

Magyar Honvédség Egészségügyi Központ, Diabetológiai Szakrendelés,¹ ÉKC Új Szent János Kórház és Szakrendelő, II. Belgyógyászat-Diabetológia, Budapest,² Miskolci Egyetem Egészségügyi Kar, Elméleti Egészségtudományi Intézet³

Gyermekvállalás és diabetes – 2019

Baranyi Éva dr.,⁽¹⁾ Winkler Gábor dr.^(2,3)

Összefoglalás

A gyermekvállalás előtérben álló, igen összetett társadalmi kérdés, amelynek az egyre több embert érintő cukorbetegséggel számos kapcsolódási pontja van. Ezek közül az egyik legfontosabb, hogy a nem megfelelő glikémiás állapotban bekövetkező vagy zajló terhesség mind az anya, mind a születendő gyermek számára fokozott kockázatot jelent és a várandósság kedvezőtlen kimenetelét eredményezheti. A szerzők rámutatnak e veszélyeztetettség csökkentésének főbb szempontjaira és módozataira. Tárgyalják a GDM megelőzésének és korai felismerésének lehetőségeit, a pre- és posztkonceptuális gondozással kapcsolatos feladatokat, valamint a kívánatos anyagcserekontroll megközelítésének újabb lehetőségeit. Vázolják a cukorbeteg anyák utódainak hosszabb távú életkilátásait is.

■ **Kulcsszavak:** diabetes és terhesség, megelőzés, kórismezés, anyagcserekontroll, pumpakezelés, követés

Family planning and diabetes – 2019

Summary: Family planning is a complex and relevant question for the society, which has several contact points with the epidemic of our last decades, named diabetes mellitus. One of the most important of these contact points is a pregnancy occurring or developing in a non desirable maternal metabolic situation, which presents considerable risks for both the mother and her offspring, and may result in an unsuccessful pregnancy outcome. The authors demonstrate the main points of decreasing this higher risk: the possibilities of the prevention and early detection of GDM, the tasks concerning pre- and postconceptual diabetes care and the newer tools of reaching the desired glycaemic state of the mother. Long-standing health expectancy of the offsprings of diabetic mothers is outlined as well."

■ **Keywords:** diabetes and pregnancy, prevention, diagnosis, glycemic control, pump-therapy, follow-up

DIABETOLOGIA HUNGARICA 27 (Nº4) 241–248. 2019. december

DOI: 10.24121/dh.2019.20

Rövidítések

EBCOG: Európai Szülészeti és Nőgyógyászati Társaság (European Board and College of Obstetrics and Gynaecology); **IADPSG:** a Diabetos Terhességgel Foglalkozó Munkacsoportok Nemzetközi Szövetsége (International Association for Diabetic Pregnancy Study Groups); **LGA:** terhességi korra számított nagy súlyú magzat (large for gestational age); **PGDM:** pregestatiós diabetes

A gyermekvállalás napjaink egyik előtérben álló problémaköre, amellyel kapcsolatban a diabetológia terén is számos újabb megoldandó feladat merül fel. A téma aktualitását újabb epidemiológiai adatok is jelzik: a cukorbetegség a graviditást megelőző egyik leggyakoribb belgyógyászati kórkép, felmérések szerint napjainkban a terhességek 1,5%-át érinti. A második ezredforduló táján demográfiai változás történt: csupán az érintettek fele 1-es típusú (T1DM)

diabetos, más részük 2-es típusú (T2DM) vagy monogén diabetesben szenved.¹

A gestatiós (GDM-es) és a T2DM-es várandósok számának emelkedését a hazai adatok jelzik. 1997 és 2006 között, azaz tíz év alatt a pregestatiós, elsősorban a T2DM-hez tartozó esetek száma emelkedett (70-ről 200/évre), míg a GDM gyakoriság megháromszorozódott.² Továbbá, 2009 és 2017 között a GDM prevalenciája 11%-ról kb. 16%-ra nőtt.³

Önkéntelenül is felvetődik a kérdés: lépést tart-e a klinikai gyakorlat e változásokkal, teljesül-e az 1989-es St. Vincent-i Deklaráció azon kitétele, hogy a cukorbeteg és nem cukorbeteg nők terhességének kimenetele érdemben ne különbözzék egymástól.⁴ E kérdéskörrel foglalkozik a jelen munkánk.

