

**Diabetes mellitus type 1 og type 2 i svangerskap.
UNN Tromsø fra 1999-2011.**

MED-3950 5.-årsoppgave

Profesjonsstudiet i medisin ved Universitetet i Tromsø

Juni 2013

Medisinstudent

Sofie Hansen Stenvoll

MK-08

Veileder

Johan Svartberg

Seksjonsoverlege Endokrinologisk seksjon, UNN Tromsø/

professor dr. med. Universitetet i Tromsø.

Innholdsfortegnelse

1. Resymé	3
2. Introduksjon	4
3. Metoder	5
4. Definisjoner	6
5. Resultater	7
5.1. Antall graviditeter	7
5.2. Alder, diabetesvarighet og diabetiske senkomplikasjoner	7
5.3. Levendefødsel, abort og PNM	7
5.4. Fødselsuke og fødselsvekt	7
5.5. Svangerskapskomplikasjoner	8
5.6. Forløsning	8
5.7. HbA1c-verdier	8
6. Diskusjon	9
6.1. Blodsukkerregulering	9
6.2. PNM	10
6.3. Prematuritet	11
6.4. Makrosomi	11
6.5. Keisersnitt og preeklampsi	12
7. Konklusjon	14
8. Tabeller og figurer	15-19
9. Referanser	20

1. Resymé

Graviditet hos kvinner med tidligere kjent type 1 og type 2 diabetes er assosiert med dårligere prognose for mor og barn, med økt risiko for svangerskapskomplikasjoner og dårligere svangerskapsutkomme. Tilstrekkelig behandling før og under svangerskap er med på å bedre utkomme, bl.a. ved å redusere forekomsten av medfødte misdannelser og makrosomi.

Med denne studien ønsker jeg å undersøke situasjonen til alle gravide kvinner med tidligere kjent diabetes mellitus type 1 og 2 som ble fulgt opp ved Endokrinologisk seksjon UNN Tromsø i perioden fra 1999 og fram til 2011. Dette for å belyse kvaliteten av den oppfølgingen og behandlingen de motta før og under svangerskapet, med tanke på svangerskapskomplikasjoner og svangerskapsutkomme.

Det ble utført en retrospektiv kvalitativ undersøkelse av kvinner med tidligere kjent type 1 eller type 2 diabetes. Resultatene ble sammenlignet med nasjonale data og data fra Troms fylke og Tromsø fra Folkehelseinstituttet/ medisinsk fødselsregisters nettside.

I perioden 1999-2011 fant vi 120 svangerskap hos 86 kvinner. 100 svangerskap resulterte i levendefødsel, hvorav 76 født av type 1 diabetikere, mens 24 av type 2 diabetikere. Kvinnene hadde god glykemisk kontroll under svangerskapet. Svangerskapskomplikasjoner ble sett i begge gruppene, hyppigst preeklampsi med en forekomst på 27,3 % hos type 1 diabetikerne og 36 % hos type 2 diabetikerne. Forekomsten av keisersnitt var i begge gruppene rundt 60 %, over 3 ganger så hyppig som generelt i Tromsø i samme periode. Det ble funnet signifikante korrelasjoner mellom keisersnitt og preeklampsi, samt mellom preeklampsi og fødselsvekt. Diabetikerne ved UNN føder større barn og de har høyere forekomst av prematuritet sammenlignet med ikke-diabetikere. Det ble født 12 barn med fødselsvekt over 4500 gram, samt 20 premature barn. Sammenlignet med andre studier ligger UNN godt an med tanke på fødselsvekt og prematuritet, men dårligere med tanke på preeklampsi og keisersnitt. Det var ingen perinatal mortalitet.

Behandlingen og oppfølgingen av gravide diabetikere ved UNN er av god kvalitet, men svangerskapsutkomme er fortsatt ikke den samme som for gravide kvinner uten diabetes. Fortsatt kan svangerskapsutkomme for kvinnene ved UNN bli bedre, selv om behandlingen de mottar ved UNN er innenfor internasjonal standard.

2. Introduksjon

Graviditet hos kvinner med tidligere kjent diabetes mellitus er assosiert med dårligere prognose for mor og barn, med økt risiko for svangerskapskomplikasjoner og dårligere svangerskapsutkomme enn hos gravide kvinner uten diabetes. (1)

Hos kvinner med type 1 diabetes kan man se sammenheng mellom den økte risikoen og et dårlig regulert blodsukker. (2) Kvinner med type 2 diabetes har vist seg å ha mildere forstyrrelse i blodsukkeret under graviditeten og lavere forekomst av diabeteskomplikasjoner. Til tross for dette har de ikke hatt bedre svangerskapsutkomme enn de med type 1 diabetes, noe som kan indikere at type 2 diabetes i svangerskap er en alvorlig tilstand. (1, 3)

I 1989 ble det utarbeidet og vedtatt en erklæring i St. Vincent i Italia, med flere mål for diabetesbehandlingen i europeiske land. Et av målene var at gravide kvinner med type 1 diabetes skulle ha tilnærmet lik svangerskapsutkomme som gravide kvinner uten diabetes innen 5 år. Flere studier har i etterkant av dette vist at ingen av de undersøkte europeiske landene har nådd dette målet. (4)

Tettere og bedre kontroll av blodsukkeret, og normalisering av denne, hos gravide kvinner med type 1 eller 2 diabetes har bidratt til å redusere risikoen for komplikasjoner, og forbedret svangerskapsutkomme betydelig i begge gruppene. (2) Det er viktig at gravide kvinner med diabetes får god oppfølging allerede før graviditeten, da dette har vist seg å være effektivt for å redusere forekomsten av medfødte misdannelser, perinatal mortalitet (PNM), samt for å redusere HbA1v-verdier i første trimester av svangerskapet. Hyperglykemi kan ha teratogen effekt på fostret under organogenesen. (1, 4-6)

I denne retrospektive studien ønsker vi å undersøke situasjonen til alle gravide kvinner med tidligere kjent diabetes mellitus type 1 og 2 som ble fulgt opp ved Endokrinologisk seksjon UNN Tromsø i perioden fra 1999 og fram til 2011. Dette for å belyse kvaliteten av den oppfølgingen og behandlingen de fikk før og under svangerskapet, med tanke på svangerskapskomplikasjoner og svangerskapsutkomme. Resultatene ble sammenlignet med data fra nasjonalt fødselsregister.

