

Svangerskap og diabetes.
Demografiske data fra UNN
1999-2005.

Stud. med.
Jorunn Marie Prestbakmo
MK-01
5. årsoppgave september 2006

Veileder
Seksjonsoverlege, dr. med.
Johan Svartberg

Innholdsfortegnelse

Resyme.....	3
Introduksjon.....	4
Pasienter og metode.....	6
Resultater.....	7
Diskusjon.....	9
- Diabeteskontroll.....	9
- Prematuritet.....	10
- Misdannelser.....	10
- Mortalitet.....	11
- Fødselsvekt.....	11
- Konklusjon.....	13
Tabeller og figurer.....	14
Referanser.....	19

Resyme

Graviditet hos kvinner med type 1 og type 2 diabetes er assosiert med en økt risiko for medfødte misdannelser, obstetriske komplikasjoner og neonatal morbiditet. Adekvat perikonseptjonell behandling reduserer frekvensen av medfødte misdannelser og bedrer svangerskapsutkomme.

Med denne studien ønsket jeg å belyse den situasjonen som foreligger for svangre kvinner med diabetes ved UNN med tanke på svangerskapskomplikasjoner og svangerskapsutkomme sett i lys av den behandling og oppfølging kvinnene mottar før og under svangerskap.

Vi foretok en retrospektiv undersøkelse av kvinner med enten type 1 eller type 2 diabetes.

Resultater ble sammenlignet med nasjonale data og data fra Troms fylke hentet fra Folkehelseinstituttet/ medisinsk fødselsregisters nettside.

I perioden 1999-2005 fant vi 31 kvinner med 42 svangerskap. Trettiseks av svangerskapene var hos kvinner med type 1 diabetes og 6 svangerskap var hos kvinner med type 2 diabetes. Svangerskapskomplikasjoner ble bare sett hos type 1 diabetikerene og da hyppigst preeklampsi, 22,2%. Signifikant korrelasjon ble kun funnet mellom HbA1c verdi før graviditet og preeklampsi, $p = 0,043$. I gruppen sett under ett var det 4 medfødte misdannelser hvorav 3 alvorlige, tilsvarende hhv 95,2 og 71,4 pr 1000. Totalt sett var det 4 aborter hvorav 1 spontan og 3 provoserte. Åtte kvinner fødte levende barn før uke 37, og det var ingen perinatal mortalitet i gruppen sett som helhet. Det ble født 8 barn med fødselsvekt over 4500 gram.

Behandlingen og oppfølgingen av gravide diabetikere ved UNN er av god standard, men svangerskapsutkomme er fremdeles ikke det samme for gravide diabetikere som for gravide i bakgrunnspopulasjonen.

Introduksjon

Graviditet hos kvinner med type 1 og type 2 diabetes er assosiert med en økt risiko for medfødte misdannelser, obstetriske komplikasjoner og neonatal morbiditet. Disse endepunktene kan delvis relateres til perikonsepsjonal behandling og spesielt nivå av glykemisk kontroll. Adekvat perikonsepsjonal behandling reduserer frekvensen av medfødte misdannelser og bedrer svangerskapsutkomme (1, 2). Flere undersøkelser viser også økt risiko for prematur forløsning, hvilket delvis henger sammen med dårlig diabeteskontroll (3). Det er også økt risiko for at diabetes relaterte komplikasjoner hos mor forverres under svangerskap først og fremst retinopati, men også nefropati. En bra blodsukkerregulering vil redusere risikoen (4). Det er en høyere incidens av medfødte misdannelser hos spedbarn født av mødre med diabetes. Både hos rotter og mennesker er det større risiko for abnormalitet hos avkommet dess høyere blodsukker konsentrasjonen er hos mor i perioden for organogenezen (5).

