

Det helsevitenskapelige fakultet  
UiT Norges arktiske universitet

Rapport: Med-3950 masteroppgaven/Kull 2013

## **Diabetes i svangerskapet og komplikasjoner, en kasus- kontrollstudie ved Universitetssykehuset Nord-Norge**

**Martine Utland Glasø**

Tromsø: Profesjonsstudiet i medisin, juni 2018

## Forord

Diabetes i svangerskapet er et økende problem i Norge så vel som i resten av verden og er forbundet med en rekke komplikasjoner. Formålet med denne oppgaven var å sammenligne svangerskapsutfall blant gravide/fødende kvinner med diabetes mellitus type 1 (T1DM), type 2 (T2DM) eller svangerskapsdiabetes (GDM) og friske gravide/fødende kvinner. Vi ønsket å undersøke forskjeller i forekomst av preeklampsi, keisersnitt og føtal makrosomi mellom diabetesgruppene og kontrollene. Denne kasus-kontrollstudien bygger videre på en kvalitetssikringsstudie hvor det tidligere er innsamlet data fra gravide og fødende kvinner med diabetes. Dette er brukt til å besvare forskningsspørsmål i tre tidligere masteroppgaver samt en 2. årsoppgave for medisinstudenter ved UiT Norges arktiske universitet; Ann Karine Gaup (Kull 2008) «Diabetes i svangerskapet – svangerskapsutfall for mor og barn», Nils Andreas Madsen Haugland (Kull 2009) «Årsaker til keisersnitt – ved diabetes under svangerskapet, Sire Marrable (Kull 2012) «Utviklingstrend i prevalens av diabetes blant gravide, og preeklampsi blant gravide med diabetes ved Universitetssykehuset Nord-Norge og Nordlandssykehuset i 2004-2015», og Mia Kristin Rostad (Kull 2011) «Diabetes og svangerskap – makrosomi, komplikasjoner hos mor og barn».

Jeg ønsker å rette en stor takk til min hovedveileder Åshild Bjørnerem for uvurderlig støtte og hjelp gjennom hele prosessen. Jeg setter stor pris på all tid, kunnskap og engasjement som er lagt ned i oppgaven. Jeg vil også takke biveileder Camilla Andreassen for snarlig respons og konstruktive råd og tilbakemeldinger.

Jeg har selv stått for innsamling av data til kontrollgruppen, Åshild Bjørnerem har utført de statistiske analysene og vi har sammen fortolket resultatene. Muligheten til å jobbe med dette prosjektet har gitt meg større innsikt i vitenskapelig arbeid og har bidratt til økt nysgjerrighet for forskning.

Tromsø, 31.05.2018

Martine Utland Glasø

Martine Utland Glasø

# Innhold

Forord.....	I
Sammendrag.....	III
<b>1 Innledning .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Patofysiologi bak diabetes i svangerskapet .....</b>	<b>1</b>
<b>1.2 Definisjoner av diabetes i svangerskapet.....</b>	<b>1</b>
<b>1.3 Diagnose av pregestasjonell diabetes mellitus og GDM .....</b>	<b>2</b>
<b>1.4 Prevalens av pregestasjonell diabetes mellitus og GDM .....</b>	<b>2</b>
<b>1.5 Screening av gravide for GDM .....</b>	<b>2</b>
<b>1.6 Behandling og behandlingsmål ved GDM, T1DM og T2DM (2014) .....</b>	<b>3</b>
<b>1.7 Komplikasjoner ved T1DM, T2DM og GDM.....</b>	<b>4</b>
<b>1.7.1 Generelt om risiko for komplikasjoner.....</b>	<b>4</b>
<b>1.7.2 Preeklampsi .....</b>	<b>4</b>
<b>1.7.3 Keisersnitt .....</b>	<b>5</b>
<b>1.7.4 Føtal makrosomi.....</b>	<b>5</b>
<b>2 Formål med oppgaven.....</b>	<b>6</b>
<b>3 Materiale og metode.....</b>	<b>6</b>
<b>3.1 Deltakere og datasamling .....</b>	<b>6</b>
<b>3.2 Formelle søknader og godkjenning.....</b>	<b>7</b>
<b>3.3 Variabler.....</b>	<b>7</b>
<b>3.4 Statistiske analyser .....</b>	<b>7</b>
<b>4 Resultater.....</b>	<b>9</b>
<b>4.1 Karakteristika av T1DM, T2DM, GDM og kontrollene .....</b>	<b>9</b>
<b>4.2 Forklaringsvariabler for preeklampsi, keisersnitt og makrosomi.....</b>	<b>9</b>
<b>4.3 Interaksjoner.....</b>	<b>10</b>
<b>4.4 Multivariable analyser av preeklampsi, keisersnitt og makrosomi.....</b>	<b>10</b>
<b>5 Diskusjon.....</b>	<b>11</b>
<b>6 Konklusjon .....</b>	<b>14</b>
<b>7 Referanser.....</b>	<b>15</b>
<b>8 Vedlegg.....</b>	<b>19</b>
<b>8.1 Tabeller og figurer .....</b>	<b>19</b>
<b>8.2 Litteraturevaluering.....</b>	<b>25</b>

## Sammendrag

**Innledning** Diabetes i svangerskapet er assosiert med økt risiko for alvorlige komplikasjoner for mor og barn. Formålet med oppgaven var å studere forskjeller i prevalens av preeklampsi, keisersnitt og føtal makrosomi mellom gravide/fødende kvinner med diabetes mellitus type 1 (T1DM), diabetes mellitus type 2 (T2DM) eller svangerskapsdiabetes (GDM), og en kontrollgruppe av friske gravide/fødende kvinner.

**Materiale og metode** Kvalitetssikringsstudie med kasus-kontroll design hvor 559 gravide/fødende kvinner med T1DM, T2DM eller GDM ble sammenlignet med 563 friske kontroller som fødte ved Universitetssykehuset Nord-Norge i perioden 01.01.2004-31.12.2015. Hver av diabetesgruppene ble sammenlignet med kontrollene i variansanalyser.

**Resultater** Sammenlignet med kontrollene hadde alle diabetesgruppene høyere andel preeklampsi (T1DM 24,8 %, T2DM 20,8 %, GDM 14,5 %, kontroller 4,1 %, alle  $p < 0,001$ ), høyere andel keisersnitt (T1DM 55,6 %, T2DM 58,3 % og GDM 35,3 %, kontroller 19,9 %, alle  $p < 0,001$ ) og høyere andel føtal makrosomi (T1DM 19,4 %, T2DM 18,9 %, GDM 16,2 %, kontroller 3,6 %, alle  $p < 0,01$ ). Etter justering for kovariater, og stratifisering for paritet, hadde førstegangsfødende med T1DM og GDM 2,6 og 2,0 ganger høyere forekomst av preeklampsi enn kontrollene. Flergangsfødende med T1DM og T2DM hadde 3,2 og 3,8 ganger høyere forekomst av preeklampsi enn kontrollene ( $p < 0,05$ ). Sammenlignet med kontrollene ble førstegangsfødende med T1DM 2,3 ganger oftere forløst med keisersnitt, mens flergangsfødende med T1DM og T2DM ble henholdsvis 2,0 og 3,5 ganger oftere forløst med keisersnitt ( $p < 0,05$ ). Førstegangsfødende med T1DM og GDM hadde henholdsvis 8,6 ganger og 5,5 ganger høyere forekomst av makrosomi, mens flergangsfødende med T1DM og GDM hadde henholdsvis 3,9 ganger og 2,7 ganger høyere forekomst av makrosomi enn kontrollene,  $p < 0,01$ .

**Konklusjon** Preeklampsi, keisersnitt og føtal makrosomi oppstod 2-8 ganger oftere hos gravide/fødende kvinner med T1DM, T2DM eller GDM, sammenlignet med gravide/fødende uten diabetes. Slike komplikasjoner bør forebygges.

# 1 Innledning

## 1.1 Patofysiologi bak diabetes i svangerskapet

Diabetes er enten pregestasjonell eller oppstår i løpet av svangerskapet. Den normale fysiologiske respons er at insulinsensitiviteten reduseres i løpet av et svangerskap (1). Noe av årsaken til økt insulinresistens kan tilskrives placenta som skiller ut hormoner under svangerskapet, deriblant humant placentalt laktogen (hPL), progesteron og østrogen. Dette illustreres med en normalisering av insulinsensitiviteten straks etter fødselen (1). Hormonet hPL fører til redusert opptak av glukose hos mor, som gir økt tilgjengelighet av glukose for fosteret. Hormonet bidrar også til økt frigjøring av fettsyrer fra fettlagre hos mor, som igjen er årsak til endringer i insulinsensitivitet (1, 2). Utskillelse av cytokinet tumor necrosis factor (TNF- $\alpha$ ) fra placenta øker gjennom svangerskapet og TNF- $\alpha$  hemmer insulinet i å fungere optimalt (3). Som en fysiologisk respons på økt insulinresistens, øker insulinsekresjonen fra beta-celler i pankreas. En normal og funksjonell beta-celle-aktivitet i pankreas er derfor vesentlig for å forhindre insulinresistens under svangerskapet. Hos gravide kvinner som utvikler svangerskapsdiabetes er årsaken en manglende kompensatorisk funksjon i beta-cellene (1).

## 1.2 Definisjoner av diabetes i svangerskapet

Diabetes mellitus type 1 (T1DM) skyldes en autoimmun destruksjon av insulinproduserende celler i pankreas (4). Diabetes mellitus type 2 (T2DM) skyldes en dysfunksjon i de insulinproduserende cellene i pankreas kombinert med varierende grad av insulinresistens (5). Svangerskapsdiabetes (GDM) er definert som nedsatt glukoseintoleranse med resulterende hyperglykemi som oppstår for første gang i svangerskapet. I løpet av svangerskapet endres insulinsensibiliteten og GDM oppstår dersom beta-celler i pankreas ikke evner å øke insulinproduksjonen i takt med en synkende insulinsensibilitet (1). Heretter i denne oppgaven brukes begrepet «diabetes» som fellesbetegnelse for alle tre typer diabetes og betyr både pregestasjonell T1DM, T2DM og GDM, dersom ikke annet er angitt.

### **1.3 Diagnose av pregestasjonell diabetes mellitus og GDM**

Diagnosen diabetes mellitus stilles ved  $\text{HbA1c} \geq 6,5 \%$  eller  $48 \text{ mmol/mol}$ , fastende blodsukker  $\geq 7,0 \text{ mmol/l}$  eller blodsukker  $\geq 11,1 \text{ mmol/l}$  2 timer etter en oral glukosetoleransetest (OGTT) (6). GDM-diagnosen stilles ved blodsukker på  $\geq 7,8 \text{ mmol/l}$  og  $< 11,1 \text{ mmol/l}$ , 2 timer etter OGTT (7). OGTT utføres ved at pasienten møter fastende og til blodsukker-måling. Pasienten drikker deretter en løsning av 75 g glukose i vann, og får blodsukker målt etter 2 timer (6). De fleste med GDM får normalisert OGTT etter fødsel, men disse kvinnene har økt risiko for utvikling av diabetes senere i livet (7-9).

### **1.4 Prevalens av pregestasjonell diabetes mellitus og GDM**

Mellom 1994 og 2009 ble 0,61 % av alle fødsler i Norge komplisert med pregestasjonell diabetes, og 1,06 % med GDM (10). Forekomsten av gravide kvinner med GDM er økende, og tall fra fødselsregisteret viser en økning fra 8,0 pr 1000 i 2000, til 48,3 pr 1000 i 2016 (11).

### **1.5 Screening av gravide for GDM**

Ifølge nasjonal veileder i fødselshjelp fra Norsk gynekologisk forening (NGF) fra 2014, skal OGTT utføres på gravide kvinner i svangerskapsuke 26-28 dersom en av disse kriteriene er oppfylt, og tidligere ved eventuell glukosuri og diabetes i tidligere svangerskap (7):

- Tidligere GDM
- Arvelig disposisjon, T1DM og T2DM hos 1. gradsslektninger
- Innvandrere, spesielt fra Nord-Afrika og det indiske subkontinent, andre vurderes
- Alder  $> 35$  år
- Kroppsmasseindeks (KMI)  $> 27 \text{ kg/m}^2$
- Påvist glukosuri
- Utvikling av polyhydramnion og/eller rask fostertilvekst i aktuelle svangerskap
- Tidligere stort barn ( $> 4500 \text{ g}$ ), tilfeldig påvist fastende blodsukker mellom 6,1 og 7,0 mmol/l.

I 2017 kom Helsedirektoratet med oppdaterte retningslinjer for diagnostikk og screening av svangerskapsdiabetes. Her vil flere enn tidligere måtte gjennomføre OGTT grunnet nye grenser for alder og KMI ved anbefalt screening. Følgende skal i henhold til de nye retningslinjene heretter tilbys OGTT til gravide i svangerskapsuke 24-28 (12).

- Alder > 25 år for førstegangsfødende, > 40 år for flergangsfødende uten andre risikofaktorer
- KMI over 25 kg/m<sup>2</sup>
- Alle gravide med etnisk bakgrunn fra land utenfor Europa
- Alle som har førstegradsslektninger med diabetes

For flergangsfødende gjelder i tillegg tidligere påvist GDM, nedsatt glukosetoleranse eller svangerskaps- og fødselskomplikasjoner som er assosiert med GDM. I henhold til dette ble veileder i fødselshjelp fra NGF også oppdatert i 2017.