A diabeteses terhesség kimenetele és főbb befolyásoló tényezői napjainkban

Az utóbbi évek népszékvizsgálatokból – nem centrumokból – származó adatai azt igazolják, hogy a helyzet nem megnyugtató, mivel a cukorbeteg nők terhességeinek anyai és magzati szövődményeinek gyakorisága jelentősen meghaladja az átlagnépesség hasonló adatait. GDM-ben a preeclampsia, hypertonia, koraszülés, major malformatiók és a terhességi korra számított nagy magzat világrahozatala (LGA) szignifikánsan ($p < 0,01$) gyakoribb,⁵ pregestatiós (PGDM) T2DM-ben pedig a preeclampsia, hypertonia, polyhydramnion, koraszülés, major malformatiók és a perinatalis halálozás 2-3-szorosa az átlagnépességben észleltek.⁶ A legújabb hazai adatok szerint pregestatiós T1DM-ben a hypertonia, a terhességi korra számított nagy magzat világrahozatala (LGA), koraszülés, súlyos fejlődési rendellenességek és a perinatalis halálozás kockázata 2–4-szeresen haladja meg az átlagnépességét.⁷

Egy napjainkban megjelent nagy esetszámú epidemiológiai felmérés ($n = 1,7$ millió szülés) szerint az antidiabetikus eszközár jelentős bővülése ellenére PGDM-ben a várandósságok neonatalis kimenetelében semmilyen javulás nem mutatkozott a 2001–2007, illetve 2008–2016 közötti időszak összevetésekor. A vizsgált mutatók – perinatalis mortalitás, malformatiók, koraszülés, LGA, alacsony Apgar-score – esélyhányadosa mindkét időszakban 1,5–3,4 közötti volt.⁸ A perinatalis mortalitás és a fejlődési rendellenességek legfontosabb prediktorainak a dohányzás, az ikerterhesség és a gondozáson való részvétel hiánya bizonyult.

Több megfigyelés tapasztalata szerint a diabeteses terhességek kimenetelét kedvezőtlenül befolyásoló legfontosabb tényezők között GDM-ben a megelőzés és a mielőbbi felismerés elmulasztása, PGDM-ben a prekonceptcionális gondozás elmaradása, az

optimálisnál rosszabb glikémiás kontroll, valamint az interdiszciplináris diabetológiai együttműködés elmaradása említhető.¹

A megelőzés és az időben történő felismerés elmulasztásának jelentősége GDM-ben

Napjaink fontos kérdése, hogy megelőzhető-e a GDM. Az utóbbi évek adatai alapján igenlő válasz adható, mivel a még a 20. terhességi hét előtt megkezdett életmódváltás – a dohányzás elhagyása, heti ≥ 150 perc fizikai aktivitás, személyre szabottan meghatározott, „egészséges” étrend – megvalósítása mind az átlagos, mind a magas GDM-kockázatú nőkben a ténylegesen megjelenő szénhidrátanyagcsere-zavar incidenciáját 40%-kal csökkentheti.⁹

Diagnosztika

Az ezredfordulót követően látott napvilágot a GDM kórismézését forradalmasító ún. HAPO tanulmány (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes Study),¹⁰ amely rávilágított az addig normálisnak ítélt éhomi vércukorszint kóros voltára és számszerű összefüggést talált a 75 grammos orális glukóztolerancia-teszt (OGTT) vércukorértékei, valamint a terhesség egyes kimeneteli mutatói között. Ezen összefüggések alapján számos új, a korábbiaktól eltérő diagnosztikus ajánlás látott napvilágot, amelyek első képviselője az ún. IADPSG (International Association for Diabetic Pregnancy Study Groups) kritériumrendszer volt.¹¹ E kórismézését később számos szakmai szervezet – köztük az Egészségügyi Világszervezet (World Health Organization – WHO) is – elfogadta, olyannyira, hogy később WHO 2013 ajánlasként vált ismertté.¹² Ettől eltérően, néhány szakmai szervezet az egyes mérési időpontokhoz tartozó értékhatárokat vagy azok egy részét módosította. Ez utóbbiak közé tartozott az angol NICE (National Institute of Clinical Excellence)¹³ és ennek nyomán, a hazai állásfoglalás is.^{14,15} Az egyes ajánlások diagnosztikus rendszerét az 1. táblázatban foglaljuk össze.

A teljességhez tartozik, hogy noha a HAPO vizsgálat, majd ennek nyomán az IADPSG állásfoglalás új megvilágításba helyezte a GDM diagnosztikáját, a mai napig sem rendelkezünk

1. táblázat. GDM diagnosztikus kritériumainak alakulása 1999–2019 között^{7,8,10,11,12,14,15,16}

Szervezet, év	Éhomi vércukor	OGTT 1 óras érték	OGTT 2 óras érték	Diagnózis alapja
WHO, 1999	≥7,0		≥7,8	Bármelyik érték kóros volta
MDT, 2014	≥7,0		≥7,8	Bármelyik érték kóros volta
IADPSG, 2010	≥5,1	≥10,0	≥8,5	Bármelyik érték kóros volta
WHO, 2013	≥5,1	≥10,0	≥8,5	Bármelyik érték kóros volta
EBCOG, 2015	≥5,1	≥10,0	≥8,5	Bármelyik érték kóros volta
ADA, 2015*	≥5,1	≥10,0	≥8,5	Bármelyik érték kóros volta
NICE, 2015	≥5,6		≥7,8	Bármelyik érték kóros volta
MDT, 2015	≥5,6		≥7,8	Bármelyik érték kóros volta

Ahol az egyes szervezeteknél nem szerepel új dátum, ott a feltüntetett állásfoglalás jelenleg is érvényben van.

