

Sykursýki af tegund 1, meðganga og árangur blóðsykurstjórnunar

Sigríður Sunna Gunnarsdóttir¹ læknanemi, Arna Guðmundsdóttir² lækni, Hildur Harðardóttir^{1,3} lækni, Reynir Tómas Geirsson^{1,3} lækni

ÁGRIP

Inngangur: Sykursýki af tegund 1 (SST1) hefur víðtæk áhrif á verðandi móður og ófætt barn hennar, en með góðri blóðsykurstjórnun má lágmarka fylgikvilla beggja. Markmið rannsóknarinnar var mat á útkomu meðgöngu hjá konum með SST1 á Íslandi með hliðsjón af blóðsykurstjórnun.

Efniviður og aðferðir: Afturskyggn rannsókn á meðgöngum kvenna með SST1 á árunum 1999-2010. Upplýsingar fengust úr mæðra- og fæðingar-skrám um alvarleika sjúkdómsins, gildi sykurtengds blóðrauða (hemóglóbín A1c) fyrir og á meðgöngu, fæðingarmáta og fylgikvilla.

Niðurstöður: Á tímabilinu voru 93 meðgöngur hjá 68 konum (47% frumbyrjur). Meðalaldur var 29 ár og meðaltími frá greiningu sykursýki var 16 ár (miðgildi 19, bil <1-35 ár). Augnbotnabreytingar voru hjá 57%, langvinnur háþrýstingur og skjaldkirtilsjúkdómar hjá 13%, en nýrna- og tauga-skemmdir hjá <10%. Meðal HbA1c fyrir meðgöngu var 7,8% en lækkaði í

7,5% á fyrsta og 6,3% á þriðja meðgönguþriðjungi. Konur <25 ára höfðu verri blóðsykurstjórnun á fyrsta þriðjungi en 25-35 ára ($p<0,04$) og >35 ára konur ($p=0,02$). Fæðing var framkölluð hjá 40% og 65% fæddu með keisaraskurði. Meðal meðgöngulengd var 37^{+2} vikur. Tvö börn fæddust andvana. Fyrirburar voru 28%. Meðfædd missmið var hjá 9% nýburanna (hjartagallar algengastir). Sykursýkiheilkenni greindist hjá þriðjungi nýburanna og fjórðungur fékk nýburagulu, sem tengdist verri blóðsykurstjórnun.

Ályktanir: Konur með sykursýki 1 bættu flestar blóðsykurstjórnun, sem varð góð eða viðunandi undir lok meðgöngu eins og sást af lækkanði HbA1c gildum. Keisarafæðing var mun algengari en í almennu þýði og meira var um fylgikvilla og meðfædda missmið meðal nýburanna. Til að lágmarka fylgikvilla þarf að bæta sykurstjórnun fyrir þungunina og halda henni góðri.

Inngangur

¹Læknadeild Háskóla Íslands, ²Lýftækningadeild og ³Kvennadeild, Landspítali háskólasjúkrahús, Reykjavík.

Tíðni sykursýki á Íslandi fer vaxandi eins og í öðrum vestrænum löndum. Þar ber mest á sykursýki af tegund 2 (SST2), en sykursýki af tegund 1 (SST1) er einnig að aukast, þó ekki sé vitað hvað veldur því.^{1,2} SST1 og SST2 fyrir þungun fóru úr 0,81% í 1,82% á árunum 1999-2005 og þó meðgöngusykursýki sé algengasta syku-refna-skiptatruflunin á meðgöngu, er fyrirverandi sykursýki nú um 21% allrar sykursýki á meðgöngu en var áður 10%.³

SST1 getur haft víðtæk áhrif á heilsu verðandi móður og ófædda barnsins. Þungaðar konur með fyrirverandi sykursýki eru oftast með háþrýsting og fá frekar meðgöngueitrun. Ef æðasjúkdómur er til staðar er konan líklegri til að eignast fyrirbura, barn með vaxtarskerðingu eða verða fyrir burðarmálsdauða.^{4,5} Meðgangan getur haft áhrif á framvindu fylgikvilla sykursýkinnar. Við slæma sykurstjórnun aukast líkur á æðakvillum, svo sem í augnbotnum, og hjá um 5% kvennanna sést versnandi nýrnastarfsemi á vaxandi prótínmigu, sem hefur forspárgildi varðandi vaxtarskerðingu fósturs og meðgöngueitrun.⁶⁻⁸ Á meðgöngu eykst insúlín-mótstaða í vefjum sem leiðir til þess að aukið insúlín þarf þegar líður á meðgönguna. Þetta krefst nákvæms eftirlits alla meðgönguna og hækkandi insúlínskammta.⁹ Mæla þarf blóðsykur 6-8 sinnum á dag, fyrir og eftir máltíðir og fyrir svefn og halda honum sem næst eðlilegum mörkum¹⁰ til að halda langtímablóðsykri (HbA1c) sem næst eðlilegu gildi, sem er 4-6%. Í klínískum leiðbeiningum alþjóðlegra sykursýkissamtaka (International Diabetes Federation) eru gildi undir 6,5% hið almenna markmið

fyrir sykursjúka og það sama á við um konur á meðgöngu, ekki síst á fyrstu stigum þungunar.^{11,12}