I 1989 ble det i St. Vincent, Italia vedtatt en deklarasjon hvorav det fremgikk mål som skulle nåes i diabetesbehandlingen. Et av målene var at utkomme av diabetes svangerskap skulle nærme seg det som er vanlig for svangerskap som ikke er komplisert av diabetes innen fem år (6). Flere studier fra europeiske land i etterkant har dog vist at dette målet ennå ikke er innfridd (1, 7-12). Det har ikke vært foretatt lignende studier i Norge i etterkant av deklarasjonen.

Kvinner med diabetes må planlegge sine svangerskap, og hovedfokus legges på nær normal blodsukkerkontroll like før og under graviditeten. En tett oppfølging av gravide kvinner med diabetes har gitt suksess i de nordiske land, og den perinatale dødeligheten skiller seg ikke mye fra kvinner uten diabetes. Behandlingsmålet er at kvinnen er velbefinnende i hverdagen med HbA1c < 1,5% over øvre normalgrense for analysemetode før kvinnen blir gravid.

Blodsukkeret bør være mellom 4 og 8 mmol/l ved egenmålinger. Oppfølgingen av gravide diabetikere bør være sentralisert med et team bestående av diabetolog, gynekolog, jordmor og diabetessykepleier. Det bør være lett tilgang til ernæringsfysiolog og øyelege. Kvinnen må kontrolleres av teamet med 1-2 ukers mellomrom, avhengig av tidspunkt i graviditeten (13).

Med denne studien ønsket jeg å belyse den situasjonen som foreligger for svangre kvinner med diabetes ved UNN med tanke på svangerskapskomplikasjoner og svangerskapsutkomme sett i lys av den behandling og oppfølging kvinnene mottar før og under svangerskap. Jeg ønsket å undersøke om behandlingen de mottar er god nok og om svangerskaputkomme er det samme som bakgrunnspopulasjonen.

Pasienter og metode

Vi foretok en retrospektiv undersøkelse og søkte i journalarkivet til UNN for tidsrommet 1999-2005 på diagnosene diabetes mellitus under svangerskap, med internasjonal diagnose klassifisering (ICD) O24.0-O24.9. Dette søket resulterte i 71 pasientjournaler hvorav 31 pasienter ble inkludert i studien. De resterende 40 var feilkodet eller hadde svangerskapsdiabetes. Kun kvinner med enten type 1 eller type 2 diabetes ble inkludert i studien. Alle kvinnene har gått til kontroll hos endokrinolog, gynekolog og ved behov hos diabetessykepleier.

Vi undersøkte for følgende faktorer: type diabetes, antall år med diabetes, diabetesrelaterte komplikasjoner (retinopati, nefropati og neuropati samt ketoacidose og hypoglykemi (med innleggelse i sykehus eller behov for assistanse fra pårørende)), tidligere svangerskap, HbA1c før konsepsjon, under svangerskap og ved termin, svangerskaps komplikasjoner (preeklampsi, hypertensjon, tromboser, dødfødsel og prematuritet) samt barnets vekt, misdannelser og postpartum komplikasjoner hos mor og barn.

Prematur fødsel ble definert som fødsel før fullgatte 37 svangerskapsuker og fødselsvekt over 4500 gram ble satt som grense for stort barn (14, 15). Perinatal mortalitet er antall dødfødsler og døde i løpet av første leveuke. Dødeligheten stiger markert med avtakende fødselsvekt og fosteralder. Der er derfor vanlig å angi perinatal dødelighet for barn med fødselsvekt ≥ 1000 gram alternativt med svangerskapslengde > 28 uker (16). Den perinatale mortalitet defineres her som intrauterin død etter uke 28 og dødsfall i den første uke etter fødselen.

De resultater vi fant ble sammenlignet med nasjonale data og data fra Troms fylke for samme periode hentet fra Folkehelseinstituttet/ medisinsk fødselsregisters nettside. Det ble benyttet deskriptiv statistikk og Pearson korrelasjoner fra SPSS versjon 13.0.

