

Az 1-es típusú cukorbetegséggel társult és nem cukorbeteg nők várandósságainak kimenetele Magyarországon az 1996–2018 közötti szülészeti regiszter trendanalízise alapján

Svébis Márk M.,^{1*} Fazekas-Pongor Vince,^{2*} Major Dávid,² Pártos Kata,² Dósa Norbert,² Mészáros Ágota,² Horváth Viktor J.,¹ Domján Beatrix A.,¹ Zsirai László,³ Tabák Gy. Ádám^{1,2,4}

* megosztott első szerzők

¹ Semmelweis Egyetem ÁOK, Belgyógyászati és Onkológiai Klinika, Budapest

² Semmelweis Egyetem ÁOK, Népegészségtani Intézet, Budapest

³ Istenhegyi Géndiagnosztikai Centrum, Családtervezési és Nőgyógyászati Részleg, Budapest

⁴ University College London, UCL Brain Sciences, Egyesült Királyság, London

Kulcsszavak

- 1-es típusú diabetes mellitus
- magas rizikójú várandósság
- populációs regiszter
- terhességi kimenetel

Összefoglalás

Bevezetés: Az 1989-es St. Vincent-i deklaráció célul tűzte ki, hogy a cukorbetegséggel szövődött terhességek kimenetele az egészséges várandósokéhoz közelítsen. Vizsgálatunkban az egészséges háttérpopuláció és az 1-es típusú cukorbetegséggel szövődött várandósságok szövődményeinek gyakoriságát és trendjeit hasonlítottuk össze 1996 és 2018 között.

Módszerek: A Tauffer szülészeti regiszterben a kezelőorvosok rögzítik az összes olyan magyarországi szülés anonimizált adatait, ami a 24. terhességi hét után fejeződik be. A jelen elemzésben az 1996 és 2018 közötti összes egyes szülés adatait elemeztük ($n=4091$ 1-es típusú cukorbetegséggel szövődött, $n=1879183$ kontroll) hierarchikus Poisson-regresszió felhasználásával.

Eredmények: Az 1-es típusú cukorbetegséggel szövődött terhességben 2–4-szer gyakoribb volt a halvaszülés, a perinatális halálozás, a terhességi korhoz viszonyított nagyobb születési súly, a császármetszés, a perinatális intenzív osztályos kezelés és az alacsonyabb Apgar-érték előfordulása a kontrollokhoz képest (minden $p<0,05$). A veleszületett fejlődési rendellenességek előfordulása 51%-kal magasabb, a terhességi korhoz viszonyított alacsony születési súly előfordulása 42%-kal alacsonyabb volt (minden $p<0,05$). Ezek a különbségek az alacsony Apgar-érték kivételével statisztikailag szignifikánsak maradtak az ismert rizikófaktorokra való többszörös igazítást követően is. 1998 és 2009 között fokozatosan csökkent a két csoport között a császármetszés, az alacsony Apgar-pontszám (mindkét $p<0,05$) és a perinatális intenzív osztályos felvétel ($p=0,052$) gyakorisági hányadosa. 2009 után az Apgar-pontszámok tekintetében nem volt különbség a kontroll és az 1-es típusú cukorbeteg csoportja között. A többi kimenetel esetén nem találtunk időbeli változást.

Következtetés: Bár a terhességi korhoz viszonyított magasabb születési súly, a perinatális intenzív osztályos igény és az alacsony Apgar-érték előfordulása a követési idő alatt javult az 1-es típusú cukorbetegséggel szövődött várandósságokban, egyedül az alacsony Apgar-érték esetén értük el a St. Vincent-i deklaráció céljait.

Key words

- population register
- pregnancy – high-risk
- pregnancy outcomes
- type 1 diabetes mellitus

Trend of pregnancy outcomes in type 1 diabetes compared to control women: a register-based analysis in 1996–2018

Introduction: In 1989, the St Vincent declaration aimed to approximate pregnancy outcomes of diabetes to that of healthy pregnancies. We aimed to compare frequency and trends of outcomes of pregnancies affected by type 1 diabetes and controls in 1996–2018.

Methods: We used anonymized records of a mandatory nation-wide registry of all deliveries between gestational weeks 24 and 42 in Hungary. We included all singleton births (4,091 type 1 diabetes, 1,879,183 controls) between 1996 and 2018. We compared frequency and trends of pregnancy outcomes between type 1 diabetes and control pregnancies using hierarchical Poisson regression.

Results: The frequency of stillbirth, perinatal mortality, large for gestational age, caesarean section, admission to neonatal intensive care unit (NICU), and low Apgar score (Appearance, Pulse, Grimace, Activity, and Respiration) was 2–4 times higher in type 1 diabetes compared to controls, while the risk of congenital malformations was increased by 51% and SGA was decreased by 42% (all $p<0.05$). These observations remained significant after adjustment for confounders except for low Apgar scores. We found decreasing rate ratios comparing cases and controls over time for caesarean sections, low Apgar scores ($p<0.05$), and for NICU admissions

($p=0.052$) in adjusted models. For Apgar scores, the difference between cases and controls became non-significant after 2009. No linear trends were observed for the other outcomes.

Conclusions: Although we found that the rates of SGA, NICU care, and low Apgar score improved in pregnancies complicated by type 1 diabetes, the target of the St Vincent Declaration was only achieved for the occurrence of low Apgar scores.

Világszerte a terhességek kb. 0,3%-ában fordul elő 1-es típusú cukorbetegség (T1DM),¹ amihez számos kóros terhességi kimenetel emelkedett gyakorisága társul.^{2,3} Irodalmi adatok alapján egyes magzati szövődmények, pl. a veleszületett fejlődési rendellenességek, a perinatális mortalitás, a koraszülés vagy a terhességi korhoz viszonyított nagyobb születési súly (LGA) 2–5-ször gyakrabban fordulnak elő 1-es típusú cukorbetegség jelenlétében, mint egészséges várandósságban.³ Emellett T1DM esetén egyéb terhességi szövődmények aránya is megnő, mint a poli- és az oligohidramnion,⁴ a terhességi hipertónia és a preeklampszia.⁵ Mindezek miatt a T1DM-mel társult várandósság szorosabb és gyakoribb obszervációt igényel, ráadásul ezen várandósságok akár 50%-a császármetszéssel fejeződik be.³ Az 1-es típusú cukorbeteg anyák újszülöttjei is szorosabb megfigyelést igényelnek, a kontrollokhoz képest gyakran alacsonyabb a születési Apgar-értékük,⁶ illetve a T1DM-es anyák újszülötteinek közel 50%-a kerül perinatális intenzív osztályra (PIC).

Számos olyan tényező előfordulása változott az elmúlt évtizedekben, ami befolyásolhatja a T1DM-esek és a kontrollok terhessége kimenetelének alakulását is. Egyrészt világszerte növekszik a T1DM incidenciája és prevalenciája,^{7,8} folyamatosan nő az anyai életkor, csökken a terhességek hossza,^{9,10} másrészt a cukorbetegség kezelésében új típusú inzulinok és eszközök (pl. analóg inzulinok, inzulinpumpák és folyamatos szöveti cukormonitorizáló rendszerek) jelentek meg.

Több mint 30 éve diabetológiával foglalkozó szakemberek és egészségpolitikusok a St. Vincent-i deklarációban ambíciózus célokat fogalmaztak meg a cukorbetegség okozta egészségügyi teher és halálozás csökkentésére.¹¹ Ezen célok egy része a diabéteszszel szövődött terhességekre vonatkozott, nevezetesen, hogy a cukorbeteg várandósok terhességi kimenetelének meg kell közelítenie

az egészséges várandósokét.¹¹ A deklaráció elfogadása óta azonban nagyon kevés kutatás vizsgálta ezen célok teljesülését, illetve az 1-es típusú cukorbetegséghez társuló várandósságok kimeneteleinek időbeli változását, akár nemzeti, akár nemzetközi szinten. Mindezek alapján célnk az volt, hogy az 1996 és 2018 közti időszakban elemezzük a magyarországi várandóssági kimeneteleket, és az 1-es típusú cukorbeteg és kontrollok terhessége összehasonlítása révén vizsgáljuk a St. Vincent-i deklaráció céljainak esetleges teljesülését a hazai Tauffer szülészeti regiszter adatainak felhasználásával.

MÓDSZEREK

A vizsgálati elrendezés

A Tauffer-adatbázis az 1930-as évek óta működő nemzeti szülészeti regiszter, melyet a szülést levezető orvos tölt ki minden 24. terhességi hetet betöltött szülés után.⁴ Az adatokat anonim módon töltik fel, így a többeszer szülő nők azonosítása nem lehetséges. Elektronikus formában az 1994–2018 közötti időszak adatai érhetők el. Mivel a terhességekhez társuló betegségek kódolására a betegségek nemzetközi osztályozásának 10. verzióját (BNO 10) csak 1996 óta alkalmazzák Magyarországon,¹² a jelen elemzésünket az 1996–2018 közti egyes szülésekre korlátoztuk.

