

Péterfy Sándor Utcai Kórház-Rendelőintézet és Manninger Jenő Országos Baleseti Intézet, Diabetes Szakrendelő, Budapest,<sup>1</sup> Semmelweis Egyetem, III. Belgyógyászati Klinika, Budapest<sup>2</sup>

# Szokatlanul hosszú remisszió 1-es típusú diabetesben, közben kiviselt terhességgel – esettanulmány

A kézirat némileg módosított és rövidített angol nyelvű változata – a közlemény lapunkhoz történt benyújtását követően – benyújtásra került az Asploro Journal of Biomedical and Clinical Case Reports c. folyóirathoz is, ahol időközben meg is jelent: Healthy pregnancy and birth during unusually long-lasting remission of type 1 diabetes. Asp Biomed Clin Case Rep 2020; 3(1): 1-5. DOI: 10.36502/2019/ASJBCCR.6175

Fővényi József dr.,<sup>(1)</sup> Pánczél Pál dr.,<sup>(2)</sup> Thaisz Erzsébet dr.<sup>(1)</sup>

## Összefoglalás

Egy 26 éves nőnél lépett fel 2014-ben az 1-es típusú diabetes. A diagnózist még enyhe vércukor- és HbA<sub>1c</sub>-emelkedés mellett orális glükóztolerancia-tesztrel, inzulinszint-meghatározással és GADA teszttel erősítettük meg. Ezt követően 2 éven át teljes remissziós periódusokkal tarkított részleges, napi 2–8 E-nyi glargin bázisinzulin igényű remisszió következett be. Ezt követően a beteg teherbe esett. Az addig alkalmazott minimális bázisinzulint napi ötszöri humán gyors hatású és NPH inzulinok alkalmazására váltottuk, amelyek adagjait a kiinduló dózis 11-szeresére kellett emelnünk a terhesség harmadik trimeszterében. Sikeres spontán szülést követően betegünk egészséges leánygyermeknek adott életet, majd kívánságára a terhesség alatti maximális inzulin dózis egytizedére, napi egyszeri glargin bázisinzulinra tértünk vissza. Három hónap múlva vércukrai emelkedni kezdtek, az ekkor elvégzett orális glükózterhelés a vércukor nagymértékű megemelkedését és a C-peptid-szint drasztikus csökkenését mutatta. Ekkor váltottunk napi többszöri inzulinadásra glargin bázis- és glulizin analóg inzulinok alkalmazásával. Később a glargin degludec inzulinra cseréltük és napi 30–33 E össz-inzulin dózis, valamint az utóbbi két évben folyamatos szöveti glükózmonitorozás mellett a beteg kielégítő anyagcsere-állapotnak örvend.

■ **Kulcszavak:** 1-es típusú diabetes, hosszú remisszió, terhesség remisszió alatt, bázisinzulin-kezelés, napi többszöri inzulinkezelés

## Healthy pregnancy and birth during unusually long-lasting remission of type 1 diabetes. A case report

Summary: The 26-year-old woman was diagnosed with type 1 diabetes in 2014. The diagnosis was confirmed while there was a slight increase in blood glucose and HbA<sub>1c</sub> levels using oral glucose tolerance test, determination of insulin levels and GADA testing. This was followed by a 2-year period with complete remissions and partial remissions of 2–8 IU daily basal insulin glargine. Thereafter, the patient became pregnant. The minimal basal insulin used to date has been switched to human rapid-acting and NPH insulins five times daily, which had to be increased to 11 times the initial dose in the third

Közlésre érkezett: 2019. november 11. • Közlésre elfogadva: 2020. április 29.

A levelezésért felelős szerző: Dr. Fővényi József

Péterfy Sándor Utcai Kórház-Rendelőintézet és Manninger Jenő Országos Baleseti Intézet, Diabetes Szakrendelő  
1076 Budapest, Péterfy Sándor utca 8–20.  
E-mail: j.fovenyi@gmail.com

trimester of pregnancy. After a successful spontaneous birth of a healthy baby girl, our patient wished to return to one-tenth of the maximum insulin dose that was used during pregnancy, to once daily insulin glargine. After three months, her blood glucose levels began to rise, with oral glucose challenge test showing a marked increase in blood glucose and a drastic reduction in C-peptide levels. This was when we switched to multiple daily insulin administration using glargine basal- and glulisine analogue insulins. Later, glargine was switched to insulin degludec, and with a 30–33 IU total daily insulin dose and continuous glucose monitoring for the past two years, the patient was in a satisfactory metabolic state.