3. Metode

Det ble utført en retrospektiv kvalitativ undersøkelse av svangerskap hos pasienter med tidligere kjent diabetes ved Endokrinologisk seksjon UNN Tromsø i tidsrommet 1999-2011. Diagnosene vi undersøkte var diabetes mellitus under svangerskap, som har internasjonal diagnose klassifisering (ICD-koder) O24.0-O24.9. Dette resulterte i 203 pasientjournaler, hvorav etter gjennomgang av alle journaler 120 journaler ble inkludert i studien. Dette var graviditeter hos kvinner med tidligere kjent type 1 eller type 2 diabetes. Graviditeter med andre former for diabetes, som svangerskapsdiabetes, nedsatt glukosetoleranse, nyopplaget type 2 diabetes, samt feilkoder ble ekskludert.

Alle kvinnene i studien har vært fulgt opp av både endokrinolog og gynekolog, samt ved behov øyelege og diabetessykepleier.

Faktorer vi undersøkte for og registrerte: diabetestype (1 eller 2), diabetesvarighet (antall år), kvinnens alder ved graviditets start, antall svangerskap inkl. nåværende (gravida), type behandling (multiinjeksjon, insulinpumpe, insulinpumpe med sensor eller medikamentell behandling), diabeteskomplikasjoner (retinopati, nefropati og nevropati, samt ketoacidose eller alvorlig hypoglykemi under pågående svangerskap), kjent hypertensjon før graviditeten, HbA1c-verdier (%) før befruktning, i starten av svangerskapet (første kontroll etter påvist graviditet) og ved termin (så nært opp mot forløsning som mulig), svangerskapskomplikasjoner (preeklampsi, hypertensjon, proteinuri, tromboemboli, abort (spontan eller provosert) og prematuritet), type forløsning (spontan, provosert/indusert eller keisersnitt), barnets vekt, fødselsuke, og misdannelser ved fødselen (ikke godt registrert).

Våre resultater ble registrert i statistikkprogrammet SPSS versjon 21.0, hvor det ble benyttet deskriptiv statistikk, korrelasjonsanalyser og student T-test. Resultatene ble sammenlignet med nasjonale data og data fra Troms fylke og Tromsø hentet fra Folkehelseinstituttet/ medisinsk fødselsregisters nettside.

4. Definisjoner

Alvorlig hypoglykemi er definert som hypoglykemi der pasienten har kramper, bevissthetstap eller blodsukker $< 2,8$ og blir lagt inn i sykehus eller har behov for assistanse fra pårørende for å komme seg). (7)

Preeklampsi (svangerskapsforgiftning) er definert som en tilstand med hypertensjon (blodtrykk $> 140/90$) i kombinasjon med proteinuri/albuminuri (1+ på urinstiks). (8).

Abort er definert som fødsel før 28. svangerskapsuke uten tegn til liv. (9)

Aborter innen utgangen av 12. svangerskapsuke kalles tidlige spontanaborter, og etter uke 12 senaborter. (8)

Perinatal dødelighet/mortalitet (PNM) inkluderer dødfødte fra 28. svangerskapsuke og levendefødte barn som dør i løpet av første leveuke. (8)

Premature barn fødes før utgangen av 37. svangerskapsuke. Et fullbåret barn fødes mellom svangerskapsuke 37 og innen utgangen av uke 41. Barna som fødes fra uke 42 er overtidig fødte barn. (9).

Høy fødselsvekt er på over 4500 gram, og er grensen for **makrosomi** (stort barn). (8)

Lav fødselsvekt er definert som under 2500 gram. Lavere fødselsvekt enn 1500 gram klassifiseres som meget lav fødselsvekt. (9)

Induksjon er kunstig igangsetting av fødselen. Det er vanlig å sette i gang fødselen på denne måten når det forventes et overtidig svangerskap. Ved diabetes hos moren (og noen tilfeller av preeklampsi) er det ønskelig at fødselen skjer før terminen. (8)

5. Resultater

Fra 1999-2011 fant vi ved UNN Tromsø 120 graviditeter hos 86 kvinner med tidligere kjent diabetes mellitus. 100 graviditeter resulterte i levendefødsel, hvorav 76 født av type 1 diabetikere, mens 24 av type 2 diabetikere. (Tabell 1 og 2)

5.1. Antall graviditeter

De fleste av kvinnene som ble fulgt opp ved Endokrinologisk seksjon var første- eller andregangsgravid. 36,3 % var gravida 1, mens 32,4 % gravida 2. (Figur 1)

5.2. Alder, diabetesvarighet og diabetiske senkomplikasjoner

Gjennomsnittsalderen for kvinnene var 4,6 år høyere for type 2 diabetikere ($32,8 \pm 4,6$) sammenlignet med type 1 diabetikere ($28,2 \pm 5,3$). Den yngste var 18 år og den eldste 41 år. Diabetesvarigheten var $16,5 \pm 7,9$ år hos type 1 diabetikerne, mot $5,0 \pm 3,9$ år hos type 2 diabetikerne. 27,3 % av type 1 diabetikerne hadde opplevd alvorlig hypoglykemi i forbindelse med svangerskapet, mens ingen av type 2 diabetikerne. 44 % av type 2 diabetikerne hadde behandlingstrengende hypertensjon før svangerskapet, mens 21,6 % av type 1 diabetikerne. Mikrovaskulære senkomplikasjoner av diabetes ble sett i større grad hos type 1 diabetikere enn hos type 2 diabetikere, henholdsvis 42 % og 8 %. Retinopati var hyppigste komplikasjon hos type 1 diabetikerne (33 %), samt den eneste komplikasjonen registrert hos type 2 diabetikere (8 %). Bortsett for hypertensjon, nefropati og nevropati, var det signifikante forskjeller mellom gruppene for alle parametrene, med $p < 0,01$. (Tabell 1)