## **1.6 Behandling og behandlingsmål ved GDM, T1DM og T2DM (2014)**

Anbefaling er avhengig av resultatet fra OGTT. En 2-timers verdi etter OGTT < 7,8 mmol/l tilsier normal glukosetoleranse og det anbefales kost- og mosjonsråd. Prøven kan gjentas dersom glukosuri gjentar seg. Ved verdier mellom 7,8 mmol/l – 9 mmol/l anbefales grundige råd om kosthold og mosjon og prøven skal deretter gjentas etter 4-6 uker. Kvinner med 2-timers verdi > 9 mmol/l skal henvises til spesialavdeling for opplæring i blodsuktermåling og kost- og mosjonsråd. Behandlingsmålet er blodsukker < 6 mmol/l fastende og < 7 mmol/l 1,5-2 timer etter måltid. Dersom dette ikke oppnås med endret diett og aktivitetsnivå, vurderes insulinbehandling (7). Behandling av GDM er viktig fordi det reduserer prevalens av komplikasjoner som preeklampsi, skulderdystoci og makrosomi (13, 14). For kvinner med T1DM eller T2DM, anbefaler Helsedirektoratet en HbA1c < 7,0 % før konsepsjon og i første trimester (15). HbA1c bør måles minst hver 4. uke og bør være mellom 5,6 – 6 %. Fastende blodsukker bør være mellom 3,4 -5,5 mmol/l og under 7,1 mmol/l 1,5-2 timer etter måltid. De må lære selvmåling av blodsukker og gis veiledning om kosthold og dets innvirkning på blodsukker (16).

## **1.7 Komplikasjoner ved T1DM, T2DM og GDM**

### **1.7.1 Generelt om risiko for komplikasjoner**

Diabetes under svangerskapet, enten pregestasjonell eller GDM, er assosiert med en rekke komplikasjoner. Gravide kvinner med pregestasjonell diabetes har også økt risiko for å føde barn med medfødte anomalier, deriblant medfødte hjertefeil (10, 17). Gravide med diabetes har økt prevalens av preeklampsi og forløses oftere med keisersnitt enn friske gravide kvinner (18, 19). En norsk studie har vist at T1DM før svangerskapet gir 3-4 ganger økt risiko for dødfødsel og perinatal død (20). Kvinner med høy KMI og hypertensive tilstander før svangerskapet har økt risiko for å utvikle svangerskapsdiabetes og alle disse faktorene er uavhengige risikofaktorer for uheldige utfall (21). Høyere blodsukker under nivået for GDM-diagnosen og økt glukoseintoleranse er assosiert med en økning i alvorlige svangerskapsutfall for både mor og barn (22, 23). I Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes (HAPO)-studien, med over 23,000 kvinner, var økende blodsukker under nivået for GDM-diagnosen assosiert med økt risiko for preeklampsi, keisersnitt forløsning og føtal makrosomi (23). OGTT ble utført i svangerskapsuke 24-32, og det ble funnet en sterk positiv assosiasjon mellom økende fastende, 1-times og 2-times blodsukker etter OGTT og høy fødselsvekt og C-peptid i navlestrengsblodet over 90 persentilen. De fant også økt risiko for skulderdystoci og for tidlig fødsel (23).

### **1.7.2 Preeklampsi**

Preeklampsi er en tilstand som kan oppstå under graviditeten og er karakterisert av hypertensjon, proteinuri og ødem (24). Ifølge veileder i fødselshjelp fra NGF stilles diagnosen ved vedvarende systolisk blodtrykk  $\geq 140$  mm Hg og/eller diastolisk trykk  $\geq 90$  mm Hg som inntreffer etter 20. svangerskapsuke, og proteiunuri  $\geq 0,3$  g per 24 timer eller total protein/kreatinin ratio  $> 0,3$  (25). Det er estimert at ca. 4,6 % av alle fødsler i verden kompliseres med preeklampsi (26). I Norge sees hypertensive svangerskapskomplikasjoner hos 8-10 % hvorav 3-4 % er de med preeklampsi (25). Kronisk hypertensjon er en av de viktigste risikofaktorene for å utvikle preeklampsi, i tillegg til antifosfolipid antistoff-syndrom, tidligere preeklampsi, høy KMI, førstegangsfødende og diabetes (25, 27). Tilstanden



preeklampsi er assosiert med både maternelle og føtale komplikasjoner som HELLP-syndrom (H = hemolyse, EL = elevated liver enzymes, LP = low platelets), eklampsi, for tidlig fødsel, føtal veksthemming og i verste fall dødelig utfall for både mor og barn (28).

### **1.7.3 Keisersnitt**

Keisersnitt er et alternativ til vaginal forløsning som utføres når det foreligger en indikasjon for dette som gir bedre utfall for mor og barn (29). Vanlige indikasjoner for keisersnitt er langsom framgang i fødsel og unormal fosterlyd (30). Selv om akutt keisersnitt er forbundet med høyere risiko for komplikasjoner enn elektivt keisersnitt, er både akutt og elektiv operativ forløsning assosiert med en rekke komplikasjoner (31). Keisersnitt er forbundet med økt risiko for rehospitalisering som ofte skyldes infeksjon eller blødning fra operasjonssår (32). Keisersnitt medfører også økt risiko for alvorlige komplikasjoner i framtidige svangerskap som for eksempel placenta accreta, placentaløsning, placenta previa, uterusruptur og hysterektomi (33, 34). En slik risiko øker med antall gjennomgåtte keisersnitt (33). Kirurgisk intervensjon i buken kan også resultere i postoperative adheranser og fare for tarmobstruksjon (35).

### **1.7.4 Føtal makrosomi**

Med føtal makrosomi menes fødselsvekt over en viss terskel. Makrosomi defineres ulikt i ulike studier, med fødselsvekt over 4000 g eller over 4500 g (36-39). Prevalensen i Norge basert på fødselsvekt over 4500 g har ligget rundt 3-5 % siden starten av 1990. Tall fra 2008 viste en prevalens på 3,2 % etter en topp på slutten av 90-tallet på nesten 5 % (40). Diabetes under svangerskapet er en klar risikofaktor for å føde barn med høy fødselsvekt (36, 41, 42). Makrosomi øker igjen risikoen for andre komplikasjoner som lavere Apgar-score, behov for resuscitering, skulderdystoci og forløsning med keisersnitt (43, 44).

## **2 Formål med oppgaven**

Formålet med oppgaven var å undersøke forskjeller i prevalens av svangerskapsutfallene preeklampsi, keisersnitt og føtal makrosomi mellom gravide/fødende kvinner med T1DM, T2DM eller GDM under svangerskapet, sammenlignet med en kontrollgruppe av friske gravide kvinner uten diabetes som fødte ved Universitetssykehuset Nord-Norge (UNN).

## **3 Materiale og metode**

### **3.1 Deltakere og datasamling**

Dette er en kvalitetssikringsstudie med et retrospektivt kasus-kontroll design. Den er en utvidelse av kvalitetssikringsstudien hvor tidligere innsamlet data fra gravide/fødende kvinner med diabetes, er brukt til å rapportere resultater i tre 5. års oppgaver samt en 2. års oppgave for medisinstudenter ved UiT: Ann Karine Gaup (Kull 2008) «Diabetes i svangerskapet – svangerskapsutfall for mor og barn», Nils Andreas Madsen Haugland (Kull 2009) «Årsaker til keisersnitt – ved diabetes under svangerskapet», Sire Marrable (Kull 2012) «Utviklingstrend i prevalens av diabetes blant gravide, og preeklampsi blant gravide med diabetes ved Universitetssykehuset Nord-Norge og Nordlandssykehuset i 2004-2015», og Mia Kristin Rostad (Kull 2011) «Diabetes og svangerskap – makrosomi, komplikasjoner hos mor og barn». De inkluderte data fra både UNN, Finnmarkssykehuset og Nordlandssykehuset. På grunn av tidsmangel, har vi kun hatt mulighet til å rekruttere kontroller fra UNN , og derfor er kun kasus fra UNN inkludert, ikke fra Finnmarkssykehuset og Nordlandssykehuset. Tidligere innsamlet data inkluderte opplysninger fra 559 kvinner med diabetes som fødte ved UNN, Tromsø, Harstad og Narvik i tidsrommet 01.01.2004-31.12.2015 (45, 46). Kvinner inkludert som kasus hadde en av følgende ICD-10 diagnosekoder: O24.0 (diabetes mellitus type 1), O.24.1 (diabetes mellitus type 2), O.24.4 (svangerskapsdiabetes). Kontrollgruppen er definert som kvinner uten diabetes som fødte ved UNN, Tromsø, Harstad og Narvik i samme tidsperiode. Data er hentet retrospektivt fra pasientjournaler via det elektroniske journalsystemet DIPS, etter godkjenning fra Personvernombudet, UNN. DIPS ble innført i Narvik og Harstad i 2007 og gravide/fødende kvinner fra disse sykehusene er derfor ikke inkludert i perioden 2004-2006. En sekretær ved Kvinneklinikken, UNN gjorde uttrekk av et tilfeldig utvalg av kontroller

blant gravide/fødende uten diabetes. Antall kontroller er lik summen av alle inkluderte kasus med diabetes, med samme fordeling mellom Tromsø, Harstad og Narvik, og samme fordeling i treårsperiodene (Tabell 1). Tvillingsvangerskap er ekskludert. I analysene av føtal makrosomi ved termin, ekskluderte vi henholdsvis 21, 11 og 39 fødende kvinner med T1DM, T2DM, GDM og 38 kontroller med for tidlig fødsel (< 37 svangerskapsuger).

### **3.2 Formelle søknader og godkjenning**

Personvernombudet ved UNN har godkjent prosjektet, gitt fritak fra innhenting av samtykke og gitt oss tilgang til sikret forskningsdatabase, UNN før datainnsamlingen ble utført. Jeg har selv samlet inn opplysninger om kontrollgruppen som består av 563 friske gravide kvinner uten diabetes som fødte ved UNN, Tromsø, Harstad og Narvik i perioden 2004-2015.

### **3.3 Variabler**

Følgende opplysninger ble registrert for kasus og kontrollene: mors alder, mors vekt og høyde før svangerskapet eller tidlig i svangerskapet, vektøkning, paritet, røyking i svangerskapet (ja vs. nei), ikke-europeisk bakgrunn (ja vs. nei), utdanningsnivå < 10 år (ja. vs. nei), preeklampsi, forløsningsmetode (normal vaginal fødsel, akutt/elektivt keisersnitt eller vakuumpompe/tang), gestasjonsalder, barnets fødselsvekt og fødselslengde. Mange gravide/fødende kasus og kontroller manglet opplysninger om mors vekt før svangerskapet, eller tidlig i svangerskapet. Vi brukte derfor tilgjengelige opplysninger for mors vekt før og/eller tidlig i svangerskapet (vekt/høyde<sup>2</sup>) og beregnet en kombinert variabel for KMI før/i svangerskapet. Dersom vekt før svangerskapet var registrert brukte vi denne, ellers brukte vi vekt tidlig i svangerskapet.

### **3.4 Statistiske analyser**

Karakteristika for gravide/fødende kvinner med T1DM, T2DM, GDM og kontrollene er vist i Tabell 2. Vi beregnet gjennomsnittsverdier og standardavvik (SD) for kontinuerlige variabler, og antall og prosentandel for kategorivariabler. Vi testet om det var forskjeller mellom gruppene i gjennomsnittlig alder, KMI før/i svangerskapet, vekt før/i svangerskapet,

vektøkning, høyde, gestasjonsalder, fødselsvekt og fødselslengde, og andel som røykte, var førstegangsfødende, hadde ikke-europeisk etnisk bakgrunn, lavt utdanningsnivå, preeklampsi, ble forløst med keisersnitt, hadde føtal makrosomi ved termin, og for tidlig fødsel. Vi sammenlignet gravide/fødende med T1DM vs. kontroller, T2DM vs. kontroller, GDM vs. kontroller, og p-verdier fra ujusterte variansanalyser (ANOVA) er vist i Tabell 2.

Vi sammenlignet forklaringsvariabler hos de med og uten preeklampsi, de som ble forløst med og uten keisersnitt, og de som fødte barn med og uten makrosomi, innen hver diabetesgruppe og kontrollgruppen, og brukte følgende potensielle forklaringsvariabler i t-tester (Tabell 3-5): mors alder, KMI før/i svangerskapet, paritet (0 vs.  $\geq 1$ ), røyking (1 vs. 0), ikke-europeisk etnisk bakgrunn (1 vs. 0) og lavt utdanningsnivå (< 10 år = 1 vs. >10 år = 0). For keisersnitt som endepunkt, inkluderte vi også preeklampsi og makrosomi blant forklaringsvariablene.

