

Javaslat a terhesség alatti glukózanyagcsere-zavarok felismerésére

A Magyar Diabetes Társaság (MDT) Diabéteszel Társuló Terhességgel Foglalkozó Munkacsoportja 2015. október 6-i kerekasztal-megbeszélésének ajánlásai

Az interdiszciplináris szakértői ajánlás elkészítésében részt vevők: Baranyi Éva dr., Békefi Dezső dr., Bitó Tamás dr., Csákány M. György dr., Földesi Irén dr., Hajós Péter dr., Kerényi Zsuzsa dr., Kun Attila dr., Sármán Beatrix dr., Szilágyi András dr., Tabák Ádám dr., Turi Zsuzsa dr., Winkler Gábor dr., Wudi Krisztina dr.; szerkesztette: Baranyi Éva dr., Winkler Gábor dr.

Az ajánlást az MDT Diabéteszel Társuló Terhességgel Foglalkozó Munkacsoportjának tagjai kör e-mailben 2015. november 12-én megkapták. Az ajánlást az MDT vezetősége a 2016. január 24-ei ülésén többségi szavazattal elfogadta.

Rövidítések

ACOG: Amerikai Szülészeti és Nőgyógyászati Kollégium (American College of Obstetricians and Gynecologists); **ADA:** Amerikai Diabetes Társaság (American Diabetes Association); **EBCOG:** Európai Szülészeti és Nőgyógyászati Társaság (European Board & College of Obstetrics and Gynecology); **FIGO:** Nemzetközi Szülészeti és Nőgyógyászati Szövetség (International Federation of Gynecology and Obstetrics); **GDM:** gestatiós diabetes mellitus; **HAPO (vizsgálat):** Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes; **IADPSG:** Diabéteszes Terhességgel Foglalkozó Munkacsoportok Nemzetközi Szövetsége (International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups); **IFG:** emelkedett éhomi vércukor (impaired fasting glycaemia); **IGT:** csökkent glukóztolerancia (impaired glucose tolerance); **NICE:** (angol) Nemzeti Egészség Gondozási Intézet (National Institute of Health and Care Excellence); **OGTT:** orális glukóztolerálás (oral glucose tolerance test); **WHO:** Egészségügyi Világszervezet (World Health Organization)

A terhesség alatt felismeretlenül maradó szénhidrátanyagcsere-zavar az anyát és a magzatot egyaránt veszélyeztet(het)i. Ilyenkor ugyanis gyakrabban alakul ki preeclampsia-toxaemia, intrauterin elhalás, koraszülés, illetve a születési időre számított nagy magzati súly, szülési trauma, újszülöttkori hypoglykaemia. Gestatiós diabetes (GDM) után 10 évvel közel 50%-os a diabetes kialakulásának kockázata,¹ továbbá GDM-es anyák gyermekeinél nő a fiatalkori elhízás, a csökkent glukóztolerancia és a diabetes rizikója is.² Mindezen okok folytán a terhesség alatti szénhidrátanyagcsere-zavarok időbeni felismerése alapvető jelentőségű.

E szűrésre Európában 2014-ig az Egészségügyi Világszervezet (World Health Organization: WHO) 1999-es módszertani útmutatásában leírt³ 75 grammos cukorterhelés (oral glucose tolerance test: OGTT) volt a legáltalánosabban használt, terhes és nem-terhes állapotban azonos határértékeket alkalmazva. A 2006-os fokvárosi revízió⁴ a módszert változatlanul hagyva az éhomi vércukor még normálisnak tekintett felső határát terhességben 6,0 mmol/l-re módosította, kimondva, hogy a terhesség alatt felismert emelkedett éhomi vércukor (impaired fasting glycaemia: IFG), illetve csökkent glukóztolerancia (impaired glucose

tolerance: IGT) diabetesként értékelendő és kezelendő.