A Tauffer-adatbázis jogi alapját a 76/2004-es Egészségügyi, Szociális és Családügyi Minisztériumi (ESzCsM) rendelet adja (Az egyes személyazonosításra alkalmatlan ágazati [egészségügyi, szakmai] adatok körének meghatározására, gyűjtésére, feldolgozására vonatkozó részletes szabályokról). A jelen elemzéshez az adatokat a Gyógyszerészeti és Egészségügyi Minőség- és Szervezetfejlesztési

Intézettel (GYEMSZI) kötött adatmegosztási megállapodás biztosítja, ami alapján anonim adatok feldolgozásához etikai engedély nem szükséges.

Résztvevők

A Tauffer-regiszterben 1994 és 2018 közti 2133727 szülésből kizártuk az 1996 előtti születeket ($n=115\,518$), az ikerterhességeket ($n=34\,143$), a 24. terhességi hétnél korábbi és a 42. hétnél későbbi születeket ($n=1894$). A bevonási kritériumoknak megfelelő 1980464 szülés közül kizártuk azokat a születeket, ahol vagy a kimenetel, vagy a kováriánsok kitöltése hiányos volt ($n=98\,878$). Így a statisztikai elemzésbe végül 1883274 terhességet (95,1%) vontunk be, melyből 4091 esetben volt az anya 1-es típusú cukorbeteg, és 1879183 szülés adta a kontrollcsoportot (1. ábra).

Változók

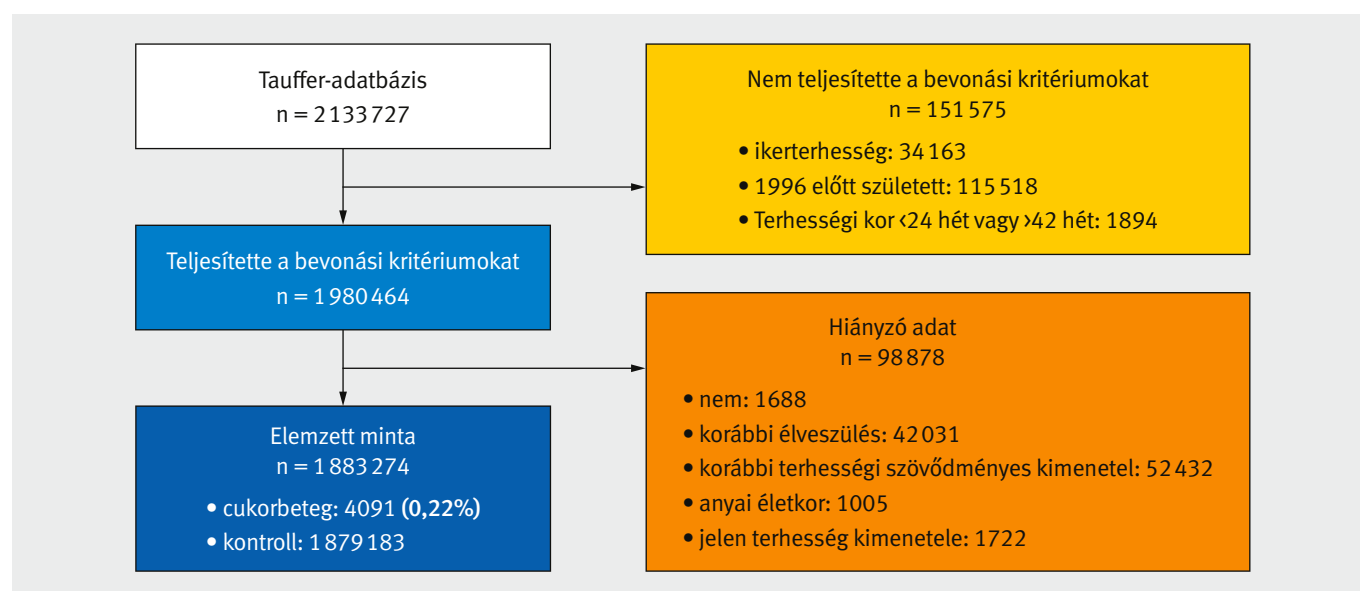
Prediktor

A jelen vizsgálat fő prediktora az anyai 1-es típusú cukorbetegség. A várandósságokra vonatkozó adatok forrása a kórházi zárójelentés. A terhesség alatt fennálló 1-es típusú

cukorbetegség kódolása vagy terhesség előtti krónikus betegségként, vagy terhességi szövődményként lehetséges a Tauffer-regiszterben a következő BNO-10 kódokkal: E10* / O240, O243 és O249. A kontrollcsoportot azon esetek alkották, ahol ezen BNO-kódok nem szerepeltek.¹³

Kimenetek

A Tauffer-adatbázisban külön kérdésként (változóként) szerepel a halvaszülés, a perinatális mortalitás (bármilyen eredetű halál a 24. terhességi hét és a szülés utáni első 7 nap között), a császármetszés (elektív vagy akut) és az újszülött intenzív osztályos kezelési igénye. A veleszületett fejlődési rendellenességeket szintén külön, a megfelelő BNO-10 kóddal kell rögzíteni (Q*). Korábbi vizsgálatunkban a Tauffer-regiszter adatai alapján képzett, az újszülött nemére és a szülés terhességi hetére igazított szüléssúly-percentiliseket számoltunk.¹⁴ A terhességi korhoz viszonyított alacsony születési súlyúnak tekintettük a 10-es percentilis alatti (SGA – small for gestational age), míg a terhességi korhoz viszonyított nagy születési súlyúnak (LGA – large for gestational age) a 90 percentilis feletti újszülötteket. Alacsony Apgar-pontszámnak a 7 alatti értékeket tekintettük.



1. ábra. A vizsgálat folyamatábrája

Kovariánsok

A szülés időpontja és az anyai születési dátum alapján határoztuk meg az anyai életkort. A terhességi hetek számolása legtöbbször az első trimeszteri ultrahang során mért magzati ülőmagasság (CRL – crown-rump length), vagy az utolsó menstruáció időpontja alapján történt. Az újszülött nemét a szüléskori fenotípus alapján határozták meg. A korábbi terhességekre vonatkozó adatok közül a következőket vettük figyelembe: korábbi abortusz (spontán/művi), halvaszülés, korábbi szülés (mindegyik esetben igen/nem). Korábbi adverz terhességi kimenetelnek tekintettük, ha az anamnézisben szerepelt abortusz vagy halvaszülés. A várandósság előtt is fennálló hipertóniát vagy terhesség előtti betegségként (BNO: I10*, I11*, I12*, I15*), vagy terhességi szövődményként kódolták (O10*, O11*, O16*).

Statistikai módszerek

A Tauffer-adatbázis anonim adatokat tartalmaz, így ugyanazon anya ismételt várandósságai nem azonosíthatók. Mivel ezen terhességek kimenetelei korrelálhatnak egymással, azaz az obszervációk függetlensége sérülhet, minden számításnál bootstrappinget vagy robusztus becsléseket használtunk.

Leíró statisztika

Az 1-es típusú cukorbetegséggel szövődött és a kontrollterhességek összehasonlítása során a folyamatos változókat kétmintás t-tesztel, a kategorikus változókat khí-négyzet teszttel hasonlítottuk össze. Emellett a kiindulási jellemzők között időbeli trendeket is vizsgáltunk, amihez az 1996–2018-ig tartó periódust három időszakra osztottuk fel: 1996–2002, 2003–2010 és 2011–2018-ig. Ezen három periódus jellemzői közti lineáris trendeket kategorikus változók esetén logisztikus regresszióval, folyamatos változók esetén egyutas varianciaanalízis-elemzéssel vizsgáltuk.

Terhességi kimenetek vizsgálata

A két vizsgálati kar terhességi kimeneteleit elsőként Poisson-regresszióval hasonlítottuk össze a teljes vizsgálati

időszakra vonatkozóan. A nyers és az illesztett gyakorisági hányadosokat (RR – rate ratio), valamint azok 95%-os konfidenciaintervallumát (95%-os CI) adjuk meg. A statisztikai illesztés 2 lépésben történt: az 1. modellben a terhességi korra, az újszülött nemére és az anyai életkorra igazítottunk, a 2. modellben további igazítások történtek a korábbi adverz terhességi eseményekre, az előző élveszületekre és a pregesztációs hipertóniára.

Ezt követően a fenti 3 időszak nyers és illesztett RR-értékeit és azok 95%-os CI-jét számoltuk ki Poisson-regresszióval, és vizsgáltuk az RR-ek heterogenitását, illetve az esetleges lineáris trendeket a vizsgálati időszakban. Amennyiben a periódusok között az illesztett modellekben az RR-ek csökkenése vagy emelkedése lehetségesnek tűnt (trend $p < 0,1$), további Poisson-regressziót végeztünk, amelyben a dátumot folytonos változóként kezeltük. Ezekben a modellekben a dátumot (elsőfokú, másodfokú és harmadfokú tagként), valamint a dátum és az 1-es típusú cukorbetegség közti interakciót (elsőfokú tagként) is hozzáadtuk az 1. modell kovariánsaihoz. Végül minden egyes naptári évre kiszámoltuk a becsült marginális átlagot és ennek 95%-os CI-jét, amit grafikusán ábrázoltunk.