Sé sykurstjórnun ekki vel sinnt fyrir meðgöngu aukast líkur á fósturláti og meðfæddri missmið fósturs á fyrstu vikum meðgöngu þegar líffæramyndun á sér stað, einkum hjarta- og miðtaugakerfisgöllum.^{13,14} Seinna eru verulegar líkur á að barnið verði of þungt miðað við meðgöngulengd ef sykurstjórnun er slæm (ofvöxtur, fæðingarþyngd ≥ 4500 g eða >90 . hundraðs-mark).^{4,15} Þessi stóru börn hafa oft einkennandi útlit, sykursýkiheilkenni nýbura, vegna ofvaxtar í vefjum sem eru insúlín-næmir. Ofvöxtur eykur svo líkur á fylgikvillum í fæðingu eins og axlaklemmu, verri framgangi fæðingar, súrefnisþurrð í fæðingu og fósturdauða.^{16,17} Inngrip í meðgöngu- og fæðingarferlið eru því mun algengari en almennt gerist, einkum framkölluð fæðing og fæðing með keisaraskurði.^{14,15,18} Með góðri blóðsykurstjórnun má lágmarka fylgikvilla móður og barns enda þótt áhættan verði líklega aldrei alveg jafn lág og í almennu þýði.^{11,19} Með aukinni þekkingu á mikilvægi góðrar blóðsykurstjórnunar og vegna betra meðgöngu-eftirlits hefur tíðni fósturdauða á seinni hluta meðgöngu lækkað mikið, auk þess sem meðgöngu lýkur oftast fyrir 40 vikur. Konur með SST1 fara einnig oftast í sjálfkrafa sótt fyrir tímann og framköllun fæðingar er algengari en í almennu þýði.²⁰

Markmið rannsóknarinnar var að kanna útkomu meðgöngu með samanburði við almennt þýði á árunum 1999-2010, og meta árangur blóðsykurstjórnunar og tengsla HbA1c við fylgikvilla hjá móður og barni.

Fyrirspurnir:
Reynir Tómas Geirsson
reynirtg@landspitali.is

Greinin barst
6. febrúar 2013,
samykkkt til birtingar
26. júní 2013.

Engin hagsmunatengsl
gefin upp.

Tafla I. Barnshafandi konur með sykursýki af tegund 1 á árunum 1999-2010. Efnari miðast við fjölda mæðra þar sem gögn fundust.

Aldur (ár)	
Miðgildi (bil)	26 (17-44)
Ár frá greiningu sykursýki	
Miðgildi (bil)	19 (<1-35)
Smáæðaskemmdir	
Augnotnabreytingar, n (%)	51/89 (57,3)
Nýrnaskemmdir, n (%)	8/88 (9,1)
Taugaskemmdir, n (%)	4/88 (4,5)
Langvinnur háþýstingur, n (%)	12/89 (13,3)
Skjaldkirtilsjúkdómar, n (%)	12/88 (13,5)
Líkamsþyngdarstuðull (kg/m ²)	
Meðaltal (sf)	27,2 (4,1)
Miðgildi (bil)	26,4 (20,9-39,6)
Meðal meðgöngulengd (vikur + dagar, mörk)	37 ⁺² (23 ⁺⁰ -41 ⁺⁶)
Frumbyrjur, n (%)	43/92 (47)
Fyrirburafæðingar, n (%)	26 (28)

sf = staðalfrávik

Efniviður og aðferðir

Rannsóknin var afturskyggn og náði til allra meðganga kvenna með SST1 á árunum 1999-2010. Leitað var eftir ICD-10 greiningarnúmerinu O24.0 í Fæðingaskráningunni og reyndust 165 fæðingatilkygningar hafa þetta númer. Skráningin var röng í 71 tilvikum þar sem konurnar reyndust vera með sykursýki af tegund 2 eða meðgöngusyksýki, þannig að úrtakið var 94 konur með SST1 sem fæddu einbura. Ein fjölburameðganga var undanskilin (góð útkoma fyrir móður og börn). Aðrar upplýsingar fengust úr sjúkraskrá Landspítala og Sjúkrahússins á Akureyri þar sem allar konurnar fæddu.

Skráður var aldur móður við fæðingu barns, fyrri barneignir hennar, tala fósturláta (ekki með í úrvinnslu vegna ófullkominnar skráningar), hversu lengi hún hafði verið með sykursýki, aldur við greiningu, fylgikvillar sykursýki, upplýsingar um blóðsykurskjórnun samkvæmt HbA1c gildum, tíðni fylgikvilla á meðgöngu og í fæðingu og grunnupplýsingar um nýburann. Hæð og þyngd móður í fyrstu mæðraskoðun var ávallt skráð fyrir 16. viku. Líkamsþyngdarstuðull (body mass index, BMI) var metinn og kjörþyngd skilgreind sem 19-24,9 kg/m², ofþyngd 25-29,9 kg/m² og ofþita 30 kg/m² eða meira. Síðasta mæling á lokaþriðjungi meðgöngu var notuð til að meta þyngdaraukningu á meðgöngu. Til að meta HbA1c breytingar var fundin síðasta mæling á sex mánuðum fyrir meðgöngu, fyrsta mæling á fyrsta þriðjungi og síðasta mæling á þriðja þriðjungi meðgöngu.

Meðgöngulengd við fæðingu var miðuð við ómskoðun við 12 eða 20 vikur. Fyrirburafæðing var skilgreind sem fæðing eftir 22 en fyrir 37 vikur. Skráð var upphaf fæðingar (sjálfkrafa sótt, framkölluð fæðing, fæðing með valkeisaraskurði), fæðingarmáti (eðlileg fæðing, sogklukku- eða tangarfæðing, val- eða bráðakeisaraskurður), kyn barns, fæðingarþyngd og -lengd, líkamsþyngdarstuðull nýbura (ponderal index), Apgar stig við fimm mínútur og fjöldi barna með Apgar ≤6 við fimm mínútna aldur. Þá var athugað hvort barn var með fyrirburaandnað (respiratory di-

Tafla II. Blóðsykurskjórnun kvenna með sykursýki af tegund 1 fyrir, á fyrsta og lokaþriðjungi meðgöngu samkvæmt HbA1c-gildum. Meðaltal, staðalfrávik og miðgildi af HbA1c-gildum.

