

Det helsevitenskapelige fakultet

Rapport: MED-3950 Masteroppgave/Kull 2012

Utviklingstrend i prevalens av diabetes blant gravide, og preeklampsi blant gravide med diabetes ved Universitets- sykehuset Nord-Norge og Nordlandssykehuset i 2004-2015

Sire Marrable

Tromsø: profesjonsstudiet i medisin, UiT Norges arktiske universitet, juni 2017

Forord

Jeg kontaktet min veileder Dr. Åshild Bjørnerem høsten 2016 med et ønske om et prosjekt innen folkehelse og rehabilitering. Åshild, som er spesialist i gynekologi og fødselshjelp, foreslo en oppgave som omhandler diabetes i svangerskapet.

Oppgaven tar utgangspunkt i data som er samlet inn, analysert, og brukt i 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», Nils Andreas Madsen Haugland (MK-09) «Årsaker til keisersnitt – ved diabetes under svangerskapet», og Mia-Kristin Rostad (MK-13) «Diabetes og svangerskap – makrosomi, komplikasjoner hos mor og barn». Opplysninger ble registrert fra henholdsvis 85 (Finnmarkssykehusene), 381 (Universitetssykehuset i Nord-Norge (UNN)), og 259 (Nordlandssykehuset (NLSH)) gravide med diabetes i perioden fra 1.1.2004 til 31.12.2012. Vi ble enige om å forlenge prosjektet med 3 år, og jeg begrenset min oppgave til sykehusene UNN og NLSH. Oppgaven tar utgangspunkt i de nasjonale retningslinjene fra 2009. Den er ikke basert på de nye retningslinjene for behandling og diagnostikk av diabetes, da disse ble publisert i april 2017, kort tid før levering av oppgaven.

Fra perioden 1.1.2013 til 31.12.15 registrerte jeg opplysninger fra 427 kvinner med diabetes, hvorav 180 fødte ved UNN og 247 ved NLSH. To tvillingsvangerskap ved UNN og fem tvillingsvangerskap ved NLSH ble inkludert i beregninger av prevalens av diabetes, men ekskludert i beregninger av preeklampsi blant de som har diabetes. Studien er en kassserie og den er behandlet som en tverrsnittstudie. Data er samlet inn retrospektivt fra det elektroniske journalsystemet DIPS, og inkluderer svangerskaps- og fødselsopplysninger fra 1067 pasienter med diabetes som fødte ved UNN og NLSH i hele perioden fra 01.01.2004 til 31.12.2015. Jeg har selv hentet tall fra medisinsk fødselsregister og laget tabellene for prevalens av diabetes blant gravide. De statistiske analysene er utført av hovedveileder Åshild Bjørnerem, og vi har sammen fortolket og diskutert resultatene. Jeg har lest meg opp på tema diabetes og vurdert kvaliteten på flere viktige artikler, og mine vurderinger er vedlagt oppgaven. Biveileder Dr. Bodil Hvingel har bidratt med kommentarer sett fra klinisk ståsted.

Prosjektet ble godkjent av personvernombudene (PVO) ved UNN og NLSH. De ga oss fritak fra innhenting av samtykke fra pasientene og tilgang til forskningsdatabase på sikret server ved UNN. Lister over pasientene ble skrevet ut av helsesekretærene ved kvinneklinikkene (KK).

Prosjektet har vært lærerikt og gitt meg et innblikk i epidemiologisk forskning og lært meg mye om betydningen av diabetes blant gravide og preeklampsi. Mye tid gikk med til datainnsamlingen, fortolking og diskusjon av resultatene. Jeg vil takke mine veiledere som har vært pådrivere og hjulpet meg faglig gjennom hele prosessen frem til min masteroppgave.

Bodø, 07.06.2017

Sire Marrable

Sire Marrable

Innhold

Forord.....	I
Innholdsfortegnelse.....	III
Sammendrag.....	IV
1 Innledning	1
1.1 Diabetes mellitus blant gravide	1
1.2 Patofysiologi ved diabetes i svangerskapet	1
1.3 Definisjon av diabetes mellitus og svangerskapsdiabetes	1
1.4 Diagnostikk av diabetes mellitus og svangerskapsdiabetes	2
1.5 Nasjonale retningslinjene	2
1.6 Komplikasjoner til diabetes blant gravide	3
1.7 Preeklampsi blant gravide med diabetes	3
1.7.1 Preeklampsi etiologi og patofysiologi	3
1.7.2 Forekomst av preeklampsi	4
1.7.3 Definisjon av preeklampsi	4
1.7.4 Diagnostikk av preeklampsi	5
1.7.5 Preeklampsi hos gravide med diabetes	5
2 Formål	6
3 Material og metode	6
3.1 Deltagere	6
3.2 Godkjenninger, datatilgang og samtykke	7
3.3 Variabler	7
3.4 Analyseplan og statistiske analyser	8
4 Resultater	9
4.1 Forekomst av diabetes blant gravide	9
4.2 Preeklampsi blant gravide med diabetes	9
4.3 KMI, HbA1c og andre risikofaktorer for preeklampsi	10
5 Diskusjon	11
6 Konklusjon.....	15
7 Referanser	17
8 Tabeller.....	20
9 Veilederkontrakt	26
10 Skjema med vurderinger av kvaliteten av relevante artikler (etter Grade prinsippet)	28

Sammendrag

Innledning. Prevalens av diabetes blant gravide har økt de siste tiårene. Gravide med diabetes har høyere risiko for komplikasjoner under svangerskapet sammenlignet med gravide uten diabetes. Formålet med oppgaven var å undersøke utviklingstrend i prevalens av diabetes type I, diabetes type II og svangerskapsdiabetes i vår helseregion, samt prevalens av preeklampsi og risikofaktorer for preeklampsi blant gravide med diabetes.

Materiale og metode. En kvalitetssikringsstudie av 1067 gravide med diabetes type I, type II og svangerskapsdiabetes blant 34915 som fødte ved Universitetssykehuset i Nord-Norge (UNN) og Nordlandssykehuset (NLSH) 1.1.2004-31.12.2015. Opplysninger ble samlet retrospektivt fra det elektroniske journalsystemet DIPS.

Resultater. Prevalens av diabetes blant gravide økte fra 17,7/1000 i 2004-2006 til 47,9/1000 i 2013-2015, mens prevalens av svangerskapsdiabetes økte fra 9,5/1000 til 39,9/1000. Prevalens av svangerskapsdiabetes økte 2,3 ganger ved UNN, og økte 9 ganger ved NLSH. NLSH hadde høyere prevalens av svangerskapsdiabetes enn UNN (3,13 % versus 1,75 %), men lavere prevalens av preeklampsi blant kvinner med svangerskapsdiabetes (8,9 % versus 14,5 %). Blant alle med diabetes var det en synkende trend i forekomst av preeklampsi fra 18,8 % i 2004-2006 til 12,4 % i 2013-2015 ($p=0,05$), og en ikke-signifikant synkende trend blant de med svangerskapsdiabetes fra 17,4 % til 10,9 % ($p=0,124$). For hvert standardavvik (SD) høyere KMI og HbA1c var odds ratio (OR) for preeklampsi på henholdsvis 1,54 (95 % konfidensintervall 1,22-1,94) og 1,85 (1,45-2,36), mens førstegangsfødende hadde OR på 2,79 (1,65-4,72) sammenlignet med flergangsfødende.

Konklusjon. Prevalens av svangerskapsdiabetes har økt i vår helseregion de siste 12 årene, og den har økt mer ved NLSH enn ved UNN. Vi bekreftet at HbA1c og KMI var assosiert med økt risiko for preeklampsi blant gravide med diabetes. Det er derfor viktig med tiltak som reduserer HbA1c og KMI for å forbedre svangerskapsutfall for mor og barn ved diabetes i svangerskapet.

1 Innledning

1.1 Forekomst av diabetes mellitus blant gravide

Forekomst av diabetes blant gravide kvinner har økt de siste tiårene både i Norge og globalt (1-3). Tall hentet fra medisinsk fødselsregister (MFR) viser en total økning av diabetes blant fødende kvinner fra 0,6 % i 1990 til 5,3 % i 2015, og det gjenspeiler da spesielt en økt forekomst av diabetes type II og særlig svangerskapsdiabetes. Dette må ses i sammenheng med økt fedme og overvekt, redusert fysisk aktivitet, høyere alder hos gravide, samt demografiske endringer med en økende andel av kvinner fra land med høy forekomst av diabetes type II (2-8). Økt fokus på diabetes blant gravide har ført til at flere diagnostiseres.

1.2 Patofysiologi

Normalt vil insulinsensitiviteten hos kvinner reduseres i løpet av et svangerskap, og i siste halvdel av svangerskapet vil den fysiologiske insulinsensitiviteten være redusert opp mot 60 % (9). En redusert insulinsensitivitet oppstår blant annet som følge av sekresjon av diabetogene hormoner fra placenta, deriblant humant placentalt laktogen (hPL), progesteron og østrogen (10). Pankreas kompenserer ved å øke insulinsekresjonen i β -cellene. En normal og funksjonell β -celle-aktivitet i pankreas er derfor essensielt for å forhindre hyperglykemi under svangerskapet. Insulinsensitiviteten normaliseres som regel etter fødselen.

1.3 Definisjon av diabetes mellitus og svangerskapsdiabetes

Diabetes mellitus er en metabolsk sykdom som karakteriseres ved kronisk hyperglykemi med forstyrrelser i karbohydrat-, fett- og proteinomsetningen (11). Diabetes skyldes nedsatt eller manglende insulinsekresjon i forhold til behov, eventuelt kombinert med nedsatt insulinvirking. Pregestasjonell diabetes kan være diabetes type I eller diabetes type II. Diabetes type I defineres som en kronisk autoimmun sykdom hvor det skjer en destruksjon av de insulinproduserende β -celler i pankreas. Insulinproduksjonen vil helt eller delvis reduseres og det oppstår insulinmangel og kronisk hyperglykemi. Diabetes type II er en heterogen gruppe hvor man ser en varierende grad av insulinresistens, samt relativ insulinmangel. Det er viktig at kvinner med pregestasjonell diabetes planlegger sine svangerskap nøye. Under oppfølging i svangerskapet er behandlingsmålet et blodsukker på 3,4-5,5 mmol/l før måltid og < 7,1 mmol/l målt 1,5 -2 timer etter måltid. HbA1c bør være mellom 5,6 - 6,0 % fra 3. trimester (2).

Svangerskapsdiabetes er nedsatt glukosetoleranse og diabetes som oppstår under svangerskapet og som normaliseres etter nedkomst (10, 11). I svangerskapet skjer det en signifikant reduksjon i insulinsensitiviteten, og svangerskapsdiabetes karakteriseres ved at kroppen ikke lenger klarer å opprettholde tilstrekkelig insulinproduksjon, slik at det oppstår hyperglykemi (10). Kvinner som får svangerskapsdiabetes har nesten alltid nedsatt reservekapasitet av insulinproduksjonen og/eller økt insulinresistens allerede før svangerskapet (9). De fleste med svangerskapsdiabetes oppnår normal glukosetoleranse etter fødsel, men studier har vist at disse kvinnene har en økt risiko for utvikling av diabetes senere i livet (12).

1.4 Diagnostikk av diabetes mellitus og svangerskapsdiabetes

Diagnosekriteriene er de samme for diabetes mellitus type I og type II. Diagnosen stilles ved å måle glykosylert hemoglobin (HbA1c) $\geq 6,5\%$, fastende blodsukker $\geq 7,0$ mmol/l, blodsukker $\geq 11,1$ mmol/l 2 timer etter inntak av 75 g glukose oralt, eller tilfeldig målt blodsukker $> 11,1$ mmol/l (2). Svangerskapsdiabetes defineres som nedsatt glukosetoleranse, hvor verdier av blodsukker er $\geq 7,8$ mmol/l og $< 11,1$ mmol/l. Diagnosen stilles ved å måle blodsukker $\geq 7,8$ mmol/l 2 timer etter peroral glukosebelastning. Verdier $< 7,8$ mmol/l krever normalt ingen videre tiltak, men ved persisterende glukosuri skal prøven gjentas.

