



UiT Norges arktiske universitet

Det helsevitenskapelige fakultet

Svangerskapsdiabetes og svangerskapsutfall ved Universitetssykehuset Nord-Norge og Nordlandssykehuset i 2004-2018

Arja Eline Arnesen

Masteroppgave i medisin MED-3950, august 2020

Forord

Svangerskapsdiabetes er en svangerskapskomplikasjon med stadig økende forekomst, noe som sannsynligvis kan tilskrives både økt prevalens og økt fokus på tilstanden de siste tiårene. I 2017 ble det publisert ny nasjonal retningslinje for svangerskapsdiabetes som førte til endringer i diagnostikk, oppfølging og behandling. I lys av dette ønsket jeg å undersøke i hvilken grad ny retningslinje har ført til endringer i forekomst av svangerskapsdiabetes og komplikasjoner knyttet til dette. Oppgaven min bygger videre på data som er innhentet til to 5.-års oppgaver og en 2.-års oppgave for medisinerstudenter i Tromsø: Ann Karine Gaup (MK-08) «Diabetes i svangerskapet – svangerskapsutfall for mor og barn», Sire Marrable (MK-12) «Utviklingstrend i prevalens av diabetes blant gravide, og preeklampsi blant gravide med diabetes ved Universitets-sykehuset Nord-Norge og Nordlandssykehuset i 2004-2015» og Mia-Kristin Rostad (MK-13) «Diabetes og svangerskap – makrosomi, komplikasjoner hos mor og barn». De har til sammen registrert svangerskaps- og fødselsopplysninger på pasienter med diabetes som fødte i perioden 2004-2015. Sammen med min hovedveileder Åshild Bjørnerem ble jeg enig om å forlenge prosjektet med 3 år (2016-2018) for å undersøke tidstrender, og videre å begrense oppgaven til sykehusene Universitetssykehuset Nord-Norge (UNN) og Nordlandssykehuset (NLSH).

Datamateriale er samlet retrospektivt fra pasientjournaler og mye tid gikk med til dette arbeidet. Fra perioden 1.1.2016 til 31.12.2018 registrerte jeg opplysninger fra 546 kvinner med diabetes i svangerskapet, hvorav 276 fødte ved UNN og 270 ved NLSH. Totalt inkluderer datasettet svangerskaps- og fødselsopplysninger fra 1613 pasienter med diabetes som fødte ved UNN og NLSH i perioden fra 01.01.2004 til 31.12.2018. Hovedveileder Åshild Bjørnerem har utført de statistiske analysene og laget tabellene, og sammen har vi fortolket og diskutert resultatene. Biveileder Dr. Lisa Tangnes Leeves har bidratt med kommentarer.

Jeg vil rette en stor takk til hovedveileder Åshild Bjørnerem for særdeles god veiledning, hjelp og støtte under hele perioden. Det har vært et lærerikt prosjekt, og hennes engasjement og driftighet har vært inspirerende. Jeg vil også takke biveileder Lisa Tangnes Leeves for konstruktive tilbakemeldinger.

Innhold

Forord	I
Innholdsfortegnelse	II
Sammendrag	III
1 Innledning.....	1
1.1 Forekomst av svangerskapsdiabetes.....	1
1.2 Patofysiologi.....	1
1.3 Svangerskapskomplikasjoner	2
1.3.1 Diabetes og svangerskapskomplikasjoner	2
1.3.2 Preeklampsi	2
1.3.3 Keisersnitt.....	3
1.3.4 Føtal makrosomi.....	3
1.4 Diagnostikk og screening	4
1.5 Nasjonal retningslinje.....	5
2 Formål	6
3 Materiale og metode	6
3.1 Deltagere	6
3.2 Status for formelle søknader/godkjenninger, etikk og samtykke	7
3.3 Variabler.....	7
3.4 Statistiske analyser	8
4 Resultater.....	8
4.1 Prevalens av diabetes blant gravide.....	8
4.2 Preeklampsi, keisersnitt og makrosomi blant gravide med diabetes.....	9
4.3 Sammenligning av gravide med svangerskapsdiabetes ved UNN og NLSH.....	9
5 Diskusjon.....	10
6 Konklusjon	15
7 Referanser.....	16
8 Tabeller.....	20
9 Litteraturevaluering	24

Sammendrag

Innledning. Prevalens av svangerskapsdiabetes har økt de siste årene og svangerskapsdiabetes er assosiert med økt risiko for komplikasjoner under svangerskapet. I 2017 ble det innført ny faglig retningslinje for svangerskapsdiabetes. Formålet med oppgaven var å undersøke utviklingstrend i prevalens av type 1-diabetes, type 2-diabetes og svangerskapsdiabetes i vår helseregion, samt prevalens av preeklampsi, keisersnitt og makrosomi blant de som hadde diabetes, før og etter ny retningslinje.

Materiale og metode. En kvalitetssikringsstudie av 1613 gravide med type 1-diabetes, type 2-diabetes og svangerskapsdiabetes blant 44 935 som fødte ved Universitetssykehuset i Nord-Norge (UNN) og Nordlandssykehuset (NLSH) i perioden 1.1.2004-31.12.2018. Opplysninger er samlet retrospektivt fra pasientjournaler og diagnoser er basert på ICD-10-koder.

Resultater. Prevalens av svangerskapsdiabetes blant alle gravide økte fem ganger fra 9,5/1000 i 2004-06 til 47,3/1000 i 2016-18. Denne prevalensen økte fra 25,1/1000 i 2013-15 til 39,5/1000 i 2016-18 ved UNN, men sank da fra 68,6/1000 til 58,8/1000 ved NLSH. Blant gravide med svangerskapsdiabetes sank prevalens av preeklampsi fra 17,4 % i 2004-06 til 8,2 % i 2016-18, prevalens av makrosomi sank fra 11,6 % til 4,3 %, og gjennomsnittlig glykosylert hemoglobin (HbA1c) sank fra 41,6 mmol/mol i 2004-06 til 37,6 mmol/mol, mens andel som ble forløst med keisersnitt var stabil. Ved NLSH hadde de lavere HbA1c i 2016-18 enn i 2013-15 (36,2 kontra 37,5 mmol/mol, $p < 0,05$). I 2016-18, hadde gravide med svangerskapsdiabetes ved NLSH lavere HbA1c (36,2 kontra 39,0 mmol/mol) og færre som ble forløst med keisersnitt (25,0 % kontra 34,1 %) enn ved UNN (begge $p < 0,05$).

Konklusjon. Etter ny nasjonal retningslinje for svangerskapsdiabetes sees økt prevalens av svangerskapsdiabetes ved UNN, men lavere prevalens ved NLSH i 2016-18 enn i 2013-15. Kvinner ved NLSH hadde i den siste perioden lavere HbA1c og færre som ble forløst med keisersnitt enn kvinner ved UNN. Det kan skyldes forskjeller i etterlevelse av retningslinje for screening for svangerskapsdiabetes eller anbefalte livsstilsendringer eller medikamentell behandling.

1 Innledning

1.1 Forekomst av svangerskapsdiabetes

Svangerskapsdiabetes er en av de vanligste svangerskapskomplikasjonene i Norge. De siste tiårene har forekomsten vært økende, og tall fra medisinsk fødselsregister (MFR) viser en økning i prevalens fra 0,3 % i 1990 til 5,0 % i 2018 (1). Diabetes-sykdom i nær familie, høy pre-gravid kroppsmasseindeks (KMI) og høy alder hos mor er viktige risikofaktorer for å utvikle tilstanden (2). I tillegg varierer forekomsten med etnisitet, og ikke-europeiske kvinner har høyere risiko for å utvikle svangerskapsdiabetes enn europeiske kvinner (3). Økende prevalens kan delvis skyldes samfunnsmessige endringer med økende fedme og alder hos gravide, samt høyere befolkningsandel av ikke-europeisk etnisitet. De siste årene har svangerskapsdiabetes fått økt fokus i svangerskapsomsorgen, noe som også bidrar til at flere tilfeller diagnostiseres.

1.2 Patofysiologi

Diabetes er en metabolsk sykdom som karakteriseres av hyperglykemi. Diabetes i svangerskap er enten pregestasjonell (type 1-diabetes eller type 2-diabetes) eller tilstanden oppstår under svangerskapet (svangerskapsdiabetes). Type 1-diabetes er en auto-immun sykdom som fører til destruksjon av de insulinproduserende betacellene i pankreas og dermed insulinmangel (4). Type 2-diabetes skyldes på sin side en relativ insulinmangel som oppstår fordi betacellene ikke klarer å øke insulinsekresjonen adekvat for å kompensere for varierende grad av insulinresistensutvikling.

Svangerskapsdiabetes er definert som glukoseintoleranse som oppstår under svangerskap og resulterer i hyperglykemi av varierende alvorlighetsgrad (2, 5, 6). Tilstanden oppstår oftest som følge av en kombinasjon av økt insulinresistens og manglende kompensatorisk økning av insulinsekresjon fra betacellene i pankreas. Utvikling av insulinresistens er en fysiologisk reaksjon som skjer hos alle gravide, antakeligvis for å sikre fosteret tilgang til næringsstoffer også ved mangelfullt næringsinntak hos mor. Adaptasjonen skjer i andre trimester av svangerskapet og tilskrives placenta hormonene human placentaltactogen (hPL), progesteron og østrogen. Insulinresistensen øker utover i svangerskapet, og i siste halvdel av svangerskapet vil insulinresistensen være 40-60 % høyere enn utgangsverdiene. Hos kvinner med svangerskapsdiabetes klarer ikke betacellene å øke insulinproduksjonen tilstrekkelig, og de vil utvikle hyperglykemi over de diagnostiske grenseverdiene for svangerskapsdiabetes. Etter

fødselen vil insulinresistensen som oftest normaliseres. Nesten halvparten av kvinnene vil imidlertid utvikle svangerskapsdiabetes i neste svangerskap (7). I tillegg har kvinner som har hatt svangerskapsdiabetes 7 ganger økt risiko for å utvikle type 2-diabetes senere i livet, sammenliknet med kvinner med normal glukosetoleranse under svangerskapet (8, 9). Ved moderate livsstilsendringer som sunt kosthold og økt fysisk aktivitet kan man halvere denne risikoen eller utsette diagnosen med flere år (10).

1.3 Svangerskapskomplikasjoner

1.3.1 Diabetes og svangerskapskomplikasjoner

Diabetes i svangerskap er assosiert med økt risiko for komplikasjoner hos mor og barn, både på kort og lang sikt. Pregestasjonell diabetes gir økt risiko for preeklampsi, keisersnitt, for tidlig fødsel, perinatal død, makrosomi og medfødte misdannelser (11-13). Det er godt dokumentert at også svangerskapsdiabetes øker risikoen for obstetriske komplikasjoner som preeklampsi, keisersnitt, makrosomi og perinatal død (14-17). Risikoen for obstetriske komplikasjoner øker med økende grad av hyperglykemi. Tidligere beregninger blant gravide i Troms og Nordland basert på det samme kvalitetssikringsprosjektet som denne oppgaven, viste at kvinner med diabetes hadde 4,6 ganger så høy prevalens av preeklampsi, 3,5 ganger så høy prevalens av makrosomi og 2,3 ganger så høy keisersnittsandel som bakgrunnspopulasjonen (18). På lengre sikt har kvinner som har hatt svangerskapsdiabetes økt risiko for å utvikle type 2-diabetes og kardiovaskulær sykdom (19, 20). Overvekt er en viktig risikofaktor for utvikling av svangerskapsdiabetes, og en risikofaktor for mange av de samme svangerskapskomplikasjonene som ved svangerskapsdiabetes (21-23). Tilstandene foreligger ofte samtidig og kombinasjonen av disse risikofaktorene har en additiv effekt. Behandling av svangerskapsdiabetes i form av livsstilsintervensjon og medikamentell behandling om nødvendig, viser å redusere risikoen for komplikasjoner (24-26).