	HbA1c fyrir meðgöngu	HbA1c á 1. þriðjungi	HbA1c á 3. þriðjungi	Lækkun HbA1c frá 1. þriðjungi
1999-2010	n=54	n=75	n=80	n=65
Meðaltal % (sf)	7,8 (1,5)	7,5 (1,3)	6,3 (0,8)	1,2 (1,3)
Miðgildi % (bil)	7,7 (5,1-12,7)	7,2 (4,9-12,0)	6,3 (4,6-8,2)	–

n = fjöldi mæðra þar sem gögn fundust, sf = staðalfrávik

stress syndrome), vot lungu (transient tachypnea), loftbrjóst, blóðsýklasótt (sepsis) eða aðrar sýkingar, meðfædda missmíð, gulu, sykursýkiheilkeni nýbura og hvort það varð fyrir axlaklemmu í fæðingu. Meðalþyngd barna í almennu þýði á árunum 1999-2010 eftir meðgöngulengd og fjöldi fyrirburafæðinga á Landspítalanum var fenginn úr Fæðingarskráningunni.

Leyfi vegna rannsóknarinnar fengust hjá Persónuvernd, Vísindasíðanefnd, Landlækniseimbættinu og framkvæmdastjóra lækninga á Landspítala og Sjúkrahúsinu á Akureyri.

Tölfræðiúrvinnsla

Meðaltal með staðalfrávik, miðgildi með bili, ásamt hlutföllum, voru notuð þar sem við átti. Notast var við forritin Excel® og SPSS® (19. útgáfa, Chicago, IL, USA). Flokkabreytur voru bornar saman með Fischer's prófi. Óparað t-próf var notað til að bera saman samfelldar breytur og flokkabreytur. Athugað var hvort raðbreytur væru normaldreifðar með því að skoða gögnin með Kolmogorow-Smirnov prófi. Gerð voru bæði óparað t-próf og Mann-Whitney próf til samanburðar ef gögnin voru ekki normaldreifð. Línuleg aðhvarfsgreining var gerð til að bera saman samfelldar breytur en lógístísk aðhvarfsgreining til að bera saman við tvíkösta útkomur. Í báðum tilvikum var notuð einþátta og fjölþátta aðhvarfsgreining. Árabílin 1999-2004 og 2005-2010 voru borin saman til að meta breytingar á nokkrum rannsóknarþáttum. Tölfræðileg marktækni miðaðist við p<0,05.

Niðurstöður

Meðgöngur voru 93 hjá 68 konum og því fæddu árlega að meðaltali um átta konur með SST1 (meðaltal 7,8; bil 3-14). Í töflu I er hópnum lýst. Meðalaldur var 29 ár og tæpur helmingur voru frumbyrjur. Meðaltími með sykursýki var 15,5 ár. Meðalmeðgöngulengd við fæðingu var 37⁺² vikur og 28% voru fyrirburafæðingar (n=26, þar af 10 valkeisarafæðingar og ein framkölluð fæðing). Konur í kjörþyngd voru 38%, 42% í ofþyngd og 21% með offitu (samaltals 63%

Tafla III. Samanburður á blóðsykurskjórnun mismunandi aldurshópa kvenna með sykursýki af tegund 1 á meðgöngu.

Aldur	HbA1c á 1. þriðjungi	HbA1c á 3. þriðjungi
	Meðaltal % (sf)	Meðaltal % (sf)
<25 ára (n=18)	8,2 (1,7) ^{a,b}	6,4 (0,9)
25-35 ára (n=64)	7,4 (1,2) ^a	6,3 (0,7) ^c
>35 ára (n=9)	6,9 (0,6) ^b	6,1 (0,8) ^c

n = fjöldi mæðra sem gögn fundust um, sf = staðalfrávik. Marktækur munur með óparaðum t-prófi milli hópa þar sem a, b og c merkir hópa sem bornir eru saman:

*p = 0,039; *p = 0,020; *p = 0,020.

Tafla IV. Fæðingarmáti kvenna með sykursýki af tegund 1 á árunum 1999-2010 í samanburði við almennt þýði á sama tímabili.

	Konur með SSTI n=93 n %	Allar fæðingar 1999-2010 n=93 %
Framkölluð fæðing	36 40	16*
Eðlileg fæðing	28 30	76
Fæðing með sogklukku og/eða töng	4 4	7
Fæðing með keisaraskurði	61 65	17
Valaðgerð	30 32	7
Bráðaaðgerð	31 33	10

*1999-2010 í Reykjavík

yfir kjörþyngd), en engin kvennanna var undir kjörþyngd. Ekki var marktækur munur á líkamsþyngdarstuðli milli ára 1999-2004 og 2005-2010 ($p = 0,36$). Ekki fundust heldur tengsl á milli aldurs og BMI í línulegri aðhvarfsgreiningu ($B = -0,039$; $\beta = -0,49$, $p = 0,65$). Konurnar þyngdust að meðaltali um 13 kg (staðalfrávik 5 kg, bil 2-27 kg). Af fylgikvillum sykursýki reyndust augnbotna-breytingar algengastar, síðan langvinnur háþrýstingur og skjaldkirtilsjúkdómar, nýrna- og taugaskemmdir. Um 13% ($n = 12/89$) af öllum konunum voru með háþrýsting fyrir þungun, rúm 5% ($n = 5/88$) fengu háþrýsting á meðgöngu og 19% ($n = 18/88$) fengu meðgöngueitrun. Þegar skoðað var samband blóðþrýstingskvilla og þyngdar reyndust 3% kvenna í kjörþyngd vera með langvinnan háþrýsting en 9% fengu meðgöngueitrun. Meðal kvenna í ofþyngd voru 16% með langvinnan háþrýsting og 16% fengu meðgöngueitrun, en samsvarandi tölur fyrir þær offeitu voru 28%.