Szenzitivitási analízis

Hogy kiküszöböljük az adatbázison belüli többszintű struktúra lehetséges torzító hatását, szenzitivitási analízist végeztünk csak az első terhességeket figyelembe véve, kizárva azon eseteket, amikor az adatbázisban előző vetélés, abortusz vagy élveszülés szerepelt.

A statisztikai elemzéseket IBM SPSS 28.0.1 verziójú programmal végeztük (IBM, Armonk, NY, US), a szignifikancia határa $p < 0,05$ volt.

EREDMÉNYEK

Leíró statisztika

1996–2018 között az összes magyarországi terhesség 0,22%-át érintette 1-es típusú cukorbetegség. Az arány hasonló volt (0,20%) az első két időszakban, azonban 36%-kal magasabb (OR: 1,36 95%-os CI: 1,26–1,46) az utolsó időszakban (0,26%).

1. táblázat. Anyai egészségi mutatók és kimenetek a korábbi és a jelenlegi terhesség során, 1996–2018

	1-es típusú cukorbetegség (n=4091)	Kontroll (n=1879183)	p-érték*
Anyai életkor, évek (átlag±SD)	31,5±5,41	28,8±5,75	<0,001
Terhességi kor, hetek (átlag±SD)	37,6±2,30	38,8±1,92	<0,001
A gyermek fiú	2145 (52,4%)	973 576 (51,8%)	0,425
Korábbi élveszülés	1977 (48,3%)	977 230 (52,0%)	<0,001
Korábbi halvaszülés	65 (1,6%)	11 546 (0,6%)	<0,001
Korábbi művi abortusz	906 (22,1%)	263 080 (14,0%)	0,009
Korábbi spontán vetélés	749 (18,3%)	317 752 (16,9%)	<0,001
Elsődleges magasvérnyomás-betegség	118 (2,9%)	11 545 (0,6%)	<0,001

* Khí-négyzet teszttel számítva a kategorikus változókra és független T-teszttel a folyamatos változókra

2. táblázat. Időbeli demográfiai változások és terhességi kimenetek az 1996–2002, 2003–2010, 2011–2018 periódusokban

	1-es típusú cukorbetegség (n=4091)				Kontroll (n=1 879 183)			
	1996–2002	2003–2010	2011–2018	p*	1996–2002	2003–2010	2011–2018	p*
n	859 (21,0%)	1407 (34,4%)	1825 (44,6%)	–	476 635 (25,4%)	715 484 (38,1%)	687 064 (36,5%)	–
Anyai életkor, évek (átlag±SD)	29,5±5,52	31,0±5,00	32,9±5,32	<0,001	26,9±5,26	28,8±5,40	30,1±6,06	<0,001
Terhességi kor, hetek (átlag±SD)	37,8±2,19	37,6±2,36	37,5±2,30	0,002	38,9±2,00	38,8±1,92	38,7±1,86	<0,001
A gyermek fiú	476 (55,4%)	731 (52,0%)	938 (51,4%)	0,072	247 165 (51,9%)	345 118 (48,2%)	331 019 (48,2%)	0,793
Korábbi élveszülés	444 (51,7%)	668 (47,5%)	865 (47,4%)	0,064	258 336 (54,2%)	373 424 (52,2%)	345 470 (50,3%)	<0,001
Korábbi halvaszülés	22 (2,6%)	19 (1,4%)	24 (1,3%)	0,033	3 434 (0,7%)	4 284 (0,6%)	3 828 (0,6%)	<0,001
Korábbi művi abortusz	177 (20,6%)	261 (18,6%)	311 (17,0%)	0,064	92 766 (19,5%)	123 515 (17,3%)	101 471 (14,8%)	<0,001
Korábbi természetes vetélés	186 (21,7%)	282 (20,0%)	438 (24%)	0,025	64 868 (13,6%)	98 833 (13,8%)	99 379 (14,5%)	<0,001
Korábbi szülészeti szövődmény	336 (39,1%)	487 (34,6%)	671 (36,8%)	0,456	143 047 (30%)	200 844 (28,1%)	180 110 (26,2%)	<0,001
Elsődleges magasvérnyomás- betegség	12 (1,4%)	32 (2,3%)	74 (4,1%)	<0,001	1 776 (0,4%)	3 230 (0,5%)	6 539 (1%)	<0,001

* A lineáris összefüggések logisztikus regresszióval vizsgálva a kategorikus változókra és varianciaanalízis segítségével a folyamatos változókra

Az 1-es típusú cukorbeteg anyák átlagosan 2,7 évvel voltak idősebbek és több mint egy héttel korábban hozták világra gyermeküket, mint a kontrollanyák. Az újszülöttek nembéli megoszlása nem különbözött a 2 csoportban. A szülészeti kórtörténetük alapján az 1-es típusú cukorbeteg anyák 14%-kal ritkábban (OR: 0,86, 95%-os CI: 0,81–0,92) voltak többször szülők, viszont nagyobb eséllyel végződött korábbi terhességük halvaszüléssel (OR: 2,61, 95%-os CI: 2,04–3,34), illetve spontán (OR: 1,75, 95%-os CI: 1,62–1,88) vagy művi vetéléssel (OR: 1,10, 95%-os CI: 1,02–1,19). Elsődleges magasvérnyomás-betegség több mint négyszer gyakrabban volt megfigyelhető az 1-es típusú cukorbeteg anyák között (OR: 4,81, 95%-os CI: 4,00–5,78) (1. táblázat).

A három vizsgált időszak kiindulási jellemzőinek összehasonlítása során statisztikailag jelentős emelkedést vagy csökkenést figyeltünk meg a legtöbb vizsgált paraméterben, kivéve a kontrollcsoportban az újszülöttek nemi eloszlásában, illetve az 1-es típusú cukorbeteg anyák csoportjában az újszülöttek nemi eloszlásában, az anyai

paritásban és az anamnesztikus művi vetélés előfordulásában. A vizsgált időszak alatt mindkét csoportban több mint három évvel növekedett az anyai életkor, és több mint kétszeresére emelkedett az elsődleges magas vérnyomás előfordulása.

A multiparitás előfordulása nőtt, a korábbi művi vetélés gyakorisága csökkent a kontrollcsoportban, míg mindkét csoportban csökkent a korábbi halvaszülések és nőtt a spontán vetélések előfordulása (2. táblázat).

Terhességi kimenetek

A nem illesztett elemzések alapján az összes terhességi kimenetel előfordulása szignifikánsan különbözött a két csoportban. A halvaszülés, a perinatális mortalitás, az LGA, a császármetszések, az újszülött intenzív osztályra kerülése és az alacsony Apgar-érték előfordulása 2–4-szer gyakoribb volt az 1-es típusú cukorbeteg anyák újszülöttei körében a háttérpopulációhoz képest. A veleszületett fejlődési rendellenességek

3. táblázat. 1-es típusú cukorbetegséggel társult terhességek szövődményarányainak összehasonlítása a kontrollcsoporttal 1996–2018 között, hierarchikus Poisson-regresszió használatával

	1-es típusú cukorbeteg n=4091	Kontroll n=1879183	Nyers gyakorisági hányados (95%-os CI)	Modell 1 relatív kockázat (95%-os CI)	Modell 2 relatív kockázat (95%-os CI)
Halvaszületés	73 (1,8%)	9 105 (0,5%)	3,68 (2,93–4,63)	1,82 (1,46–2,27)	1,82 (1,46–2,26)
Perinatális mortalitás	86 (2,0%)	12 812 (0,7%)	3,09 (2,50–3,81)	1,61 (1,32–1,96)	1,88 (1,53–2,32)
Terhességi korhoz viszonyított alacsony születési súly	276 (6,7%)	216 361 (11,5%)	0,58 (0,52–0,65)	0,66 (0,59–0,74)	0,65 (0,58–0,73)
Terhességi korhoz viszonyított nagyobb születési súly	1230 (30,1%)	209 258 (11,1%)	2,71 (2,58–2,85)	2,39 (2,27–2,52)	2,45 (2,33–2,58)
Császármetszés	2454 (60,0%)	544 184 (29,0%)	2,07 (2,02–2,13)	1,80 (1,76–1,85)	1,70 (1,65–1,74)
Újszülött intenzív osztályos kezelése	862 (21,1%)	107 201 (5,7%)	3,70 (3,48–3,92)	2,12 (1,98–2,26)	2,05 (1,93–2,19)
Fejlesztési rendellenességek	112 (2,7%)	34 159 (1,8%)	1,51 (1,26–1,81)	1,44 (1,20–1,72)	1,42 (1,18–1,70)
Apgar-érték ≤6	58 (1,4%)	19 234 (1,0%)	2,08 (1,59–2,72)	1,36 (1,04–1,78)	1,36 (1,02–1,80)

Modell 1: terhességi hétre, anyai életkorra és az újszülött nemére történő igazítás

Modell 2: a Modell 1 utáni tovább igazítás korábbi terhességi szövődményekre, élveszületésre és primer hipertóniára