Resultater

I perioden 1999-2005 fant vi 31 kvinner med 42 svangerskap. I tabell 1 sammenfattes bakgrunnsdata for denne gruppen. Trettiseks av svangerskapene var hos kvinner med diabetes type 1 og 6 svangerskap var hos kvinner med type 2 diabetes. Gjennomsnittlig varighet av diabetes for gruppen som helhet var 14,6 år, henholdsvis 16,3 år for de med type 1 mens den var 4 år for de med type 2. Gruppen hadde gjennomsnittlig 2,2 tidligere svangerskap og hadde gjennomsnittlig 0,8 fødsler. Det forekom ingen diabetes relaterte komplikasjoner hos type 2 diabetikerene. Hos de med type 1 diabetes hadde 36,1 % komplikasjon i form av retinopati, 11,1 % nefropati og 8,3% nevropati. Av akutte komplikasjoner hadde 25% opplevd alvorlig hypoglykemi og 5,6% hadde opplevd ketoacidose.

Av tabell 2 fremgår hyppighet av svangerskapkomplikasjoner. Hos type 1 diabetikerene hadde 22,2% preeklampsi, hvilket tilsvarer 8 svangerskap. Ingen tilfeller av preeklampsi ble registrert hos de med type 2 diabetes. Det ble registrert hypertensjon i 3 svangerskap og proteinuri i 2, dette tilsvarer henholdsvis 8,3 og 5,6 %. Disse komplikasjoner forekom heller ikke i gruppen med type 2 diabetes.

Figur1 viser forandring av HbA1c under svangerskapet. Korrelasjon mellom HbA1c verdi før graviditet var positivt assosiert med preeklampsi, $r= 0,330$, $p = 0,043$. Foruten preeklampsi ble det ikke signifikante positive assosiasjoner til de andre komplikasjonene og HbA1c ble heller ikke funnet signifikant assosiert til fødselsvekt.

I gruppen sett under ett var det 4 medfødte misdannelser hvorav 3 alvorlige. Dette tilsvarer henholdsvis 95,2 og 71,4 pr 1000. Av nasjonale data fremgår at det forekommer medfødte misdannelser hos 42,1 pr. 1000 og alvorlige misdannelser hos 25,7 pr 1000. Disse resultater er sammenfattet i figur 2.

Totalt sett var det 4 aborter hvorav 1 spontan og 3 provoserte. Det var 1 provosert abort i gruppen av type 2 diabetikere som tilsvarer 16,7%. Hos type 1 diabetikerene var det 1 spontan abort og 2 provoserte, tilsvarende henholdsvis 2,8 og 5,6%.

I gruppen med type 1 diabetes var det 9 fødsler før uke 37 og 25 fødsler mellom uke 37 og 40. Keisersnitt ble foretatt i 18 tilfeller i denne gruppen. I gruppen med type 2 diabetes var det en fødsel før uke 37 og 5 fødsler mellom uke 38 og 40. Ingen keisersnitt ble foretatt i denne gruppen. I gruppen som helhet var det to dødfødsler, en i uke 18 og en i uke 22, begge provoserte aborter grunnet misdannelse hos foster.

Det var ingen perinatal mortalitet i vår studiepopulasjonen, mens den var 3,9 pr 1000 i bakgrunnspopulasjonen. I tabell 3 sammenlignes perinatal mortalitet i bakgrunnspopulasjon med lignende europeiske studier.

Gjennomsnittlig fødselsvekt var 3733,3 gram. Type 1 diabetikeren fødte gjennomsnittlig barn på 3763,3 gram mens barn av type 2 diabetikeren hadde gjennomsnittlig fødselsvekt på 3535 gram. Laveste fødselsvekt i gruppen sett som helhet var 2150 gram og tyngste barn var 5250 gram. Begge ytterpunktene ble født av kvinner med type 1 diabetes. Nasjonalt i perioden 1999-2002 ble det født totalt 233567 barn og 10960 av disse hadde fødselsvekt over 4500 gram, i prosent utgjør dette 4,7. I samme periode i Troms fylke ble det født 8056 barn hvorav 378 hadde fødselsvekt over 4500 gram, også tilsvarende 4,7%. I vår gruppe ved UNN ble det i perioden 1999-2005 født 8 barn med fødselsvekt over 4500 gram hvilket utgjør 21,1%.