1.5 Nasjonale retningslinjer

Da diabetes og svangerskapsdiabetes er en predisponerende faktor for komplikasjoner under svangerskapet, er det viktig med regelmessig og tett oppfølging. I 2009 ble de nasjonale retningslinjene for forebygging, behandling og diagnostikk av diabetes fornyet med den hensikt å forbedre det diagnostiske verktøy og redusere forekomst av komplikasjoner både før, under, og etter svangerskapet (2). I april 2017 ble de aller siste fornyede retningslinjene for diabetes og svangerskapsdiabetes publisert (13, 14). I retningslinjene fra Norsk gynekologisk forening sin Veileder i fødselshjelp (2014) anbefales peroral glukosebelastning med 75 g glukose dersom gravide har glukosuri (spesielt om den er reproducerbar uten sikker årsak) (15). I tillegg anbefales peroral glukosebelastning dersom kvinnen i løpet av svangerskapet utvikler polyhydramnion (unormalt mye fostervann), og/eller rask fostertilvekst, eller dersom kvinnen tidligere har født et stort barn (> 4500 g), ved tilfeldig påvist fastende blodsukker mellom 6,1 og 7,0 mmol/l, og slik screening anbefales særlig ved følgende predisponerende faktorer for nedsatt glukosetoleranse:

I. Tidligere svangerskapsdiabetes

- II. Arvelig disposisjon, type I og type II hos 1. grads slektninger
- III. Innvandrere, spesielt fra Nord-Afrika og det indiske subkontinent og andre etter vurdering
- IV. Alder > 35 år
- V. Overvekt/fedme (kroppsmasseindeks (KMI) > 27 kg/m²)

Glukosebelastning utføres så tidlig som mulig i svangerskapet. Ved negativ prøve skal glukosebelastning gjentas i svangerskapsuke 28-30. Ved glukosuri og diabetes i tidligere svangerskap skal prøven tas før. Nasjonal veileder i fødselshjelp anbefaler at blodsukkeret ved egenmåling skal være < 6 mmol/l fastende (før måltid) og < 7 mmol/l etter måltider.

1.6 Komplikasjoner ved diabetes blant gravide

Gravide med pregestasjonell diabetes har høyere risiko for komplikasjoner under svangerskapet sammenlignet med gravide uten diabetes (16, 17). Studier har vist at pregestasjonell diabetes type I og type II er assosiert med økt risiko for medfødte misdannelser, obstetriske komplikasjoner og perinatal mortalitet (16, 18-20). Svangerskapsdiabetes øker risikoen for obstetriske komplikasjoner og makrosomi, og kan senere øke faren for at det utvikles diabetes type II hos både mor og barn (21, 22). Overvekt er en risikofaktor for utvikling av insulinresistens, diabetes type II og svangerskapsdiabetes (5, 6). Det er økt risiko for både preeklampsi, makrosomi, skulderdystoci, og forløsning med keisersnitt. Overvekt og svangerskapsdiabetes er uavhengige risikofaktorer for komplikasjoner, og en kombinasjon av disse medfører svært høy risiko for komplikasjoner (4-6). Forekomst av komplikasjoner er spesielt forhøyet ved dårlig regulert diabetes både før og under svangerskapet (20, 23, 24).

1.7 Preeklampsi blant gravide med diabetes

1.7.1 Preeklampsi etiologi og patofysiologi

Preeklampsi er en systemisk sykdom som karakteriseres av hypertensjon, økt vaskulær motstand, diffus endoteldysfunksjon, proteinuri, og i sjeldne tilfeller utvikles det en svært alvorlig koagulopati i siste del av svangerskapet (25). En forutsetning for utvikling av preeklampsi er tilstedeværelse av placentært vev (26). Forskning tyder på at det oppstår en endoteldysfunksjon som følge av en kombinasjon av maternelle risikofaktorer og unormal placentautvikling. Predisponerende faktorer er blant annet diabetes, førstegangs fødende, alder > 40 år, overvekt med KMI > 35 kg/m², bindevevssykdommer, etnisitet og preeklampsi i tidligere svangerskap (26, 27). Disse maternelle faktorene kan bidra til systemisk oksidativ stress, inflammasjon og vaskulær dysfunksjon. I placenta skjer det en ufullstendig fysiologisk

endring i spiralarteriene som resulterer i nedsatt sirkulasjon i placenta, og det oppstår lokal eller diffus hypoksi i placenta (26, 28).

Insulinresistens kan også bidra til utvikling av preeklampsi. Dysfunksjon i β -cellene og insulinresistens fører til hyperglykemi (10), og et høyt blodsukker kan over tid gi endotelskade og inflammasjon (25, 26). Kvinner som utvikler preeklampsi har oftere insulinresistens før graviditet, i første- og andre trimester, og årene etter fødsel, enn kvinner som ikke utvikler preeklampsi (26). Mange av risikofaktorene for preeklampsi er forbundet med insulinresistens, som fedme, høy fødselsalder, etnisitet, kronisk hypertensjon, pregestasjonell diabetes og svangerskapsdiabetes. En studie har vist at insulinresistens i svangerskapsuke 22-26 er en uavhengig risikofaktor for preeklampsi (29).

Årsaken til tidlig innsettende preeklampsi før 34 fullgåtte svangerskapsuker, skyldes trolig placentaer insuffisiens og er oftere forbundet med vekstretardasjon hos barnet og alvorlige symptomer hos mor (30, 31). Per definisjon utvikles preeklampsi etter svangerskapsuke 20, men i sjeldne tilfeller kan man se preeklampsi lignende tilstand før uke 20 og da ved tilstander som mola hydatidosa (blæremola). Mola hydatidosa er en tilstand hvor det skjer en unormal proliferasjon av trofoblaster og hvor fosteret dør på et meget tidlig tidspunkt (partiell blæremola) eller det er totalt fravær av foster (komplett blæremola) (32).

1.7.2 Forekomst av preeklampsi

I følge Norsk gynekologisk forenings Veileder i fødselshjelp utvikler 3-4 % av gravide i Norge preeklampsi og tilstanden er mer vanlig blant førstegangsfødende (27). Forekomst av preeklampsi blant gravide har økt lite, fra henholdsvis 2,2 % i 1967 til 2,7 % i 2015 (33). Preeklampsi er den vanligste årsaken til død hos mor og barn her i landet (34). Likevel har Norge et lavt antall dødsfall som følge av preeklampsi i forhold til lav- og mellominntektsland, hvor svangerskapsomsorgen og fødselshjelpen ofte er mindre optimal. Medvirkende årsaker til lavt antall dødsfall knyttet til preeklampsi i Norge kan skyldes at man har bedre mulighet for å diagnostisere og overvåke kvinner med preeklampsi, indusere fødsel og forløse operativt (35).

1.7.3 Definisjon av preeklampsi

Preeklampsi er en hypertensiv svangerskapskomplikasjon som karakteriseres av et vedvarende blodtrykk ≥ 140 mm Hg systolisk trykk og/eller 90 mm Hg diastolisk trykk som inntreffer etter

20 fullgatte svangerskapsuke, i kombinasjon med proteinuri, som defineres som $\geq 0,3$ gram proteiner i urin samlet over 24 timer (2). Preeklampsi graderes som lett, moderat eller alvorlig. Ved lett preeklampsi foreligger et systolisk blodtrykk ≥ 140 mm Hg og/eller diastolisk blodtrykk ≥ 90 mm Hg, og proteinuri ($\geq 0,3$ gram proteiner per 24 timer). Ved alvorlig preeklampsi er det systoliske blodtrykket ≥ 160 mm Hg og/eller diastolisk blodtrykk ≥ 110 mm Hg, og/eller et proteintap > 3 gram per 24 timer. Moderat preeklampsi plasserer seg mellom lett og alvorlig preeklampsi. Dersom proteintapet er mer enn 3 gram per 24 timer, betegnes tilstanden som alvorlig preeklampsi, selv ved et blodtrykk svarende til lett preeklampsi (31). Har pasienten uttalte symptomer fra sentralnervesystemet som for eksempel eklampsi (kramper), smerter i epigastriet, oliguri, eller tegn på HELLP syndrom (Hemolyse, patologiske leverfunksjonsprøver (Elevated Liver enzymes), og trombocytopeni (Low Platelets)), da foreligger det alvorlig preeklampsi uansett blodtrykk eller mengde proteinuri (30). Den eneste behandlingen av alvorlig preeklampsi er å avslutte svangerskapet ved å forløse den gravide.

1.7.4 Diagnostikk av preeklampsi

Diagnosen preeklampsi stilles basert på høyt blodtrykk og proteinuri som nevnt i definisjonen av preeklampsi. Ved alle former for hypertoni hos gravide, kreves minst to målinger med forhøyet blodtrykk (31). Den gravide må være i en avslappet tilstand ved måling av blodtrykket, og man bruker gjennomsnittsverdien etter 2 målinger med minst 1 minutt mellomrom. Det er viktig at man bruker blodtrykksmansjett som har korrekt størrelse. Signifikant proteinuri tilsvarer et proteintap $\geq 0,3$ gram per 24 timer eller total protein/kreatinin ratio $> 0,3$, som tilsvarer $\geq 1+$ på urinstix ved minimum 2 målinger, eller ≥ 1 gram protein per 24 timer, som tilsvarende $2+$ på urinstix. Blodtrykk $\geq 140/90$ mm Hg som påvises før svangerskapsuke 20 betegnes som kronisk hypertensjon. Dersom pasienten i tillegg har proteinuri kalles tilstanden for ”superimposed” preeklampsi, gitt at pasienten ikke har kjent nyresykdom (2).

1.7.5 Preeklampsi hos gravide med diabetes

Gravide med pregestasjonell diabetes har en økt risiko for å utvikle preeklampsi (18, 26). Risiko for utvikling av preeklampsi blant kvinner med pregestasjonell diabetes type I og diabetes type II er på henholdsvis 15-20 % og 10-14 % (26, 36). Både overvekt (kroppsmasseindeks (KMI) på 25-29,9 kg/m²) og fedme (KMI > 30 kg/m²) medfører økt risiko for preeklampsi. Høy maternell KMI og diabetes type I er uavhengige risikofaktorer for preeklampsi. En kombinasjon av begge faktorer gir betydelig økt risiko for utvikling av preeklampsi sammenlignet med friske gravide. Overvekt og fedme disponerer for diabetes type II og svangerskapsdiabetes, som også

er uavhengige risikofaktorer for utvikling av preeklampsi (6, 36).

Svangerskapsdiabetes og preeklampsi har mange felles risikofaktorer, som høy maternell alder, flerlinger, etnisitet og overvekt før konsepsjon (26). Det er ukjent om svangerskapsdiabetes og preeklampsi har en felles etiologi, eller om mor har en underliggende tilstand som resulterer i utvikling av preeklampsi (jf. systemisk endoteldysfunksjon vs. insulinresistens). Blant gravide med svangerskapsdiabetes er høy pregestasjonell KMI (overvekt), vektøkning i svangerskapet og dårlig regulert blodsukker risikofaktorer for å utvikle preeklampsi.

I kvalitetssikringsprosjektet «Diabetes i svangerskapet» studerte man forekomst av diabetes i svangerskapet ved 6 sykehus i Nord-Norge i perioden fra 01.01.2004 til 31.12.2012 (37). Prevalensen av diabetes, særlig svangerskapsdiabetes økte fra 2004 til 2012, men prosjektet hadde bare 3 års oppfølging etter at de forrige nasjonale retningslinjene ble iverksatt i 2009 (2). Vi ønsket derfor å forlenge prosjektet for å studere om prevalens av diabetes i svangerskapet har fortsatt å øke etter 2012. Videre var resultatene inkonsistente; blant gravide med diabetes type I var det høy KMI, men ikke høy HbA1c, som var assosiert med økt risiko for preeklampsi, mens det blant de som hadde svangerskapsdiabetes, var høy HbA1c, og ikke høy KMI, som var assosiert med økt risiko for preeklampsi. Vi ønsket derfor å forlenge dette kvalitetssikringsprosjektet med 3 års videre oppfølging for å oppnå bedre statistisk styrke og undersøke om vi kunne oppnå mer robuste og konsistente resultater med hensyn til risikofaktorer for komplikasjoner blant gravide med diabetes. Dette for å få mer kunnskap om situasjonen ved våre egne sykehus, og forbedre oppfølging og behandling av disse pasientene.

