összefüggés hátterében a szérumepepavak glükóz-, illetve lipidhomeostasiszt moduláló szerepe húzódik, a farnesoid X-receptorhoz és a Takeda G-fehérjéhez kapcsolt receptor-5 regulációja révén. Mind a gestatiós diabetesnek, mind a terhességi cholestasisnak lehetséges magzati szövődménye a koraszülés, az akut légzési distressz szindróma és a méhen belüli elhalás. A terhességi intrahepaticus cholestasisban szenvedő betegek körében a gestatiós diabetes mellitus előfordulása gyakoribb lehet, és a két kórkép együttes jelenléte növelheti a magzati és az anyai szövődmények kockázatát, ezért ezek megelőzésére és kezelésére kiemelt figyelmet kell, hogy fordítson a várandósgondozást végző szakember.

Orv Hetil. 2023; 164(21): 831–835.

Kulcsszavak: terhességi cholestasis, gestatiós diabetes mellitus, szérumösszepesav

Association between intrahepatic cholestasis of pregnancy and gestational diabetes mellitus

Gestational diabetes mellitus is one of the most prevalent prenatal illnesses (ranging from 5% to 18%), while intrahepatic cholestasis of pregnancy takes the first place among liver diseases during pregnancy (ranging from 0.2% to 27%). In our summary, we examined the relationship between the two gestation-related medical conditions and their combined presence affects on the outcome of pregnancy. Based on research available, it can be stated that intrahepatic cholestasis of pregnancy may be a predisposing factor to late-onset gestational diabetes mellitus. This connection stems from the modulating role of serum bile acids, as due to the regulation of farnesoid X receptor and Takeda G protein-coupled receptor 5 the bile acids affect glucose and lipid homeostasis. Common fetal complications of gestational diabetes and intrahepatic cholestasis of pregnancy are stillbirth, acute respiratory distress syndrome and preterm delivery. Gestational diabetes mellitus may be more common in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy, and the co-occurrence of the two diseases can increase the risk of fetal and maternal complications, therefore special attention must be paid to the prevention and treatment of these by the prenatal caregiver.

Keywords: intrahepatic cholestasis of pregnancy, gestational diabetes mellitus, total bile acid

Ozsvári-Vidákovich M, Somogyi A, Rosta K. [Association between intrahepatic cholestasis of pregnancy and gestational diabetes mellitus]. Orv Hetil. 2023; 164(21): 831–835.

(Beérkezett: 2023. február 24.; elfogadva: 2023. március 18.)

Rövidítések

ALP = (alkaline phosphatase) alkalikus foszfatáz; ARDS = (acute respiratory distress syndrome) akut légzési distressz szindróma; β MCA = (beta-muricholic acid) béta-murikólsav; GHDA = (glycohyodeoxycholic acid) glikohiodeszoxikólsav; HAPO = (hyperglycemia and adverse pregnancy outcome) hyperglykaemia és kóros terhességi kimenetel; HbA_{1c} = hemoglobin-A-1c; IADPSG = (International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups) Diabetesek Terhességgel Foglalkozó Munkacsoportok Nemzetközi Szövetsége; ICP = (intrahepatic cholestasis of pregnancy) terhességi intrahepaticus cholestasis; FXR = (farnesoid X receptor) farnesoid X-receptor; GDM = (gestational diabetes mellitus) gestációs diabetes mellitus; GGT = gamma-glutamil-transzferáz; GLT = (glucose loading test) glükózterhelési teszt; GOT = glutamát-oxálacetát-transzamináz; GPT = glutamát-piruvát-transzamináz; HDL = (high-density lipoprotein) nagy sűrűségű lipoprotein; MBR = (Swedish Medical Birth Register) Svéd Szülészeti Regiszter; OGTT = (oral glucose tolerance test) orális glükóztolerancia-teszt; RCOG = (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists) Angol Királyi Szülészeti és Nőgyógyászati Társaság; T2DM = (type 2 diabetes) 2-es típusú diabetes mellitus; TBA = (total bile acid) szérumszűrés; TGR5 = (Takeda G protein-coupled receptor 5) Takeda G-fehérjéhez kapcsolt receptor 5; THDA = (taurohyodeoxycholic acid) taurohiodeszoxikólsav

