

Pregestasjonell diabetes (type 1 og type 2)

Marie Cecilie P. Roland – OUS Rikshospitalet

Tore Henriksen – Universitet i Oslo

Hrafnkell Thordarson (endokrinolog) – Haukeland universitetssykehus

Ellen-Marie Strøm-Roum – Akershus universitetssykehus

Camilla M. Friis – OUS Rikshospitalet

Elisabeth Magnussen – St. Olavs Hospital

Anbefalinger

- Det anbefales god metabolsk kontroll med HbA1c < 53 mmol/mol (7,0 %) før befruktningstidspunkt (II)
- Gravide kvinner som har en HbA1c > 64 mmol/mol (≥ 8 %) ved siste måling før svangerskapet, eller ved første HbA1c-måling i svangerskapet, foreslås å henvises til vurdering ved fostermedisinsk avdeling for ekstra organrettet ultralyd (II-III)
- Gravide med tidligere preeklampsi og hos gravide med diabetiske vaskulære komplikasjoner uten tidligere preeklampsi anbefales oppstart med acetylsalicylsyre (ASA) fra første trimester, for andre foreslås individuell vurdering basert på risikofaktorer for preeklampsi (I-II)
- Medisinsk behandling av kost-regulert type 2 diabetes foreslås hvis pasienten i løpet av en uke har til sammen flere enn to målinger av enten fastende blodsukker > 5,3 mmol/l eller > 6,7 mmol/l postprandialt (II-III)
- Behandlingsmål for blodsukker: Blodglukose 3,5-5,5 mmol/l før måltid og < 7,1 mmol/l målt 2 timer etter måltid. HbA1c < 42 mmol/mol (6,0 %) i 2. og 3. trimester
- Det foreslås at gravide med pregestasjonell diabetes mellitus vurderes for induksjon fra uke 38 og induseres senest i løpet av uke 39 (III)

Søkestrategi

Pyramidesøk, Up to date, PubMed, Cochrane Database, NICE-guidelines, American Diabetes Association, Royal College of Obstetricians & Gynecologists (RCOG).

Anbefalingene bygger i stor grad på internasjonale retningslinjer.

Definisjoner

Type 1 diabetes: Kronisk autoimmun sykdom som angriper de insulinproduserende betacellene i pancreas, med den følge at insulinproduksjonen nesten eller helt opphører.

Type 2 diabetes: Heterogen diabetesgruppe karakterisert av insulinresistens, relativ insulinmangel, økt (hepatisk) glukoseproduksjon og hos flertall av pasientene, overvekt.

Forekomst/epidemiologi

200 -300 kvinner med type 1 diabetes og 100-200 med type 2 gjennomfører et svangerskap per år i Norge.

Pregestasjonell veiledning

- Det anbefales god metabolsk kontroll med HbA1c < 53 mmol/mol (7,0 %) før befruktningstidspunkt.
- Råd om kost, vektkontroll og mosjon (se også kapittelet om fedme) som for befolkningen generelt (se Helsedirektoratets nettsider).
- Folat 0,4 mg per dag foreslås fra det tidspunktet kvinnen ønsker å bli gravid.
- Ved kronisk hypertensjon anbefales å skifte til antihypertensiva som er anbefalt brukt i svangerskapet, det vil si i praksis fra ACE-hemmere/angiotensin receptor antagonist til labetalol, metyldopa eller kalsiumantagonister.
- Statiner er kontraindisert i svangerskapet og anbefales seponert.
- Metformin: Metformin passerer placenta. Det er så langt ikke funnet holdepunkter for at Metformin er teratogent. Det knytter seg imidlertid noe usikkerhet til langtidseffektene (særlig metabolske) av å ha vært eksponert for metformin in utero. Behandling med Metformin i svangerskap bør diskuteres med pasienten. Det bør informeres om at langtidseffekter av Metformin på fosteret ikke er tilstrekkelig kartlagt, men at de få studiene som finnes ikke har vist uheldige langtidseffekter. Når metformin skal vektes mot insulin bør det foretas en individuell vurdering av hvilket av de to behandlingene som den aktuelle kvinnen samlet sett best vil oppnå kontroll av blodglukosen.
- Hurtigvirkende insulinanaloger har vært brukt i graviditet. Erfaringene med langtidsvirkende insulinanaloger i svangerskap er svært begrenset. Hvert enkelt tilfelle må avveies i samråd med erfaren endokrinolog.
- Ved diabetiske senkomplikasjoner bør det foretas en tverrfaglig vurdering av risikoen ved et svangerskap, det gjelder særlig ved kardiovaskulære-, renale- og retinale komplikasjoner.
- Vurdering av komorbiditet ved type 1 diabetes: økt forekomst av tyreoidesykdom og andre autoimmune endokrine sykdommer, tyreoidestatus bør undersøkes på liberalt grunnlag. Fedme er en betydelig tilleggsrisiko, også ved type 1 diabetes