■ **Keywords:** type 1 diabetes, long term remission, pregnancy during remission, basisinsulin treatment, multiple daily insulin.

DIABETOLOGIA HUNGARICA 28 (Nº2) 105–109. 2020. június

DOI: 10.24121/dh.2020.11

Az 1-es típusú diabetes (T1DM) remissziója, elsősorban a gyermek- és serdülőkorban, közel 4 évtizede széles körben tanulmányozott téma. A remisszió alatt az angol elnevezéssel „honeymoon” periódust értjük, amely alatt néhány héttől akár 2-3 éven át minimális szintre (általában 0,2 E/testsúly-kg alá) csökken az inzulinigény és az esetek nagyon kis hányadában hosszabb-rövidebb időn keresztül e remisszió teljessé válhat, azaz az inzulinadagolás nélküli normális anyagcserehelyzet ( $HbA_{1c} \leq 6\%$ ) fennmarad.<sup>1,2</sup>

Minél idősebb korban lép fel az T1DM, annál nagyobb a remisszió valószínűsége és tartama, vagyis legkisebb kisgyermekkorban,<sup>3</sup> nagyobb a serdülők

esetében és még nagyobb 20 év feletti életkorban. Nemi különbségeket is kimutattak: nők esetében kisebb a remisszió valószínűsége, mint férfiaknál.<sup>4</sup> Fontos még a remisszió szempontjából a diagnózis felállításakor észlelt anyagcserehelyzet – alacsonyabb  $HbA_{1c}$ -szintek esetén nagyobb a remisszió esélye –, a kiindulási C-peptid-szint – magasabb szint esetén hosszabb tartamú lehet a remisszió – és a kezdeti inzulinkezelés fajtája: az intenzív inzulinkezelés növeli a remisszió tartamát.<sup>5</sup>

A honeymoon periódus hátterében az autoimmun béta-sejt-károsodás hullámzó, remissziókkal/relapszusokkal tarkított lefolyása állhat.<sup>6</sup> Főleg fiatal felnőttkorban kezdődő, enyhe – minimális vércukoremelkedés mellett nagyon lassan kialakuló – cukorbetegség-esetekben a diabetes pontos klasszifikációjára is törekedni kell, aminek gyakorlati kivitelezését illetően utalunk a Diabetologia Hungaricában 2017-ben megjelent közleményre.<sup>7</sup>

A jelen esetközlésünk érdekessége a 3 éves tartamú remisszió folyamán kiviselt terheesség és az ennek tartama alatti extrém inzulinigény, majd a remisszió folytatódása.

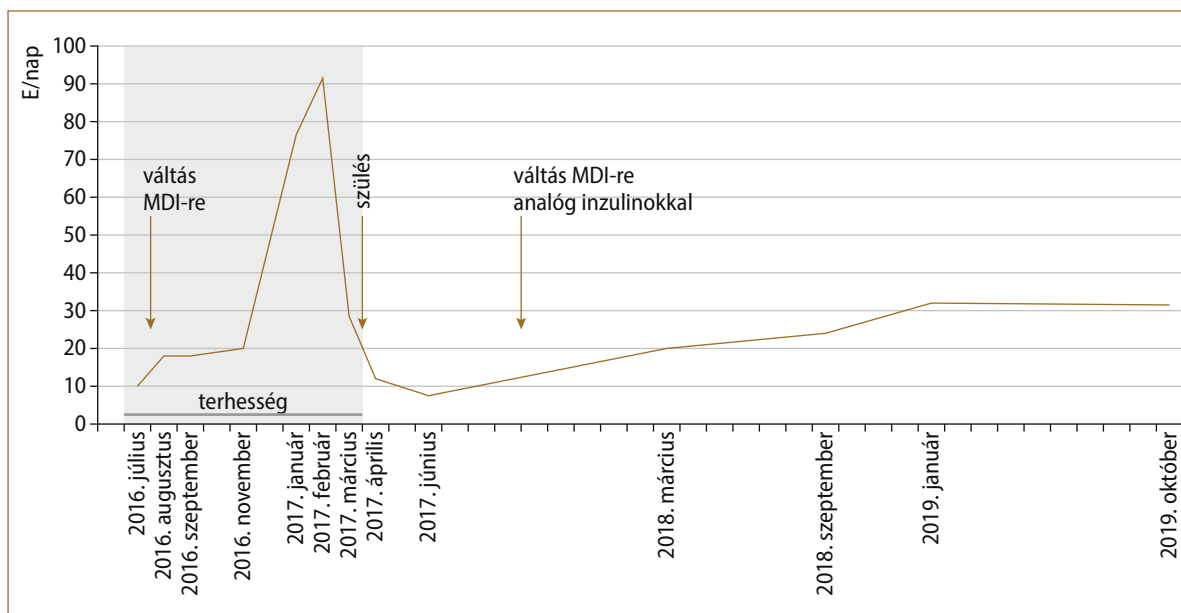
**1. táblázat.** A cukorbetegség klasszifikációja és a kórlefolys megfigyelése érdekében végzett vizsgálatok. Megfigyelhető a béta-sejt-funkciózavar fokozatos súlyosbodása és a béta-sejt-pusztulás miatt az inzulinszekréciós kapacitás fokozatos beszűkülése

