

Titel: Præeksisterende diabetes og graviditet

*(med et appendix om insulinbehandling af gestationel diabetes)*

Dato            Godkendt den: \_\_\_\_\_ Skal opdateres: (dato + 3 år)

**Tovholdere:**

Lene Ringholm, Afdeling for Hormon- og Stofskiftesygdomme, Rigshospitalet. Tovholder for Dansk Endokrinologisk Selskab, DES

Peter Damm, Afdeling for Graviditet, Fødsel og Barsel, Rigshospitalet. Tovholder for Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi, DSOG

*Øvrige deltagere:*

Anne Nødgaard Weidemann Sørensen, Obstetrisk afdeling, Aalborg Universitetshospital

Berit Woetmann Pedersen, Afdeling for Graviditet, Fødsel og Barsel, Rigshospitalet

Christina Anne Vinter, Obstetrisk afdeling D/ Steno Diabetes Center Odense, Odense Universitetshospital

Dorte Møller Jensen, Steno Diabetes Center Odense, Odense Universitets Hospital

Elisabeth R. Mathiesen Afdeling for Hormon og Stofskiftesygdomme, Rigshospitalet

Jens Fuglsang, Obstetrisk afdeling, Aarhus Universitetshospital

Lise Lotte Torvin Andersen, Obstetrisk afdeling D, Odense Universitetshospital

Margrethe Møller, Obstetrisk afdeling, Aalborg Universitetshospital

Per Ovesen, Obstetrisk afdeling, Aarhus Universitetshospital

Sine Knorr Johnsen, Steno Diabetes Center Aarhus, Aarhus Universitetshospital

Trine Tang Christensen, Steno Diabetes Center Nordjylland, Aalborg Universitetshospital

Ulla Kampmann Opstrup Steno Diabetes Center Aarhus, Aarhus Universitetshospital

Dette er en fælles guideline for DSOG og DES baseret på DES's nationale behandlingsvejledning (NBV) (<https://endocrinology.dk/nbv/diabetes-melitus/diabetes-og-graviditet/>), der nu er tilført relevante obstetriske detaljer og opdateret diabetologisk.

De enkelte anbefalinger, der angives uden regelret evidensgradering, er primært baseret på observationelle studier og klinisk erfaring. Danske kliniske studier inden for området diabetes og graviditet er internationalt anerkendte som værende af højeste internationale standard og anvendes derfor primært.

**Hvad omfatter denne NBV/guideline:**

- Behandling af kvinder med præeksisterende (primært type 1 og type 2) diabetes med og uden sendiabetiske komplikationer:
  1. Planlægning af graviditet
  2. Under graviditet
  3. Under fødsel
  4. I efterfødselsperioden
- Appendix 1: Insulinbehandling af gestationel diabetes

**Hvad omfatter denne NBV ikke:**

Diætbehandlet gestationel diabetes

**Præeksisterende diabetes:**

**Diagnosekoder (ICD):**

DO24.0 Graviditet med forudbestående type 1 diabetes

DO24.1 Graviditet med forudbestående type 2 diabetes

DO24.5 Nyopdaget manifest diabetes i graviditeten

**Definitioner:**

Præeksisterende diabetes: Primært type 1 og type 2 diabetes diagnosticeret før graviditet.

Nyopdaget manifest diabetes i graviditeten: Diagnosen stilles såfremt mindst 1 af nedenstående kriterier er opfyldt før 20 uger:

- Faste vene plasmaglukose  $\geq 7,0$  mmol/l
- HbA1c  $\geq 48$  mmol/mol (6,5%)
- Tilfældigt målt vene plasmaglukose  $\geq 11,1$  mmol/l (2 prøver nødvendige)

**Tabel 1. Kliniske rekommandationer til behandling af præeksisterende diabetes ved planlægning af graviditet samt under og efter graviditet**

**Planlægning af graviditet:**

Det anbefales, at kvinder med diabetes før graviditeten informeres om de ændringer, der kan forventes, samt de forberedelser, kvinden med fordel kan påbegynde:
Den glykæmiske kontrol optimeres. Anbefalingen er HbA1c $< 53$ mmol/mol (7%)
Medicinlisten gennemgås og justeres. Eventuelt omlægges medicin til præparater, der er bedre forenelige med graviditet
Der anbefales folinsyretilskud efter Sundhedsstyrelsens vanlige retningslinier
Der screenes for følgesygdomme til diabetes (især øjne og nyrer)
Der screenes med TSH, idet stofskiftesygdom ofte ses samtidigt ved diabetes

**Under graviditet:**

Målet for HbA1c er $< 48$ mmol/mol (6,5%) i tidlig graviditet og $< 38$ mmol/mol (5,6%) i sen graviditet
Undgå alvorlige insulintilfælde. Vær opmærksom på ændringer i følingserkendelse (awareness) under graviditeten
Målet for blodglukose i graviditeten er 4-5,5 mmol/l før hovedmåltider, 4-7 mmol/l 1½ time efter hovedmåltider og 5-7 mmol/l før sengetid
Mål for sensorværdier ved anvendelse af rtCGM/isCGM i graviditet: $> 70\%$ af tid i målområde 3,5-7,8 mmol/l og $< 4\%$ af tid under 3,5 mmol/l. Gennemsnitlig glukose 5-6 mmol/l
Insulinbehovet skal ofte reduceres 10-20% omkring 8-16 uger og skal gradvist øges betydeligt fra 20 uger
Orale antidiabetika og GLP-1 analoger anbefales seponeret senest når graviditeten erkendes eller ved første konsultation i graviditeten

Mål for blodtryk: Under 135/85 mmHg i konsultationen og under 130/80 mmHg hjemme. Mål for urin-albuminudskillelse: Under 300 mg/g
Skift fra ACE-hæmmer eller Angiotensin Receptor Blokker til Methyldopa eller eventuelt Labetalol (Trandate) eller Nifedipin (Adalat Oros) anbefales før eller senest umiddelbart efter erkendelsen af graviditeten
Profylaktisk Magnylbehandling med 150 mg acetylsalicylsyre ved sengetid anbefales fra 10-12 uger og indtil 36-37 uger
Et fald i insulinbehovet > 20% i 3. trimester skal give anledning til både diabetologisk og obstetrisk vurdering
Fosterudvikling anbefales fulgt med rutine 1. trimester (nakkefold) scanning og 2. trimester scanning (gennemscanning) samt ekstra scanninger ved cirka 27, 33 og 36 uger
Cardiotocografi anbefales rutinemæssigt en gang om ugen fra 37 uger eller på indikation tidligere ved obstetriske komplikationer eller dysreguleret diabetes
På grund af øget risiko for stort foster, præeklampsi (svangerskabsforgiftning) og intrauterin fosterdød anbefales igangsættelse af fødslen senest ved 40+0 uger. I praksis sker dette tidligere (ved 37-39 uger) efter individuel vurdering på baggrund af fosterskøn (inkluderende om tilvæksten er proportional), obstetrisk historik, gestationsalder, aktuelle obstetriske komplikationer samt diabetesregulationen.
Igangsættelse anbefales som udgangspunkt under indlæggelse
Målet for blodglukose under fødslen er 4-7 mmol/l

**Efter fødsel:**

Umiddelbart efter fødslen reduceres insulinindosis betydeligt; oftest til en dosis, der er 20-30% lavere end før graviditeten
---

**Forekomst:**

**Tabel 2. Det estimerede antal gennemførte graviditeter årligt i Danmark**

	Type 1 diabetes	Type 2 diabetes
Aarhus	65	35
Aalborg	35	20
København	105	60
Odense	55	35

**Prognose:**

Kvinder med præeksisterende diabetes uden følgesygdomme, som opnår og vedligeholder målene for glykæmisk kontrol og vægtøgning under graviditeten, opnår et graviditetsudkomme, der er næsten lige så godt som raske kvinders.

**Visitation:**

Behandling af præeksisterende diabetes varetages af de afdelinger, der ifølge specialeplanen er godkendt til denne funktion.

**Baggrund:**

God kontrol af præeksisterende diabetes under graviditet reducerer risikoen for:

Hos kvinden:

- Forværring af diabetiske senkomplikationer
- Alvorlig hypoglykæmi
- Præeklampsi (svangerskabsforgiftning)
- Præterm fødsel (før 37 uger)
- Polyhydramnios (for meget fostervand)
- Obstetrisk intervention under fødslen og perineale skader
- Sectio

Hos barnet:

- Alvorlige misdannelser
- Intrauterin fosterdød
- Makrosomi (overvægtigt foster)
- Præmaturitet (født for tidligt)
- Skulderdystoci (fastsiddende skuldre) med fraktur og/eller skade på plexus brachialis
- Neonatal hypoglykæmi
- Respiratoriske problemer

Disse komplikationer er stærkt afhængige af den glykæmiske regulation på konceptionstidspunktet og under graviditeten samt tilstedeværelse af sendiabetiske komplikationer.

Ved HbA1c 42-53 mmol/mol (6,0-7,0%) ved graviditetens indtræden er risikoen for misdannelser tæt på baggrundsbefolkningens, cirka 3%. Ved HbA1c 70 mmol/mol (8,6%) er risikoen for misdannelser cirka 6%, og ved HbA1c > 86 mmol/mol (10,0%) er risikoen mindst 10% (1).

Ved et højere blodglukoseniveau i slutningen af graviditeten øges risikoen for makrosomi og præterm fødsel. Ved HbA1c 53 mmol/mol (7,0%) i forhold til 42 mmol/mol (6,0%) i sidste halvdel af graviditeten øges risikoen for præterm fødsel med en faktor 3. Barnets fødselsvægt er gennemsnitligt 300 gram højere (2,3).

Ved aktiv proliferativ retinopati, makulopati eller andre svære diabetiske øjenforandringer er der risiko for forværring under graviditeten, specielt hvis der er høj forekomst af lav blodglukose, hvilket i sjældne tilfælde kan føre til blindhed.

Ved diabetisk nefropati er der stor risiko for komplikationer under graviditeten (præeklamsi m.m.), der kan føre til meget for tidlig fødsel (før 34 uger). Hos kvinder med velbehandlet diabetisk nefropati tåles graviditeten generelt godt uden tab af nyrefunktion under eller efter graviditeten (4).

Ved mikroalbuminuri er der også øget risiko for komplikationer (præeklamsi m.m.), der kan føre til præterm fødsel (5,6).

I Danmark er barnets risiko for at udvikle type 1 diabetes i barndommen 2,3%, hvis moderen har type 1 diabetes, 5,7% hvis faderen har type 1 diabetes og 20% hvis begge forældre har type 1 diabetes. Livstidsrisikoen for type 2 diabetes er cirka 40%, når moderen har type 2 diabetes (7).

### **Behandling:**

#### **Forebyggelse af uplanlagt graviditet**

Både endokrinologer og almen medicinere bør under den løbende diabeteskontrol af kvinder med diabetes i den fertile alder være opmærksomme på, at graviditet kan forekomme og bør planlægges. Hos kvinder med dårlig diabetesregulation bør der ved hver diabeteskontrol gøres opmærksom på,

at dette frembyder en risiko ved en eventuel graviditet. Der skal opfordres til anvendelse af sikker prævention.

Fertilitetsbehandling bør ikke indledes, før det individuelle mål for glykæmisk kontrol og kropsvægt er opnået.

### 1. Planlægning af graviditet.

**Tabel 3. Anbefalinger til kvinder med præeksisterende diabetes, der planlægger graviditet**

<ul style="list-style-type: none"><li>• HbA1c under 53 mmol/mol (7,0%) – gerne lavere</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Undgå alvorlige insulintilfælde. Nedsat følingserkendelse (awareness) identificeres</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Præprandielt blodglukose 4-7 mmol/l</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Diabetesdiæt – gerne med kulhydrattælling</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Tilstræbe vægttab ved overvægt</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Screening for retinopati og nefropati</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Gennemgang af medicinliste med henblik på risiko for misdannelser</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Folinsyretilskud</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Kontrol af TSH</li></ul>

#### 1.1 Metabolisk kontrol

Kvinden anbefales god glykæmisk kontrol med HbA1c så tæt på normalområdet som muligt, i praksis < 53 mmol/mol (7,0%) målt med 1-3 måneders mellemrum. Blodglukosemåling mindst 4 gange dagligt og omhyggelig overholdelse af kostrekommandationer med specielt fokus på kulhydrattælling og justering af insulin i relation til kulhydratindtaget anbefales. Hyppige kontroller hos samme behandler kan være nødvendige for at opnå disse mål. Under planlægning af graviditet kan kvinder med type 1 diabetes tilbydes real-time kontinuerlig glukosemonitorering (rtCGM) eller

intermitterende skannet CGM (isCGM). Der tilstræbes > 70% af sensorværdierne i intervallet 3,9-10,0 mmol/l, < 4% under 3,9 mmol/l samt gennemsnitlig glukose 5,0-7,0 mmol/l (8).

## **1.2 Hypoglykæmi**

Kvindens risiko for alvorlig hypoglykæmi under graviditet stiger ved forekomst af alvorlig hypoglykæmi året inden graviditeten og ved nedsat følingserkendelse (9). CGM med en alarm er indiceret hos kvinder med disse udfordringer.