Oppfølging i svangerskapet

Den gravide henvises til fødepoliklinikk med tilknyttet endokrinologisk kompetanse så raskt som mulig etter at graviditeten er bekreftet.

Ved første kontroll i fødepoliklinikken anbefales det følgende vurderinger/tiltak i samarbeid med endokrinolog:

- Gjennomgang av de punktene som er nevnt ovenfor under pregestasjonell veiledning.
- Gravide kvinner som har en HbA1c > 64 mmol/mol ($\geq 8\%$) ved siste måling før svangerskapet, eller ved første HbA1c-måling i svangerskapet, foreslås å henvises til vurdering ved fostermedisinsk avdeling for ekstra organrettet ultralyd.
- Gjennomgang av tidligere svangerskap. Gravide med tidligere preeklampsi og hos gravide med diabetiske vaskulære komplikasjoner uten tidligere preeklampsi anbefales oppstart med acetylsalicylsyre (ASA) fra første trimester, for andre foreslås individuell vurdering basert på risikofaktorer for preeklampsi.
- Alminnelig klinisk undersøkelse. Urin til dyrkning.
- Det foreslås at det gjøres ultralyd for å bekrefte intakt svangerskap og at CRL måles til hjelp i å bestemme fosterets alder/termin.
- Alle som har hatt diabetes i mer enn fem år og som ikke har vært til kontroll hos øyelege siste halvår foreslås å henvises for kontroll.
- Hos noe få med svært dårlig eller vanskelig regulerbar diabetes kan innleggelse i observasjonsavdeling for gravid være aktuelt en kortere periode ved første kontroll. Vurderes av endokrinolog.

Videre kontroller (se vedlegg):

- HbA1c måles hver 4. uke
- Urinstiks ved hver kontroll
- Urin protein/kreatinin ratio måles hver 4.-6. uke

Behandlingsmål for blodsukker:

Kvinnen bør måle blodglukose før og etter hovedmåltidene og ved sengetid

- Blodglukose 3,5-5,5 mmol/l før måltid og < 7,1 mmol/l målt 2 timer etter måltid
- HbA1c < 42 mmol/mol (6,0 %) i 2. og 3. trimester

Endringer i insulinbehov

Det er økt risiko for hypoglykemi tidlig i svangerskapet (til om lag 14-16 uker) grunnet redusert insulinbehov knyttet til økt insulinfølsomhet og/eller redusert matinntak i denne delen av svangerskapet. Økt insulinbehov etter 20. svangerskapsuke, men behovet kan falle noe de siste 3-4 ukene i svangerskapet. Det er store individuelle variasjoner.

Medisinsk behandling av kost-regulert type 2 diabetes foreslås hvis pasienten i løpet av en uke har til sammen flere enn to målinger av enten fastende blodsukker > 5,3 mmol/l eller > 6,7 mmol/l postprandialt. Det tradisjonelle er da å behandle med insulin som er en velprøvd og sikker behandling med henblikk til fosterets utvikling, men har hypoglykemi som mulig

bivirkning. Hvis Metformin anvendes i svangerskapet gjøres det i samråd med pasienten (se ovenfor).