5.3. Levendefødsel, abort og PNM

Hos type 1 diabetikerne resulterte 80 % av graviditetene i levendefødte barn (tilsvarende 76 stk), mot 96 % hos type 2 diabetikerne (24 stk). En ser 8,5 % høyere forekomst av spontanabort hos type 1 diabetikere (12 stk, 12 %) sammenlignet med type 2 diabetikere (1 stk, 4 %). Denne forskjellen er ikke signifikant. Gjennomsnittlig svangerskapsuke for spontanabortene er uke $10,9 \pm 4,9$, hvor den tidligste skjedde i uke 6 og den seneste i uke 21. Totalt sett sees 69,2 % tidlige aborter og 23,1 % senaborter (uke 17, 18 og 21). (Tabell 2) I vår studiepopulasjon var PNM lik 0. (Tabell 4)

5.4. Fødselsuke og fødselsvekt

Gjennomsnittlig fødselsuke var $37,5 \pm 2,8$ for hele gruppen. Det ble født 20 premature barn, tilsvarende 20 % av alle fødslene. 15 premature barn (19,7 %) ble født av type 1 diabetikere og 5

(20,8 %) av type 2 diabetikere. Laveste fødselsuke var uke 26, og høyeste uke 42, begge ytterpunktene hos type 2 diabetikere. (Tabell 2)

Gjennomsnittlig fødselsvekt var $3624,8 \pm 877,9$ gram. 3 barn hadde fødselsvekt under 1500 gram. Laveste fødselsvekt hadde et tvillingpar født av en type 2 diabetiker, hvor vekten var 713 gram og 996 gram. 11 % av barna hadde fødselsvekt under 2500 gram, 7 barn født av type 1 diabetikere (9,2 %) og 4 født av type 2 diabetikere (16,7 %). 12 % av barna hadde fødselsvekt over 4500 gram, 10 barn født av type 1 diabetikere (13,2 %), og 2 av type 2 diabetikere (8,3 %) av type 2 diabetikere. Høyeste fødselsvekt var 5130 gram, født av en type 1 diabetiker. (Tabell 2)

5.5. Svangerskapskomplikasjoner

Med tanke på svangerskapskomplikasjoner var det totalt sett ganske lik forekomst mellom gruppene, komplikasjonsforekomsten for alle var 52,2 %. Type 1 diabetikerne hadde forekomst av preeklampsi på 27,3 %, proteinuri på 15,6 % og nyoppstått hypertensjon på 10,2 %. Det var høyere forekomst av preeklampsi hos type 2 diabetikerne på 36 %, lavere forekomst av proteinuri på 4 % og nogenlunde lik forekomst av nyoppstått hypertensjon på 12 %. (Tabell 2) Ved Spearman's korrelasjon ble det vist sammenheng mellom keisersnitt og preeklampsi ($p < 0,01$), samt keisersnitt og fødselsvekst ($p < 0,01$).

5.6. Forløsning

Hos type 1 diabetikerne ser man at 17,1 % av fødslene startet spontant, 22,4 % måtte induseres, og 60,5 % endte med keisersnitt (enten planlagt eller som ø-hjelp). Hos type 2 diabetikerne var tilsvarende verdier henholdsvis 29,2 %, 12,5 %, og 58,3 %. (Figur 3)

5.7. HbA1c-verdier

Gjennomsnittlige HbA1c-verdier var hos type 1 diabetikerne 8,0 % før graviditeten, 7,7 % i starten av graviditeten (første kontroll) og 6,7 % ved terminen. Hos type 2 diabetikerne var de 7,1 % før, 7,0 % i starten og 6,7 % ved terminen. Vi ser reduksjon av HbA1c-verdier utover i svangerskapet hos begge gruppene, til samme verdi ved terminen. (Figur 2) Andelen av kvinner med høye HbA1c-verdier > 8 % reduseres i løpet av svangerskapet. Hos type 1 diabetikerne har 38,4 % av kvinnene høy HbA1c-verdi før graviditeten, 35,2 % i starten av graviditeten og 6,1 % ved terminen. Tilsvarende er verdiene hos type 2 diabetikerne 26,1 %, 16 % og 4 %. (Tabell 3) Ved Spearman's korrelasjon ble det vist signifikant sammenheng mellom fødselsuke og HbA1c før svangerskap ($p = 0,04$), HbA1c ved første kontroll og HbA1c ved terminen (begge $p < 0,01$).

6. Diskusjon

6.1. Blodsukkerregulering

Pasientgruppen ved UNN i perioden 1999-2011 har hatt jevnlige kontroller hos endokrinolog og gynekolog, og ved behov hos diabetessykepleier. Hyppigheten har vært annenhver uke i starten og hver uke mot slutten av svangerskapet. Diabeteshåndboken har som behandlingsmål at kvinnenes HbA1c-verdier skal ligge $< 1,5$ % over øvre normalområde før svangerskapet. (10) HbA1c-verdier $\leq 7,0$ antas å være assosiert med omtrent lik forekomst av medfødte misdannelser og makrosomi som i graviditeter uten diabetes. (11) Til tross for dette er det signifikant høyere risiko for PNM sammenlignet med bakgrunnspopulasjonen, selv om moren har god blodsukkerkontroll med verdier innenfor behandlingsmålene. (4) Gjennomsnittlige HbA1c-verdier var i vår studie 7,8 % før svangerskapet, 7,6 % ved første kontroll og 6,7 % ved terminen. Med tanke på å unngå misdannelser og makrosomi, ligger de rett over anbefalte verdier før og i starten av svangerskapet, men innenfor ved terminen. En finner naturlig nok ikke nasjonale data for HbA1c-verdier for gravide uten diabetes i fødselsregistret, slik at det er ikke mulig å sammenligne våre verdier med bakgrunnspopulasjonen.