## **1.3 Insulinbehandling**

Human insuliner og hurtigvirkende insulinanaloger som Insuman Rapid, Aspart (Novorapid), Faster-acting insulin aspart (Fiasp) og Humalog (Lispro) samt den langsomvirkende insulinanalog Detemir (Levemir) kan anvendes ifølge European Medicines Agency. Der er endvidere erfaring med Glargin (Lantus) og Degludec (Tresiba) gennem en årrække (4,10), mens erfaringer med andre langsomvirkende insulinanaloger (f.eks. Toujeo) og biosimilar insulin (f.eks. Abasaglar og Semglee) under graviditet er begrænsede. I hvert enkelt tilfælde afvejes mulige fordele og ulemper ved anvendelse af de enkelte præparater. I mange tilfælde fortsættes behandlingen med den insulinanalog, kvinden allerede behandles med, da omstilling til anden type insulin ofte er forbundet med betydelige svingninger i kvindens blodglukose. Skift til insulinpumpe kan overvejes forud for graviditet, hvis de glykæmiske mål ikke opnås på anden måde.

## **1.4 Kosttilskud og diabetesdiæt**

Folinsyretilskud 400 ug/døgn anbefales fra graviditet planlægges og i de første 12 graviditetsuger. Dette er inkluderet i f.eks. "Gravitamin", som ofte anbefales til gravide i hele graviditeten.

Diabetesdiæt (11):

- a. Diabetesdiæt med kulhydrater med lavt glykæmisk indeks
- b. Så vidt muligt kulhydratindtag i samme størrelsesorden fra dag til dag
- c. Kulhydrattælling anbefales
- d. Den diæt, der anbefales under graviditet, kan også anbefales ved planlægning af graviditet



## **1.5 Yderligere oplysninger**

Kvinden informeres mundtligt af behandlerteamet om ovenstående og om app'en "Gravid med diabetes", hvor patientinformation forefindes (11). Skriftlig patientinformation fra det lokale team kan eventuelt udleveres.

## **1.6 Komplikationsscreening**

Der undersøges for diabetisk retinopati, diabetisk nefropati, mikroalbuminuri og hypertension.

### **1.6.1 Svær diabetisk retinopati**

Øjenlægerne skal vurdere, om graviditet er tilrådelig. Proliferativ diabetisk retinopati og makulaødem skal være velbehandlet og anbefales at have været i ro i 6-12 måneder, inden graviditet er tilrådelig.

### **1.6.2 Diabetisk nefropati**

Kvinder med diabetisk nefropati skal informeres om, at de har en betydelig øget risiko for komplikationer, herunder præeklampsi (forekommer hos cirka 40%) og præterm fødsel (forekommer hos cirka 80%) (12). Kvinden selv tåler i reglen graviditeten godt. Ved forhøjet serum kreatinin er der dog risiko for tab af nyrefunktion under graviditeten. Hos kvinder med diabetisk nefropati er det særdeles vigtigt at planlægge graviditeten, og kvinden bør konfereres med erfaren diabetolog og eventuelt henvises til en uddybende samtale og risikovurdering hos erfaren diabetolog og/eller obstetriker.

## **1.7 Antihypertensiv behandling**

Antihypertensiv behandling skal optimeres forud for graviditet. Behandlingsmålet for klinik eller hjemme blodtryk er under 130/80 mmHg ved normoalbuminuri og under 125/75 mmHg ved nefropati og mikroalbuminuri. Måling af hjemmeblodtryk anbefales.

Se særskilt NBV: <https://endocrinology.dk/nbv/diabetes-melitus/type-1-diabetes-mellitus/>

Se særskilt NBV: <https://endocrinology.dk/nbv/diabetes-melitus/behandling-og-kontrol-af-type-2-diabetes/>

**Tabel 4. Antihypertensiva som kan anvendes i graviditet (14)**

<b>Præparat</b>	<b>Maximal dosis</b>
Methyldopa	500 mg x 4
Labetolol (Trandate)	400 mg x 4
Nifedipin (Adalat Oros)	120 mg x 1 eller 60 mg x 2
Diuretika (Furosemid, Thiazid)	Samme dosis som før graviditet kan ofte fortsættes

Hæmmere af renin angiotensin systemet: Angiotensin Converting Enzyme (ACE) hæmmere og Angiotensin Receptor Blokkere kan være forbundet med let øget forekomst af misdannelser. Behandling med ACE-hæmmere eller Angiotensin Receptor Blokkere skal derfor ændres til Methyldopa eller eventuelt Labetalol (Trandate) eller Nifedipin (Adalat Oros) før eller senest umiddelbart efter erkendelsen af graviditeten. Kvinder med nefropati behandlet med Diuretika (Furosemid, Thiazid) kan ofte fortsætte denne behandling, selvom opstart af diuretika i graviditeten frarådes (4).

### **1.8 Lipidsænkende medicin**

Lipidsænkende medicin skal generelt seponeres, når graviditeten planlægges eller senest, når graviditeten erkendes. Ved behov for fortsat lipidsænkende behandling under graviditet skal dette konfereres med specialist i lipidsygdomme (15).

### **1.9 Øvrig medicin**

Medicinliste gennemgås og præparater, som kan undværes, seponeres for at mindske risikoen for misdannelser. Det gælder blandt andet orale antidiabetika og GLP-1 analoger. Dog kan Metformin anvendes, så længe graviditeten planlægges.

En allerede igangværende behandling med Acetylsalicylsyre (Magnyl) op til 150 mg dagligt kan fortsættes prækonceptionelt og i graviditeten (14).

## 1.10 Øvrig biokemi

TSH bestemmes med henblik på at opspore og behandle hyper- og hypothyreose forud for graviditeten. Se særskilt NBV: <http://www.endocrinology.dk/index.php/2-thyroidea-sygdomme/5-thyroideasygdom-ved-graviditet-og-infertilitet>

## 2 Under graviditet

Ved indtrådt graviditet kontakter kvinden sit lokale diabetesambulatorium eller egen læge med henblik på hurtig henvisning til nærmeste center for gravide med diabetes. Det tilstræbes, at kvinden har første konsultation indenfor 1-2 uger enten i lokalt diabetesambulatorium eller i et center for gravide med diabetes.

Ved uplanlagt graviditet med dårlig diabetesregulation, f.eks. HbA1c > 86 mmol/mol (10,0%), svære øjenforandringer, svær nefropati eller kardiovaskulære komplikationer, skal kvinden rådgives om risici ved at gennemføre graviditeten og informeres om behandlingsforløbet, hvis graviditeten gennemføres. Muligheden for induceret abort berøres.

### 2.1 Profylakse

På grund af en høj risiko for præeklamsi er alle kvinder med præeksisterende diabetes siden 2018 blevet anbefalet 150 mg Magnyl til natten opstartet tidligt i graviditet (typisk omkring 10-12 fulde uger). Magnyl bør opstartes før 16 uger, men der kan forventes en vis effekt ved start helt op til 20 uger (16). Hos kvinder, som har været i behandling med Magnyl forud for graviditeten, kan behandling med Magnyl 150 mg dagligt fortsætte under organogenesen. Profylaktisk Magnylbehandling seponeres en uge før forventet fødsel – typisk ved 36-37 uger (16).

Der er aktuelt ikke overbevisende evidens for, at rutinemæssig profylaktisk magnylbehandling er effektivt hos gravide med diabetes. Et RCT studie har vist, at lav dosis Magnyl (150 mg til natten) initieret før 16 uger blandt højrisiko gravide reducerede risikoen for tidlig præeklamsi (før 34 uger) med op til 62% (16). Der blev efterfølgende lavet subgruppeanalyser fra dette studie for at undersøge effekten af Magnyl i specifikke maternelle risikogrupper, og effekten af Magnyl viste sig at variere en del (17). Med hensyn til effekten af Magnyl blandt gravide med præeksisterende diabetes foreligger der endnu ikke entydig evidens, men effekten er muligvis mindre end blandt højrisiko gravide generelt. Et enkelt studie foreslår, at magnylprofylakse medfører flere for store

(large for gestational age) børn uden samtidig at nedsætte antallet af for små (small for gestational age) børn (18), hvilket eventuelt kan medføre en øget risiko for obstetriske komplikationer. Et nyt dansk kohortestudie af gravide med præeksisterende diabetes fandt ingen forskel i prævalensen af præeklampsi efter indførelsen af magnylprofylakse til alle med præeksisterende diabetes sammenlignet med magnylprofylakse kun til udvalgte højrisikogravide (tidligere præeklampsi, essentiel hypertension, nyresygdom og graviditet efter ægdonation) (19). Der er i Irland et igangværende større RCT studie om dette emne (20); resultatet af dette studie vil forhåbentlig afklare evidensen på dette område.

Vi har i arbejdsgruppen valgt at fortsætte den i 2018 introducerede generelle anbefaling af Magnyl til alle gravide med præeksisterende diabetes. I individuelle tilfælde kan det dog diskuteres med den gravide, om der skal anvendes profylaktisk Magnyl.

I henhold til Sundhedsstyrelsens generelle retningslinjer anbefales til alle kvinder med diabetes tilskud indeholdende 10 mikrogram vitamin D og 400 mikrogram folinsyre. Dette er inkluderet i f.eks. "Gravitamin", som kan anvendes i hele graviditeten. Ved D-vitaminmangel med værdier under 50 nmol/l anbefales yderligere D-vitamintilskud, og sufficient indtag af kalk sikres.

Se særskilt instruks: <http://gynobsguideline.dk/sandbjerg/D-vitaminmangelGuideline2013.pdf>

## 2.2 Mål for diabetesbehandlingen under graviditet

**Tabel 5. Blodglukosemål for kvinder med bevaret følingserkendelse - kan individualiseres f.eks. ved nedsat evne til at mærke hypoglykæmi**

	Blodglukose (mmol/l)
Før hovedmåltider	4,0-5,5
1½ time efter hovedmåltider	4,0-7,0
Før sengetid	5,0-7,0

1. Under graviditet ses et fysiologisk fald i HbA1c på cirka 6 mmol/mol sammenlignet med før graviditeten (21). Der stiles mod HbA1c under 48 mmol/mol (6,5%) i første halvdel af graviditeten og under 38 mmol/mol (5,6%) efter 20 uger (11,21).

2. Alvorlige insulinilfælde og ketoacidose skal undgås.

3. 2-4 milde hypoglykæmiske episoder om ugen tolereres.

Ovenstående mål opfyldes bedst ved blodglukosemåling mindst 7 gange daglig (før og 1½ time efter hvert hovedmåltid samt før natten) eller ved rtCGM/isCGM.

**Tabel 6. Optimale sensorværdier ved anvendelsen af rtCGM/isCGM under graviditet (8)**

Værdier ved rtCGM/isCGM	Behandlingsmål % af værdier
Under 3,5 mmol/l	< 4%
Målområde 3,5-7,8 mmol/l	> 70%
Over 7,8 mmol/l	< 25%
Gennemsnitlig blodglukose	5-6 mmol/l

Blodglukosemåling anbefales før hvert hovedmåltid i de første dage efter skift af isCGM sensor, indtil præcision med isCGM er opnået, og i øvrigt ved behov.

Se særskilt NBV: <https://endocrinology.dk/nbv/diabetes-melitus/kontinuerlig-glukosemaaling-cgm-og-flash-glukosemaaling-fgm-til-boern-unge-og-voksne/>

Det er vigtigt med omhyggelig notering af blodglukoseværdier i diabetesdagbog og/eller hyppigt gennemsyn og vurdering af sensordata. Selvstændig justering af den faste insulindosis af kvinderne selv tilstræbes hver 3.-7. dag, initialt i samarbejde med diabetesteamet. Telemedicinske løsninger kan anvendes i tillæg til diabetesdagbog/sensordata.

Ved blodglukose over 15 mmol/l, opkastninger eller anden udtalt almen utilpashed undersøges urinen eller blodet for ketonstoffer (se afsnit 2.4). Supplerende insulinindgift ved enkeltstående for høje blodglukoseværdier skal så vidt muligt begrænses til før hovedmåltider med henblik på at undgå efterfølgende hypoglykæmi og for bedre mulighed for at justere den faste insulindosis, efterhånden som graviditeten skrider frem.

### **2.3. Øget risiko for insulintilfælde under graviditet**

Risikoen for insulintilfælde er øget under graviditeten, især omkring 8-16 uger. Op mod halvdelen af insulintilfælde under graviditet forekommer under søvn (9). Svære insulintilfælde forekommer specielt hos gravide med type 1 diabetes (22,23), men kan også ses ved type 2 diabetes (24). Gravide med type 1 diabetes og deres partner bør derfor kende til brug af GlucaGen Hypokit (Glucagon 1 mg). Dette kan også overvejes ved graviditet hos kvinder med type 2 diabetes.

Risikoen for insulintilfælde i graviditet er størst, hvis man (9):

- Har haft insulintilfælde i året før graviditet
- Har nedsat følingserkendelse

Efter 20 uger er der tiltagende insulinresistens, og risikoen for insulintilfælde er mindsket betydeligt (9).

Ved behandling med Trandate informeres kvinden om, at dette kan maskere symptomer på hypoglykæmi.

Rt-CGM med alarm kan tilbydes ved høj risiko for alvorlige insulintilfælde, primært ved alvorlige insulintilfælde året før graviditeten eller tidligt i graviditeten (25).