* Az ADA 2019-es (és ezt megelőző valamennyi) ajánlása alternatív lehetőségként elfogadja a kétlépcsős szűrést is (50 gramm szénhidráttal történő „challenge” teszt, amelyet pozitív esetben 100 grammos OGTT követ).

olyan randomizált-kontrollált vizsgálattal, amely összevetette a korábbi és az új kórismézési rendszerek terhességi kimenetelre gyakorolt korai, illetve késői hatását.¹⁶ Késői utánvizsgálat vonatkozásában nagy jelentőségű a HAPO követéses tanulmány (HAPO FUS), amelyet a „HAPO újszülöttek” 10–14 éves korában végeztek. E vizsgálat szoros pozitív korrelációt mutatott ki a várandósság alatti anyai glikémiás állapot kóros paraméterei és e gyermekek OGTT-értékei, HbA_{1c}-szintje, valamint IFG/IGT állapota között. Ugyanakkor, az anyai vércukorszint és a gyermekek inzulinérzékenysége között fordított összefüggést találtak. Sem az anyai, sem a gyermekek testtömegindexére történő korrekció, sem a diabéteszrel kapcsolatos családi terheltség nem befolyásolta a fenti összefüggéseket.^{17,18} E megfigyelés legfőbb tanulsága, hogy a várandósság alatti vércukor-emelkedés mértéke az utód későbbi életére jellemző metabolikus kockázat mértékének korai markere!

Javaslatok a diabétesz koraterhességi felismerésére

Nem új keletű igény a GDM koraterhességi felismerése, ez idő szerint azonban nem állnak rendelkezésre a manifeszt cukorbetegségtől eltérő glukózanyagcsere-zavarok pontos megítélését lehetővé tevő, jól kontrollált epidemiológiai adatok. Más szóval, melyik az a vércukor-értékhatár, amely már indokolja a terápiás beavatkozást és a további gondozást, folyamatos ellenőrzést.

Koraterhességben mind az éhomi vércukor, mind a HbA_{1c}-szint fiziológiásan csökken, így a „non-gravid értékek” nem irányadók az anyagcsere-állapot megítélésére. Számos klinikai vizsgálat utal arra, hogy a várandósság első heteiben mért >5,1 mmol/l éhomi vércukor és/vagy a ≥5,9%,¹⁹

más forrás szerint az 5,7–6,4% közötti²⁰ HbA_{1c}-érték jobb előrejelzője lehet a kezelés szükségességének, mint egy később, a 24–28. héten elvégzett OGTT kóros értéke. Adatok szólnak amellett, hogy az első trimeszterben fennálló hyperglykaemia elősegíti a foetalis hyperinsulinaemia²¹ kialakulását és jó előrejelzője lehet a macrosomiának.²²

A jelen hazai gyakorlatunkban¹⁴ a várandósság első 12 hetében – a graviditás felismerését követő első laboratóriumi vizsgálat alkalmával – éhomi és/vagy random vércukorvizsgálat történik manifeszt diabétesz felismerésére/kizárására a nem terhes állapotra érvényes vércukorértékek figyelembevételével. Ezt követően, manifeszt cukorbetegség kizárása után, diabéteszre fokozott kockázattal rendelkezőkön a 16–18. terhességi héten kétpontos (0. és 120. perc) OGTT végzésére kerül sor. Kóros glukózanyagcsere (terhességi hyperglykaemia, azaz GDM) véleményezhető, ha az éhomi vércukor ≥5,6 és/vagy a 120 perces érték ≥7,8 mmol/l (a méréseket minden esetben vénás plazmából, laboratóriumi módszerrel végezve). Amennyiben addig kóros glukózanyagcsere nem igazolódott, a várandósság 24–28. hetében OGTT történik, az előzőekben ismertetett vércukorhatárokkal. (Az OGTT előtt minden esetben tájékozódás céljából ujjbegyes éhomi vércukormérés szükséges.¹⁵) Az itt leírt és alkalmazott diagnosztikus algoritmus kapcsán nem hallgatható el, hogy jelenleg nem rendelkezünk egyértelmű adatokkal a 20. terhességi hét előtt végzett OGTT kórjelző értékei tekintetében, bár több irányelv a hazaival egyező gyakorlatot támogat.^{20,23,24} A közelmúltban a Magyar Diabétes Társaság (MDT) Terhesdiabetológiai munkacsoportja koordinálásával zajlott interdiszciplináris szakértői megbeszélés jóváhagyta a jelenleg alkalmazott kórismézési rendszert azzal a megjegyzéssel, hogy ennek optimalizálására, alátámasztására vagy szükség szerinti módosítására további epidemiológiai adatgyűjtés szükséges.