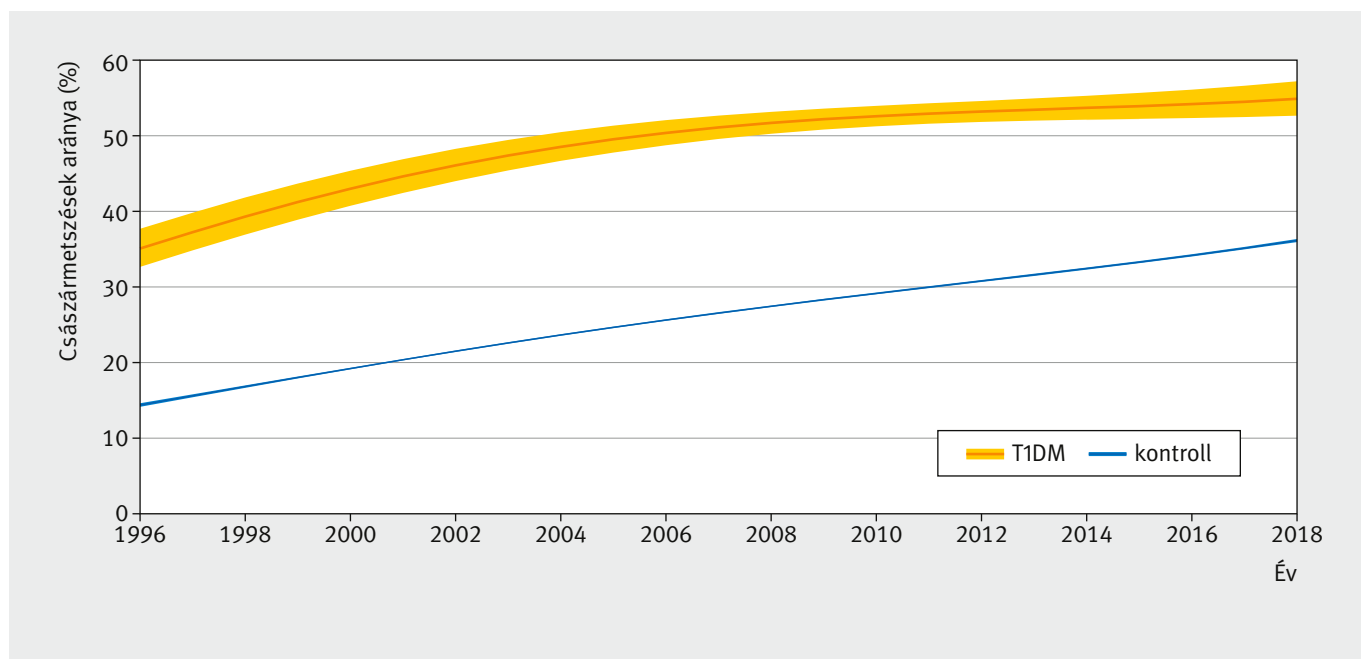
4. táblázat. 1-es típusú cukorbetegséggel társult és a kontrollterhességek szövődményeinek trendanalízise 3 egymást követő periódusban (1996–2002, 2003–2010, 2011–2018 között), hierarchikus Poisson-regresszióval

	1-es típusú cukorbeteg n=4091	Kontroll n=1879183	Nyers gyakorisági hányados (95%-os CI)	Modell 1 relatív kockázat (95%-os CI)	Modell 2 relatív kockázat (95%-os CI)
n					
1996–2002	859 (21,0%)	476 635 (25,4%)	–	–	–
2003–2010	1 407 (34,4%)	715 484 (38,1%)	–	–	–
2011–2018	1 825 (44,6%)	687 064 (36,5%)	–	–	–
Halvaszűletés					
1996–2002	15 (1,7%)	2 650 (0,60%)	3,14 (1,90–5,19)*	1,81 (1,11–2,95)*	1,78 (1,09–2,92)*
2003–2010	32 (2,3%)	3 430 (0,50%)	4,74 (3,36–6,69)*	2,24 (1,63–3,09)*	2,24 (1,63–3,07)*
2011–2018	26 (1,4%)	3 025 (0,40%)	3,24 (2,21–4,75)*	1,53 (1,05–2,23)*	1,52 (1,04–2,21)*
heterogenitás p-értéke	0,199	<0,001	0,244	0,306	0,294
lineáris trend p-értéke	0,342	<0,001	0,867	0,406	0,414
Perinatalis mortalitás					
1996–2002	17 (2,0%)	4 185 (0,90%)	2,25 (1,41–3,61)*	1,45 (0,91–2,31)	1,93 (1,21–3,09)*
2003–2010	38 (2,7%)	4 779 (0,70%)	4,05 (2,96–5,55)*	1,97 (1,50–2,58)*	2,21 (1,64–2,97)*
2011–2018	31 (1,7%)	3 848 (0,60%)	3,03 (2,14–4,31)*	1,48 (1,05–2,08)*	1,70 (1,18–2,44)*
heterogenitás p-értéke	0,142	<0,001	0,114	0,337	0,541
lineáris trend p-értéke	0,376	<0,001	0,401	0,865	0,534
Terhességi korhoz viszonyított alacsony születési súly					
1996–2002	67 (7,8%)	62 981 (13,2%)	0,59 (0,47–0,74)*	0,67 (0,53–0,84)*	0,66 (0,52–0,83)*
2003–2010	101 (7,2%)	79 242 (11,1%)	0,65 (0,54–0,78)*	0,72 (0,60–0,87)*	0,71 (0,59–0,86)*
2011–2018	108 (5,9%)	74 138 (10,8%)	0,55 (0,46–0,66)*	0,61 (0,51–0,73)*	0,60 (0,50–0,72)*
heterogenitás p-értéke	0,142	<0,001	0,455	0,456	0,421
lineáris trend p-értéke	0,052	<0,001	0,546	0,465	0,429

Terhességi korhoz viszonyított magas születési súly						
1996–2002	224 (26,1%)	49 177 (10,3%)	2,53 (2,26–2,83)*	2,22 (1,98–2,49)*	2,29 (2,05–2,57)*	
2003–2010	449 (31,9%)	84 155 (11,8%)	2,71 (2,51–2,93)*	2,44 (2,26–2,64)*	2,52 (2,33–2,72)*	
2011–2018	557 (30,5%)	75 926 (11,1%)	2,76 (2,58–2,96)*	2,46 (2,30–2,64)*	2,53 (2,36–2,72)*	
heterogenitás p-értéke	0,011	<0,001	0,419	0,297	0,311	
lineáris trend p-értéke	0,061	<0,001	0,299	0,212	0,236	
Császármetszés						
1996–2002	427 (49,7%)	92 751 (19,5%)	2,55 (2,39–2,73)*	2,29 (2,13–2,45)*	2,18 (2,04–2,34)*	
2003–2010	810 (57,6%)	200 723 (28,1%)	2,05 (1,96–2,15)*	1,86 (1,77–1,94)*	1,76 (1,68–1,84)*	
2011–2018	1 217 (66,7%)	250 710 (36,5%)	1,83 (1,77–1,89)*	1,63 (1,57–1,68)*	1,54 (1,49–1,59)*	
heterogenitás p-értéke	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	
lineáris trend p-értéke	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	
Újszülött intenzív osztályos kezelése						
1996–2002	179 (20,9%)	28 735 (6,00%)	3,46 (3,04–3,94)*	2,07 (1,79–2,41)*	2,01 (1,73–2,34)*	
2003–2010	335 (23,8%)	39 195 (5,50%)	4,35 (3,96–4,78)*	2,47 (2,22–2,75)*	2,39 (2,14–2,66)*	
2011–2018	348 (19,1%)	39 271 (5,70%)	3,34 (3,03–3,67)*	1,88 (1,71–2,07)*	1,83 (1,66–2,01)*	
heterogenitás p-értéke	0,005	<0,001	<0,001	<0,001	0,001	
lineáris trend p-értéke	0,085	<0,001	0,245	0,085	0,091	
Veszélyeztetett fejlődési rendellenesség						
1996–2002	25 (2,9%)	8 255 (1,70%)	1,68 (1,14–2,47)*	1,60 (1,09–2,36)*	1,59 (1,08–2,34)*	
2003–2010	42 (3,0%)	13 418 (1,90%)	1,60 (1,18–2,15)*	1,52 (1,13–2,05)*	1,51 (1,12–2,03)*	
2011–2018	45 (2,5%)	12 486 (1,80%)	1,36 (1,02–1,81)*	1,30 (0,97–1,73)*	1,28 (0,96–1,71)	
heterogenitás p-értéke	0,630	<0,001	0,622	0,639	0,610	
lineáris trend p-értéke	0,426	0,004	0,327	0,340	0,316	
Apgar-érték ≤6						
1996–2002	19 (2,2%)	4 046 (0,80%)	2,61 (1,67–4,07)*	2,00 (1,29–3,12)*	1,97 (1,27–3,06)*	
2003–2010	20 (1,4%)	4 166 (0,60%)	2,45 (1,58–3,78)*	1,47 (0,96–2,26)	1,44 (0,94–2,22)	
2011–2018	19 (1,0%)	11 022 (1,60%)	1,56 (0,98–2,47)	0,95 (0,60–1,50)	0,93 (0,59–1,48)	
heterogenitás p-értéke	0,117	<0,001	0,232	0,070	0,070	
lineáris trend p-értéke	0,041	<0,001	0,118	0,028	0,028	