## 2.4 Øget risiko for diabetisk ketoacidose under graviditet

Under graviditet (især i 2. og 3. trimester pga. den stigende insulinresistens) er der betydelig øget risiko for udvikling af ketoacidose, som er en potentielt livstruende komplikation for fosteret (risiko for intrauterin fosterdød er beskrevet op til 25%). Årsager til ketoacidose under graviditeten kan være infektion, pauser i eller utilstrækkelig insulinbehandling, systemisk glukokortikoidbehandling (specielt lungemodning med betametason) samt svær hyperemesis (26). Gravide kan udvikle ketoacidose ved lavere blodglukoseniveau end ikke-gravide. Måling af ketonstoffer ved blodglukose over 15 mmol/l samt ved kvalme og opkastninger og relevant aktion er derfor yderst vigtig. Den gravide indskræpes at kontakte diabetesteamet/obstetrisk afdeling akut, såfremt der i disse situationer er ketonuri (> ++ på urinstix) eller forhøjede blodketoner > 0,8, hvilket som udgangspunkt bør medføre vejledning og eventuelt akut klinisk vurdering. Det skal bemærkes, at gravide ofte har let ketonuri (+ på urinstix) i fastende tilstand. Ved ketonuri > ++ kan der suppleres med blodketonstoffer. Sufficent indgift af kulhydrater og insulin kan ofte forebygge udvikling af ketoacidose. Ved kvalme og opkastninger skal sufficient kulhydratindtag sikres eventuelt som flydende kulhydrater per os eller intravenøs glukose. Det er ofte nødvendigt at give betydeligt højere insulindoser til gravide end til ikke-gravide under ketoacidoregimet.

### 2.4.1 Praktisk håndtering af akut dysregulation/ketoacidose hos gravide med diabetes

*Nedenstående er et forslag til, hvordan en praktisk håndtering kunne være:*

#### **Definition på diabetisk ketoacidose:**

1. Ketose. Blodketon/3-hydroxybutyrat  $\geq 3$  mmol/l eller urinketon  $\geq +2$
2. Acidose. Standard bikarbonat eller total  $\text{CO}_2 < 18$  mmol/l og/eller arteriel pH  $< 7,30$
3. Hyperglykæmi. Oftest blodglukose  $> 11$  mmol/l, men er ikke altid til stede hos gravide

Både hyperglykæmi (relativ), ketose og metabolisk acidose skal være til stede, for at diagnosen kan stilles.

**Ved modtagelse af en gravid kvinde med diabetes og samtidig mistanke om ketoacidose:**

- **Relevante bed-side værdier:** Blodtryk, puls, respirationsfrekvens, saturation, blodglukose, blodketonstoffer og temperatur. Vurder bevidsthedstilstand (Glasgow coma scale). Urin for ketonstoffer (hvis blodketonstoffer ikke tages)
- **Relevante blodprøver:** Na, K, kreatinin, total CO<sub>2</sub>, infektionstal, præeklampsiprøver (f.eks. Hæmoglobin, ALAT, trombocytter, urat og kreatinin), blodketonstoffer (3-hydroxybutyrat).
- A-punktur foretages ved blodketoner/3-hydroxybutyrat  $\geq 3$  mmol/l eller max for urinketoner eller standard bikarbonat/total CO<sub>2</sub>  $< 18$  mmol/l
- Der anlægges 2 venflon til infusion
- Lytte fosterhertelyd/cardiocografi (CTG). Når den gravide har ketoacidose, kan fosteret også være påvirket. CTG vil ofte være med indskrænket variationsbredde og/eller patologisk. Det er **vigtigt at behandle den gravides acidose frem for at forløse**. Dette giver formentlig fosteret de bedste muligheder. Når den gravide er ude af acidosen, normaliseres CTG som regel.

Obstetrisk vagthavende kaldes mhp. objektiv undersøgelse, idet der sideløbende screenes for infektion og udløsende årsag (antibiotika gives på vid indikation). Obstetrisk vagthavende tilkalder endokrinologisk assistance efter behov.

Hvis diagnosen ketoacidose stilles initieres nedenstående observation og behandling.

Hvis diagnosen diabetisk ketoacidose afkræftes, men kvinden ikke kan spise sufficient, indledes behandling i Fase 2.

**Behandlingen falder i 3 faser.**

Fase 1: Fra diagnose til ophør af acidose (Standard bikarbonat eller total CO<sub>2</sub>  $> 18$  mmol/l og/eller arteriel pH  $> 7,30$ )

Fase 2: Fra ophør af acidose til kvinden spiser

Fase 3: Fra kvinden spiser

Hvis kvinden ikke opfylder kriterierne for diagnosen ketoacidose, men ikke kan indtage sufficient føde, kan intravenøs behandling svarende til Fase 2 indledes.



**Fase 1: Fra diagnose til ophør af acidose (Standard bikarbonat eller total CO<sub>2</sub> > 18 mmol/l og/eller arteriel pH > 7,30)**

Fordobling af insulindosis kan overvejes i 3. trimester pga. relativ insulinresistens.

Vanlig dosis af langsomvirkende insulin skal fortsætte.

**Tabel 7. Forslag til behandling af ketoacidose i Fase 1 hos gravide med diabetes (Hurtigvirkende insulin kan gives sc eller iv efter lokal praksis)**

	<b>Behandling i den første time</b>	<b>Fortsat behandling</b>	<b>Når blodglukose &lt; 15 mmol/l</b>
<b>Hurtigvirkende insulin (NovoRapid eller Insuman Rapid)</b>	0,4 IE/kg: ½ iv bolus + ½ sc i abdomen F.eks. 60 kg: 12 IE iv og 12 IE sc	0,1 IE/kg per time sc i <u>abdomen</u> Første injektion – 1 time efter bolus F.eks. 60 kg: 6 IE hver time	Fortsæt 0,1 IE/kg per time sc Eventuelt kun 0,05 IE/kg per time sc
<b>Rehydrering (isoton NaCl – 0,9% 154 mmol/l Na<sup>+</sup>)</b>	1000 ml/time	2. og 3. time: 500 ml/time derefter i henhold til hydreringsgrad og nyrefunktion cirka 100- 250 ml/time	Stop NaCl Opstart iv glukose: 5%: 200 ml/time eller 10%: 100 ml/time Justeres så blodglukose 5-10 mmol/l
<b>Kalium (isoton K-NaCl (51 mmol/l K<sup>+</sup>/103 mmol/l Na<sup>+</sup>))</b>	<u>Før K kendes:</u> 250 ml/time <u>Når K kendes:</u> K < 3 mmol/l: 750 ml/time K 3-4 mmol/l: 500 ml/time K 4-6 mmol/l: 250 ml/time K > 6 mmol/l: stop infusion i 1-2 time og mål igen Ved nyreinsufficiens: afvent K før behandling	Fortsæt K-infusion	

Monitorering: Hvis blodglukose ikke er faldet med > 2 mmol/l efter 2 timer overvejes fordobling af insulindosis, og der kan gives yderligere 10 IE per time NovoRapid/Insuman Rapid iv (bolus) indtil sufficient fald opnås, og sc insulin kan efterfølgende fortsættes.

**Der monitoreres x 1/time med:** Blodtryk puls, respirationsfrekvens, saturation, blodglukose, blodketonstoffer, diurese og Glasgow coma scale.

**Der monitoreres hver 2-4 time med:** Elektrolytter, standardbikarbonat/total CO<sub>2</sub>, urinketonstoffer/blodketonstoffer, eventuelt A-punktur (lægelig vurdering)

**Fase 2: Fra ophør af acidose (Standard bikarbonat eller total CO<sub>2</sub> > 18 mmol/l og/eller arteriel pH > 7,30) til kvinden spiser.**

- a) Blodglukose måles hver 3. time. Behandlingsmål 5-10 mmol/l. Blod/urin ketonstoffer måles hver 3.-8. time
- b) Infusion med glukose 10%, 60 ml/time – eventuelt 100 ml/time
- c) Infusion med Isot. NaCl/KNaCl skiftevis, 60 ml/time
- d) Vanlig dosis af langsomtvirkende insulin genoptages eller fortsættes
- e) Giv NovoRapid/Insuman Rapid sc hver 3.-4. time efter nedenstående:

Ved blodglukose > 8 mmol/l gives 2 IE

Ved blodglukose > 10 mmol/l gives 4 IE

Ved blodglukose > 12 mmol/l gives 6 IE

Ved blodglukose > 14 mmol/l gives 8 IE

Ved blodglukose > 16 mmol/l gives 10 IE

**Fase 3: Fra kvinden spiser**

- a) Blodglukose måles hver 3. time. Behandlingsmål 5-10 mmol/l. Blod/urin ketonstoffer måles hver 8. time
- b) Genoptag vanlig hurtig- og langsomvirkende insulinbehandling og suppler med NovoRapid/Insuman Rapid 5 gange dagligt (præprandielt, kl 23.00 og kl 03.00) efter nedenstående:

Ved blodglukose > 8 mmol/l gives 2 IE

Ved blodglukose >10 mmol/l gives 4 IE

Ved blodglukose >14 mmol/l gives 6 IE

Ved blodglukose >18 mmol/l gives 8 IE

Herudover findes yderligere information i særskilt DES NBV:

<https://endocrinology.dk/nbv/diabetes-melitus/diabetisk-ketoacidose-og-hyperosmolaer-hyperglykaemi/>

## 2.5 Insulinbehov under graviditet

**Tabel 8. Ændringer i insulinbehov under graviditet i forhold til før graviditet**

Indtil 8 uger	Svingende blodglukose. Der kan være behov for at øge insulindosis lidt.
8-16 uger	Insulinbehovet falder ofte 10-20%. Det er ofte natinsulindosis, der skal reduceres.
16-20 uger	Insulindosis øges gradvist til samme dosis som før graviditeten.
20-34 uger	Insulinbehovet øges betydeligt, specielt måltidsinsulin. Ofte skal insulindosis fordobles i forhold til dosis før graviditeten.
Efter 34 uger	Insulindosis er stabil eller lidt faldende.

Ændringerne i insulinbehovet er meget individuelle. Gennemsnitligt fordobles insulindosis under graviditeten (27). Den faste insulindosis skal som oftest justeres hver uge graviditeten igennem.

Ved enkeltstående præprandielle blodglukoseværdier over 8 mmol/l er suppleret med 1-2 IE hurtigvirkende insulin som regel tilstrækkeligt til at normalisere blodglukose. Dosis kan justeres ud fra individuelt behov under hensyntagen til risiko for efterfølgende hypoglykæmi.

Ved blodglukose under 5 mmol/l før sengetid anbefales indtagelse af ekstra kulhydrater f.eks. i form af groft brød.

### 2.5.1 Faldende insulinbehov i 3. trimester:

Et fald i insulinbehovet på omkring 10% efter cirka 33 uger er normalt (27,28). Et større fald i insulinbehov (> 20%) kan skyldes mindre kulhydratindtag, være et led i det normale fysiologiske respons, men kan også være udtryk for aftagende funktion af placenta, og derfor kan der være øget risiko for asfyksi hos fosteret (29-31). Rent klinisk er faldende insulinbehov > 20% en tilstand, der skal give anledning til både diabetologisk og obstetrisk vurdering (31-34).

Følgende forhold inddrages i vurderingen:

*Diabetologisk (34):*

Det procentvise fald i insulindosis udregnes som:

$(\text{totale maximale døgndosis minus den aktuelle døgndosis})/\text{maximale døgndosis} \times 100$

Det skønnes om kulhydratindtaget eller den fysiske aktivitet har ændret sig i betydelig grad, eller om kvalme og opkastninger kan have betydning. Det undersøges også, om aktuelle insulindosis er større end dosis i starten af graviditeten (normalt 50-100% større). Fortsætter graviditeten, undersøges disse faktorer ved hver diabeteskontakt. Kvinden anbefales at henvende sig akut ved yderligere betydende fald i insulinbehovet.

*Obstetrisk:*

Der skal foretages en grundig undersøgelse af fosteret med henblik på tegn på begyndende placentainsufficiens. Det er afgørende, om kvinden mærker fosterbevægelser som vanligt. Der foretages CTG og inden for 1-2 dage ultralydsskanning (UL) med Doppler flowmåling i a. umbilicalis og a. cerebri media, måling af fostervandsmængde samt observation af om fosteret bevæger sig normalt og ligeledes vægtestimering (såfremt dette ikke er gjort indenfor de sidste 14 dage).

Forløsning kan overvejes afhængigt af gestationsalder og fosterets tilstand. Hvis graviditeten fortsættes anbefales tæt fostermonitorering med CTG og UL 1-3 gange ugentligt.

## **2.6 Kost og vægt under graviditet**

Individuel kostplan udarbejdes i samarbejde med diætist med fokus på kulhydratmængde og passende vægtøgning i graviditeten og følgende de danske anbefalinger for diabetesdiæt og Sundhedsstyrelsens kostråd for gravide. Generelt anbefales kulhydrattælling med cirka 150 gram kulhydrater fra de store kulhydratkilder (brød, ris, pasta, kartofler, frugt, mælkeprodukter) dagligt fordelt på 3 hovedmåltider og 3 mellemmåltider. Fordeling f.eks. 20, 50, 50 gram til hovedmåltider og 10-20 gram til mellemmåltider. Kulhydratkilderne anbefales at være af lav glykæmisk indeks typen og at udgøre 40-50% af det totale energibehov (11). Kvinden skal derfor kende til kulhydrattælling. Mange med type 1 diabetes kan tage måltidsinsulin efter kulhydratmængde og kulhydratratio.