Terhességi intrahepaticus cholestasis

A *terhességi intrahepaticus cholestasis (intrahepatic cholestasis of pregnancy – ICP)* a terhesség alatt előforduló leggyakoribb májbetegség, amely jellemzően a várandósság második, harmadik trimeszterében jelentkezik [1]. Prevalenciája változó széles skálán mozog, egyes országokban akár 27%-os prevalenciát is leírtak, míg másoknál csupán 0,2%-os előfordulási gyakoriságról számoltak be; hazai adat mindmáig nem áll rendelkezésre [2]. Kialakulásának pontos oka tisztázatlan, azonban szerepet játszanak benne genetikai, környezeti és hormonális tényezők is [3]. Tünetei közé tartozik a viszketés, az emelkedett májenzimek (GPT, GGT, GOT, ALP, összbilirubin, direkt bilirubin) és az emelkedett szérumszűrés (TBA – total bile acid) [4]. A diagnosztikus kritériumok

tekintetében nincs egységes álláspont, ami nagyban befolyásolja a kórkép irodalomban jegyzett változó prevalenciáját is (1. táblázat) [4–7]. A viszketés jellemzően a tenyereket és a talpokat érinti, de előfordulhat a test bármely tájékán [2]. Fontos kiemelni, hogy ICP esetén nem látható primer bőrelváltozás, szemben más, a várandósság alatt viszketéssel járó kórképekkel [8]. A pruritus este és éjszakánként jelentősen fokozódhat, ám mértéke és a TBA nem korrelál egymással, így a viszketés mértékéből nem következtethetünk a betegség lefolyására [2, 3]. ICP-s várandósoknál fokozott a meconiumaspiráció, az akut légzési distressz szindrómának (ARDS – acute respiratory distress syndrome), a koraszülésnek és a méhen belüli hirtelen elhalásnak a kockázata [9]. A betegség szülészeti monitorozására az anyai TBA alkalmazható, ez ugyanis pozitív korrelációt mutat a terhességi szövődmények rizikójával [9]. A TBA és a májfunkciós paraméterek nem mindig korrelálnak egymással, így az utóbbi meghatározása fontos lépés, önmagában azonban nem elégséges. Hazánkban egyre több helyen érhető el a pár órán belüli TBA-meghatározás, ami lehetőséget biztosít az ICP magzati rizikójának felméréséhez [10]. Az ICP csoportosítása ennek megfelelően a TBA alapján történik. Megkülönböztetünk enyhe, közepes és súlyos fokú ICP-t [9]. Kezelésében elsőként választandó szer az urzodeszoxikólsav, ez azonban szükség szerint kiegészíthető, illetve helyettesíthető koleztiraminnal, S-adenozil-metioninnal vagy akár rifampicinnal [11]. Az anyai viszketés a terhesség lezárultával szinte azonnal megszűnik, így a gyógyszeres terápia is elhagyható. Szülés után 4–6 héttel ICP esetén a májfunkciós paraméterek, valamint a TBA spontán rendeződik, a kontrollvér-vétel azonban hozzátartozik a diagnózis igazolásához, illetve a maradandó májkárosodás kizárásához. Ismételt várandósság esetén a genetikai hajlamosító tényezők miatt ICP előfordulására nagyobb esély van [12].

Gestációs diabetes mellitus

A *gestációs diabetes mellitus (gestational diabetes mellitus – GDM)* olyan, hyperglykaemiával járó szénhidrátanyagcsere-zavar, mely elsőként a várandósság során kerül fel-

1. táblázat | A terhességi intrahepaticus cholestasis definíciója különböző nemzetközi ajánlások alapján [4–7]

Paraméter	EASL	SMFM	ACG	RCOG
Pruritus	Jelenléte okvetlenül szükséges	Jelenléte okvetlenül szükséges	Jelenléte okvetlenül szükséges	Jelenléte okvetlenül szükséges
Májenzimek	Lehetséges, azonban nem tartozik a diagnosztikus kritériumok közé	Lehetséges, azonban nem tartozik a diagnosztikus kritériumok közé	Lehetséges, azonban nem tartozik a diagnosztikus kritériumok közé	Jelenléte okvetlenül szükséges
Szérumszűrés	10 μ mol/l feletti érték szükséges a diagnózis felállításához	10 μ mol/l feletti érték szükséges a diagnózis felállításához	10 μ mol/l feletti érték szükséges a diagnózis felállításához	19 μ mol/l feletti érték szükséges a diagnózis felállításához
Az ajánlás kelte	2009	2011	2016	2022