En dansk studie av gravide type 1 og type 2 diabetikere fra 1996-2001 viste gjennomsnittlig HbA1c-verdi før svangerskapet på 7,0 hos type 1 diabetikere og 6,8 hos type 2 diabetikere. I vår studie er tilsvarende HbA1c-verdier 8,0 for type 1 diabetikere og 7,1 hos type 2 diabetikere. Type 1 diabetikerne ved UNN ligger altså 1 % høyere, mens type 2 diabetikerne ligger på omtrent samme nivå som danskene. (12) Høye HbA1c-verdier (> 8 %) i første trimester hos type 1 diabetikere er assosiert med høyere risiko for dårlig svangerskapsutkomme, som medfødte misdannelser, PNM, prematuritet og lav fødselsvekt. (4, 5) I vår studie hadde 35,2 % av type 1 diabetikerne høye HbA1c-verdier ved første kontroll. Høye HbA1c-verdier hos type 2 diabetikere i tredje trimester og dårlig metabolsk kontroll (hos begge) er prediktor for prematuritet og høy fødselsvekt. (5, 13) Av type 2 diabetikerne i vår studie hadde 4 % høye HbA1c-verdier ved terminen.

Kvaliteten av blodsukkerreguleringen har i flere studier vist seg å bli bedre i løpet av svangerskapet, med en signifikant fall i HbA1c-verdier fra før graviditeten mot terminen. Årsaken til dette kan være økt motivasjon og innsats utover i svangerskapet. HbA1c har dog et lavere normalområde, og diabetesen blir lettere å styre i siste del av svangerskapet. (5) I vår studie ser man en slik trend, HbA1c-verdiene faller både hos type 1 og type 2 diabetikere utover i svangerskapet, og ligger på samme verdi ved terminen. (Figur 2) I tillegg ser man at type 2 diabetikere har lavere HbA1c-

verdier både før graviditeten (ikke signifikant forskjell) og ved første kontroll (signifikant forskjell), altså som forventet et bedre regulert blodsukker. Kvinner med type 2 diabetes har dårligere forutsetning for et bra svangerskapsutfall enn type 1 diabetikere. De er eldre, tyngre, har høyere forekomst av kronisk hypertensjon, og sjeldnere svangerskapskontroller. Til tross for dette viser studier ingen forskjell i perinatal utkomme mellom de to gruppene, noe som kan forklares med at type 2 diabetikere har bedre metabolsk kontroll (bedre β -cellefunksjon) før og under svangerskapet, samt mindre alvorlig sykdom med tanke på sykdomsvarighet og vaskulære komplikasjoner. (3, 13)

Bedre blodsukkerregulering vil redusere, men ikke minimere risikoen for dårlig svangerskapsutkomme hos diabetikere, da kvinnene vil ha intermitterende høye glukoseverdier (hyperglykemi), som kan ha teratogen effekt på fostret under organogenesen. (1, 4-6). En konsekvens av å tilstrebe normoglykemi er at kvinnene får asymptomatisk hypoglykemi hyppigere. Det er dermed ikke realistisk at målene for HbA1c settes lavere hos alle gravide diabetikere, men HbA1c-mål bør individualiseres og tilrettelegges den enkelte, og lavest mulig nivå bør tilstrebes. (4, 13)

6.2. PNM

Det har vært en betydelig reduksjon i PNM for barn av diabetikere i Norge. Bare fra 1967-68 til 1970-86 ble den redusert fra 17,7 % til 7,5 %. En årsak til dette er bedre blodsukkerregulering. (5) I medisinsk fødselsregister ser man reduksjon i PNM fra 5,9 per 1000 i 1999, til 4,1 per 1000 i 2011. I vår studie var den perinatale mortaliteten 0, mens den var 4,8 per 1000 fødsler i bakgrunnspopulasjonen i samme periode. I en lignende studie av Prestbakkmo fra 2006, kom den undersøkte gruppen ved UNN godt ut (PNM lik 0) sammenlignet med andre europeiske studier (14). Tabell 4 er en utvidelse av Prestbakkmo's tabell, og er basert på en oppsummerende studie av Colstrup et al. fra 2013 (4), med resultater fra flere europeiske studier. (15-20) PNM for barn av type 1 diabetikere i europeiske land (hele gruppen) var 2,7, mot 0,72 % i bakgrunnspopulasjonen, RR = 3,7. (4) I Norge var PNM 2,4, mot 0,86 % i bakgrunnspopulasjonen, RR = 2,8. Norge ligger godt an både sammenlignet med hele den europeiske gruppen under ett og med hvert land for seg (RR fra 2,2-6,2). Bare Finland ligger lavere (RR 2,2). (4, Tabell 4)

En mulig årsak til at gruppen ved UNN ligger så bra an kan være definisjonsmessige forskjeller. PNM er i vår studie definert som intrauterin død etter uke 28 og dødsfall i første uke etter fødsel, mens den i andre studier er definert annerledes. PNM kan som eksempel omfatte både føtal og neonatal død, den kan omfatte dødfødte og tidlig neonatal død fra 22. svangerskapsuke til 7 dager

etter fødselen, eller defineres på en annen måte. (14)

6.3. Prematuritet

Prematuritet gir høyere risiko for PNM, og er ansett å være den viktigste enkeltfaktoren for PNM i den generelle befolkningen. Basert på dette kan man tenke seg at den økte forekomsten av PNM hos diabetikere er forårsaket av at de har høyere forekomst av prematuritet. Dette er ikke den eneste forklaringen, da andre faktorer også spiller en sentral rolle, som for eksempel sene dødfødsler etter uke 37. (13) Forekomsten av premature på landsbasis har i følge fødselsregistret blitt signifikant redusert i løpet av siste 10 år, fra 7,3 % rundt år 2000 til 5,5 i 2011.