**Tabel 9. Anbefalet vægtøgning i graviditet (35)**

BMI før graviditet (kg/m <sup>2</sup> )	Anbefalet vægtøgning i graviditet (kg)	Anbefalet ugentlig vægtøgning indtil 20 uger (gram)	Anbefalet ugentlig vægtøgning efter 20 uger (gram)
< 25 Normalvægtig	10-15	100	400
25.0-29.9 Overvægtig	5-8	100	300
≥ 30.0 Svært overvægtig	0-5	0	200

For praktiske formål vil mange kvinder med præeksisterende diabetes blive anbefalet cirka 7000 kJ dagligt. Hvis den anbefalede vægtøgning ikke opnås, eller hvis kvinden er sulten, kan energiindholdet i kosten øges/reduceres individuelt. Der tilstræbes en motiverende tilgang til diæt anbefalingerne.

## 2.7 Behandling med insulinpumpe under graviditet – fokus på kulhydratratio og følsomhed

En insulinpumpe leverer kontinuerlig insulin via en lille ”venflon” i subcutis. Den sidder oftest på maven/flanken. Insulinpumpen leverer kontinuerlig insulin i en ”basalrate”, der er programmeret, ofte i 4-5 forskellige tidsintervaller. Før måltider supplerer kvinden med ”bolusinsulin” afpasset efter kulhydratindtagelsen, og der gives ekstra insulin ved blodglukose over insulinpumpens blodglukosemål. Kvinden kan også supplere med ekstra bolusinsulin imellem måltider.

Behandling med insulinpumpe under graviditet kræver tæt kontakt til personale med insulinpumpeerfaring. Det er vigtigt at sikre sig, at kvinden kan foretage ændringer i pumpeindstillingerne selvstændigt. Ved første graviditetsbesøg anvender de fleste kvinder samme indstillinger for kulhydratratio og følsomhed (også kaldet korrektionsfaktor eller insulinsensitivitet) som før graviditeten. Målbloodglukose sættes generelt til 4,8 eller 5 mmol/l under hele graviditeten. I gennemsnit er kulhydratratio 10 og følsomhed 2 i tidlig graviditet. Fra 7 til 34 uger falder kulhydrat-ratio og følsomhed gradvist og individuelt. En ændring af kulhydratratio på cirka 10% ad gangen med 3-7 dages interval kan anbefales. Følsomheden kan ligeledes ændres gradvist med cirka 20% ad gangen med 1-2 ugers mellemrum. Mange kvinder ender med en kulhydratratio omkring 3 gram kulhydrat og en følsomhed omkring 1 mmol/l. Basalraten af insulin om natten falder med 20-

40% mellem 8 og 16 uger. Herefter vil basalraten af insulin gradvist stige fra 16 til 34 uger, hvilket betyder, at basalraten ofte er 50% højere i slutningen af graviditeten sammenlignet med før (36).

Generelt ændres basalraten med cirka 10% ad gangen i de valgte tidsintervaller med cirka 3-7 dages mellemrum. Insulinpumpen kan beholdes på under fødslen – placeret ud til siden på maven, på baller eller lår. Plan for pumpeindstillinger i forbindelse med fødslen kan planlægges i god tid – f.eks. omkring 34 uger.

Af hensyn til eventuelt pumpevigt bør kvinden ved første besøg i graviditeten og i slutningen af graviditeten (cirka 34 uger) kan kvinden udstyres med en omregning fra pumpeindstillinger til penbehandling, og dette dokumenteres i journalen.

### **Praktiske råd vedrørende behandling med insulinpumpe under hospitalsindlæggelser i graviditet:**

1. Har kvinden **diabetisk ketoacidose**, uanset om årsagen er problemer med insulinpumpen eller ej, **fjernes insulinpumpen** og vanligt ketoacidose regime anvendes. Se afsnit 2.4

2. Har kvinden en **akut svær diabetisk dysregulation**, eller er hun IKKE i stand til selv at styre insulinpumpebehandlingen, eller uanset om årsagen er problemer med insulinpumpen eller ej, **fjernes insulinpumpen**. Check straks blodglukose, urin for ketoner (eller blodketoner) og standardbikarbonat/total CO<sub>2</sub> og/eller pH. Kontakt eventuelt en diabetolog. Kvinden sættes på 4-gangs insulinbehandling med f.eks. NovoRapid/Insuman Rapid og Levemir med supplerende hurtigvirkende insulin oftest ordineret af diabetolog.

3. Har kvinden en **infektion**, check da straks blodglukose, temperatur, urin for ketonstoffer (eller blodketonstoffer) og standardbikarbonat/total CO<sub>2</sub>. Ofte kan det øgede insulinbehov dækkes ved, at kvinden tager ekstra bolus fra insulinpumpen, og eventuelt øger basalraten. Diabetolog kan kontaktes med henblik på at ordinere supplerende insulin og eventuelt ændre indstillingerne i insulinpumpen.

4. Indlægges kvinden af **anden årsag end dysreguleret diabetes**, og er hun upåvirket, kan **insulinpumpebehandlingen bibeholdes**. Skal hun faste til f.eks. sectio, kan insulinpumpen fortsætte med reduceret dosis. Dette vil ofte ved planlagt sectio være ordineret i journalen ved besøget omkring 34 uger.

Insulinpumpen (i praksis: infusionssættet) kan nemt afmonteres og påsættes af kvinden selv, f.eks. ved bad. Nålen bibeholdes i subcutis. Infusionssættet skiftes hver 3. dag i første halvdel af graviditeten af kvinden selv. I anden halvdel af graviditeten er det ofte nødvendigt at skifte infusionssættet med 1-2 dages intervaller.

Insulinpumpen ”Omnipod” har ikke et infusionssæt, men en såkaldt ”pod”, som kvinden kan skifte med samme intervaller.

### **2.7.1a Insulinpumpe med pause ved lave glukoseværdier**

Avancerede insulinpumper kan kommunikere med tilhørende glukosesensor, således at insulinpumpen automatisk stopper for insulintilførslen ved lave glukoseværdier eller ved forventede lave glukoseværdier indenfor den nærmeste fremtid. Disse funktioner mindsker risikoen for alvorlig hypoglykæmi, men vil ofte resultere i et lidt højere gennemsnitligt glukoseniveau, hvilket er u hensigtsmæssigt under graviditet. Efterfølgende høje glukoseværdier ses specielt, når insulinpumpen er indstillet til at pausere med insulinindgift ”før lav”. Det kan derfor anbefales, at man løbende individuelt vurderer, om disse funktioner skal slås fra under graviditeten.

### **2.7.1b Kunstig bugspytkirtel**

Fuldautomatiske insulinpumper kan både øge og reducere tilførslen af insulin ud fra sensorværdier. Medtronic 670G giver ofte et relativt højt gennemsnitligt glukoseniveau og frarådes til gravide. Tandempumpe med control-IQ og Medtronic 780G stiler mod en acceptabel glukoseværdi. De nævnte insulinpumper er ikke godkendte til gravide, men undersøgelser pågår, og de kan forsøgsvis anvendes i enkeltstående tilfælde, hvor det skønnes, at fordelene ved behandling overstiger de skønnede ulemper.

Der findes adskillige patientudviklede algoritmer (Loop) til at justere insulin-indgiften ud fra sensorglukoseværdier. Disse algoritmer er ikke godkendte til gravide, hvorfor de ikke anbefales og kun anvendes, hvis kvinden er opmærksom på, at det sker på eget ansvar.

## **2.8 Anvendelse af kontinuerlig glukosemonitorering:**

Primært indstilles hypoglykæmialarm til 4 mmol/l. Der stiles primært mod vandret blodglukosekurve i målområdet 4-5,5 mmol/l om natten og 4-7,8 mmol/l om dagen (37), således at gennemsnitlig glukose 5-6 mmol/l opnås.

Den daglige insulindosis under monitoreringen skal kendes, specielt om der er givet supplerende insulin ud over den faste insulindosis. Derudover skal HbA1c, gestationsuge, grad af følingserkendelse, antal milde hypoglykæmier per uge og antal alvorlige hypoglykæmier før og under graviditeten medinddrages i vurderingen af den glykæmiske kontrol.

Vejledt af det gennemsnitlige glukoseniveau, procent tid i, over og under glukosemål den sidste uge samt de individuelle kurveforløb de sidste 3-7 dage kan justering af insulindosis ske efter denne algoritme (8,25):

**Mål for døgnets forløb:**

a) Gennemsnitlig glukose 5-6 mmol/l

**b) Mål for nattens forløb:**

- Gennemsnitligt glukoseniveau mellem 4,0 og 5,5 mmol/l
- Hverken faldende eller stigende tendens de sidste 4-6 timer af natten
- Højst en episode med symptomatisk hypoglykæmi per uge

**c) Mål for dagens forløb:**

- Gennemsnitligt glukoseniveau før måltiderne 4,0-5,5 mmol/l
- Maximale gennemsnitlige glukoseniveau efter måltiderne 4,0-7,8 mmol/l
- Højst 4 episoder med mild symptomatisk hypoglykæmi om ugen

Først fastlægges eventuelle ændringer i insulindoseringen, der dækker basalbehovet om natten, dernæst den faste måltidsrelaterede insulindosis. Til sidst fastlægges basalbehovet i dagtiden og behovet for ekstra insulin ved enkeltstående høje blodglukoseværdier.

## **2.9 Opstart af insulinbehandling hos kvinder med type 2 diabetes**

Kvinder med type 2 diabetes opstartes primært med basal-bolus insulinbehandling med mindst 0,3 IE/kg med halvdelen som basalinsulin og den anden halvdel fordelt til måltiderne, eller efter lokal praksis.



Metformin og øvrige antidiabetika seponeres senest ved første graviditetsbesøg, ofte i forbindelse med start af insulinbehandling. Det er vigtigt at undgå en periode med hyperglykæmi.

## **2.10 Mål for blodtryk i graviditeten**

Målet er systolisk blodtryk under 135 mmHg og diastoliske blodtryk under 85 mmHg målt i konsultationen svarende til hjemmemålt blodtryk under 130/80 mmHg.

Blodtryksbehandling initieres og optitreres, når to konsultationsblodtryk målt med mindst 4 timers mellemrum er over 135 mmHg systolisk og/eller over 85 mmHg diastolisk og, hvis der er foretaget hjemmeblodtryksmåling, hjemmeblodtryk er over 130 mmHg systolisk og/eller over 80 mmHg diastolisk. Dette for at undgå behandling af white coat hypertension med mindre konsultationsblodtryk er meget højt (over 160/110 mmHg). Foreligger der kun hjemmeblodtryk kan behandling opstartes og opjusteres ved hjemmeblodtryk over 130 mmHg systolisk og/eller over 80 mmHg diastolisk.

Ved mistanke om eller manifest præeklampsi (se afsnit 2.12.3) skal obstetrisk afdeling kontaktes med henblik på den videre behandling, som kan inkludere antihypertensiv behandling, indlæggelse, ekstra føtal monitorering samt stillingtagen til tidspunkt for eventuel forløsning. Generelt anbefales forløsning senest ved 37-39 uger efter individuel vurdering.

Der anvendes primært Methyldopa, f.eks. initialt tbl. Methyldopa 250 mg 3 gange daglig. Titreres til maximal dosis 500 mg 4 gange daglig. Endvidere kan Trandate og Adalat Oros anvendes (Tabel 4) (4,13,14).

Urin-albuminudskillelse (urin-albumin/kreatinin ratio) over 300 mg/g er tegn på betydende nyrepåvirkning og afgiver i sig selv indikation for opstart eller optitrering af antihypertensiv behandling, også selv om blodtrykket er i målområdet under 135/85 mmHg.

## **2.11 Rutinekontroller**

### **Diabeteskontrol**

Bør foregå hyppigt (f.eks. hver 14. dag) ved erfaren diabetolog (eller erfaren diabetessygeplejerske under supervision). Ud fra hjemmemålte blod- eller sensorglukoseresultater, forekomst af symptomatisk hypoglykæmi, HbA1c og vægtøgning justeres diæt og insulindosis. Blodtryk og

urinstix for ketonstoffer og protein måles initialt og ved hver fremmødekonsultation, således at antihypertensiv behandling kan initieres, når indikationen er der, og eventuel udvikling af præeklamsi kan opdages.

Desuden anbefales konsultation ved diætist i 1. trimester og senere på indikation.

Ud fra anamnesen, HbA1c, urin-albuminudskillelse (urin-albumin/kreatinin ratio), øjenstatus, standardblodprøver og grad af følingserkendelse vurderes risikoen for udvikling af obstetriske og diabetiske komplikationer i graviditeten. Eventuelt individualiseres målene for den glykæmiske kontrol. Kvinden informeres mundtlig, skriftligt og via app (11) om forventede ændringer i insulindosis, specielt om risikoen for alvorlig hypoglykæmi imellem 8 og 16 uger og opfordres til intensiv egenomsorg. TSH bestemmes med henblik på at opspore og behandle hyper- og hypothyreose under graviditeten.