Pregestatiós diabetes, prekoncepcionális gondozás

Közel 400 pregestatiós cukorbeteg várandós terhesség előtti, alatti és utáni elemzése során azt találták, hogy a T1DM-esek 44, a T2DM-esek mindössze 26%-a vett részt prekoncepcionális gondozásban. A gondozásba vontak glikémiás kontrollja a teljes megfigyelési periódus alatt – azaz a 2. és a 3. trimeszterben is – szignifikánsan jobb volt, mint a gondozásba nem kerülőké. Közülük kevesebben dohányoztak és többen igényelték szülés után is a rendszeres diabetológiai szakellátást. Újszülötteik között szignifikánsan alacsonyabb volt a malformatiók előfordulása (0,81 vs. 5,4%), és kevesebb szorult szülést követően intenzívterápiás ellátásra (44 vs. 62%). Prekoncepcionális gondozást követően szülésenként 3250 fonttal kisebb volt az egészségügyi ellátásra fordítandó költség.²⁵ A legújabb adatok is bizonyítják tehát, hogy a cukorbeteg nők prekoncepcionális gondozásának biztosítására és megvalósítására az eddigieknél is nagyobb erőfeszítéseket kell tenni.

E vonatkozásban a legfontosabb feladatok az alábbiak:¹

1. A cukorbeteg leányok részletes felvilágosítása, majd folyamatos edukációja legkésőbb 13-14 éves koruktól kezdve, mivel – nagy esetszámú felmérések szerint – első szexuális együttlétük általában 15-16 éves korukban, első terhességük viszont 13-14 évvel később következik csak be. A gyermekgyógyászok felvilágosítása tehát e tekintetben meghatározó jelentőségű.
2. Multimédia (pl. interaktív CD-ROM, DVD), illetve „mobil health” (mHEALTH) technológiák igénybevétele: ezeket az applikációkat a cukorbeteg várandósok 75%-a letölti, nagyobb részük már terhességük bekövetkezése előtt.
3. Gyermekvállalási korban lévő diabetikák figyelemfelhívása a tervezett teherbeesés optimális feltételeire, illetve – ameddig nem esedékes – a biztonságos fogamzásgátlásra. Minden gondozási esemény érintse e kérdéskört.
4. Az antidiabetikus és egyéb gyógyszeres kezelés gyermekvállalási szándék figyelembevételével történő meghatározása.

A gyógyszeres terápia legújabb szempontjai a pre- és perikoncepcionális gondozás során

Az orális antidiabetikumok sem prekoncepcionálisan, sem várandósság alatt nem javalltak, alkalmazásuk – speciális esetektől eltekintve – antikoncepciót igényel. Az ADA már 2017-es állásfoglalásában leszögezte, hogy a terhesség alatti hyperglykaemia kezelése – ha életmódkezelés önmagában nem biztosít anyagcsere-egyensúlyt – inzulint igényel.²⁶

„Speciális megfontolásként” a metforminadagolás folytatása merülhet föl olyan esetekben, amikor a metformint a fogamzás elősegítése céljából alkalmazták. Adása mellett és ellen hosszú időn keresztül mind a hazai, mind a nemzetközi irodalomban vita folyt. Kétségtelen, hogy terhességi „B” besorolású, ám igazolódott, hogy nagymértékben átjut a placentán és bejut az anyatejbe is. Késői magzati hatásai nem tisztázottak. Újabb ajánlások ezért adását a várandósság igazolódásakor felfüggesztendőnek tartják.^{16,27}

A fentieket alátámasztja az a megfigyelés is, amely szerint a pregestatiós cukorbeteg nők spontán vetélési gyakorisága az Egyesült Királyságban a terhesség előtt három hónappal, illetve a várandósság első trimeszterében folytatott orális antidiabetikus kezelést követően a legnagyobb arányú (25%)!²⁸

Nem ajánlottak várandósságban sem az inkretinogén gyógyszerei, sem az SGLT-2-gátlók. Az analóg inzulinkészítmények közül is csak a lispro, az aspart és a detemir inzulin választása javasolt. Fontos tudnunk, hogy a mai napig sem állnak rendelkezésre adatok a glargin U-300, a lispro U-200, a degludek U-100 és U-200, továbbá a biohasonló glargin inzulin, valamint a gyorsabb hatású aspart inzulin terhesség alatti alkalmazásával kapcsolatban.²⁷ Humáninzulinkészítmények adása természetesen nem esik korlátozás alá.

Természetesen az antidiabetikumokon kívül egy sor további olyan, cukorbetegség által gyakran alkalmazott készítmény ismert, amely várandósság alatt kerülendő. Idetartoznak a statinok, a fibrátok, az angiotenzinkonvertáló enzim gátlók és az angiotenzin-2-receptorblokkolók. Ezen gyógyszereket szedők figyelmét fel kell hívni a biztonságos fogamzásgátlás szükségességére.²⁹

Postnatalis gondozás

A várandósság kapcsán a szokásos diabetológiai figyelem korábban a prekonceptcionális gondozásra irányult. Újabb adatok azonban arra hívják fel a figyelmet, hogy egyes esetekben legalább ilyen fontos lehet a szülést követő („postnatalis”) gondozás is.