2 Formål

- i) Undersøke utviklingstrend i prevalens av diabetes type I og type II, og svangerskapsdiabetes blant gravide ved Universitetssykehuset i Nord-Norge (UNN) og Nordlandssykehuset (NLSH) fra 3-års periodene 2004-2006 til 3-års perioden 2013-2015, og
- ii) forekomst av preeklampsi og risikofaktorer for preeklampsi blant gravide med diabetes.

3 Materiale og metode

3.1 Deltagere

Studien er en kassserie, og den er behandlet som en tverrsnittsstudie, med utgangspunkt i data fra et kvalitetssikringsprosjekt brukt i 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», Nils Andreas Madsen Haugland (MK-09) «Årsaker til keisersnitt – ved diabetes under svangerskapet», og Mia-Kristin Rostad (MK-13) «Diabetes og svangerskap – makrosomi, komplikasjoner hos mor og barn». Denne oppgaven forlenger datasettet med tre år og inkluderte data fra 1067 gravide med diabetes type I og type II og svangerskapsdiabetes. Data fra 640 var innsamlet fra før (381 som fødte ved UNN og 259 ved NLSH) i perioden 1.1.2004-31.12.2012, mens nyere data fra 427 gravide (180 som fødte ved UNN og 247 ved NLSH) er tilføyet for perioden 1.1.2013-31.12.2015. Harstad og Narvik var ikke med i det elektroniske journalsystemet DIPS før i 2007, så fødselstallene for UNN i perioden 2004-2006 representerer kun fødsler ved UNN, Tromsø. Gravide med diabetes fra Finnmarkssykehusene som var inkludert i de tidligere studentoppgavene, er ikke inkludert her i denne oppgaven. Blant alle 1067 svangerskapene, var det syv tvillingsvangerskap som var inkludert i beregningen av prevalens av diabetes, men disse ble ekskludert i beregningen av prevalens av preeklampsi blant gravide med diabetes, som totalt inkluderte 1060 svangerskap.

3.2 Status for formelle søknader/godkjenninger, etikk og samtykke

Kvalitetssikringsprosjektet er godkjent 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 alle pasientjournaler med ICD-10 diagnosekode O24.0 (type I diabetes), O24.1 (type II diabetes) og O24.4 (svangerskapsdiabetes) i det elektroniske journalsystemet DIPS ved UNN og NLSH i perioden fra 1.1.2004 til 31.12.2015. Følgende variabler er registrert: type diabetes, mors alder, paritet, etnisitet, utdanningsnivå, røyking, høyde, vekt før svangerskapet, vekt i første trimester, vektoppgang i svangerskapet, mors HbA1c før svangerskapet, HbA1c under svangerskapet, HbA1c etter svangerskapet, forekomst av preeklampsi, forløsningsmetode (normal fødsel, keisersnitt, vaginal instrumentell forløsning), svangerskapslengde, barnets kjønn, fødselsvekt og fødselslengde. Blant alle 1067 gravide med diabetes, var det syv tvillingsvangerskap som er inkludert i beregning i forekomst av diabetes, men de er ekskludert fra videre analyser av preeklampsi og risikofaktorer for preeklampsi. Blant de resterende 1060 kvinnene manglet vi følgende målinger hos følgende antall kvinner: mors vekt før svangerskapet (n = 184), mors vekt under svangerskapet (n = 346), mors vektøkning under svangerskapet (n = 424), mors høyde (n = 99). Vi brukte derfor tilgjengelige vektmålinger før

og/eller i svangerskapets første trimester og laget en kombinert variabel: vekt før/tidlig i svangerskapet til beregning av KMI som vekt/høyde² (kg/m²). HbA1c ble målt med HPLC (High performance liquid chromatography, Tosoh G8, Japan) med variasjonskoeffisient < 2 %. Gjennomsnittsverdi for HbA1c ble beregnet for hver av de 831 (78 %) kvinnene som hadde HbA1c målt gjennomsnittlig 4,1 ganger (spredning 1-19) under svangerskapet. HbA1c manglet for 229 gravide kvinner. Kvinner fra bakgrunnsland i Afrika, Asia og Midtøsten ble regnet som etniske minoritetskvinner i motsetning til de resterende kvinnene fra europeiske land.

3.4 Analyseplan og statistiske analyser

Prevalens av diabetes mellitus type I og type II og svangerskapsdiabetes ble beregnet samlet for alle sykehus, og separat for UNN og NLSH i fire 3-års perioder, basert på alle diabetesdiagnoser registrert i DIPS og fødselstall fra medisinsk fødselsregister (1) som vist i Tabell 1. Prevalens av preeklampsi blant alle med diabetes og i de tre diabetesgruppene i fire 3-årsperioder er vist i Tabell 2. Tidstrend er testet over de 4 tidsperiodene ved å bruke lineær regresjonsanalyse, med tidsperiode som eksponeringsvariabel og preeklampsi som endepunkt. Prevalens av preeklampsi er beregnet blant alle med diabetes samlet, og i hver diabetesgruppe. Syv tvillingsvangerskap var inkludert i beregning av prevalens av diabetes (Tabell 1), men ekskludert i beregning av prevalens av preeklampsi og andre komplikasjoner (Tabell 2-6).

Karakteristika for alle gravide med diabetes type I og type II og svangerskapsdiabetes ved alle sykehus er vist i Tabell 3 og for UNN og NLSH i Tabell 4. Vi beregnet gjennomsnittsverdier, standardavvik (SD) og spredningen for kontinuerlige variabler, og antall og prosentandel for kategorivariabler. Vi testet om det var forskjell i prevalens av preeklampsi (endepunkt) blant gravide med svangerskapsdiabetes ved UNN versus NLSH (sykehus som eksponering), og vi testet om det var forskjeller i KMI før/under svangerskapet og HbA1c under svangerskapet (endepunkt) ved UNN versus NLSH (sykehus som eksponering) i variansanalyser (ANOVA).

Vi testet om følgende risikofaktorer (eksponeringer): mors alder, KMI før og/eller under svangerskapet, HbA1c under svangerskapet, paritet, røyking, etnisk minoritet, utdanningsnivå predikerte preeklampsi (endepunkt) i logistisk regresjonsanalyser blant alle med diabetes og blant hver gruppe med diabetes type I og type II og svangerskapsdiabetes (**Tabell 5**). Siden førstegangsfødende har økt risiko for preeklampsi, testet vi assosiasjonen mellom preeklampsi og førstegangsfødende (0 vs. ≥ 1). Variabelen for utdanning ble testet dikotomisert for lav utdanning (< 10 år vs. ≥ 10 år), og for høy utdanning (> 12 år vs. <12 år). Vi beregnet odds ratio

(OR) for preeklampsi i univariate logistisk regresjonsanalyse. Variabler som var signifikante i univariate analyser ble brukt videre i multivariable logistisk regresjonsanalyser.

Kvinner med manglende KMI og HbA1c målinger er vist i Tabell 3-4, og de er ikke inkludert i analysene nevnt ovenfor. For å teste betydningen av manglende målinger frafall sammenlignet vi karakteristika for gravide som manglet KMI og/eller HbA1c (n = 354) med de som hadde målinger (n = 706) i ANOVA (Tabell 6). Analysene er utført i SAS (Statistical Analysis System) versjon 9.3, med $p \leq 0,05$ som signifikansnivå, og eksakte p-verdier er vist.

4 Resultater

4.1 Forekomst av diabetes blant gravide

Blant 34 915 fødende ved UNN og NLSH i perioden fra 1.1.2004 til og med 31.12.2015, var det 1067 mødre som hadde diabetes, hvorav 204 hadde diabetes type I, 81 hadde diabetes type II, og 782 hadde svangerskapsdiabetes (Tabell 1). Fra 3-års perioden 2004-2006 til perioden 2013-2015 økte total prevalens av diabetes fra 17,7/1000 til 47,9/1000. Prevalensen av diabetes type I var 5,9/1000 i 2004-2006 og 5,8/1000 i 2013-2015, prevalens av diabetes type II var 2,2/1000 i 2004-2006 og 2,1/1000 i 2013-2015, mens prevalens av svangerskapsdiabetes økte fra 9,5/1000 i 2004-2006 til 39,9/1000 i 2013-2015. De fødende ved NLSH hadde høyere total prevalens av diabetes på 41,1/1000 vs. 24,8/1000 ved UNN, og høyere prevalens av svangerskapsdiabetes på 31,3/1000 vs. 17,5/1000 ved UNN. Prevalens av svangerskapsdiabetes økte 2,3 ganger ved UNN, mens den økte 9 ganger ved NLSH fra 2004-2006 til 2013-2015. Blant totalt 1067 gravide med diabetes, ble syv kvinner med tvillinger inkludert i beregning av prevalens av diabetes. Disse syv kvinnene ble ekskludert fra beregning av forekomst av preeklampsi. Av disse 1060 enkle svangerskap, fødte 559 kvinner ved UNN, og 501 ved NLSH.

4.2 Preeklampsi blant gravide med diabetes

Blant alle med diabetes var det en synkende trend i prevalens av preeklampsi fra 18,8 % i 2004-2006 til 12,4 % i 2013-2015 ($p = 0,050$), men en ikke-signifikant synkende trend i prevalens av preeklampsi blant de med svangerskapsdiabetes fra 17,4 % til 10,9 % ($p = 0,124$) (Tabell 2).

Hos gravide med diabetes type I, type II og svangerskapsdiabetes var gjennomsnittlig KMI før/tidlig i svangerskapet henholdsvis 26,4, 34,9 og 29,7 kg/cm², HbA1c var 7,8, 7,4 og 5,8 % før svangerskapet, og 6,6, 6,4 og 5,8 % under svangerskapet (Tabell 3). I disse 3 gruppene, utviklet henholdsvis 21 % (n = 42), 24 % (n = 19) og 12 % (n = 91) preeklampsi. Det var ingen signifikant forskjell i prevalens av preeklampsi mellom kvinner ved UNN vs. NLSH blant de

de som hadde diabetes type I (24,8 % vs. 14,9 %, $p = 0,086$) og type II (20,8 % vs. 27,3 %, $p = 0,508$). Kvinner med svangerskapsdiabetes som ble forløst ved NLSH hadde lavere prevalens av preeklampsi enn de som ble forløst ved UNN (8,9 % vs. 14,5 %, $p = 0,017$, Tabell 4). Kvinnene med svangerskapsdiabetes ved NLSH hadde lavere KMI ($p = 0,013$), lavere HbA1c ($p < 0,001$), og en større andel med etnisk minoritetsbakgrunn enn ved UNN (20,2 % vs. 9,4 %, $p < 0,001$), men det var ingen signifikant forskjell i alder eller andel førstegangsfødende. I ekstra analyser blant de med svangerskapsdiabetes, ved NLSH, hadde de med HbA1c $< 5,8$ % lavere prevalens av preeklampsi enn de med HbA1c $\geq 5,8$, på henholdsvis 4,0 % vs. 16,5 % ($p < 0,001$), og ved UNN, på henholdsvis 9,9 % vs. 18,8 % ($p = 0,030$) etter justering for etnisitet.

4.3 KMI, HbA1c og andre risikofaktorer for preeklampsi

Blant alle 1060 gravide med diabetes, var høyere KMI, høyere HbA1c, og førstegangsfødende uavhengige risikofaktorer for å utvikle preeklampsi (Tabell 5). Per standardavvik (SD) høyere KMI og HbA1c var odds ratio (OR) for preeklampsi henholdsvis 1,54 (95 % konfidensintervall (KI) 1,22-1,94) og 1,85 (1,45-2,36). Førstegangsfødende hadde høyere risiko for preeklampsi (OR 2,79; 95 % KI 1,65-4,72) enn gravide som var flergangsfødende.