	2014. 05.	2015. 04.	2017. 09.
GADA (IU/ml)	87	71	69
<b>0. perc</b>			
Vércukor (mmol/l)	6,9	7,8	8,8
Inzulin (mU/l)	5,5	nincs adat	nincs adat
C-peptid (ng/ml)	1,15	1,38	0,48
<b>60. perc</b>			
Vércukor (mmol/l)	13,4	12,2	19,2
Inzulin (mU/l)	20,6	nincs adat	nincs adat
C-peptid (ng/ml)	nincs adat	2,40	0,95
<b>120. perc</b>			
Vércukor (mmol/l)	12,6	12,3	22,0
Inzulin (mU/l)	28,9	nincs adat	nincs adat
C-peptid (ng/ml)	nincs adat	2,29	1,01

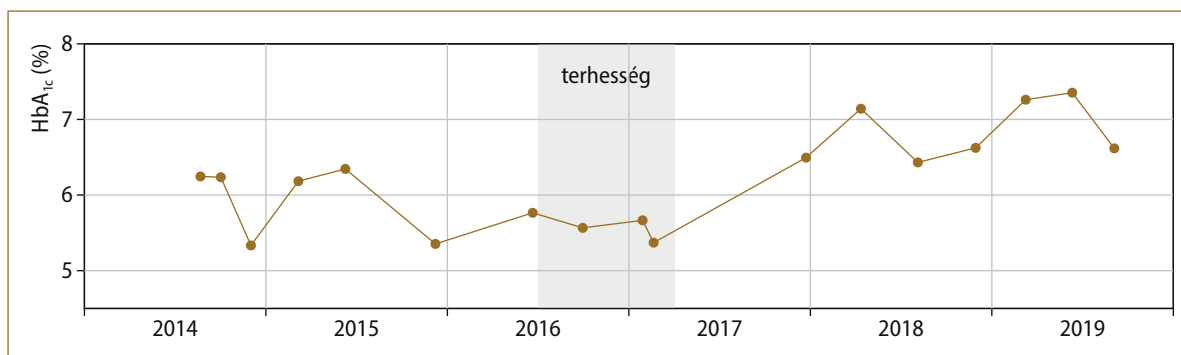
Referenciatartományok: inzulin: 2,6–24,9 mU/l, C-peptid: 0,8–4,2 ng/ml, GADA: <20 IU/ml

### Esetismertetés

Az 1988-ban született nő anyai nagybátyja egyéves kora óta diabeteses. Nála 2014 májusában szűrővizsgálat kapcsán 7,6 mmol/l-es vércukorszintet mértek 6,3%-os  $HbA_{1c}$  mellett. Az ekkor elvégzett orális glükóztolerancia-teszt (OGTT) vércukorértékeinek eredménye – két további mellett – az 1. táblázatban látható. A normális alkatú beteg testtömegindexe 21,6 kg/m<sup>2</sup> volt. Klasszifikáció céljából és a béta-sejt-károsodás dinamizmusának becslésére GADA tesztet és éhgyomri, valamint OGTT során vett mintákból vércukor- és inzulin/C-peptid vizsgálatot végeztünk (1. táblázat).



