

# Maternel diabetes og medfødte misdannelser

Reservelæge Malene Nygaard Johansen & overlæge Ester Garne

Syddansk Universitet, Epidemiologi, og Kolding Sygehus, Børneafdelingen

I St. Vincent-deklarationen, udgivet af WHO og International Diabetes Federation i 1989, blev det sat som mål, at udfaldet af diabetesgraviditeter tilnærmelsesvis skulle være identisk med udfaldet af ikkediabetes graviditeter.

Maternel diabetes er en kendt risikofaktor for medfødte misdannelser. Maternel hyperglykæmi er en nonspecifik teratogen faktor, der medfører den samme risiko for børn med medfødte misdannelser hos gravide kvinder med både type 1- og type 2-diabetes [1]. Den eksakte teratogene mekanisme for misdannelser er ikke kendt. Det har derimod været kendt i mange år, at god metabolisk kontrol i den prækonceptionelle periode nedsætter risikoen for medfødte misdannelser [2].

## Hypigheden af maternel diabetes

Prævalensen af gravide kvinder med prægestational diabetes angives i flere studier at være på 0,3-0,4%. I løbet af de seneste ti år er der diagnosticeret et stigende antal børn med type 1-diabetes, og denne stigning synes at være relateret til fødselspopulationer efter 1985 [3]. Denne tendens vil medføre, at antallet af gravide kvinder med prægestational diabetes vil stige over de næste årtier. Desuden må det stigende antal af overvægtige kvinder forventes at give en stigning i antallet af gravide med type 2-diabetes.

## Risiko for medfødte misdannelser

Resultaterne fra fem nyere studier om risikoen for medfødte misdannelser i graviditeter med prægestational diabetes er vist i **Tabel 1**. Risikoen for at få børn med medfødte misdannelser i disse fem populationer af gravide kvinder med diabetes var 5,0-11,9%. I ældre studier er der fundet både højere og

lavere risiko for medfødte misdannelser end i de her nævnte studier [2].

Studiet fra Liverpool, der har den højeste risiko, var fra et område uden skriftlige retningslinjer for kontrollen af graviditet hos diabetikere. I fire ud af de fem studier er der inkluderet provokerede aborter efter prænatal diagnostik af misdannelser. Gravide med diabetes er risikopatienter og vil derfor blive tilbudt prænatal diagnostik i større omfang end gravide uden diabetes. En væsentlig del af de alvorlige misdannelser vil derfor være diagnosticeret prænatalt, og graviditeten vil være afsluttet med abort. Studier over misdannelser hos levendefødte børn af gravide kvinder med prægestational diabetes vil derfor angive en for lav risiko for misdannelser. Herudover varierer definitionen af medfødte misdannelser og followupperioden for de forskellige diagnoser, hvorfor det er svært at sammenligne procenterne direkte. Omkring halvdelen af alle medfødte hjertesygdomme bliver diagnosticeret inden for den første leveuge. Studier, hvori man kun inkluderer misdannelser, der er fundet inden udskrivelse fra barselsgangen, vil derfor mangle en stor del af de medfødte hjertesygdomme. Herudover kan der være en forskel i de postnatale undersøgelser af børn af diabetesmødre og børn født af raske mødre.

I en enkelt af undersøgelserne er der set på risikoen for medfødte misdannelser ved gestational diabetes. I undersøgelsen blev det fundet, at ved gestational diabetes med normalt fastebloodsukker var der ingen øget risiko for medfødte misdannelser, mens et forhøjet fastebloodsukker giver en signifikant forhøjet risiko på 4,8% for medfødte misdannelser. Den sidste gruppe af kvinder kan repræsentere uerkendte type 2-diabetikere.