Blant gravide med diabetes type I (204), var både hvert SD høyere KMI (OR 2,02; 95 % KI 1,11-3,68) og hvert SD høyere HbA1c (OR 1,64; 95 % KI 1,05-2,58) assosiert med økt risiko for preeklampsi. Blant gravide med diabetes type II (81) var ingen av risikofaktorer signifikant assosiert med preeklampsi, men hvert SD høyere HbA1c var marginal assosiert med preeklampsi (OR 2,35; 95 % KI 0,89-6,18), $p = 0,084$. Blant gravide med svangerskapsdiabetes (775), var både hvert SD høyere KMI (OR 1,41; 95 % KI 1,03-1,92), og hvert SD høyere HbA1c (OR 1,60; 95 % KI 1,05-2,45) assosiert med økt risiko for preeklampsi, og førstegangsfødende hadde høyere risiko for preeklampsi enn flergangsfødende (OR 3,28; 95 % KI 1,69-6,38).

Det var 354 av 1060 gravide med diabetes som manglet måling for KMI og/eller HbA1c under svangerskapet, som ikke er inkludert i analysene. De 354 kvinnene som manglet en eller begge disse målingene hadde ingen signifikant forskjell i alder eller prevalens av preeklampsi sammenlignet med de 706 kvinnene som hadde målinger for både KMI og HbA1c (Tabell 6). Blant de som manglet målinger var det en lavere andel som var førstegangsfødende (31,6 vs. 39,1 %, $p < 0,05$), og høyere andel som hadde svangerskapsdiabetes (79,1 vs. 70,1 %, $p < 0,01$).

5 Diskusjon

Studien viste en økning i total prevalens av diabetes blant gravide, og det skyldes hovedsakelig en økning i prevalens av svangerskapsdiabetes. Andel gravide med diabetes type I og diabetes type II holdt seg stabil gjennom de fire 3-årsperiodene. Prevalens av svangerskapsdiabetes økte mer blant gravide ved NLSH enn ved UNN, mens de med svangerskapsdiabetes som fødte ved NLSH hadde lavere KMI, lavere HbA1c og lavere prevalens av preeklampsi enn ved UNN. Prevalens av preeklampsi blant alle gravide med diabetes viste en synkende trend fra 2004-2006 til 2013-2015, og en ikke-signifikant synkende trend blant de med svangerskapsdiabetes. Høyere KMI, HbA1c og førstegangsfødende var uavhengige risikofaktorer for utvikling av preeklampsi blant alle gravide med diabetes og blant de som hadde svangerskapsdiabetes.

I samsvar med nasjonale og internasjonale rapporter (1, 11) viste denne kvalitetssikringsstudien en økt prevalens av diabetes som primært skyldes en økt prevalens av svangerskapsdiabetes. Som følge av den globale fedmeepidemien ser man som forventet en internasjonal økning av svangerskapsdiabetes (38), og det er stor variasjon i prevalens av svangerskapsdiabetes (7, 38). Blant annet viste en fransk studie at prevalensen av svangerskapsdiabetes varierte fra 2 % i en normal populasjon til 20 % i en høyrisikopopulasjon (39). I en norsk studie fra Groruddalen i Oslo var prevalens av svangerskapsdiabetes på 13 % ved bruk av WHO kriterier (7). Deltagerne fra Groruddalen hadde en betydelig høyere prevalens sammenlignet med prevalensen av svangerskapsdiabetes i vår studie som var 22,4/1000, tilsvarende 2,2 %. I deres studie ble det bruk universell screening, det vil si at alle som gikk til svangerskapskontroll ble tilbudt screening med glukosebelastning i svangerskapsuke 28. En slik screening fanger opp flere med svangerskapsdiabetes. I tillegg hadde 59 % av deres deltagere en etnisk minoritetsbakgrunn, noe som var en betydelig høyere andel sammenlignet med våre deltagere. Mange av kvinnene fra Groruddalen kom fra land med høy prevalens av diabetes type II, og det kan også ha bidratt til forskjellen i resultater mellom disse studiene. HAPO-studien viste at økende blodsukkerverdier medførte økt risiko for preeklampsi og andre svangerskapskomplikasjoner, også blant gravide uten diabetes (23).

I mars 2012 ble det innført nye seleksjonskriterier for fødselsomsorg i Helse Nord som i landet forøvrig, med fokus på bedre oppfølging og behandling av gravide (40, 41). Hvor den gravide skal føde (fødestue, fødeavdeling og kvinneklinikken) er basert på behov for behandling og oppfølging av den gravide og barnet, samt hvilken kompetanse hvert nivå kan tilby. Gravide med høy risiko for komplikasjoner skal føde på UNN og NLSH. Konsekvensene av å innføre

seleksjonskriteriene på pasientstrømmer og behandlingskvaliteten ble vurdert i «Fødselsomsorgen i Helse Nord – En analyse av kvalitet og vurdering av risiko» (40). Man rapporterte her forskjeller før og etter innføringen av seleksjonskriteriene ved å sammenligne tall fra 2009-2011 og 2012-2014, basert på data fra medisinsk fødselsregister. Denne rapporten viste en økning i prevalens av svangerskapsdiabetes blant fødende i Tromsø fra 1,6 % til 2,7 %, i Bodø fra 2,9 % til 4,9 %, i hele Helse Nord regionen fra 1,7 % til 2,9 %, og i hele Norge fra 1,8 % til 3,1 %. I følge denne rapporten fikk NLSH i overgangen 2009-2011 og 2012-2014 henvist flere pasienter utenfor sitt primære opptaksområde. Videre ble det diskutert om den store økningen i prevalens av svangerskapsdiabetes kunne skyldes:

- Generell økning i antall kvinner med diabetes
- Bedre diagnostikk og oppfølging slik at flere ble identifisert
- De gravide blir eldre (andel med diabetes øker med alder)
- De gravide blir tyngre (andel med diabetes øker med økende KMI)
- Innvandring (flere innvandrere med genetisk høy forekomst av diabetes type II)

Det ble nevnt i rapporten at jordmødre i større grad enn tidligere utførte glukosetoleransetest i tråd med retningslinjene og de kan dermed ha fanget opp flere med svangerskapsdiabetes. Rapporten kunne i liten grad vise resultater som tydet på at høyere alder eller KMI var assosiert med økning i svangerskapsdiabetes i Bodø. På tross av dette angis det i rapporten en viss indikasjon på at en økning i KMI kunne ha bidratt til økt forekomst av svangerskapsdiabetes.

I vår studie fant vi en likedan markant høyere økning av svangerskapsdiabetes ved NLSH enn ved UNN i perioden fra 2004-2006 til 2013-2015. Prevalensen av svangerskapsdiabetes økte 9 ganger ved NLSH og den økte 2,3 ganger ved UNN. De gravide med svangerskapsdiabetes ved NLSH var ikke eldre enn ved UNN. Det var ingen signifikant aldersforskjell mellom gravide med svangerskapsdiabetes ved NLSH enn ved UNN. Det var interessant at våre resultater viste at gravide ved NLSH, som hadde høyere prevalens av svangerskapsdiabetes, faktisk hadde signifikant lavere KMI og lavere HbA1c, men en større andel med etnisk minoritetsbakgrunn. Vi antar derfor at flere med svangerskapsdiabetes ble screenet i henhold til retningslinjene og flere ble identifisert ved NLSH og at det blant disse kvinnene var flere som hadde en mildere form for svangerskapsdiabetes. De som hadde HbA1c under gjennomsnittlig nivå på 5,8 % hadde faktisk en prevalens av preeklampsi på 4,0 %, som er omtrent på samme nivå som gravide

uten diabetes. Nyttet av å identifisere gravide som har en så mild form for svangerskapsdiabetes at det ikke medfører økning i komplikasjoner, det kan derfor diskuteres.

Samlet sett i våre data, var det en økt total prevalens av diabetes blant gravide. Dette skyldes særlig økt prevalens av svangerskapsdiabetes, samtidig som det faktisk var en synkende trend i prevalens av preeklampsi blant alle diabetesgruppene samlet. Disse resultatene tyder på at økningen av svangerskapsdiabetes ved NLSH, sannsynligvis ikke skyldes hverken at pasientene er eldre, har høyere KMI eller økt HbA1c, men at de av en eller annen grunn identifiserer flere tilfeller med mindre alvorlig svangerskapsdiabetes, og derfor har færre tilfeller av preeklampsi og andre svangerskapskomplikasjoner. Sett i lys av HAPO-studien, kan det spekuleres i om NLSH har en mer liberal tilnærming av svangerskapsdiabetes sammenlignet med UNN, og tester flere for svangerskapsdiabetes, som eventuelt kan bidra til en skjevhet i seleksjonen av kvinner.

Sammenlignet med retningslinjene fra 2009 har kriteriene for svangerskapsdiabetes i de nye retningslinjene lavere terskelverdi for fastende blodglukose, henholdsvis mellom 5,3-6,9 mmol/l versus <7,0 mmol/l (14). Følgelig vil en større andel kvinner basert på fastende blodsukkerverdier oppfylle kriterier for svangerskapsdiabetes. De nye retningslinjene kan bidra til at differansen i forekomst av svangerskapsdiabetes og preeklampsi blant kvinner med svangerskapsdiabetes ved UNN og NLSH jevnes ut om sykehusene har samme tilnærming til de diagnostiske kriterier.

En studie viste at kvinner med dårlig regulert svangerskapsdiabetes hadde 2,5 ganger høyere risiko for preeklampsi, sammenlignet med kvinner som var godt regulerte (42). To store randomiserte studier viste at behandling av svangerskapsdiabetes i form av kostholdsveiledning, selvmålinger av blodsukker og insulinbehandling ved behov, reduserte prevalens av preeklampsi og andre komplikasjoner hos mor og barn (21, 22). Når alle gravide med diabetes i våre data ble analysert samlet, hadde de en relativt høy gjennomsnittlig KMI på 29,4 kg/m² og HbA1c på 6,0 % og total prevalens av preeklampsi blant våre deltagere var 14,3 %. Tall fra MFR viste at 3,6 % av alle gravide ved NLSH og UNN utviklet preeklampsi i samme periode (33). Vi fant en synkende prevalens av preeklampsi blant alle med diabetes. Videre viste resultatene våre at gravide med svangerskapsdiabetes ved NLSH hadde lavere prevalens av preeklampsi sammenlignet med gravide med svangerskapsdiabetes ved UNN.

Høy KMI og svangerskapsdiabetes, er tidligere vist å være uavhengige risikofaktorer for preeklampsi (4). I en tidligere masteroppgave basert på 734 gravide med diabetes (37), ble det vist at høyere KMI, men ikke høyere HbA1c var assosiert med preeklampsi blant gravide med diabetes type I. Det var motsatt for de som hadde svangerskapsdiabetes, hvor høyere HbA1c var assosiert med preeklampsi, mens KMI ikke ga økt risiko. I denne oppgaven viser resultatene at både høyere KMI og høyere HbA1c var assosiert med preeklampsi blant både de som hadde diabetes type I og de som har svangerskapsdiabetes. Det betyr at forlengelsen av tidligere datainnsamling, som nå er inkluderte 1060 gravide med diabetes, oppnådde en bedre statistisk styrke og viste konsistente sammenhenger for begge eksponeringer blant begge typer diabetestilstander. Vi bekreftet dermed samme funn som tidligere vist i HAPO-studien (23).

En svensk studie viste sammenheng mellom KMI og risikoen for komplikasjoner hos type I diabetikere, hvor kvinnene i KMI kategorien fedme ($KMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) hadde høyere risiko for preeklampsi sammenlignet med normalvektige type I diabetikere (43). En annen publikasjon fra samme gruppe, viste en sammenheng mellom maternell KMI og preeklampsi blant kvinner med diabetes type I, men ingen slik sammenheng blant kvinner med diabetes type II, selv om de inkluderte 886 kvinner med diabetes type II (36). Dette samsvarer med våre funn. Vi fant derimot en marginal assosiasjon mellom HbA1c og preeklampsi blant de med diabetes type II, til tross for at vi kun hadde 81 kvinner med diabetes type II. Det kan skyldes at vedvarende høyt blodsukker gir en endotelskade og inflammasjon som bidrar til utvikling av preeklampsi (26). Det kan eventuelt være forskjeller i patofysiologi mellom type I og type II diabetes (36, 43).