Variablene alder, KMI og paritet er relatert, likeså er makrosomi og paritet relaterte faktorer som begge bidrar til økt risiko for keisersnitt, og vi testet derfor mulige interaksjoner for alle endepunktene: preeklampsi, keisersnitt og makrosomi. For preeklampsi som endepunkt var det en interaksjon mellom paritet og KMI. For keisersnitt som endepunkt var det en interaksjon mellom paritet og makrosomi. For

makrosomi som endepunkt var det en interaksjon mellom mors alder og paritet, og mellom KMI og paritet. Grunnet disse interaksjonene er prevalens av endepunktene preeklampsi, keisersnitt og føtal makrosomi presentert stratifisert for paritet (førstegangsfødende vs. flergangsfødende) som vist i Fig. 1.

Variabler med p-verdi < 0,25 i ujustert ANOVA er inkludert i justerte ANOVA, og i sluttmodellen beholdt vi kovariater med p-verdi < 0,15. Sluttmodellen for preeklampsi (endepunkt) er justert for KMI og gestasjonsalder blant førstegangsfødende, og i tillegg justert for lavt utdanningsnivå blant flergangsfødende. Sluttmodellen for keisersnitt (endepunkt) er justert for mors alder, etnisitet, makrosomi og preeklampsi blant førstegangsfødende, og justert for KMI, lavt utdanningsnivå, etnisitet, gestasjonsalder og makrosomi blant flergangsfødende. Sluttmodellen for makrosomi (endepunktet) er justert for mors alder og gestasjonsalder blant førstegangsfødende, og justert for mors alder, KMI og gestasjonsalder blant flergangsfødende.

Kvinner med manglende verdier for enkelte variabler er ikke inkludert i de statistiske analysene. Analysene er utført av hovedveileder Åshild Bjørnerem i SAS (Statistical Analysis System) versjon 9.4, med  $p \leq 0,05$  som signifikansnivå.

## 4 Resultater

### 4.1 Karakteristika av T1DM, T2DM, GDM og kontrollene

Gravide/fødende kvinner med T2DM (34,1 år) og GDM (32,2 år) var eldre enn kontrollene (29,7 år), begge  $p < 0,001$  (Tabell 2). Gravide kvinner med T1DM (27,1 kg/m<sup>2</sup>), T2DM (35,0 kg/m<sup>2</sup>) og GDM (30,3 kg/m<sup>2</sup>) hadde høyere KMI enn kontrollene (24,3 kg/m<sup>2</sup>), alle  $p < 0,001$ . Blant de med T2DM (29,2 %) og GDM (33,5 %) var det lavere andel førstegangs fødende enn blant kontrollene (47,9 %), begge  $p < 0,05$ . De med T1DM (1,8 %) og GDM (9,4 %) hadde en lavere andel med ikke-europeisk bakgrunn enn blant kontrollene (14,5 %), begge  $p < 0,05$ . Blant gravide/fødende med T2DM (26,5 %) var det en høyere andel med lavt utdanningsnivå enn blant kontrollene (8,5 %),  $p < 0,001$ . Sammenlignet med kontrollene, hadde kvinnene i alle tre diabetesgrupper høyere prevalens av preeklampsi (T1DM 24,8 %, T2DM 20,8 %, GDM 14,5 %, kontroller 4,1 %), høyere andel ble forløst med keisersnitt (T1DM 55,6 %, T2DM 58,3 % og GDM 35,3 %, kontroller 19,9 %), og høyere andel hadde føtal makrosomi (T1DM 19,4 %, T2DM 18,9 %, GDM 16,2 %, kontroller 3,8 %), alle  $p < 0,01$ . Blant de med T1DM (18,4 %) og T2DM (22,9 %) var det høyere prevalens av for tidlig fødsel sammenlignet med kontrollene (6,8 %), begge  $p < 0,001$ . Det var ingen signifikant forskjell i andel akutte vs. elektive keisersnitt mellom gruppene (T1DM 68,8 %, T2DM 60,7 %, GDM 68,0 %, kontroller 73,0 %).

### 4.2 Forklaringsvariabler for preeklampsi, keisersnitt og føtal makrosomi

I T1DM-gruppen, var høyere KMI assosiert med preeklampsi (29,5 kg/m<sup>2</sup> vs. 26,2 kg/m<sup>2</sup>),  $p < 0,05$  (Tabell 3). I T2DM-gruppen, var høyere alder assosiert med preeklampsi (37,0 år vs. 33,3 år),  $p = 0,05$ . I GDM-gruppen og blant kontrollene, var en høyere andel førstegangs fødende assosiert med preeklampsi, (GDM 47,4 % vs. 31,2 %, kontroller 69,6 % vs. 47,3 %),  $p < 0,05$ .

I T1DM-gruppen, var høyere prevalens av preeklampsi (33,9 % vs. 13,5 %) assosiert med keisersnitt,  $p < 0,01$  (Tabell 4). I T2DM-gruppen, fant vi at høyere KMI (37,2 kg/m<sup>2</sup> vs. 31,9 kg/m<sup>2</sup>) og en lavere andel førstegangsfødende var assosiert med keisersnitt (17,9 % vs. 45,0 %),  $p < 0,05$ . I GDM-gruppen, var en høyere andel røykere (17,7 % vs. 9,8 %) og prevalens av preeklampsi (19,4 % vs. 11,8 %) assosiert med keisersnitt  $p \leq 0,05$ . I kontrollgruppen var høyere andel førstegangsfødende (59,8 % vs. 44,9 %) assosiert med keisersnitt,  $p < 0,01$ .

I T1DM-gruppen, var ingen av forklaringsvariablene assosiert med føtal makrosomi (Tabell 5). I T2DM-gruppen, var de som fødte barn med makrosomi sjeldnere røykere (0 % vs. 25 %), av ikke-europeisk bakgrunn (0 % vs. 13,8 %), og de hadde sjeldnere lavt utdanningsnivå (0 % vs. 23,8 %), alle  $p < 0,05$ . I GDM-gruppen, var en lavere andel førstegangsfødende assosiert med makrosomi (21,1 vs. 35,9 %),  $p < 0,05$ . I kontrollgruppen var de som fødte barn med makrosomi sjeldnere røykere (0 % vs. 10,0 %),  $p < 0,001$ .

### **4.3 Interaksjoner**

I analyser med preeklampsi som endepunkt var det en interaksjon mellom paritet og KMI ( $p = 0,051$ ), men ingen interaksjon mellom mors alder og KMI, eller alder og paritet. I analyser for keisersnitt som endepunkt var det en interaksjon mellom paritet og makrosomi ( $p = 0,030$ ), men ingen interaksjon mellom alder og KMI, alder og paritet, KMI og paritet, eller KMI og makrosomi. I analyser med makrosomi som endepunkt var det en interaksjon mellom alder og paritet ( $p = 0,005$ ) og KMI og paritet ( $p = 0,005$ ), og ingen interaksjon mellom alder og KMI.

### **4.4 Multivariable analyser av preeklampsi, keisersnitt og føtal makrosomi**

Justert for kovariater, og stratifisert for paritet, hadde førstegangsfødende med T1DM 2,6 ganger (24,9 % vs. 9,5 %) og GDM 2,0 ganger (18,9 % vs. 9,5 %), høyere prevalens av preeklampsi enn kontroller,  $p < 0,05$  (Fig. 1). Flergangsfødende med T1DM hadde 3,2 ganger (16,7 % vs. 5,3 %) og T2DM 3,8 ganger (20 % vs. 5,3 %) høyere prevalens av preeklampsi enn kontroller,  $p < 0,05$ .

Førstegangsfødende med T1DM ble 2,3 ganger (56,1 % vs. 24,2 %) oftere forløst med keisersnitt enn kontrollene,  $p < 0,05$ . Flergangsfødende med T1DM og T2DM ble henholdsvis 2,0 ganger (34,8 % vs. 17,7 %) og 3,5 ganger (61,8 % vs. 17,7 %) oftere forløst med keisersnitt,  $p < 0,05$ .

Førstegangsfødende med T1DM og GDM hadde henholdsvis 8,6 (15,5 % vs. 1,8 %) og 5,5 ganger (9,9 % vs. 1,8 %) høyere prevalens av føtal makrosomi enn kontrollene,  $p < 0,01$ . Flergangsfødende med T1DM og GDM hadde 3,9 (25,6 % vs. 6,6 %) og 2,7 ganger (17,7 % vs. 6,6 %) høyere forekomst av føtal makrosomi enn kontrollene, begge  $p < 0,01$ .

## 5 Diskusjon

I denne kasus-kontrollstudien viste vi at gravide/fødende kvinner med diabetes hadde høyere forekomst av preeklampsi, keisersnitt og føtal makrosomi enn kvinner uten diabetes. Alder, KMI og paritet var assosiert med preeklampsi. Paritet, KMI og preeklampsi var assosiert med keisersnitt. Røyk, paritet, etnisitet og lav utdanning var assosiert med føtal makrosomi. Etter justering for kovariater og stratifisering på paritet hadde førstegangsfødende med T1DM og GDM to til tre ganger høyere forekomst av preeklampsi enn kontrollene. Flergangsfødende med T1DM og T2DM hadde tre til fire ganger høyere forekomst av preeklampsi enn kontrollene. Førstegangs- og flergangsfødende med T1DM eller T2DM ble to til tre ganger oftere forløst med keisersnitt enn kontrollene. Førstegangsfødende med T1DM og GDM hadde fem til åtte ganger høyere forekomst av makrosomi, mens flergangsfødende med T1DM og GDM hadde tre til fire ganger høyere forekomst av makrosomi enn kontrollene.

Det er kjent at høyere KMI og det å være førstegangsfødende gir høyere risiko for preeklampsi (27). Vi bekreftet dette i denne studien. I T2DM-gruppen, som var relativt liten, kunne det se ut som flergangsfødende ble oftere forløst med keisersnitt enn førstegangsfødende. Det var en ikke-signifikant forskjell, som kan skyldes at en liten gruppe kan gi et tilfeldig skjevt inntrykk. Høyere KMI er assosiert med økt forekomst av keisersnitt slik vi fant for de med T2DM (47). En svensk populasjonsbasert studie publisert av Persson et al. (2009) som inkluderte over 98 % av alle fødsler i Sverige fra 1991 til 2004, fant prevalens av mild og alvorlig preeklampsi blant de med T1DM til henholdsvis 9,7 % og 4,3 % og tilsvarende verdier

for de uten diabetes til 2,0 % og 0,8 % (18). En lignende norsk populasjonsbasert studie utført av Eidem et.al (2011) med data fra 1985 til 2004 fant prevalens av preeklampsi til å være 19 % blant de med T1DM og 3,6 % i bakgrunnspopulasjonen (20). Til sammenligning fant vi tilsvarende forekomst på 24,1 % blant de med T1DM og 4,1 % blant kontrollene. Mulige årsaker til litt høyere forekomst i vår studie kan være økning i KMI for kvinner og høyere andel innvandrere. Tall fra statistisk sentralbyrå (SSB) viser en økning på 4 prosentpoeng fra 19 % til 23 % overvektige kvinner ( $KMI \geq 27 \text{ kg/m}^2$ ) i tidsperioden 2005 til 2015 (48). I vår studie var 14,5 % av kvinnene i kontrollgruppen ikke-europeisk og 1,8 % i T1DM-gruppen. I studien til Eidem et al. var kun 5,6 % blant kontrollene av ikke-europeisk bakgrunn og 0,1 % i diabetesgruppen (20). I studien til Persson et al. var 86,8 % av kvinnene fra Norden, noe som kan bety at de hadde inkludert en lavere andel ikke-europeiske enn det vi hadde i vår studie (18). I vår studie var det også høyere andel førstegangsfødende blant kontrollene sammenlignet med bakgrunnspopulasjonen i de to nevnte studiene. Persson et al. rapporterte at 46 % ble forløst med keisersnitt blant de med T1DM og 12 % i bakgrunnspopulasjonen (18). Ulike retningslinjer for utføring av keisersnitt i ulike land i tillegg til lavere andel førstegangsfødende i både diabetes- og kontrollgruppen sammenlignet med vår studie kan være noen av årsakene til noe høyere andel keisersnitt blant begge grupper i vår studie.

I HAPO-studien fant de at prevalens av kvinner som ble forløst med keisersnitt var mellom 20 og 25 % i kategori 5 – 7 som tilsvarer 2-timers-verdi etter OGTT  $\geq 7,8 \text{ mmol/l}$  (23). De rapporterte også at prevalens av høy fødselsvekt var ca. 7 % i den laveste kategorien ( $\leq 5 \text{ mmol/l}$  2 timer etter OGTT) versus ca. 20 % for den høyeste kategorien for 2-timers-verdi etter OGTT ( $\geq 9,9 \text{ mmol/l}$ ). Vi bekreftet at gravide/fødende kvinner med diabetes hadde høyere forekomst av keisersnitt og makrosomi enn gravide/fødende uten diabetes.

Data er innhentet i tidsrommet 2004-2015 og de gravide kvinnene ble utredet og diagnostisert i henhold til de gamle retningslinjene for svangerskapsdiabetes (7). Det er derfor lagt vekt på kriterier og screening fra denne perioden. De nye retningslinjene fra 2017 baserer seg i stor grad på resultatene fra HAPO-studien ledet av International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group (IADPSG) (23, 49). Høyeste verdi av OR for keisersnitt og høy fødselsvekt var henholdsvis 1,86 (ved 1-times-verdi etter OGTT  $\geq 11,8 \text{ mmol/l}$ ) og 5,01 (ved fastende blodsukker  $\geq 5,6 \text{ mmol/l}$ ) for blodsukker som kategorisk variabel. Høyeste verdi av



OR for henholdsvis preeklampsi, keisersnitt og høy fødselsvekt var 1,28, 1,11 og 1,46 ved en økning på 1 SD for blodsukker som kontinuerlig variabel (23).