Felmérések bizonyítják, hogy nem cukorbeteg nők esetében egy kedvezőtlen kimenetelű terhesség (kora-, halvaszülés, fejlődési rendellenességgel született gyermek) bekövetkeztének kockázata egy következő graviditás során megkétszereződik. Pregestációs cukorbeteg nők esetében a kedvezőtlen kimenetelű terhesség ismétlődésének veszélye még nagyobb, és a rizikó mértéke szoros összefüggést mutat az emelkedett perikonceptcionális HbA_{1c}-értékkel. Sajnos, a sikertelen terhességeket követően sem nő a tervezett teherbeesések aránya: e diabetikák többsége 12 hónap múlva már ismét várandós (de közben a megfelelő prekonceptcionális gondozás nem történt meg).^{30,31} Ahhoz, hogy e kedvezőtlen kimenetelű esetek ismétlődése megelőzhető legyen, elengedhetetlen a szült nők felkeresése és további gondozásuk megszervezése.

Mikor optimális az anyagcserekontroll a várandósság előtt és alatt?

A diabeteses terhességek kimenetele döntő mértékben a glikémiás kontroll minőségének függvénye. Le kell szögeznünk, hogy a prekonceptcionális gondozásban követendő kezelési „célértékek” tekintetében nincs egységesen kialakult álláspont, mivel hiányzanak az állásfoglalást alátámasztó, jól kontrollált adatok.^{16,27}

Saját gyakorlatunkban, 1-es és 2-es típusban egyaránt 4,0 és 8,0 mmol/l közötti vércukorértékek, normális fruktózaminszint (205–285 μ mol/l), valamint $\leq 6,5\%$ (48,0 mmol/mol) HbA_{1c}-érték elérését és fenntartását tartjuk kívánatosnak. Az ADA a $<7,0\%$,^{16,26} az európai ajánlások a $<6,5\%$ ³² elérését tartják megfelelőnek. A $<6,5\%$ HbA_{1c}-érték fenntartását az indokolja, hogy e feletti érték mellett nő a malformatiók kialakulásának az esélye.³³

Nincs egységes ajánlás a várandósság alatti glikémiás kontroll célértékei vonatkozásában sem (2. táblázat), ezek ugyanis szakértői csoportonként (és országonként) változnak. E tekintetben a feladat – úgy gondoljuk – csak az lehet, hogy az anyagcsere-egészséges terhesekét jellemző mutatók elérhető és fenntarthatók legyenek.²⁷ Ez utóbbi célt fogalmazza meg a hazai irányelv is.¹⁵ Ha figyelembe vesszük a nem cukorbeteg várandósokon észlelt „normális” vércukorértékeket (éhom: $3,9\pm 0,4$, 1 órás postprandialis érték: $6,0\pm 0,7$, 2 órás postprandialis érték: $5,1\pm 0,5$ mmol/l),^{33,34} akkor megállapíthatjuk, hogy ezen értékekhez a hazai irányelvben rögzített értékek állnak a legközelebb. A teljességhez tartozik, hogy a macrosomia aránya magas maradt olyan esetekben is, amikor a javasolt értékek a várandósság kezdetétől biztosítottak voltak. Ez arra utal, hogy a várandósság alatti optimális glikémiás céltartomány mind a mai napig tisztázatlan.²⁷

Nehezíti a helyzetet, hogy a kívánatos anyagcsere-állapot megvalósításához szükséges inzulinadag a graviditás előrehaladtával jelentősen változik: a fokozódó inzulinrezisztencia következtében a terhesség második felétől kezdve folyamatosan emelkedik. Ezt a változó inzulinszükségletet kell a gondozás során, lehetőség szerint előre tervezetten biztosítani.

E közleménynek nem tárgya a gondozás eszközeinek és menetének áttekintése. Megemlítjük azonban, hogy annak

2. táblázat. Várandósság alatt követendő vércukor-„célértékek” különböző társaságok ajánlásában

Az állásfoglalást jegyző szervezet	Vércukor-„célérték” (mmol/l)		
	Éhomi	1 órás postprandialis	2 órás postprandialis
ADA, 2019	$\leq 5,3$	$\leq 7,8$	$\leq 6,7$
CDA (Kanadai Diabetes Társaság), 2018	$\leq 5,0$	$\leq 7,8$	$\leq 6,7$
NICE, 2017	$< 5,3$	$< 7,8$	$< 6,4$
ADPS (Ausztrál Diabetes Terhességi Munkacsoport), 2018	$\leq 5,0$	$\leq 7,4$	$\leq 6,7$
MDT, 2017	3,5–5,4	$< 7,0$	$< 6,1$

elengedhetetlen feltétele a megfelelően, dietetikus bevonásával tervezett orvosi táplálkozásterápia. Ha gyógyszeres vércukorcsökkentő kezelés is szükséges, a napi többszöri inzulinadással (ICT) vagy inzulinpumpa (CSII) alkalmazásával megvalósított intenzív inzulinkezelés, a rendszeres vércukor-ellenőrzés, szükség szerint folyamatos – szöveti – cukorszint-monitorozással (CGMS) kiegészítve, a diabetológus team által 1-2 hetente történő ellenőrzés, valamint a rendszeres laboratóriumi kontroll (HbA_{1c}, fruktózamin, vizelet-fehérjeürítés, a vizelet cukor-, acetontartalmának ellenőrzése stb.).