1.3.2 Preeklampsi

Preeklampsi er en svangerskapskomplikasjon som defineres som nyoppstått hypertensjon etter 20. svangerskapsuke (BT \geq 140 mm Hg systolisk og/eller \geq 90 mm Hg diastolisk), i kombinasjon med nyoppstått proteinuri eller andre tegn på organdysfunksjon (forhøyet kreatinin, leveraffeksjon, nevrologiske komplikasjoner, hematologiske forstyrrelser, føtal tilveksthemming) (27). Det er en systemisk sykdom med multifaktoriell årsak, hvor man antar at vaskulære faktorer i placenta spiller en sentral rolle. Maternell predisposisjon er en viktig faktor

for utvikling av preeklampsi, og kvinner med kronisk hypertensjon, antifosfolipid-syndrom, tidligere preeklampsi, assistert befruktning, pregestasjonell diabetes og KMI > 30 kg/m² er i risikogruppen (27, 28). Også svangerskapsdiabetes gir økt risiko for utvikling av preeklampsi, særlig ved dårlig glykemisk kontroll og høy pre-gravid KMI (29, 30). Preeklampsi er en av de hyppigste og potensielt mest alvorlige svangerskapskomplikasjonene i Norge. Ifølge tall fra MFR var forekomsten av preeklampsi blant gravide 2,7 % i 2018 (1), og blant gravide med diabetes er prevalensen 2-4 ganger høyere (18, 29). Tilstanden kan føre til komplikasjoner som eklampsi, HELLP-syndrom (hemolyse, elevated liver enzymes, low platelet-syndrom), hjerneblødning, intrauterin veksthemming, preterm fødsel og perinatal død (27, 31). Dette gjør at preeklampsi er assosiert med betydelig økt morbiditet og mortalitet for både mor og foster, og er en av de viktigste årsakene til materielle dødsfall i utviklede land. Kombinasjonen av diabetes og preeklampsi er assosiert med særdeles høy risiko for alvorlige komplikasjoner.

1.3.3 Keisersnitt

Keisersnitt er forløsning av et barn via et kirurgisk inngrep gjennom livmorveggen og bukveggen (32). Det utføres når materielle eller føtale indikasjoner gjør at sannsynligheten for bedre utfall er større enn ved vaginal fødsel. I 2018 ble keisersnitt utført ved 16 % av fødsler i Norge (1). Keisersnitt er assosiert med komplikasjoner for både mor og barn, på kort og lang sikt. Over 20 % av kvinner med keisersnitt får korttidskomplikasjoner i form av peroperative komplikasjoner, blodtap og infeksjoner, og ved neste svangerskap har kvinnene økt risiko for komplikasjoner som spontanabort, prematur fødsel, uterusruptur, placenta previa og placenta accreta (32-34). Barn som er forløst med keisersnitt har høyere risiko for neonatal død samt utvikling av astma og allergi senere i livet.

1.3.4 Føtal makrosomi

Føtal makrosomi defineres som høy fødselsvekt over en viss terskel, ofte > 4000 gram, > 4500 gram eller > 90-percentilen (35). Det kan være mange årsaker til høy fødselsvekt, som høy KMI hos mor før svangerskapet, stor vektøkning under svangerskapet og diabetes i svangerskapet er faktorer som er sterkt assosiert med makrosomi (36). Forekomsten av barn med fødselsvekt > 4500 gram var på 2,8 % i Norge i 2018 (1), mens nyere tall fra Troms og Nordland viste at blant gravide med diabetes var forekomsten 3,5 ganger høyere (18). Høy fødselsvekt kan komplisere fødselen og øker risikoen for protrauert fødselsforløp, keisersnitt, skulderdystoci, clavicularfraktur og plexus-skade hos barnet, postpartum blødning og vaginale rifter hos mor (35, 37).

1.4 Diagnostikk av diabetes i svangerskapet

I henhold til nasjonal faglig retningslinje fra 2017 skal screening for diabetes i svangerskapet gjøres ved måling av glykosylert hemoglobin (HbA1c) og ved oral glukosebelastningstest (OGTT) (2). For å identifisere kvinner med udiagnostisert pregestasjonell diabetes anbefales det at HbA1c tas ved første svangerskapskontroll i 1. trimester (inntil uke 16). Dette anbefales for gravide kvinner som oppfyller en eller flere av følgende risikofaktorer:

1. Ikke-europeisk etnisk bakgrunn, spesielt Asia og Afrika
2. Pre-gravid KMI > 30 kg/m²
3. Førstegradsslektninger med diabetes
4. Tidligere påvist svangerskapsdiabetes eller nedsatt glukosetoleranse
5. Tidligere født barn med fødselsvekt > 4500 gram eller hatt svangerskaps- og fødselskomplikasjoner assosiert med svangerskapsdiabetes (fastsittende skuldre og preeklampsi)

Diagnostikk av svangerskapsdiabetes baseres på OGTT som er utført i svangerskapsuke 24-28. En OGTT gjennomføres ved at pasienten møter fastende og glukosekonsentrasjonen i blodet måles før og 2 timer etter inntak av en 75 g glukose-løsning. Gravide skal tilbys screening med OGTT i svangerskapsuke 24-28 dersom de oppfyller en eller flere av følgende karakteristika:

1. Førstegangsfødende > 25 år
2. Etnisk bakgrunn fra Asia eller Afrika
3. Førstegradsslektning med diabetes
4. Pre-gravid KMI > 25 kg/m²

For flergangsfødende gjelder også følgende karakteristika:

1. Tidligere påvist svangerskapsdiabetes
2. Alder > 40 år
3. Barn med fødselsvekt > 4500 gram
4. Nedsatt glukosetoleranse
5. Svangerskaps- og fødselskomplikasjoner assosiert med svangerskapsdiabetes (fastsittende skuldre og preeklampsi)

Diagnosekriteriene for diabetes (pregestasjonell) er en eller flere av følgende målinger: HbA1c \geq 48 mmol/mol (6,5 %), fastende blodglukose \geq 7,0 mmol/l eller blodglukose \geq 11,1 mmol/l 2 timer etter OGTT (38). For svangerskapsdiabetes er diagnosekriteriene fastende blodglukose 5,3-6,9 mmol/l eller blodglukose 9,0-11,0 mmol/l 2 timer etter OGTT.

1.5 Nasjonal retningslinje

I 2008 ble Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes (HAPO) studien publisert, en stor multisenterstudie som inkluderte over 23 000 gravide i 9 land (17). Den viste en lineær korrelasjon mellom økende blodglukose og uheldige svangerskapsutfall. Selv blodglukose på et lavere nivå enn det som tidligere var terskelverdier for diagnostikk av svangerskapsdiabetes medførte økt risiko for svangerskapskomplikasjoner, og det var ingen spesifikk grenseverdi for blodglukose som medførte økt risiko for uheldig utfall. Basert på funnene i HAPO-studien fremla International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group (IADPSG) i 2010 anbefalinger om en revisjon av diagnostiske kriterier for svangerskapsdiabetes (39). IADPSG anbefalte diagnostiske grenseverdier for fastende blodglukose \geq 5,1 mmol/l og 2 timers blodglukose \geq 8,5 mmol/l etter OGTT. Senere valgte World Health Organization (WHO) å støtte seg til IADPSG-kriteriene (40).

På bakgrunn av dette publiserte Helsedirektoratet i 2017 en ny nasjonal faglig retningslinje for svangerskapsdiabetes (2). Den erstattet kapitlene 12.3-12.5 i IS-1674: «Nasjonal faglig retningslinje for forebygging, diagnostikk og behandling av diabetes» fra 2009. Retningslinjen inneholder anbefalinger som omhandler håndtering av overvekt/fedme hos gravide, tidlig diagnostikk av eventuell uoppdaget pregestasjonell diabetes, diagnostikk og behandling av svangerskapsdiabetes, samt oppfølging av kvinnene etter fødsel. Det ble innført nye diagnostiske grenseverdier som innebærer at diagnosen stilles ved målinger av fastende blodglukose på 5,3-6,9 mmol/l eller 2 timers blodglukose på 9,0-11,0 mmol/l etter OGTT. Disse grenseverdiene er noe høyere enn IADPSG-kriteriene. Det skyldes at IADPSG la en odds ratio (OR) på 1,75 for en rekke uheldige svangerskapsutfall, til grunn for sine diagnostiske kriterier (39). I Norge har man imidlertid valgt å trekke risikoaksepten noe lengre og lagt til grunn en OR på 2,0 for uheldige utfall (2). Det betyr at disse diagnostiske grenseverdiene er ment å identifisere kvinner som har dobbelt så høy risiko for uheldige svangerskapsutfall, da man anser at det er disse som har størst nytte av behandling. Tidligere var det WHO's diagnostiske kriterier

fra 1999 som var gjeldende i Norge, hvor diagnosen svangerskapsdiabetes ble stilt ved 2 timers blodglukose på 7,8-11,1 mmol/l etter OGTT.

I ny retningslinje anbefales det langt mer omfattende screening for svangerskapsdiabetes blant gravide sammenliknet med tidligere. I tidligere retningslinje fra 2009 var det anbefalt OGTT i uke 24-28 ved 1) påvist glukosuri 2) økt risiko for svangerskapsdiabetes (alder > 35 år, type 1- eller type 2-diabetes hos førstegradsslektning, pre-gravid KMI > 27 kg/m², tidligere påvist svangerskapsdiabetes og innvandrere fra land med høy forekomst av diabetes). I henhold til ny retningslinje skal gravide i dag screenes ved lavere alder enn tidligere (> 25 år kontra > 35 år) og lavere KMI (> 25 kg/m² kontra > 27 kg/m²). Dette innebærer at opp mot 70 % av gravide i dag skal testes for svangerskapsdiabetes. Vi ønsket derfor å undersøke hvordan dette kunne påvirke tidstrend i forekomst av svangerskapsdiabetes og komplikasjoner etter innføring av ny retningslinje i 2017. Vi valgte således å inkludere en ny 3-årsperiode, 2016-18 for å sammenligne forekomst av svangerskapsdiabetes og svangerskapsutfall i 2013-15 og 2016-18. I dette kvalitetssikringsprosjektet er det tidligere vist høyere forekomst av svangerskapsdiabetes ved Nordlandssykehuset (NLSH) enn ved Universitetssykehuset i Nord-Norge (UNN) i tall fra 2004 til 2015, uten at man vet hva dette egentlig skyldes. Derfor ville vi undersøke hvordan disse forskjellene utviklet seg videre etter ny retningslinje fra perioden 2013-15 og til 2016-18.

2 Formål

- i) Undersøke utviklingstrend i prevalens av type 1-diabetes, type 2-diabetes og svangerskapsdiabetes blant gravide ved UNN og NLSH fra 3-års periodene 2004-06, 2007-09, 2010-12, 2013-15 og fram til 2016-18, og samtidig
- ii) undersøke utviklingstrend i prevalens av diabetes-relaterte komplikasjoner preeklampsi, keisersnitt og makrosomi blant gravide med diabetes over hele denne perioden.