Av de nye retningslinjene stilles diagnosen svangerskapsdiabetes dersom kvinnen har en fastende blodsukker mellom 5,3 og 6,9 mmol/l eller 2-timers-verdi for blodsukker mellom 9,0 og 11,0 mmol/l (12). Tidligere ble det brukt 2-timers-verdi etter OGTT mellom 7,8 og 11,1 mmol/l (7). Med en lavere grense for fastende blodsukker og reviderte screeningkriterier vil flere enn tidligere måtte utføre OGTT. En metaanalyse fra 2017 konkluderte med at en kombinasjon av risikofaktorene alder > 25 år og BMI > 25 kg/m<sup>2</sup> for å vurdere hvem som skal ha OGTT, vil fange opp flesteparten med svangerskapsdiabetes, men det vil være tilnærmet det samme som å invitere alle til å ta testen. (50). Det anslås at med de nye kriteriene vil nærmere 70 % av etnisk norske/europeiske måtte utføre testen (12). I STORK-studien fra 2012 økte prevalensen av svangerskapsdiabetes med 2,4 ganger når de benyttet modifiserte kriterier fra IADPSG sammenlignet med de gamle kriteriene fra WHO (51). I de nye retningslinjene er det også anbefalt at gravide med risikofaktorer tilbys HbA1c ved første svangerskapskontroll (inntil uke 16) (52). Anbefalingen gjelder alle gravide med etnisk bakgrunn fra deler av verden der forekomsten av T2DM er høy (Asia og Afrika), og ved tidligere påvist GDM, nedsatt glukosetoleranse eller svangerskaps- og fødselskomplikasjoner som er assosiert med GDM. Det gjelder også dersom risikoen for diabetes vurderes til å være høy, som ved diabetes hos 1. gradsslektninger, pregravid KMI > 30 kg/m<sup>2</sup> eller tidligere barn med makrosomi (fødselsvekt > 4500 g). Når flere kvinner får utført OGTT og HbA1c-måling vil flere behandles. Dette vil kreve økt innsats i både primær- og spesialisthelsetjenesten. Derimot vil forebyggende behandling av flere kunne redusere risiko for komplikasjoner.

Risikoen for å utvikle T2DM i etterkant av GDM er vist å være økt syv ganger sammenlignet med kvinner som ikke har hatt GDM (8). I de nye retningslinjene er det også økt fokus på oppfølging. Tidligere anbefaling har vært OGTT 6-12 uker postpartum. Nå anbefales HbA1c-måling fire måneder postpartum og deretter årlig, til tross for at OGTT er den beste testen for diagnostisering av T2DM. HbA1c er tenkt å være en enklere test å gjennomføre sammenlignet med OGTT, både for kvinnen selv og for samfunnet (53).

Styrken ved vår studie er en relativt stor kontrollgruppe. Antall kvinner fra hver treårsperiode ble matchet med antallet for de respektive periodene i kasusgruppen for å redusere risiko for at eventuelle tidstrender skulle påvirke resultatene. Alle de fødende, kasus og kontroller,

fødte ved samme sykehus og det var lik fordeling mellom UNN-sykehusene, noe som reduserte muligheten for skjevhet i resultatene på grunn av ulike screeningmetoder og diagnosesetting mellom sykehusene. Tidligere medisinstudent Ann Karine Gaup hadde ingen kontrollgruppe til sammenligning i sin masteroppgave, og målte derfor sine resultater fra gravide med diabetes opp mot bakgrunnspopulasjonen (46). Med tall fra fødselsregistret fant hun prevalens av preeklampsi, keisersnitt og makrosomi i bakgrunnspopulasjonen til henholdsvis 4,0 %, 17,2 % og 3,6 % (46). Til sammenligning fant vi i vår studie komplikasjonsrater på henholdsvis 4,1 %, 19,9 % og 3,8 % (Tabell 2). Våre data avviker lite fra tall i fødselsregisteret og styrker kontrollgruppen som representativ gruppe for populasjonen.

For å ytterligere styrke vår studie kunne vi ha samlet data fra kontroller ved Nordlandssykehuset og Finnmarkssykehuset. Dette ble, som nevnt i metoddelen, utelatt på grunn av tidsmangel. Diabetesgruppene skulle gjerne vært større for å oppnå bedre statistisk styrke. Retrospektiv datainnsamling er også en svakhet ved studien.

## **6 Konklusjon**

Preeklampsi, keisersnitt og føtal makrosomi forekom 2-8 ganger oftere hos gravide/fødende kvinner med T1DM, T2DM eller GDM, sammenlignet med gravide/fødende uten diabetes. Våre data bekrefter allerede kjent kunnskap i så måte og dermed også behovet for videre arbeid med screening og behandling av gravide med diabetes, som er viktig for å kunne forebygge og unngå komplikasjoner. Det blir interessant å følge utviklingen med de nye retningslinjene fra Helsedirektoratet. Forhåpentligvis kan dette bidra til økt fokus rundt temaet og samtidig redusere komplikasjonsratene som er relatert til diabetes i svangerskapet.

## 7 Referanser

1. Baz B, Riveline JP, Gautier JF. ENDOCRINOLOGY OF PREGNANCY: Gestational diabetes mellitus: definition, aetiological and clinical aspects. Eur J Endocrinol 2016;174:R43-51.
2. Hall JE. Hormonal factors in pregnancy Guyton and Hall Textbook of medical physiology. 13 ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2016. p. 1061.
3. Kirwan JP, Hauguel-De Mouzon S, Lepercq J, Challier JC, Huston-Presley L, Friedman JE, et al. TNF-alpha is a predictor of insulin resistance in human pregnancy. Diabetes 2002;51:2207-13.
4. Atkinson MA, Maclaren NK. The pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1994;331:1428-36.
5. Kaneto H. [Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus]. Nihon Rinsho. 2015;73:2003-7.
6. Helsedirektoratet. Nasjonal faglig retningslinje for diabetes: Diagnostiske kriterier for diabetes 2016 [cited 2017 12.Feb]. Available from: <https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/diabetes/seksjon?Tittel=diagnostikk-av-diabetes-risikovurdering-2679#diagnostiske-kriterier-for-diabetes>.
7. Henriksen T, Thordarson H. Svangerskapsdiabetes In: Øian P, Jacobsen AF, Kessler J, editors. Veileder i fødselshjelp Den norske legeforening; 2014. p. Kap. 8b.
8. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2009;373:1773-9.
9. Kim C. Maternal outcomes and follow-up after gestational diabetes mellitus. Diabet Med 2014;31:292-301.
10. Leirgul E, Brodwall K, Greve G, Vollset SE, Holmstrom H, Tell GS, et al. Maternal Diabetes, Birth Weight, and Neonatal Risk of Congenital Heart Defects in Norway, 1994-2009. Obstet Gynecol. 2016;128:1116-25.
11. Folkehelseinstituttet. Medisinsk fødselsregister og abortregisteret - statistikkbanker 2016 [cited 2017 12.Feb]. Available from: <http://statistikk.fhi.no/mfr/index.jsp?headers=fodselstidspunkt aar 2 ny sa 2&headers=virtual&stubs=fodeinstitusjon hr hf hi&measure=common&fodeinstitusjon hr hf hisubset=0000%2C1 110+-+4 440%2C1 110 10101+-+4 440 12003&virtuallslice=aid value&study=http%3A%2F%2F129.177.219.15%3A80%2Fobj%2FfStudy%2Fis3.sykdom.mor.komplikasjoner.tiltak.analgesi&fodselstidspunkt aar 2 ny sa 2subset=2014%2C2015 2016 2016&fodeinstitusjon hr hf hislice=0000&fodselstidspunkt aar 2 ny sa 2slice=2014&mode=cube&virtuallsubset=aabr uptiop value+-+p tspinal value&v=2&measuretype=4&cube=http%3A%2F%2F129.177.219.15%3A80%2Fobj%2FfCube%2Fis3.sykdom.mor.komplikasjoner.tiltak.analgesi C1&top=yes>.
12. Helsedirektoratet. Nasjonal faglig retningslinje for svangerskapsdiabetes: Gravide med økt risiko for svangerskapsdiabetes bør få tilbud om glukosebelastningstest i uke 24-28 2017 [updated 22.09.17; cited 2018 04.April ]. Available from: <https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/svangerskapsdiabetes/seksjon?Tittel=diagnostikk-av-svangerskapsdiabetes-og-20014569#gravide-med-økt-risiko-for-svangerskapsdiabetes-bør-få-tilbud-om-glukosebelastningstest-i-uke-24-28-sterk-anbefaling>.

13. Hartling L, Dryden DM, Guthrie A, Muise M, Vandermeer B, Donovan L. Benefits and harms of treating gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force and the National Institutes of Health Office of Medical Applications of Research. *Ann Intern Med* 2013;159:123-9.
14. 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;361:1339-48.
15. Helsedirektoratet. Nasjonal faglig retningslinje for diabetes: Planlegging av svangerskapet ved kjent diabetes type 1 og 2 (før svangerskapet) 2016 [cited 2017 05.Mars]. Available from: [https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/diabetes/seksjon?Tittel=svangerskap-ved-kjent-diabetes-8094#planlegging-av-svangerskapet-ved-kjent-diabetes-type-1-og-2-\(for-svangerskapet\)](https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/diabetes/seksjon?Tittel=svangerskap-ved-kjent-diabetes-8094#planlegging-av-svangerskapet-ved-kjent-diabetes-type-1-og-2-(for-svangerskapet)).
16. Helsedirektoratet. Nasjonal faglig retningslinje for diabetes: Behandlingsmål og henvisningsrutiner ved kjent diabetes type 1 og 2 i svangerskapet 2016 [cited 2017 05.Mars]. Available from: <https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/diabetes/seksjon?Tittel=svangerskap-ved-kjent-diabetes-8094#behandlingsmal-og-henvisningsrutiner-ved-kjent-diabetes-type-1-og-2-i-svangerskapet>.
17. Eidem I, Stene LC, Henriksen T, Hanssen KF, Vangen S, Vollset SE, et al. Congenital anomalies in newborns of women with type 1 diabetes: nationwide population-based study in Norway, 1999-2004. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010;89:1403-11.
18. Persson M, Norman M, Hanson U. Obstetric and perinatal outcomes in type 1 diabetic pregnancies: A large, population-based study. *Diabetes Care*. 2009;32:2005-9.
19. Billionnet C, Mitanchez D, Weill A, Nizard J, Alla F, Hartemann A, et al. Gestational diabetes and adverse perinatal outcomes from 716,152 births in France in 2012. *Diabetologia* 2017;60:636-44.
20. 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;54:2771-8.
21. Sweeting AN, Ross GP, Hyett J, Molyneaux L, Constantino M, Harding AJ, et al. Gestational Diabetes Mellitus in Early Pregnancy: Evidence for Poor Pregnancy Outcomes Despite Treatment. *Diabetes Care* 2016;39:75-81.
22. Sermer M, Naylor CD, Gare DJ, Kenshole AB, Ritchie JW, Farine D, et al. Impact of increasing carbohydrate intolerance on maternal-fetal outcomes in 3637 women without gestational diabetes. The Toronto Tri-Hospital Gestational Diabetes Project. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:146-56.
23. Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, Coustan DR, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008;358:1991-2002.
24. Haram K, Bjørge L, Guttu K, Bergsjø P. Preeklampsi - en oversikt. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2000;120:1437-42.
25. Staff A, Andersgaard AB, Henriksen T, Langesæter E, Magnussen E, Michelsen TM, et al. Hypertensive svangerskapskomplikasjoner og eklampsi In: Øian P, Jacobsen AF, Kessler J, editors. *Veileder i fødselshjelp: Den norske legeforening* 2014. p. Kap 28.