Se særskilt NBV: <http://endocrinology.dk/index.php/nbvhovedmenu/2-thyroidea-sygdomme/5-thyroideasygdom-ved-graviditet-og-infertilitet>

### **Obstetrisk kontrol**

Ved erkendt graviditet indkaldes kvinden til konsultation hos erfaren obstetriker i det lokale center for gravide med diabetes, og graviditeten bekræftes ved UL, idet der ved dårlig diabetesregulation er en øget risiko for spontan abort samt tidlig væksthæmning. Herefter udføres obstetrisk kontrol jævnligt, ofte ved cirka 13, 21, 27, 33, og 36 uger i forbindelse med planlagt UL. Disse er aktuelt nakkefoldscanning (12-14 uger), gennemscanning (20-22 uger), tilvækstscanninger (cirka 27, 33 og 36 uger) samt ved behov. Ved svær dysregulation (HbA1c > 75 mmol/mol (9,0%)) i starten af graviditeten tilbydes ofte en tidlig gennemscanning for misdannelser omkring 15-16 uger. Urinstix for protein indgår i de obstetriske kontroller, og nogle steder anvendes rutinemæssigt U-alb/krea-ratio på spoturin i stedet eller som supplement. CTG anvendes på indikation f.eks. kraftig føtal vækst eller præeklamsi samt rutinemæssigt ugentligt fra 37 uger (uddybes nedenfor).

### **Jordemoderkontrol**

Gerne hos jordemoder med specialkendskab til diabetes og graviditet. Der arrangeres kontroller lidt hyppigere i graviditeten end hos kvinder uden diabetes. Det er vigtigt, at der ved disse kontroller også fokuseres på de emner, der gælder alle gravide: familiedannelse, amning m.m. og herunder også have opmærksomhed på alt det normale, der også er hos de fleste gravide med diabetes.

Specialiseret jordemoder findes oftest på det højt specialiserede fødested, hvor de obstetriske og endokrinologiske kontroller finder sted. Nogle steder foregår jordemoderkontrollen delvist lokalt, især hvis den gravide har lang transportafstand til fødestedet.

**Diabetisk retinopati** undersøges med fotoscreening i begyndelsen af graviditeten og generelt også i starten af 3. trimester samt 3-6 måneder efter fødslen. Ved svære tilfælde af retinopati planlægges et individuelt kontrolforløb. Fravær af retinopati og god diabetesregulation ( $\text{HbA1c} < 53 \text{ mmol/mol}$ ) ved første graviditetsbesøg har en god prognose, og yderligere øjenundersøgelser i graviditeten kan undelades (38,39). Kvinder med synstruende øjenforandringer følges med hyppige kontroller i hele graviditeten efter anbefaling af lokal øjenafdeling/øjelæge, og laserbehandling eller binyrebarkinjektioner gives ved behov.

## 2.12 Komplikationer til graviditeten

### 2.12.1 Hyperemesis gravidarum

Hyperemesis gravidarum er en tilstand med svær kvalme og opkastning, der debuterer tidligt i graviditeten, og som kan ledsages af dehydrering, elektrolytforstyrrelser og ernæringsmæssige mangler. Hyperemesis udgør en særlig risikofaktor hos kvinder med præeksisterende diabetes pga risiko for ketoacidose, udfordringer med ernæring/parenteral ernæring, behandling med binyrebarkhormon samt langvarige indlæggelsesforløb. Kvinder med præeksisterende diabetes har en 2,7 gange øget risiko for at blive indlagt med hyperemesis sammenholdt med kvinder uden diabetes (40).

Sværhedsgraden kan vurderes ved 3 spørgsmål om kvalme og opkastning indenfor det seneste døgn og angives som den totale Pregnancy-Unique Quantification of Emesis (PUQE)-score (41):

\*Mild graviditetskvalme, PUQE-score  $\leq 6$

\* Moderat graviditetskvalme, PUQE-score 7-12

\*Svær graviditetskvalme = hyperemesis gravidarum, PUQE-score  $\geq 13$

Håndtering af hyperemesis hos kvinder med præeksisterende diabetes følger de overordnede obstetriske principper for vurdering af sværhedsgrad, farmakologisk og non-farmakologisk

behandling (42,43). Størstedelen af behandlingen kan foregå ambulant. Vurdering for evt indlæggelsesbehov beror på en samlet klinisk vurdering a PUQE score, væggtab, biokemi og blodsukker, samt varighed af tilstanden. Tærsklen for indlæggelse bør være lavere for kvinder med præeksisterende diabetes pga risikoen for ketoacidose og hypoglykæmi samt særlige behov for vejledning mht. kost.

På grund af vigtigheden af stabilt blodglukose og udfordringerne med kostindtag, bør diætist med særligt kendskab til gravide med diabetes involveres på et tidligt tidspunkt.

Der er i forbindelse med mangelfuld fødeindtagelse forøget risiko for udvikling af ketoacidose. Kvinden bør instrueres i at fortsætte med at indtage mindst 150 gram kulhydrater dagligt i form af kulhydratholdig mad eller drikke samt at monitorere ketonstoffer.

I sjældne tilfælde med særlig behandlingsresistente tilfælde af hyperemesis hos kvinder med præeksisterende diabetes med eller uden samtidig gastroparese, hvor der findes behov for parenteral ernæring, bør der lægges individuel behandlingsplan i tæt samarbejde med diætist og diabetolog med særlig erfaring inden for diabetes og graviditet.

Eksempler på kvalmestillende præparater, der kan gives som monoterapi eller i kombination:

1. valg:

- Pyridoxin (Vitamin B6) 20-25 mg x 3  
Eventuelt kombineret med:
- Meclozin 25 mg x 2  
Eller:
- Cyclizin 50 mg x 3

2. valg:

- Metoclopramid 10 mg x 3  
og/eller:
- Promethazin 25 mg x 2-4  
og/eller:
- Ondansetron 4-8 mg x 2-4 po/sublingualt/iv, alternativt 16 mg suppositorium x 1

Ved behandling med Ondansetron anbefales EKG før og under behandling hos kvinder med kendt langt QT-syndrom, svær dehydratio med elektrolytderangering (hypokaliæmi og hypomagnesiæmi) og kvinder, der i forvejen tager et lægemiddel, som giver risiko for forlænget QT-interval, f.eks. SSRI)

3. valg:

- Kortvarig behandling med prednisolon 50 mg x 1 p.o.  
Eller:
- Methylprednisolonsuccinat 20 mg x 2 i.v.

Prednisolon anbefales som 3. valg pga. den mulige føtale bivirkningsprofil. Før start på behandling med prednisolon skal det konfereres med diabetolog mhp øgning af insulindosis

Ved behov kan dette eventuelt kombineres med i.v. væskebehandling ambulantly eller under indlæggelse.

Se særskilt DSOG guideline side 34-37 og side 51-52:

<https://static1.squarespace.com/static/5467abcce4b056d72594db79/t/60bdb2537e99d538c4d62104/1623044695182/270521+Hyperemesis+gravidarum+final.pdf>

Tromboseprofylakse: Skærpet opmærksomhed på løbende behov for tromboseprofylakse, hvor dehydrering og immobilisering foruden prægestationelle risikofaktorer skal tages op til løbende vurdering.

Der henvises til Dansk Selskab for Trombose og Hæmostases vejledning om gravide:

[https://www.dsth.dk/pdf/Rapporter\\_retningslinjer/03\\_GRAVID.pdf?e=2589360/7542775](https://www.dsth.dk/pdf/Rapporter_retningslinjer/03_GRAVID.pdf?e=2589360/7542775)

### **2.12.2 Misdannelser**

Der screenes for misdannelser ved UL rutine-scanningen omkring 21 uger (2. trimesterscanning). Hvis HbA1c > 75 mmol/mol (9,0%) i tidlig graviditet, kan der suppleres med en tidlig gennemscanning omkring 15-16 uger. Ved svære misdannelser diskuteres på individuel basis de forskellige muligheder for fortsættelse eller eventuel afbrydelse af graviditeten med kvinden og hendes partner.

### 2.12.3 Præeklamsi

Udvikling af præeklamsi kendetegnes ved blodtryk  $\geq 140/90$  mmHg efter 20 uger og proteinuri (døgnurin  $\geq 300$  mg/d, U-albumin-kreatininratio  $\geq 190$  mg/g eller steril midtstråle urinstix  $\geq 1+$ ) (14) eller anden organpåvirkning og forekommer hos cirka 8-17% af kvinder med præeksisterende diabetes (5,6,12,44). Der er behov for tæt obstetrisk kontrol, og eventuelt påbegyndes antihypertensiv behandling efter målsætning som beskrevet i afsnit 2.10.

### 2.12.4 Præterm fødsel

Ved truende for tidlig fødsel før 34 uger (f.eks. veer, vandafgang, UL-påvist kort cervix, præeklamsi og andre obstetriske komplikationer, hvor snarlig forløsning kan være indiceret), indlægges kvinden til behandling med binyrebarkhormon Betamethason (f.eks. Celeston/Betapred) for at modne barnets lunger. I forbindelse hermed skal insulindosis øges betydeligt i henhold til nedenstående algoritme (Tabel 10) i 5 til 7 dage (45), og risiko for ketoacidose i forbindelse med lungemodnende behandling er betydeligt forøget.

Den aktuelle insulindosis noteres (dag -1) og sættes til 100%. Algoritmen tager udgangspunkt i at første dosis Betamethason gives om eftermiddagen. Såfremt dette ikke er tilfældet, justeres nedenstående.

**Tabel 10. Algoritme til øgning af insulindosis hos gravide med diabetes under behandling med Betamethason. Kulhydratratio og følsomhed reduceres med tilsvarende procenter**

Dag 0 øges nat-insulindosis med	25%
Dag 1 øges den faste insulin dosis med	40%
Dag 2 øges den faste insulindosis med	40%
Dag 3 øges den faste insulindosis med	20%
Dag 4 øges den faste insulindosis med	10-20%

Ved insulinpumpebehandling anvendes midlertidig basalrate med tilsvarende øgning i procent, samt tilsvarende procentvise reduktion i kulhydratratio og følsomhed. Ved øgning af insulindosis med 40% reduceres kulhydratratio og følsomhed med 40%, og det kan gøres ved at dividere med 1,40 (f.eks. kulhydratratio på 10 justeres til 7 og følsomhed på 2 justeres til 1,4). I løbet af de næste 2 dage (Dag 5-6) reduceres insulindosis mod niveauet før indgift af Betamethason.

Ved blodglukose over 8 mmol/l før måltiderne gives supplerende hurtigvirkende insulin jf. Tabel 11.

**Tabel 11. Supplerende hurtigvirkende insulin ved blodglukose over 8 mmol/l før måltider**

Blodglukose (mmol/l)	Antal supplerende enheder hurtigvirkende insulin (IE)
> 8	2
> 10	4
> 12	6
> 14	8
> 16	10

Ved blodglukose >15 mmol/l undersøges urinen eller blodet straks for ketonstoffer. Se afsnit 2.4.

Ved behov for ve-hæmmende medicin (tokolyse) anvendes oxytocinantagonisten Atosiban (Tractocile). Derimod bør infusion med Terbutalin (Bricanyl)/Salbutamol (Ventoline) ikke anvendes som ve-hæmmende medicin på grund af høj risiko for ketoacidose. Bricanyl/Ventoline kan dog anvendes som engangsordination f.eks. ved vendingsforsøg eller som akut tokolyse (når uterus ønskes afslappet i et kortere tidsrum) under fødsel.

### **2.12.5 Øget fostervækst**

Fødselsvægten for børn af kvinder med præeksisterende diabetes er cirka 300 g højere end forventet sv.t. gestationsalder og køn (2).

Aktuelt er knap halvdelen af alle børn født af mødre med præeksisterende diabetes større end 90% percentilen (large for gestational age) (3,19,46-49). Der er en direkte positiv association mellem HbA1c, specielt i 2. og 3. trimester og for kraftig fostertilvækst. Det er specielt fedtvævet, der vokser meget, og denne overvækst er associeret til komplikationer som skulderdystoci, læsioner i fødselskanalen, instrumentel forløsning, akut sectio og postpartum blødning (3). Når fostertilvæksten vurderes ved UL, er det vigtigt at se, hvordan de forskellige føtale mål (hovedomfang, femurlængde samt abdominalomfang) er proportioneret i forhold til hinanden, for at diagnosticere dysproportioneret vækst. Det er vist, at et relativt stort abdominalomfang er associeret med øget risiko for skulderdystoci (50). Når fostervægten skønnes til 3500-4000 gram og/eller ved spurt (excessiv tilvækst) i fostervæksten planlægges forløsning ved igangsættelse eller sectio, efter obstetrisk vurdering i samråd med den gravide under hensyntagen til blandt andet eventuelle tidligere fødsler og gestationsalder (udbydes nedenfor). Man skal være opmærksom på, at usikkerheden ved UL-estimeret fostervægt er større ved store og/eller dysproportionerede fostre. Ved excessiv tilvækst findes ofte indikation for øget føtal overvågning med CTG og/eller UL.