Der er ingen tvivl om, at risikoen for medfødte misdannelser ved diabetesgraviditeter selv med optimal metabolisk kontrol er signifikant højere end ved ikkediabetiske graviditeter. Yderligere ser det ud til, at sammenhængen mellem maternel hyperglykæmi i den tidlige graviditet og frekvensen af medfødte misdannelser er lineær uden tærskelværdi [1, 2]. Dette

**Tabel 1.** Forekomsten af medfødte misdannelser ved diabetesgraviditeter og ikkediabetes-graviditeter.

Område	Metode	Periode	Antal diabetes-graviditeter <sup>a</sup>	Procent misdannelser, diabetes	Procent misdannelser, ikkediabetes
Holland, <i>Evers et al</i> . . . . .	Population	1999-2000	328	8,8	2,6
Danmark, <i>Jensen et al</i> . . . . .	Population	1993-1999	1.218	5,0	2,8
Texas, <i>Sheffield et al</i> . . . . .	Hospital	1991-2000	410	6,1	1,5
Skotland, <i>Penney et al</i> . . . . .	Population	1998-1999	219	5,9	Ikke oplyst
Liverpool, <i>Casson et al</i> . . . . .	Population	1990-1994	369	11,9	Ikke oplyst

a) Levendefødte, dødfødte og aborter efter prænatal diagnostik af misdannelser.

ses også af resultatet fra et finsk prospektivt studie, hvor der blev set på relationen mellem glykæmisk kontrol i den tidlige graviditet og risikoen for medfødte misdannelser hos børn født af mødre med type 1-diabetes [4]. HbA1c-værdier målt inden for de første 14 uger af graviditeten blev brugt som indikator for den glykæmiske kontrol. I diabetesgruppen blev der fundet medfødte misdannelser hos 4,2% og i kontrolgruppen hos 1,4%. I diabetesgraviteterne var der ved HbA1c-værdier på <5,6 svarende til <2 standarddeviationer (SD) en relativ risiko på 1,6 (95% konfidensinterval (KI) 0,3-9,5); ved HbA1c på 5,6-6,8 svarende til 2,0-5,9 SD var den relative risiko 3,0 (95% KI 1,2-7,5); og ved HbA1c  $\geq$ 9,4 svarende til  $\geq$ 14 SD var den relative risiko for medfødte misdannelser 4,8 (95% KI 1,6-13,9). Resultaterne af dette studie bekræfter således, at selv en beskeden forhøjet HbA1c i første trimester af en graviditet medfører en øget risiko for misdannelser.

Ud over den øgede risiko for misdannelser hos deres børn har kvinder med diabetes også en øget risiko for spontan abort [2]. Senere i graviditeten er der en øget risiko for præterm fødsel eller fødselskomplikationer relateret til makrosomi. Perinatal mortalitet og neonatal morbiditet er signifikant øget for børn født af mødre, der har diabetes [1, 2]. Alle disse graviditetskomplikationer er relateret til niveauet af diabetisk kontrol under graviditeten.

Ikkeplanlagte graviditeter er et væsentligt problem i forbindelse med at opnå god prækonceptionel diabetisk kontrol. Forskelle i andelen af ikkeplanlagte graviditeter gør det svært at sammenligne udfaldet af diabetesgraviteter imellem regioner og lande. Andelen af planlagte graviditeter i de europæiske lande varierer fra 10-20 % til 85% [5]. I et amerikansk studie med interview af 85 kvinder med diabetes fandt man, at selv om hovedparten af kvinderne var vidende om vigtigheden af optimering af prækonceptionel glukoseniveau, havde kun 41% af dem planlagt deres graviditet [6]. Disse forskelle i antallet af planlagte graviditeter vil påvirke prævalensen af medfødte misdannelser i populationerne af diabetesgraviteter.

### Medfødte misdannelser og prænatal diagnostik

Spekret af medfødte misdannelser ved diabetesgraviteter er forskelligt fra spekret ved ikkediabetesgraviteter med en højere andel af især misdannelser i centralnervesystemet og hjertet [1, 7].

I flere undersøgelser er der fundet relation til nyre- og urinvejsmisdannelser [1, 7]. Herudover har den sjældne misdannelse kaudalt regressionsyndrom en meget stærk relation til maternel diabetes [1, 2, 7].

De grupper af misdannelser, der har størst interesse i forbindelse med prænatal diagnostik, er centralnervesystemets og hjertets misdannelser, idet der her er tale om alvorlige misdannelser med høj morbiditet og mortalitet. Den prænatale diagnostik har derfor betydning for forløbet, hvis diagnosen stilles så tidligt, at provokeret abort er en mulighed.

Misdannelserne i centralnervesystemet omfatter neuralrørsdefekter og hydrocefalus. I et amerikansk populationsbaseret case-kontrol-studie fra 1990 fandt man, at kvinder med prægestationel diabetes havde en signifikant højere risiko for at få et barn med hydrocefalus eller neuralrørsdefekt med en relativ risiko på 15,5 (95% KI 3,3-73,8) [7]. Disse misdannelser vil kunne ses ved ultralydskanning i 18.-20. uge.