Postpartum komplikasjoner ble sett i ett tilfelle hos mor (blødning) og ett tilfelle hos barn (respirasjonssvikt). Begge tilfellene var i gruppen med type 1 diabetes.

Diskusjon

Diabeteskontroll

Den undersøkte pasientgruppen ved UNN i perioden 1999-2005 har alle gått til regelmessige kontroller hos endokrinolog og gynekolog og ved behov diabetessykepleier. Kontrollene har vært annenhver uke og hver uke mot slutten av svangerskapet.

Ifølge Diabeteshåndboken er det et ønsket behandlingsmål at kvinnen skal ha en HbA1c verdi $< 1,5\%$ over øvre normalområde før hun blir gravid (13). Den amerikanske diabetes forening har slått fast at streng glykemisk kontroll er oppnådd når HbA1c verdi er innenfor 1% over øvre normalområde ($4,0-6,0\%$) HbA1c konsentrasjon under eller lik $7,0\%$ er antatt å være assosiert med nær lik frekvens av medfødte misdannelser og makrosomi som hos graviditeter uten diabetes (1). Gjennomsnittlig var HbA1c verdien i vår undersøkte gruppe før graviditet på $7,7$. Under svangerskap og ved termin var gjennomsnittlig HbA1c verdi på henholdsvis $6,5$ og $6,4$. Uansett om en legger de amerikanske eller diabeteshåndbokens retningslinjer til grunn er gjennomsnittlig HbA1c i gruppen like over ønskelige verdier før svangerskap for å unngå misdannelser og makrosomi, men innenfor under svangerskapet.

Det finnes ikke nasjonale data over HbA1c verdier i svangerskap uten diabetes slik at det ikke er mulig å sammenligne med bakgrunnspopulasjonen. I den undersøkte pasientgruppen ved UNN var kun HbA1c verdi før graviditet positivt assosiert til preeklampsi og foruten dette ble det ikke funnet andre signifikante korrelasjoner med HbA1c verdier, slik som ventet med tanke på fødselsvekt og misdannelser. I en norsk studie fra 1970-85 (18) hadde $43,4\%$ en HbA1c verdi mellom $8,0$ og $9,9$ i andre trimester, mens i vår studiepopulasjon var verdien i tilsvarende semester på $2,4\%$ tilsvarende 1 pasient. I en dansk studie av type 1 og type 2 diabetikere fra 1996 til 2001 (19) var gjennomsnittlig HbA1c verdi før svangerskap hos type 2 diabetikere $6,8$ og $7,0$ hos kvinnene med type 1 diabetes. I vår studiepopulasjon var gjennomsnittlig HbA1c verdi for type 2 diabetikere på $6,7$ før svangerskap og $7,9$ hos de med

type 1. Utfra dette kan en si at type 2 diabetikerene ved UNN ligger på samme nivå som danskene mens type 1 diabetikerene ligger like over gjennomsnittet fra den danske studien. Det forekom også lite diabetesrelaterte komplikasjoner under svangerskap, foruten preeklampsi i 8 svangerskap, lik 22,2%, se tabell 2.

Prematuritet

Flere undersøkelser viser økt risiko for prematur forløsning ved diabetes (oppimot 25%), hvilket delvis henger sammen med dårlig diabeteskontroll (3). I Norge anslås risikoen for prematur forløsning hos ikke diabetikere til ca 5% (14). I vårt materiale fødte 8 kvinner levende barn før uke 37 hvilket tilsvarer 19.1%. I den danske studien fødte 31% av type 2 diabetikerene før uke 37 og 38% av type 1 diabetikerene (19). Dette kan virke som dårligere resultat enn i vår studiepopulasjon der ingen av type 2 diabetikerene fødte før uke 37, men det må tas med i betraktning at type 2 diabetikerene i vår studiepopulasjon var en svært liten gruppe. Derimot fødte 22,2% av type 1 diabetikerene i vår studiepopulasjon før uke 37. Altså ligger vårt materiale innenfor anslått risiko for prematur forløsning for diabetessvangerskap, men godt over risikoen for svangerskap uten diabetes. Vår undersøkte gruppe på UNN ligger også bedre enn den danske gruppen.