Upplýsingar um tegund insúlínmeðferðar voru aðgengilegar í 89 meðgöngum. Á árunum 1999-2004 voru flestar konurnar á mannainsúlíni, en 2005-2010 voru langflestar á insúlínhlöðstæðum sem gefnar eru með einnota pennum eða insúlíndælu. Tafla II sýnir blóðsykurstjórnun fyrir og á fyrsta og þriðja þriðjungi meðgöngu hjá hluta kvennanna. HbA1c mæling fyrir hvert tímabil var ekki til hjá öllum konunum. Hægt var að reikna breytingu á HbA1c frá fyrsta yfir á þriðja þriðjungi hjá 65 kvennanna og reyndist lækkun að meðaltali um 1,2 prósentustig (16% lækkun). Þegar borin voru saman árin 1999-2004 og 2005-2010 var ekki marktækur munur á blóðsykurstjórnun fyrir þungun og á fyrsta þriðjungi meðgöngu. Á þriðja þriðjungi var HbA1c hins vegar marktækt lægra á fyrsta tímabilinu. Konur yngri en 25 ára voru með marktækt hærri HbA1c á fyrsta þriðjungi, í samanburði við 25-35 ára ($p = 0,039$) og konur yfir 35 ára aldri ($p = 0,02$) (Tafla III). Samband aldurs og blóðsykurstjórnunar var staðfest með einþátta línulegri aðhvarfsgreiningu. Niðurstöðurnar sýndu að fyrir hvert

Tafla V. Nýburakvillar hjá börnum mæðra með sykursýki af tegund 1.

	n %
Sykursýkiheilkenni (diabetic fetopathy)	31 36
Gula	20 23*
Sýkingar	7 8
Blóðsýklasótt (sepsis)	4 5
Öndunarfærakvillar	
Fyrirburaandnað (Respiratory distress syndrome)	3 4
Vot lungu (transient tachypnea)	5 6
Loftþrjóst	1 1
Fósturköfnun (asphyxia)	2 2**
Axlaklema (viðbeinsbrot)	2 2

Upplýsingar frá Fæðingarskráningunni um almennt þýði 1999-2009: * = 5%, ** = 1%.

ár í aldri var HbA1c að jafnaði 0,09 prósentustigum lægra á fyrsta þriðjungi meðgöngu. Á þriðja þriðjungi var HbA1c að jafnaði 0,04 prósentustigum lægra fyrir hvert ár í aldri. Líkamsþyngdarstuðull, tímalengd frá greiningu sykursýki, augnbotnaþreyingar og nýrnaskemmdir höfðu ekki áhrif á þetta samband.

Fæðing var framkölluð í 40% tilvika, 30% fæddu án inngripa, en 4% með töng og/eða sogklukku. Fæðing var með keisaraskurði í 65% tilvika, þar af 32% með val- og 33% með bráðaaðgerð (Tafla IV).

Á tímabilinu fæddust tvö andvana börn eftir 22 og 24 vikna meðgöngulengd. Því var burðarmálsdauði 21,3/1000 fædd börn, en í almennu þýði á sama tímabili 5,3/1000. Alls fæddust átta börn með meðfædda missmíð (9%). Þar af voru fimm með hjartagalla (6%). Aðrir gallar voru opleysi vélinda, óskriðið eista og innarrás (hypospadiasis). Ekki fannst samband milli blóðsykurstjórnunar samkvæmt HbA1c gildum og meðfæddra missmíða, hvorki með óþörfu t-prófi né aðhvarfsgreiningu fyrir tvíflokkunarbreytu. Algengustu nýburakvillarnir voru sykursýkiheilkenni og gula. Sjaldgæfari kvillar voru blóðsýklasótt, öndunarfærakvillar, fósturköfnun og viðbeinsbrot (Tafla V). Konur sem áttu börn með sykursýkiheilkenni og/eða gulu reyndust vera með marktækt hærri meðal-HbA1c á þriðja þriðjungi meðgöngu heldur en hinar (Tafla VI).

Tafla VII sýnir samanburð á meðalþyngd og líkamsþyngdarstuðli barna mæðra með sykursýki af tegund 1 og barna í almennu þýði miðað við meðgöngulengd. Samband var á milli þyngdarbreytinga móður og þyngdar nýbura. Fyrir hvert kílógramm sem móðirin þyngdist var barnið tæplega 42g þyngra. Þyngdaraukning móður var þó ekki sterkur forspárþáttur fyrir þyngd nýbura.

Tafla VI. Samanburður á meðaltali í blóðsykurstjórnun milli kvenna með sykursýki af tegund 1 sem fæddu börn með og án sykursýkiheilkennis og gulu hjá nýburum.