I et nyere prospektivt populationsbaseret studie er det fundet, at prævalensen af hjertemisdannelser var 36 pr. 1.000 fødsler i prægestationel diabetes-graviditeter imod 7,4 pr. 1.000 i den ikkediabetiske baggrundspopulation [8]. Spekret af hjertemisdannelser var domineret af misdannelser i hjertes udløbsdele, og denne observation er også beskrevet af andre [7]. Ved fremstilling af firkammerbilledet ved prænatal ultralydsscreening kan man ikke se defekter i udløbsdelene. Detaljeret fosterekkokardiografi af udløbsdelene er nødvendig for at stille denne diagnose, og derfor må fosterekkokardiografi omkring 20. uge overvejes hos gravide med diabetes.

### Forebyggelse af medfødte misdannelser ved diabetesgraviteter

Der foreligger ingen generelle danske retningslinjer for kontrollen af gravide kvinder med diabetes. American Diabetes Association har i 2004 udgivet anbefalinger, som indeholder et program for den prækonceptionelle kontrol med hyppig hjemmemåling af blodsukker og selv-regulering af insulin. Målet er at opnå lavest mulig HbA1c-værdier uden at øge risikoen for svær hypoglykæmi.

For at reducere risikoen for medfødte misdannelser er det vigtigt med tæt prækonceptionel og første trimester diabetisk kontrol med HbA1c-værdier på 6,0-6,5%, hvilket bliver anbefalet af flere af Danmarks specialobstetriske afdelinger. I et dansk studie fra 2004 er det fundet, at HbA1c-værdierne hos raske gravide er signifikant lavere i første trimester end hos raske ikkegravide kvinder. Der bør derfor tages hensyn til dette ved planlægning af forløbet.

Da risikoen for neuralrørsdefekter er øget hos gravide med diabetes, er folinsyreprofylakse vigtig [9]. Fødevaredirektoratet har siden 1997 anbefalet, at kvinder, der har født et barn med neuralrørsdefekt eller på anden måde har en øget risiko for dette, får et prækonceptionelt og første trimester tilskud af folinsyre på 5 mg pr. dag. Folinsyretabletter a 5 mg er receptpligtige, og informationen om folinsyretilskud og receptudlevering bør derfor finde sted i forbindelse med de prækonceptionelle ambulante besøg. Det må ved samme besøg overvejes, om der skal foretages undersøgelser for evt. vitamin B<sub>12</sub>-mangel. I et dansk studie fra 2000 er det påvist, at 0,3% af danske kvinder i alderen 25-30 år har høj sandsynlighed for at få vitamin B<sub>12</sub>-mangel.

Det er i flere dyreforsøg påvist, at antioxidanter (vitamin C og E) forhindrer den teratogene effekt af et diabetisk miljø [10]. Der er dog behov for flere undersøgelser inden et tilskud af disse antioxidanter kan medtages som en generel anbefaling.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Korrespondance: *Malene Nygaard Johansen*, Ernejbjergvej 12, DK-5230 Odense M. E-mail: malene.johansen@get2net.dk

Antaget: 18. februar 2005  
Interessekonflikter: Ingen angivet

Artiklen bygger på en større litteraturreview. En fuldstændig referenceliste kan rekvireres hos forfatterne.

## Litteratur

- Schwartz R, Teramo KA. Effects of diabetic pregnancy on the fetus and newborn. *Sem Perinat* 2000;24:120-35.
- Greene MF. Spontaneous abortions and major malformations in women with diabetes mellitus. *Sem Reprod Endocrin* 1999;17:127-36.
- Svensson J, Carstensen B, Molbak A et al. Increased risk of childhood type 1 diabetes in children born after 1985. *Diabetes Care* 2002;25:2197-201.
- Suhonen L, Hiilesmaa V, Teramo K. Glycaemic control during early pregnancy and fetal malformations in women with type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2000;43:79-82.
- EUROCAT Working Group. Special Report: Prevention of neural tube defects by periconceptional folic acid supplementation in Europe. Ulster: University of Ulster, 2003:23.
- Holing EV, Brown ZA, Beyer CS et al. Why don't women with diabetes plan their pregnancies? *Diabetes Care* 1998;21:889-95.
- Becerra JE, Khoury MJ, Cordero JF et al. Diabetes mellitus during pregnancy and the risks for specific birth defects. *Pediatric* 1990;85:1-9.
- Wren C, Birrell G, Hawthorne G. Cardiovascular malformations in infants of diabetic mothers. *Heart* 2003;89:1217-20.
- Wilson RD, Davis G, Desilets V et al. The use of folic acid for the prevention of neural tube defects and other congenital anomalies. *J Obstet Gynecol Can* 2003;25:959-73.
- Zaken V, Kohen R, Ornoy A. Vitamins C and E improve rat embryonic antioxidant mechanism in diabetic culture medium. *Teratology* 2001;64:33-44.