26. Abalos E, Cuesta C, Grosso AL, Chou D, Say L. Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013;170:1-7.
27. 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.
28. Sibai B, Dekker G, Kupfermanc M. Pre-eclampsia. *The Lancet* 365:785-99.
29. Berghella V. Cesarean delivery: Preoperative planning and patient preparation UpToDate2018 [updated 27.03.18; cited 2018 12.Apr]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/cesarean-delivery-preoperative-planning-and-patient-preparation>.
30. Boyle A, Reddy UM, Landy HJ, Huang CC, Driggers RW, Laughon SK. Primary cesarean delivery in the United States. *Obstet Gynecol* 2013;122:33-40.
31. Yang XJ, Sun SS. Comparison of maternal and fetal complications in elective and emergency cesarean section: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2017;296:503-12.
32. Declercq E, Barger M, Cabral HJ, Evans SR, Kotelchuck M, Simon C, et al. Maternal outcomes associated with planned primary cesarean births compared with planned vaginal births. *Obstet Gynecol* 2007;109:669-77.
33. Marshall NE, Fu R, Guise JM. Impact of multiple cesarean deliveries on maternal morbidity: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 2011;205:262.e1-8.
34. Jackson S, Fleege L, Fridman M, Gregory K, Zelop C, Olsen J. Morbidity following primary cesarean delivery in the Danish National Birth Cohort. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206:139.e1-5.
35. Andolf E, Thorsell M, Kallen K. Cesarean delivery and risk for postoperative adhesions and intestinal obstruction: a nested case-control study of the Swedish Medical Birth Registry. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:406.e1-6.
36. Esakoff TF, Cheng YW, Sparks TN, Caughey AB. The association between birthweight 4000 g or greater and perinatal outcomes in patients with and without gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:672.e1-4.
37. Gaudet L, Ferraro ZM, Wen SW, Walker M. Maternal obesity and occurrence of fetal macrosomia: a systematic review and meta-analysis. *Biomed Res Int* 2014;2014:640291.
38. Menticoglou SM, Manning FA, Morrison I, Harman CR. Must macrosomic fetuses be delivered by a caesarean section? A review of outcome for 786 babies greater than or equal to 4,500 g. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1992;32:100-3.
39. Koyanagi A, Zhang J, Dagvadorj A, Hirayama F, Shibuya K, Souza JP, et al. Macrosomia in 23 developing countries: an analysis of a multicountry, facility-based, cross-sectional survey. *Lancet* 2013;381:476-83.
40. Bjorstad AR, Irgens-Hansen K, Daltveit AK, Irgens LM. Macrosomia: mode of delivery and pregnancy outcome. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010;89:664-9.
41. Cyganek K, Skupien J, Katra B, Hebda-Szydlo A, Janas I, Trznadel-Morawska I, et al. Risk of macrosomia remains glucose-dependent in a cohort of women with pregestational type 1 diabetes and good glycemic control. *Endocrine* 2017;55:447-55.
42. Wahlberg J, Ekman B, Nystrom L, Hanson U, Persson B, Arnqvist HJ. Gestational diabetes: Glycaemic predictors for fetal macrosomia and maternal risk of future diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2016;114:99-105.

43. Ju H, Chadha Y, Donovan T, O'Rourke P. Fetal macrosomia and pregnancy outcomes. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2009;49:504-9.
44. Siggelkow W, Boehm D, Skala C, Grosslercher M, Schmidt M, Koelbl H. The influence of macrosomia on the duration of labor, the mode of delivery and intrapartum complications. *Arch Gynecol Obstet* 2008;278:547-53.
45. 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.
46. Gaup AK. Diabetes i svangerskapet – svangerskapsutfall for mor og barn [Masteroppgave i Medisin ]. Tromsø: UiT Norges arktiske universitet; 2013.
47. Abenhaim HA, Benjamin A. Higher caesarean section rates in women with higher body mass index: are we managing labour differently? *J Obstet Gynaecol Can* 2011;33:443-8.
48. Statistisk sentralbyrå. Helseforhold, levekårundersøkelsen 2016 [updated 20.06.2016; cited 2018 23. Mai]. Available from: <https://www.ssb.no/helse/statistikker/helseforhold/hvert-3-aar>.
49. Helsedirektoratet. Nasjonal faglig retningslinje for svangerskapsdiabetes: Om retningslinjen 2017 [updated 22.09.17; cited 2018 07.April]. Available from: <https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/svangerskapsdiabetes>.
50. Farrar D, Simmonds M, Bryant M, Lawlor DA, Dunne F, Tuffnell D, et al. Risk factor screening to identify women requiring oral glucose tolerance testing to diagnose gestational diabetes: A systematic review and meta-analysis and analysis of two pregnancy cohorts. *PLoS One* 2017;12:e0175288.
51. 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;166:317-24.
52. Helsedirektoratet. Nasjonal faglig retningslinje for svangerskapsdiabetes: Diagnostikk og oppfølging av hyperglykemi tidlig i svangerskapet 2017 [updated 22.09.2017; cited 2018 22. Mai]. Available from: <https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/svangerskapsdiabetes/seksjon?Tittel=diagnostikk-og-oppfolging-av-20014562#det-foresl%C3%A5s-at-gravide-med-risikofaktorer-tilbys-hba1c-ved-f%C3%B8rste-svangerskapskontroll-svak-anbefaling>.
53. Helsedirektoratet. Nasjonal faglig retningslinje for svangerskapsdiabetes: HbA1c 4 måneder postpartum og senere årlig 2017 [updated 22.09.2017; cited 2018 16.April]. Available from: <https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/svangerskapsdiabetes/seksjon?Tittel=hba1c-4-maneder-postpartum-20014593#hos-kvinner-som-har-hatt-svangerskapsdiabetes-foresl%C3%A5s-det-at-hba1c-m%C3%A5les-4-m%C3%A5neder-etter-f%C3%B8rste-deretter-%C3%A5rlig--f%C3%B8r-eventuelt-nytt-svangerskap-svak-anbefaling>.

## 8 Vedlegg

### 8.1 Tabeller og figurer

**Tabell 1. Fordeling av kasus (diabetes 1, diabetes 2 og svangerskapsdiabetes) og kontroller i treårsperioder for de totalt 1122 inkluderte gravide kvinnene som fødte ved UNN (Tromsø, Harstad og Narvik) i perioden 1.1.2004 - 31.12.2015**

Tidsperioder	Diabetes type 1	Diabetes type 2	Svangerskapsdiabetes	Alle kasus	Kontroll
	n	n	n	n	n
2004 – 2006*	24	8	46	78	81
2007 - 2009	31	15	76	122	122
2010 - 2012	37	17	127	181	179
2013 - 2015	25	8	145	178	181
Totalt	117	48	396	559	563

\*Kun Tromsø, fordi Harstad og Narvik ikke var inkludert i det elektroniske journalsystemet DIPS i denne perioden.

**Tabell 2. Karakteristika av gravide/fødende kvinner med diabetes type 1, diabetes type 2 og svangerskapsdiabetes og kontroller uten diabetes som fødte ved Universitetssykehuset i Nord-Norge (Tromsø, Harstad og Narvik) i perioden 1.1.2004 - 31.12.2015**

	Diabetes type 1 (n=117)		Diabetes type 2 (n=48)		Svangerskapsdiabetes (n=394)		Kontroller (n =563)	
	n	Mean ± SD	n	Mean ± SD	n	Mean ± SD	n	Mean ± SD
Alder mor (år)	117	30,5 ± 4,9	48	34,1 ± 5,4	394	32,2 ± 5,3	563	29,7 ± 5,3 <sup>f,i</sup>
KMI før/i svangerskapet (kg/m <sup>2</sup> )	88	27,1 ± 5,3	31	35,0 ± 7,0	331	30,3 ± 6,7	433	24,3 ± 4,8 <sup>c,f,i</sup>
Vekt før/tidlig i svangerskapet (kg)	94	74,5 ± 15,2	34	92,6 ± 21,1	337	81,7 ± 19,7	453	66,7 ± 13,8 <sup>c,f,i</sup>
Vektøkning (kg)	48	16,9 ± 5,1	17	13,1 ± 6,5	229	12,6 ± 7,8	316	12,3 ± 5,2 <sup>c</sup>
Høyde (cm)	93	166 ± 5,8	37	165 ± 6,3	353	164 ± 6,8	444	165 ± 6,2 <sup>h</sup>
Røyking, n (%)	99	13 (13,1)	43	8 (18,6)	360	45 (12,5)	439	43 (9,8)
Førstegangsfødende, n (%)	117	56 (47,9)	48	14 (29,2)	394	132 (33,5)	560	268 (47,9) <sup>d,i</sup>
Ikke-europeisk etnisitet, n (%)	112	2 (1,8)	47	5 (10,6)	384	36 (9,4)	427	62 (14,5) <sup>c,g</sup>
Lav utdanning, <10 år, n (%)	90	8 (8,9)	34	9 (26,5)	303	33 (10,9)	387	33 (8,5) <sup>f</sup>
<b>Preeklampsi, n (%)</b>	<b>117</b>	<b>29 (24,8)</b>	<b>48</b>	<b>10 (20,8)</b>	<b>394</b>	<b>57 (14,5)</b>	<b>557</b>	<b>23 (4,1)<sup>c,f,i</sup></b>
Normal fødsel, n (%)	117	39 (33,3)	48	19 (39,6)	394	228 (57,9)	563	413 (73,4)
<b>Keisersnitt, n (%)</b>	<b>117</b>	<b>65 (55,6)</b>	<b>48</b>	<b>28 (58,3)</b>	<b>394</b>	<b>139 (35,3)</b>	<b>563</b>	<b>112 (19,9)<sup>c,f,i</sup></b>
<b>Akutte keisersnitt, n (%)</b>		<b>44 (68,8)</b>		<b>17 (60,7)</b>		<b>85 (68,0)</b>		<b>81 (73,0)</b>
<b>Elektive keisersnitt, n (%)</b>		<b>20 (31,3)</b>		<b>11 (39,3)</b>		<b>40 (32,0)</b>		<b>30 (27,0)</b>
Vakuumbaljon/tang forløsning, n (%)	117	13 (11,1)	48	1 (2,1)	394	27 (6,9)	563	38 (6,8)
Gestasjonsalder (uker)	114	37,7 ± 2,2	48	36,8 ± 3,7	391	38,8 ± 2,1	563	39,4 ± 2,4 <sup>c,f,i</sup>
Fødselsvekt (g)	116	3749 ± 790	48	3472 ± 1104	391	3735 ± 730	563	3494 ± 619 <sup>c,i</sup>
Fødselslengde (cm)	98	50,0 ± 2,9	40	48,7 ± 5,0	350	50,3 ± 2,8	506	49,9 ± 2,8 <sup>d,g</sup>
<b>Makrosomi, &gt; 4500 g, n (%)*</b>	<b>93</b>	<b>18 (19,4)</b>	<b>37</b>	<b>7 (18,9)</b>	<b>352</b>	<b>57 (16,2)</b>	<b>525</b>	<b>20 (3,8)<sup>c,e,i</sup></b>
For tidlig fødsel, n (%)**	114	21 (18,4)	48	11 (22,9)	391	39 (10,0)	563	38 (6,8) <sup>c,f</sup>

KMI; kroppsmasseindeks, \*Makrosomi ved termin (≥ 37 svangerskapsuker), \*\* for tidlig fødsel < 37 svangerskapsuker.

P-verdier fra variansanalyser (ANOVA) der hver diabetesgruppe er sammenlignet med kontroller; <sup>a</sup> < 0,05, <sup>b</sup> < 0,01, <sup>c</sup> < 0,001 diabetes type 1 vs. kontroller, <sup>d</sup> < 0,05, <sup>e</sup> < 0,01 og <sup>f</sup> < 0,001 diabetes type 2 vs. kontroller, <sup>g</sup> < 0,05, <sup>h</sup> < 0,01, <sup>i</sup> < 0,001 svangerskapsdiabetes vs. kontroller.



**Tabell 3. Forskjeller i potensielle forklaringsvariabler mellom gravide/fødende kvinner med preeklampsi (Ja) og uten preeklampsi (Nei) innen hver av gruppene med diabetes type 1, diabetes type 2, svangerskapsdiabetes og kontroller uten diabetes**

	Diabetes type 1 (n=117)		Diabetes type 2 (n=48)		Svangerskapsdiabetes (n=394)		Kontroller (n =563)	
	Ja	Nei	Ja	Nei	Ja	Nei	Ja	Nei
n (%)	29 (24,8)	88	10 (20,8)	38	57 (14,5)	337	23 (4,1)	534
<b>Alder mor (år), mean ± SD</b>	29,1 ± 5,2	30,9 ± 4,7	<b>37,0 ± 5,8</b>	<b>33,3 ± 5,0<sup>a</sup></b>	32,2 ± 5,5	32,2 ± 5,2	29,3 ± 6,6	29,7 ± 5,3
<b>KMI (kg/m<sup>2</sup>), mean ± SD</b>	<b>29,5 ± 5,5</b>	<b>26,2 ± 5,0<sup>a</sup></b>	38,16 ± 8,6	33,9 ± 6,1	31,1 ± 7,1	30,2 ± 6,6	26,5 ± 6,9	24,2 ± 4,7
Røyking, n (%)	3 (12,5)	10 (13,3)	1 (11,1)	7 (20,6)	5 (10,6)	40 (12,8)	1 (5,9)	41 (9,8)
<b>Førstegangsfødende, n (%)</b>	15 (51,7)	41 (46,6)	3 (30,0)	11 (29,0)	<b>27 (47,4)</b>	<b>105 (31,2)<sup>a</sup></b>	<b>16 (69,6)</b>	<b>251 (47,3)<sup>a</sup></b>
Ikke-europeisk etnisitet, n (%)	0 (0)	2 (2,4)	1 (10,0)	4 (10,8)	8 (14,3)	28 (8,5)	1 (6,7)	59 (14,5)
Utdanning <10 år, n (%)	5 (25,0)	3 (4,3)	2 (22,2)	7 (28,0)	3 (7,5)	30 (11,4)	1 (5,9)	31 (8,5)

KMI; kroppsmasseindeks før/tidlig i svangerskapet.

P-verdier fra t-tester; <sup>a</sup> < 0,05, <sup>b</sup> < 0.01, <sup>c</sup> < 0.001 for sammenligning av kvinner med, vs. uten preeklampsi innen hver gruppe.