Inzulinpumpa, CGMS, szenzorhoz integrált inzulinadagolás

A várandósság önmagában nem javallata pumpakezelés indításának.³⁵ Ez annál is inkább igaz, hogy még a legújabb tanulmányok adatai szerint sincs különbség az anyai, illetve a foetalis kimenetel mutatóiban – születési korra számított nagy súlyú magzat (LGA) világrahozatala, perinatalis mortalitás, trimeszterenkénti 24 órás átlagos vércukorérték, átlagos HbA_{1c}-szint, anyai hyper-, illetve hypoglykaemia előfordulása – pumpával, illetve napi többszöri inzulinadással kezelték között.^{27,35,36} Magunk is észleltünk CSII-vel kezelt gravidán elfogadható anyagcsere-állapot ellenére jelentősen nagyobb súlyú (4300, illetve 5200 gramm) magzat világra jöttét. Hasonló megfigyelésről nemzetközi adatok is ismertek.³⁷

Több megfigyelés szerint a magzati kimeneteltől függetlenül sincs érdemi különbség az ICT-vel, illetve pumpával kezelték között. *Feig és munkatársai* pl. azt találták, hogy a glikémiás állapot különböző mérőszámaiban sem igazolható egyik vagy másik intenzív kezelési forma előnye.

E mutatók, mint a „time in range” (azaz a céltartományban, 3,5–7,7 mmol/l közötti anyagcsereértékekkel töltött idő), a célérték fölötti (percentage above target, azaz a >7,7 mmol/l vércukorszinttel jellemzett idő), illetve alatti értékek időaránya (percentage below target, <3,5 mmol/l) a két kezelési ágban azonos volt. Tapasztalataik alapján arra a következtetésre jutottak, hogy a terhesség alatt bevezetett inzulinpumpa-kezelés szuboptimális az anya anyagcserehelyzete tekintetében.³⁶

Az utóbbi tíz évben egyre elterjedtebbé váltak a folyamatos glukózmonitorozó rendszerek (CGMS), terhesség alatti klinikai jelentőségük

értékelése jelenleg is folyamatban van. Mindenképpen említésre méltók azonban az egyik legújabb, legszélesebb merítésű randomizált klinikai vizsgálat eredményei, amelyek 2017-ben jelentek meg a *Lancet* hasábjain.

E tanulmány, a CONCEPTT, multinacionális, nyílt vizsgálat, amely során 325 MDI-vel vagy pumpával kezelt, rendszeres vércukor-ellenőrzést folytató cukorbeteg asszonyt (215 várandóst és 110 terhességet tervezőt) randomizáltak két csoportba. Az egyikbe olyan személyek kerültek, akik folyamatos „real time” glukózmonitorozást (CGM) alkalmaztak, a másik – kontroll – csoportba, akik CGM-et nem használtak. A CGM csoport résztvevőinek HbA_{1c}-értéke csak minimálisan volt alacsonyabb a kontrollokénál (–0,02%, p=0,03), de tagjai szignifikánsan hosszabb időt töltöttek a kívánt (3,5–7,7 mmol/l) értéktartományban (68 vs. 61%) és kevesebb időt a hyperglykaemiás tartományban (27 vs. 32%). A két csoport között nem volt különbség a súlyos hypoglykaemiák számában és a hypoglykaemiában töltött időben sem. A vizsgálat legjelentősebb észlelése az volt, hogy a neonatalis kimenetel a CGM csoportban szignifikánsan kedvezőbb volt. Az LGA incidenciája kifejezetten csökkent (OR 0,51, p=0,02), kisebb volt a >24 órás intenzív ellátást igénylő esetek és a neonatalis hypoglykaemia gyakorisága (OR 0,45, p=0,01). A tanulmány eredményei alapján megfontolandó az 1-es típusú cukorbeteg várandósok CGM-mel történő ellátása.³⁶

Egy további lehetőséget jelent a szenzorhoz integrált inzulinadagolás, más néven a mesterséges pancreas, ami egy zárt (closed loop), automatizált kezelési mód. További vizsgálatok szükségesek annak eldöntésére, hogy e rendszerrel elérhető-e az a glikémiás kontroll, amely a terhességi szövődmények megelőzéséhez szükséges.³⁸