	Sykursýkiheilkenni			Ekki sykursýkiheilkenni			p-gildi
	n	HbA1c %	sf	n	HbA1c%	sf	
Fyrir meðgöngu	20	8,2	1,1	33	7,6	1,7	0,148
Á fyrsta þriðjungi	27	7,7	1,0	45	7,5	1,5	0,389*
Á þriðja þriðjungi	27	6,6	0,8	50	6,2	0,7	0,013
		Gula			Ekki gula		
Fyrir meðgöngu	14	8,0	1,6	39	7,7	1,5	0,581
Á fyrsta þriðjungi	17	7,5	1,1	55	7,6	1,4	0,706**
Á þriðja þriðjungi	15	6,7	0,7	62	6,2	0,8	0,018

n = fjöldi mæðra sem gögn fundust um, sf = staðalfrávik. Óþarft t-próf notað, en Mann-Whitney próf til staðfestingar gaf *0,074 og **0,947

Tafla VII. Fæðingarþyngd og þyngdarstuðull (ponderal index) nýbura kvenna með sykursýki af tegund 1 eftir meðgöngulengd í samanburði við fullburða börn í almennu þýði 1999–2009.

Meðgöngulengd	Þyngd (g) Meðaltal (bil)	Þyngdarstuðull Miðgildi (bil)	Meðalþyngd í almennu þýði (g)
<37 vikur (n=23)	3118 (1740–4880)	26,6 (22,2–75,0)	–
37–38 vikur (n=14)	4092 (2250–5560)	29,1 (10,4–25,5)	3119
38–39 vikur (n=30)	3992 (2850–5070)	28,4 (22,8–33,4)	3390
39–40 vikur (n=20)	3827 (1890–5050)	27,7 (21,4–33,8)	3618
40–41 vika (n=3)	3512 (3450–3555)	24,5 (24,4–25,3)	3792
41–42 vikur (n=1)	3550	26,7	3949

n = fjöldi barna. Þyngdarstuðull, ponderal index (PI) = kg/m³

Umræða

Þegar niðurstöðurnar eru bornar saman við aðrar rannsóknir er mikilvægt að hafa í huga að hópurinn var lítill og þar af leiðandi erfiðara að álykta um atriði eins og tíðni fylgikvilla og samband þeirra við blóðsykurstjórnun. Hópurinn er samt þverskurður af konum á barneignaaldri með SST1 í heilu þjóðfélagi og tíðni fylgikvilla sykursýki var áþekkt því sem sést hefur á Íslandi.²¹ Meðalaldur var sá sami og hjá fæðandi konum almennt á árunum 1999–2010 (Hagstofa Íslands, www.hagstofa.is) og fjöldi frumbyrja aðeins lítilllega hærri.

Á óvart kom hve hátt hlutfall kvennanna voru of þungar eða of feitar, því sjúklingar með SST1 eru oftast í eðlilegum holdum en þeir sem hafa SST2. Í mars 2008 var tekið úrtak 19,8% barnshafandi kvenna í mæðravernd á höfuðborgarsvæðinu og líkamsþyngdarstuðull þeirra reiknaður (óbirtar niðurstöður; Jóna Dóra Kristinsdóttir, ljósmóðir, tilgreint með leyfi). Meðaltalið var 25,0 kg/m², samanborið við 27,2 kg/m² í SST1 rannsóknarhópnum. Í úrtakinu frá 2008 voru 44% í ofþyngd eða með offitu, en í þessari rannsókn var sama hlutfall 62%. Konur með SST1 virðast því vera þungar miðað við aðrar konur, sem er áhyggjuefni því þar með aukast líkur á fleiri heilsufarsvandamálum, einkum háþrýstingi og tengdum fylgikvillum í og utan meðgöngu. Þriðjungur kvennanna þyngdist of mikið, en hæfileg þyngdaraukning á meðgöngu fyrir konur í kjörþyngd er 12–15 kg.^{22,23} Fyrri íslensk rannsókn sýndi tengsl vaxandi þyngdar mæðra við blóðþrýstingstengda fylgikvilla meðgöngu.²⁴ Eins og í öðrum rannsóknum fannst samband milli þyngdaraukningar móður og meiri þyngdar barnsins.^{24,25}

Fyrirverandi háþrýstingur sást hjá áttundu hverri þessara ungu kvenna, líklegast vegna undirliggjandi æðasjúkdóms samfara sykursýkinni eða ofþyngd/offitu. Þetta eykur hættu á meðgöngueitrun⁸, sem hluti kvennanna fékk í ofanálag eins og viðbúið var²⁴, einkum hjá þeim sem voru þyngri. Konur í ofþyngd voru mun líklegri til að vera með langvinnan háþrýsting. Tíðnin meðal þeirra sem voru í ofþyngd var fimmföld og níuföld hjá þeim offeitu miðað við þær sem voru í kjörþyngd. Hið sama sást varðandi meðgöngueitrun þar sem tíðnin meðal kvenna í ofþyngd var nær tvöföld og þreföld hjá þeim offeitu, miðað við konur sem voru í kjörþyngd. Sömu tilhneigingu hefur áður verið lýst í almennu íslensku þýði en hlutfallið var mun lægra en hjá konum með SST1. Meðal kvenna í ofþyngd í þeirri rannsókn fengu um 3% langvinnan háþrýsting og tæp 4% meðgöngueitrun en samsvarandi tölur fyrir þær offeitu voru 10%.²⁴ Til mikils er að vinna fyrir verðandi mæður, sykursjúkar sem aðrar, að halda kjörþyngd.