### **2.12.6 Intrauterin fosterdød**

For at forebygge intrauterin fosterdød er omhyggelig glykæmisk kontrol yderst vigtigt. Endvidere overvåges fosterets vækst omhyggeligt med UL, og der er fokus på opsporing af hypertensive komplikationer til graviditeten. Den gravide instrueres i at mærke efter fosterbevægelser dagligt fra omkring 24-26 uger og i at kontakte fødeafdelingen ved mindre liv. CTG i slutningen af graviditeten anbefales på individuel indikation, f.eks. hvis der er obstetriske komplikationer som øget fostertilvækst, HbA1c over 53 mmol/mol (7,0%), markant fald i insulinbehovet samt at den gravide mærker mindre liv. Forløsning kan komme på tale efter obstetrisk vurdering.

Ketoacidose er som nævnt i afsnit 2.4 en livstruende komplikation for fosteret og kræver omgående aktion med akut indlæggelse ideelt på medicinsk eller obstetrisk specialafdeling. Behandles efter vanlige retningslinjer, dog ofte med betydelig større insulindosis og i tæt samarbejde mellem obstetriker og diabetolog.



### **2.12.7 Fosterovervågning**

Der er øget risiko for intrauterin fosterdød i graviditeter hos kvinder med præeksisterende diabetes (47,51,52). Der er i nogle undersøgelser vist en tiltagende risiko for intrauterin fosterdød efter 35-37 uger. CTG har derfor været anvendt rutinemæssigt mange steder, uden at der forelå egentlig evidens for dette. Internationale guidelines for anvendelse af CTG varierer fra 2 gange ugentligt fra 32-34 uger til ingen rutinemæssig anvendelse (53,54). På Rigshospitalet har man baseret på danske data (53) de sidste år anvendt en pragmatisk tilgang, således at CTG anvendes rutinemæssigt en gang om ugen fra 37 uger og ellers på indikation (f.eks. præeklamsi, stor fostervækst og mindre liv). Arbejdsgruppen anbefaler denne praksis for CTG anvendelse hos gravide med præeksisterende diabetes.

På baggrund af den øgede risiko for abnorm fostervækst samt intrauterin fosterdød anbefales overvågning med UL-estimeret fostervægt gerne suppleret med flowmåling i a. umbilicalis og a. cerebri media f.eks. ved cirka 27, 33 og 36 uger, oftere ved behov. Det er dog velkendt, at a. umbilicalis pulsatility index kan være nedsat ved føtal makrosomi (55,56), og abnorme flows ses generelt sjældent ved sent indsættende placentadysfunktion (efter 34 uger) (57). Derfor kan performance af de føtale flows i forhold til at prædiktere adverse outcomes være nedsat (58).

### **2.12.8 Diabetisk nefropati, mikroalbuminuri, eller hypertension**

Kvinder med disse tilstande følges med hyppige kontroller i hele graviditeten inklusiv måling af urin-albumin/kreatinin ratio eller døgnurin-albuminudskillelse ved hvert besøg. Ved hjemmemålt systolisk blodtryk  $\geq 130$  mmHg og/eller diastolisk BT  $\geq 80$  mmHg og/eller urin-albuminuri (urin-albumin/kreatinin ratio)  $\geq 300$  mg/g påbegyndes behandling med Methyldopa. Antihypertensiv behandling kan også opstartes på basis af klinik blodtryksmålinger over 135/85 mmHg, hvis der ikke foreligger hjemmeblodtryk. Der kan suppleres med Trandate eller Adalat Oros ved behov. Målet er hjemmemålt blodtryk under 130/80 mmHg, konsultationsblodtryk under 135/85 mmHg og urin-albumin (urin-albumin/kreatinin ratio) under 300 mg/døgn med henblik på at forebygge præeklamsi og/eller svær nefrotisk proteinuri.

Kvinder, der er i antihypertensiv behandling ved graviditetens start, kan fortsætte med dette. Behandling med ACE-hæmmer eller Angiotensin Receptor Blokkere skal dog ændres til Methyldopa. Betablokkere og calcium-antagonister kan om fornødent anvendes. Kvinder, der

allerede er i behandling med diuretika (Furosemid eller Thiazid) før graviditeten, kan ofte med fordel fortsætte denne behandling, ellers bør diuretikabehandling så vidt muligt undgås (Tabel 4) (4).

Igangværende behandling med Magnyl 150 mg kan fortsætte under organogenesen og anbefales seponeret en uge før forventet fødsel. Ved opstart af Magnyl venter man ofte til efter organogenesen (10-12 fulde uger) (16). Se afsnit 2.1 og 2.10.

### **2.12.9 Interkurrent sygdom**

I forbindelse med akut henvendelse/indlæggelse med interkurrent sygdom med feber og/eller kvalme og opkastninger anbefales måling af blodglukose, urin/blod for ketonstoffer og bestemmelse af venøs bikarbonat og eventuelt pH. Se afsnit 2.4.

Tromboseprofylakse kan overvejes. Se afsnit 2.12.1

## **3. Fødslen**

### **3.1 Fødselstidspunkt og fødselsmåde**

Jo mere normalt alt er, jo længere kan man afvente spontant igangsættende fødsel. På grund af den øgede risiko for stort foster, præeklampsi og intrauterin fosterdød er der tradition for, at fødslen sættes i gang senest ved 40+0 uger. I praksis sker dette oftest noget tidligere (ved 37-39 uger) efter individuel vurdering på baggrund af fosterskøn (inkluderende om tilvæksten er proportional), obstetrisk historik, gestationsalder, aktuelle obstetriske komplikationer samt diabetesregulationen.

Nyere danske undersøgelser finder, at median gestationsalder ved fødslen er 37+3 uger, og at cirka halvdelen føder vaginalt (2).

Igangsættelse af fødslen kan ske med samme metoder som hos andre gravide, det anbefales dog, at igrangsættelse rutinemæssigt sker under indlæggelse.

Fostrene er som gruppe sartere end andre fostre - specielt ved dårlig maternal diabetesregulation eller føtal makrosomi. Da det drejer sig om risikograviditeter anbefales tæt overvågning i aktiv fødsel – med CTG eller føtal ST-analyse (STAN). Der er både i litteraturen samt klinikken erfaring

for, at STAN oftere rapporterer events – specielt bifasiske events. Erfaringsmæssigt er det specielt events på en normal CTG, der ses (59).

Ved håndteringen af selve fødslen skal man være opmærksom på, at fostrene som anført ovenfor, kan have færre ressourcer. Ligeledes skal man i forbindelse med beslutning om instrumentel forløsning være opmærksom på den øgede risiko for skulderdystoci, specielt ved langsom progression. Ved stort fosterskøn skal forsigtighed udvises før anlæggelse af cup, hvor caput ikke er på bækkenbunden.

### **3.2 Mål for diabetesbehandlingen under fødslen**

Blodglukose 4-7 mmol/l. Blodglukose måles hver time.

Der er beskrevet en sammenhæng mellem høje blodglukoseværdier hos kvinden under fødslen og udvikling af neonatal hypoglykæmi hos barnet. Erfaringsmæssigt falder insulinbehovet betydeligt under fødslen, hvilket øger risikoen for maternel hypoglykæmi (60,61).

**3.3 Insulin og kost ved igangsættelse af fødslen** Sædvanlig kost og insulin indtil fødslen er godt i gang med regelmæssige veer. Ved aktiv fødsel, vurderet af jordemoderen, kan der indledes infusion med isotonisk glukose, som kan justeres afhængig af blodglukoseværdierne. Glukoseinfusion og insulinbehandling følger lokale retningslinjer og stiler mod de i afsnit 3.2 nævnte mål for blodglukose.

Kvinder med type 2 diabetes klarer sig ofte uden insulinindgift under selve fødslen.

### **3.4 Håndtering af insulinpumpe under igangsat fødsel**

Ved diabeteskontrol omkring 33-34 uger kan der udarbejdes en separat plan for pumpeindstillingerne under igangsat fødsel og for efterfødselsforløbet. Denne plan kan lægges i insulinpumpen, så kvinden kan slå over på det relevante program under henholdsvis fødsel og efterfødselsperiode og justere efter behov. Generelt skal pumpeindstillingerne efter fødslen svare til en reduktion i døgninsulindosis på 20-30% i forhold til dosis før graviditeten (basalrate 20-30% lavere, kulhydratratio og følsomhed 20-30% højere).

Insulinpumpen kan beholdes på under fødslen. Den kan placeres til siden på abdomen, på ballerne eller lårene. Basalinfusionen kan initialt fortsættes med uændrede indstillinger og nedjusteres med cirka 20-50%, ofte til de værdier, som skal anvendes efter fødslen, f.eks. når blodglukose er under 5 mmol/l. Supplerende insulin gives med 1-4 IE ad gangen efter individuelt skøn, og insulinpumpens indbyggede guide til supplerende insulin anvendes ikke under fødslen.

### **3.5 Insulin og kost ved elektivt sectio**

Kvinden faster efter anæstesiaafdelingens retningslinjer, og glukose- og insulintilførsel kan foregå efter lokale retningslinjer.

Som forslag kan bruges: Aftenen inden elektivt sectio tages vanlig aften/nat insulindosis. Om morgenen før sectio (typisk kl. 7.30) tages som tommelfingerregel 33% af morgen+frokost insulindosis fra dagen før givet som langsomvirkende insulin. Samtidig opsættes infusion isotonisk glukose 20-60 ml/time justeret efter blodglukoseniveau.

Ved insulinpumpebehandling nedjusteres basalraterne individuelt (ofte cirka 70-80% af dosis før graviditeten) så sent som muligt inden sectio. Hvis fastebloodglukose er over 7 mmol/l, suppleres med 1-2 IE hurtigvirkende insulin. Ved blodglukose < 4 mmol/l øges glukoseinfusionshastigheden til det dobbelte i 30 minutter.

## **4. Efter fødslen**

### **4.1. Mål for diabetesbehandlingen**

Ved diabeteskontrol omkring 33-34 uger kan der udarbejdes en separat plan for insulindosis i efterfødselsforløbet. Hos pumpebehandlede kan denne plan lægges i insulinpumpen, så kvinden kan slå over på det relevante program efter fødslen og justere efter behov.

Mål for behandlingen (8,62):

- Undgå svære hypoglykæmiske tilfælde.
- Blodglukose 4-7 mmol/l før hovedmåltider og 4-10 mmol/l på øvrige tidspunkter er generelt tilfredsstillende.
- Ved anvendelse af rtCGM/isCGM tilstræbes > 70% af værdierne i intervallet 3,9-10,0 mmol/l og < 4% under 3,9 mmol/l.

I de første måneder efter fødslen er HbA1c ikke en optimal markør for glykæmisk kontrol på grund af det fysiologiske fald i HbA1c under graviditet (21) og blodtabet under fødslen (63).

#### 4.2. Insulinbehov

Efter fødslen stiger insulinfølsomheden betydeligt, og insulinbehovet falder som oftest til værdier omkring 70% af behovet før graviditetens indtræden. I henhold til lokale retningslinjer reduceres insulindosis derfor umiddelbart efter fødslen til værdier omkring 70% af dosis før graviditeten, som ofte svarer til cirka 1/3 af dosis dagen før fødslen. Specielt skal natinsulindosis reduceres tilstrækkeligt. Eventuelt kan man udelukkende give insulin efter skema de første par dage. Når mælken løber til, kan insulinbehovet falde yderligere blandt andet på grund af kulhydratforbruget ved amning (cirka 50 gram kulhydrat/døgn). Individuel hyppig justering af insulindosis er ofte nødvendig. Kvinden kan informeres om langsomt stigende insulinbehov de næste uger og igen ved amningens ophør. Ammende kvinder har i gennemsnit et insulinbehov, der er cirka 20% lavere, end før de blev gravide (62).

Ved insulinpumpebehandling under amning er basalraten cirka 14% lavere, og kulhydrat-ratio er cirka 10% højere sammenlignet med før graviditeten. Pumpeindstillinger med følsomhed cirka 3,5 mmol/l og mål for blodglukose cirka 5,8 mmol/l kan anvendes i ammeperioden (64).

Hos kvinder med type 2 diabetes kan insulinbehandlingen oftest seponeres umiddelbart efter fødslen. Alternativt gives en tredjedel af dosis døgnet før fødslen, og man stiler mod seponering indenfor få dage. Kvinder med type 2 diabetes i behandling med Metformin før graviditeten skal orienteres om, at Metformin om nødvendigt kan anvendes under amning, men at mindre mængder overføres til barnet. Der er ikke beskrevet bivirkninger hos barnet. Generelt ligger blodglukose ofte bedre i ammeperioden, og som udgangspunkt anbefales insulinbehandling i ammeperioden, hvis der er behov for medicinsk behandling.

Hos ammende kvinder skal man være yderst tilbageholdende med supplerende insulin ved høje blodglukoseværdier, især til natten. Ved præprandielle blodglukoseværdier over 10 mmol/l kan der suppleres med 1 IE hurtigvirkende insulin. Der anbefales højst suppleret med 4 IE ad gangen og primært kun før hovedmåltider.

Når amningen er ophørt, kan samme insulindosis som forud for graviditeten ofte anvendes.

Ambulant kontrol i kvindens vanlige diabetesambulatorium cirka 2 måneder efter fødslen inklusiv planlægning af fotoscreening af øjnene indenfor 3-6 måneder efter fødslen og måling af TSH med henblik på opsporing af hypothyroidisme og postpartum thyreoiditis anbefales. Ved tidligere behov kan tilbydes besøg hos diabetessygeplejerske og/eller diætist.