Misdannelser

Frekvensen av misdannelser er assosiert med kvaliteten på blodsukkerreguleringen under organogenesen (4). Den undersøkte gruppen på UNN lå betydelig høyere med tanke på misdannelser enn bakgrunnspopulasjonen, se figur 2. Tall fra den nasjonale gruppen var fra en kortere perioden, 1999 til 2002, slik at periodene som er undersøkt for ikke samsvarer, og det er heller ikke kjent hvor mange i den nasjonale gruppen som hadde diabetes i svangerskapet. I den danske studien fra perioden 1996-2001 (19) forekom medfødte misdannelser hos 6,6% av

type 2 diabetikerene og 2,9% hos type 1 diabetikerene. I vår studie var det 1 tilfelle av misdannelser hos type 2 diabetikeren, tilsvarende 16,7% og 3 tilfeller, tilsvarende 8,3% i gruppen med type 1 diabetes. Her ligger vår studiepopulasjon godt over den danske i begge gruppene. I en lignende nederlandsk studie (1), som kun har tatt for seg type 1 diabetikere, var frekvensen på medfødte misdannelser 8.8%, slik at våre type 1 diabetikere ligger under frekvensen hos den nederlandske studiepopulasjonen. Antallet pasienter i bakgrunnspopulasjonen, og i den danske og nederlandske studien var betydelig høyere enn i vår slik at tallene ikke er direkte sammenlignbare og det må også tas hensyn til at få tilfeller i en liten gruppe gir store utslag.

Mortalitet

Den perinatale mortalitet var på 0 i vår gruppe mens den i den nasjonale gruppen var 3,9 pr 1000. Sammenlignet med andre europeiske studier ligger den undersøkte gruppen ved UNN godt an, se tabell 3. Definisjonsmessige forskjeller kan være en mulig årsak til dette. Perinatal død er i denne studien definert som intrauterin død etter uke 28 og dødsfall i den første uken etter fødselen. I den franske studien (Boulot et al.) omfattet perinatal død både føtal og neonatal død (11), mens i den finske studien (Vaarasmaki et al.) ble perinatal død definert til å omfatte dødfødte og tidlig neonatal død fra 22. svangerskapsuke til 7 dager etter fødsel (10). I en nederlandsk studie (Evers et al.) ble perinatal død definert som føtalt tap fra 24. svangerskapsuke, over eller lik 500 gram, eller begge, sammen med alle postnatale dødsfall inntil 7 dager etter fødsel.

Fødselsvekt

Median fødselsvekt for gutter og jenter født til termin er i Norge henholdsvis 3500 og 3400 gram (17). Stort barn er definert som fødselsvekt over 4500 gram (15). 4,7% i den nasjonale

gruppen hadde fødselsvekt over 4500 gram, mens i vår gruppe hadde 21,1% fødselsvekt over 4500 gram. Sammenlignet med bakgrunnspopulasjonen er det et betydelig sprang i prosentvis andel med fødselsvekt over 4500 gram i vår gruppe i forhold til bakgrunnspopulasjonen. I den danske studien var det totalt 8% av type 2 diabetikerene med fødselsvekt over 4500 gram og 5% av type 1 diabetikerene (19). Ingen av type 2 diabetikerene i vår gruppe fødte barn over 4500 gram, mens 24,2% av type 1 diabetikerene fødte store barn over 4500 gram. Altså har type 1 diabetikerene i vår studiepopulasjon et betydelig dårligere svangerskapsutkomme med tanke på fødselsvekt enn type 1 diabetikerene i den danske studien, mens de med type 2 i vår studiepopulasjon har et meget bra resultat. Betydningen av tallene må ses i forhold til at vår gruppe er liten. Sammenlignet med den nasjonale gruppen i Norge må det og tas høyde for at periodene som sammenlignes ikke samsvarer i antall år samt at antallet barn født av mødre med diabetes ikke er kjent i den nasjonale gruppen.