ACG = Amerikai Gastroenterológusok Társasága; EASL = Európai Májkutató Társaság; RCOG = Angol Királyi Szülészeti és Nőgyógyászati Társaság; SMFM = Anyai-Magzati Orvostudományi Társaság (USA)

ismerésre [13]. Globális standardizált prevalenciája 14%, azonban lényeges különbség mutatkozik a fejlett és a fejlődő országok között [14]. A hajlamosító tényezők között szerepel az obesitas, az idős anyai életkor, valamint a családi kórelőzményben szereplő 2-es típusú diabetes mellitus (T2DM – type 2 diabetes mellitus) [15]. Sajnos a GDM diagnosztikus kritériuma sem egységes. A diagnosztikai módszere a különböző nemzetközi szervezetek különböző ajánlásokat tesznek, például az Egészségügyi Világszervezet (WHO – World Health Organization) az egylépcsős, 2 órás orális glükóztolerancia-tesztet (OGTT – oral glucose tolerance test) javasolja, mely Európában és hazánkban is elterjedt. A Diabeteses Terhességgel Foglalkozó Munkacsoportok Nemzetközi Szövetsége (IADPSG – International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups) 2010. évi ajánlása szerint a diagnózis felállításához szükséges, hogy a kiindulási éhomi vércukorérték $\geq 5,1$ mmol/l (92 mg/dl), a 75 mg glükóz elfogyasztása után 1 órával mért érték $\geq 10,0$ mmol/l (180 mg/dl) és a 2 órás érték $\geq 8,5$ mmol/l (153 mg/dl) legyen. A teszt elvégzésének időpontja pedig a 24–28. gestatiós hét között ideális [16]. Az IADPSG ajánlása a HAPO- (hyperglycemia and adverse pregnancy outcome) tanulmányon alapszik, amely a kóros vércukorértékeket a magzati szövődmények előfordulásának gyakoriságához igazítja [17]. A GDM-hez kapcsolódó szövődmények között a császármetszés, a macrosomia és a magzati hypoglykaemia gyakorisága szerepel, valamint a méhen belüli magzati elhalás, a koraszülés, az ARDS, a hyperbilirubinaemia, a polyhydramnion és a dystocia gyakoriságának növekedése [18]. A kóros vércukorérték határai hazánkban ettől némiképp eltérőek. A Magyar Diabetes Társaság Diabéteszel Társuló Terhességgel foglalkozó Munkacsoportja 2016-ban adott ki ajánlást, e szerint a GDM diagnózisa akkor állítható fel, ha az éhomi vércukorszint $\geq 5,6$ mmol/l, a 2 órás érték pedig $\geq 7,8$ mmol/l [19]. Az Amerikai Egyesült Államokban a GDM-szűrésre ezzel szemben a kétlépcsős módszert részesítik előnyben (GLT – glucose loading test), amelynél a terhelés nem éhomi, 50 g glükóz elfogyasztásával történik, és az 1 órás értéket $\geq 7,8$ mmol/l esetén tekintik pozitívnak. Pozitivitás esetén a második lépcső 100 g glükózzal végzett OGTT, amelynél akkor mondható ki a terhességi cukorbetegség, ha két érték kórosnak mutatkozik (éhomi vércukorszint $\geq 5,3$ mmol/l, 1 órás érték $\geq 10,0$ mmol/l, 2 órás érték $\geq 8,6$ mmol/l, 3 órás érték $\geq 7,8$ mmol/l) [20]. A GDM felosztása a szükséges kezelés szerint történik. A gyógyszer nélkül, diétával megfelelően kontrollálható AIGDM-nek nevezzük, amelynél viszont a normoglykaemia eléréséhez gyógyszeres kezelésre van szükség, azt A2GDM-nek hívjuk [20]. A választandó gyógyszeres kezelés az inzulin. Szülés után 6–12 héttel újbóli laborvizsgálat és az eredmények függvényében a GDM reklassifikációja szükséges [21]. Ismételt várandósság ese-

tén a GDM előfordulásának esélye igen jelentős [22]. A GDM a későbbiekben kialakuló T2DM-nek, cardiovascularis betegségeknek az előfutára [23].