I vår studie ble 19,7 % av barna til type 1 diabetikerne født prematurt, noe som er betydelig høyere enn i bakgrunnspopulasjonen for samme periode (6,9 % på landsbasis og 9,3 % i Tromsø). En lignende retrospektiv studie av gravide type 1 diabetikere i Norge i perioden viser prematuritet på 26,4 % hos type 1 diabetikere sammenlignet med 6,8 % i bakgrunnspopulasjonen. (20) Colstrup et al. studie fra 2013, som sammenligner flere europeiske land i perioden fra 1985-2008, viser prematuriteten hos type 1 diabetikere på 25,2 % og 6,0 % i bakgrunnspopulasjonen, RR = 3,7. (4) Et svensk studie fra 2009 viste prematuritet på 21 % mot 5,1 i bakgrunnspopulasjonen, altså nogenlunde likt som ved UNN. (17) Type 2 diabetikerne ved UNN kommer godt ut med tanke på prematuritet, med en forekomst på 20,8 %, mot 31 % hos danskene (12). Vår undersøkte gruppe på UNN ligger innenfor forventet risiko for prematuritet, men godt over sammenlignet med graviditeter uten diabetes.

HbA1c-nivået i siste trimester sammen med preeklampsiutvikling viser seg å være prediktor for prematuritet. (4) En spansk studie viser at det er signifikant sammenheng mellom kronisk hypertensjon og både prematuritet og PNM hos type 1 diabetikere. For å forhindre prematuritet og PNM hos gravide diabetikere bør man i svangerskapsoppfølgingen ha fokus både på glykemisk kontroll, blodtrykk og proteinuri/albuminuri.

6.4. Makrosomi

Forekomsten av makrosomi var 4,2 % på landsbasis og 4,1 % i Tromsø. I våre data var 12 % av barna store. Dette er betydelig høyere enn for den nasjonale gruppen, men lavere enn i Prestbakkmos's studie, 21,1 %, og en engelsk studie, 20 %. (13, 14) Som forventet er det høyere forekomst av makrosomi hos type 1 diabetikere (13,2 %), sammenlignet med type 2 diabetikere (8,3 %). (13) Den danske studien viser motsatt resultat, der har 5 % av barna til type 1 diabetikerne og 8

% av barna til type 2 diabetikerne fødselsvekt over 4500 gram. Vi ser at type 1 diabetikere ved UNN har dårligere svangerskapsutkomme med tanke på fødselsvekt, og type 2 diabetikere ligger på samme nivå som danskene. (12)

Ved makrosomi er det større risiko for fødselsskader både for barn (shoulder dystocia og Erbs palsy) (18) og mor (alvorlig traume og påfølgende dårlig bekkenbunnsfunksjon). Jevnlige ultralydkontroller er viktig for å kunne følge fostervekst og fosterstørrelse, og dermed planlegge fødselen individuelt slik at risiko for mor og barn minimeres. Fødsel rundt 38. svangerskapsuke er anbefalt for å redusere risikoen for uforklarlig sen fosterdød. (2) Vårt studie viser gjennomsnittlig fødselsuke på 37,5, altså som anbefalt.

6.5. Keisersnitt og preeklampsi

Type 1 diabetikere har høyere forekomst av keisersnitt, noe som kan forklares av at fødselsveksten hos disse barna er høyere. Også hos type 2 diabetikere er makrosomi en signifikant risikofaktor for keisersnitt. (13) Hos våre kvinner ser man en betydelig økt forekomst av keisersnitt sammenlignet med bakgrunnspopulasjonen. Både hos type 1 og type 2 diabetikerne resulterte ca. 60 % av svangerskapene med keisersnitt, 2 av 3 barn. Forekomsten av keisersnitt i perioden var til sammenligning 15,8 % på landsbasis, og i Tromsø 17,7 %, altså ca. 1 av 6 barn. Gravide diabetikere ved UNN har en betydelig økt forekomst av keisersnitt sammenlignet med bakgrunnspopulasjonen, over 3 ganger så hyppig. En dansk studie av gravide type 1 diabetikere viste lignende forekomst av keisersnitt hos type 1 diabetikere på 59,9 % mot 12,6 i bakgrunnspopulasjonen. (16) En lignende svensk studie viste forekomst på 46 % mot 12 % i bakgrunnspopulasjonen. (17) En kan av dette se at type 1 diabetikere i alle de tre nordiske landene har betydelig økt forekomsten av keisersnitt sammenlignet med ikke-diabetikere.

Andelen av barn som fødes med keisersnitt har i følge fødselsregistret økt siden 1970, da var landsforekomsten 2,2 %, i 1999 var den 12,4 % og i 2011 17,0 %. De beskriver at årsaken til dette kan tilskrives økt teknologisk utvikling og større muligheter for å overvåke barnet med ultralyd og CTG (overvåkning fosterhjerne med cardiotokografi). Dermed er det lettere å påvise vekstsvik, sykdom og skade hos både mor og foster tidligere i svangerskapet, og der det er fordelaktig å utføre keisersnitt. Økningen kan også tilskrives at gjennomsnittsalderen til mødrene, samt andelen av førstegangsgravide øker sammenlignet med tidligere. I Norge er hyppigheten av keisersnitt høyere for førstegangsfødende enn for fleregangsfødende. (9)

Preeklampsi hos moren kan medføre dårlig tilvekst av barnet, og rundt 30 % av disse barna blir født med planlagt keisersnitt innen utgangen av svangerskapsuke 37. I vår studie ble hele 78,8 % av de med preeklampsi forløst med keisersnitt. Det var en totalforekomst av preeklampsi på 29,2 % i vår studie, og 36 % hos type 1 diabetikere, sammenlignet med 3,69 % på landsbasis og 4,0 % i Tromsø i bakgrunnspopulasjonen. Vi ser altså ca. 9 ganger høyere forekomst av preeklampsi hos type 1 diabetikere sammenlignet med bakgrunnspopulasjonen. I andre studier er det vist at risikoen for preeklampsi er 4 ganger høyere for type 1 diabetikere sammenlignet med ikke-diabetikere. (2) Det ble vist positive korrelasjoner mellom keisersnitt og preeklampsi i vårt materiale, samt mellom preeklampsi og fødselsvekst.