Svangerskapskomplikasjoner ved pregestasjonell diabetes

- Økt risiko for spontanabort
- Økt risiko for føtale misdannelser. Forekomsten av alvorligere føtale misdannelser er ca. 5 % versus ca. 3 % i den generelle befolkningen. Risikoen er relatert til HbA1c: Den er 6-8 % ved prekonsepsjonell HbA1c over 64 -75 mmol/mol (8-9 %) mot 3-4 % ved god kontroll (HbA1C < 48 -53 mmol/mol (6.5-7 %). Kardiovaskulære- og sentralnervesystem-misdannelser dominerer.
- Økt risiko for preeklampsi. Ca. 5 ganger økt risiko for preeklampsi, hvorav den absolutte risikoen for alvorlig preeklampsi er 4-5 % og for mild preeklampsi ca. 10 %. Risikoen er enda høyere ved vaskulære og/eller renale senkomplikasjoner og diagnostikk kan være vanskelig. For gravide med diabetisk nefropati uten hypertensjon bør stigning i blodtrykket primært oppfattes som begynnende preeklampsi. Hos kvinner med både nefropati med proteinuri og hypertensjon før ca. 20 uker kan stigende blodtrykk og økende proteinuri kan være uttrykk for preeklampsi. Andre preeklamptiske symptomer og funn vektlegges i differensialdiagnosen: Raskt økende ødemer og andre kliniske tegn på preeklampsi, blodprøver, indikasjoner på placentasvikt (tilvekst, fostervannsmengde, CTG- og dopplerfunn).
- Placentasvikt (med eller uten preeklampsi). Ved intrauterin fosterdød hos gravide med pregestasjonell diabetes er en stor andel av fostrene store for gestasjonsalderen. En antar at det likevel har oppstått en svikt i placentas kapasitet i forhold til fosterets behov (relativ placentasvikt). Reduserte bevegelser, lite fostervann i forhold til barnets størrelse og nedsatt reaktivitet (akselerasjoner) og variabilitet, indikerer mulig placentasvikt. Det behøver ikke være vesentlige endringer i dopplerparametrene. Kombinasjonen av preeklampsi (alle grader) og pregestasjonell diabetes er særlig risikofylt med hensyn til intrauterin fosterdød.
- Økt forekomst av polyhydramnion. Fostervannsmengden bør imidlertid sees i sammenheng med fosterets størrelse. Et stort foster vil ha mer fostervann, mens fostervannmengde i nedre normalområde hos et makrosomt foster bør vekke mistanke om relativ placentasvikt.
- Makrosomi. Forekomsten av fødselsvekt over 4,5 kg er 10-12 % mot 3-4 % i den generelle befolkningen.
- Skulderdystoci. Risikoen er økt 8-12 ganger med en absolutt forekomst på 5-15 % avhengig av fosterets vekt. Risikoen er økt for alle vektgrupper over 3500 g.
- Intrauterin veksthemning. Risikoen for SGA er ikke økt men likevel betydelig risiko for placentasvikt (se ovenfor).
- Økt risiko for dødfødsel/perinatal mortalitet (økt 3-4 ganger i forhold til en generell befolkning).
- Truende preterm fødsel. Risikoen for induert preterm fødsel er økt 5-7 ganger (absolutt risiko ca. 20 %) og for spontan preterm fødsel ca 1,5 ganger (absolutt risiko ca. 15 %).

Riehemmende behandling ved diabetes i svangerskapet

Terbutalin (Bricanyl[®]) frarådes. Atosiban (Tractocile[®]) eventuelt andre riehemmende midler blandes og administreres på vanlig måte. Atosiban kan gi blodsukkerstigning. Pasienten kan spise og drikke som normalt, og ta insulin som hun pleier.

Betametason (Celeston[®]) medfører økt insulinbehov. Økningen gjelder både hurtig og langsomtvirkende insulin.