Gestatiós diabetes mellitus és terhességi intrahepaticus cholestasis

Elsőként 2013-ban merült fel a GDM és az ICP közötti kapcsolat. Ekkor *Wikström és mtsai* a Svéd Szülészeti Regiszter (MBR – Swedish Medical Birth Register) 1997 és 2009 közötti adatait tanulmányozták. 5477, ICP-s várandós adatait vizsgálva megállapították, hogy GDM halmozottan van jelen ICP esetén [24]. Később *Martineau és mtsai* retrospektív vizsgálatukban több mint 57 000 nő adatait elemezve megerősítették, hogy a GDM előfordulása szignifikánsan gyakoribb az ICP-s várandósok körében, és valószínűsítették, hogy az ICP diagnózisát követően is fokozott az esélye a GDM kialakulásának [25]. Mivel az ICP a várandósság második felében jelentkezik, és ezzel szemben a GDM szűrése aránylag korán megtörténik, felmerül annak lehetősége, hogy ICP esetén késői GDM jelentkezhet. Ennek az időszaknak a kritikusságát mutatja, hogy az Angol Királyi Szülészeti és Nőgyógyászati Társaság (RCOG – Royal College of Obstetricians and Gynaecologists) a 2022 nyarán megjelent ajánlásában az egyik legsürgetőbb kutatási kérdésnek azt jelölte, hogy szükséges-e az ICP-vel diagnosztizált betegeket újra szűrni GDM-re, és ha igen, melyik erre az optimális módszer [7]. 2019-ben jelent meg *Majewska és mtsai* közleménye [26], melybe 5676 várandóst vontak be 2015 és 2017 között. Összesen 102 esetben jelentkezett ICP, és köztük 27,45%-os volt a GDM előfordulása. Az ICP előfordulása háromszor gyakoribb volt azon páciensek között, akiknél a rutinszűrés során GDM-et diagnosztizáltak. Érdekes, hogy kutatásukban a GDM-es populáció körében szignifikánsan alacsonyabb volt a TBA-szint, mint a GDM-ben nem szenvedőknél. A transzaminázok szintje nem különbözött a GDM-es és a nem GDM-es páciensek között [26]. Az összefüggést 2020-ban *Liu és mtsai* a kínai populáció szülészeti adatai alapján is megerősítették. Összesen 95 000 szülést vizsgáltak, melyek közül 911 esetben állt fenn az ICP diagnózisa. Retrospektív kohorsz tanulmányuk során azt találták, hogy az ICP-s páciensek esetében szignifikánsan gyakrabban volt jelen GDM [27]. A közelmúltban pontosították a TBA normálértékét, amely szintén a vércukorszinttel mutat összefüggést. ICP esetén a TBA 10 $\mu\text{mol/l}$ felett számít emelkedettnek, amennyiben éhomi mintavétel történt, míg postprandialis állapotban a normáltartomány a 19 $\mu\text{mol/l}$ -es értékig tolódiik [28].

Az összefüggés patofiziológiájáról tudni, hogy a normális glükózháztartás fenntartásában szerepet játszó farnesoid X-receptor (FXR – farnesoid X receptor) az egyik kulcsszereplő, valamint a Takeda G-fehérjéhez kapcsolt receptor-5 (TGR5, Takeda G protein-coupled receptor 5) [29]. Az epesavak az FXR nukleáris receptorhoz vagy