Konklusjon

Etter å ha gjennomgått materialet sitter en igjen med at det fortsatt er forskjell i svangerskapsutkomme hos mødre med diabetes enn hos mødre uten diabetes. Diabetikerene i den undersøkte gruppen ved UNN har en god glykemisk kontroll under svangerskapet, likevel forekommer preeklampsi hyppigere enn i bakgrunnsbefolkningen samt at disse kvinnene føder større barn enn sine medsøstre uten diabetes. Andelen misdannelser er også høyere til tross for en gjennomsnittlig HbA1c før graviditet på 7,7. Derimot ser en at perinatal mortalitet i vår gruppe er lik 0 mens den i bakgrunnsbefolkning er på 3,9 pr 1000. Sett som helhet er den behandlingen som mottas på UNN innenfor internasjonal standard, men fortsatt kan svangerskapsutkomme for kvinnene med diabetes bli bedre. Den behandling og informasjon som gis før kvinnene blir gravid er av avgjørende betydning da en i flere studier inkludert denne ser at misdannelser og makrosomi er positivt assosiert med dårlig glykemisk kontroll før svangerskap og i første trimester.

Konklusjonen blir derfor at behandlingen og oppfølgingen av gravide diabetikere ved UNN er av god standard, men svangerskapsutkomme er fremdeles ikke det samme for gravide diabetikere som for gravide i bakgrunnspopulasjonen.

Tabeller og figurer

Tabell 1: Beskrivelse av gruppen før graviditet. Alder, diabetesvarighet, tidligere svangerskap og partus er oppgitt i gjennomsnitt \pm standard deviasjon. Komplikasjonene er oppgitt i prosent.

	Type 1 diabetes	Type 2 diabetes	Alle
N	36	6	42
Alder (mean)	28,4 \pm 5,0	27,7 \pm 2,4	28,3 \pm 4,7
Diabetesvarighet	16,3 \pm 7,0	4 \pm 4,5	14,6 \pm 8,0
Tidligere graviditeter	2,1 \pm 1,2	2,5 \pm 1,0	2,2 \pm 1,2
Partus	0,75 \pm 0,8	1,17 \pm 0,8	0,8 \pm 0,8
Langtidskomplikasjoner (%)			
Retinopati	36,1	0	31
Nefropati	11,1	0	9,5
Nevropati	8,3	0	7,1
Akutte komplikasjoner (%)			
Ketoacidose	5,6	0	4,8
Alvorlig hypoglykemi	25	0	21,4

N = antall svangerskap

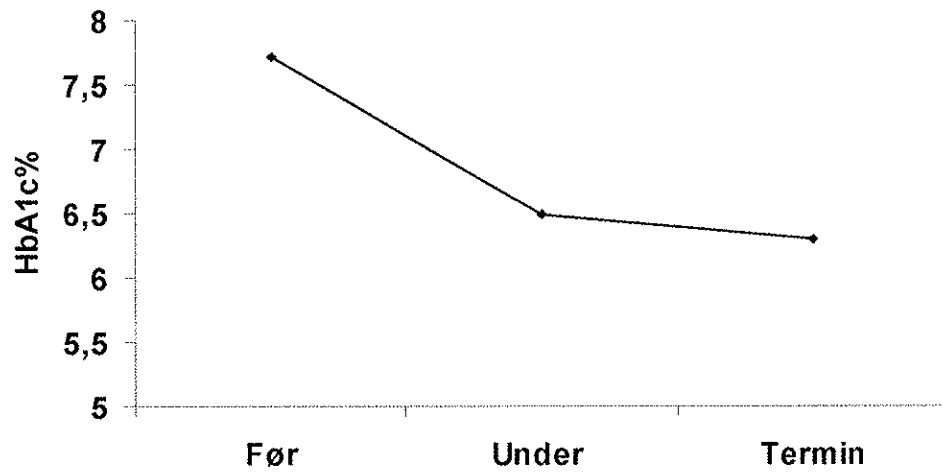
Tabell 2: Hyppighet av komplikasjoner under svangerskap. Komplikasjonene er oppgitt i henholdsvis antall og prosentvis andel.