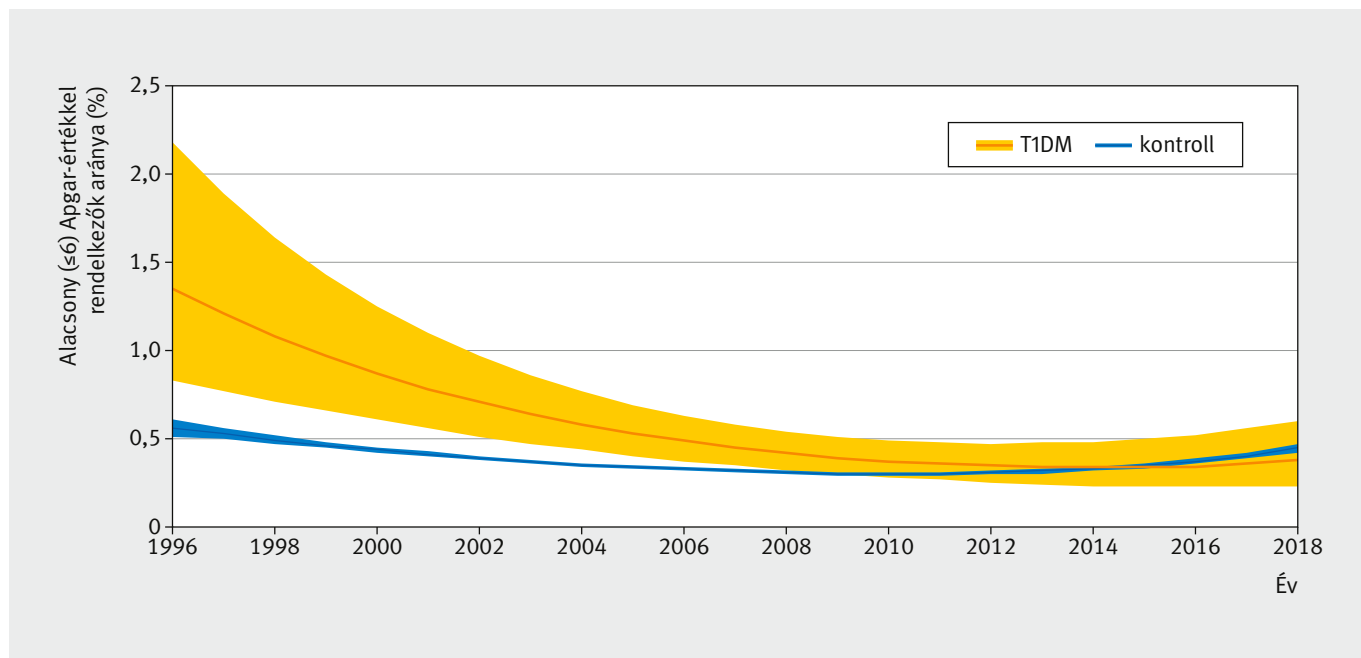
Modell 1: terhességi hétre, anyai életkorra és az újszülött nemére történő igazítás

Modell 2: a Modell 1 utáni további igazítás korábbi terhességi szövődményekre, élvészületésre és primer hipertóniára



2. ábra. A császármetszések gyakoriságának változása a T1DM-esek és a kontrollok csoportjában

A gyakoriság mindkét csoportban nő, de a különbség csökken.



3. ábra. Az Apgar-pontszámok változása a T1DM-esek és a kontrollok csoportjában

Az Apgar-pontszámok tekintetében a különbség idővel a két csoport között eltűnik.

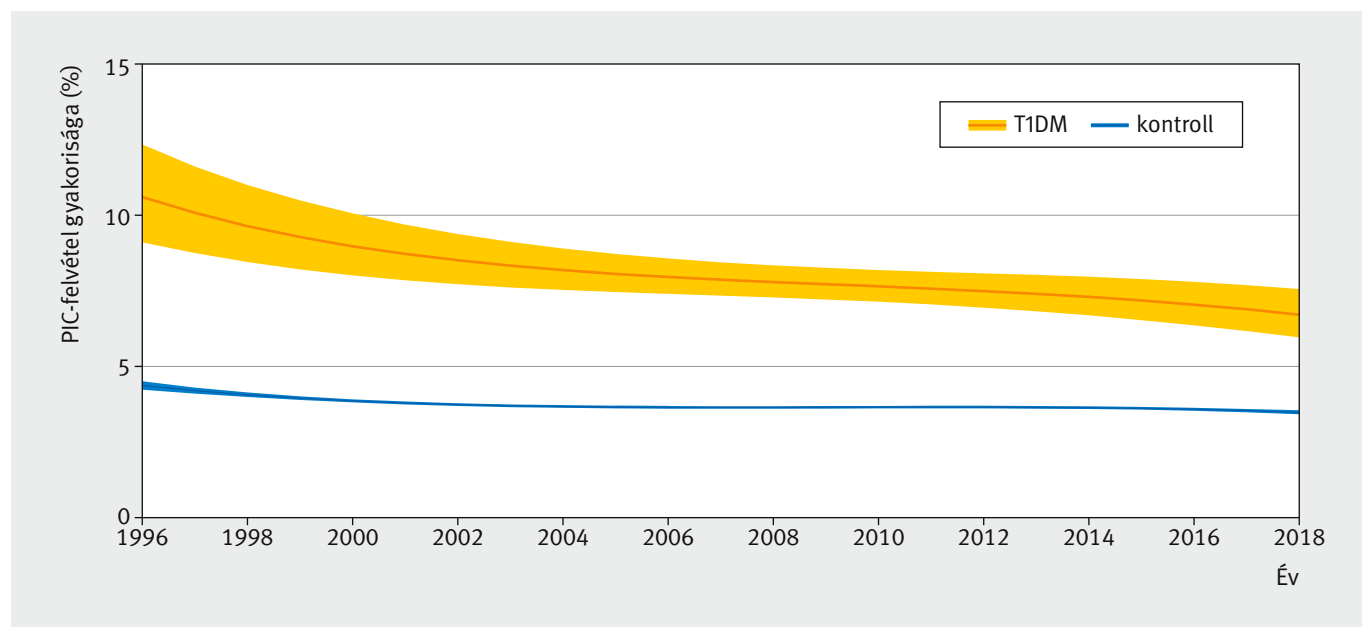
mérsékeltebben, 51%-kal voltak gyakoribbak, míg az SGA előfordulása 42%-kal alacsonyabb volt a T1DM-es anyák újszülöttjei körében. Ezen eltérések szignifikánsak maradtak az összes vizsgált kovariánsra történő illesztést követően is, kivéve az alacsony Apgar-érték gyakoriságát, ami az igazított modellek alapján hasonló arányban fordult elő a két csoportban. Statisztikai igazítást követően a két csoport közti RR-ek jelentősen csökkentek ($>50\%$ -os béta-érték-csökkenés) a halvaszülések, a perinatális mortalitás, az újszülött intenzív osztályos felvétele és az alacsony Apgar-érték esetén, míg a csökkenés mérsékeltebb volt a többi kimenetel esetén (3. táblázat).

A 3 időszak közötti trend vizsgálata során minden kimenetel esetén szignifikáns lineáris változást találtunk a kontrollcsoportban: csökkent a halvaszülések, a perinatális halálozás, az SGA és az újszülött intenzív osztályos kezelése szükségének aránya, míg emelkedett az LGA, a császármetszések, a veleszületett fejlődési rendellenességek és az alacsony Apgar-érték előfordulása. Az 1-es típusú cukorbetegséggel szövődött terhességekben csökkent az alacsony Apgar-értékek előfordulása, míg nőtt a császármetszéseké, valamint nem szignifikánsan ($p < 0,1$) növekedett az LGA és csökkent az SGA, valamint

az újszülött intenzív osztályos kezelésének előfordulása (4. táblázat).

A császármetszések gyakorisági hányadosa jelentősen csökkent a nem illesztett modellben, ami azt jelenti, hogy a különbség a T1DM-esek és a kontrollok terhessége között csökkent a vizsgált időszakban, bár 2 csoport közti különbség szignifikáns maradt a vizsgálati periódus legvégén is. A megfigyelt trend az illesztések után is megmaradt. Az alacsony Apgar-érték előfordulásának gyakorisági hányadosa szignifikánsan csökkent a statisztikai illesztéseket követően, és a harmadik időszakban a 2 csoport közti különbség már nem volt szignifikáns. A becsült marginális átlagértékeket mutató ábra alapján látható, hogy az alacsony Apgar-értékek előfordulása közti különbség csökkent a két vizsgált csoport között a követési idő alatt, és a konfidenciaintervallumok átfedővé váltak 2009 után (4. táblázat, 2. és 3. ábra).

Jóllehet az újszülött intenzív osztályos felvételek gyakoriságában a két csoport közötti különbség jelentősen csökkent a vizsgálati időszakban, az idő és a diabetesz közti interakció nem volt szignifikáns ($p = 0,052$), ami valószínűleg a kis esetszám miatt limitált statisztikai erő következménye (4. ábra).