a TGR5 membránreceptorhoz kötődve és azok downregulációját előidézőve kapcsolódnak be a máj glükózmetabolizmusába, az inzulinérzékenység és az energia-háztartás szabályozásába, valamint a lipidanyagcserébe [30]. A megnövekedett szérumepepav-koncentráció és a csökkent FXR- és TGR5-aktivitás hozzájárul ICP-ben a megváltozott glükózmetabolizmushoz, ami magyarázatul szolgálhat a késői GDM kialakulására [31]. *Gao és mtsai* vizsgálták GDM-es anyák epesavfrakcióit, és azt találták, hogy 8 epesavfajtában szignifikáns növekedés látható (β MCA, GHCA, THCA, dehidro-1S, mono-2S, mono-3S, mono-4S és mono-5S). A β MCA metabolikus marker szerepe is felmerült, amely esetleg alkalmas lenne a jövőben a késői GDM kockázatának előrejelzésére [32]. Ismert az a tény, hogy más típusú diabetes esetén is megváltozik a szervezet szérumepepav-összetétele, hozzájárulva a metabolikus homeostasis zavarához [33].

A fentiekből következik, hogy a vércukorszinten kívül a triglicerid- és koleszterinértékek is eltérést mutathatnak ICP esetén. *Martineau és mtsai* 2011 és 2014 között prospektív vizsgálatot végeztek 26, ICP-s beteg és 27 fős kontrollcsoport bevonásával. Azt találták, hogy az ICP-s pácienseknél jellemző növekedett éhomi triglicerid- és csökkent HDL-koleszterin-szint látható, akárcsak a metabolikus szindrómában. Az ICP-s anyák újszülöttjei szignifikánsan magasabb születésisúly-percentilissel jöttek a világra [34]. Később az összefüggés fordítva is igazolódott, azaz az anyák magas trigliceridkoncentrációja a második és harmadik trimeszterben az ICP fokozott kockázatával járt együtt [35].

Két újabb, kisebb esetszámú vizsgálat azonban nem talált összefüggést a GDM és az ICP előfordulása között. *Axelsen és mtsai* 2012 és 2019 között a hollandiai Aarhus Egyetemen indítottak vizsgálatot, amelynek keretében 46, ICP-ben és GDM-ben szenvedő beteg adatait hasonlították össze 184, GDM-es intrahepaticus cholestasisban nem szenvedő beteg adataival. Nem figyeltek meg szignifikáns különbséget a 2 órás OGTT kiindulási értékeiben, a második és harmadik trimeszter HbA_{1c}-értékeiben, illetve a terhesség alatti maximális inzulinszükségletben [36]. *Gulenay és mtsai* a 2019-ben megjelent, 80 ICP-s beteg és 80 fős kontrollcsoport bevonásával készült közleményükben szintén nem találtak összefüggést a GDM és az ICP között. Bár megállapítják, hogy az ICP-s páciensek körében emelkedett a GDM előfordulása, az eltérés nem volt szignifikáns. Nem találtak összefüggést a TBA-koncentráció és a GDM között sem [37].

Következtetés

Áttekintve a nemzetközi irodalmat, a nagy esetszámú vizsgálatok kivétel nélkül a GDM és az ICP szoros összefüggését állapították meg. Két kis esetszámú vizsgálatban nem erősítették meg a kapcsolatot az ICP és a GDM előfordulása között. A fentiek alapján a későn kialakuló GDM-re hajlamosító tényezők feltehetően tovább bőví-

thetők az ICP-vel, illetve elmondható, hogy ICP diagnózisa esetén fokozott figyelmet kell fordítani a várandós glükóz-, illetve lipidhomeostasisára, ami akár a késői vércukor-, illetve lipidstatus rendszeres ellenőrzését is magában foglalhatja [25].

A TBA szabályozó szerepe a glükóz-, illetve a lipidmetabolizmusban kiemelt. Mindazonáltal a cholestasis foka alapján nem lehet következtetni a GDM jelenlétére, így ez nem alkalmas annak eldöntésére, hogy szükséges-e a vércukorszint kontrollja a terhesség későbbi szakaszában. A TBA-érték használata szükséges az ICP menedzselésére, azonban az ezzel szövődött GDM-kialakulás esélyének monitorizálására jelen ismereteink szerint nem használható.