Dessverre manglet KMI og HbA1c målinger hos 354 av de 1060 gravide med diabetes som var inkludert i vårt kvalitetssikringsprosjekt. Vi testet representativiteten for frafall av de som hadde begge målingene, ved å sammenligne gruppen som hadde målinger og gruppen som manglet målinger. Siden det ikke var noen statistisk signifikant forskjell i alder eller prevalens av preeklampsi mellom disse gruppene, tror vi ikke at dette har medført noen vesentlig seleksjonsbias i våre analyser. Hos de som manglet målinger og ikke var inkludert i analysene, var færre førstegangsfødende, en mindre andel hadde diabetes type I og en større andel hadde svangerskapsdiabetes. Siden det var relativt små forskjellene mellom gruppene, mener vi at resultatene sannsynligvis er representative for alle deltagerne.

Den økende forekomsten av diabetes er en folkehelseutfordring. Kvinner med diabetes bør planlegge sin graviditet, dette fordi et godt regulert blodsukker er viktig for normal

fosterutvikling (2, 21). Påvisning av hyperglykemi tidlig i svangerskapet har større klinisk betydning sammenlignet med hyperglykemi som oppstår senere. Gravide diabetikere bør tilstrebe en HbA1c < 7.0 % før konsepsjon og i første trimester. Etter svangerskapsuke 16 er det ideelle målet for blodsukkerkontroll en HbA1c mellom 5,6-6,0 %. Gravide med diabetes bør følges opp av et diabetesteam, og oppfølgingen bør skje i henhold til de nasjonale retningslinjene for diabeteskontroll og behandling (2). Kvinner med svangerskapsdiabetes bør følges tett med egenmåling, grundig kostholds- og mosjonsveiledning, fordi det medfører økt risiko for å utvikle diabetes type II senere i livet hos både mor og barn, og faktisk videre i de neste generasjoner. Ved å unngå overvekt og være fysisk aktiv vil risikoen for dette reduseres. De nasjonale retningslinjene anbefaler at blodsukkerverdier ved egenmåling skal være under 7 mmol/l. Ved preeklampsi er det viktig at den gravide henvises til fødeavdelingen for oppfølging og behandling. Ved mild preeklampsi kan kvinnen følges opp poliklinisk med tette kontroller. Kunnskap om anbefalt oppfølging og behandling under svangerskapet reduserer risiko for komplikasjoner hos mor og barn både under og etter svangerskapet.

I dette kvalitetssikringsprosjektet har vi samlet et relativt stort materiale fra flere sykehus over flere år og dette er en styrke i våre resultater. En annen styrke er at data er samlet ved grundig gjennomgang av alle medisinske opplysninger som er tilgjengelig i pasientjournalene. En svakhet ved studien er at vi manglet KMI og HbA1c for en del deltagere. Videre hadde vi ingen kontrollgruppe med friske gravide inkludert i dette prosjektet for sammenligning av prevalens av preeklampsi. Vi brukte derfor tall fra medisinsk fødselsregister fra bakgrunns populasjonen ved de samme sykehusene i den samme perioden til sammenligning. Datamaterialet er samlet inn retrospektivt og det er en begrensning i studien da journaler og epikriser er skrevet av forskjellige personer, og at rutiner ved hvert sykehus kan være forskjellig.

6 Konklusjon

Prevalensen av diabetes har økt i vår helseregion over de siste 12 årene, og skyldes hovedsakelig økt prevalens av svangerskapsdiabetes. Prevalens av preeklampsi blant alle som hadde diabetes var derimot synkende, sannsynligvis fordi flere med mild svangerskapsdiabetes blir identifisert, med lavere risiko for preeklampsi. Prevalens av svangerskapsdiabetes ved NLSH var betydelig høyere enn ved UNN. De med svangerskapsdiabetes ved NLSH hadde lavere KMI, lavere HbA1c og lavere prevalens av preeklampsi enn ved UNN. Det kan diskuteres om screeningprosedyrene gjennomføres forskjellig ved disse institusjonene, eller om de som henviser gravide til disse institusjonene, har forskjellige terskel for henvisning. Vi bekrefter

funn fra andre studier og viser at både HbA1c og KMI var uavhengige risikofaktorer for utvikling av preeklampsi blant gravide med diabetes type I og de med svangerskapsdiabetes. Det er derfor viktig med tiltak som reduserer HbA1c og KMI for å forebygge komplikasjoner og forbedre svangerskapsutfall hos mor og barn blant gravide med diabetes.

Referanser

1. Folkehelseinstituttet. Norge: diabetes hos mor;1990-2015 Medisinsk fødselsregister 2015 <http://statistikkbank.fhi.no/mfr/>.
2. Nasjonale faglige retningslinjer, Diabetes- Forebygging, diagnostik og behandling. Helsedirektoratet; 2009.
3. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004;27:1047-53.
4. 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;35:780-6.
5. Yu CK, Teoh TG, Robinson S. Obesity in pregnancy. *BJOG* 2006;113:1117-25.
6. Leddy MA, Power ML, Schulkin J. The impact of maternal obesity on maternal and fetal health. *Rev Obstet Gynecol* 2008;1:170-8.
7. 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.
8. Ferrara A. Increasing prevalence of gestational diabetes mellitus: a public health perspective. *Diabetes Care* 2007;30 Suppl 2:S141-6.
9. Catalano PM. Trying to understand gestational diabetes. *Diabet Med* 2014;31:273-81.
10. Baz B, Riveline JP, Gautier JF. ENDOCRINOLOGY OF PREGNANCY: Gestational diabetes mellitus: definition, aetiological and clinical aspects. *Eur J Endocrinol* 2016;174:R43-51.
11. WHO. Global report on diabetes: World Health Organization 2016 http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204871/1/9789241565257_eng.pdf?ua=1.
12. Kim C. Maternal outcomes and follow-up after gestational diabetes mellitus. *Diabet Med* 2014;31:292-301.
13. Nasjonale faglige retningslinjer, Diabetes- Forebygging, diagnostik og behandling. Helsedirektoratet; 2017.
14. Nasjonale faglige retningslinjer for svangerskapsdiabetes. Helsedirektoratet; 2017.
15. Henriksen T TH. Svangerskapsdiabetes. Veileder i fødselshjelp: Legeforeningen; 2014 <http://legeforeningen.no/Fagmed/Norsk-gynekologisk-forening/Veiledere/Veileder-i-fodselsjelp-2014/Diabetes-i-svangerskapet/>.

16. Wahabi HA, Alzeidan RA, Esmacil SA. Pre-pregnancy care for women with pre-gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 2012;12:792.
17. 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.
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. Verheijen EC, Critchley JA, Whitelaw DC, Tuffnell DJ. Outcomes of pregnancies in women with pre-existing type 1 or type 2 diabetes, in an ethnically mixed population. *BJOG* 2005;112:1500-3.
20. 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.
21. 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.
22. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS, et al. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2005;352:2477-86.
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. Yogev, Chen, Hod, Coustan, Oats, McIntyre, et al. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) study: preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202:255 e1-7.
25. Solomon CG, Seely EW. Brief review: hypertension in pregnancy : a manifestation of the insulin resistance syndrome? *Hypertension* 2001;37:232-9.
26. Weissgerber TL, Mudd LM. Preeclampsia and diabetes. *Curr Diab Rep* 2015;15:9.
27. Staff A, Andersgaard AB, Henriksen T, Langesæter E, Magnussen E, Michelsen TM, et al. Hypertensive svangerskapskomplikasjoner og eklampsi: Legeforeningen; 2014 <http://legeforeningen.no/Fagmed/Norsk-gynekologisk-forening/Veiledere/Veileder-i-fodselsjelp-2014/Hypertensive-svangerskapskomplikasjoner-og-eklampsi/>.
28. Haram K, Bjørge L, Guttu K. Patofysiologi og kliniske manifestasjoner ved preeklampsi. *Tidsskr Nor Legeforening* 2000;120:1426-31

29. Hauth JC, Clifton RG, Roberts JM, Myatt L, Spong CY, Leveno KJ, et al. Maternal insulin resistance and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204:327 e1-6.
30. Uzan J, Carbonnel M, Piconne O, Asmar R, Ayoubi JM. Pre-eclampsia: pathophysiology, diagnosis, and management. *Vasc Health Risk Manag* 2011;7:467-74.
31. Haram K, Bjørge L, Guttu K. Preeklampsi en oversikt *Tidsskr Nor Legeforen* 2000;120:1437-42.
32. Niemann I, Petersen LK, Hansen ES, Sunde L. Differences in current clinical features of diploid and triploid hydatidiform mole. *BJOG* 2007;114:1273-7.
33. Folkehelseinstituttet. Svangerskapsinduserte hypertensive Medisinsk fødselsregister 2015 <http://statistikk.fhi.no/mfr/>.
34. Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol* 2009;33:130-7.
35. Folkehelseinstitutt N. Perinatal dødelighet - faktaark med statistikk om dødsfall ved fødselen 2015 <https://www.fhi.no/hn/dod/perinatal-dodelighet---faktaark-med/>.
36. Persson M, Cnattingius S, Wikstrom AK, Johansson S. Maternal overweight and obesity and risk of pre-eclampsia in women with type 1 diabetes or type 2 diabetes. *Diabetologia* 2016;59:2099-105.
37. Gaup AK. Diabetes i svangerskapet- svangerskapsutfall for mor og barn. Masteroppgave. Universitet i Tromsø Norges arktiske universitet 2013.
38. Ben-Haroush A, Yogev Y, Hod M. Epidemiology of gestational diabetes mellitus and its association with Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2004;21:103-13.
39. Galtier F. Definition, epidemiology, risk factors. *Diabetes Metab* 2010;36:628-51.
40. Fødselsomsorgen i Helse Nord. En analyse av kvalitet og vurdering av risiko. Helse Nord 2015.
41. Seleksjonskriterier for fødselsomsorg i Helse Nord – Fagråd i gynekologi og fødselshjelp 2012.
42. 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;191:1655-60.
43. Persson M, Pasupathy D, Hanson U, Westgren M, Norman M. Pre-pregnancy body mass index and the risk of adverse outcome in type 1 diabetic pregnancies: a population-based cohort study. *BMJ Open* 2012;2:e000601.

Tabell 1. Prevalens av diabetes blant alle som fødte ved UNN og NLSH 1.1.2004-31.12.2015

	Fødsler	Diabetes totalt		Type I		Type II		Svangerskapsdiabetes	
Alle	n	n	n/1000	n	n/1000	n	n/1000	n	n/1000
2004-2006*	7227	128	17,7	43	5,9	16	2,2	69	9,5
2007-2009	9457	192	20,3	48	5,0	22	2,3	122	12,9
2010-2012	9318	320	34,3	61	6,5	24	2,6	235	25,2
2013-2015	8913	427	47,9	52	5,8	19	2,1	356	39,9
Totalt	34915	1067	30,6	204	5,8	81	2,3	782	22,4
Universitetssykehuset i Nord-Norge (UNN, Tromsø, Harstad og Narvik) *kun Tromsø 2004-06									
2004-2006*	4206	78	18,5	24	5,7	8	1,9	46	10,9
2007-2009	6318	122	19,3	31	4,9	15	2,4	76	12,0
2010-2012	6199	181	29,2	37	6,0	17	2,7	127	20,5
2013-2015	5867	180	30,7	25	4,3	8	1,4	147	25,1
Totalt	22590	561	24,8	117	5,2	48	2,1	396	17,5
Nordlandssykehuset (NLSH) i Bodø									
2004-2006*	3021	50	16,6	19	6,3	8	2,6	23	7,6
2007-2009	3139	70	22,3	17	5,4	7	2,2	46	14,7
2010-2012	3119	139	44,6	24	7,7	7	2,2	108	34,6
2013-2015	3046	247	81,1	27	8,9	11	3,6	209	68,6
Totalt	12325	506	41,1	87	7,1	33	2,7	386	31,3

*Harstad og Narvik var ikke inkludert som del av UNN (og ikke i DIPS) i 2004-2006.