3 Materiale og metode

3.1 Deltagere

Studien er en kassserie og data er behandlet som i en tverrsnitts-studie, med utgangspunkt i et kvalitetssikringsprosjekt brukt i tre tidligere studentoppgaver, (to 5 års og en 2. års oppgave) for medisinerstudenter i Tromsø: Ann Karine Gaup (MK-08) «Diabetes i svangerskapet – svangerskapsutfall for mor og barn», Sire Marrable «Utviklingstrend i prevalens av diabetes blant gravide, og preeklampsi blant gravide med diabetes ved Universitetssykehuset i Nord-

Norge og Nordlandssykehuset i 2004-2015» (MK12), og Mia-Kristin Rostad (MK-13) «Diabetes og svangerskap – makrosomi, komplikasjoner hos mor og barn». Data fra 1067 gravide med diabetes var innsamlet fra før: 640 (381 som fødte ved UNN og 259 ved NLSH) i perioden 1.1.2004-31.12.2012, og 427 (180 som fødte ved UNN og 247 ved NLSH) i perioden 1.1.2013-31.12.2015. Til denne oppgaven er datasettet forlenget med tre år og inkluderte opplysninger fra nye 546 gravide med diabetes som jeg (Arja Arnesen) har registrert (276 som fødte ved UNN og 270 ved NLSH) i perioden fra 1.1.2016 til 31.12.2018. Harstad og Narvik var ikke med i det elektroniske journalsystemet DIPS før i 2007, så fødselstall fra UNN i perioden 2004-2006 representerer kun fødsler ved UNN, Tromsø. Av totalt 1613 svangerskap, var det 21 tvillingsvangerskap som ble inkludert i beregning av prevalens av diabetes, men de ble ekskludert fra beregning av prevalens av preeklampsi, keisersnitt og makrosomi blant gravide med diabetes. Beregningene av de diabetes-relaterte svangerskapskomplikasjonene inkluderte dermed 1592 enkeltsvangerskap, der 830 kvinner fødte ved UNN, og 762 ved NLSH.

3.2 Status for formelle søknader/godkjenninger, etikk og samtykke

Kvalitetssikringsprosjektet er anbefalt av personvernombudene (PVO) ved UNN og NLSH. PVO har gitt fritak fra innhenting av samtykke fra pasientene og PVO har gitt oss tilgang til forskningsdatabase på sikret server ved UNN, Tromsø.

3.3 Variabler

Opplysninger om svangerskap, fødsler og laboratorieverdier er registrert fra pasientjournaler med ICD-10 diagnosekodene O24.0 (type 1-diabetes), O24.1 (type 2-diabetes) og O24.4 (svangerskapsdiabetes) i journalsystemet DIPS ved UNN og NLSH i perioden fra 1.1.2004 til 31.12.2018. Følgende variabler er registrert: type diabetes, mors alder, paritet, bakgrunnsland, røyking, høyde, vekt før svangerskapet, vekt i første trimester, vektoppgang i svangerskapet, mors HbA1c under svangerskapet, bruk av insulin og metformin, forekomst av preeklampsi, forløsningsmetode (normal fødsel, keisersnitt, vakuump eller tang), svangerskapslengde, barnets kjønn og fødselsvekt. Blant alle 1613 gravide med diabetes, ble 21 tvillingsvangerskap inkludert i beregning i forekomst av diabetes, men ekskludert fra videre analyser av forekomst av preeklampsi, keisersnitt og makrosomi. Blant de resterende 1592 enkeltsvangerskap manglet vi følgende målinger hos følgende antall kvinner: mors vekt før svangerskapet (n = 212), mors vekt i første trimester av svangerskapet (n = 477), mors vektøkning under svangerskapet (n = 491), mors høyde (n = 119) og HbA1c (n = 399). Vi brukte tilgjengelige vektmålinger før

og/eller tidlig i svangerskapet til å beregne KMI som vekt/høyde² (kg/m²), og denne variabelen kalte vi pre-gravid KMI. Kvinner som var fra bakgrunnsland utenfor Vest-Europa ble klassifisert til å ha en ikke-europeisk etnisitet.

3.4 Statistiske analyser

Prevalens av type 1-diabetes, type 2-diabetes og svangerskapsdiabetes ble beregnet samlet for alle sykehus og separat for UNN og NLSH i fem 3-års perioder, basert på alle diabetesdiagnoser registrert i DIPS og fødselstall fra medisinsk fødselsregister (1) som vist i Tabell 1. Prevalens av preeklampsi, keisersnitt og makrosomi, gjennomsnittlig pre-gravid KMI og HbA1c under svangerskapet og bruk av insulin og metformin i de tre diabetesgruppene i fem 3-årsperioder er vist i Tabell 2. Tidstrend ble testet i lineær regresjonsanalyse, ved å legge inn verdiene 0, 1, 2, 3 og 4 for de fem 3-års periodene som en kontinuerlig variabel (eksponering), med preeklampsi, keisersnitt, makrosomi, KMI og HbA1c og bruk av insulin og metformin som endepunkt.

Karakteristika og svangerskapsutfall for alle gravide med type 1-diabetes, type 2-diabetes og svangerskapsdiabetes ved alle sykehus er vist i Tabell 3. Vi beregnet gjennomsnittsverdier, standardavvik (SD) for kontinuerlige variabler, og antall og prosentandel for kategorivariabler. Vi brukte t-tester til å undersøke om det var forskjeller i karakteristika og svangerskapsutfall mellom gravide med svangerskapsdiabetes ved UNN kontra NLSH (sykehus som eksponering), og mellom 3-års periodene 2013-15 kontra 2016-18 (tid som eksponering) (Tabell 4). Hovedveileder Åshild Bjørnerem utførte de statistiske analysene i SAS (Statistical Analysis System) versjon 9.4, med $p < 0,05$ som signifikansnivå.

4 Resultater

4.1 Prevalens av diabetes blant gravide

Blant 44 935 fødende ved UNN og NLSH fra 2004 til 2018, hadde 1613 diabetes, hvorav 259 hadde type 1-diabetes, 98 hadde type 2-diabetes, og 1256 hadde svangerskapsdiabetes (Tabell 1). Fra 3-års perioden 2004-06 til 2016-18 økte total prevalens av diabetes fra 17,7/1000 til 54,5/1000. Prevalensen av type 1-diabetes var 5,9/1000 i 2004-06 og 5,5/1000 i 2016-18, prevalens av type 2-diabetes var 2,2/1000 i 2004-06 og 1,7/1000 i 2016-18, uten noen endring. Mens prevalens av svangerskapsdiabetes økte fem ganger fra 9,5/1000 i 2004-06 til 47,3/1000 i 2016-18. Fødende ved NLSH hadde høyere prevalens av svangerskapsdiabetes enn ved UNN (38,1/1000 kontra 22,1/1000) for hele perioden 2004-2018. Prevalens av svangerskapsdiabetes

økte 3,6 ganger ved UNN, mens den økte 7,7 ganger ved NLSH fra 2004-06 til 2016-18. Prevalens av svangerskapsdiabetes økte fra 25,1/1000 i 2013-15 til 39,5/1000 i 2016-18 ved UNN (økte 57 %), men den sank fra 68,6/1000 til 58,8/1000 ved NLSH (sank 14 %). Fra 2004-06 til 2016-18 økte andel med ikke-europeisk etnisitet blant de med svangerskapsdiabetes fra 9,1 % (n = 6) til 24,9 % (n = 104). De med svangerskapsdiabetes og ikke-europeisk etnisitet hadde gjennomsnittlig lavere KMI enn de med europeisk etnisitet (27,0 kontra 30,3 kg/m²).

4.2 Preeklampsi, keisersnitt og makrosomi blant gravide med svangerskapsdiabetes

Blant gravide med svangerskapsdiabetes sank prevalens av preeklampsi fra 17,4 % i 2004-06 til 8,2 % i 2016-18 og makrosomi fra 11,6 % til 4,3 % (begge p < 0,05, Tabell 2). Det var ingen signifikant tidstrend for andel som ble forløst med keisersnitt eller pre-gravid KMI i denne perioden. Derimot sank gjennomsnittlig HbA1c fra 41,6 mmol/mol i 2004-06 til 37,6 mmol/mol i 2016-18, og bruk av insulin sank, mens bruk av metformin økte (alle p-verdier < 0,05). Andel gravide med svangerskapsdiabetes som ble behandlet med insulin i 2004-06 (27,5 %) var lik andel behandlet enten med insulin eller metformin i 2016-18 (14,2 % + 13,4 % = 27,6 %).

4.3 Sammenligning av gravide med svangerskapsdiabetes ved UNN og NLSH

Karakteristika og svangerskapsutfall for alle gravide med type 1-diabetes, type 2-diabetes og svangerskapsdiabetes er vist i Tabell 3. Gravide med type 1-diabetes, type 2-diabetes og svangerskapsdiabetes hadde gjennomsnittlig pre-gravid KMI på 26,4, 33,7 og 29,6 (kg/m²) og HbA1c på 48,9, 47,0 og 39,2 mmol/mol under svangerskapet. Disse tre gruppene hadde en prevalens av preeklampsi på henholdsvis 20,8 %, 21,4 % og 10,4 %, andel forløst med keisersnitt var 48,6 %, 45,9 % og 31,5 % og prevalens av makrosomi var 14,2 %, 13,4 % og 9,0 %.

Forskjeller mellom kvinner med svangerskapsdiabetes som fødte ved UNN kontra NLSH i to 3-års perioder 2013-15 kontra 2016-18 er vist i Tabell 4. Ved UNN var det flere som hadde ikke-europeisk etnisitet i 2016-18 enn i 2013-15 (24,5 % kontra 13,7 %), færre brukte insulin (12,5 % kontra 26,9 %) og flere brukte metformin (15,1 % kontra 0 %). Ved NLSH hadde de lavere HbA1c (36,2 kontra 37,5 mmol/mol) i 2016-18 enn i 2013-15 og flere brukte metformin (11,6 % kontra 1,5 %). Ved NLSH i 2013-15, hadde kvinnene lavere pre-gravid KMI (28,7 kontra 30,6 kg/m²), lavere HbA1c (37,5 kontra 39,6 mmol/mol), færre utviklet preeklampsi (7,4 % kontra 15,9 %) og færre ble forløst med keisersnitt (27,0 % kontra 39,3 %) enn ved UNN i

denne perioden. Ved NLSH i 2016-18 hadde de lavere HbA1c (36,2 kontra 39,0 mmol/mol) og færre ble forløst med keisersnitt (25,0 % kontra 34,1 %) enn ved UNN i denne perioden. Alle disse sammenligningene hadde p-verdier $< 0,05$.

5 Diskusjon

Studien viste at prevalens av svangerskapsdiabetes økte fem ganger fra 2004-06 til 2016-18, mens prevalens av type 1-diabetes og type 2-diabetes holdt seg stabil ved UNN og NLSH gjennom perioden. Dette samsvarer med nasjonale tall hvor prevalens av svangerskapsdiabetes økte fra 1,0 % til 5,0 % i samme periode (1). Blant gravide med svangerskapsdiabetes sank prevalens av preeklampsi og makrosomi fra 2004-06 til 2016-18, mens andel som ble forløst med keisersnitt ikke viste noen signifikant tidstrend i denne perioden. Prevalens av svangerskapsdiabetes sank ved NLSH, men økte ved UNN fra 2013-15 til 2016-18. I 2016-18, hadde gravide med svangerskapsdiabetes ved NLSH lavere HbA1c og færre som ble forløst ved keisersnitt enn ved UNN.