4. ábra. Újszülött intenzív osztályos felvétel gyakorisága a T1DM-esek és a kontrollok csoportjában

Szenzitivitási analízis

Az elsőszülőkre vonatkozó szenzitivitási analízis eredményei nagyrészt megerősítették a fő vizsgálati eredményeket, jóllehet az alacsony esetszámok miatti korlátozott statisztikai erő révén a különbségek elvesztették statisztikai szignifikanciájukat (az eredmények elérhetők a szerzőknél).

MEGBESZÉLÉS

Vizsgálatunkban az 1996 és 2018 közötti 23 éves periódusban összegyűlt több mint négyezer 1-es típusú cukorbetegséggel szövődött és közel 1,9 millió kontroll egyes terhesség adatait elemezve azt találtuk, hogy a T1DM-esek csoportjában a halvaszülés, a perinatális mortalitás, az LGA, a császármetszés, a PIC-felvétel és az alacsony Apgar-érték előfordulása 2–4-szer magasabb volt, mint a kontrollcsoportban, amit részben magyarázott a T1DM-esek csoportjában észlelt magasabb anyai életkor, a rövidebb terhességtartam és a gyakoribb anamnesztikus adverz terhességi kimenetel. A veleszületett fejlődési rendellenességek kockázata kb. 1,5-szeres volt a T1DM-esek csoportjában a kontrollokhoz képest, amit a kováriánsok figyelembevételével csak kismértékben módosított. Ugyanakkor az SGA előfordulása 42%-kal alacsonyabb volt a T1DM-esek csoportjában.

A vizsgálati időszakban az illesztetlen modellekben csökkent a halvaszülés, a perinatális halálozás, az SGA és a PIC osztályos kezelés kockázata, míg nőtt az LGA, a császármetszés, a veleszületett fejlődési rendellenességek és az alacsony Apgar-érték előfordulása a kontrollcsoportban. A T1DM-esek csoportjában az LGA, a császármetszés és a PIC osztályos kezelés előfordulása a kontrollcsoporttal egyező irányban változott, míg az alacsony Apgar-érték csökkent a vizsgált időszakban. A populáció jellemzőinek változását is figyelembe vevő illesztett gyakorisági hányadosok nem változtak szignifikánsan a vizsgálati időszakban, kivéve a császármetszések, az alacsony Apgar-érték ($p < 0,05$) és a PIC osztályos kezelés ($p = 0,052$) esetén megfigyelt csökkenő trendeket. Míg a császármetszés és a PIC osztályos kezelés kockázata magasabb maradt a T1DM-esek csoportjában a teljes vizsgálati

periódusban, az alacsony Apgar-érték előfordulásában a két csoport közti különbség 2009 után eltűnt.

Vizsgálatunkban a háttérpopuláció terhességi szövődésményrátái nagyságrendileg megegyeznek más publikált magyarországi eredményekkel. A jelen vizsgálatban a halvaszülés előfordulása 1,8% volt a T1DM-esek csoportjában, 0,5% a kontrollcsoportban. Az Európai Perinatális Egészségügyi Jelentés (European Perinatal Health Report, EPHR) 2015–2019 közti adatai alapján Magyarország a 25. helyet foglalja el Európában az 1000 szülésre jutó 4,3 halvaszüléssel (európai medián: 3,2 halvaszülés / 1000 szülés, IQR: 2,8–3,8).¹⁵ Hasonlóan magasnak számít az SGA 8,2%-os előfordulása is az európai 4–11% közti tartományon belül.¹⁵ A jelen vizsgálatunkban az SGA előfordulása még ennél is magasabb, 11,5% volt a háttérpopulációban, ami valószínűleg azzal függ össze, hogy elemzésünkben a teljes időszakra a legújabb magyarországi percentilis értékeket használtuk.¹⁴ Az LGA előfordulása 10% volt 15 európai ország adatai alapján,¹⁶ míg az általunk használt új percentilis táblázat alapján az LGA gyakorisága 11,1% volt 1996–2018 között. A császármetszések aránya hazánkban 41,5%, amivel az európai rangsorban a 25. helyet foglaljuk el (medián 26%, IQR: 20,7–32,1%).¹⁵

Az, hogy az általunk vizsgált terhességi kimenetek gyakoribbak az 1-es típusú cukorbetegséggel szövődött csoportban, egybecseng más tanulmányok eredményeivel. Így a halvaszülés abszolút (1,8%) és a kontrollcsoporthoz viszonyított relatív kockázata (3,7) megfelel az egyéb magas jövedelmű országokban 1990–2010 között tapasztaltaknak.^{17,18,19,20,21,22,23,24,25} A perinatális mortalitás 2,1%-os abszolút és 3,09-szeres relatív kockázata is átfed az irodalmi adatokkal.^{17,18,19,20,21,22,24,25} Bár az SGA relatív gyakoriságáról 1-es típusú diabéteszben kevés az adat az irodalomban, a vizsgálatunkban tapasztalt csökkent kockázat is megfelel a nemzetközi megfigyeléseknek.²⁰ Az elemzésünk során a T1DM-esek csoportjában talált 29,8%-os LGA-arány (relatív rizikó: 2,71) nem számít különösebben magasnak az irodalmi adatokhoz viszonyítva, ahol az abszolút rizikó akár 63%, a relatív rizikó pedig akár 11,5-szeres is lehet.^{6,20,21,25,26} A császármetszés magasabb előfordulása a T1DM-esek csoportjában szintén egybecseng az irodalmi adatokkal, noha a vizsgálatunkban mért kétszeres relatív rizikót nehéz összevetni a többi magas jövedelmű ország adatával, mivel azok eredményei

a háttérpopulációban nagyon szórnak.^{6,21,26,27,28} A PIC osztályos felvétel magasabb előfordulása a T1DM-esek csoportjában szintén megfelel az irodalmi adatoknak,^{6,28} akárcsak a veleszületett fejlődési rendellenességek fokozott kockázata. Az utóbbi kimenetel nemzetközi összehasonlítását nehezíti, hogy vizsgálatunkból kizártuk a 24. hétnél korábban befejeződött terhességeket, így az irodalmi adatoknál többnyire alacsonyabb abszolút és relatív rizikókat találtunk.^{17,19,21,24,28} A medián Apgar-érték alacsonyabb és az alacsony Apgar-értékek rizikója magasabb az 1-es típusú cukorbetegséggel szövődött terhességekben, ami megerősíti a nemzetközi adatokat.^{27,28,29}

A vizsgálati populáció jellemzői jelentősen változtak 1996 és 2018 között. Az anyai életkor mindkét vizsgálati csoportban kb. 3 évvel nőtt, hasonlóan más magas jövedelmű országhoz,^{15,30,31,32,33} ez állhat az elsődleges magasvérnyomás-betegség előfordulásának növekedése mögött is. Ugyanakkor csökkent a terhesek paritása is hasonlóan más európai országokhoz.^{15,30} Mindemellett azon megfigyelésünk is egybeesik más tanulmányokéval, hogy a szülés egyre korábbi terhességi héten történik.^{10,15,34} Noha a Tauffer-adatbázisban az anyai testsúlyra vonatkozó adat nem szerepel, így az anyai obezitást nem tudtuk vizsgálni, az elhízás aránya folyamatosan növekszik hazánkban és Európában is (a nem cukorbeteg és az 1-es típusú cukorbeteg populációban is), ami bizonyosan hozzájárul a kedvezőtlen terhességi kimenetek növekvő előfordulásához.^{32,35} Mivel a T1DM-es és a kontrollterhesek kiindulási jellemzői különböznek egymástól, ráadásul ezen jellemzők eltérően változhatnak a vizsgált időszakban a két csoportban, ezért az időbeli trendek vizsgálatakor kiemelten fontos ezen faktorok hatásának kizárása.

Az egészséges várandósok között a vizsgálati időszakban csökkent a halvaszülés, a perinatális mortalitás, az SGA és a PIC osztályos felvétel előfordulása, ami korrelál más országok trendjeivel.^{15,36} Ezzel szemben a császármetszések, az alacsony Apgar-értékek és a veleszületett fejlődési rendellenességek előfordulása növekedett. A császármetszések előfordulásának emelkedése Magyarországon az utolsó 5 évben is töretlen, míg a többi európai országban a császármetszések időbeli változása nagy variabilitást mutat.^{10,15} Ezen növekedés részben az emelkedő anyai életkorral, BMI-vel és az ezzel összefüggésben egyre gyakoribb anyai komorbiditásokkal magyarázható,

de vélhetően az orvosok és az anyák mindezen tényezőktől függetlenül is egyre gyakrabban döntenek a császármetszés mellett.