Tabell 2. Prevalens av **preeklampsi** blant alle med diabetes og i diabetes-grupper i 3-årsperioder

Alle	Diabetes totalt			Type I			Type II			Svangerskapsdiabetes		
	n	n	%	n	n	%	n	n	%	n	n	%
2004-2006	128	24	18,8	43	9	20,9	16	3	18,8	69	12	17,4
2007-2009	192	31	16,2	48	6	12,5	22	8	36,4	122	17	13,9
2010-2012	320	45	14,1	61	15	24,6	24	6	25,0	253	24	10,2
2013-2015	420	52	12,4^a	52	12	28,1 ^b	19	2	10,6 ^c	349	38	10,9^d
Totalt	1060	152	14,3	204	42	20,6	81	19	23,5	775	91	11,7

Blant alle 1067 gravide med diabetes er 7 gravide med tvillinger ekskludert fra disse analysene.

^ap = 0,050, ^bp = 0,437, ^cp = 0,352, ^dp = 0,124 for tidstrend fra 2004-2006 til 2013-2015.

Tabell 3. Karakteristika av alle gravide med diabetes type I, diabetes type II og svangerskapsdiabetes ved Universitetssykehuset i Nord-Norge (Tromsø, Harstad og Narvik, n = 559) og Nordlandssykehuset i Bodø (n = 501) i perioden fra 1.1.2004 til 31.12.2015

	Diabetes type I (n=204)			Diabetes type II (n=81)			Svangerskapsdiabetes (n=775)		
	n	Mean ± SD	Spredning	n	Mean ± SD	Spredning	n	Mean ± SD	Spredning
Alder mor (år)	204	29,7 ± 5,2	18-43	81	33,4 ± 5,0	21-49	775	31,9 ± 5,6	16-46
KMI før/i svangerskapet (kg/m ²)	164	26,4 ± 5,3	18-47	60	34,9 ± 6,7	20,1-49,7	678	29,7 ± 6,5	16,4-58,8
Vekt før/tidlig i svangerskapet (kg)	172	72,9 ± 15,3	48-119	63	92,0 ± 19,7	46,5-130	690	80,1 ± 19,3	37-160
Vektoppgang (kg)	92	16,2 ± 5,6	0,8-29	35	13,2 ± 8,7	-8,0, 32,0	505	11,7 ± 7,2	-7,0, 34,0
Høyde (cm)	176	166 ± 5,7	153-179	69	166 ± 7,0	150-182	716	164 ± 7,0	140-188
Røyking (n, %)	178	27	15,2	73	11	15,1	716	82	11,5
Paritet (0, 1, ≥ 2) (n, %)	204	97/73/34	47/36/17	72	20/35/36	25/43/32	775	271/265/239	35/34/31
Etnisitet (minoritet vs. europeisk) (%)	195	3	1,5	79	10	12,7	756	111	14,7
Utdanning (<10, 10-12, >12 år) (%)	160	14/51/95	9/32/59	60	14/20/26	23/33/43	599	72/230/290	13/38/48
HbA1c før svangerskapet (%)	109	7,8 ± 1,5	5,0 -14,0	44	7,4 ± 1,4	5,6-11,5	77	5,8 ± 0,5	5,0-7,2
HbA1c under svangerskapet (%)	189	6,6 ± 0,9	4,7-10,1	74	6,4 ± 0,7	5,3 - 8,2	567	5,8 ± 0,6	4,7 - 8,4
HbA1c etter svangerskapet (%)	122	7,6 ± 1,3	5,1 -12,8	40	7,5 ± 1,1	5,6-11,4	142	5,9 ± 0,9	4,7-11,2
Preeklampsia (n, %)	204	42	20,6	81	19	23,5	775	91	11,7
Normal fødsel (n, %)	204	81	39,7	81	41	50,6	772	458	59,3
Keisersnitt (n, %)	204	98	48,0	81	38	46,9	772	252	32,6
Vaginal instrumentell forløsning (n, %)	204	25	12,3	81	2	2,5	772	62	8,0
Svangerskapslengde (uker)	201	37,8 ± 2,1	29-42	81	37,3 ± 3,1	24-40	772	38,9 ± 2,0	25-42
Fødselsvekt (g)	203	3780 ± 736	1170-5200	81	3534 ± 971	555-5824	771	3707 ± 686	790-5844
Fødselslengde (cm)	184	50,0 ± 3,1	33,0 – 55,0	73	49,2 ± 4,0	32-56	720	50,2 ± 2,6	36-59
Makrosomi til termin, > 4500 g (n, %)	204	29	14,2	81	12	14,8	503	89	11,5
Født for tidlig (n, %)	201	33	16,4	81	17	21,0	772	66	8,6
Vekstretardert (n, %)	201	1	0,5	81	1	1,2	772	5	0,7

KMI; kroppsmasseindeks, HbA1c; glykosylert hemoglobin

Tabell 4. Karakteristika av gravide med foruteksisterende diabetes type I og type II og med svangerskapsdiabetes som fødte ved Universitetssykehuset i Nord-Norge (UNN, Tromsø, Harstad og Narvik, n = 559) og ved Nordlandssykehuset i Bodø (n = 501) i perioden 1.1.2004-31.12.2015

Universitetssykehuset i Nord-Norge	Diabetes type I (n=117)			Diabetes type II (n=48)			Svangerskapsdiabetes (n=394)		
	n	Mean ± SD	Spredning	n	Mean ± SD	Spredning	n	Mean ± SD	Spredning
Alder mor (år)	117	30,5 ± 4,9	19 - 42	48	34,1 ± 5,4	24 - 49	394	32,2 ± 5,3 ^a	18 - 46
KMI før/under svangerskapet (kg/m²)	88	27,1 ± 5,3	19 - 44	31	35,0 ± 7,0	20 - 50	331	30,3 ± 6,7^b	18 - 59
HbA1c før svangerskapet (%)	73	7,8 ± 1,6	5,0 - 14,0	28	7,6 ± 1,4	5,6 - 11,5	33	5,7 ± 0,5	5,0- 7,2
HbA1c under svangerskapet (%)	111	6,7 ± 0,9	5,0 - 9,5	42	6,6 ± 0,7	5,3 -8,2	316	5,9 ± 0,6^c	4,7 - 8,4
Røyking (n, %)	99	13	13,1	43	7	16,3	360	36	10,0
Paritet (0, 1, ≥ 2) (n, %)	117	56/40/21	48/34/18	48	14/19/15	29/40/31	394	132/133/129	33^d/34/33
Etnisitet (minoritet vs. europeisk) (%)	112	2	1,8	47	5	10,6	384	36	9,4^e
Utdanning (<10, 10-12, >12 år) (%)	90	8/27/55	9/30/61	34	9/13/12	26/38/35	303	33/117/153	11/39/50
Preeklampsia (n, %)	117	29	24,8	48	10	20,8	394	57	14,5^f
Keisersnitt (n, %)	117	65	55,6	48	28	58,3	394	139	35,3
Fødselsvekt (g)	116	3749 ± 790	1219-5130	48	3472 ± 1104	555-4734	391	3735 ± 730	851-5844
Makrosomi til termin, > 4500 g (n, %)	117	19	16,2	48	8	16,7	394	57	14,5
Nordlandssykehuset (NLSH) i Bodø	Diabetes type I (n=87)			Diabetes type II (n=33)			Svangerskapsdiabetes (n=381)		
Alder mor (år)	87	28,6 ± 5,4	18 - 43	33	32,3 ± 4,3	21 - 42	381	31,7 ± 6,0	16 - 46
KMI før/under svangerskapet (kg/m²)	76	25,5 ± 5,1	18 - 47	29	32,8 ± 6,3	23 - 42	347	29,1 ± 6,2	16 - 48
HbA1c før svangerskapet (%)	36	7,6 ± 1,3	5,3 - 12,5	16	6,9 ± 1,3	5,7 - 10,7	44	5,8 ± 0,5	5,1 - 7,0
HbA1c under svangerskapet (%)	78	6,5 ± 0,9	4,7 - 10,1	32	6,3 ± 0,6	5,3 - 8,0	251	5,7 ± 0,5	4,7 - 8,4
Røyking (n, %)	79	14	17,7	30	4	13,3	356	46	12,9
Paritet (0, 1, ≥ 2) (n, %)	87	41/33/13	47/38/15	33	6/16/11	18/48/33	381	139/132/110	36/35/29
Etnisitet (minoritet vs. europeisk) (%)	83	1	1,2	32	5	15,6	372	75	20,2
Utdanning (<10, 10-12, >12 år) (%)	70	6/24/70	9/34/57	26	5/7/14	19/27/54	296	46/113/137	16/38/46
Preeklampsia (n, %)	87	13	14,9	33	9	27,3	381	34	8,9
Keisersnitt (n, %)	87	33	37,9	33	10	30,3	381	113	29,7
Fødselsvekt (g)	87	3821 ± 659	1170-5200	33	3626 ± 743	2103-5824	380	3678 ± 638	790-5200
Makrosomi til termin, > 4500 g (n, %)	87	10	11,5	33	4	12,1	381	32	8,4

KMI; kroppsmasseindeks, HbA1c; glykosylert hemoglobin, ^ap = 0,185, ^bp = **0,013**, ^cp < **0,001**, ^dp = 0,385, ^ep < **0,001**, ^fp = **0,017** ved UNN versus NLSH

Tabell 5. Sammenhenger mellom alder, KMI, HbA1c, paritet, røyking, minoritetsbakgrunn, utdanningsnivå, sykehus og preeklamsi

Univariate modeller		Alle med diabetes		Diabetes type I		Diabetes type II		Svangerskapsdiabetes	
	SD enhet	OR (95 % KI)	p	OR (95 % KI)	p	OR (95 % KI)	p	OR (95 % KI)	p
Alder	5,6 år	0,91 (0,77-1,08)	0,275	0,66 (0,45-0,97)	0,033	1,74 (0,94-3,21)	0,079	0,95 (0,77-1,19)	0,674
KMI	6,6 kg/m ²	1,31 (1,09-1,57)	0,004	1,70 (1,09-2,65)	0,019	1,38 (0,76-2,50)	0,291	1,29 (1,02-1,64)	0,032
HbA1c	0,76 %	1,70 (1,42-2,02)	<0,001	1,78 (1,32-2,42)	<0,001	1,21 (0,66-2,21)	0,539	1,63 (1,21-2,20)	0,002
Nullipara	Ja vs. nei	2,03 (1,44-2,88)	<0,001	1,84 (0,92-3,66)	0,084	1,58 (0,51-4,93)	0,428	2,19 (1,41-3,41)	<0,001
Røyker	Ja vs. nei	1,07 (0,62-1,86)	0,804	1,15 (0,43-3,11)	0,799	1,41 (0,33-6,09)	0,642	0,87 (0,40-1,88)	0,726
Etnisk minoritet	Ja vs. nei	0,50 (0,25-0,97)	0,041	-	0,988	0,34 (0,04-2,88)	0,322	0,62 (0,30-1,28)	0,198
Lav utdanning	Ja vs. nei	1,02 (0,57-1,84)	0,943	5,64 (1,80-17,7)	0,033	0,34 (0,07-1,74)	0,197	0,62 (0,26-1,48)	0,281
Høy utdanning	Ja vs. nei	1,15 (0,77-1,70)	0,505	0,68 (0,30-1,53)	0,355	2,41 (0,77-7,59)	0,133	1,19 (0,71-1,98)	0,507
Sykehus UNN	Ja vs. nei	1,65 (1,16-2,35)	0,006	1,88 (0,91-3,87)	0,088	0,70 (0,25-1,98)	0,503	1,73 (1,10-2,71)	0,018
Multivariable modeller									
Alder	5,6 år	1,05 (0,81-1,36)	0,715	0,58 (0,31-1,07)	0,080	1,59 (0,59-4,29)	0,357	1,17 (0,84-1,63)	0,357
KMI	6,6 kg/m ²	1,54 (1,22-1,94)	<0,001	2,02 (1,11-3,68)	0,022	1,07 (0,47-2,41)	0,873	1,41 (1,03-1,92)	0,033
HbA1c	0,76 %	1,85 (1,45-2,36)	<0,001	1,64 (1,05-2,58)	0,031	2,35 (0,89-6,18)	0,084	1,60 (1,05-2,45)	0,029
Nullipara	Ja vs. nei	2,79 (1,65-4,72)	<0,001	1,68 (0,51-5,54)	0,392	2,61 (0,50-13,6)	0,254	3,28 (1,69-6,38)	<0,001
Lav utdanning	Ja vs. nei	1,03 (0,50-2,13)	0,937	3,98 (0,91-17,3)	0,066	0,33 (0,04-2,64)	0,297	0,68 (0,23-2,05)	0,493

Univariate og multivariable logistisk regresjonsmodeller er brukt for beregning av odds ratio (OR) og 95 % konfidensintervall for preeklamsi. OR; odds ratio, KI; konfidensintervall, KMI; kroppsmasseindeks tidlig i svangerskapet, HbA1c; glykosylert hemoglobin under svangerskapet, etnisk minoritet (fra ikke-europeiske land i Asia, Afrika og Midtøsten), lav utdanning (< 10 år vs. >10 år), høy utdanning (> 12 år vs. <12 år), sykehus hvor kvinnene fødte (Universitetssykehuset i Nord-Norge (UNN), Tromsø, Harstad og Narvik) vs. Nordlandssykehuset (NS) i Bodø.