Økende forekomst av svangerskapsdiabetes må ses i sammenheng med samfunnsmessige forandringer med økende fedme i befolkningen. Tall fra MFR viser at over 1/3 av gravide i dag har overvekt eller fedme ($KMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$) ved svangerskapets begynnelse (1). I denne studien fant vi at gjennomsnittlig pre-gravid KMI for kvinner med svangerskapsdiabetes var $29,6 \text{ kg/m}^2$ i perioden 2004-18. Tross velkjent økning i overvekt i befolkningen, kunne vi ikke finne noen signifikant tidstrend som viste økning i pre-gravid KMI i vår kohort. Dette funnet er det ikke lett å forklare. Man kan anta at økt fokus på svangerskapsdiabetes gjør at flere gravide screenes i tråd med retningslinjer, og dermed er det flere gravide som screenes ved lavere KMI enn tidligere. En mulig forklaring er derfor at flere gravide med lavere pre-gravid KMI får diagnostisert svangerskapsdiabetes, slik at gravide med svangerskapsdiabetes har reelt uendret eller lavere KMI nå enn tidligere. En annen mulig forklaring er at en større andel av kvinnene som diagnostiseres med svangerskapsdiabetes er ikke-europeiske kvinner som kan ha lavere KMI ved utvikling av svangerskapsdiabetes enn europeiske kvinner. Dette vil kunne bidra til å kamuflere økningen i pre-gravid KMI. Overvekt hos gravide er en folkehelseutfordring fordi det medfører økt risiko for komplikasjoner hos mor og barn, både under og etter svangerskapet. Overvekt er en av de viktigste risikofaktorene for utvikling av svangerskapsdiabetes, men det er også en uavhengig risikofaktor for mange av de samme svangerskapskomplikasjonene som

er relatert til svangerskapsdiabetes (21-23). Ofte foreligger svangerskapsdiabetes og overvekt samtidig, og da vil kombinasjonen av disse risikofaktorene være additiv.

HAPO-studien viste en lineær kontinuerlig korrelasjon mellom økende hyperglykemi og uheldige svangerskapsutfall (17). En annen studie viste at kvinner med svangerskapsdiabetes og høy grad av hyperglykemi (øvre del av diagnostisk område) hadde vesentlig høyere risiko for utvikling av preeklampsi sammenliknet med kvinner med mild hyperglykemi (30). Tilsvarende sammenheng ble også bekreftet i dette kvalitetssikringsprosjektet «Prevalens av diabetes blant gravide og svangerskapsutfall i Nordland og Troms 2004-2015» (18). Studien viste at både høyere KMI og HbA1c, uavhengig av hverandre, var assosiert med økt risiko for preeklampsi, makrosomi og keisersnitt-forløsning. Dette innebærer at gravide med svangerskapsdiabetes og mild hyperglykemi som i utgangspunktet har relativ lav risiko for obstetriske komplikasjoner, likevel har økt risiko sammenliknet med bakgrunnspopulasjonen. Vi fant at gravide med svangerskapsdiabetes ved NLSH hadde både lavere KMI, HbA1c, prevalens av preeklampsi og keisersnitt enn ved UNN i 2013-15, men dette hadde jevnet seg ut i 2016-18. Da var det ingen forskjell i KMI eller prevalens av preeklampsi mellom sykehusene. Derimot vedvarte forskjellen mellom sykehusene for HbA1c og andel forløst med keisersnitt. Vi kan spekulere om det kan skyldes at allmennleger og jordmødre nå har blitt flinkere til å utføre screening for svangerskapsdiabetes av gravide fra ikke-europeiske bakgrunnsland i Troms. Dette kan være noe av forklaringen fordi vi ser en høyere andel av gravide med ikke-europeisk etnisitet blant de som har svangerskapsdiabetes ved UNN i 2016-18 enn i 2013-15.

Ny nasjonal retningslinje i 2017 innførte intensivert screening for svangerskapsdiabetes ved at gravide testes ved lavere alder (> 25 år, tidligere > 35 år) og lavere KMI (> 25 kg/m², tidligere > 27 kg/m²). I praksis betyr dette at omtrent 70 % av gravide i dag skal testes for svangerskapsdiabetes (2). Samtidig ble diagnostisk cut-off-verdi for 2-timers blodglukose etter OGTT endret fra 7,8 mmol/l til 9,0 mmol/l. Dette kan gjøre at blant flere kvinner som screenes for svangerskapsdiabetes, er det færre som får diagnosen. Med utvidede inklusjons-kriterier for screening, ble det spådd en markant økning i antall kvinner som blir diagnostisert med svangerskapsdiabetes. Dette bekreftet vi ved UNN, men ikke ved NLSH. Vi kan spekulere om det skyldes at allmennleger og/eller jordmødre i Nordland har vært forut for sin tid og allerede implementert screening basert på HAPO-resultater før dette ble implementert som nasjonal retningslinje.

Til tross for at prevalens av svangerskapsdiabetes økte fem ganger fra 2004 til 2018, fant vi samtidig at prevalens av preeklampsi og makrosomi sank og at gjennomsnittlig nivå av HbA1c sank i samme periode. Derimot var det ingen signifikant endring i gjennomsnittlig pre-gravid KMI og prevalens av keisersnitt-forløsning. Det kan spekuleres i om denne utviklingen kan skyldes en utvanningseffekt som følge av at flere gravide som blir diagnostisert med svangerskapsdiabetes har blodglukose i nedre diagnostisk område. Disse kvinnene vil ha en lavere utgangsrisiko for utvikling av svangerskapskomplikasjoner, og det vil kunne bidra til å dra ned prevalens av komplikasjoner som preeklampsi, keisersnitt-forløsning og makrosomi.

Samtidig kan man ikke utelukke at en synkende trend i preeklampsi og makrosomi skyldes at flere gravide med svangerskapsdiabetes har fått bedre informasjon, oppfølging og behandling. Tidligere har insulin vært standardbehandling ved svangerskapsdiabetes når kostråd og andre livsstiltak ikke var tilstrekkelig for å nå behandlingsmål for blodglukose (2). Metformin har etterhvert blitt et vanlig brukt alternativ. Dette skyldes i hovedsak at metformin-behandling sammenliknet med insulin-behandling er betydelig rimeligere, enklere å ta og krever mindre ressurser av både den gravide og helsepersonell. Metformin-behandling regnes som trygt i svangerskapet (2). Det er lite evidens for om det ene medikamentet gir bedre svangerskapsutfall enn det andre, men metformin-behandling gir ikke økt risiko for svangerskapskomplikasjoner sammenliknet med insulin-behandling (25, 26). I denne studien ble 27,5 % av kvinnene med svangerskapsdiabetes behandlet med insulin og ingen med metformin i 2004-06. I perioden 2016-18 ble imidlertid 13,4 % av kvinnene behandlet med metformin, mens 14,2 % fikk insulin, slik at andel som ble behandlet medikamentelt var lik (27,6 %).

Gravide ved NLSH hadde fra 2010 en markant høyere prevalens av svangerskapsdiabetes sammenliknet med gravide ved UNN. Dette er grundig diskutert i studentoppgaven til Marrable som ble basert på det samme kvalitetssikringsprosjektet som denne oppgave: «Utviklingstrend i prevalens av diabetes blant gravide, og preeklampsi blant gravide med diabetes ved Universitetssykehuset Nord-Norge og Nordlandssykehuset i 2004-2015» (41). Der ble det rapportert at fra 2004-06 til 2013-15 økte prevalens av svangerskapsdiabetes 9 ganger ved NLSH (fra 0,8 % til 6,9 %), mens prevalens ved UNN økte 2,3 ganger (fra 1,1 % til 2,5 %). Videre fant man at gravide ved NLSH sammenliknet med UNN hadde signifikant lavere forekomst av preeklampsi, samt lavere KMI og HbA1c. Der ble det diskutert om dette kunne være et resultat at man ved NLSH har identifisert flere kvinner med mildere former for

svangerskapsdiabetes, og som dermed hadde lavere HbA1c og lavere utgangsrisiko for preeklampsi. Årsaken til dette kan være at man har hatt ulike screeningprosedyrer i Nordland enn i Troms, eller at de som henviser gravide til disse sykehusene har ulik terskel for henvisning. Ulik etterlevelse av retningslinjer skaper slik en skjevhet i seleksjon av kvinner og det vil kunne påvirke prevalens. Vi har ikke intervjuet allmennleder og jordmødre i Nordland og Troms for å undersøke hvordan de praktiserer sin etterlevelse av ny retningslinje. Derfor vet vi ikke om det her er reelle forskjeller mellom regionene.

Også på nasjonalt plan er det påfallende stor variasjon i prevalens mellom fylkene. Tall fra MFR i 2018 viste en fylkesvis variasjon fra 2,8 % i Troms og Finnmark til 7,6 % i Vestland (1). STORK Groruddalen er en kohortstudie fra et område i Oslo med høy andel innvandrere fra Asia og Afrika (3). I studien ble det gjennomført universell screening der alle kvinner ble tilbudt OGTT ved svangerskapskontroll. I studien fant man en vesentlig høyere prevalens av svangerskapsdiabetes enn i tallene fra MFR. Det kan tyde på at når flere kvinner testes for svangerskapsdiabetes, er det flere som fanges opp, særlig blant de med ikke-europeisk etnisitet. Man kan derfor anta at sprikende prevalenstall i større grad skyldes ulik tilnærming til screening-kriterier fremfor biologiske forskjeller mellom fylkene.

Videre er det interessant å studere utviklingen i forskjeller i prevalens av svangerskapsdiabetes ved sykehusene etter innføring av ny retningslinje. NLSH hadde nærmest en dobling av prevalens av svangerskapsdiabetes for hver treårsperiode til 2013-15, mens UNN hadde en vesentlig lavere prevalens økning fra 2010. I siste treårsperiode 2016-18, hvor ny retningslinje ble innført i 2017, snur imidlertid denne utviklingstrenden. Ved NLSH ses en nedgang i prevalens fra 6,9 % til 5,9 %, mens prevalens ved UNN økte fra 2,5 % til 4,0 %, dvs. 1,6 ganger. Kanskje antyder dette at sykehusene har fått en mer lik tilnærming til diagnostikk og screeningprosedyrer etter innføring av ny retningslinje for svangerskapsdiabetes i 2017. Det kan tenkes at mer omfavnende screening for diabetes gjør at flere kvinner med mildere former for svangerskapsdiabetes nå også fanges opp ved UNN. Dette kan ha redusert skjevheten i seleksjon av kvinner og dermed bidratt til å jevne ut differansen i prevalens av svangerskapskomplikasjoner mellom sykehusene. Ettersom ny retningslinje for svangerskapsdiabetes ble innført i 2017, midt i siste treårsperiode 2016-18, er det litt tidlig å trekke en sikker konklusjon. Det vil være interessant å følge utviklingstrenden fremover i tid.

Det er et problem at det aldri har vært internasjonal konsensus om de diagnostiske kriteriene for svangerskapsdiabetes. HAPO-studien viste ingen klar grenseverdi for hvilket nivå av økt blodglukose som medfører økt risiko for uheldige svangerskapsutfall. Fagmiljøet har derfor vært nødt til å ta stilling til hvilken risikoaksept man legger til grunn for screening kriterier og diagnostiske grenseverdier. Dette har ført til mye diskusjon både i forkant og etterkant av publisering av ny faglig retningslinje i 2017. Overtesting og overdiagnostisering av gravide kvinner er uheldig, men samtidig må man vurdere hvor stor andel kvinner man vil tillate som forblir udiagnostisert og ubehandlet dersom man velger å teste mindre omfattende. Et viktig argument for omfattende testing av gravide er at stadig flere kvinner har en eller flere risikofaktorer for svangerskapsdiabetes. Også normalvektige kvinner under 25 år og med KMI under 25 kg/cm² utvikler svangerskapsdiabetes, og det er derfor vanskelig å forutsi hvem som bør testes basert på hvilke risikofaktorer. Ved mindre omfattende testing mister vi noen kvinner på veien som kunne ha fått behandling med effekt på klinisk viktige svangerskapsutfall.