1. ábra. Az inzulinigény alakulása a terhesség folyamán és a szülést követően

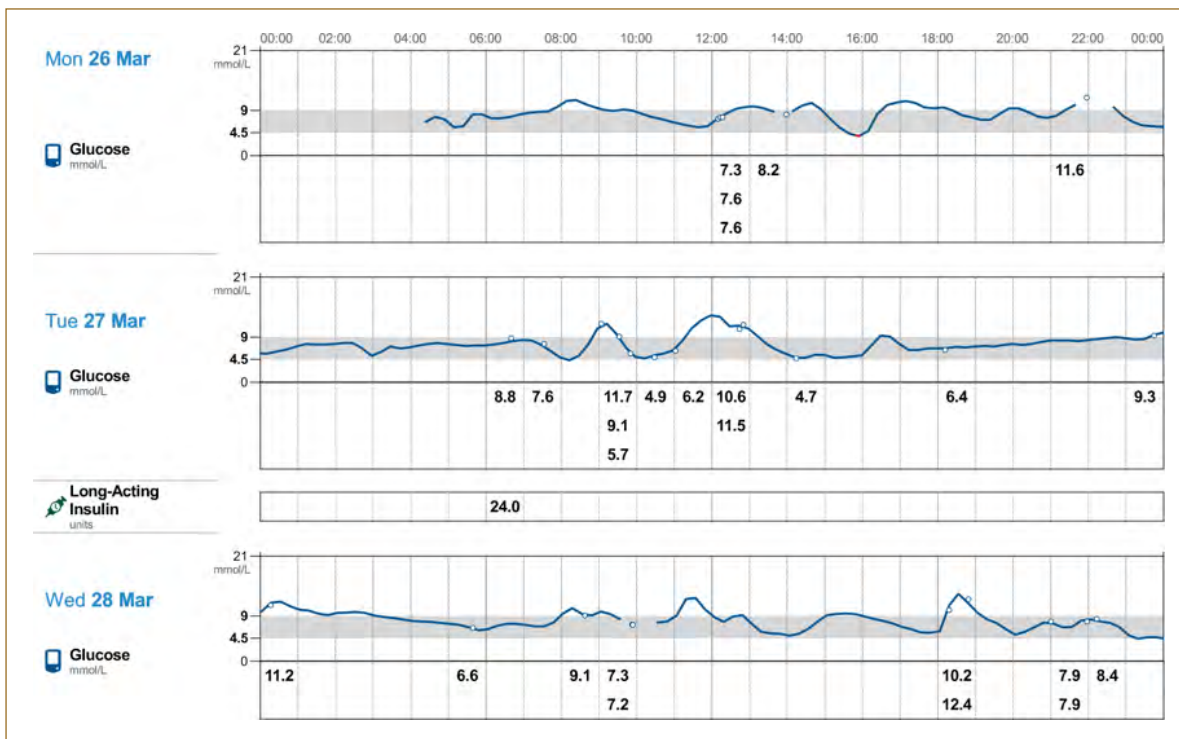


2. ábra. A HbA<sub>1c</sub>-szintek alakulása az elmúlt 5 évben

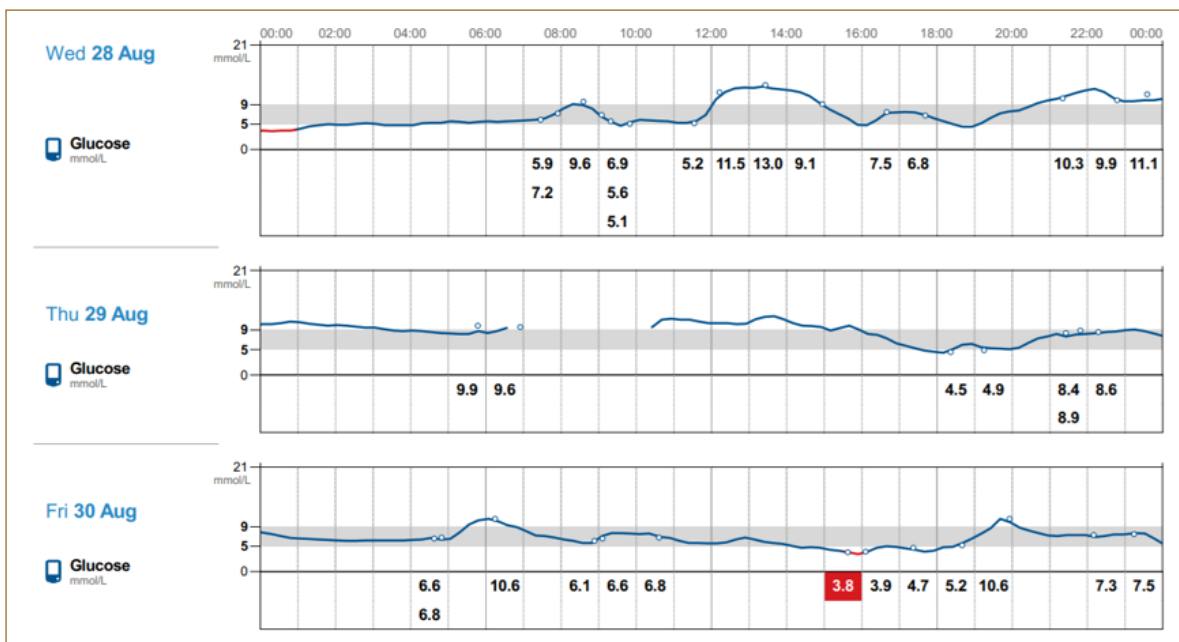
A beteg 2014-ben kereste fel először szakrendelőnkét, ahol az adatok ismeretében diétás kezelés mellett bázisinzulin-kezelést kezdtünk, kezdetben 2 E glargin inzulin esti adásával. Ezt követően a beteg az inzulin adagolását többször több hétre elhagyta. Majd a glargin adagját több lépésben 8 E-ig (0,13 E/testsúly kg) emeltük.

A beteg 2016. június végén teherbe esett, majd egy hónappal múlva átállítottuk napi többszöri inzulinadagolásra (MDI) kétszeri NPH és háromszori gyors hatású humán inzulinok alkalmazásával. Az inzulinigénye a graviditás alatt folyamatosan nőtt, és végül meghaladta a terhesség előtti igény

11-szeresét (1. ábra), majd a 38. terhességi héten, hüvelyi úton történt szülést követően 3800 g-os egészséges leánygyermeknek adott életet. Inzulinigénye a terhesség utolsó 3 hetében rohamosan csökkent, és szülés után 3 hónapon keresztül a terhesség előtti minimális, 9 E körüli szintre állt be, napi egyszeri glargin inzulin adása mellett. Miután vércukorértékei