# Laparoskopisk appendektomi

Reservelæge Teodor P. Grantcharov & professor Jacob Rosenberg

Amtssygehuset i Glostrup, Kirurgisk Afdeling D, og  
Amtssygehuset i Gentofte, Kirurgisk Afdeling D

Åben appendektomi som beskrevet af *McBurney* i 1894 har været anvendt til behandling af blindtarmsbetændelse i mange år med succes og minimale komplikationer. Laparoskopisk teknik blev introduceret for første gang i starten af 1980'erne. Proceduren blev implementeret initialt på afdelinger med speciel interesse i minimalt invasiv kirurgi, hvor instrumentarium og operativ teknik blev videreudviklet. På trods af at sikkerheden ved laparoskopisk appendektomi nu er veldokumenteret, er der endnu ikke bred accept af teknikken i Danmark, og operationen udføres nu rutinemæssigt kun på få afdelinger. Nærværende artikel har til formål at gennemgå de tekniske og uddannelsesmæssige aspekter i forbindelse med laparoskopisk appendektomi.

## Laparoskopisk appendektomi – indikation og resultater

Indikationen for appendektomi, både laparoskopisk og åben, afhænger af graden af klinisk mistanke. Der findes ingen diagnostiske test, hvormed man med sikkerhed kan bekræfte diagnosen. Dette medfører et vist antal negative appendektomier (fjernelse af en rask blindtarm), typisk hos 15-30% af patienterne. Studier har vist, at negative appendektomier er forbundet med risiko for komplikationer og betydelige ekstra hospitalsudgifter [1, 2]. Diagnostisk laparoskopi muliggør identificering og fjernelse kun af inflammerede blindtarme og eliminerer derfor de negative laparotomier. Der er stor diagnostisk gevinst ved laparoskopi hos fertile kvinder (hvor differentering fra gynækologisk patologi er vanskelig) og ældre

(hvor de differentialdiagnostiske muligheder er større). Terapeutisk er der store fordele ved den laparoskopiske teknik hos adipøse patienter, hvor det ofte er nødvendigt med større incisioner, som medfører risiko for sårkomplikationer m.m. [3]. Fordele og ulemper ved åben versus laparoskopisk teknik til appendektomi er undersøgt i flere arbejder. Der forligger tillige en Cochrane-analyse baseret på 47 randomiserede studier (fem med børn) [4]. Hovedkonklusionen af Cochrane-analysen er, at den laparoskopiske metode har fordele i form af færre sårinfektioner, færre smerter, kortere indlæggelsestid og kortere rekovalens. Samtidig var den laparoskopiske metode forbundet med længere operationstid, tendens til flere intraabdominale infektioner og højere intraoperative omkostninger. Laparoskopien var relateret til færre negative appendektomier og havde stor værdi ved diagnostik af anden intraabdominal patologi. I et nylig publiceret arbejde indikeres det dog, at hyppigheden af intraabdominale abscesser er ens ved de to operative metoder [5]. I en stor landsdækkende analyse fra USA, baseret på over 43.000 appendektomier, er det vist, at

- Laparoskopisk appendektomi har diagnostiske og terapeutiske fordele sammenlignet med den åbne teknik.
- Implementering af teknikken er mulig, men det er nødvendigt med intensiveret uddannelsesindsats på hver enkelt afdeling.
- Laparoskopisk appendektomi kan udføres kompetent og sikkert af reservelæger efter struktureret træning.

Bred implementering af laparoskopisk appendektomi vil gavne træningen og fremme udviklingen af den minimalt invasive kirurgi i Danmark.