Til að draga úr líkum á meðgöngueitrun er mælt með gjöf lágra skammta af asetýlsalicýlsýru þegar líkur eru auknar á meðgöngueitrun, sem á við um konur með sykursýki²⁶, en hefja þarf meðferðina fyrir 16. viku meðgöngu. Offita íslensku kvennanna er líkleg skýring á tiltölulega hárrí tíðni meðgöngueitrunar sem sást hjá aðeins 13% kvenna í sambærilegri hollenskri rannsókn.¹⁵ Í Svíþjóð voru 2% SST1 kvenna með háþrýsting fyrir meðgöngu og 14% fengu meðgöngueitrun, en 18% í danskri athugun.^{4,27}

Langtímasykurstjórnun er oft metin með mælingu á sykurtengdum blóðrauða, en sú rannsókn er í eðli sínu afturskyggn og háð hröðum líffræðilegum breytingum á meðgöngu. Notagildi mælingarinnar til blóðsykurstjórnunar er því takmarkaða í þungun en utan hennar og yfirleitt er stuðst við daglegar blóðsykurmælingar.^{9,12} Í erlendum klínískum leiðbeiningum er mælt með að HbA1c sé haldið undir 6,5% fyrir og á meðgöngu.¹² Þetta náðist ekki á Íslandi þar sem HbA1c var að jafnaði um 20% yfir markinu í upphafi meðgöngu, en á lokapriðjungi var meðaltalsgildið komið niður í 6,3%. Ekki var munur á blóðsykurstjórnun á fimm ára tímabilunum, enda þótt á því seinna væru flestar konurnar á insúlín hliðstæðum og insúlíndælum sem talin eru betri meðferðarúrræði.²⁸ Blóðsykurstjórnun versnaði í öfugu hlutfalli við lífaldur. Konur yngri en 25 ára voru með marktækt hærri HbA1c á fyrsta þriðjungi heldur en þær sem voru eldri, þó breytingar á HbA1c væru í samræmi við það sem áður hefur verið sýnt.⁹ Yngri konurnar eru hugsanlega ekki eins móttækilegar fyrir erfiðri sykursýkimeðferð, meðan þær eldri gætu hafa hugað betur að sykurstjórnun í aðdraganda þungunarinnar. Í sumum nágrannlöndum virðast konur ná betri tókum á blóðsykurstjórnun fyrir þungun en hér.^{15,27}

Inngrip í fæðingu voru mun tíðari hjá konunum með SST1 en í almennu þýði á sama tímabili. Fæðing var oftast framkölluð og eðlilegar fæðingar meira en helmingi færri en almennt. Nær 2/3 kvennanna fæddu með keisaraskurði, ýmist val- eða bráða-aðgerðum. Aukin tíðni fylgikvilla móður og fósturs/barns gæti skýrt þessa auknu inngripatíðni. Þegar barn er áætlað mjög stórt, eða yfir 4500g, er gjarnan mælt með valkeisaraskurði til að forðast fæðingarskaða. Þröskuldur fyrir inngripi er því lægri en hjá konum án sykursýki. Í samanburði við Danmörku, Holland og Svíþjóð^{4,15,27} reyndist Ísland vera með hæstu tíðni keisaraskurða, en börnin voru að meðaltali um 1000g þyngri en börn í almennu þýði á 37–39. viku. Einungis fjórar konur fæddu eftir að 40 vikum var náð, en rúmur fjórðungur fæddi fyrirbura. Tíðni fyrirburafæðinga á Landspítalanum var 7,6% á sama árabili (upplýsingar frá Fæðingaskráningunni).

Burðarmálsdauði var 21,3/1000 samanborið við 4–5/1000 á Íslandi á sama tímabili. Andvana börnin tvö fæddust eftir stutta meðgöngu í kjölfar mikilla erfiðleika móður við blóðsykurstjórnun. Varasamt er að draga miklar ályktanir um burðarmálsdauða út frá þessu litla þýði, en dauðsföllin minna engu að síður á auknar hættur samfara meðgöngu þegar móðirin er með SST1. Nýlegar rannsóknir hafa sýnt að tíðni burðarmálsdauða er enn mun hærri en í almennu þýði þrátt fyrir bætt blóðsykurstjórnun.^{4,14,15}

Annað vandamál tengt slæmri sykurstjórnun er aukin tíðni meðfæddra missemiða. Nýgengi hjartagalla á Íslandi var 1,7% á árunum 1990–1999²⁹, en í þessari rannsókn var tíðni hjartagalla 6%. Átta börn fæddust með alvarlega missemið, en almennt er tíðnin á bilinu 2–3%. Tengsl slæmrar blóðsykurstjórnunar á fyrsta þriðj-

ungi meðgöngu við auknar líkur á fósturgalla eru vel þekkt, þó merki um það sæjust ekki með vissu í þessari rannsókn. Sykursýkiheilenni og gula voru algengustu nýburakvillarnir. Rúmur þriðjungur barnanna var með sykursýkiheilenni og tæplega fjórðungur fékk gulu, en aðeins 5% barna í almennu þýði fékk gulu á þessum árum (upplýsingar frá Fæðingaskráningunni). Nýburagulan verður vegna fjölgunar á rauðum blóðkornum sem viðbragð við súrefnisskort og niðurbrot þess umframmagns eykur líkur á nýburagulu.³⁰ Konurnar sem áttu barn með sykursýkiheilenni og/eða gulu voru með marktækt verri blóðsykurstjórnun á þriðja þriðjungi meðgöngu. Tíðni fyrirburaandnaðar var hins vegar lág eða 3,5% samanborið við 2,8% í almennu þýði og tíðni fósturköfnunar var 2,2% samanborið við 1,1% (upplýsingar frá Fæðingaskráningunni). Samanburður á tíðni meðfæddrar mismíði á Íslandi og í Danmörku, Svíþjóð og Hollandi sýndi ekki teljandi mun^{4, 15, 27}, en gula var álíka algeng og í Hollandi.¹⁵