	Type 1 diabetes	Type 2 diabetes	Alle
N	36	6	42
Preeklampsi (N / %)	8 / 22,2	0	8 / 19
Hypertensjon (N / %)	3 / 8,3	0	3 / 7,1
Proteinuri (N / %)	2 / 5,6	0	2 / 4,8
Tromboser (N / %)	0	0	0
Aborter (N / %)			
Spontan	1 / 2,8	0	1 / 2,4
Provosert	2 / 5,6	1 / 16,7	3 / 7,1

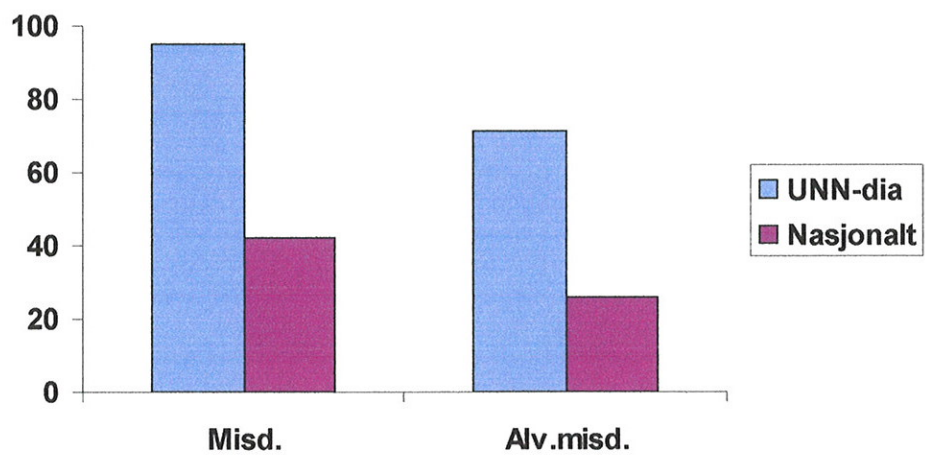
N = antall svangerskap.

Tabell 3: Tidligere studier sammenlignet med egen. Tabellen viser PNM hos kvinner med diabetes sammenlignet med bakgrunnspopulasjonen. PNM, perinatal mortalitet

Studie	Studiedesign	Pasient type	Antall	PNM i pasienter/svangerskap (pr 1000)	PNM i diabetespopulasjon (pr 1000)	PNM i bakgrunnspopulasjon (pr 1000)	Relativ risiko/odds ratio
Hawthorne et al., 1997	Prospektiv	Alle diabetes svangerskap	111 / 113	48,0	8,9	5,38	
Casson et al., 1997	Retrospektiv	Insulinavhengig diabetes i svangerskap	355 / 462	36,1	8,3	4,34	
Platt et al., 2002	Retrospektiv	Type 1 diabetes	547	43,0	8,5	5,0	
Vaarasma et al., 2002	Retrospektiv	Type 1 diabetes	954	13,6	6,2	2,2	
Boulot et al., 2003	Prospective, cross sectional	Pregestajonal diabetes	435	44,0	7,0	6,2	
Evers et al., 2004	Prospektiv	Type 1 diabetes	323	27,8	8,0	3,5	
Prestbakmo, 2006	Retrospektiv	Type 1 og type 2 diabetes	31 / 42	0	3,9	0	



Figur 1: Kurven viser gruppens gjennomsnittlige HbA1c-verdi for svangerskap, under svangerskap og ved termin



Figur 2: Utkomme av svangerskap med tanke på misdannelser hos kvinner med diabetes ved UNN sammenlignet med kvinner uten diabetes nasjonalt. Tallene er pr. 1000.