Kritikere mener derimot at den omfattende testingen fører til en sykeliggjøring av gravide, og stiller spørsmålsteget ved kostnad-nytte-effekten ved å diagnostisere så mange kvinner med svangerskapsdiabetes i siste halvdel av svangerskapet. Foreløpig er det ikke gjort kost-nytte-analyser. Det er relativt enkelt å få oversikt over kostnadene på anbefalingene, men det er vanskeligere å estimere nytte-effekten av å forebygge uheldige utfall. Dette skyldes blant annet at det finnes få studier med lengre oppfølgingstid av intervensjon, slik at langtidseffekter av forebyggende behandling kan dokumenteres bedre. En omfattende testing er en belastning for primærhelsetjenesten ved å skulle utføre OGTT hos nærmere 70 % av gravide. Testingen tar mye tid for den gravide som må møte fastende, vente to timer på siste blodprøve og drikking av sukkerlaken kan være ubehagelig og medføre kvalme og oppkast.

Styrken ved dette prosjektet er at det er samlet inn et relativt stort datamateriale over flere år fra fire sykehus, noe som økte den statistiske styrken. Data er innhentet ved systematisk og grundig gjennomgang av medisinske opplysninger i pasientjournalene. En begrensning er at journalnotatene er skrevet av ulike personer og praksis ved hvert sykehus kan variere. En annen ulempe med en retrospektiv design er at det ikke er mulig å innhente manglende opplysninger. Vi manglet opplysninger for KMI og HbA1c for en del av kvinnene, noe som er en svakhet.

6 Konklusjon

Prevalens av svangerskapsdiabetes økte fem ganger fra 2004-06 til 2016-18, mens prevalens av type 1-diabetes og type 2-diabetes holdt seg stabil ved UNN og NLSH gjennom denne perioden. For hele perioden fra 2004-06 til 2016-18 sank prevalens av preeklampsi og makrosomi blant de med svangerskapsdiabetes, mens andel som ble forløst med keisersnitt ikke viste noen signifikant tidstrend. Etter innføring av ny nasjonal retningslinje for svangerskapsdiabetes økte prevalens av svangerskapsdiabetes ved UNN, men prevalens ved NLSH sank fra 2013-15 til 2016-18. Kvinner med svangerskapsdiabetes som ble forløst ved NLSH hadde i siste periode lavere HbA1c og en mindre andel fødende som ble forløst med keisersnitt enn ved UNN. Det kan skyldes forskjeller i etterlevelse av retningslinje for screening for svangerskapsdiabetes, gjennomslag for anbefalte livsstilsendringer eller medikamentell behandling av tilstanden.

Referanser

1. Folkehelseinstituttet. Medisinsk fødselsregister. <http://statistikkbank.fhi.no/mfr/> [Lest 24.04.20].
2. Helsedirektoratet. Nasjonal faglig retningslinje for svangerskapsdiabetes, 2017. <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/svangerskapsdiabetes2017> [Lest 19.06.20].
3. Jenum AK, Morkrid K, Sletner L, Vangen S, Torper JL, Nakstad B, et al. Impact of ethnicity on gestational diabetes identified with the WHO and the modified International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups criteria: a population-based cohort study. *Eur J Endocrinol.* 2012;166(2):317-24.
4. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2018. *Diabetes Care.* 2018;41:13-27.
5. Baz B, Rivelin JP, Gautier JF. Endocrinology of pregnancy: Gestational diabetes mellitus: definition, aetiological and clinical aspects. *Eur J Endocrinol.* 2016;174(2):R43-51.
6. Plows JF, Stanley JL, Baker PN, Reynolds CM, Vickers MH. The Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci.* 2018;19(11).
7. Schwartz N, Nachum Z, Green MS. The prevalence of gestational diabetes mellitus recurrence —effect of ethnicity and parity: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;213(3):310-7.
8. Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care.* 2002;25(10):1862-8.
9. Bellamy L, Casas J-P, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2009;373(9677):1773-9.
10. Ratner RE, Christophi CA, Metzger BE, Dabelea D, Bennett PH, Pi-Sunyer X, et al. Prevention of diabetes in women with a history of gestational diabetes: effects of metformin and lifestyle interventions. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(12):4774-9.
11. Balsells M, Garcia-Patterson A, Gich I, Corcoy R. Maternal and fetal outcome in women with type 2 versus type 1 diabetes mellitus: a systematic review and metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(11):4284-91.

12. Eidem I, Vangen S, Hanssen KF, Vollset SE, Henriksen T, Joner G, et al. Perinatal and infant mortality in term and preterm births among women with type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2011;54(11):2771-8.
13. Persson M, Norman M, Hanson U. Obstetric and perinatal outcomes in type 1 diabetic pregnancies: A large, population-based study. *Diabetes Care*. 2009;32(11):2005-9.
14. Wendland EM, Torloni MR, Falavigna M, Trujillo J, Dode MA, Campos MA, et al. Gestational diabetes and pregnancy outcomes — a systematic review of the World Health Organization (WHO) and the International Association of Diabetes in Pregnancy Study Groups (IADPSG) diagnostic criteria. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2012;12:23.
15. Kc K, Shakya S, Zhang H. Gestational diabetes mellitus and macrosomia: a literature review. *Ann Nutr Metab*. 2015;66:14-20.
16. Farrar D, Simmonds M, Bryant M, Sheldon TA, Tuffnell D, Golder S, et al. Hyperglycaemia and risk of adverse perinatal outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016;354:i4694.
17. Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, Coustan DR, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med*. 2008;358(19):1991-2002.
18. Leeves LT, Andreassen C, Marrable S, Glasø MU, Rostad MK, Olsen IP, et al. Prevalens av diabetes blant gravide og svangerskapsutfall i Nordland og Troms 2004–15. *Tidsskr Nor Lægeforen*. 2019;139(18).
19. Kramer CK, Campbell S, Retnakaran R. Gestational diabetes and the risk of cardiovascular disease in women: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*. 2019;62(6):905-14.
20. McKenzie-Sampson S, Paradis G, Healy-Profitos J, St-Pierre F, Auger N. Gestational diabetes and risk of cardiovascular disease up to 25 years after pregnancy: a retrospective cohort study. *Acta Diabetol*. 2018;55(4):315-22.
21. Marchi J, Berg M, Dencker A, Olander EK, Begley C. Risks associated with obesity in pregnancy, for the mother and baby: a systematic review of reviews. *Obes Rev*. 2015;16(8):621-38.

22. Catalano PM, McIntyre HD, Cruickshank JK, McCance DR, Dyer AR, Metzger BE, et al. The hyperglycemia and adverse pregnancy outcome study: associations of GDM and obesity with pregnancy outcomes. *Diabetes Care*. 2012;35(4):780-6.
23. Aune D, Saugstad OD, Henriksen T, Tonstad S. Maternal body mass index and the risk of fetal death, stillbirth, and infant death: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2014;311(15):1536-46.
24. Landon MB, Spong CY, Thom E, Carpenter MW, Ramin SM, Casey B, et al. A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. *N Engl J Med*. 2009;361(14):1339-48.
25. Gui J, Liu Q, Feng L. Metformin vs insulin in the management of gestational diabetes: a meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8(5):e64585.
26. Rowan JA, Hague WM, Gao W, Battin MR, Moore MP. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(19):2003-15.
27. Norsk gynekologisk forening. Veileder i fødselshjelp, 2020.
<https://www.legeforeningen.no/foreningsledd/fagmed/norsk-gynekologisk-forening/veiledere/veileder-i-fodselskjelp/hypertensive-svangerskapskomplikasjoner-og-eklampsi/> [Lest 14.06.2020].
28. Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, Ray JG. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ*. 2016;353:i1753.
29. Weissgerber TL, Mudd LM. Preeclampsia and diabetes. *Curr Diab Rep*. 2015;15(3):9.
30. Yogev Y, Xenakis EM, Langer O. The association between preeclampsia and the severity of gestational diabetes: the impact of glycemic control. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191(5):1655-60.
31. Backes CH, Markham K, Moorehead P, Cordero L, Nankervis CA, Giannone PJ. Maternal preeclampsia and neonatal outcomes. *J Pregnancy*. 2011;2011:214365.
32. Norsk gynekologisk forening. Veileder i fødselshjelp, 2020.
<https://www.legeforeningen.no/foreningsledd/fagmed/norsk-gynekologisk-forening/veiledere/veileder-i-fodselskjelp/keisersnitt/2020> [Lest 22.06.2020].
33. Keag OE, Norman JE, Stock SJ. Long-term risks and benefits associated with cesarean delivery for mother, baby, and subsequent pregnancies: Systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2018;15(1):e1002494.

34. Hager RM, Daltveit AK, Hofoss D, Nilsen ST, Kolaas T, Øian P, et al. Complications of cesarean deliveries: rates and risk factors. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;190(2):428-34.
35. Haram K, Bergsjø P, Pirhonen J. Mistanke om stort foster i siste del av svangerskapet – et vanskelig problem. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2001;121(11):1369-73.
36. Jolly MC, Sebire NJ, Harris JP, Regan L, Robinson S. Risk factors for macrosomia and its clinical consequences: a study of 350,311 pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2003;111(1):9-14.
37. Beta J, Khan N, Khalil A, Fiolna M, Ramadan G, Akolekar R. Maternal and neonatal complications of fetal macrosomia: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;54(3):308-18.
38. Helsedirektoratet. Nasjonal faglig retningslinje for diabetes, 2016. <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/diabetes> [Lest 14.05.2020].
39. Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, Buchanan TA, Catalano PA, Damm P, et al. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care.* 2010;33(3):676-82.
40. WHO. Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy. https://www.who.int/diabetes/publications/Hyperglycaemia_In_Pregnancy/en/2013 [Lest 03.03.2020].
41. Marrable S. Utviklingstrend i prevalens av diabetes blant gravide, og preeklampsi blant gravide med diabetes ved Universitetssykehuset Nord-Norge og Nordlandssykehuset i 2004-2015 [Masteroppgave i Medisin]. Tromsø: UiT Norges arktiske universitet. 2017.

Tabell 1. Prevalens av diabetes blant alle som fødte ved UNN og NLSH 1.1.2004-31.12.2018

	Fødsler	Type 1-diabetes		Type 2-diabetes		Svangerskapsdiabetes	
	n	n	n/1000	n	n/1000	n	n/1000
Alle							
2004-06*	7227	43	5,9	16	2,2	69	9,5
2007-09	9457	48	5,0	22	2,3	122	12,9
2010-12	9318	61	6,5	24	2,6	235	25,2
2013-15	8913	52	5,8	19	2,1	356	39,9
2016-18	10020	55	5,5	17	1,7	474	47,3
Totalt	44935	259	5,8	98	2,1	1256	28,0
Universitetssykehuset i Nord-Norge (UNN, Tromsø, Harstad og Narvik)							
2004-06*	4206	24	5,7	8	1,9	46	10,9
2007-09	6318	31	4,9	15	2,4	76	12,0
2010-12	6199	37	6,0	17	2,7	127	20,5
2013-15	5867	25	4,3	8	1,4	147	25,1
2016-18	5973	28	4,7	12	2,0	236	39,5
Totalt	28563	145	5,1	60	2,1	632	22,1
Nordlandssykehuset (NLSH) i Bodø							
2004-06*	3021	19	6,3	8	2,6	23	7,6
2007-09	3139	17	5,4	7	2,2	46	14,7
2010-12	3119	24	7,7	7	2,2	108	34,6
2013-15	3046	27	8,9	11	3,6	209	68,6
2016-18	4047	27	6,7	5	1,2	238	58,8
Totalt	16372	114	7,0	38	2,3	624	38,1

*Harstad og Narvik var ikke del av UNN (ikke i DIPS) i 2004-06, så kun Tromsø som da er inkludert.