**Tabell 4. Forskjeller i potensielle forklaringsvariabler mellom kvinner forløst med keisersnitt (Ja) og forløst uten keisersnitt (Nei) innen hver av gruppene med diabetes type 1, diabetes type 2, svangerskapsdiabetes og kontroller uten diabetes**

Keisersnitt	Diabetes type 1 (n=117)		Diabetes type 2 (n=48)		Svangerskapsdiabetes (n=394)		Kontroller (n =563)	
	Ja	Nei	Ja	Nei	Ja	Nei	Ja	Nei
n (%)	65 (55,6)	52	28 (58,3)	20	139 (35,3)	255	112 (19,9)	451
Alder mor (år), mean ± SD	30,2 ± 4,4	30,9 ± 5,4	35,3 ± 3,6	32,4 ± 6,9	32,4 ± 5,1	32,1 ± 5,3	30,3 ± 5,3	29,6 ± 5,3
<b>KMI (kg/m<sup>2</sup>), mean ± SD</b>	27,5 ± 5,5	26,6 ± 5,1	<b>37,2 ± 6,0</b>	<b>31,9 ± 7,2<sup>a</sup></b>	30,8 ± 7,3	30,1 ± 6,3	25,0 ± 4,8	24,2 ± 4,7
Røyking, n (%)	7 (13,0)	6 (13,3)	4 (16,7)	4 (21,1)	<b>22 (17,7)</b>	<b>23 (9,8)<sup>a</sup></b>	8 (10,5)	35 (9,6)
<b>Førstegangsfødende, n (%)</b>	32 (49,2)	24 (46,2)	<b>5 (17,9)</b>	<b>9 (45,0)<sup>a</sup></b>	51 (36,7)	81 (31,8)	<b>67 (59,8)</b>	<b>201 (44,9)<sup>b</sup></b>
Ikke-europeisk etnisitet, n (%)	1 (1,7)	1 (1,9)	3 (11,1)	2 (10,0)	17 (12,7)	19 (7,6)	14 (18,0)	48 (13,8)
Utdanning < 10 år, n (%)	3 (6,5)	5 (11,4)	5 (26,3)	4 (26,7)	13 (12,3)	20 (10,2)	6 (8,2)	27 (8,6)
<b>Preeklampsi, n (%)</b>	<b>22 (33,9)</b>	<b>7 (13,5)<sup>b</sup></b>	7 (25,0)	3 (15,0)	<b>27 (19,4)</b>	<b>30 (11,8)<sup>a</sup></b>	8 (7,2)	15 (3,4)
Makrosomi, > 4500 g, n (%) <sup>*</sup>	13 (25,5)	5 (11,9)	5 (22,7)	2 (13,3)	25 (21,6)	32 (13,6)	6 (6,3)	14 (3,3)

KMI; kroppsmasseindeks før/tidlig i svangerskapet, \*Makrosomi ved termin (≥ 37 svangerskapsuker).

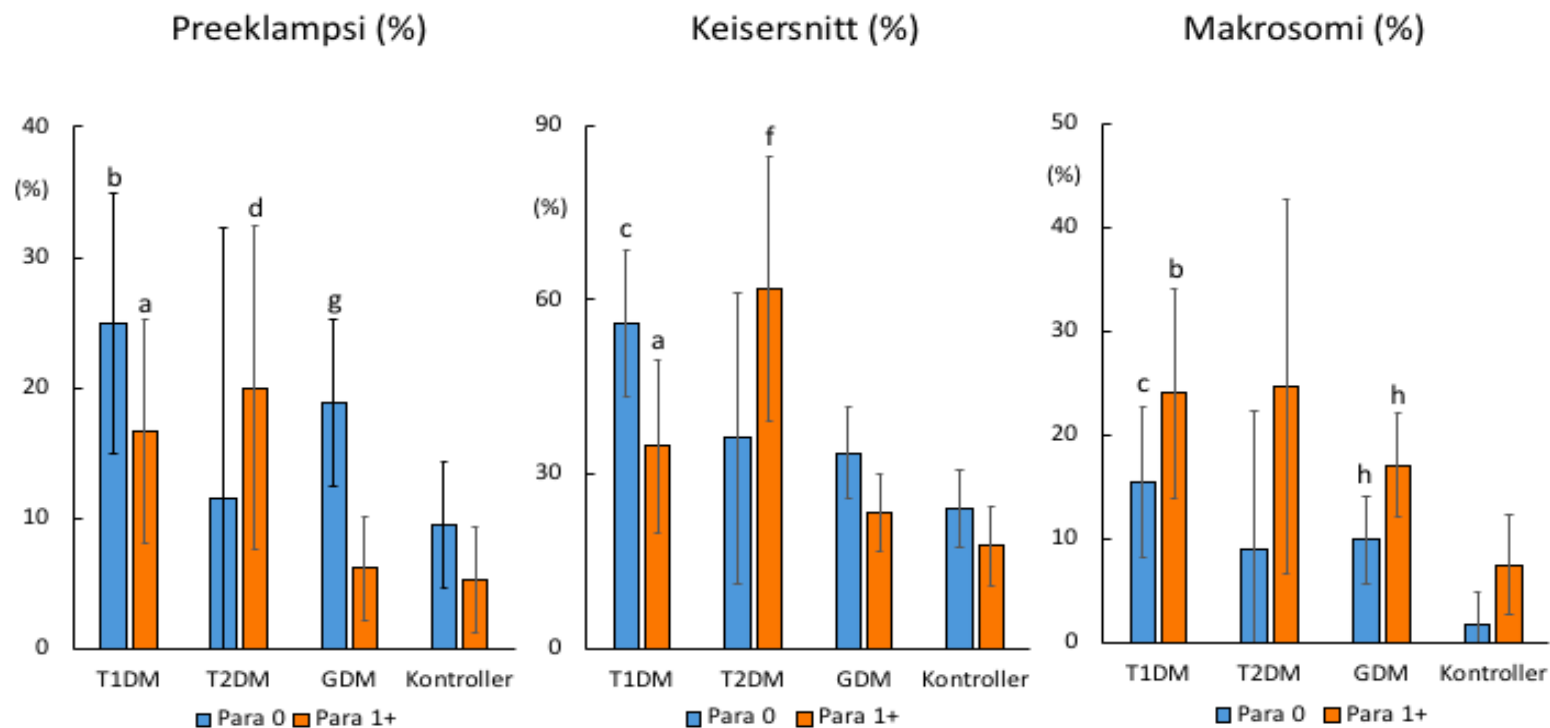
P-verdier fra t-tester; <sup>a</sup> < 0,05, <sup>b</sup> < 0,01, <sup>c</sup> < 0,001 for sammenligning av gravide forløst med, vs. uten keisersnitt innen hver gruppe.

Tabell 5. Forskjeller i potensielle forklaringsvariabler mellom gravide/fødende kvinner med føtal makrosomi\* (Ja) og uten føtal makrosomi (Nei) innen hver av gruppene med diabetes type 1, diabetes type 2, svangerskapsdiabetes kontrollert uten diabetes

Makrosomi	Diabetes type 1 (n=93)		Diabetes type 2 (n=37)		Svangerskapsdiabetes (n=352)		Kontroller (n =525)	
	Ja	Nei	Ja	Nei	Ja	Nei	Ja	Nei
n (%)	18 (19,4)	75	7 (18,9)	30	57 (16,2)	295	20 (3,8)	505
Alder mor (år), mean ± SD	32,1 ± 4,1	30,7 ± 4,9	33,0 ± 6,3	34,2 ± 5,6	32,3 ± 5,0	32,13 ± 5,2	30,5 ± 4,4	29,6 ± 5,3
KMI (kg/m <sup>2</sup> ), mean ± SD	29,7 ± 6,8	26,8 ± 5,2	36,7 ± 2,7	33,6 ± 6,1	31,0 ± 6,7	29,9 ± 6,5	24,6 ± 5,5	24,2 ± 4,8
Røyking, n (%)	1 (6,3)	10 (15,9)	<b>0 (0)</b>	<b>7 (25)<sup>b</sup></b>	8 (15,4)	32 (11,8)	<b>0 (0)</b>	<b>40 (10,0)<sup>c</sup></b>
Førstegangsfødende, n (%)	6 (33,3)	37 (49,3)	1 (14,3)	11 (36,7)	<b>12 (21,1)</b>	<b>106 (35,9)<sup>a</sup></b>	5 (26,3)	244 (48,5)
Ikke-europeisk etnisitet, n (%)	0 (0)	2 (2,8)	<b>0 (0)</b>	<b>4 (13,8)<sup>a</sup></b>	4 (7,14)	29 (10,1)	3 (18,8)	55 (14,3)
Utdanning < 10 år, n (%)	1 (6,7)	5 (8,6)	<b>0 (0)</b>	<b>5 (23,8)<sup>a</sup></b>	5 (10,6)	23 (10,3)	1 (7,1)	30 (8,7)

KMI; kroppsmasseindeks før/tidlig i svangerskapet, \*Makrosomi ved termin ( $\geq 37$  svangerskapsuker), etter ekskludering av henholdsvis 21, 11, 39 og 38 fødende kvinner med for tidlig fødsel blant de med T1DM, T2DM, GDM og kontrollene.

P-verdi fra t-tester; <sup>a</sup> < 0,05, <sup>b</sup> < 0,01, <sup>c</sup> < 0,001 for sammenligning av gravide med, vs. uten føtal makrosomi innen hver gruppe.



**Figur 1.** Forekomst av preeklampsi, keisersnitt og makrosomi blant gravide med T1DM, T2DM og GDM (n = 559) og kontroller uten diabetes (n = 563) som fødte ved Universitetssykehuset Nord-Norge (UNN) i perioden 1.1.2004 - 31.12.2015, blant førstegangsfødende (Para 0) og flergangsfødende (Para 1+) hvor analysene er stratifisert for paritet og justert for følgende kovariater:

**Preeklampsi:** Para 0: KMI og gestasjonsalder, Para 1+: KMI, gestasjonsalder og lavt utdanningsnivå.

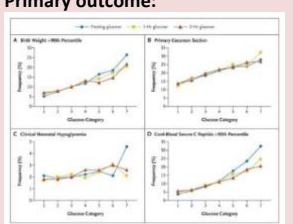
**Keisersnitt:** Para 0: Mors alder, etnisitet, makrosomi og preeklampsi. Para 1+: KMI, lavt utdanningsnivå, etnisitet, gestasjonsalder og makrosomi.

**Makrosomi:** Para 0: Mors alder og gestasjonsalder. Para 1+: Mors alder, KMI og gestasjonsalder.

<sup>a</sup> < 0,05, <sup>b</sup> < 0,01, <sup>c</sup> < 0,001 kontroller vs. T1DM, <sup>d</sup> < 0,05, <sup>e</sup> < 0,01 og <sup>f</sup> < 0,001 kontroller vs. T2DM, <sup>g</sup> < 0,05, <sup>h</sup> < 0,01, <sup>i</sup> < 0,001 kontroller vs. GDM.