Az 1-es típusú cukorbetegséggel szövődött és a kontrollvárandósságok egyes szövődményei egymástól eltérő trendeket mutattak, így nem találtunk változást a halvaszülés, a perinatális halálozás és a veleszületett fejlődési rendellenességek gyakoriságában a T1DM-esek csoportjában. Bár ezen ritka szövődmények kis esetszáma miatt a statisztikai erő is korlátozott, megjegyzendő, hogy a halvaszülés és a perinatális mortalitás előfordulása az Egyesült Királyságban és Kanadában is változatlan maradt az 1990-es évek közepe és a 2000-es évek eleje között, amit részben a terhesgondozáson való részvételi hajlandóság csökkenése magyarázhat.^{37,38} Egy másik vizsgálatban a halvaszülés kezdeti emelkedése után annak csökkenése volt kimutatható Norvégiában 1985 és 1998 között, ami a cukorbeteg javuló kezelési eredményeivel függhet össze.³⁹ A veleszületett fejlődési rendellenességek megelőzéséhez nélkülözhetetlen a gyermekvállalásra való felkészülés (prekoncepcionális gondozás) és a koraterhesség alatti jó glikémiás kontroll.²⁵ Bár néhány vizsgálat javuló eredményeket írt le a kongenitális malformációk előfordulásában 1-es típusú diabéteszben, ezek nem haladták meg a háttérpopulációban észlelt trendeket.^{38,40,41}

Eredményeink szerint az LGA előfordulása T1DM-ben és a háttérpopulációban párhuzamosan nőtt, a nemzetközi adatok e tekintetben nem egységesek. Két vizsgálat az LGA előfordulásának emelkedését írta le T1DM-ben,^{21,42} egy harmadik vizsgálat nem talált változást az 1990-es évek és a 2000-es évek eleje között a javuló egészségügyi ellátás ellenére sem.⁴³ A macrosomia előfordulásának csökkentéséhez nem csak a jó glikémiás kontroll, hanem megfelelő súlykontroll is szükséges, különösen az első trimeszterben. Az SGA, a PIC osztályos felvétel és az alacsony Apgar-érték előfordulásának csökkenése a T1DM-esek csoportjában a jelen vizsgálatban egybevág a Poznańi Egyetem megfigyelésével.⁴²

Míg a fenti eredmények a különböző kimenetek előfordulását és annak változását írják le, nem adnak támpontot ahhoz, hogy hogyan változnának a terhességi kimenetek, ha a populáció összetétele nem változna. Vizsgálatunkban ezért a gyakorisági hányadosok trendvizsgálatkor figyelembe vettük a populáció legfontosabb

tulajdonságainak változásait is. A kontrollcsoport és a T1DM-esek várandóssága közti különbség három kimenetelben csökkent a multivariációs modellben: a császármetszés, a PIC osztályos felvétel és az alacsony Apgar-érték előfordulásában, míg a többiben a T1DM-esek várandóssága és a háttérpopuláció trendje hasonló volt. Az alacsony Apgar-érték a fenti három kimenetel közül is kitűnik, mivel oly mértékben csökkent az előfordulása T1DM-ben, hogy a vizsgálat végére már nem volt statisztikailag szignifikáns különbség a két csoport között. A császármetszések gyakorisága mind a háttérpopulációban, mind a T1DM-esek csoportjában nőtt, ezen emelkedés viszont a T1DM-esek csoportjában lassabb volt. Hasonlóan, a PIC osztályos felvétel előfordulása gyorsabban csökkent a T1DM-esek csoportjában, mint a háttérpopulációban. Ezek a kedvező trendek részben a jobb glikémiás kontrollal, a várandósgondozás és a betegutak, valamint a szülés körüli beavatkozások fejlődésével függhetnek össze.⁴² Megjegyzendő ugyanakkor, hogy ezen kimenetek kevésbé függenek a koraterhesség alatti vércukorszinttől, szemben a veszélyes fejlődési rendellenességekkel. Noha minden 1%-nyi HbA_{1c} -javulás kb. 50%-kal csökkenti a terhességi szövődmények rizikóját,²⁵ a HbA_{1c} normalizálása önmagában nem elégséges a többletkockázat teljes kivédéséhez, ugyanis normál HbA_{1c} -szint mellett is magasabb az adverb terhességi kimenetek előfordulása a T1DM-esek csoportjában.²⁵ A közel normoglikémia elérése mellett kiemelten fontos a multidiszciplináris terhesgondozásban történő részvétel, illetve az ajánlásoknak megfelelő folsav-, vas- és vitaminbevitel is.²⁵

Vizsgálatunk korlátai közé tartozik, hogy bár a vizsgált populáció összességében igen nagy, a ritka szövődmények trendanalízise így is korlátozott statisztikai erővel bír, ami miatt egyes összefüggések, különbségek rejtve maradhattak. A regiszteradatokban előfordulhatnak téves diagnózisok vagy a szövődmények és kovariánsok téves osztályozása. Megjegyzendő azonban, hogy a Tauffer-adatbázist nem használják egészségügyi finanszírozási célra, így az irányított félrekódolás (a torzítás egyik fontos forrása) jelenléte sem valószínű. Ugyanakkor fontos egészségügyi tényezőkről nem tartalmaz információt

az adatbázis, mint pl. a dohányzás, a szociális helyzet vagy az anyai testméretek. Emellett anonim adatokat használ, így nem tudtuk az adatok többszintű struktúráját az elemzésben figyelembe venni (egy anya ismételt terhességei), azonban a használt statisztikai módszerek (bootstrapping és robusztus konfidenciaintervallumok) alapján eredményeink validitása valószínű. Az anyagcserhelyzet, a vérnyomásértékek és egyéb biológiai változók hiányában az észlelt változások hátterében álló oki folyamatokat viszont nem tudtuk elemezni.

Elemzésünk fő erőssége a nagy esetszám és a hosszú vizsgálati periódus. A jelen vizsgálat az egyik leghosszabb az 1-es típusú cukorbetegség és a háttérpopuláció közti trendeket vizsgáló, publikált tanulmányok között. Mivel a Tauffer-adatbázisból kiemelt változók mindegyikének kitöltése kötelező, így gyakorlatilag minden 1996–2018 közötti szülés bekerült a vizsgálatba. A szenzitivitási és a fő analízis hasonló eredményei megerősítik megfigyeléseink robusztusságát. Ráadásul az elsőszülőkre korlátozott vizsgálattal az adatbázis többszintű struktúráját is kezelni tudtuk.

KÖVETKEZTETÉS

Bár egyes terhességi szövődmények (SGA, PIC osztályos felvétel, alacsony Apgar-érték) aránya csökkent az 1-es típusú cukorbetegséggel szövődött várandósságokban a vizsgálat 23 éve alatt, az LGA és a császármetszés gyakorisága nőtt. A St. Vincent-i deklarációban 1989-ben egybehangzóan megfogalmazott célt, hogy az 1-es típusú cukorbetegséggel élők terhességi kimenetelei meg egyezzenek a háttérpopulációéval, csak az alacsony Apgar-érték előfordulásának tekintetében értük el. Emellett csökkent még a különbség a császármetszések és PIC osztályos felvétel gyakoriságában a T1DM-esek és a kontroll csoportja között, de a javulás ellenére a többletkockázat továbbra is jelentős. A St. Vincent-i deklaráció céljainak eléréséhez még további jelentős javulás szükséges az 1-es típusú cukorbeteg nők várandósság előtti és alatti gondozásában és kezelésében.

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

BNO: betegségek nemzetközi osztályozása; **CI:** konfidenciaintervallum (confidence interval); **IQR:** interkvartilis terjedeleme (interquartile range); **LGA:** terhességi korhoz viszonyított magas születési súly (large for gestational age); **OR:** esélyhányados (odds ratio); **PIC:** perinatális intenzív osztály (perinatal intensive care); **RR:** gyakorisági hányados (rate ratio); **SGA:** terhességi korhoz viszonyított alacsony születési súly (small for gestational age); **T1DM:** 1-es típusú cukorbetegség (type 1 diabetes mellitus)