Styrkur rannsóknarinnar er að hún náði til allra kvenna með SST1 í einu landi og að söfnun gagna úr sjúkraskrárm var á einni hendi sem ætti að hafa lágmarkað ósamræmi. Veikleikar fólust í takmörkunum afturskyggnrar rannsóknar og smæð þýðisins. Sjúkraskrár vantaði hjá nokkrum konum auk gagna fyrir nokkrar breytur, svo sem HbA1c fyrir meðgöngu. Insúlínmeðferð var breytt á tímabilinu. Loks var skráning í sjúkraskrár ekki einsleit og ICD-10 greiningarnúmerin gátu verið misskráð. Staðla þarf betur skráningu á mælingum, meðal annars hæð og þyngd, blóð-

sykurmælingum og HbA1c. Koma ætti á sérstakri skrá um konur með SST1, SST2 og meðgöngusykursýki til að tryggja áreiðanlega upplýsingasöfnun og þar með umbætur í meðferð og sem besta útkomu meðgöngu fyrir móður og barn. Barneignaaldur og meðganga ætti að vera tækifæri til þess að bæta meðvitund um nauðsyn heilbrigðra lífshátta og góðrar blóðsykurstjórnunar fyrir getnað, á meðgöngu og eftir hana. Niðurstöðurnar staðfesta þekkt og víðtæk áhrif SST1 á móður og barn í íslensku þýði og sýna að þörf er á aðgerðum til að bæta blóðsykurstjórnun á öllum stigum meðgöngu, þó árangur hafi náðst í að bæta blóðsykurstjórnunina og útkoman hafi í heild verið góð. Fræða þarf ungar konur með SST1 um þýðingu góðrar blóðsykurstjórnunar, meðal annars gegnum skipulagða þjónustu til þessa aldurshóps með tilliti til getnaðarvarna og barneigna. Hvetja þarf þær til að skipuleggja barneignir, nota öruggar getnaðarvarnir og huga vel að heilsu sinni fram að þungun.

Þakkir

Anna Haarde, skrifstofustjóri kvenna- og barnasviðs LSH, Guðrún Garðarsdóttir, ritari Landsskráningar fæðinga, kvenna- og barnasviði LSH, Ingibjörg Richter, kvenna- og barnasviði. Hugbúnaðarlausnir og starfsfólk sjúkraskráasafns Landspítalans í Vesturhlíð fá þakkir fyrir hjálp við öflun gagna. Thor Aspelund, tölfræðingur er þökkud aðstoð við tölfræðiúrvinnslu.