Forslag til dosering av insulin økes fra dag 2 ved betametasonbehandling:

Dag 1	Ingen endring av insulindose
Dag 2	30 % økning av den opprinnelige insulindosen
Dag 3	40 % økning av den opprinnelige insulindosen
Dag 4	20 % økning av den opprinnelige insulindosen
Dag 5	10 % økning av den opprinnelige insulindosen
Dag 6	Vanlig insulindose

Ved blodsukker over 8 mmol/l gis ekstra hurtigvirkende insulin (4-6 enheter).

Andre maternelle tilstander å ha i mente

Ketoacidose: Ved magesmerter, kvalme og oppkast hos kvinner med diabetes mellitus type 1 må ketoacidose utelukkes. Har kvinnen blodsukker > 12 mmol/l og 3+ på ketoner i urin, bør venøs syre-basestatus sjekkes.

Koronar hjertesykdom: økt risiko for koronar hjertesykdom hos eldre gravide med diabetes (dyspne, ødemer, nedsatt fysisk yteevne, brystmerter, rytmeforstyrrelser).

Induksjon av fødsel

Det foreslås at gravide med pregestasjonell diabetes mellitus vurderes for induksjon fra uke 38 og induseres senest i løpet av uke 39. Keisersnitt anbefales etter vanlige obstetriske indikasjoner og ved alvorlige vaskulære, nyre eller øyekomplikasjoner etter individuell vurdering. Keisersnitt foreslås vurdert ved estimert vekt over 4500 g. Ved tidligere skulderdystoci foreslås keisersnitt vurdert ved estimert vekt over 4000 g. Vektestimering foreslås basert på flere målinger over flere uker for å øke sannsynligheten for riktigere estimat.

Induksjonsmetoder

Det anbefales at det brukes samme retningslinjer som for gravide generelt for intrauterin ballong, prostaglandiner, oksytocin og amniotomi.

Fødselen

Latensfase

Fødende med insulinavhengig diabetes setter insulin etter sin vanlige dosering, så lenge hun er i velbefinnende og klarer å ta til seg næring. Blodsuktermålinger tas ved behov.

Aktiv fødsel

Blodsukkeret foreslås målt vanligvis hver time, men hyppigheten av målingene vurderes ut fra siste målte verdi, samt rienes hyppighet og intensitet. Foreslått mål for blodsukker under aktiv fødsel er 4-7 mmol/l. Glukose-insulin infusjon kan brukes for å oppnå dette målet, se dosering under. Det anbefales å vektlegge pasientens egen erfaring med insulin. Legg gjerne en plan sammen med kvinnen når hun kommer inn om hvem som skal måle blodsukker og hvordan blodsukkerreguleringen skal gjennomføres.

Behandling med Glukose-insulin infusjon under fødsel

Når pasienten er i aktiv fødsel eller går til keisersnitt reguleres blodglukose med glukose-insulininfusjon, subkutan insulin behandling settes på vent.

Hurtigvirkende insulin (Actrapid[®], Humalog[®] eller NovoRapid[®]) 50 IE blandes opp i 500 ml glukose 5 %.

Ferdig blandet løsning er holdbar i 24 timer. Før infusjonen startes, lar man ca 50 ml ferdig blandet væske renne gjennom infusjonssettet for å "mette" slangene med insulin.

Obs kvinner med stort insulinbehov, over 100 IE, da bør vakthavende gynekolog involveres i administrasjonen av insulin/glukoseinfusjon, for eksempel tilsette 75 eller 100 IE per 500ml. Dersom blodsukkerverdier over 11 bør også vakthavende gynekolog informeres og det skal da tas blodsukker innledningsvis med en times intervall.

INFUSJONSHASTIGHET I FORHOLD TIL BLODSUKKERET

B.glukose < 4	0 ml/t
" 4-7	10 "
" 7-10	15 "
" 10-13	20 "
" 13-18	30 "
" > 18	40 "

Det kan være behov for å øke insulintilsetningen i løsningen, f.eks. til 75 eller 100 IE pr. 500 ml 5 % glukose ved nedsatt insulinsensitivitet (feber, steroidmedikasjon, alvorlig infeksjon eller lignende, stort insulinbehov).