Tabell 2. Prevalens av preeklampsi_(pre), keisersnitt_(kei) og makrosomi_(mak), gjennomsnittlig pregravid kroppsmasseindeks og HbA1c, og andel som tar insulin og metformin blant 255 gravide med type 1-diabetes, 98 med type 2-diabetes og 1239 med svangerskapsdiabetes fra 2004-06 til 2016-18.

	Type 1-diabetes			Type 2-diabetes			Svangerskapsdiabetes		
Preeklampsi (n, %)									
	<i>N</i> _{dia}	<i>n</i> _{pre}	%	<i>N</i> _{dia}	<i>n</i> _{pre}	%	<i>N</i> _{dia}	<i>n</i> _{pre}	%
2004-06	43	9	20,9	16	3	18,8	69	12	17,4
2007-09	48	6	12,5	22	8	36,4	122	17	13,9
2010-12	61	15	24,6	24	6	25,0	235	24	10,2
2013-15	52	12	28,1 _b	19	2	10,6	349	38	10,9
2016-18	51	11	21,6	17	2	11,8	464	38	8,2
P trend			0,510			0,152			0,011
Keisersnitt (n, %)									
	<i>N</i> _{dia}	<i>n</i> _{kei}	%	<i>N</i> _{dia}	<i>n</i> _{kei}	%	<i>N</i> _{dia}	<i>n</i> _{kei}	%
2004-06	43	23	53,5	16	7	43,8	69	22	31,9
2007-09	48	22	45,8	22	11	50,0	122	32	26,2
2010-12	61	31	50,8	24	9	37,5	235	86	36,6
2013-15	52	22	42,3	19	11	57,9	349	112	32,1
2016-18	51	26	51,0	17	7	41,2	464	137	29,5
P trend			0,733			0,945			0,634
Makrosomi (fødselsvekt > 4500 gram)									
	<i>N</i> _{dia}	<i>n</i> _{mak}	%	<i>N</i> _{dia}	<i>n</i> _{mak}	%	<i>N</i> _{dia}	<i>n</i> _{mak}	%
2004-06	43	3	7,0	16	3	18,8	69	8	11,6
2007-09	48	7	14,6	22	4	18,2	122	21	17,2
2010-12	61	10	16,4	24	4	16,7	235	30	12,8
2013-15	52	9	17,3	19	1	5,3	349	30	8,6
2016-18	51	7	13,7	17	1	5,9	464	20	4,3
P trend			0,346			0,126			< 0,001
Kroppsmasseindeks (KMI, kg/m²) og glykosylert hemoglobin (HbA1c, mmol/mol)									
	KMI	HbA1c		KMI	HbA1c		KMI	HbA1c	
2004-06	26,0	50,2		33,8	46,7		31,1	41,6	
2007-09	26,5	48,5		35,6	46,3		29,6	41,9	
2010-12	26,6	48,7		35,1	46,6		29,8	41,3	
2013-15	26,2	48,2		31,5	47,5		29,5	38,4	
2016-18	26,4	49,1		32,9	47,9		29,4	37,6	
P trend	0,929	0,650		0,181	0,562		0,247	< 0,001	
Bruk av insulin og metformin, n (%)									
				Insulin	Metformin		Insulin	Metformin	
2004-06				13 (81,3)	0		19 (27,5)	0	
2007-09				18 (81,8)	2 (9,1)		21 (17,2)	0	
2010-12				21 (87,5)	1 (4,2)		48 (20,4)	1 (0,4)	
2013-15				16 (84,2)	2 (10,5)		85 (24,4)	3 (0,9)	
2016-18				12 (70,6)	6 (35,3)		66 (14,2)	62 (13,4)	
P trend				0,537	0,003		0,021	< 0,001	

Blant 1613 ble 21 tvilling-svangerskap ekskludert (n = 1592). P er for tidstrend fra 2004-06 til 2016-18.

Tabell 3. Karakteristika og svangerskapsutfall for alle 1592 gravide med type 1-diabetes, type 2-diabetes og svangerskapsdiabetes som fødte ved Universitetssykehuset i Nord-Norge (n = 830) og Nordlandssykehuset (n = 762) i perioden fra 1.1.2004 til 31.12.2018.

	Type 1-diabetes (n=255)		Type 2-diabetes (n=98)		Svangerskapsdiabetes (n=1239)	
	n	gjennomsnitt ± SD	n	gjennomsnitt ± SD	n	gjennomsnitt ± SD
Karakteristika						
Mors alder (år)	255	29,7 ± 5,2	98	33,6 ± 5,2	1239	32,0 ± 5,5
Pre-gravid KMI (kg/m ²)	212	26,4 ± 5,1	77	33,7 ± 6,7	1116	29,6 ± 6,4
Vektoppgang (kg)	133	15,4 ± 5,8	51	11,7 ± 8,7	917	11,8 ± 8,2
HbA1c under svangerskapet (mmol/mol)	239	48,9 ± 9,9	88	47,0 ± 7,7	866	39,2 ± 6,2
Røyker, n (%)	227	31 (13,7)	90	13 (14,4)	1154	99 (8,6)
Førstegangsfødende, n (%)	255	121 (47,5)	98	24 (24,5)	1237	434 (35,1)
Ikke-europeisk etnisitet, n (%)	243	6 (2,5)	95	13 (13,7)	1173	215 (18,3)
Bruk av insulin, n (%)	255	252 (98,8)	98	80 (81,6)	1239	239 (19,3)
Bruk av metformin, n (%)	255	2 (0,8)	98	11 (11,2)	1239	66 (5,3)
Svangerskapsutfall						
Preeklampi, n (%)	255	53 (20,8)	98	21 (21,4)	1237	129 (10,4)
Fødselsmetode						
Keisersnitt, n (%)	255	124 (48,6)	98	45 (45,9)	1235	389 (31,5)
Vakuumbesørgelse, n (%)	255	31 (12,2)	98	4 (4,1)	1235	110 (8,9)
Normal fødsel, n (%)	255	100 (39,2)	98	49 (50,0)	1235	736 (59,6)
Fødselsvekt (g)	254	3744 ± 762	97	3512 ± 950	1211	3648 ± 678
Makrosomi til termin, > 4500 g, n (%)	254	36 (14,2)	97	13 (13,4)	1211	109 (9,0)
For-tidlig fødsel, n (%)	252	49 (19,4)	98	24 (24,5)	1236	97 (7,9)

n er antall med opplysninger for hver variabel innen hver gruppe, KMI; kroppsmasseindeks, HbA1c; glykosylert hemoglobin

Tabell 4. Sammenligning av karakteristika og svangerskapsutfall for 813 kvinner med svangerskapsdiabetes som ble forløst ved Universitetssykehuset i Nord-Norge (n = 377) og Nordlandssykehuset (n = 436) i de to 3-årsperioder 2013-15 og 2016-18.

	2013-15		2016-18		p verdi a	p verdi c
	n	gjennomsnitt ± SD	n	gjennomsnitt ± SD		
Universitetssykehuset i Nord-Norge (UNN)						
Mors alder (år)	145	32,3 ± 4,9	232	32,4 ± 5,4	0,827	0,374
Pre-gravid KMI (kg/m ²)	143	30,6 ± 7,0	223	29,7 ± 6,5	0,227	0,009
HbA1c under svangerskapet (mmol/mol)	121	39,6 ± 6,0	153	39,0 ± 6,0	0,412	0,002
Røyker, n (%)	141	2 (1,4)	219	10 (4,6)	0,070	0,289
Førstegangsfødende, n (%)	145	53 (36,6)	232	90 (38,8)	0,664	0,810
Ikke-europeisk etnisitet, n (%)	243	19 (13,7)	208	51 (24,5)	0,010	0,059
Bruker insulin, n (%)	145	29 (26,9)	232	29 (12,5)	< 0,001	0,353
Bruker metformin, n (%)	145	0	232	35 (15,1)	< 0,001	0,083
Preeklampsi, n (%)	145	23 (15,9)	232	21 (9,1)	0,058	0,017
Keisersnitt, n (%)	145	57 (39,3)	232	79 (34,1)	0,302	0,015
Makrosomi til termin, > 4500 g, n (%)	145	16 (11,0)	232	13 (5,6)	0,073	0,188
Nordlandssykehuset (NLSH)					p verdi b	p verdi d
Mors alder (år)	204	31,7 ± 6,0	232	31,8 ± 5,4	0,854	0,279
Pre-gravid KMI (kg/m ²)	189	28,7 ± 6,0	215	29,1 ± 6,2	0,475	0,302
HbA1c under svangerskapet (mmol/mol)	153	37,5 ± 4,9	146	36,2 ± 5,5	0,032	< 0,001
Røyker, n (%)	192	6 (3,1)	219	7 (3,2)	0,967	0,459
Førstegangsfødende, n (%)	204	72 (35,3)	230	73 (31,7)	0,434	0,113
Ikke-europeisk etnisitet, n (%)	200	43 (21,5)	209	53 (25,4)	0,359	0,843
Bruker insulin, n (%)	204	46 (22,6)	232	37 (16,0)	0,083	0,289
Bruker metformin, n (%)	204	3 (1,5)	232	27 (11,6)	< 0,001	0,276
Preeklampsi, n (%)	204	15 (7,4)	230	17 (7,4)	0,988	0,517
Keisersnitt, n (%)	204	55 (27,0)	232	58 (25,0)	0,642	0,033
Makrosomi til termin, > 4500 g, n (%)	204	14 (6,9)	232	7 (3,0)	0,068	0,171

n er antall med opplysninger for hver variabel innen hver gruppe, KMI; kroppsmasseindeks, HbA1c; glykosylert hemoglobin

p for sammenligning av periode 2013-15 og 2016-18 a ved UNN, b ved NLSH, p for sammenligning av sykehusene c i 2013-15 og d i 2016-18 ved t-test