7. Konklusjon

Hos diabetikere er det viktig med svangerskapsplanlegging og oppfølging av diabetiker for å oppnå tilstrekkelig metabolsk kontroll både før og under svangerskapet, samt forebygge, oppdage og behandle hypertensive svangerskapskomplikasjoner som preeklampsi tidligst mulig. I tillegg er det viktig at de følges opp av obstetriker med jevnlig ultralydkontroller for å følge utviklingen av svangerskapet, oppdage avvik og best mulig kunne planlegge forløsningen, helst innen utgangen av 38. svangerskapsuke.

Vår studie av gravide diabetikere ved Endokrinologisk seksjon UNN bekrefter at svangerskap hos både type 1 og type 2 diabetikere fortsatt er assosiert med økt risiko for dårligere svangerskapsutkomme enn hos ikke-diabetikere. Kvinnene i den undersøkte gruppen ved UNN har god glykemisk kontroll under svangerskapet. Til tross for dette ser vi forekomst av preeklampsi på hele 27,3 % hos type 1 diabetikerne og 36 % hos type 2 diabetikerne, 9 ganger høyere enn i bakgrunnsbefolkningen. Det er betydelig høyere forekomst av keisersnitt, over 3 ganger så hyppig som generelt i Tromsø i samme periode. Vi ser i vår studie signifikant sammenheng mellom keisersnitt og preeklampsi. I tillegg føder kvinnene ved UNN større barn enn ikke-diabetikere, samt er det høyere forekomst av prematuritet. Sammenlignet med andre studier kommer UNN godt ut, både med tanke på fødselsvekt og prematuritet. Denne studien viser derimot dårligere resultater når det gjelder preeklampsi og keisersnitt. Perinatal mortalitet lik 0, mot 4,8 per 1000 i bakgrunnsbefolkningen, er bedre enn forventet. Fortsatt kan svangerskapsutkomme for kvinnene ved UNN bli bedre, selv om behandlingen de mottar ved UNN er innenfor internasjonale standarder.

Konklusjonen blir at behandlingen og oppfølgingen som gravide diabetikere får ved UNN er god, men at svangerskapsutkomme for diabetikerne ikke er lik som for ikke-diabetikere. St. Vincent erklæringen er dermed ikke blitt innfridd.

8. Tabeller og figurer

Tabell 1. Demografiske data. Gravide kvinners alder og diabetesvarighet før svangerskapet, registrert som antall år. Alvorlig hypoglykemi, forutgående hypertensjon og diabeteskomplikasjoner. Alle data for mødre av levendefødte og spontanaborter, provoserte aborter ekskludert.

	Type 1 diabetes	Type 2 diabetes	Alle	p-verdi
N / %	88 / 77,9	25 / 22,1	113 / 100	
Alder mor (mean ± st.d)	28,2 ± 5,3	32,8 ± 4,6	29,3 ± 5,5	< 0,01
Diabetesvarighet (mean ± st.d)	16,5 ± 7,9	5,0 ± 3,9	14,0 ± 8,7	< 0,01
Alvorlig hypoglykemi (N / %)	24 / 27,3	0	24 / 21,2	< 0,01
Hypertensjon forutgående (N / %)	19 / 21,6	11 / 44	30 / 26,5	0,06
Mikrovaskulære komplikasjoner (N / %)	37 / 42	2 / 8	39 / 34,5	< 0,01
Retinopati	29 / 33	2 / 8	31 / 27,4	< 0,01
Nefropati	4 / 4,5	0	4 / 3,5	0,45
Nevropati	4 / 4,5	0	4 / 3,5	0,45

N = antall graviditeter i de ulike gruppene. Grunnet små tall, er det ikke hensiktsmessig å beregne forskjeller på de enkelte mikrovaskulære komplikasjonene.

Tabell 2. Svangerskapsutkomme og komplikasjoner i de ulike gruppene. Frekvens av levendefødte, spontanaborter og provoserte aborter. Levendefødtes fødselsuke (svangerskapsuke) og fødselsvekt i gram, samt alder hos mor i år. Svangerskapskomplikasjoner.

	Type 1 diabetes	Type 2 diabetes	Alle	p-verdi
Levendefødte (N / %)	76 / 80	24 / 96	100 / 83,3	0,08
Fødselsuke (mean ± st.d)	37,6 ± 2,3	37,4 ± 4,1	37,5 ± 2,8	0,3
Fødselsvekt (mean ± st.d)	3664,4 ± 806,7	3499,5 ± 1083,3	3624,8 ± 877,9	0,5
Alder mor (mean ± st.d)	28,3 ± 5,2	33,0 ± 4,6	29,4 ± 5,4	< 0,01
Premature	15/19,7	5/20,8	20/20	
Spontanaborter (N / %)	12 / 12,6	1 / 4	13 / 10,8	0,1
Svangerskapsuke spontanabort (mean ± st.d)	10,3 ± 4,6	18	10,9 ± 4,9	0,1
Provoserte aborter (N / %)	7 / 7,4	0	7 / 5,8	< 0,01
Svangerskapskomplikasjoner (N / %) *	46/52,3	13/52	59/52,2	0,2
Preeklampsi	24 / 27,3	9 / 36	33 / 29,2	0,4
Hypertensjon nyoppstått	9 / 10,2	3 / 12	12 / 10,6	0,8
Proteinuri	13 / 15,6	1 / 4	14 / 12,4	0,6
Tromboemboli	0	0	0	

N = Antall graviditeter i de ulike gruppene.