A diabetes terhesség alatti felismerése új irányt vett az ún. HAPO (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes) tanulmány⁵ adatainak ismeretében, amelyeket több mint 20000 terhesség magzati kimenetelének vizsgálatával nyertek a 75 grammos OGTT során mért vércukorértékek és az elsődlegesnek ítélt kimeneteli jellemzők (90 percentilnél nagyobb születési súly, elsődleges sectio caesarea előfordulása, újszülöttkori hypoglykaemia gyakorisága, köldökzsinórvér C-peptid-szintjének alakulása) összefüggésének értékelése alapján. Ezen adatok figyelembevételével egy nemzetközi munkacsoport (International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups: IADPSG) 2010-ben közzétett kritériumrendszere szerint⁶ akkor beszélhetünk terhességi cukorbetegségről, ha a 75 grammos OGTT során az éhomi vércukor – vénás plazmában, laboratóriumi módszerrel mérve – $\geq 5,1$ vagy az egyórás érték $\geq 10,0$ vagy a kétórás érték $\geq 8,5$ mmol/l. Állásfoglalása alapján tehát bármelyik időpontban mért határérték feletti vércukorszint esetén felállítható a GDM diagnózisa. E munkacsoport megadta a terhesség alatt manifeszt diabetesnek tartható állapot kritériumrendszerét is (éhomi vércukor $\geq 7,0$ mmol/l és/vagy random vércukor $\geq 11,1$ mmol/l, és/vagy a $HbA_{1c} \geq 6,5\%$; az értékek azonosak a nem-terhes állapotban cukorbetegséget jelzőkkel). Az IADPSG e szerint különbséget tett a terhesség alatt felismert manifeszt cukorbetegség (overt diabetes), illetve a gestatiós hyperglykaemia között. Az éhomi határérték leszállítása, két értékelési pont helyett három mérlegelése a GDM-es esetek számának jelentős növekedését eredményezte. Magyarországi adatok alapján ez a terhességi cukorbetegség előfordulásának közel kétszeresre emelkedését jelentheti.^{7,8}

Az új IADPSG értékhatárokat 2013-14-ben elfogadta a WHO,⁹ az Európai Nőgyógyász Társaság (European Board & College of Obstetrics and Gynecology: EBCOG),¹⁰ valamint az Amerikai Diabetes Társaság (American Diabetes Association: ADA)¹¹ is, a szülészeti szakmai körökben nagy súllyal rendelkező Amerikai Szülészeti és Nőgyógyászati Kollégium (American College of Obstetricians and Gynecologists: ACOG) azonban nem.¹² Ez utóbbi – elsősorban az IADPSG krité-

riumokkal kapcsolatos randomizált vizsgálatok hiányára való hivatkozással – megerősítette korábbi ajánlását.

Az új értékek szerepelnek a brit NICE (National Institute of Health and Care Excellence) 2015-ös irányelveiben is,¹³ de az IADPSG normális éhomi vércukorra vonatkozó határértékét gazdasági és klinikai megfigyelések mérlegelése alapján 5,6 mmol/l-re módosították, a kétórás érték tekintetében pedig visszatértek a WHO korábbi ajánlásához, a $< 7,8$ mmol/l-es értékhez. Figyelemre méltó a Nemzetközi Szülészeti és Nőgyógyászati Szövetség (International Federation of Gynecology and Obstetrics: FIGO) állásfoglalása, amely, bár a terhesség alatti hyperglykaemia kórismézésére a módosított WHO és IADPSG szerinti kritériumokat ajánlja, azt tanácsolja, hogy minden országban a helyi – elsősorban gazdasági/anyagi – viszonyok figyelembevételével történjen a legmegfelelőbbnek tartott módszer kiválasztása.¹⁴

Miközben mértékadó nemzetközi testületek sorra újították meg a terhességi szénhidrát-anyagcsere vizsgálatával kapcsolatos állásfoglalásaikat, hazai fórumok mostanáig adósak maradtak a kórismézés felülvizsgálatával. Ezen adósság szem előtt tartásával hívott létre a Magyar Diabetes Társaság (MDT) Diabéteszel Társuló Terhességgel Foglalkozó Munkacsoportja szakértői interdiszciplináris megbeszélést azzal a céllal, hogy az irányelveket egyeztesse és vitára a munkacsoport elé bocsássa.

A megbeszélésen néhány kérdés kiemelt hangsúlyt kapott: a WHO/HAPO/IADPSG, vagy a NICE kritériumok kerüljenek-e elfogadásra az éhomi, illetve a 120 perces vércukor-határérték vonatkozásában; ugyanígy, két vagy három vércukormérés alapján történjen-e a GDM kórismézése; a koraterhességi HbA_{1c} -meghatározás beemelésre kerüljön-e a kritériumok közé; végül, milyen állásfoglalás szülessen a diabeteshez társuló terhesség, illetve a gestatiós hyperglykaemia terminológia tekintetében.

Az ad hoc értekezlet végül szótöbbséggel a NICE kritériumok mellett döntött. Elvetette ugyanis hárompontos OGTT alkalmazását, a normális glükózanyagcsere 120 perces határaként megtartotta a széleskörűen ismert és alkalmazott $< 7,8$ mmol/l-es vércukorszintet, ugyanakkor egyetértett a terhességben még normálisnak tekintett ého-

mi vércukorszint jelenleginél alacsonyabb értéken való meghatározásával.