IRODALOMJEGYZÉK

- Coton SJ, Nazareth I, Petersen I: A cohort study of trends in the prevalence of pregestational diabetes in pregnancy recorded in UK general practice between 1995 and 2012. *BMJ Open* 2016; 6(1): e009494. doi:10.1136/bmjopen-2015-009494
- Murphy HR, Howgate C, O'Keefe J, et al.: Characteristics and outcomes of pregnant women with type 1 or type 2 diabetes: a 5-year national population-based cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021; 9(3): 153-164. doi:10.1016/S2213-8587(20)30406-X
- McCance DR, Casey C: Type 1 diabetes in pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2019; 48(3): 495-509. doi:10.1016/j.ecl.2019.05.008
- Zsirai L, Csákány GM, Vargha P, et al.: Breech presentation: its predictors and consequences. An analysis of the Hungarian Tauffer Obstetric Database (1996–2011). *Acta Obstet Gynecol Scand* 2016; 95(3): 347-354. doi:10.1111/aogs.12834
- Holmes VA, Young IS, Patterson CC, et al.: Optimal Glycemic Control, Pre-eclampsia, and Gestational Hypertension in Women With Type 1 Diabetes in the Diabetes and Pre-eclampsia Intervention Trial. *Diabetes Care* 2011; 34(8): 1683-1688. doi:10.2337/dc11-0244
- Seah J, Kam NM, Wong L, et al.: Risk factors for pregnancy outcomes in Type 1 and Type 2 diabetes. *Intern Med J* 2021; 51(1): 78-86. doi:10.1111/imj.14840
- Mobasser M, Shirmohammadi M, Amiri T, et al.: Corrigendum to: Prevalence and incidence of type 1 diabetes in the world: a systematic review and meta-analysis Mobasser M, Shirmohammadi M, Amiri T, Vahed N, Hosseini Fard H, Ghajazadeh M. *Health Promot Perspect*. 2020 Mar 30;10(2):98-115. doi: 10.34172/hpp.2020.18. *Health Promot Perspect* 2024; 14(2): 202-205. doi:10.34172/hpp.43143
- Abela AG, Fava S: Why is the incidence of type 1 diabetes increasing? *Curr Diabetes Rev* 2021; 17(8): e030521193110. doi:10.2174/1573399817666210503133747
- Driscoll AK, Ely DM: Effects of changes in maternal age distribution and maternal age-specific infant mortality rates on infant mortality trends: United States, 2000-2017. *Natl Vital Stat Rep* 2020; 69(5): 1-18.
- Nassar N, Thorne C, Schiff M, et al.: Trends in the distribution of gestational age and contribution of planned births in New South Wales, Australia. *PLoS One* 2013; 8(2): e56238. doi:10.1371/journal.pone.0056238
- Platt MJ, Stanistreet M, Casson IF, et al.: St Vincent's Declaration 10 years on: outcomes of diabetic pregnancies. *Diabet Med* 2002; 19(3): 216-220. doi:10.1046/j.1464-5491.2002.00665.x
- Osztályozások – A betegségek és az egészséggel kapcsolatos problémák nemzetközi statisztikai osztályozása, X. revízió (BNO-X.). Központi Statisztikai Hivatal [Internet]. (megtekintve: 2025. 05. 14.) https://www.ksh.hu/osztalyozasok_bnox
- World Health Organization: International statistical classification of diseases and related health problems, 10th revision, Fifth edition, 2016. World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2016. <https://hdl.handle.net/10665/246208>
- Zsirai L, Csákány MG, Végh G, et al.: A születési súlyok megoszlása 2011 és 2015 között és a percentilisértékek változása 1996 és 2015 között. A Tauffer-adatbázis feldolgozása. *Orv Hetil* 2019; 160(36): 1426-1436. doi:10.1556/650.2019.31481
- European Perinatal Health Report, 2015-2019. Euro-Peristat [Internet]. 2022. 11.09. Frissítve: 2024. 10. 30. (megtekintve: 2025. 05. 14.). <https://www.europeristat.com/publications/european-perinatal-health-report-2015-2019>
- Hocquette A, Durox M, Wood R, et al.: International versus national growth charts for identifying small and large-for-gestational age newborns: A population-based study in 15 European countries. *Lancet Reg Health Eur* 2021; 8: 100167. doi:10.1016/j.lanep.2021.100167
- Casson IF, Clarke CA, Howard CV, et al.: Outcomes of pregnancy in insulin dependent diabetic women: results of a five year population cohort study. *BMJ* 1997; 315(7103): 275-278. doi:10.1136/bmj.315.7103.275
- Penney GC, Mair G, Pearson DWM, et al.: Outcomes of pregnancies in women with type 1 diabetes in Scotland: a national population-based study. *BJOG* 2003; 110(3): 315-318. doi:10.1046/j.1471-0528.2003.02067.x
- Jensen DM, Damm P, Moelsted-Pedersen L, et al.: Outcomes in Type 1 Diabetic Pregnancies. *Diabetes Care* 2004; 27(12): 2819-2823. doi:10.2337/diacare.27.12.2819
- Silva IS, Higgins C, Swerdlow AJ, et al.: Birthweight and other pregnancy outcomes in a cohort of women with pre-gestational insulin-treated diabetes mellitus, Scotland, 1979–95. *Diabet Med* 2005; 22(4): 440-447. doi:10.1111/j.1464-5491.2005.01434.x
- Persson M, Norman M, Hanson U: Obstetric and Perinatal Outcomes in Type 1 Diabetic Pregnancies. *Diabetes Care* 2009; 32(11): 2005-2009. doi:10.2337/dc09-0656
- Eidem I, Vangen S, Hanssen KF, et al.: Perinatal and infant mortality in term and preterm births among women with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2011; 54(11): 2771-2778. doi:10.1007/s00125-011-2281-7
- Lauenborg J, Mathiesen E, Ovesen P, et al.: Audit on Stillbirths in Women With Pregestational Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26(5): 1385-1389. doi:10.2337/diacare.26.5.1385
- Lapolla A, Dalfrà MG, Di Cianni G, et al.: A multicenter Italian study on pregnancy outcome in women with diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008; 18(4): 291-297. doi:10.1016/j.numecd.2006.12.001
- Colstrup M, Mathiesen ER, Damm P, et al.: Pregnancy in women with type 1 diabetes: Have the goals of St. Vincent declaration been met concerning foetal and neonatal complications? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013; 26(17): 1682-1686. doi:10.3109/14767058.2013.794214
- Stogianni A, Lendahls L, Landin-Olsson M, et al.: Obstetric and perinatal outcomes in pregnancies complicated by diabetes, and control pregnancies, in Kronoberg, Sweden. *BMC Pregnancy Childbirth* 2019; 19(1):159. doi:10.1186/s12884-019-2269-8
- Mitrovic M, Stojic S, Tesic D, et al.: The impact of diabetes mellitus on the course and outcome of pregnancy during a 5-year follow-up. *Vojnosanitetski pregled* 2014; 71(10): 907-914. doi:10.2298/VSP1410907M

28. Owens LA, Sedar J, Carmody L, et al.: Comparing type 1 and type 2 diabetes in pregnancy- similar conditions or is a separate approach required? *BMC Pregnancy Childbirth* 2015; 15: 69. doi:10.1186/s12884-015-0499-y
29. Persson M, Fadl H: Perinatal outcome in relation to fetal sex in offspring to mothers with pre-gestational and gestational diabetes – a population-based study. *Diabet Med* 2014; 31(9): 1047-1054. doi:10.1111/dme.12479
30. Pearce D, Cantisani G, Laihonon A: Changes in fertility and family sizes in Europe. *Popul Trends* 1999; 95(Spring): 33-40.
31. Nabukera S, Wingate MS, Alexander GR, et al.: First-time births among women 30 years and older in the United States: patterns and risk of adverse outcomes. *J Reprod Med* 2006; 51(9): 676-682.
32. Strauss A, Rochow N, Kunze M, et al.: Obesity in pregnant women: a 20-year analysis of the German experience. *Eur J Clin Nutr* 2021; 75(12): 1757-1763. doi:10.1038/s41430-021-00981-8
33. Cundy T, Slee F, Gamble G, et al.: Hypertensive disorders of pregnancy in women with Type 1 and Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2002; 19(6): 482-489. doi:10.1046/j.1464-5491.2002.00729.x
34. Tilstra AM, Masters RK: Worth the Weight? Recent Trends in Obstetric Practices, Gestational Age, and Birth Weight in the United States. *Demography* 2020; 57(1): 99-121. doi:10.1007/s13524-019-00843-w
35. Giandalia A, Russo GT, Ruggeri P, et al.: The Burden of Obesity in Type 1 Diabetic Subjects: A Sex-specific Analysis From the AMD Annals Initiative. *J Clin Endocrinol Metab* 2023; 108(11): e1224-e1235. doi:10.1210/clinem/dgad302
36. Hug L, You D, Blencowe H, et al.: Global, regional, and national estimates and trends in stillbirths from 2000 to 2019: a systematic assessment. *Lancet* 2021; 398(10302): 772-785. doi:10.1016/S0140-6736(21)01112-0
37. Tennant PWG, Glinianaia SV, Bilous RW, et al.: Pre-existing diabetes, maternal glycated haemoglobin, and the risks of fetal and infant death: a population-based study. *Diabetologia* 2014; 57(2): 285-294. doi:10.1007/s00125-013-3108-5
38. Feig DS, Hwee J, Shah BR, et al.: Trends in Incidence of Diabetes in Pregnancy and Serious Perinatal Outcomes: A Large, Population-Based Study in Ontario, Canada, 1996–2010. *Diabetes Care* 2014; 37(6): 1590-1596. doi:10.2337/dcl3-2717
39. Liu S, Rouleau J, Leon JA, et al.: Impact of pre-pregnancy diabetes mellitus on congenital anomalies, Canada, 2002–2012. *Health Promot Chronic Dis Prev Can* 2015; 35(5): 79-84. doi:10.24095/hpcdp.35.5.01
40. Bnhidy F, cs N, Puh EH, et al.: Congenital abnormalities in the offspring of pregnant women with type 1, type 2 and gestational diabetes mellitus: A population-based case-control study. *Congenit Anom (Kyoto)* 2010; 50(2): 115-121. doi:10.1111/j.1741-4520.2010.00275.x
41. Wender-Ozegowska E, Gutaj P, Mantaj U, et al.: Pregnancy Outcomes in Women with Long-Duration Type 1 Diabetes – 25 Years of Experience. *J Clin Med* 2020; 9(10): 3223. doi:10.3390/jcm9103223
42. Al-Agha R, Firth RG, Byrne M, et al.: Outcome of pregnancy in type 1 diabetes mellitus (T1DMP): results from combined diabetes-obstetrical clinics in Dublin in three university teaching hospitals (1995–2006). *Ir J Med Sci* 2012; 181(1): 105-109. doi:10.1007/s11845-011-0781-6
43. Gaudet L, Ferraro ZM, Wen SW, et al.: Maternal Obesity and Occurrence of Fetal Macrosomia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 640291. doi:10.1155/2014/640291