Irodalom

- Murphy HR, Bell R, Dornhorst A, Forde R, Lewis-Barned N: Pregnancy in diabetes: challenges and opportunities for improving pregnancy outcomes. *Diabet Med* 2018; 35(3): 292-299. doi:10.1111/dme.13579
- Zsirai L, Csákány MGy, Tabák Gy, Egyed J, Török M, Vargha P, et al.: Emelkedő pregestatiós és gestatiós diabetes incidencia Magyarországon: Az Országos Szülészeti és Nőgyógyászati Intézet 1997–2006 közötti adatbázisának validálása és elemzése. *Diabetologia Hungarica* 2011; 19(2): 125-134.
- Kun A, Szabó E, Kerényi Zs, Tornóczky J, Tabák AG: Increasing prevalence of gestational diabetes according to the results of a population-based screening programme in Hungary between 2009-2017. (54th Annual Meeting of the EASD, meeting abstr.) *Diabetologia* 2018; 61(Suppl. 1): 1. doi:10.1007/s00125-018-4693-0
- The Saint Vincent Declaration on diabetes care and research in Europe. *Acta Diabetol* 1989; 10(Suppl.) 143-144.
- Fadl HE, Ostlund IK, Hanson US: Outcomes of gestational diabetes in Sweden depending on country of birth. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012; 91(11): 1326-1330. doi:10.1111/1600-0412.2012.01518.x
- Egan AM, Murphy HR, Dunne FP: The management of type 1 and type 2 diabetes in pregnancy. *QJM: An International Journal of Medicine* 2015; 108(12): 9232-927. doi:10.1093/qjmed/hcv060
- Domján B, Svébis MM, Zsirai L, Csákány MGy, Tabák AG: Perinatal outcomes of pregnancies of type 1 diabetic women in Hungary: an analysis of the Hungarian Tauffer Database 1996-2011. (53th Annual Meeting of the EASD, meeting abstr.) *Diabetologia* 2017; 60(Suppl. 1): S444-S445.
- Beyerlein A, Lack N, von Kries R: No further improvement in pregnancy-related outcomes in the offsprings of mothers with pregestational diabetes in Bavaria, Germany, between 2001 and 2016. *Diabet Med* 2018; 35(10): 1420-1424. doi:10.1111/dme.13691
- Koivusalo SB, Rönö K, Klemetti MM, Roine RP, Lindström J, Erkkola M, et al.: Gestational diabetes mellitus can be prevented by lifestyle intervention: the Finnish Gestational Diabetes Prevention Study (RADIEL). *Diabetes Care* 2016; 39(1): 24-30. doi:10.2337/dc15-0511
- The HAPO Study Cooperative Research Group: Hyperglycaemia and adverse pregnancy outcomes. *New Engl J Med* 2008; 358(19): 1991-2002. doi:10.1056/NEJMoa0707943
- International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel (IADPSG): International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups recommendations on diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care* 2010; 33(3): 676-682. doi:10.2337/dc09-1848
- World Health Organization: Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first diagnosed in pregnancy. WHO, Geneva, 2013. http://www.who.int/iris/bitstream/10665/85975/who_NMH_MND_13.2
- National Collaborating Center for Women and Children Health: Diabetes in pregnancy: management of diabetes and its complications from preconception to the postnatal period. nice.org.uk/guidance/ng3. <http://www.nice.org.uk/guidance/ng3/resources/diabetes-in-pregnancy-management-of-diabetes-and-its-complications-from-preconception-to-the-postnatal-priod-51038446021>
- Baranyi É, Winkler G (szerk.): Javaslat a terhesség alatti glukózyanyagcsere-zavarok felismerésére. A Magyar Diabetes Társaság (MDT) Diabetesszel Társuló Terhességgel Foglalkozó Munkacsoportja 2015. október 6-i kerekasztal-megbeszélésének ajánlása. *Diabetologia Hungarica* 2016; 24(2): 85-88.
- Gaál Zs, Gerő L, Hidvégi T, Jermendy Gy, Kermpler P, Winkler G, et al. (szerk: Jermendy Gy): Egészségügyi szakmai irányelv – A diabetes mellitus kóriszmzéséről, a cukorbetegség antihyperglykaemiás kezeléséről és gondozásáról felnőttkorban. *Diabetologia Hungarica* 2017; 25(1): 3-77. doi:10.24121/dh.2017.1
- American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes 2019. *Diabetes Care* 2019; 42(Suppl. 1): S13-S28.
- Braun FM, Isganaitis E, Jammers-Todd T: Much to HAPO FUS about: increasing maternal glycemia in pregnancy is associated with worsening childhood glucose metabolism. *Diabetes Care* 2019; 42(3): 393-395. doi:10.2337/dci18-0064
- Scholten D, Kuang A, Lowe LP, Hamilton J, Lawrence JM, Leberthal Y, et al. for the Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome Follow-up Study (HAPO FUS): Maternal glycemia and childhood glucose metabolism. *Diabetes Care* 2019; 42(3): 381-392. doi:10.2337/dc18-2021
- Rowan JA, Budden A, Ivanova V, Hughes RC, Sadler LC: Women with an HbA_{1c} of 41–49 mmol/mol (5.9–6.6%): A higher risk subgroup that may benefit from early pregnancy intervention. *Diabet Med* 2016; 33(1): 25-31. doi:10.1111/dme.12812
- Alunni ML, Roeder HA, Moore TR, Ramos GA: First trimester gestational diabetes screening – change in incidence and pharmacotherapy need. *Diabetes Res Clin Pract* 2015; 109(1): 135-140. doi:10.1016/j.diabres.2015.04.027
- Desoye G, Nolan CJ: The fetal glucose steal: an underappreciated phenomenon in diabetic pregnancy. *Diabetologia* 2016; 59(6): 1089-1094. doi:10.1007/s00125-016-3931-6
- Hughes RC, Moore MP, Gullam JE, Mohamed K, Rowan J: An early pregnancy hemoglobin A1c $\geq 5.9\%$ (41.0 mmol/mol) is optimal for detecting diabetes and identifies women at increased risk of adverse pregnancy outcomes. *Diabetes Care* 2014; 37(11): 2953-2959. doi:10.2337/dc14-1312.
- McIntyre HD, Sacks DA, Barbour LA, Feig DS, Catalano PM, Damm P, et al.: Issues with the diagnosis and classification of hyperglycemia in early pregnancy. *Diabetes Care* 2016; 39(1): 53-54. doi:10.2337/dc15-1887
- Feig DS, Berger H, Donovan L, Godbout A, Kader T, Keely E, et al.: Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee: Diabetes and pregnancy. *Canadian J Diab* 2018; 42(Suppl. 1): S255-S282.
- Egan AM, Carmody L, Kirwan B, Dunne FP on behalf of the Atlantic DIT Collaborators: Care of women with diabetes before, during and after pregnancy: time for a new approach? *Diabet Med* 2017; 34(6): 846-850. doi:10.1111/dme.13342
- American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes – 2017. *Diabetes Care* 2017; 40(Suppl. 1): S4-S114.
- Bacon S, Feig DS: Glucose targets and insulin choice in pregnancy: what has changed in the last decade? *Curr Diab Rep* 2018; 18(10): 77. doi:10.1007/s11892-018-1054-9
- McGrogan A, Snowball J, de Vries CS: Pregnancy losses in women with Type 1 or Type 2 diabetes in the UK: an investigation using primary care records. *Diabet Med* 2014; 31(3): 251-379. doi:10.1111/dme.12332
- Makda SI, Davies MJ, Wilmot E, Bankart J, Yates T, Varghese EM, et al.: Prescribing in pregnancy for women with gestational diabetes: use of potential teratogenic drugs and contraception. *Diabet Med* 2013; 30(4): 457-463. doi:10.1111/dme.12051
- Malacova E, Regan A, Nassar N, Raynes-Greenow C, Leonard H, Srinivasjois R, et al.: Risk of stillbirth, preterm delivery, and fetal growth restriction following exposure in a previous birth: systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2018; 125(2): 183-192. doi:10.1111/1471-0528.14906
- Peter WG, Tennant RW, Bilous SP, Bell ER: Risk and recurrence of serious adverse outcomes in the first and second pregnancies of women with preexisting diabetes. *Diabetes Care* 2015; 38(4): 610-619. doi:10.2337/dc14-1888