Tabell 6. Sammenligning av de som hadde versus manglet målinger for KMI og/eller HbA1c under svangerskapet

	Alle med diabetes	Gravide som hadde målinger for både KMI og HbA1c	Gravide som manglet KMI og/eller HbA1c
	n = 1060	n=706	n =354
Alder mor (år) (mean ± SD)	31,6 ± 5,6	31,6 ± 5,5	31,6 ± 5,8
Nullipara (n, %)	388 (36,6)	276 (39,1)	112 (31,6)^a
Preeklampsia (n, %)	152 (14,3)	106 (15,0)	46 (13,0)
Diabetes type I (n, %)	204 (19,3)	154 (21,8)	50 (14,1)^b
Diabetes type II (n, %)	81 (7,6)	57 (8,1)	24 (6,8)
Svangerskapsdiabetes (n, %)	775 (73,1)	495 (70,1)	280 (79,1)^b

KMI; kroppsmasseindeks før/tidlig i svangerskapet, HbA1c; glykosylert hemoglobin i svangerskapet

^ap < 0,05, ^bp < 0,01, fra sammenligninger mellom gruppene i variansanalyser (ANOVA)

Referanse: Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, Coustan DR, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. The New England journal of medicine. 2008;358(19):1991-2002.		Studiedesign: Observasjonsstudie/pasientserie	
Tittel: Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes		Dokumentasjonsnivå	Ila
Forfattere: Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, Coustan DR		Anbefaling, GRADE ☺	Moderat til høy
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
Å evaluere risikoen for uønskede svangerskapsutfall med materielle glukoseverdier som er lavere enn diagnosekriterier for diabetes mellitus.	<p>Inklusjonskriterier Gravide i svangerskapsuke 24-32.</p> <p>Eksklusjonskriterier < 18 år, fødsel på et annet sykehus, usikker dato for første dag i siste menstruasjonsperiode og ingen ultralyd i uke 6-24. Flerlinger, unnfangelse vha. gonadotropin ovulasjonsinduksjon, IVF, glukosebelastning før svangerskapsuke 24, pre-eksisterende diabetes, tidligere medvirket i andre studier, HCV, HBV, tidligere medvirket i HAPO-studien, språkbarriere. Glukosebelastning utført utenfor HAPO-studien. Blodglukose 2 timer OGTT >11.1 mmol/l, fastende>5.8mmol/l, tilfeldig blodglukose>8,9 mmol/l, <2.5 mmol/l, og eksklusjon på grunn av etisk og sikkerhetsmessig årsak.</p> <p>Studiepopulasjon: N= 23 316.Gravide i svangerskapsuke 24-32.</p> <p>Metode: 75 g OGTT (oral glukosebelastning) i uke 24-32. Fastende blodglukose<5,8mmol/l og <11.1 mmol/l 2 timer etter OGTT. Høyde, vekt, blodtrykk ble tatt ved hver kontroll. Spørreskjema: røyk, alkohol, diabetes i familien, kjent hypertensjon hos 1.gradslektning, demografi. Tilfeldig blodglukose i svangerskapsuke 34-37 for å identifisere deltagere med verdier over terskelverdi</p> <p>Oppfølging: Glukoseanalyse, prøve av navlestrengsblod (C-peptid, plasma glukose). Klinikken hver for seg bestemte tidspunkt for prenatal behandling, fødselstidspunkt og neonatal behandling.</p> <p>Materiale: Primære og sekundære svangerskapsutfall.</p> <p>Utfall (outcome): Primære utfall: fødselsvekt>90 percentil for gestasjonsalder, keisersnitt, klinisk diagnostisert neonatal hypoglykemi, navlestrengsblod med serum C-peptide> 90 percentil Sekundære utfall: fødsel <37 uker, skulderdystoci, fødselstraume, intensiv neonatal behandling, hyperbilirubinemi, preeklampsi.</p> <p>Statistiske metoder Multippel logistisk regresjonsanalyse.</p>	<p>Resultatene ble rapportert som justert OR (95 % KI) assosiert med en økning med 1 SD fastende plasmaglukose, 1 time plasmaglukose og 2-timers plasmaglukose.</p> <p>Med økende glukosenivå hos mor økte frekvensen av primære utfall. Klinisk neonatal hypoglykemi økte ikke like mye som de andre primære utfallene.</p> <p>Maternelt glukosenivå - kategorisk variabel for hver av de primære utfallene: sterk assosiasjon med økende maternell blodglukose og stigende fødselsvekt>90 percentil for gestasjonsalder, og navlestrengsblod serum C-peptid nivåer >90 percentil.</p> <p>Maternell glukosenivå- kontinuerlig variabel justert OR for primære og sekundære utfall: risiko økte for hvert 1 SD fastende, 1 time og 2 timers plasmaglukose, for fødselsvekt>90 percentil for gestasjonsalder (OR 1.38, 1.46, 1.38) og for navlestrengsblod (serum C-peptid nivåer >90 percentil (OR 1.55, 1.46, 1.37).</p> <p>Signifikant positiv assosiasjon mellom mors glukosenivå og sekundære utfall. Sterkest assosiasjon med preeklampsi, OR for hver 1 SD økte fra OR 1.21 til 1.28 (1 time plasmaglukose og 2 timer plasmaglukose).</p> <p>Det var ingen terskelverdi på glukosenivå for når risikoen økte.</p>	<p>Kvalitetsvurdering: oppgradert til middels/høy pga. sterk assosiasjon mellom hyperglykemi og svangerskapsutfall, samt styrker nevnt nedenfor.</p> <p>Sjekkliste ut fra artikkeldesign</p> <ul style="list-style-type: none"> • Var studien basert på et tilfeldig utvalg fra en egnet pasientgruppe? <i>Ja</i> • Var det sikret at utvalget ikke er for selektert? <i>Ja</i> • Var inklusjonskriterier klart definert? <i>Ja</i> • Er svarprosenten høy nok? <i>Litt lavt 53.6%.</i> • Var alle pasientene i samme stadium av sykdommen? <i>Ukjent, men strenge eksklusjonskriterier.</i> • Var oppfølgingen tilstrekkelig for å synliggjøre endepunkter? <i>Ja, registrert data fra seks år.</i> • Ble objektive kriterier benyttet for å vurdere endepunktene? <i>Ja, WHO kriterier for svangerskapsdiabetes.</i> • Ved sammenlikninger av pasientserier, er seriene tilstrekkelig beskrevet og prognostiske faktorer fordelt beskrevet? <i>Ja</i> • Var registreringen av data prospektiv? <i>Ja</i> <p>Styrke: <i>Blindet studie, stor populasjon, heterogen populasjon, variert etnisitetspopulasjon.</i></p> <p>Svakhet: <i>Data om ernæringsstatus og vektøkning under graviditet ble ikke samlet. Kan påvirke perinatale utfall. Litt lav svarprosent.</i></p>
Konklusjon			
Resultatene indikerer en sterk assosiasjon mellom mor sitt glukosenivå og utfall hos barnet selv ved glukoseverdier under diagnostiske kriterier for diabetes.			
Land			
USA, Storbritannia, Nederland, Australia, Barbados, Thailand, Israel, Kina, Singapore.			
År data innsamling			
06.2000- 04.2006			

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.			Studiedesign: Observasjonsstudie/pasientserie
Tittel: The hyperglycemia and adverse pregnancy outcome study: associations of GDM and obesity with pregnancy outcomes.			Dokumentasjonsnivå I Ib
Forfattere: Catalano PM, McIntyre HD, Cruickshank JK, McCance DR, Dyer AR, Metzger BE			Anbefaling, GRADE ☺ Moderat til høy
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
Å undersøke om det er assosiasjon mellom svangerskapsdiabetes og fedme og uønskede svangerskapsutfall, basert på tidligere HAPO studien.	Inklusjonskriterier Gravide i svangerskapsuke 24-32. Ekksklusjonskriterier < 18 år, fødsel på et annet sykehus, usikker dato for første dag i siste menstruasjonsperiode og ingen ultralyd i uke 6-24. Flerlinger, unnfangelse vha. gonadotropin ovulasjonsinduksjon, IVF, glukosebelastning før svangerskapsuke 24, pre-eksisterende diabetes, medvirkende i andre studier, HCV, HBV, tidligere medvirket i HAPO studien, språkbarriere. Glukosebelastet utført utenfor HAPO-studien. Blodglukose 2 timer OGTT >11.1 mmol/l, fastende>5.8mmol/l, tilfeldig blodglukose>8,9 mmol/l, <2.5 mmol/l. (OGTT= oral glukosebelastning)	Gjennomsnittlig BMI ved OGTT: 27.7 kg/m ² . 13.7% kom innunder kategorien fedme, 16.1% hadde svangerskapsdiabetes ut fra IADPGS kriterier. 25% av svangerskapsdiabetikere var overvektige. Svangerskapsdiabetes og overvekt uavhengig av hverandre ga signifikant økt risiko for fødselsvekt, serum C-peptid og kroppsfett >90 percentil, og økt risiko for primært keisersnitt og preeklampsi. En kombinasjon ga høyere risiko.	Sjekkliste ut fra artikkeldesign Var studien basert på et tilfeldig utvalg fra en egnet pasientgruppe? <i>ja</i> Var det sikret at utvalget ikke er for selektert? <i>Ja</i> Var inklusjonskriterier klart definert? <i>Ja</i> Er svarprosenten høy nok? <i>litt lavt. 53,6%</i> . Var alle pasientene i samme stadium av sykdommen? <i>Nei. Svangerskapsdiabetes, overvektige, friske normalvektige.</i> Var oppfølgingen tilstrekkelig for å synliggjøre endepunkter? <i>Ja, tilfeldig blodglukose i svangerskapsuke 34-37 for å identifisere deltagere med verdier over terskelverdi. Registrering av primære og sekundære svangerskapsutfall.</i> Ble objektive kriterier benyttet for å vurdere endepunktene? <i>Ja, IADPGS kriterier, WHO kriterier for BMI.</i> Ved sammenlikning av pasientserier, er seriene tilstrekkelig beskrevet og prognostiske faktorer fordelt beskrevet? <i>ja</i> Var registreringen av data prospektiv? <i>Ja</i> Styrke: blindet studie, høy studiepopulasjon, etnisk variasjon. Svakhet: <i>litt lav svarprosent</i>
Konklusjon	Studiepopulasjon: N=23 316. Gravide i svangerskapsuke 24-32. Metode: Kalkulert BMI ut fra høyde og vekt. WHO kriterier: Fedme uke 28: BMI>-33.0 kg/m ² . Overvekt uke 28: BMI 28,5-32,9 kg/m ² . Normalvekt uke 28: BMI<- 28,4 kg/m ² . 75 g OGTT. Tilfeldig fastende blodglukose<5,8mmol/l og <11.1 mmol/l 2 timer etter OGTT. Tilfeldig blodglukose i svangerskapsuke 34-37 for å identifisere deltagere med verdier over terskelverdi. Spørreskjema: røyk, alkohol, diabetes og hypertensjon i familien, demografi.	Økt risiko for fødselsvekt>90 percentil hos kvinner med svangerskapsdiabetes, OR: 2.19 (1.93-2,47). For overvektige kvinner økte risikoen 1.73 (1.50-2.0). Kombinasjon svangerskapsdiabetes og fedme økte risikoen, OR 3.62 (3.04-4.32). Det var 339 g forskjell i fødselsvekt hos barn født av overvektige kvinner med svangerskapsdiabetes sammenlignet med barn født av normalvektige/undervektige kvinner med normale glukoseverdier.	
Land	Rase/etnisitet var selv identifisert.		
USA, Storbritannia, Nederland, Australia, Barbados, Thailand, Israel, Kina, Singapore.	Diagnosen svangerskapsdiabetes ble satt etter studien ved bruk av IADPGS: 75 g OGTT. Tilfeldig, fastende blodglukose 5,1mmol/l, 10,0 mmol/l 1time etter OGTT, 8,5 mmol/l 2 timer etter OGTT. Materiale: Primære og sekundære svangerskapsutfall.		
År data innsamling	Utfall (outcome): Fødselsvekt>90 percentil for gestasjonsalder, navlestrengsblod-serum C-peptide> 90 percentil, primært keisersnitt, preeklampsi, % kroppsfett>90 percentil, skulderdystoci.		
06.2000- 04.2006	Statistiske metoder: Assosiasjon mellom svangerskapsdiabetes og fedme: logistisk regresjonsanalyse. BMI og glukoseverdier fra OGTT med fødselsvekt>90 percentil: logistisk regresjonsanalyse. Fødselsvekt og gestasjonsalder: multiple lineær regresjon.		