* Levendefødte og spontanaborter, provoserte aborter ekskludert.

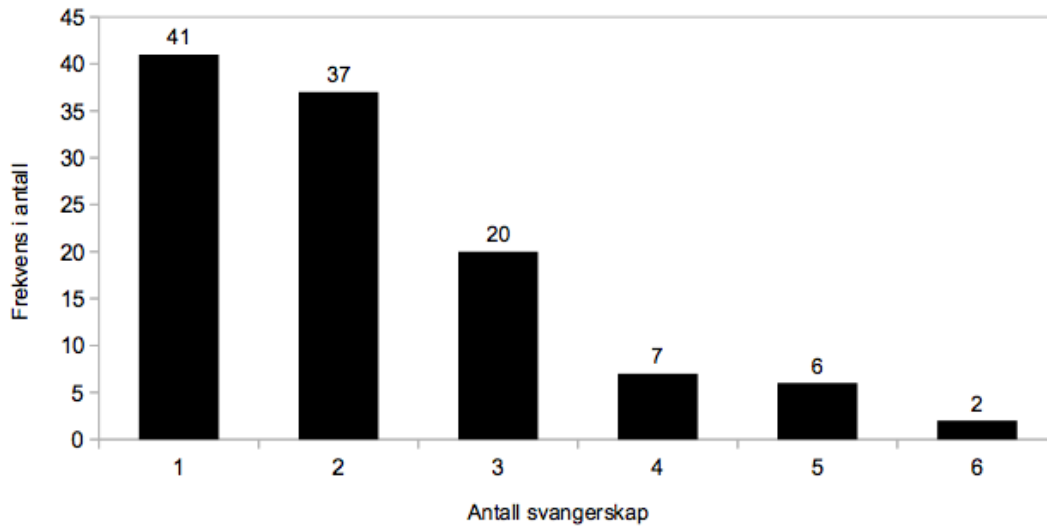
Tabell 3. Langtidsregulering av blodsukker. Andelen av type 1 og 2 graviditetene som tilfredsstilte HbA1c-målene. Alle tall gjelder for levendefødte og spontanaborter, provoserte aborter ekskludert.

	Type 1 diabetes	Type 2 diabetes	Alle
HbA1c > 8,0 %			
før graviditeten (%)	38,4	26,1	34,9
ved første kontroll (%)	35,2	16	28,3
ved terminen (%)	6,1	4	6,5

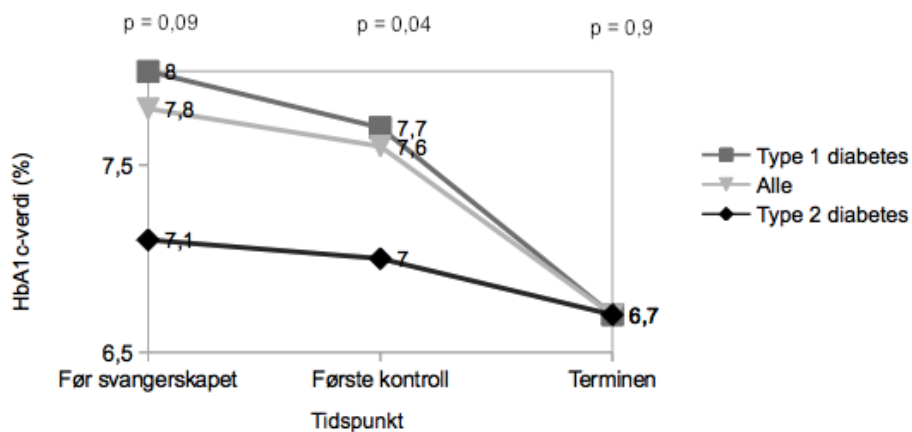
Tabell 4. Perinatal mortalitet (PNM) hos kvinner med diabetes sammenlignet med bakgrunnspopulasjonen. Tidligere studier sammenlignet med egen. Referanse 14-20.

Studie	Nasjonalitet	Studie-design	Pasienttype	Antall pasienter/ svangerskap	PNM i diabetes-populasjonen (per 1000)	PNM i bakgrunns-populasjonen (per 1000)	Relativ risiko/ odds ratio
Hawthorne et al., 1997	Norden	Prospektiv	Alle diabetes-svangerskap	111 / 113	48,0	8,9	5,4
Casson et al., 1997	Nord-vest England	Retropektiv	Insulin-avhengig diabetes i svangerskap	355 / 462	36,1	8,3	4,3
Platt et al., 2002	Nord-vest England	Retropektiv	Type 1 diabetes	547	43,0	8,4	5,1
Vaaramaki et al., 2002	Finland	Retropektiv	Type 1 diabetes	954	13,6	6,2	2,2
Boulot et al., 2003	Frankrike	Prospektive	Pregestasjonell diabetes	435	44,0	7,0	6,2
Evers et al., 2004	Nederland	Prospektiv	Type 1 diabetes	323	27,8	8,0	3,5
Jensen et al., 2004	Danmark	Retropektiv	Type 1 diabetes	1215	31,0	7,5	4,1
Prestbakkmo, 2006	Norge	Retropektiv	Type 1 og 2 diabetes	31 / 42	0	3,9	0
Persson et al., 2009	Sverige	Retropektiv	Type 1 diabetes	5089	20,0	4,8	4,0
Yves et al., 2010	Belgia	Retropektiv	Type 1 diabetes	354	31,0	7,3	4,2
Eidem et al., 2011	Norge	Retropektiv	Type 1 diabetes	1307	24,0	8,6	2,8
Al-Agha et al., 2012	Dublin	Retropektiv	Type 1 diabetes	600	33,0	9,0	3,7
Stenvoll, 2013	Tromsø	Retropektiv	Type 1 og 2 diabetes	86 / 120	0	4,8	0