ICP vagy GDM diagnózisa esetén a terhességet a magas rizikójú csoportba soroljuk. További vizsgálatok szükségesek annak megítélésére, hogy az ICP és a GDM együttes előfordulása milyen százalékkal emeli a magzati szövödmények előfordulását. A jelenlegi irodalmi adatok alapján a terhesgondozás folyamán az ICP-ben és GDM-ben szenvedő várandósoknál kiemelt figyelmet kell fordítani a magzati szövödmények diagnosízására, követésére és megfelelő ellátására.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: O.-V. M.: A vonatkozó szakirodalom áttekintése, a kézirat előkészítése. S. A.: A vonatkozó szakirodalom áttekintése, a kézirat végleges formájának szövegezése. R. K.: Szakirodalom gyűjtése, a kézirat véleményezése. A közlemény végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Joshi D, James A, Quaglia A, et al. Liver disease in pregnancy. *Lancet* 2010; 375: 594–605.
- [2] Geenes V, Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *World J Gastroenterol.* 2009; 15: 2049–2066.
- [3] Smith DD, Rood KM. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 2020; 63: 134–151.
- [4] Lee RH, Greenberg M, Metz T, et al. Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #53: Intrahepatic cholestasis of pregnancy. Replaces Consult #13, April 2011. *Am J Obstet Gynecol.* 2021; 224: B2–B9.
- [5] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol.* 2009; 51: 237–267.
- [6] Tran TT, Ahn J, Reau NS. ACG clinical guideline: liver disease and pregnancy. *Am J Gastroenterol.* 2016; 111: 176–194.
- [7] Girling J, Knight CL, Chappell L. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: green-top guideline No. 43 June 2022. *BJOG* 2022; 129: e95–e114.
- [8] Stefaniak AA, Pereira MP, Zeidler C, et al. Pruritus in pregnancy. *Am J Clin Dermatol.* 2022; 23: 231–246.