lassan emelkedni kezdtek, ismételt OGTT végzése mellett újból meghatároztuk a C-peptid-szintet, amely drámai módon csökkent. (Az OGTT végzése manifeszt diabetesben a szakma szabályai szerint kerülendő, mi ennek ellenére azért végtünk a teszt végzésével, hogy a korábbi OGTT-nek megfelelő



3. ábra. CGM-görbék egy évvel a szülést követően, 2018-ban



4. ábra. CGM-görbék 2019 augusztusában

körülményeket biztosítsunk a C-peptid-szint meghatározásához. A beteg közben glükózszenzort viselt, és így folyamatosan figyelemmel kísérhettük a vércukor emelkedését, majd a 120. perct követően glulizin inzulinnal adásával korrigáltuk a hyperglykaemiát.) Ezt követően visszaálltunk MDI terápiára napi egyszeri glargin, majd 2019 elejétől degludec inzulint használva bázisként, napi háromszori étkezési glulizin inzulinnal. Napi inzulinigénye 30–33 E körül stabilizálódott. HbA<sub>1c</sub>-értékei túlnyomórészt 6–7% között ingadoztak (2. ábra). 2016 végétől az ujjbegyes vércukor-önellenőrzésről FreeStyle Libre szenzor használatára (CGM) váltott, ami nagymértékben segítette abszolút normális életvitelét – gyermekét nevelő anyát, PhD-fokozattal rendelkező kutatót, egyetemi oktatót – folytatásában (3., 4. ábra).