### **4.3 Blodtryksænkende behandling**

Blodtryksænkende behandling, som er påbegyndt på grund af gestationel hypertension eller præeklampsi, kan ofte udtrappes i løbet af de første dage til uger efter fødslen.

Kvinder med kendt hypertension, nefropati eller mikroalbuminuri forud for graviditeten eller behov for langvarig antihypertensiv behandling under graviditeten vil som regel have behov for fortsat behandling efter fødslen. ACE hæmmerne Enalapril og Captopril kan anvendes under amning, og den antihypertensive behandling kan eventuelt skiftes til et af disse præparater inden hjemsendelse efter fødsel.

Adalat Oros og Trandate kan også anvendes under amning. Ved behandling med Trandate skal dog udvises forsigtighed, da det kan maskere symptomer på hypoglykæmi. Diuretika (Furosemid eller Thiazid) kan anvendes, hvis det anvendtes under graviditet, men bør ikke opstartes i ammeperioden. Metyldopa er ikke førstevalgspræparat efter fødslen pga. bivirkninger i form af træthed og risiko for forværring af eventuel postpartum depression. Angiotensin Receptor Blokkere bør ikke anvendes under amning (65).

Hvis der 3 måneder efter fødslen er persisterende hypertension og/eller albuminuri (urin-albumin/kreatinin ratio  $\geq 30$  mg/g), kan blodtryksænkende behandling med hæmning af renin angiotensin systemet opstartes.

### **4.4 Lipidsænkende medicin**

Kvinder, som forud for graviditeten var i lipidsænkende medicin, kan genoptage denne behandling, når amning er ophørt.

#### 4.5 Kost

Der gives kostvejledning ud fra individuelle forhold med fokus på forhøjet behov for kulhydratindtag ved amning. Specielt bør kulhydratindtaget være tilstrækkeligt for at undgå hypoglykæmi og ketonæmi. Der anbefales mindst 210 g kulhydrat per døgn, primært med lav glykæmisk indeks (62,66). Der kan anbefales kulhydrat inden for rækkevidde ved amning. Mange genvinder deres præ-gravide vægt indenfor 1-2 måneder (67), og efter ammeperioden kan vejledning i energireduceret kost gives efter behov for at opnå prægravid vægt.

## **Appendix 1: Insulinbehandling af gestationel diabetes**

### **Diagnosekoder (ICD):**

O24.4 E Insulinbehandlet gestationel diabetes mellitus

Der henvises til gældende instrukser udarbejdet af Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi (DSOG) vedrørende diagnose og initial behandling af gestationel diabetes:

<http://www.endocrinology.dk/kliniske%20retningslinier%20-%20GDM.pdf> og

<http://gynobsguideline.dk/sandbjerg/Behandling%20af%20gestationel%20diabetes%20mellitus.pdf>.

I herværende appendix berøres kun principperne for insulinbehandling ved gestationel diabetes.

### **Definition:**

Gestationel diabetes: Nedsat glukosetolerance, der debuterer eller først erkendes i graviditeten. Se venligst ovennævnte DSOG guideline med hensyn til detaljer for screening, diagnosticering m.v.

Det følgende gælder ikke kvinder med manifest diabetes i graviditeten. Disse behandles som kvinder med præeksisterende diabetes (se tidligere afsnit).

### **Visitation:**

Insulinbehandling af GDM varetages af de afdelinger, der ifølge specialeplanen er godkendt til denne funktion.

### **Behandling:**

Behandling af gestationel diabetes (GDM) med diæt og insulin, hvor det er nødvendigt, reducerer risikoen for alvorlige komplikationer hos den nyfødte med 75% og risikoen for makrosomi med 50% (68).

Når diagnosen GDM er stillet, påbegyndes nonfarmakologisk behandling. Se særskilt instruks:

<http://gynobsguideline.dk/sandbjerg/Behandling%20af%20gestationel%20diabetes%20mellitus.pdf>.



- \* Diætvejledning
- \* Vejledning i fysisk aktivitet
- \* Hjemmemonitorering af blodglukose
- \* Tæt obstetrisk kontrol inklusiv plan for fødslen

Behandlingsmålet er blodglukose 4-6 mmol/l før hovedmåltider og 4-8 mmol/l cirka 1½ time efter hovedmåltider. Hvis behandlingsmålet ikke er opnået indenfor 1 uge efter påbegyndt nonfarmakologisk behandling, optimeres diætbehandlingen, og insulinbehandling overvejes. Der er indikation for insulinbehandling, hvis der over en 2 ugers periode er  $\geq 2$  forhøjede værdier uden oplagt forklaring.

HbA1c måles ved diagnosen og herefter med 2-4 uger mellemrum. Målet for HbA1c er under 38 mmol/mol (5,6%) (10).

Hvis fosterskønnet er over +2 SD eller ved UL-estimeret vægtestimater over +15-20% søges diabetesbehandlingen intensiveret yderligere. Et behandlingsmål på 4-5,5 mmol/l før hovedmåltider og 4-7 mmol/l efter måltider kan anvendes.

Compliance med diabetesdiæten skønnes ved udspørgen og ud fra den ugentlige vægtøgning. En ugentlig vægtøgning ned til 0 gram skønnes forsvarlig hos svært overvægtige og kortvarig vægttab kan accepteres.

Orale antidiabetika anbefales ikke til gravide i Danmark.

### **Insulinbehandling:**

- a) Opstart af insulinbehandling kan foregå ambulant med telefonisk titrering af insulindosis med få dages mellemrum.
- b) Humane insuliner og hurtigvirkende insulinanaloger som Insuman Rapid, NovoRapid, Humalog, Aspart Protamin (Novomix 30), Levemir og Lantus kan anvendes.
- c) Basal-bolus terapi (4-gangs-behandling med hurtigvirkende insulin før hovedmåltider og langsomvirkende insulin til natten) har fysiologiske fordele og kan anvendes primært. Der er i flere centre god erfaring med at anvende insulin Novomix 30 to gange dagligt, hvilket kan øges til 3 gange dagligt ved behov.

d) Ved fastlæggelse af den initiale døgninsulindosis skal der tages hensyn til den betydelige insulinresistens, samt at det totale estimerede døgn-insulinbehov i 3. trimester gennemsnitligt er cirka 0,9 IE per kg legemsvægt. Der kan lægges ud med 0,3 IE/kg legemsvægt. Herefter titreres insulindosis hurtigt og ofte med stor øgning af insulindosis indtil målet for glukoseregulationen er nået. Kvinden kan med fordel oplæres i selv at øge insulindosis hver 3. dag. Et dagligt insulinbehov over 1 IE/kg er ikke ualmindeligt.

#### **Kontrol af blodglukose under fødslen:**

a) Hos insulinbehandlede bør blodglukose kontrolleres med 1-2 timers mellemrum under fødslen. Målet er blodglukose mellem 4 og 7 mmol/l.

b) Ved kraftigt ve-arbejde kan flydende kulhydrater tilbydes i form af saftvand, intravenøs glukose eller lignende.

c) Ved blodglukose over 7 mmol/l begrænses kulhydrattilførslen, og/eller suppleres med 2-4 IE hurtigvirkende insulin (analog eller human) overvejes.

d) Ved blodglukose under 4 mmol/l suppleres med hurtigvirkende kulhydrater i form af saftvand, intravenøs glukose eller lignende.

e) Ved igangsættelse af fødslen fortsætter kvinden med vanlig insulindosis, indtil hun skønnes at være i aktiv fødsel. Under aktiv fødsel er insulinbehovet betydeligt lavere end i graviditeten, cirka en tredjedel, og der vil ofte ikke være behov for yderligere insulinindgift. Alternativt gives insulin efter behov i henhold til lokale retningslinjer for fødende med præeksisterende diabetes.

#### **Kontrol og behandling efter fødslen**

a) Blodglukose måles indenfor 2 timer efter fødslen hos moderen. Primært observeres kvinden uden fast insulinbehandling, og de fleste kan klare sig uden insulin. Ved høje blodsukre kan der gives insulin efter behov ud fra blodglukoseværdierne for at afdække eventuelt vedvarende insulinbehov. I enkeltstående tilfælde kan den faste insulinbehandling fortsættes efter fødslen i reduceret dosis, typisk cirka en tredjedel af dosis før fødslen.

Kvinder med tidligere GDM tilrådes at fortsætte med en sund livsstil og at få kontrolleret deres glukosetolerance 2-3 måneder efter fødslen og derefter oral glukosetolerancetest (OGTT), faste blodglukose eller HbA1c med 1-3 års interval, så en eventuel debut af diabetes kan diagnosticeres tidligt.

OGTT anbefales fremfor HbA1c i de første 2-3 måneder efter fødslen, da HbA1c på dette tidspunkt ikke er en optimal markør for glukosetolerance på grund af det fysiologiske fald i HbA1c under graviditet (21) og blodtabet under fødslen (63).

Reference List

1. Bell R, Glinianaia SV, Tennant PW, Bilous RW, Rankin J: Peri-conception hyperglycaemia and nephropathy are associated with risk of congenital anomaly in women with pre-existing diabetes: a population-based cohort study. *Diabetologia* 55: 936-947, 2012
2. Fischer MB, Vestgaard M, Asbjornsdottir B, Mathiesen ER, Damm P: Predictors of emergency cesarean section in women with preexisting diabetes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 248:50-57, 2020
3. Glinianaia SV, Tennant PW, Bilous RW, Rankin J, Bell R: HbA(1c) and birthweight in women with pre-conception type 1 and type 2 diabetes: a population-based cohort study. *Diabetologia* 55:3193-3203, 2012
4. Ringholm L, Damm P, Mathiesen ER: Improving pregnancy outcomes in women with diabetes mellitus: modern management. *Nat Rev Endocrinol* 15:406-416, 2019
5. Ekbohm P, Damm P, Feldt-Rasmussen B, Feldt-Rasmussen U, Molvig J, Mathiesen ER: Pregnancy outcome in type 1 diabetic women with microalbuminuria. *Diabetes Care* 24:1739-1744, 2001
6. Nielsen LR, Damm P, Mathiesen ER: Improved pregnancy outcome in type 1 diabetic women with microalbuminuria or diabetic nephropathy: effect of intensified antihypertensive therapy? *Diabetes Care* 32:38-44, 2009
7. Lorenzen T, Pociot F, Stilgren LS, Kristiansen OP, Johannesen J, Olsen PB, Walmar A, Larsen AV, Albrechtsen NC, Eskildsen PC, Andersen OO, Nerup J: Markører for IDDM-risiko hos børn af danske IDDM-patienter. En populationsbaseret, historisk prospektiv undersøgelse. *Ugeskr Laeger* 161:953-958, 1999
8. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T, Bosi E, Buckingham BA, Cefalu WT, Close KL, Cobelli C, Dassau E, DeVries JH, Donaghue KC, Dovc K, Doyle FJ, III, Garg S, Grunberger G, Heller S, Heinemann L, Hirsch IB, Hovorka R, Jia W, Kordonouri O, Kovatchev B, Kowalski A, Laffel L, Levine B, Mayorov A, Mathieu C, Murphy HR, Nimri R, Norgaard K, Parkin CG, Renard E, Rodbard D, Saboo B, Schatz D, Stoner K, Urakami T, Weinzimer SA, Phillip M: Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care* 42:1593-603, 2019
9. Nielsen LR, Pedersen-Bjergaard U, Thorsteinsson B, Johansen M, Damm P, Mathiesen ER: Hypoglycemia in pregnant women with type 1 diabetes: predictors and role of metabolic control. *Diabetes Care* 31:9-14, 2008
10. Ringholm L, Do NC, Damm P, Mathiesen ER: Pregnancy outcomes in women with type 1 diabetes using insulin degludec. *Acta Diabetol* 59: 721-727, 2022
11. App: Gravid med Diabetes. Center for Gravide med Diabetes, Rigshospitalet. <https://gravidmeddiabetes.dk/>