A legnagyobb vita az éhomi vércukorszint körül alakult ki. A résztvevők többsége támogatta volna a WHO és IADPSG kritériumokban szereplő $<5,1$ mmol/l-es értékhatárt, ez azonban a nehezen magyarázható végeredménnyel járt volna, hogy az éhomi értéket a WHO/IADPSG szempontokhoz, a terhelést a WHO ajánláshoz, a 120 perces értéket a NICE kritériumokhoz igazítjuk. Így született az a kompromisszumos megoldás, amelyet a jelen ajánlás tükröz.

Mérlegelés tárgya volt az is, hogy a HbA_{1c} -mérés beemelésre kerüljön-e koraterhességben a diabetes diagnosztikus kritériumai közé. Kétségtelen tény, hogy ismertek közlések a koraterhességi 5,9–6,6%-os HbA_{1c} magzati kockázatot jelentő voltáról.¹⁵ Figyelembe kellett azonban vennünk, hogy e meghatározás hozzáférhetősége Magyarországon jelenleg nem mindenütt azonos módon szabályozott, a háziorvosok és a szülész-nőgyógyászok beutalási jogosultsága esetenként korlátokba ütközik. Így végül felvételét a kritériumok közé elvetettük azzal a megjegyzéssel, hogy a feltételrendszer egy év múlva tervezett revíziójakor e kérdésre külön is visszatérünk.

Nem született állásfoglalás a gestatiós hyperglykaemia vs. terhesség alatt manifesztálódó verum diabetes mellitus elnevezésének kérdésében sem. A megbeszélésen jelen lévőknek ugyanis az volt a többségi álláspontja, hogy e kérdésben még nem született végleges álláspont.

A szakértői megbeszélés eredményeképpen a következő javaslatok születtek:

1. Teljes körű terhességi szűrés – a korábbi rendeleteknek megfelelően
2. Koraterhességben, a várandós első laboratóriumi vizsgálata során, manifeszt diabetes szűrése a terhesgondozás új szakmai javaslatának (EMMI rendelet) megfelelően. Javasolt módszer: éhomi vércukorvizsgálat és/vagy random vércukor-meghatározás. Terhesség alatt manifesztálódott diabetes kórismézhető, ha
 - az éhomi vércukor (véna plazmában mérve) $\geq 7,0$ mmol/l és/vagy
 - random (tetszőleges időpontban vett) vércukor (véna plazmában mérve) $\geq 11,1$ mmol/l

3. GDM szempontjából nagy kockázatú személyeken (életkor >35 év, BMI >30 kg/m², diabetes előfordulása az első fokú rokonok között, anamnézisben korábbi szénhidrát-anyagcsere-zavar, terhelő szülészeti anamnézis [halvaszülés, koraszülés, méhen belüli elhalás, fejlődési rendellenességgel világra hozott gyermek, >4000 g-os magzat világrahozatala], ikerterhesség, asszisztált reprodukcióval létrejött terhesség) manifeszt diabetes kizárása után a 16–18. terhességi hét között 75 grammos OGTT végzése gestatiós hyperglykaemia felismerésére, a 4. pontban felsorolt értékelési szempontokkal. Amennyiben ezen OGTT negatív eredményű, a 24–28. héten megismétlendő

4. A terhesség 24–28. hetében 75 grammos OGTT végzése (amennyiben korábban manifeszt diabetes kizárható volt). Gestatiós hyperglykaemia áll fenn, ha

- az éhomi vércukor (véna plazmában mérve) $\geq 5,6$ mmol/l és/vagy
- a kétórás érték $\geq 7,8$ mmol/l

(A cukoroldat elfogyasztása előtt ujjbegyes vércukorméréssel tájékozódó vércukormérés javasolt diabetes kizárására)

5. Rizikócsoporthoz tartozóknál a 4. pontban felsoroltak szerint negatív OGTT esetén egyéni mérlegelés alapján a terhesség 30–32. hetében ismételt vizsgálat mérlegelhető

A terhesség alatt felismert bármely típusú glükózanyagcsere-zavar intenzív, interdiszciplináris szakellátást igényel. Szükséges az anyagcserezavar terhesség utáni reklasszifikálása is.

A szakértői értekezlet határozott álláspontja, hogy egy év múlva a kérdést – a rendelkezésre álló tapasztalatok alapján – újra napirendre tűzi.