### Megbeszélés

A T1DM-re vezető autoimmun folyamat során részben béta-sejt-funkciózavar (ezt jelzi az inzulinszekréció korai fázisának kiesése), részben béta-sejt-nekrózis (ezt jelzi a globális inzulinszekréciós kapacitás fokozatos beszűkülése) következik be. Ennek hullámzó lefolyása mellett színezi a klinikai képet az inzulinszükséglet mértéke, amelyet az inzulinérzékenység (fontos tényezője a testtömegindex) és a kontrainzuláris hormonok (terhesség alatt) határoznak meg.

A T1DM remisszióját illetően a férfiakénál kisebb esélye a nők remissziójának, és bár rendkívül

széleskörűen és főként gyermekkorban nagy esetszámban tanulmányozták a remisszió feltételeit, nem ismert a remisszió során bekövetkező sikeres terhesség és utána a remisszió folytatódása. Esetünk különlegessége az, hogy a közel 3 éven át fennálló, többször több héten át teljesnek nevezhető remisszió során terhesség következett be, amely során az azt megelőzőhöz képest az inzulinigény 11-szeresére emelkedett. A szülés után viszont a terhesség előtti szintre csökkent. Megjegyzendő, hogy esetünkben a terhesség előtti és utáni remissziós fázisban csupán bázisinzulint kapott a beteg, nem alkalmaztunk MDI-t, erre a szülést követő 3. hónapban, az inzulinigény növekedése, azaz a remisszió vége után került sor. E terápián a beteg az eltelt 2 éven át kiváló anyagcsere-állapotnak örvendett és teljes értékű életet élhetett.

### A szerkesztőség megjegyzése

A kézirat élénk vitát váltott ki a szerkesztőségben, tekintettel az ismert cukorbetegben végzett ismételt OGTT-vizsgálatra. Bár a közzétett változat tartalmazza, hogy egyedi megfontolásból, a reziduális inzulintermelés felmérése céljából került sor elvégzésükre, e helyütt is hangsúlyozni kívánjuk, hogy ismert diabetesben – tekintet nélkül az aktuális anyagcserehelyzetre – a glukózterhelés végzése ellenjavallt.

#### Irodalom

1. Karges B, Durinovic-Bello I, Heinze E, Boehm BO, Debatin K-M, Karges W: Complete long-term recovery of  $\beta$ -cell function in autoimmune type 1 diabetes after insulin treatment. *Diabetes Care* 2004; 27(5): 1207-1208. DOI: 10.2337/diacare.27.5.1207
2. Hramiak IM, Dupre J, Finegood DT: Determinants of clinical remission in recent-onset IDDM. *Diabetes Care*. 1993; 16(1): 125-132. DOI: 10.2337/diacare.16.1.125
3. Abdul-Rasoul M, Habib H, Al-Khouly M: 'The honeymoon phase' in children with type 1 diabetes mellitus: frequency, duration, and influential factors. *Pediatr Diabetes* 2006; 7(2): 101-107. DOI: 10.1111/j.1399-543X.2006.00155.x
4. Schölin A, Berne C, Schvarcz E, Karlsson FA, Björk E: Factors predicting clinical remission in adult patients with type 1 diabetes. *J Intern Med* 1999; 245(2):155-162. DOI: 10.1046/j.1365-2796.1999.00426.x
5. Martin S, Pawlowski B, Greulich B, Ziegler AG, Mandrup-Poulsen T, Mahon J: Natural course of remission in IDDM during 1st yr after diagnosis. *Diabetes Care* 1992; 15(1): 66-74. DOI: 10.2337/diacare.15.1.66
6. Megen KM, Spindler MP, Keij FM, Bosch I, Sprangers F, van Royen-Kerkhof A, et al.: Relapsing/remitting type 1 diabetes. *Diabetologia* 2017; 60(11): 2252-2255. DOI: 10.1007/s00125-017-4403-3
7. Pánczél P, Lukács K, Hosszúfalusi N: Diabetestipizálás a mindennapi gyakorlatban: a preciziós diabetológia első lépései. *Diabetologia Hungarica* 2017; 25(5): 339-346. DOI: 10.24121/dh.2017.27