12. Damm JA, Asbjornsdottir B, Callesen NF, Mathiesen JM, Ringholm L, Pedersen BW, Mathiesen ER: Diabetic nephropathy and microalbuminuria in pregnant women with type 1 and type 2 diabetes: prevalence, antihypertensive strategy, and pregnancy outcome. *Diabetes Care* 36:3489-3494, 2013
13. Vestgaard M, Asbjornsdottir B, Ringholm L, Andersen LLT, Jensen DM, Damm P, Mathiesen ER: White coat hypertension in early pregnancy in women with pre-existing diabetes: prevalence and pregnancy outcomes. *Diabetologia* 62:2188-2199, 2019
14. Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi. Hypertension og præeklampsi. <https://static1.squarespace.com/static/5467abcce4b056d72594db79/t/5912086cebbd1a468e39bc00/1494354034555/Præeklampsi+guideline+2017.pdf> .
15. Chang JC, Chen YJ, Chen IC, Lin WS, Chen YM, Lin CH: Perinatal Outcomes After Statin Exposure During Pregnancy. *JAMA Netw Open* 4:e2141321, 2021
16. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O'Gorman N, Syngelaki A, de Paco MC, Akolekar R, Cicero S, Janga D, Singh M, Molina FS, Persico N, Jani JC, Plasencia W, Papaioannou G, Tenenbaum-Gavish K, Meiri H, Gizurarson S, Maclagan K, Nicolaides KH: Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *N Engl J Med* 377:613-622, 2017
17. Poon LC, Wright D, Rolnik DL, Syngelaki A, Delgado JL, Tsokaki T, Leipold G, Akolekar R, Shearing S, De SL, Jani JC, Plasencia W, Evangelinakis N, Gonzalez-Vanegas O, Persico N, Nicolaides KH: Aspirin for Evidence-Based Preeclampsia Prevention trial: effect of aspirin in prevention of preterm preeclampsia in subgroups of women according to their characteristics and medical and obstetrical history. *Am J Obstet Gynecol* 217:585, 2017
18. Adkins K, Allshouse AA, Metz TD, Heyborne KD: Impact of aspirin on fetal growth in diabetic pregnancies according to White classification. *Am J Obstet Gynecol* 217:465 . e1-465.e5., 2017
19. Do NC, Vestgaard M, Asbjornsdottir B, Norgaard SK, Andersen LLT, Jensen DM, Ringholm L, Damm P, Mathiesen ER: Unchanged Prevalence of Preeclampsia After Implementation of Prophylactic Aspirin for All Pregnant Women With Preexisting Diabetes: A Prospective Cohort Study. *Diabetes Care* 2021 Aug 15:dc211182. doi: 10.2337/dc21-1182
20. Finnegan C, Breathnach F, Dicker P, Fernandez E, Tully E, Higgins M, Daly S, Riordan MO, Dunne F, Gaffney G, Slevin J, Cipriake V: Investigating the role of early low-dose aspirin in diabetes: A phase III multicentre double-blinded placebo-controlled randomised trial of aspirin therapy initiated in the first trimester of diabetes pregnancy. *Contemp Clin Trials Commun* 2019 Oct 15;16:100465. doi: 10.1016/j.conctc.2019.100465. eCollection 2019 Dec.
21. Nielsen LR, Ekbom P, Damm P, Glumer C, Frandsen MM, Jensen DM, Mathiesen ER: HbA1c levels are significantly lower in early and late pregnancy. *Diabetes Care* 27:1200-1201, 2004

22. Evers IM, ter Braak EW, de Valk HW, van Der SB, Janssen N, Visser GH: Risk indicators predictive for severe hypoglycemia during the first trimester of type 1 diabetic pregnancy. *Diabetes Care* 25:554-559, 2002
23. Ringholm L, Pedersen-Bjergaard U, Thorsteinsson B, Damm P, Mathiesen ER: Hypoglycaemia during pregnancy in women with Type 1 diabetes. *Diabet Med* 29:558-566, 2012
24. Secher AL, Mathiesen ER, Andersen HU, Damm P, Ringholm L: Severe hypoglycemia in pregnant women with type 2 diabetes-A relevant clinical problem. *Diabetes Res Clin Pract* 102:e17-e18, 2013
25. Secher AL, Stage E, Ringholm L, Barfred C, Damm P, Mathiesen ER: Real-time continuous glucose monitoring as a tool to prevent severe hypoglycaemia in selected pregnant women with Type 1 diabetes - an observational study. *Diabet Med* 31:352-356, 2014
26. Diguisto C, Strachan MWJ, Churchill D, Ayman G, Knight M: A study of diabetic ketoacidosis in the pregnant population in the United Kingdom: Investigating the incidence, aetiology, management and outcomes. *Diabet Med* 39:e14743, 2022
27. Skajaa GO, Fuglsang J, Kampmann U, Ovesen PG: Parity Increases Insulin Requirements in Pregnant Women With Type 1 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 103:2302-2308, 2018
28. Garcia-Patterson A, Gich I, Amini SB, Catalano PM, de LA, Corcoy R: Insulin requirements throughout pregnancy in women with type 1 diabetes mellitus: three changes of direction. *Diabetologia* 53:446-451, 2010
29. Achong N, Callaway L, d'Emden M, McIntyre HD, Lust K, Barrett HL: Insulin requirements in late pregnancy in women with type 1 diabetes mellitus: a retrospective review. *Diabetes Res Clin Pract* 98:414-421, 2012
30. Kulozik F, Hasslacher C: Insulin requirements in patients with diabetes and declining kidney function: differences between insulin analogues and human insulin? *Ther Adv Endocrinol Metab* 4:113-121, 2013
31. Padmanabhan S, Lee VW, Mclean M, Athayde N, Lanzarone V, Khoshnow Q, Peek MJ, Cheung NW: The Association of Falling Insulin Requirements With Maternal Biomarkers and Placental Dysfunction: A Prospective Study of Women With Preexisting Diabetes in Pregnancy. *Diabetes Care* 40:1323-1330, 2017
32. Padmanabhan S, Mclean M, Cheung NW: Falling insulin requirements are associated with adverse obstetric outcomes in women with preexisting diabetes. *Diabetes Care* 37:2685-2692, 2014
33. Soholm JC, Vestgaard M, Asbjornsdottir B, Do NC, Pedersen BW, Storgaard L, Nielsen BB, Ringholm L, Damm P, Mathiesen ER: Potentially modifiable risk factors of preterm delivery in women with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetologia* 64:1939-1948, 2021
34. Soholm JC, Do NC, Vestgaard M, Asbjornsdottir B, Norgaard SK, Pedersen BW, Storgaard L, Nielsen BB, Holmager P, Ringholm L, Damm P, Mathiesen ER: Falling insulin

- requirement in pregnant women with diabetes delivering preterm - prevalence, predictors and consequences. *J Clin Endocrinol Metab* DOI: 10.1210/clinem/dgac159, 2022
35. Mathiesen ER: Pregnancy Outcomes in Women With Diabetes-Lessons Learned From Clinical Research: The 2015 Norbert Freinkel Award Lecture. *Diabetes Care* 39:2111-2117, 2016
  36. Mathiesen JM, Secher AL, Ringholm L, Norgaard K, Hommel E, Andersen HU, Damm P, Mathiesen ER: Changes in basal rates and bolus calculator settings in insulin pumps during pregnancy in women with type 1 diabetes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 27:724-728, 2014
  37. Secher AL, Ringholm L, Andersen HU, Damm P, Mathiesen ER: The effect of real-time continuous glucose monitoring in pregnant women with diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 36:1877-1883, 2013
  38. Dansk Oftalmologisk Selskab. National retningslinje for screening af diabetisk retinopati. <https://dansk-oftalmologisk-selskab.dk/wp-content/uploads/2021/05/National-retningslinje-for-screening-af-diabetisk-retinopati.pdf>
  39. Pappot N, Do NC, Vestgaard M, Asbjornsdottir B, Hajari JN, Lund-Andersen H, Holmager P, Damm P, Ringholm L, Mathiesen ER: Prevalence and severity of diabetic retinopathy in pregnant women with diabetes-time to individualize photo screening frequency. *Diabet Med* e14819, 2022
  40. Fell DB, Dodds L, Joseph KS, Allen VM, Butler B: Risk factors for hyperemesis gravidarum requiring hospital admission during pregnancy. *Obstet Gynecol* 107:277-284, 2006
  41. Ebrahimi N, Maltepe C, Bournissen FG, Koren G: Nausea and vomiting of pregnancy: using the 24-hour Pregnancy-Unique Quantification of Emesis (PUQE-24) scale. *J Obstet Gynaecol Can* 31:803-807, 2009
  42. Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi. Hyperemesis gravidarum. <https://static1.squarespace.com/static/5467abcce4b056d72594db79/t/60bdb2537e99d538c4d62104/1623044695182/270521+Hyperemesis+gravidarum+final.pdf>
  43. Maslin K, Dean C: Nutritional consequences and management of hyperemesis gravidarum: a narrative review. *Nutr Res Rev* 1-11 doi:10.1017, 2021
  44. Norgaard SK, Vestgaard MJ, Jorgensen IL, Asbjornsdottir B, Ringholm L, McIntyre HD, Damm P, Mathiesen ER: Diastolic blood pressure is a potentially modifiable risk factor for preeclampsia in women with pre-existing diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 138:229-237, 2018
  45. Mathiesen ER, Christensen AB, Hellmuth E, Hornnes P, Stage E, Damm P: Insulin dose during glucocorticoid treatment for fetal lung maturation in diabetic pregnancy: test of an algorithm. *Acta Obstet Gynecol Scand* 81:835-839, 2002
  46. 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* 328:915, 2004

47. Jensen DM, Damm P, Moelsted-Pedersen L, Ovesen P, Westergaard JG, Moeller M, Beck-Nielsen H: Outcomes in type 1 diabetic pregnancies: a nationwide, population-based study. *Diabetes Care* 27:2819-2823, 2004
48. Klemetti MM, Laivuori H, Tikkanen M, Nuutila M, Hiilesmaa V, Teramo K: Obstetric and perinatal outcome in type 1 diabetes patients with diabetic nephropathy during 1988-2011. *Diabetologia* 58:678-686, 2015
49. Persson M, Norman M, Hanson U: Obstetric and perinatal outcomes in type 1 diabetic pregnancies: A large, population-based study. *Diabetes Care* 32:2005-2009, 2009
50. Secher AL, Bytoft B, Tabor A, Damm P, Mathiesen ER: Fetal sonographic characteristics associated with shoulder dystocia in pregnancies of women with type 1 diabetes. *Acta Obstet Gynecol Scand* 94:1105-1111, 2015
51. Lauenborg J, Mathiesen E, Ovesen P, Westergaard JG, Ekbom P, Molsted-Pedersen L, Damm P: Audit on stillbirths in women with pregestational type 1 diabetes. *Diabetes Care* 26:1385-1389, 2003
52. Mackin ST, Nelson SM, Wild SH, Colhoun HM, Wood R, Lindsay RS: Factors associated with stillbirth in women with diabetes. *Diabetologia* 62:1938-1947, 2019
53. Jorgensen IL, Vestgaard M, Asbjornsdottir B, Mathiesen ER, Damm P: An audit on a routine antenatal nonstress testing program in pregnant women with preexisting diabetes. *Acta Obstet Gynecol Scand* 98:1148-1156, 2019
54. Jorgensen IL, Vestgaard M, Asbjornsdottir B, Mathiesen ER, Damm P: Routine use of antenatal nonstress tests in pregnant women with diabetes-What is the practice? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 248:89-94, 2020
55. Maruotti GM, Rizzo G, Sirico A, Sarno L, Cirigliano L, Arduini D, Martinelli P: Are there any relationships between umbilical artery Pulsatility Index and macrosomia in fetuses of type I diabetic mothers? *J Matern Fetal Neonatal Med* 27:1776-1781, 2014
56. Sirico A, Rizzo G, Maruotti GM, Aiello E, Morlando M, Arduini D, Martinelli P: Does fetal macrosomia affect umbilical artery Doppler velocity waveforms in pregnancies complicated by gestational diabetes? *J Matern Fetal Neonatal Med* 29:3266-3270, 2016
57. Figueras F, Gratacos E: Update on the diagnosis and classification of fetal growth restriction and proposal of a stage-based management protocol. *Fetal Diagn Ther* 36:86-98, 2014
58. Gibbons A, Flatley C, Kumar S: The fetal cerebro-placental ratio in diabetic pregnancies is influenced more by the umbilical artery rather than middle cerebral artery pulsatility index. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 211:56-61, 2017
59. Yli BM, Kallen K, Stray-Pedersen B, Amer-Wahlin I: Intrapartum fetal ECG and diabetes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 21:231-238, 2008



60. Cordua S, Secher AL, Ringholm L, Damm P, Mathiesen ER: Real-time continuous glucose monitoring during labour and delivery in women with Type 1 diabetes - observations from a randomized controlled trial. *Diabet Med* 30:1374-1381, 2013
61. Ringholm L, Mathiesen ER, Kelstrup L, Damm P: Managing type 1 diabetes mellitus in pregnancy--from planning to breastfeeding. *Nat Rev Endocrinol* 8:659-667, 2012
62. Ringholm L, Stougaard EB, Norgaard SK, Damm P, Mathiesen ER: Diabetes Management During Breastfeeding in Women with Type 1 Diabetes. *Curr Diab Rep* 20:34 doi: 10.1007/s11892-020-01315-x, 2020
63. American Diabetes Association: Standards of Medical Care in Diabetes 2022. *Diabetes Care* 45 Supplement 1: S232-S243, 2022
64. Norgaard SK, Norgaard K, Roskjaer AB, Mathiesen ER, Ringholm L: Insulin Pump Settings During Breastfeeding in Women with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther* 22(4):314-320, 2019
65. Ringholm L, Damm JA, Vestgaard M, Damm P, Mathiesen ER: Diabetic Nephropathy in Women With Preexisting Diabetes: From Pregnancy Planning to Breastfeeding. *Curr Diab Rep* 16:12 doi: 10.1007/s11892-015-0705-3, 2016
66. Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein and Amino Acids (Macronutrients).  
<http://www.nap.edu/read/10490/chapter/8#293>
67. Ringholm L, Roskjaer AB, Engberg S, Andersen HU, Secher AL, Damm P, Mathiesen ER: Breastfeeding at night is rarely followed by hypoglycaemia in women with type 1 diabetes using carbohydrate counting and flexible insulin therapy. *Diabetologia* 62:387-398, 2019
68. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS: Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 352:2477-2486, 2005