Blodsukkerverdier og infusjonshastighet føres på eget skjema eller i elektronisk kurve.

Dato	Klokkeslett				
	B glukose (mmol/l)				
	Insulin-infusjon (ml/min)				
Dato	Klokkeslett				
	B glukose (mmol/l)				
	Insulin-infusjon (ml/min)				
Dato	Klokkeslett				
	B glukose (mmol/l)				
	Insulin-infusjon (ml/min)				

1. Glukose-/insulindryppet avsluttes når pasienten igjen er i stand til å spise normalt og blodglukosen er mellom 4–12 mmol/l, avslutning skjer i forbindelse med et måltid.
2. Det er viktig at subkutan insulinbehandling igangsettes med overlapping på en time før glukose-/insulindryppet seponeres. Dersom fødsel skjer sent på kveld/natt bør glukose-/insulindryppet kontinuertes til neste morgen (= neste måltid).

Etter fødselen

Pasienter med diabetes mellitus type 1 trenger vanligvis lite insulin det første døgnet etter fødsel hvor man bør være oppmerksom på faren for hypoglykemiske episoder.

Men: dette gjelder nødvendigvis ikke for pasienter med insulinpumpe, som da bare får hurtigvirkende insulin, se nedenfor.

Pasienter med insulinpumpe

- Insulinpumpe har kun hurtigvirkende insulin
- Pasienter som har insulinpumpe anbefales på forhånd å få lagt inn flere programmer i pumpen i samråd med indremedisiner samt å ha fått opplæring i dette før fødselen. Det er viktig at pasienten velger program under fødsel sammen med jordmor slik at det er en felles forståelse av pumpens bruk (blant annet om hun er i aktiv fødsel eller ikke).

- Dersom kvinnen ved innleggelse ikke har forhåndsbestemte doseinnstillinger bør man konferere med indremedisiner.
- Jordmor bør forsikre seg at kanylen til enhver tid sitter godt festet

Pumpen bør om mulig være programmert til å inneholde

- a. et basaldoseprogram
- b. et basaldoseprogram på halv dose
- c. et basaldoseprogram på 2/3 dose av den basaldosen kvinnen stod på før svangerskapet

Insulinpumpe under fødsel

- Blodsuktermåling: Som ved aktiv fødsel
- Benytt basaldosen under latensfasen (program a).
- Redusere til halv basaldose ved aktiv fødsel (program b). Evt. kobles pumpen fra ved full åpning. Det er ikke nødvendig å slå av pumpen selv om den kobles fra. Følg i tillegg tabellen for "behandling av blodsukker" som står under "aktiv fødsel". Dersom kvinnen f.eks. ligger over 8,1 i blodsukker, og derfor skal ha insulin, kan insulindosen gis som bolusdose på pumpen av kvinnen selv. Hvis hun ikke er i stand til å administrere pumpen selv, gis ekstra insulin subkutant som vanlig.
- Frakobling av pumpen mer enn 3 timer frarådes (pumpen har bare hurtigvirkende insulin)
- Etter fødsel foreslås pumpen koblet til med 2/3 basaldose av den dosen hun stod på før svangerskapet (program c), og evt. juster med bolusdoser. Etter hvert kan økning av basaldose til full dose være nødvendig hvis blodsukkeret er stigende.

Skulle det oppstå komplikasjoner med pumpen under fødsel (f. eks. at pasienten ikke får insulin fra pumpen) foreslås det at blodsukkeret måles og behandling iverksettes i henhold til tabellen ovenfor. Disse kvinnene er spesielt utsatt for raskt stigende blodsukker med fare for ketoacidose fordi de ikke bruker noe langsomt virkende insulin. Ved problemer med pumpen måles blodsukkeret snarlig.