Heimildir

- Patterson CC, Gyürüs E, Rosenbauer J, Cinek O, Neu A, Schober E, et al. Trends in childhood type 1 diabetes incidence in Europe during 1989–2008: evidence of non-uniformity over time in rates of increase. *Diabetologia*. 2012;55(8):2142–7.
- Bergsveinsson J, Aspelund T, Guðnason V, Benediktsson R. Algengi sykursýki af tegund tvö á Íslandi 1967–2002. *Læknablaðið*. 2007;93(5):397–402.
- Lawrence J, Contreras R, Chen W, Sacks D. Trends in the Prevalence of Preexisting Diabetes and Gestational Diabetes Mellitus Among a Racially/Ethnically Diverse Population of Pregnant Women, 1999–2005. *Diabetes care*. 2008;31(5):899–904.
- Persson M, Norman M, Hanson U. Obstetric and Perinatal Outcomes in Type 1 Diabetic Pregnancies: A large, population-based study. *Diabetes care*. 2009;32(11):2005–9.
- Gonzalez-Gonzalez 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 Obst Gynecol Scand*. 2008;87(1):43–9.
- Rosenn BM, Miodovnik M. Medical complications of diabetes mellitus in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol*. 2000;43(1):17–31.
- Chew EY, Mills JL, Metzger BE, Remaley NA, Jovanovic-Peterson L, Knopp RH, et al. Metabolic control and progression of retinopathy. The Diabetes in Early Pregnancy Study. National Institute of Child Health and Human Development Diabetes in Early Pregnancy Study. *Diabetes care*. 1995;18(5):631–7.
- Landon MB. Diabetic nephropathy and pregnancy. *Clin Obstet Gynecol*. 2007;50(4):998–1006.
- Garcia-Patterson A, Gich I, Amini SB, Catalano PM, de Leiva A, Corcoy R. Insulin requirements throughout pregnancy in women with type 1 diabetes mellitus: three changes of direction. *Diabetologia*. 2010;53(3):446–51.
- Castorino K, Jovanovic L. Pregnancy and diabetes management: advances and controversies. *Clin Chem*. 2011;57(2):221–30.
- Taylor R, Davison JM. Type 1 diabetes and pregnancy. *BMJ*. 2007;334(7596):742–5.
- IDF Clinical Guidelines Task Force. Global Guideline on Pregnancy and Diabetes. Brussels: International Diabetes Federation; 2009.
- Åberg A, Westbom L, Källén B. Congenital malformations among infants whose mothers had gestational diabetes or preexisting diabetes. *Early Hum Develop*. 2001;61(2):85–95.
- Confidential Enquiry into Maternal and Child Health: Pregnancy in Women with Type 1 and Type 2 Diabetes in 2002–03, England, Wales and Northern Ireland. CEMACH, London. 2005.
- Evers IM, de Valk HW, Visser GH. Risk of complications of pregnancy in women with type 1 diabetes: nationwide prospective study in the Netherlands. *BMJ*. 2004;328(7445):915.
- Hawdon JM. Babies born after diabetes in pregnancy: what are the short- and long-term risks and how can we minimise them? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2011;25(1):91–104.
- Mathiesen ER, Ringholm L, Damm P. Stillbirth in diabetic pregnancies. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2011;25(1):105–11.
- Feig DS, Razzaq A, Sykora K, Hux JE, Anderson GM. Trends in Deliveries, Prenatal Care, and Obstetrical Complications in Women With Pregestational Diabetes. *Diabetes care*. 2006;29(2):232–5.
- Kinsley B. Achieving better outcomes in pregnancies complicated by type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Clin therapeut*. 2007;29 Suppl D(Journal Article):S153–60.
- ACOG Practice Bulletin. Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists. Number 60, March 2005. Pregestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol*. 2005;105(3):675–85.
- Kristinsson JK, Stefansson E, Jonasson F, Gislason I, Bjornsson S. Systematic screening for diabetic eye disease in insulin dependent diabetes. *Acta ophthalmol*. 1994;72(1):72–8.
- Thorsdóttir I, Torfadóttir JE, Birgisdóttir BE, Geirsson RT. Weight gain in women of normal weight before pregnancy: complications in pregnancy or delivery and birth outcome. *Obstet Gynecol*. 2002;99(5 Pt 1):799–806.
- IOM. Weight gain during pregnancy: reexamining the guidelines. Washington, DC: National Academies Press; 2009.
- Eliasdóttir ÓJ, Harðardóttir H, Þórkellsson P. Áhrif þyngdar verðandi mæðra á meðgöngu, fæðingu og nýbura. *Læknablaðið*. 2010;96(11):691–6.
- Nielsen GL, Dethlefsen C, Möller M, Sørensen HT. Maternal glycated haemoglobin, pre-gestational weight, pregnancy weight gain and risk of large-for-gestational-age babies: a Danish cohort study of 209 singleton Type 1 diabetic pregnancies. *Diabet Med*. 2007;24(4):384–7.
- Visintin C MM, Almerie MQ, Nherera LM, James D, Walkinshaw S. Management of hypertensive disorders during pregnancy: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2010.
- Jensen DM, Damm P, Moelsted-Pedersen L, Ovesen P, Westergaard JG, Moeller M, et al. Outcomes in Type 1 Diabetic Pregnancies. *Diabetes care*. 2004;27(12):2819–23.
- de Valk HW, Visser GHA. Insulin during pregnancy, labour and delivery. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2011;25(1):65–76.
- Stephens SS, Sigfusson G, Eiriksson H, Sverrisson JT, Torfason B, Haraldsson A, et al. Congenital cardiac malformations in Iceland from 1990 through 1999. *Cardiol Young*. 2004;14(4):396–401.
- Widness JA, Susa JB, Garcia JF. Increased erythropoiesis and elevated erythropoietin in infants born to diabetic mothers and in hyperinsulinemic rhesus fetuses. *Clin Invest*. 1981;67(3):637–42.

ENGLISH SUMMARY

Diabetes of type 1, pregnancy and glycemic control

Gunnarsdóttir SS, Gudmundsdóttir A, Hardardóttir H, Geirsson RT

Introduction: Type 1 diabetes has wide-ranging effects for expectant mothers and their unborn children. Optimal blood sugar control minimizes complications for both. We assessed maternal and neonatal outcome in relation to glycemic control.

Material and methods: Retrospective evaluation of pregnancies among type 1 diabetic women in Iceland during 1999-2010, with information collected from maternity and newborn records on disease severity, HbA1c values before and during pregnancy, delivery mode and complications.

Results: There were 93 pregnancies among 68 women (47% primigravida). Mean age was 29 years and mean time from diabetes diagnosis 16 years (median 19, range <1-35 years). Retinal changes affected 57%, chronic hypertension and thyroid disease 13%, kidney disease and neuropathy <10%. Mean HbA1c before pregnancy was 7.8% declining to 7.5% in first and 6.3% by third trimester. Women <25 had worse first

trimester blood sugar control compared to those 25-35 ($p<0.04$) and >35 years ($p=0.02$). Delivery was induced in 40% and the cesarean section rate was 65%. Mean gestation was 37^{+2} weeks. There were two stillbirths. Preterm deliveries were 28%. Congenital anomalies affected 9% of newborns (mostly cardiac). One-third of newborns developed diabetic fetopathy, one-quarter jaundice, both associated with worse maternal bloodsugars.

Conclusions: Most women with type 1 diabetes improved blood sugar control during pregnancy, which became good or acceptable by the last trimester by HbA1c values. Cesarean section was over three times more frequent than in the general population. Neonatal complications and congenital anomalies were also more common. To minimize complications improved control of bloodsugar is needed before and throughout pregnancy.

Key words: Pregnancy, diabetes mellitus/type 1, hemoglobin A/glycosylated, congenital abnormalities, diabetes complications, pregnancy outcome, cesarean section, infant/newborn, pre-eclampsia

Correspondence: Reynir Tómas Geirsson, reynirg@landspitali.is

Department of Obstetrics and Gynecology, Women's Clinic, Landspítali University Hospital, Hringbraut, 101 Reykjavík.