32. National Institute of Health and Care Excellence (NICE) guideline Diabetes in Pregnancy: Management: Diabetes in pregnancy: management from preconception to the postnatal from preconception to the postnatal period. Published: 25 February 2015 nice.org.uk/guidance/ng3. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng3/resources/diabetes-in-pregnancy-management-from-preconception-to-the-postnatal-period-51038446021>
33. Ludvigsson JF, Neovius M, Söderling J, Gudbjörnsdóttir S, Svensson AM, Franzén S, et al.: Preconception glycaemic control in women with type 1 diabetes and risk of major birth defects: population based cohort study in Sweden. *BMJ* 2018; 362: k2638. doi:10.1136/bmj.k2638
34. Hernandez TL, Friedman JE, Van Pelt RE, Barbour LA: Patterns of glycemia in normal pregnancy: should the current therapeutic targets be challenged? *Diabetes Care* 2011; 34(7): 1660-1668. doi:10.2337/dc11-0241
35. Farrar D, Tuffnell DJ, West J, West HM: Continuous subcutan insulin infusion vs. multiple daily injections of insulin for pregnant women with diabetes. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016 Jun 7; (6): No CD005542 doi:10.1002/14651858.CD005542.pub3
36. Feig DS, Corcoy R, Donovan LE, Murphy KE, Barrett JFR, Sanchez JJ, et al., CONCEPT Collaborative Group: Pumps or multiple daily injections in pregnancy involving type 1 diabetes: a prespecified analysis of the CONCEPT randomized trial. *Diabetes Care* 2018; 41(12): 2471-2479. doi:10.2337/dc18-1437

37. Hauffe F, Schaefer-Graf U M, Fauzan R, Schohe AL, Scholle D, Sedlacek L, et al.: Higher rates of large-for-gestational-age newborns mediated by excess maternal weight gain in pregnancies with Type 1 diabetes and use of continuous subcutaneous insulin infusion vs. multiple dose insulin injection. *Diabetic Med* 2019; 36(2): 158-166. doi:10.1111/dme.13861.
38. Yamamoto JM, Murphy HR: Emerging technologies for the management of type 1 diabetes in pregnancy. *Curr Diab Rep* 2018; 18(1): 4. doi:10.1007/s11892-018-0973-9

Közlésre érkezett: 2019. augusztus 29.

Közlésre elfogadva: 2019. október 8.

A levelezésért felelős szerző:

Dr. Baranyi Éva

MH Egészségügyi Központ, Diabetológiai
szakrendelés

1135 Budapest, Róbert Károly krt. 44.

E-mail: timar.baranyi@gmail.com