Insulinpumpebehandling ved keisersnitt

Akutte keisersnitt

Pumpen anbefales fjernet fra pasienten, men kanylen kan gjerne fortsatt sitte dersom den ikke er i veien for operasjonsområdet. (Selv om pumpen fjernes helt fra pasienten trenger den ikke skrues av. Da er det lettere å koble den til pasienten etter keisersnittet). Blodsukker måles, hvis nødvendig foreslås glukose/insulininfusjon gitt i henhold til skjemaet ovenfor inntil hun igjen kan settes tilbake på insulinpumpe (se nedenfor med hensyn til insulindose på pumpen). Det anbefales tydelig dokumentasjon på og at anestesipersonalet informeres om at pasienten har insulinpumpe, og tidspunktet den ble fjernet.

Elektive keisersnitt

Det anbefales at pasienten lar pumpen gå som normalt til hun kommer til fødeavdelingen operasjonsdagen. Når pasienten blir tilkoblet insulin/glukoseinfusjon (se tabell under "keisersnitt"), foreslås pumpen fjernet helt fra pasienten, men trenger ikke slås av.

Dokumentasjon anbefales som under akutt keisersnitt. Det samme gjelder for rapportering når pasienten flyttes fra en avdeling til en annen. Når insulininfusjonen seponeres etter keisersnitt foreslås pumpen koblet til med 2/3 av basaldosen hun stod på før svangerskapet (program c), og evt. juster med bolusdoser. Etter hvert kan økning av basaldose til full dose være nødvendig hvis blodsukkeret er stigende.

Barseltiden

Kvinnen

Insulinbehovet til pasienten er ca. 30 % lavere enn før graviditeten. Blodsukkeret foreslås å ligge noe høyere enn vanlig, 6-10 mmol/l hos kvinner som ammer. Blodsukkeret anbefales målt fastende og før hvert måltid, og i tillegg ved behov. Dokumentasjon i form av en blodsukkerkurve foreslås. Etter hjemreise foreslås det at pasienten følges opp av egen lege som før svangerskapet.

Barnet

Det anbefales at barnets blodsukker følges opp i henhold til lokale og nasjonale pediatriske retningslinjer.

Neonatale komplikasjoner

Hypoglykemi hos barnet. Risikoen er flerdoblet, særlig ved makrosomi, prematuritet og dårlig regulert blodsukker hos mor på fødselstidspunktet. Det er også økt risiko for respiratoriske problemer, kardiomyopati, erythrocytose og hyperbilirubinemi.

Referanser

Guidelines:

NICE: Diabetes in pregnancy: management from preconception to the postnatal period, February 2015.

American Diabetes Association (ADA).

Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi, Kliniske retningslinjer, 2010.

Up to date: Pregestational diabetes mellitus: Obstetrical issues and management, J Ecker, 2019.

E Ryan: Glucose Control during Labour and Delivery, Curr Diab Rep. 2014; 14:450.

Middleton P et al: Different intensities of glycaemic control for pregnant women with pre-existing diabetes. Cochrane Database of Systematic Reviews (2016).

Maresh MJ, Holmes VA, Patterson CC, Young IS, Pearson DW, Walker JD, et al. (2015) Glycemic targets in the second and third trimester of pregnancy for women with type 1 diabetes. Diabetes Care 38(1):34–42

Ye M, Liu Y, Cao X, Yao F, Liu B, Li Y, et al. (2016) The utility of HbA1c for screening gestational diabetes mellitus and its relationship with adverse pregnancy outcomes. Diabetes Research & Clinical Practice 114:43–9

McLeod L and Ray JG. Prevention and detection of diabetic embryopathy. *Community Genetics* 2002;5(1):33–9.

Macintosh MC, Fleming KM, Bailey JA, et al. Perinatal mortality and congenital anomalies in babies of women with type 1 or type 2 diabetes in England, Wales and Northern Ireland: population based study. *British Medical Journal* 2006;333(7560):177.