Referanser

1. Evers IM, de Valk HW, Visser GHA. Risk of complications of pregnancy in women with type 1 diabetes: nationwide prospective study in Netherlands. *BMJ* 2004;328:915-919.
2. Verheijen ECJ, Critchley JA, Whitelaw DC, Tuffnell DJ. Outcomes of pregnancies in women with pre-existing type 1 or type 2 diabetes, in an ethnically mixed population. *BJOG* 2005; 112: 1500-1503.
3. Berne C, Persson B. Graviditet. I: Aagardh C-D, Berne C. Östman J. (red) Diabetes. Almqvist & Wiksell Förlag 1992; 226-241.
4. Apeland T, Bergrem H, Berget M. Gravide diabetikere. En retrospektiv undersøkelse av svangerskap og fødsel hos type 1-diabetikere i Sør-Rogaland 1982-90. *Tidsskr Nor Lægeforen*, 1992;112:2520-2523
5. Steel JM, Johnstone FD, Hepburn DA, Smith AF. Can prepregnancy care of diabetic women reduce the risk of abnormal babies? *BMJ* 1990;301:1070-4
6. Diabetes care and research in Europe; the St. Vincent declaration. *Diabet. Med.* 1990;7:360
7. Hawthorne G, Robson S, Ryall EA et al. Prospective population based survey of outcome of pregnancy in diabetic women: results of the Northern Diabetic Pregnancy Audit, 1994. *BMJ* 1997; 315: 279-281.
8. 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: 275-278.
9. Platt MJ, Stanisstreet M, Casson IF et al. St. Vincent`s Declaration 10 years on: outcomes of diabetic pregnancies. *Diabetic Med.* 2002; 19: 216-220.
10. Vaarasmaki M, Glissler M, Ritvanen A, Hartikainen AL. Congenital anomalies and first year life surveillance in Type 1 diabetic births. *Diabetic Med.* 2002; 19: 589-593.
11. Boulet P, Chabbert-Buffet N, d'Ercole C et al. For the Diabetes and Pregnancy Group. France. French multicentric survey of outcome of pregnancy in women with pregestational diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26(11): 2990-2993.
12. Hod M. Pregnancy outcomes 16 years after the St.Vincent declaration. *International Diabetes Monitor* 2005 17; 3: 31-32.
13. Hanssen KF. Graviditet og diabetes – en viktig terapeutisk utfordring. I: Vaaler S. (red.) *Diabeteshåndboken*, Gyldendal 2004; 284-285.
14. Finne PH, Seip M. Propedeutisk pediatri. Universitetsforlaget 2001: 63-64.
15. Kiserud T. Fostervekst og vektavvik. I: Bergsjø P, Maltau JM, Molne K, Nesheim B-I (red.) *Obstetrikk og gynekologi*. Gyldendal 2004: 146.
16. Moster D. Fødselens epidemiologi. I: Bergsjø P, Maltau JM, Molne K, Nesheim B-I (red.) *Obstetrikk og gynekologi*. Gyldendal 2004: 268.
17. Markestad T. *Klinisk Pediatri*. Fagbokforlaget 2003: 15.
18. Moe N, Paus P, Jervell J, Bratlid D, Syrdalen P. Diabetes mellitus og graviditet. *Tidsskr Nor lægeforen* 1987; 107: 1746-1750.
19. Clausen TD, Mathiesen E, Ekbohm P, Hellmuth E, Mandrup-Poulsen T, Damm P. Poor pregnancy outcome in women with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005, 28; 2 : 323-328.