## 8.2 Litteraturevaluering

Referanse:		Design: Retrospektiv Case-kontroll																																			
Eidem I, Vangen S, Hanssen KF, Vollset SE, Henriksen T, Jøner G, et al. Perinatal and infant mortality in term and preterm births among women with type 1 diabetes. <i>Diabetologia</i> . 2011;54(11):2771-8.		Dokumentasjonsnivå	IIb																																		
		Grade:	B																																		
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer																																		
To estimate the risks of adverse birth outcomes in women with type 1 diabetes, compared with the background population, and to explore the risks in preterm and term delivery separately.	<p><b>Inclusion:</b> All births in Norway between 1985 and 2004 occurring after 22 weeks.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 1307 with pregestational DM1.</li> <li>- 1.161092 background population</li> </ul> <p>They linked data in the Medical Birth Registry to the Norwegian Childhood Diabetes Registry. Diabetes registry only includes incident cases for young persons and for certain periods, the study population includes approx. 1/3 of all births by woman with DM1.</p> <p><b>Exclusion:</b> Births without a registered gestational age.</p> <p><b>Outcome:</b> Stillbirth, perinatal death, neonatal and early neonatal death, infant death, pre-eclampsia.</p> <p><b>Statistical analyses:</b> Logistic regression in SPSS for 95% CI. Fishers exact test (two-sided). STATA to make density plot.</p> <p><b>Confounding factors:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Parity</li> <li>- Maternal age</li> <li>- Educational level</li> <li>- Ethnic origin</li> <li>- Year of delivery</li> <li>- Sex of child</li> <li>- Marital status</li> <li>- Gestational age</li> </ul>	<p>Risk in pregnancies with pregest. DM1 relative to the Norwegian background population. OR (95% CI):</p> <p><u>All births</u> <i>Adjusted for all confounding factors except gestational age.</i></p> <table border="0"> <tr><td>Stillbirth</td><td>3,8(2,6-5,6)</td></tr> <tr><td>Perinatal death</td><td>3,(2,2-4,4)</td></tr> <tr><td>Neonatal death</td><td>1,5(0,66-3,3)</td></tr> <tr><td>Early neonatal death</td><td>1,5(0,64-3,7)</td></tr> <tr><td>Infant death</td><td>2,0(1,2-3,5)</td></tr> <tr><td>Stillbirth or infant death</td><td>3,0(2,2-4,1)</td></tr> <tr><td>Pre-eclampsia</td><td>6,0(5,2-6,9)</td></tr> </table> <p><u>Preterm births (&lt;37 w)</u> <i>Adjusted for all confounding factors.</i></p> <table border="0"> <tr><td>Stillbirth</td><td>1,1(0,6-2,0)</td></tr> <tr><td>Perinatal death</td><td>1,0(0,6-1,7)</td></tr> <tr><td>Infant death</td><td>1,1(0,5-2,2)</td></tr> <tr><td>Stillbirth or infant death</td><td>1,1(0,7-1,7)</td></tr> </table> <p><i>Unadjusted</i></p> <table border="0"> <tr><td>Pre-eclampsia</td><td>3,8(3,0-4,8)</td></tr> </table> <p><u>Births at term (&gt;37 w)</u> <i>Adjusted for all confounding factors:</i></p> <table border="0"> <tr><td>Stillbirth</td><td>4,0(2,1-7,5)</td></tr> <tr><td>Perinatal death</td><td>3,3(1,8-5,9)</td></tr> <tr><td>Infant death</td><td>1,9(0,8-4,6)</td></tr> <tr><td>Stillbirth or infant death</td><td>2,9(1,8-4,9)</td></tr> </table> <p><i>Unadjusted:</i></p> <table border="0"> <tr><td>Pre-eclampsia</td><td>5,4(4,4-6,5)</td></tr> </table>	Stillbirth	3,8(2,6-5,6)	Perinatal death	3,(2,2-4,4)	Neonatal death	1,5(0,66-3,3)	Early neonatal death	1,5(0,64-3,7)	Infant death	2,0(1,2-3,5)	Stillbirth or infant death	3,0(2,2-4,1)	Pre-eclampsia	6,0(5,2-6,9)	Stillbirth	1,1(0,6-2,0)	Perinatal death	1,0(0,6-1,7)	Infant death	1,1(0,5-2,2)	Stillbirth or infant death	1,1(0,7-1,7)	Pre-eclampsia	3,8(3,0-4,8)	Stillbirth	4,0(2,1-7,5)	Perinatal death	3,3(1,8-5,9)	Infant death	1,9(0,8-4,6)	Stillbirth or infant death	2,9(1,8-4,9)	Pre-eclampsia	5,4(4,4-6,5)	<p><b>Var kasus-kontrollgruppene rekruttert fra sammenliknbare befolkningsgrupper?</b> Ja, alle er gravide kvinner som fødte i Norge.</p> <p><b>Er gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? Mødre med DM1 var i snitt 1 år yngre ved fødsel (27 vs 28 år), noe lavere paritet og var oftere av europeisk opprinnelse sammenlignet med kontrollgruppen.</b></p> <p><b>Er kasusgruppens tilstand tilstrekkelig beskrevet/diagnosen validert?</b> Ja data er linket til det norske diabetesregisteret for en valid diagnose.</p> <p><b>Er kontrollgruppen fri for den aktuelle tilstanden/sykdommer? Ja</b></p> <p><b>Har forfatterne tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/analyse?</b> I utførelsen er alle gravide inkludert. Ikke utelukket de med tvillinger, forhøyet BMI og de med andre kjente risikofaktorer for alvorlige utfall. Men i statistiske utregninger er det tatt hensyn til 8 viktige konfunderende faktorer.</p> <p><b>Er eksponering for fare/skade/tiltak målt og gradert likt i gruppene? Ja</b></p> <p><b>Var den som målte eksponisjon blindet mht hvem som var kasus/kontroll?</b> Står ingenting nevnt om blinding. Men er heller ikke relevant når den er retrospektiv.</p> <p><b>Var responsraten tilstrekkelig i begge grupper?</b> Alle gravide kvinner i studieperioden ble inkludert. Responsraten er således ikke interessant. Diabetesregisteret inkluderte kun nye kasus for unge personer og for visse perioder, slik at studiepopulasjonen (case-gruppen) inneholder ca. 1/3 av alle gravide med DM1 for den gitte perioden.</p> <p><b>Styrke:</b> Stor populasjon, sikker diagnose, justert for viktige konfunderende faktorer i resultatene.</p> <p><b>Svakhet:</b> Ikke tatt hensyn til glukosekontroll og HbA1c.</p>
Stillbirth	3,8(2,6-5,6)																																				
Perinatal death	3,(2,2-4,4)																																				
Neonatal death	1,5(0,66-3,3)																																				
Early neonatal death	1,5(0,64-3,7)																																				
Infant death	2,0(1,2-3,5)																																				
Stillbirth or infant death	3,0(2,2-4,1)																																				
Pre-eclampsia	6,0(5,2-6,9)																																				
Stillbirth	1,1(0,6-2,0)																																				
Perinatal death	1,0(0,6-1,7)																																				
Infant death	1,1(0,5-2,2)																																				
Stillbirth or infant death	1,1(0,7-1,7)																																				
Pre-eclampsia	3,8(3,0-4,8)																																				
Stillbirth	4,0(2,1-7,5)																																				
Perinatal death	3,3(1,8-5,9)																																				
Infant death	1,9(0,8-4,6)																																				
Stillbirth or infant death	2,9(1,8-4,9)																																				
Pre-eclampsia	5,4(4,4-6,5)																																				
Konklusjon	There is a three to four times increased risk of stillbirth and perinatal death among woman with DM1 compared with the background population and the increased risk is limited to term births. There is also six times increased risk for pre-eclampsia in woman with DM1 compared to the background population.																																				
Land	Norway																																				
År data innsamling	1985-2004																																				

<b>Referanse:</b> 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.		<b>Design: Prospektiv kohorte</b>	
		Dokumentasjonsnivå	Ila
		Grade:	A til B
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
To clarify the risks of adverse outcomes associated with various degrees of maternal glucose intolerance less severe than that in overt diabetes mellitus.	<b>Inclusion:</b> 53,295 eligible pregnant woman at 15 centers in 9 countries. <b>Exclusion:</b> Age younger than 18 years, a plan plan to undergo delivery at another hospital, an uncertain date of last menstrual period and no ultrasonographic estimation between 6 and 24 weeks of gestational age, inability to complete the oral glucose-tolerance test within 32 weeks of gestation, multiple pregnancy, conception by means of gonadotropin ovulation induction or in vitro fertilization, glucose testing before recruitment or a diagnosis of diabetes during the current pregnancy, diagnosis of diabetes before the current pregnancy and requiring treatment with medication, participation in another study that could interfere with the HAPO study, infection with the human immunodeficiency virus or hepatitis B or C virus, previous participation in the HAPO study, or inability to converse in the languages used on center forms without the aid of an interpreter. If glucose measurements were made outside the setting of the HAPO study after initial enrollment, participation was terminated. <b>Sample:</b> They underwent a standard oral glucose-tolerance test (75-g dose of glucose) between 24 and 32 weeks of gestation. Height, weight and blood pressure were measured, and data concerning smoking, alcohol use, history of diabetes, hypertension and demographic characteristics were taken. Ethnic group was self-reported. <b>Outcome:</b> <i>Primary:</i> Birth weight above 90 <sup>th</sup> percentile for gestational age, primary cesarean delivery, clinically diagnosed neonatal hypoglycemia, cord-blood serum C-peptide level above 90 <sup>th</sup> percentile. <i>Secondary:</i> Delivery before 37 weeks of gestation, shoulder dystocia, birth injury, need for intensive neonatal care, hyperbilirubinemia, preeklampsia. <b>Confounding factors:</b> Infants sex, race or ethnic group, center, parity, age, BMI, smoking status, alcohol use, presence or absence of a family history of diabetes/hypertension, gestational age at the OGGT, sex of the infant, parity, MAP, maternal urinary tract infection, presence/absence of hospitalization before delivery. <b>Statistical analysis:</b> Pearson product-moment correlations.	28,562 (53,6%) agreed to participate. 25,505 completed OGTT. After exclusion (2189), data from 23,316 were available for analysis. <b>Primary outcome:</b>  <p>After adjustment for confounding factors:  <u>Birth weight &gt; 90th percentile:</u> Increasing OR with increasing fasting bg-level and at 1-hr. OR 5,01 in the highest category of fasting plasma glucose.  <u>Primary cesarean section:</u> Increasing OR with increasing fasting bg-level. OR 1,86 in the highest category of 1-hr plasma glucose.  <u>Clinical Neonatal Hypoglycemia:</u> None of the OR for the highest glucose categories were significant.  <u>Cord-blood serum C-peptide &gt; 90th percentile:</u> Strong accosiation and increasing accosiation with increasing glycemia category. OR 7,65 for the highest category of fasting glucose.  <i>Primary and secondary outcome:</i>  <b>Secondary outcome:</b> Significantly positive associations between all the secondary outcomes with maternal glycemia, except premature delivery, intensive neonatal care and hyperbilirubinemia with fasting glucose level. Strongeest association for preeclampsia. OR for each 1-SD increase in each glucose measure ranged from 1,21 (1,13-1,29) to 1,28 (1,20-1,37).         </p>	<b>Sjekkliste:</b> <b>Var gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer?</b> Ikke relevant <b>Er gruppene rekruttert fra samme populasjon/befolkningsgruppe?</b> Ja de er alle gravide kvinner, men fra 9 ulike land fra 4 ulike kontinenter. <b>Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon?</b> Ja for gravide kvinner. Studien er utført i mange land og derfor overførbart til ulike befolkningsgrupper. <b>Var studien prospektiv?</b> Ja <b>Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig i de to gruppene?</b> Ja, glukosenivå ble målt ved en lab for å unngå analytisk variasjon mellom sentre. <b>Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp?</b> Over 23.000 av totalt 53,295 mulige. 53,6 % deltakelse. Alder og utdanning var nokså like i gruppen som deltok og de som ikke deltok. <b>Er det utført frafallsanalyser?</b> 10,7 % dropout. Ingen frafallsanalyse. <b>Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall?</b> Ja <b>Er det tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/gjennomføring?</b> Ja <b>Er den som vurderte resultatene (endepunktene) blindet gruppetilhørighet?</b> Ja, både kvinnene, pleiere og staben i HAPO-studien var blindet for glukoseverdiene. <b>Styrke:</b> Blindet, stor populasjon, sterk assosiasjon mellom glukoseverdi og utfall. <b>Svakhet:</b> Ingen frafallsanalyse, lav deltakelse.
Konklusjon	Strong continuous associations of maternal glucose levels below those diagnostic of diabetes with increased birth weight and increased cord-blood serum C-peptid.		
Land	USA, Barbados, United Kingdom, Netherlands, Thailand, Israel, Australia, Hong Kong, Singapore.		
År data innsamling	July 2000-April 2006		

<b>Referanse:</b> 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.		<b>Design: Retrospektiv Case-kontroll</b>	
		Dokumentasjonsnivå	IIb
		Grade:	B
<b>Formål</b>	<b>Materiale og metode</b>	<b>Resultater</b>	<b>Diskusjon/kommentarer</b>
To provide solid evidence for obstetric and perinatal outcomes in type 1 diabetic pregnancies.	<b>Inclusion:</b> All singleton pregnancies in Sweden between 1991 and 2003 collected from the Swedish Medical Birth Registry (MBR). ICD-9 and ICD-10 for diagnosis. 1991-1997: ICD-9 separated DM1 from gestational diabetes. 1998- : ICD-10 separated DM1 from DM2 and gestational diabetes. - 5,089 with DM1 - 1,260,207 without DM1 At first antenatal the woman was interviewed about her medical history, obstetric history. Standardized forms were used. All variables were collected from MBR, except ethnicity. Country of birth was established by linking MBR to Civil Registration. <b>Exclusion:</b> Twin or multiple pregnancies	<b>Pregnancy complications in type 1 diabetic and control groups with adjusted* OR (95% CI):</b>  PIH 1,53 (1,18-1,99) Preeclampsia mild 4,30 (3,83-4,83) Preeclampsia severe 4,47 (3,77-5,31) Cesarean section 5,31 (4,97-5,69) Vacuum extraction 1,41 (1,25-1,58)  <b>Fetal and neonatal complications in type 1 diabetic pregnancies and control group with adjusted* OR (95% CI):</b>  Stillbirth 3,34 (2,46-4,55) Fetal distress 2,34 (2,12-2,58) Perinatal mortality 3,29 (2,50-4,33) LGA 11,4 (10,6-12,4) SGA 0,71 (0,55-0,91) Major malformations 2,50 (2,13-2,94) Apgar score <7 at 5 min 2,60 (2,14-3,17) Apgar score < 4 at 5 min 2,39 (1,64-3,51) RDS 4,65 (2,20-9,84) Shoulder dystocia 11,08 (8,22-14,93)  *Adjusted for all confounding factors	<b>Sjekkliste:</b> <b>Var kasus-kontrollgruppene rekruttert fra sammenliknbare befolkningsgrupper?</b> Ja, gravide kvinner i ett land. <b>Er gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer?</b> Kvinner med DM1 hadde oftere pregestasjonell hypertensjon og hadde høyere BMI enn bakgrunnspopulasjonen. <b>Er kasusgruppens tilstand tilstrekkelig beskrevet/diagnosen validert?</b> Ja, ICD-9 and 10 er brukt for diagnosen. Mellom 1991-1997 ble ikke DM2 separert fra DM1, men prevalensen av DM2 i svangerskap i Sverige er lav og vurdert til å ha liten innvirkning. Det kan likevel være en liten andel av de i case-gruppen som har DM2 og ikke DM1. Vil mest ssh påvirke i positiv favør (mindre komplikasjoner). <b>Er kontrollgruppen fri for den aktuelle tilstanden/sykdommer?</b> Ja <b>Har forfatterne tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/analyse?</b> Ja <b>Er eksponering for fare/skade/tiltak målt og gradert likt i gruppene?</b> Ja, materielle komplikasjoner under svangerskap og fødsel, samt føtale og neonatale komplikasjoner ble klassifisert ved bruk av ICD-9 og 10. <b>Var den som målte eksposisjon blindet mht hvem som var kasus/kontroll?</b> Ikke nevnt noe om/ Ikke relevant. <b>Var responsraten tilstrekkelig i begge grupper?</b> Ikke behov for respons, alle ble inkludert. MBR vurdert til å dekke > 98% av alle fødsler i Sverige.  <b>Styrke:</b> Stor populasjon, sikker diagnose, justert for viktige konfunderende faktorer i analysene. <b>Svakhet:</b> Ikke data på glykemisk kontroll under svangerskapet.
<b>Konklusjon</b>	Pregnant type 1 diabetic woman have markedly elevated incidence of obstetric and fetal complications. Significantly higher risk for preeclampsia, cerarean section, SGA, shoulder dystocia and several other complications in pregnant women with DM1 compared to background population.		
<b>Land</b>	Sweden		
<b>År data innsamling</b>	1991 - 2003		
	<b>Outcome:</b> PIH, Preeclampsia, cesarean section, vacuum extraction/forceps, stillbirth, fetal distress, perinatal mortality, neonatal mortality, birth> 32 and 37 weeks GA, LGA, SGA, major malformations, Apgar score < 4 and 7, erb palsy, RDS, respiratory disorders.  <b>Statistics:</b> Student t-test, c <sup>2</sup> , logistic regression, multivariate ananalyses  <b>Confounding factors:</b> Maternal age, BMI, parity, chronic hypertensive disorder, smoking habits, ethnicity (nordic countries or elsewhere)		