<p>Referanse: Catalano PM, McIntyre HD, Cruickshank JK, McCance DR, Dyer AR, Metzger BE, et al. The hyperglycemia and adverse pregnancy outcome study: associations of GDM and obesity with pregnancy outcomes. Diabetes Care. 2012;35(4):780-6.</p> <p>Tittel: The hyperglycemia and adverse pregnancy outcome study: associations of GDM and obesity with pregnancy outcomes.</p>			<p>Studiedesign: Pasientserie</p>	
			<p>Grade – kvalitet</p>	<p>Moderat til høy</p>
<p>Formål</p>	<p>Materiale og metode</p>	<p>Resultater</p>	<p>Diskusjon/kommentarer/sjekkliste</p>	
<p>Å fastslå assosiasjonen mellom svangerskapsdiabetes og overvekt og uheldige svangerskapsutfall.</p>	<p>Inklusjonskriterier: Alle gravide i svangerskapsuke 24-32 ved studiesentrene.</p> <p>Eksklusjonskriterier: alder <18 år, fødsel på annet sykehus, usikker dato for første dag i siste menstruasjonssperiode og ingen ultralyd i uke 6-24, flerlinger, unnfangelse vha. IVF eller gonadotropin ovulasjonsinduksjon, gjennomgått oral glukosetoleransetest (OGTT) før uke 24 eller etter uke 32, preeksisterede diabetes, HCV eller HBV, tidligere medvirket i HAPO-studien, språkbarriere, OGTT utført utenfor HAPO-studien.</p> <p>Studiepopulasjon: N = 23 316. Gravide i svangerskapsuke 24-32.</p> <p>Metode: 75 g OGTT ble gjennomført i uke 23-32. IADPSG-kriterier brukt for diagnostisering av svangerskapsdiabetes. Tilfeldig målt fastende blodglukose i uke 34-37 for å identifisere deltakere over terskelverdi. Høyde, vekt og blodtrykk ble målt. BMI ble kalkulert ut ifra måling av høyde og vekt og klassifisert ut ifra WHO-kriterier. Data om røyking, alkoholbruk, diabetes og hypertensjon i familien ble samlet inn vha. Spørreskjema. Etnisitet er selvrapportert.</p> <p>Utfall (outcome): fødselsvekt >90 percentil, navlestrengs-blodserum (cord) C-peptid > 90 percentil, primært keisersnitt, preeklampsi, kroppsfett <90 percentil, skulder dystoci.</p> <p>Statistiske metoder: Logistisk regresjonsanalyse og multiple lineær regresjon.</p>	<p>Gjennomsnittlig BMI ved OGTT var 27,7 kg/m². 13,7% av gravide i studien var overvektige og 16,1% hadde svangerskapsdiabetes (etter IADPSG-kriterier). 25% av kvinnene med svangerskapsdiabetes var overvektige. Overvekt og svangerskapsdiabetes ga uavhengig av hverandre økt risiko for høy fødselsvekt, høy kroppsfett og økt serum C-peptid, i tillegg til preeklampsi og keisersnitt. Kombinasjonen av begge ga ytterligere økt risiko.</p> <p>Sammenliknet med normalvektige kvinner uten svangerskapsdiabetes var OR for fødselsvekt >90 percentilen 2.19 (1.93-2.47) for kvinner med kun svangerskapsdiabetes, 1.73 (1.50-2.00) for kvinner med kun overvekt og 3.62 (3.04-4.32) for kvinner med både svangerskapsdiabetes og overvekt. OR for fødselsvekt >90 percentilen økte med økende OGTT-glukose og BMI.</p>	<p>Sjekkliste:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Er formålet klart formulert? Ja • Var studien basert på et tilfeldig utvalg fra en egnet pasientgruppe? Ja • Var inklusjonskriteriene klart definert? Ja • Var studiepopulasjonen representativ for en definert befolkningsgruppe/populasjon? Ja, representativ for gravide. Studien inkluderer et stort antall kvinner med ulk etnisitet fra store deler av verden. • Var alle pasientene i samme stadium av sykdommen? Nei, variert populasjon med ulik BMI og OGTT-glukose. • Var responseraten høy nok? Noe lav på 53,6%. • Ble det brukt objektive kriterier for å vurdere/validere endepunktene? Ja • Ved sammenligninger av pasientserier, er seriene tilstrekkelig beskrevet? Ja • Var registreringen prospektiv? Ja • Var oppfølgingen lang nok? Ja, lang nok til å studere definerte utfall. • Annen litteratur som støtter resultatene? Ja <p>Styrke: blindet studie, stor og heterogen populasjon med variert etnisitet, sterk assosiasjon</p> <p>Svakhet: noe lav svarprosent, ingen frafallsanalyse.</p>	
<p>Konklusjon</p> <p>Både maternell svangerskapsdiabetes og overvekt er uavhengig av hverandre assosiert med uheldige svangerskapsutfall. Kombinasjonen av både svangerskapsdiabetes og overvekt har større innvirkning enn faktorene hver for seg.</p>	<p>Land</p> <p>USA, Storbritannia, Nederland, Thailand, Singapore, Barbados, Australia, Israel og Kina.</p>			
<p>Ar data innsamling</p> <p>Juli 2000 – april 2006</p>				

Referanse: Rowan JA, Hague WM, Gao W, Battin MR, Moore MP. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. N Engl J Med. 2008;358(19):2003-15. Tittel: Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes.		Studiedesign: RCT	
		Grade – kvalitet	Moderat - høy
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
<p>Å utelukke at behandling av kvinner med svangerskapsdiabetes med metformin gir økt risiko for perinatale komplikasjoner, sammenliknet med behandling med insulin.</p>	<p>Inklusjonskriterier: Alder 18-45 år, svangerskapsdiabetes -diagnose (etter ADIPS-kriterier), svangerskapsuke 20-33, oppfylle sykehusets vanlige kriterier til insulinbehandling. Etter livstilssintervensjon (kosthold og fysisk aktivitet) fastende blodglukose >5,4 mmol/l eller >6,7 mmol/l 2 timer etter måltid.</p> <p>Eksklusjonskriterier: Pregestasjonell diabetes, kontraindikasjon for metformin, fetal anomali, svangerskaps hypertensjon, preeklampsi, fetal veksthemming, membranruptur.</p>	<p>92,6% av kvinnene i som ble rekruttert til metformin-gruppen fortsatte å ta metformin frem til fødselen, og 46,3% av dem fikk i tillegg til metformin også insulin.</p> <p>Forekomst av det primære utfallet var 32,0% i gruppen som fikk metformin-behandling, og 32,2% i gruppen som fikk insulinbehandling (RR1.00; 95% CI 0.90-1.10).</p> <p>Flere kvinner i metformin- enn insulingruppen ville valgt å motta samme behandling igjen (76,6% vs. 27,2%, P<0.001).</p> <p>Forekomst av det sekundære utfallet hadde ingen signifikant forskjell mellom gruppene.</p> <p>Det var ingen alvorlige hendelser assosiert med metforminbehandling.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Er formålet klart formulert? Ja. • Hvem er inkludert/ekskludert? Godt definert i metode-del. • Var gruppene like ved starten? Ja, illustrert i egen tabell (1). • Randomiseringsprosedyre? Godt dokumentert. • Ble deltakere/studiepersonell blindet mht gruppetilhørighet? Nei, lar seg vanskelig gjøre pga. ulik administreringsmåte. • Ble gruppene behandlet likt utover «intervensjonen»? Ja. • Ble deltakerne gjort rede for på slutten av studien? Ja, lite frafall (18 ekskludert pga. manglende data) og tilstrekkelig oppfølging til å studere endepunkter. • Hva er resultatene? Bekrefter hypotesen og gir tydelig svar på formålet med studien. • Ble alle utfallsmål vurdert? Ja, både det sammensatte primære utfallet og det sammensatte sekundære. • Er fordelene verdt ulemper/kostnader? Ja, metforminbehandling er både rimeligere, enklere å administrere og mindre ressurskrevende av både den gravide og helsepersonell. • Annen litteratur som styrker resultatene? <p>Styrke: studiedesign, stor populasjon, Svakhet: ikke blindet studie, sammensatt primært utfall inkluderte utfall med ulik klinisk betydning.</p>
Konklusjon	<p>Metode: 751 kvinner ble randomisert i en gruppe som fikk behandling med metformin og en som fikk insulinbehandling. Metformin-gruppen startet på dose 500 mg 1-2 ganger daglig og økte gradvis over en periode på 1-2 uker til daglig dose opptil 2500 mg. Dersom behandlingsmål ikke ble nådd ble insulin lagt til. Ikke blindet studie. Demografiske data innsamlet ved opptak til studien. Det ble tatt blodprøver (HbA1c, glukose, triglyserider, nyre- og leverprøver). Alle kvinnene utførte selv måling av blodglukose hjemme. Fødsels-/svangerskapskomplikasjoner registrert ved fødselen. Navlestrengs-blodprøve tatt ved fødsel.</p>		
Land	<p>Datagrunnlaget: N = 733. Etter at 18 kvinner måtte ekskluderes pga. manglende data var det 363 kvinner i metformin-gruppen og 370 i insulingruppen.</p>		
År data innsamling	<p>Utfall: Primære utfall – sammensatt: neonatal hypoglykemi, respiratorisk distress syndrom, behov for lysterapi, fødselstraume, Apgar-skår <7 (etter 5 min), prematuritet. Sekundære utfall – sammensatt: neonatale antropometriske målinger, maternell glykemisk kontroll, maternelle hypertensive komplikasjoner, postpartum glukosetoleranse, akseptabilitet av behandling.</p> <p>Statistiske metoder: På forhånd var det estimert en frekvens for det primære utfallet på 30% (basert på lokale data fra kvinner med insulinbehandling). Studiens primære mål var å utelukke en klinisk signifikant økning (fra 30% til 40%) i metformin-gruppen. Forskjeller mellom behandlingsgruppene ble sammenliknet med chi-square eller Fishers exact test for kategoriske variabler og en two-sample t-test eller Mann-Whitney-test for kontinuerlige variabler.</p>		
År data innsamling			
Oktober 2002 – november 2006			

<p>Referanse: McKenzie-Sampson S, Paradis G, Healy-Profitos J, St-Pierre F, Auger N. Gestational diabetes and risk of cardiovascular disease up to 25 years after pregnancy: a retrospective cohort study. <i>Acta Diabetol.</i> 2018;55(4):315-22.</p> <p>Tittel: Gestational diabetes and risk of cardiovascular disease up to 25 years after pregnancy: a retrospective cohort study.</p>			<p>Studiedesign: Retrospektiv kohortestudie</p>
<p>Formål</p> <p>Å fastslå om svangerskapsdiabetes øker langtidsrisiko for <u>kardiovaskulær</u> sykdom inntil 25 år etter svangerskap.</p>			<p>Diskusjon/kommentarer/sjekkliste</p> <ul style="list-style-type: none"> • Formålet klart formulert? Ja. • Er gruppene rekruttert fra samme populasjon/befolkningsgruppe? Ja, kvinner i Quebec. • Var gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? Uklart, kommer ikke frem. • Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon? Ja, kvinner i samme område. • Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig i de to gruppene? Ja, men screening- og diagnosekriterier for svangerskapsdiabetes ble endret to ganger i løpet av studien. De hadde ikke tilgang til glukosemålinger av kvinnene og man derfor ikke alvorlighetsgrad av glukoseintoleranse. • Var studien prospektiv? Retrospektiv. • Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp? 67 356 med svangerskapsdiabetes og 1 003 311 uten. • Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall? Ja. • Er det tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i analyser? Ja. • Kan resultatene overføres til den generelle befolkningen? Usikkert, for homogen populasjon? • Annen litteratur som styrker resultatene? Ja, andre studier med liknende funn. <p>Styrke: stort datamateriale, lang oppfølgingsperiode Svakhet: retrospektiv, ulike kriterier for svangerskapsdiabetes i løpet av studieperioden, ikke tatt høyde for konfunderende faktorer som røyking, BMI, matvaner, rase og etnisitet.</p>
<p>Konklusjon</p> <p>I denne populasjonen av gravide kvinner var svangerskapsdiabetes assosiert med økt risiko for hjertesykdom 25 år etter fødsel.</p>			
<p>Materiale og metode</p> <p>Populasjon: Alle kvinner som fødte ved sykehus i Quebec, Canada, i løpet av perioden 1989-2013.</p> <p>Eksklusjonskriterier: ugyldig helseforsikringsnummer, <u>preeksisterende diabetes</u>, tidligere <u>kardiovaskulær sykdom</u>, svangerskapsvarighet <28 uker, fødsel utenfor sykehus.</p> <p>Metode: Data ble innhentet via et validert dataregister for regionen. Kvinnene ble fulgt opp i inntil 25 år etter fødsel for å registrere senere <u>kardiovaskulær sykdom</u>. Oppfølging stoppet ved hospitalisering for <u>kardiovaskulær sykdom</u>, død eller ved studiens slutt i 2014.</p> <p>Kvinner med svangerskapsdiabetes og <u>kardiovaskulær sykdom</u> ble identifisert vha. ICD-koder.</p> <p>Viktige konfunderende faktorer: maternell alder, total paritet, lav sosioøkonomisk status, Utfall: sykehusinnleggelse for <u>iskemisk hjertesykdom</u>, myokardinfarkt, koronar <u>angioplastikk</u>, koronar bypasskirurgi, andre <u>kardiovaskulær sykdom</u>.</p> <p>Datamateriale: N=1 070 667, hvorav 67 356 med svangerskapsdiabetes og 1 003 311 uten.</p> <p>Statistiske metoder: Cox regresjon.</p>			
<p>Resultater</p> <p>Kvinner med svangerskapsdiabetes hadde en høyere kumulativ forekomst av sykeinnleggelse for <u>kardiovaskulær sykdom</u> 25 år etter fødsel (190,8 per 1000 kvinner) sammenlignet med kvinner uten svangerskapsdiabetes (117,8 per 1000 kvinner).</p> <p>Svangerskapsdiabetes var assosiert med en høyere risiko for <u>iskemisk hjertesykdom</u> (HR 1,23, 95% KI 1,12-1,36), <u>hjerteinfarkt</u> (HR 2,14, 95% KI 1,15-2,47), koronar <u>angioplastikk</u> (HR 2,23, 95% KI 1,87-2,65), og koronar bypass-transplantat (HR 3,16, 95% KI 2,24-4,47).</p>			
<p>Land</p> <p>Canada</p>			
<p>År data innsamling</p> <p>1989 – 2013</p>			