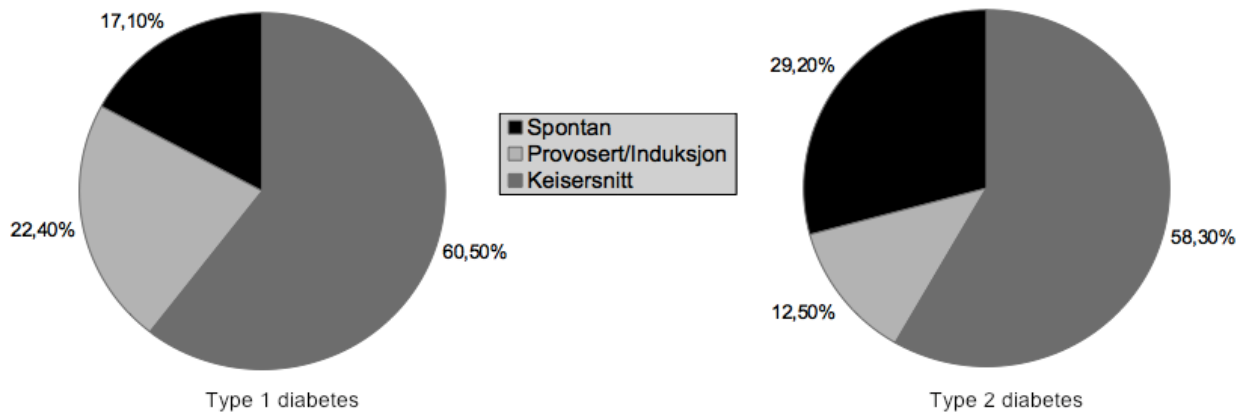
Figur 1. Antall tidligere svangerskap (inkludert nåværende) hos kvinner med type 1 og type 2 diabetes som ble fulgt opp ved Endokrinologisk seksjon UNN Tromsø fra 1999-2011. Tallen over søylene representerer frekvensen. Provoserte aborter ble ekskludert.



Figur 2. Langtidsreguleringen. HbA1c-verdier hos gravide kvinner med type 1 og type 2 diabetes, ved 3 forskjellige tidspunkt, før svangerskapet, ved første kontroll og ved terminen. P-verdier for forskjellen mellom dem. Provoserte aborter ble ekskludert.



Figur 3. Type forløsning hos gravide med diabetes type 1 og 2 før svangerskap. Prosentandelen som fødte spontant, måtte provoseres/induseres og de som endte med keisersnitt. Alle aborter er ekskludert.



9. Referanser

1. Wahabi HA, Esmaeil SA, Fayed A, Al-Shaikh G, Alzeidan RA. Pre-existing diabetes mellitus and adverse pregnancy outcomes. *BMC*. 2012.
2. Taylor R, Davison JM. Type 1 diabetes and pregnancy. *BMJ*. 2007;334:742-5.
3. Balsells M, García-Patterson A, Gich I, Corcoy R. Maternal and Fetal Outcome in Women with Type 2 Versus Type 1 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Metaanalysis. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009 November 1, 2009;94(11):4284-91.
4. Colstrup M, Mathiesen ER, Damm P, Jensen DM, Ringholm L. Pregnancy in women with type 1 diabetes: Have the goals of St. Vincent declaration been met concerning foetal and neonatal complications? *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2013:1-5.
5. 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;112:2520-3.
6. Wahabi HA, Alzeidan RA, Esmaeil SA. Pre-pregnancy care for women with pre-gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2012:12.
7. Norsk helseinformatikk H. NEL Norsk elektronisk legehåndbok 1996. Available from: <http://legehandboka.no/>.
8. Bergsjø P. *Obstetikk og gynekologi*. Oslo: Gyldendal akademisk; 2010.
9. Markestad T. *Det nyfødte barnet. Klinisk pediatri*. 2. Bergen: Fagbokforlaget; 2009. p. 105.
10. Hanssen KF. Graviditet og diabetes - en viktig terapeutisk utfordring. In: Vaaler S, editor. *Diabeteshåndboken: Gyldendal akademisk*; 2004.
11. 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;328:915-9.
12. Clausen TD, Mathiesen E, Ekbom P, Hellmuth E, Mandrup-Poulsen T, Damm P. Poor pregnancy outcome in women with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28:323-8.
13. Gonzales-Gonzales NL, Ramirez O, Mozas J, Melchor J, Armas H, Garcia-Hernandez JA, et al. Factors influencing pregnancy outcome in women with type 2 versus type 1 diabetes mellitus. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2008;87(1):43-9.
14. Prestbakmo JM. Svangerskap og diabetes. Demografiske data fra UNN 1999 - 2005 [5. årsoppgave]. Tromsø: Universitetet i Tromsø, Medisinske Fakultet; 2006.
15. Platt MJ, Stanistreet M, Casson IF, Howard CV, Walkinshaw S, Pennycook S, et al. St Vincent's Declaration 10 years on: outcomes of diabetic pregnancies. *Diabetic medicine*. 2002;19(3):216-20.
16. Jensen DM, Damm P, Moelsted-Pedersen L, Ovesen P, Westergaard JG, Moeller M, et al. Outcomes in type 1 diabetic pregnancies: a nationwide, population-based study. *Diabetes Care*. 2004;27:2819-23.
17. Persson M, Norman M, Hanson U. Obstetric and perinatal outcomes in type 1 diabetic pregnancies: A large, population-based study. *Diabetic care*. 2009;32:2005-9. Epub 2009 Aug 12.
18. Yves J, Valerie V, Katrien VH, Guy M. Birth weight in type 1 diabetic pregnancy. *Obstetrics and Gynecology International*. 2010;2010:4. Epub 2010 Dec 22.
19. Al-Agha R, Firth RG, Byrne M, Murray S, Dalsy S, Foley 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). *Irish Journal of Medical Science*. 2012;181(1):105-9. Epub 2011 Nov 5.
20. Eidem I. Perinatal and infant mortality in term and preterm births among women with type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2011;54(11):2771-8.