Referanse:		Design: Retrospektiv kohorte	
Sweeting AN, Ross GP, Hyett J, Molyneux L, Constantino M, Harding AJ, et al. Gestational Diabetes Mellitus in Early Pregnancy: Evidence for Poor Pregnancy Outcomes Despite Treatment. Diabetes Care. 2016;39(1):75-81.		Dokumentasjonsnivå	IIb
		Grade:	B
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
To determine the prevalence, clinical characteristics, and pregnancy outcomes among high-risk woman in whom GDM was diagnosed before 24 weeks of gestation and among woman with pre-existing diabetes compared with woman in whom GDM was diagnosed after 24 weeks of gestation.	<p><b>Inclusion:</b> All women attending the Royal Prince Alfred Hospital Antenatal Diabetes Clinic between 1991 and 2011: 4837 woman.</p> <p>GDM defined by the Australasian Diabetes in Pregnancy Society diagnostic criteria with testing between 24-28 weeks. High-risk woman underwent early testing; previous GDM, macrosomia, unexplained stillbirth, family history of type 2 diabetes, age &gt;35, BMI &gt;30 and high-risk ethnicity.</p> <p>To identify woman with pre-existing DM or DM in pregnancy from distinct GDM: pre-existing DM was defined as known DM diagnoses prior to pregnancy. Then WHO criteria were used retrospectively to find DM in pregnancy. These woman were excluded. Treatment: lifestyle intervention and the addition of insulin therapy if BGL targets were not achieved with lifestyle intervention. Woman undertook home blood glucose monitoring 4 times daily to achieve BGL targets.</p> <p><b>Exclusion:</b> woman with known DM1, woman with diabetes mellitus in pregnancy (BGL <math>\geq</math> 7,0 mmol/L, 2-h BGL <math>\geq</math> 11,1 mmol/L after 75-g OGTT, random BGL <math>\geq</math> 11,1).</p> <p><b>Outcome:</b> Preterm delivery, cesarean section, hypertensive disorders of pregnancy, persisting postpartum dysglycemia, macrosomia, LGA, SGA, stillbirth, hyperbilirubinemi, intensive care admission, RDS, hypoglycemia.</p> <p><b>Statistics:</b> ANOVA, Kruskal-Wallis, <math>\chi^2</math>, logistic regression. <math>P &lt; 0,05</math>. Data grouped according to type of diabetes and timing of GDM diagnosis &lt;12 w, 12-23w, &gt;24 weeks. &lt; 12 w and 12-23 was collectively referred to as early GDM.</p> <p><b>Confounding factors for LGA and macrosomia:</b> Maternal age, ethnicity, family history of DM, Prepregnancy BMI, GWG, fasting OGTT value, HbA1c at diagnosis, AUC for glucose, preterm delivery, insulin therapy, cesarean section, hypertensive disorders of pregnancy.</p>	<p>Woman with early GDM were older, had higher prepregnancy BMI and were more likely to have family history of diabetes. The earlier the diagnosis of GDM the more likely insulin therapy was needed.</p> <p>Woman with type 2 DM had the highest rates of preterm delivery (25,9%), cesarean section (57,9%) and hypertensive disorders of pregnancy (34,6%). The next highest incidence of adverse outcomes was seen in woman with early GDM.</p> <p>Incidence of preterm delivery, cesarean section, hypertensive disorders, macrosomia, jaundice neonatal intensive care admission, RDS, were all higher in early GDM compared to late GDM (<math>P &lt; 0,05</math>).</p> <p>Incidence of SGA was not increased in woman with early GDM despite greater insulin treatment.</p> <p>When performing multivariate regression analysis on early vs late GDM and LGA and macrosomia it showed that timing of GDM diagnosis was not an independent risk factor for adverse outcome, but early GDM is rather encompassed by known high-risk factors for LGA and macrosomia. The excess risk of LGA and macrosomia in the early group is predominantly due to higher rates of maternal adiposity and early dysglycemia.</p>	<p><b>Sjekkliste:</b></p> <p><b>Var gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer?</b> Ja, gravide kvinner, men de som ble klassifisert i gruppen tidlig GDM hadde flere risikofaktorer fra tidligere.</p> <p><b>Er gruppene rekruttert fra samme populasjon/befolkningsgruppe?</b> Ja gravide kvinner, men med variasjon i etnisitet. De fleste hadde anglo-celtic eller Sør-øst Asiatiske bakgrunn.</p> <p><b>Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon?</b> Representative for gravide kvinner med dysglykemi.</p> <p><b>Var studien prospektiv?</b> Nei</p> <p><b>Ble eksponisjon og utfall målt likt og pålitelig i de to gruppene?</b> WHO-kriterier ble brukt til å skille mellom diabetes i svangerskap og GDM. Preeksisterende DM2 ble satt dersom det var kjent før svangerskapet. Kan tenkes at en del av de med tidlig GDM hadde diabetes fra tidligere, men av de med tidlig GDM med tilgjengelig oppfølgingsdata, så de at diabetes ikke ble vedvarende for flesteparten, noe som støtter opp om at de ikke hadde preeksisterende DM. Utfall målt likt.</p> <p><b>Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp?</b> Står ikke noe om de 4873 kvinnene ved det gitte sykehuset var alle kvinnene som kom dit, eller om disse var et utvalg.</p> <p><b>Er det utført frafallsanalyser?</b> Ingen frafall nevnt.</p> <p><b>Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall?</b> Ja</p> <p><b>Er det tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/gjennomføring?</b> Ikke tatt hensyn i designet til at de med tidlig GDM har mange flere risikofaktorer fra tidligere.</p> <p><b>Er den som vurderte resultatene (endepunktene) blindet gruppetilhørighet?</b> Nei, ikke nevnt noe om blinding.</p> <p><b>Styrke:</b> Datainnsamling over en lang periode. Stor populasjon.</p> <p><b>Svakhet:</b> Kun utført multivariable analyser for makrosomi og LGA.</p>
<b>Konklusjon</b>	Early GDM diagnosis in High-risk woman is still associated with adverse pregnancy outcomes.		
<b>Land</b>	Australia		
<b>År data innsamling</b>	1991-2011		



<b>Referanse:</b> Sermer M, Naylor CD, Gare DJ, Kenshole AB, Ritchie JW, Farine D, et al. Impact of increasing carbohydrate intolerance on maternal-fetal outcomes in 3637 women without gestational diabetes. The Toronto Tri-Hospital Gestational Diabetes Project. Am J Obstet Gynecol 1995;173(1):146-56.		<b>Design: Prospektiv Kohorte</b>	
		Dokumentasjonsnivå	IIb
		Grade:	B
<b>Formål</b>	<b>Materiale og metode</b>	<b>Resultater</b>	<b>Diskusjon/kommentarer</b>
To assess maternal-fetal outcomes in patients with increasing carbohydrate intolerance not meeting the criteria for the diagnosis of gestational diabetes.	<b>Inclusion:</b> All pregnant woman $\geq 24$ years at delivery at three teaching hospitals (University of Toronto Perinatal Complex) were eligible for participation. <b>Exclusion:</b> Preexisting diabetes, not examined by a physician before 24 weeks of gestation, positive OGTT, multiple gestation. <b>Carbohydrate testing:</b> At 26 weeks gestational age patients underwent a std glucose challenge test(GCT): 50 g glucose load and BG measurement 1 hr later. Before testing interwied to acquire information on classic risk factors for GDM. Returning at week 28 for a 100 g OGTT that was performed in the morning after overnight fast of 8 hr, after 3 days of a 150 g carbohydrate diet. Glucose analysis was done only in one institution to reduce bias. OGTT positive if fasting BG > 5,8, 1-hr>10,5, 2-hr>9,1, 3-hr>8, in at least 2/4 BG-values <b>Outcome:</b> Primary: Preeclampsia, macrosomia, cesarean section. Secondary: phototherapy, maternal length of stay, fetal trauma, fetal congenital anomalies, RDS, i.v-use for hypoglycemia. <b>Statistics:</b> $\chi^2$ . OR 95% CI	Of 14,007 eligible, 4274 participated (31%). 3836 (90%) continued with diagnostic OGTT. Outcomes analyzed for 3637 nondiabetic woman (Exclusion of 145 patients with positive OGTT and 54 multiple gestations without GDM). <b>Primary outcomes:</b> <i>Preeclampsia</i> (systolic and diastolic BP increased by 30 and 15 mmHg over the prepregnancy or early pregnancy BP and if 24-hr urine protein excretion > 0,3 gm/day): Significantly graded relation between OGTT at 2-hr. <i>Macrosomia</i> (> 4000 g): Significantly graded relation between OGTT at fasting level, 1-hr and 2-hr and GCT with gradient strongest for 1-hr value. <i>Cesarean section:</i> Significantly graded relation between OGTT at 1-hr, 2-hr and 3-hr, and GCT. Gradient strongest for 3-hr value. <b>Multivariate analyses - only significant values are listed:</b> Cesarean section: 3-hr-value 1,19 (1,03-1,19) Macrosomia (>4000g): fasting value 2,0 (1,56-2,54) Macrosomia (>4500 g): fasting value 2,4 (1,52-3,91) Preeclampsia: NS <b>Secondary outcomes:</b> Need for phototherapy and neonatal nursery length of stay: significantly increasing with worsening glucose intolerance (not always consistent gradient but all increased in the highest quartile) Maternal length of stay: Significantly increasing with worsening values of 1-hr,2-hr and 3-hr-values.  All other secondary outcomes: no relation with different values of OGTT and GCT.	<b>Sjekkliste:</b> <b>Var gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer?</b> Har ikke ulike grupper å sammenligne her <b>Er gruppene rekruttert fra samme populasjon/befolkningsgruppe?</b> Ja, alle gravide kvinner > 24 år uten preeksisterende DM ble invitert til studien. <b>Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon?</b> Ja for gravide uten preeksisterende DM, men ikke beskrevet noe om sykehuset, og om gruppen gravide som føder her er selektert til disse sykehusene. <b>Var studien prospektiv?</b> Ja <b>Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig i de to gruppene?</b> Glukoseanalyser ble gjort på en institusjon for å unngå bias. Utfall målt likt. <b>Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp?</b> 31% valgte å delta i studien, 90% av disse fullførte OGTT i uke 28. <b>Er det utført frafallsanalyser?</b> Nei og heller ikke utført analyser på de som ikke valgte å bli med. <b>Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall?</b> Ja de ble fulgt helt til fødsel. <b>Er det tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/gjennomføring?</b> Ja, de har ikke inkludert de under 24 år til studien grunnet lav prevalens av GDM. <b>Er den som vurderte resultatene (endepunktene) blindet gruppetilhørighet?</b> Glukoseverdiene ble blindet for leger, pasienter og forskere så fram til at ikke OGTT var positiv. <b>Styrke:</b> Blindet, lavt frafall. <b>Svakhet:</b> Lav deltakelse, ingen frafallsanalyse.
<b>Konklusjon</b>	Increasing maternal carbohydrate intolerance in pregnant woman without gestational diabetes is associated with a graded increase in adverse maternal-fetal outcomes.		
<b>Land</b>	Canada		
<b>År data innsamling</b>	Sept 1989- March 1992		