Irodalom

1. Kerényi Zs: Gestatiós cukorbeteg nők utógondozása (in: Baranyi É, Békefi D, Csákány MGy, Winkler G /szerk./: Pregestatiós és gestatiós cukorbetegség ellátása, az MDT Diabétesz Társuló Terhességgel Foglalkozó Munkacsoportjának ajánlása). Diabetol Hung 2013; 21(Suppl. 2): 48-52.
2. Dabelea D, Crume T: Maternal environment and the transgenerational circle of obesity and diabetes. Diabetes 2011; 60: 1849-1855.
3. WHO: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO consultation. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. WHO, Geneva, 1999.
4. Report of a WHO/IDF consultation: Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia. WHO, Geneva, 2006. (NLM classification: WK810) http://www.idf.org/webdata/docs/WHO_IDF_definition_diagnosis_of_diabetes.pdf
5. The HAPO Study Cooperative Research Group: Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes. New Engl J Med 2008; 358: 1991-2002.
6. 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: 676-682.
7. Ferenczné Salamon M, Soós Zs, Oláh R, Hazai M, Sóvágó L, Kovács D, et al.: A gestatiós diabetes szűrésére ajánlott két nemzetközi eljárás hatékonyságának összehasonlítása. Orv Hetil 2013; 154: 776-783.
8. Kun A, Tabák Á, Sudár Zs, Tornóczky J, Vargha P, Kerényi Zs, et al.: Teljes körű GDM-szűrés értékelése a WHO és az IADPSG kritériumrendszere alapján. Diabetol Hung 2014; 22: 201-205.
9. WHO: Diagnostic criteria and classification of hyperglycemia first diagnosed in pregnancy. WHO, Geneva, 2013. http://www.who.int/iris/bitstream/10665/85975/WHO_NMH_MND_13.2
10. Benhalima KI, Mathieu C, Damm P, Van Assche A, Devlieger R, Desove G, et al.: A proposal for the use of uniformed diagnostic criteria for gestational diabetes in Europe: an opinion paper by the European Board and College of Obstetrics and Gynecology (EBCOG). Diabetologia 2015; 58 (7): 1422-1429.
11. American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes 2014. Diabetes Care 2014; 37(Suppl. 1): S14-S80.
12. American College of Obstetricians and Gynecologists: Gestational diabetes mellitus. Practice Bulletin No 137. Obstet Gynecol 2013; 122: 4006-4016.
13. National Collaborating Center for Womens and Childrens 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) <http://www.nice.org.uk/guidance/ng3/resources/diabetes-in-pregnancy-management-of-diabetes-and-its-complications-from-preconception-to-the-postnatal-period-51038446021>
14. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO): Initiative of gestational diabetes mellitus: a pragmatic guide for diagnosis, management and care. Intern J Gynecol Obstet 2015; 131(Suppl. 3): S173-S211.
15. 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. Diabetic Med 2016; 33: 25-31.

A levelezésért felelős szerző:

Dr. Baranyi Éva

MH Egészségügyi Központ, Diabetológiai szakrendelés (1. telephely)
1134 Budapest, Róbert Károly krt. 44.
E-mail: timar.baranyi@gmail.com

A Magyar Diabetes Társaság pályázata a „Magyar Imre EASD Clinical Postgraduate Course” továbbképző tanfolyamon való részvétel támogatására

A Magyar Diabetes Társaság pályázatot ír ki a „Magyar Imre EASD Clinical Postgraduate Course” továbbképző tanfolyamon (Budapest, 2016. november 17–19.) való részvételre. A támogatás az összes kongresszusi költséget magában foglalja, vidékiek esetében a szállásköltséget is. A pályázatban egyértelműen jelezni kell, hogy a pályázó igényt tart-e szállásra. Az elhelyezés során két fő lakik egy szobában, de megjelölhető, hogy a pályázó kivel akarja szállását megosztani. Pályázhatnak az MDT orvos, orvostanhallgató, PhD-hallgató és szakdolgozó tagjai. A továbbképzés angol nyelvű. A pályázathoz csatolni kell a diabetológiai irányú tevékenység rövid összefoglalását. A pályázatra összesen 3 millió Ft áll rendelkezésre. A pályázatok beérkezési határideje 2016. augusztus 31.

A pályázaton feltüntetendő a pályázatot benyújtó neve, címe, elérhetősége (mobiltelefon, e-mail és levelezési cím) és a munkahely (intézmény) neve. A pályázatokat *Bató Márta* részére, bato.korhig@bazmkorhaz.hu e-mail címre kell elküldeni. A pályázatokat az MDT elnöksége által kijelölt ad hoc bizottság értékeli.

Prof. dr. Kempler Péter
az MDT elnöke

Dr. Várkonyi Tamás
az MDT főtitkára