- [9] Ovardia C, Seed PT, Sklavounos A, et al. Association of adverse perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy with biochemical markers: results of aggregate and individual patient data meta-analyses. *Lancet* 2019; 393: 899–909. Erratum: *Lancet* 2019; 393: 1100.
- [10] Deli T, Tóth J, Csépes-Ruzicska L, et al. The role of bile acid measurement in the management of intrahepatic cholestasis of pregnancy. [Az epesavmérés szerepe a súlyos terhességi cholestasis szülészeti ellátásában.] *Orv Hetil.* 2022; 163: 797–805. [Hungarian]
- [11] Walker KF, Chappell LC, Hague WM, et al. Pharmacological interventions for treating intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020; 7: CD000493.
- [12] Piechota J, Jelski W. Intrahepatic cholestasis in pregnancy: review of the literature. *J Clin Med.* 2020; 9: 1361.
- [13] Lukács K. Control and disorders of carbohydrate metabolism. In: Papp Z. (ed.) *Handbook of antenatal care.* [A szénhidrát-anyagcsere ellenőrzése és zavarai. In: Papp Z. (szerk.) A várandósgondozás kézikönyve.] Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2016; pp. 414–426. [Hungarian]
- [14] Wang H, Li N, Chivese T, et al. IDF Diabetes atlas: estimation of global and regional gestational diabetes mellitus prevalence for 2021 by international association of diabetes in pregnancy study group's criteria. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022; 183: 109050.
- [15] Hedderon MM, Williams MA, Holt VL, et al. Body mass index and weight gain prior to pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol.* 2008; 198: 409.e1–409.e7.
- [16] Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, et al. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care* 2010; 33: 676–682.
- [17] HAPO Study Cooperative Research Group. The hyperglycemia and adverse pregnancy outcome (HAPO) study. *Int J Gynaecol Obstet.* 2002; 78: 69–77.
- [18] Ye W, Luo C, Huang J, et al. Gestational diabetes mellitus and adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2022; 377: e67946.
- [19] Hungarian Diabetes Association. Hungarian protocol for diagnosis of gestational diabetes mellitus, 2016. [Magyar Diabetes Társaság Diabéteszrel Társuló Terhességgel foglalkozó Munkacsoportja. A gesztációs diabetes 2016-os hazai diagnosztikus ajánlása.] Available from: <https://diabet.hu/hirek.aspx?&nid=82071&archiv=1> [accessed: Feb 7, 2023]. [Hungarian]
- [20] American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin No. 190 summary: gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol.* 2018; 131: 406–408.
- [21] Ministry of Human Resources. Hungarian protocol for diagnostics and care of diabetes mellitus, treatment of hyperglycaemic patients. [Az Emberi Erőforrások Minisztériuma egészségügyi szakmai irányelve a diabetes mellitus kórismézéséről, a cukorbetegség antihyperglykaemiás kezeléséről és gondozásáról felnőttekben.] Available from: https://www.hbcs.hu/uploads/jogszabaly/3172/fajlok/2020_EuK_12_szam_EMMI_iranyelv_4.pdf [accessed: Feb 7, 2023]. [Hungarian]
- [22] Schwartz N, Nachum Z, Green MS. The prevalence of gestational diabetes mellitus recurrence – effect of ethnicity and parity: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2015; 213: 310–317.
- [23] Al-Aissa Z, Hadarits O, Rosta K, et al. A brief of gestational diabetes mellitus, risk factors and current criteria of diagnosis. [A terhességi cukorbetegség rövid története, kockázati tényezői és diagnosztikája napjainkban.] *Orv Hetil.* 2017; 158: 283–290. [Hungarian]
- [24] Wikström Shemer E, Marschall HU, Ludvigsson JF, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated adverse pregnancy and fetal outcomes: a 12-year population-based cohort study. *BJOG* 2013; 120: 717–723.
- [25] Martineau M, Raker C, Powrie R, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy is associated with an increased risk of gestational diabetes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014; 176: 80–85.
- [26] Majewska A, Godek B, Bomba-Opon D, et al. Association between intrahepatic cholestasis in pregnancy and gestational diabetes mellitus: a retrospective analysis. *Ginekol Pol.* 2019; 90: 458–463.
- [27] Liu C, Gao J, Liu J, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy is associated with an increased risk of gestational diabetes and preeclampsia. *Ann Transl Med.* 2020; 8: 1574.
- [28] Mitchell AL, Ovardia C, Syngelaki A, et al. Re-evaluating diagnostic thresholds for intrahepatic cholestasis of pregnancy: case-control and cohort study. *BJOG* 2021; 128: 1635–1644.
- [29] Abu-Hayyeh S, Papacleovoulou G, Lövgren-Sandblom A, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy levels of sulfated progesterone metabolites inhibit farnesoid X receptor resulting in a cholestatic phenotype. *Hepatology* 2013; 57: 716–726.
- [30] Pár A, Wittmann I, Pár G. Non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus. II. Treatment. [A nem alkoholos zsírmájbetegség és a 2-es típusú cukorbetegség. II. Kezelés.] *Orv Hetil.* 2022; 163: 855–862. [Hungarian]
- [31] Bellafante E, McIlvride S, Nikolova V, et al. Maternal glucose homeostasis is impaired in mouse models of gestational cholestasis. *Sci Rep.* 2020; 10: 11523.
- [32] Gao J, Xu B, Zhang X, et al. Association between serum bile acid profiles and gestational diabetes mellitus: a targeted metabolomics study. *Clin Chim Acta* 2016; 459: 63–72.
- [33] Prawitt J, Caron S, Staels B. Bile acid metabolism and the pathogenesis of type 2 diabetes. *Curr Diab Rep.* 2011; 11: 160–166.
- [34] Martineau MG, Raker C, Dixon PH, et al. The metabolic profile of intrahepatic cholestasis of pregnancy is associated with impaired glucose tolerance, dyslipidemia, and increased fetal growth. *Diabetes Care* 2015; 38: 243–248.
- [35] Jin WY, Lin SL, Hou RL, et al. Associations between maternal lipid profile and pregnancy complications and perinatal outcomes: a population-based study from China. *BMC Pregnancy Childbirth* 2016; 16: 60.
- [36] Axelsen SM, Kampmann U, Koefoed AS, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: association with glycaemic control in gestational diabetes. *Diabet Med.* 2021; 38: e14574. 14584. Erratum: *Diabet Med.* 2021; 38: e14670.
- [37] Gulenay G, Zehra V, Yuksel O, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy is associated with gestational diabetes mellitus. *Gynecol Obstet Reprod Med.* 2019; 25: 133–137.

(Rosta Klára dr.,
18–20 Währinger Gürtel, A-1090 Wien
e-mail: klara.rosta@meduniwien.ac.at)