<p>Referanse: Landon MB, Spong CY, Thom E, Carpenter MW, Ramin SM, Casey B, et al. A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. <i>N Engl J Med.</i> 2009;361(14):1339-48.</p> <p>Tittel: A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes.</p>			<p>Studiedesign: RCT</p>
		<p>Grade – kvalitet</p>	<p>Høy</p>
<p>Formål</p>	<p>Materiale og metode</p>	<p>Resultater</p>	<p>Diskusjon/kommentarer/sjekkliste</p>
<p>Å undersøke om behandling av mild svangerskapsdiabetes reduserer perinatale og obstruktive komplikasjoner.</p>	<p>Inklusjonskriterier: Gravide i svangerskapsuke 24-31 med blodglukose 7-5-11.1 mmol/l 1 time etter en 50 g glukosebelastning-screeningtest.</p> <p>Eksklusjonskriterier: Preeksisterende diabetes, tidligere svangerskapsdiabetes, glukosebelastnings-screening utført før uke 24, tidligere dødfødsel, flerlinger, føtal anomali, astma, kronisk hypertensjon, behandling med kortikosteroider, preterm fødsel sannsynlig pga. føtale eller maternelle faktorer.</p> <p>Metode: Kvinnene som testet positivt på glukosebelastnings-screeningtest ble testet med blindet 3-timers 100 g OGTT. Mild svangerskapsdiabetes ble definert som fastende blodglukose <5.3 mmol/l og to eller tre av følgende glukoseverdier: >10.0 mmol/l etter 1 t, >8.6 mmol/l etter 2 timer eller >7.8 mmol/l etter 3 timer. Kvinner som oppfylte disse kriteriene ble randomisert i en kontrollgruppe som gikk standard svangerskapsoppfølging, og en behandlingsgruppe. Av kvinnene som ikke oppfylte kravene til mild svangerskapsdiabetes ble en tilfeldig gruppe plukket ut og inkludert i kontrollgruppen. Behandlingsgruppe fikk kostråd og gjennomførte daglig selvmåling av blodglukose (fastende og 2-t etter måltid). Dersom for høy blodglukose fikk de insulinbehandling.</p> <p>Datagrunnlag/studiepopulasjon: N = 958, hvorav 485 kvinner i behandlingsgruppe og 473 i kontrollgruppe.</p> <p>Utfall (outcome): Primære utfall: perinatal mortalitet, hypoglykemi, hyperbilirubinemi, neonatal hyperinsulinemi og fødselstraume. Sekundære føtale utfall: fødselsvekt >4000 g, fødselsvekt >90 percentilen, fødselsvekt <10 percentilen, respiratorisk distress syndrom, innleggelse på nyfødt-intensivavdeling. Sekundære maternelle utfall: vektøkning under svangerskap, svangerskaps hypertensjon, preeklampsi, keisersnitt, fødselsinduksjon og skulderdystoci.</p> <p>Statistiske metoder: Chi-square test/Fischers exact test for sammenlikning av kategoriske variabler. Wilcoxon rank-sum test for sammenlikning av kontinuerlige variabler</p>	<p>Det var ingen signifikant forskjell mellom gruppene i frekvensen av det sammensatte primære utfallet (hhv. 32,4% og 37,0% i behandlings- og kontrollgruppe; P = 0,14). Det var ingen perinatale dødsfall.</p> <p>Behandlingsgruppen hadde signifikant reduksjon i sekundære utfall sammenliknet med kontrollgruppen: gjennomsnittlig fødselsvekt (3302 vs. 3408 g), neonatal fettmasse (427 vs. 464 g), fødselsvekt >90 percentilen (7,1% vs. 14,5%), fødselsvekt > 4000 g (5,9% vs. 14,3%), skulderdystoci (1,5% vs. 4,0%) og keisersnitt (26,9% vs. 33,8%).</p> <p>Behandling av svangerskapsdiabetes var, sammenliknet med vanlig oppfølging, også assosiert med redusert frekvens av preeklampsi og svangerskaps hypertensjon (kombinert rate for de to tilstandene, 8,6% vs. 13,6%; P = 0,01).</p> <p>97 % KI.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Er formålet klart formulert? Ja. • Hvem er inkludert/ekskludert? Klart definert. • Var gruppene like ved starten? Ja, ingen signifikante ulikheter i demografiske variabler mellom gruppene. • Ble deltakere/studiepersonell blindet mht gruppetilhørighet? Delvis. Blindet OGTT. Ved å inkludere en gruppe kvinner uten svangerskapsdiabetes i kontrollgruppen visste ikke pasientene, helsepersonell eller studiepersonell om kvinnene i denne gruppen hadde svangerskapsdiabetes eller ikke. • Ble gruppene behandlet likt utover «intervensjonen»? Ja. • Primære endepunkter? Klart definert. • Ble deltakerne gjort rede for på slutten av studien? Ja. • Hva er resultatene? Besvarer formålet med studien. • Er fordelene verdt ulemper/kostnader? Mer forskning på langtidseffekter er nødvendig for å kunne besvare kostnadsnytte spørsmålet. <p>Styrke: studiedesign, stor og heterogen populasjon, blindet kontrollgruppe</p> <p>Svakhet: ingen vurdering av glukosenivå underveis hos kontrollgruppen, derfor ikke mulig å sammenlikne om behandlingsgruppen hadde lavere glykemisk nivå.</p>
<p>Konklusjon</p>	<p>Behandling av mild svangerskapsdiabetes reduserte risiko for høy fødselsvekt, skulderdystoci, keisersnitt og preeklampsi, men ga ikke signifikant lavere risiko for føtal dødfødsel, perinatal død eller neonatale komplikasjoner.</p>		
<p>Land</p>	<p>USA</p>		
<p>År data innsamling</p>	<p>Oktober 2002 – november 2007.</p>		

<p>Referanse: Jolly MC, Sebire NJ, Harris JP, Regan L, Robinson S. Risk factors for macrosomia and its clinical consequences: a study of 350,311 pregnancies. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2003;111(1):9-14.</p> <p>Tittel: Risk factors for macrosomia and its clinical consequences: a study of 350,311 pregnancies.</p>			<p>Studiedesign: Pasientserie</p>
			<p>Grade – kvalitet Middels</p>
<p>Formål</p>	<p>Materiale og metode</p>	<p>Resultater</p>	<p>Diskusjon/kommentarer/sjekkliste</p>
<p>Å identifisere demografiske risikofaktorer for fødselsvekt >4 kg eller >90 percentilen samt kvantifisere obstetriske risikoer.</p>	<p>Populasjon: n = 350 311, svangerskap i North West Thames Region, Storbritannia.</p> <p>Metode: data er samlet inn retrospektivt fra St. Mary's Maternity information System database. Predisponerende faktorer og fødselsutfall er sammenliknet med fødselsvekt 2,5-4 kg mot 4 kg og 10-90 percentilen mot >90 percentilen.</p> <p>Utfall: hemoglobin <10 g/dl, placenta previa, <u>placentaløsning</u>, <u>dødfødsel</u>, <u>fødselsinduksjon</u>, <u>langvarig fødsel</u>, <u>instrumentell vaginal forløsning</u>, <u>seteleie</u>, <u>elektivt keisersnitt</u>, <u>hastekeisersnitt</u>, <u>postpartumblodning</u>, <u>andre- og tredjegrads vaginalrift</u>, <u>Apgar-score <7 og <4</u>, <u>innleggelse nyfødtintensiv</u>, <u>amming</u>, <u>lungeemboli</u>, <u>forlenget postnatalt opphold</u>.</p> <p>Viktige konfunderende faktorer Maternell alder, KMI, <u>pregestasjonell diabetes</u>, GD, etnisitet, paritet og hypertensjon.</p> <p>Statistiske metoder: Multiple logistisk regresjon.</p>	<p>Makrosomi definert som fødselsvekt > 90 percentilen var mer sannsynlig hos kvinner med BMI> 30 (OR 2,08; CI 1.99, 2.17), paritet> 4 (OR 2,20; CI 2.02, 2.40), alder> 40 (OR 1.22; CI 1.11, 1.35) og hos kvinner med eksisterende diabetes (OR 6.97; CI 5.36, 8.16) eller som utviklet svangerskapsdiabetes (OR 2.77; CI 2.51, 3.07).</p> <p>Makrosomi definert av fødselsvekt > 4 kg var bedre enn fødselsvekt > 90 percentilen for å forutse morbiditet og var assosiert med forlenget første og andre fase av fødsel (OR 1,57; CI 1,51, 1,63) og (OR 2,03; CI 1,88, 2,19), økt risiko for instrumentell vaginal forløsning (OR 1,76; CI 1,68, 1,85), tredjegrads <u>perinealrift</u> (OR 2,73; CI 2,30, 3,23), akutt keisersnitt (OR 1,84; CI 1,75, 1,93), <u>postpartumblodning</u> (OR 2.01; CI 1,93, 2,10), <u>Apgar-score <4</u> (OR 1,35; CI 1,03, 1,76), og innleggelse på nyfødtintensiv (OR 1,51; CI 21,38, 1,68).</p>	<p>Sjekkliste:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Er formålet klart formulert? Ja. • Var studien basert på et tilfeldig utvalg fra en egnet pasientgruppe? Usikkert, ikke gjort godt rede for. • Var inklusjonskriteriene klart definert? Nei. • Ved sammenligninger av pasientserier, er seriene tilstrekkelig beskrevet? Mangelfull beskrivelse av metode, hvordan pasientgruppen er plukket ut, inklusjons- og eksklusjonskriterier. • Ble det brukt objektive kriterier for å vurdere/validere endepunktene? I stor grad. Med unntak av diagnostikk av placentalosning som ble diagnostisert basert på klinikk, samt at det er brukt ulike lokale kriterier for diagnostikk av GD. • Er prognostiske/konfunderende faktorer beskrevet/tatt hensyn til i design/analyse? Ja, godt gjort rede for i tabeller. • Var registreringen prospektiv? Nei. • Var oppfølgingen lang nok? Ja. • Var oppfølgingen tilstrekkelig for å nå endepunktene? Ja. • Annen litteratur som støtter resultatene? Ja, en rekke mindre studier. <p>Styrke: stort datamateriale, stor og heterogen populasjon Svakhet: Retrospektiv, mangelfull beskrivelse av studie</p>
<p>Konklusjon</p> <p>Makrosomi er hyppigst forekommende blant mødre med overvekt, høyere alder og diabetes-sykdom. Tilstanden er assosiert med signifikant obstetrisk morbiditet.</p>			
<p>Land</p> <p>Storbritannia</p>			
<p>År data innsamling</p> <p>1988-1997</p>			