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. The New England journal of medicine. 2009;361(14):1339-48.

Tittel: A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes

Forfattere: Landon MB, Spong CY, Thom E, Carpenter MW, Ramin SM, Casey B

Studiedesign: Randomisert kontrollert studie (RCT)

Dokumentasjonsnivå Ib

Anbefaling, GRADE ☺ Høy

Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
Å evaluere om behandling av mild svangerskapsdiabetes reduserer forekomsten av perinatale og obstetriske komplikasjoner.	<p>Inklusjonskriterier: Gravide i svangerskapsuke 24-31 med blodglukose mellom 7,5-11,1 mmol/l, 1 time etter 50 g OGTT (oral glukosebelastning). Deretter blindet 3 timers 100-g OGTT. <u>Mild svangerskapsdiabetes:</u> fastende blodglukose <5,3 mmol/l og 2-3 målte glukoseverdier: 1 time 10,0 mmol/l, 2 timer 8,6 mmol/l, 3 timer 7,8 mmol/l.</p> <p>Eksklusjonskriterier: Pre-eksisterende diabetes, abnormal glukosebelastning før svangerskapsuke 24, tidligere svangerskapsdiabetes, sykehistorie med dødfødsel, flerlinger, astma, kronisk hypertensjon, bruk av kortikosteroider, kjent fosteranomali, forventet pre-term fødsel som følge av sykdom hos mor eller barn.</p> <p>Studiepopulasjon: N= 1831 (460 tiltaksgruppen, 440 kontrollgruppen, 931 cohort (inkludert i kontrollgruppen))</p> <p>Metode: Inklusjonsgruppen ble tilfeldig randomisert i to grupper, henholdsvis kontrollgruppe og tiltaksgruppe.</p> <p>Oppfølging: Kontrollgruppe: vanlig prenatal pleie. Tiltaksgruppe: kostholdsveiledning, selvmonitorering av blodsukker, insulinbehandling ved behov. Cohort gruppe inkludert i kontrollgruppen (positiv 50 g glukosebelastning, normal 50-g OGTT ved senere belastning).</p> <p><u>Primære utfall:</u> perinatal mortalitet, komplikasjoner som er assosiert med hyperglykemi (hypoglykemi, hyperbilirubinemi, neonatal hyperinsulinemi, fødselstraume).</p> <p><u>Sekundære utfall:</u> fødselsvekt>4000 g, LGA, SGA, behov for neonatal intensivpleie, RDS (respiratory distress syndrome), vektøkning hos mor, gestasjonell hypertensjon, preeklampsi, keisersnitt, fødsesinduksjon, skulderdystoci.</p> <p>Materiale: Svangerskapsutfall blant svangerskapsdiabetikere som får behandling vs. svangerskapsutfall hos svangerskapsdiabetikere som får vanlig prenatal pleie.</p> <p>Statistiske metoder: Chi kvadrat eller Fisher test for sammenligning av kategoriske variabler. Wilcoxon rank-sum for å sammenligne kontinuerlig variabler.</p>	<p>97 % KI.</p> <p>Primære utfall: Ingen signifikant forskjell mellom gruppene i hyppigheten av sammensatte utfall (32,4% og 37,0% i henholdsvis tiltaksgruppen og kontrollgruppen p=0,14). Ingen perinatal dødsfall.</p> <p>Sekundære utfall: Betydelig reduksjon i tiltaksgruppen sammenlignet med gruppen som får vanlig prenatal pleie i flere forutbestemte sekundære utfall, inkludert gjennomsnittlig fødselsvekt (3302 g vs. 3408 g), neonatal fettmasse (427 vs. 464 g), LGA (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 %). Behandling av svangerskapsdiabetes sammenlignet med vanlig prenatal pleie reduserte frekvensen av preeklampsi og svangerskapsindusert hypertensjon, henholdsvis 8,6% (kontrollgruppe) vs. 13,6% (tiltaksgruppe), p=0,01.</p>	<p>Sjekkliste ut fra artikkeldesign Er formålet med studien klart formulert? <i>Ja</i> Er en randomisert kontrollert studie et velegnet design for å besvare spørsmålet? <i>Ja, behandling av mild svangerskapsdiabetes reduserer uheldige svangerskapsutfall.</i> Ble utvalget fordelt til de ulike gruppene ved bruk av tilfredsstillende randomiseringsprosedyre? <i>Ja</i> Ble gruppene behandlet likt bortsett fra tiltaket som evalueres? <i>Ja</i>. Ble deltakere, helsepersonell og utfallsmåler blindet mht. gruppetilhørighet? <i>Ja, kontrollgruppen var blindet for helsepersonell da gruppen inkluderte både kvinner med mild svangerskapsdiabetes og kvinner som ikke oppfylte kriterier for svangerskapsdiabetes.</i> Ble alle deltakerne gjort rede for ved slutten av studien? <i>Ukjent</i>. Styrke: <i>Studiedesign, stor studiepopulasjon, kontrollgruppe, glukoseverdier i kontrollgruppen var blindet for helsepersonell.</i></p>
Konklusjon			
Behandling av mild svangerskapsdiabetes ga ingen signifikant reduksjon av de primære utfallene (dødfødsel, perinatal mortalitet, neonatale komplikasjoner). Signifikant reduksjon av sekundære komplikasjoner (LGA, skulderdystoci, keisersnitt, hypertensive tilstander)			
Land			
USA			
År data innsamling			
10.2002-11.2007			

<p>Referanse: 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.</p> <p>Tittel: 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</p> <p>Forfattere: Jenum AK, Morkrid K, Sletner L, Vangen S, Torper JL, Nakstad B</p>			<p>Studiedesign: populasjonsbasert kohort studie</p>	
			Dokumentasjonsnivå	Ila
			Anbefaling, GRADE ☺	Moderat til høy
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer	
<p>Sammenligne prevalens, risikofaktorer og effekt av etnisitet blant svangerskapsdiabetikere ved bruk av WHO kriterier og modifiserte IADPSG kriterier.</p>	<p>Inklusjonskriterier: Kvinnene måtte bo i distriktet, planlagt fødsel på et av sykehusene som var med i studiet, < 20 svangerskapsuker, måtte kunne kommunisere på norsk evt. så måtte studiet ha informasjons-og spørreskjema på deres språk, skriftlig samtykke. Universell screening.</p> <p>Eksklusjonskriterier: Pre-eksisterende diabetes eller annen sykdom under graviditeten som krevde intensiv oppfølging på sykehus.</p> <p>Studiepopulasjon: N=759. Gravide med oppfølging på tre helsestasjoner i Groruddalen, Oslo.</p> <p>Materiale og metode: Spørreskjema: demografisk og sosioøkonomiske faktorer (utdanning, jobb, høyde), diabetes i familien, tidligere medisinsk og obstetrisk sykehistorie, informasjon om nåværende svangerskap Det ble tatt antropometrisk måling, fastende blodglukose tatt <20 svangerskapsuker og i svangerskapsuke 28+/-2. 75 g OGTT (oral glukosebelastning) i svangerskapsuke 28.</p> <p><u>WHO kriterier:</u> 75 g OTGG. Fastende blodglukose>7.0 mmol/l eller >7.8 mmol/l 2 timer etter OGTT.</p> <p><u>IADPSG kriterier:</u> 75 g OGTT. Tilfeldig, fastende blodglukose 5,1mmol/l og 8,5 mmol/l 2 timer etter OGTT. Kalkulert BMI ut fra høyde og vekt.</p> <p>Utfall (outcome): Glukoseverdier i henhold til kriteriene.</p> <p>Statistiske metoder: Forskjell i karakteristika mellom etniske grupper: t-test ANOVA. X² for kategoriske variabler.</p> <p>Effekten av etnisk opprinnelse: multiple logistisk regresjon.</p>	<p>59% av deltagerne hadde etnisk minoritetsbakgrunn (25% fra Sør-Asia, 15% Midtøsten). Kvinner fra Øst-Europa var eldre, høyere, færre pariteter, høyere utdanning.</p> <p><u>WHO kriterier:</u> Prevalens av svangerskapsdiabetes:13%. Ingen signifikant forskjell i prevalens mellom Vest-europeere (10.9%) og etniske minoritetsgrupper (14.6%) P=0,14</p> <p><u>IADPSG kriterier:</u> Prevalens av svangerskapsdiabetes: 31.5%. Signifikant forskjell i prevalens mellom Vest Europeere (24%) og etniske minoritetsgrupper (36.8%) P<0.001. Total prevalensen av svangerskapsdiabetes var 2.4 høyere ved bruk av IADPSG</p> <p><u>Svangerskapsdiabetes i følge WHO kriterier:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Etnisk minoritets opprinnelse var en uavhengig risikofaktor (P=0.026) når justert for alder, pre-gravid BMI og paritet. - Ingen økt risiko blant etniske minoritetskvinner når utdanning og høyde/vekt ble inkludert i analysen. - Redusert risiko når justert for familiehistorie for diabetes. Kun alder, paritet, høyde/vekt og diabetes i familien var uavhengige risikofaktorer. <p><u>Svangerskapsdiabetes i følge IADPSG kriterier:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Alle analysene viste en signifikant økt risiko hos kvinner med etnisk minoritetsbakgrunn. - Justering etter utdanning, høyde/vekt, diabetes i familien hadde liten påvirkning. Kun pre-gravid BMI og etnisk opprinnelse var uavhengige risikofaktorer. 	<p>Sjekkliste ut fra artikkeldesign: Var gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? <i>Ja, gravide. Etnisitet.</i> Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon?: <i>ja, høy variasjon av etnisitet.</i> Ble den ikke-eksponerte gruppen valgt ut fra den samme befolkningsgruppen/populasjonen som de eksponerte? <i>Ulik etnisitet- ulik "eksponering".</i> Var studien prospektiv? <i>Ja.</i> Ble eksposisjonen og utfall målt likt og pålitelig i de to gruppene? <i>Ja, lik analyse, ulike kriterier.</i> Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp? <i>Ja, 74 %.</i> Er det utført en frafallsanalyse som redegjør for om de som har falt fra skiller seg fra dem som er fulgt opp? <i>nei</i> Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall? <i>Ja.</i> Er det tatt hensyn til kjente, mulige forvekslingsfaktorer (konfundere) i studiens design og/eller analyse? <i>ukjent</i> Er den som vurderte resultatene (endepunktene) blindet for hvem som var eksponert og hvem som ikke var eksponert? <i>Nei.</i> Styrker: studiedesign, høy deltagelsesrate, høy variasjon i etnisitet, lite frafall underveis i studiet (4 %). Svakhet: skjevhet i antall etnisk norske i forhold til kvinner med minoritetsbakgrunn. Få deltagere i enkelte minoritetsgrupper.</p>	
Konklusjon				
<p>Prevalensen av svangerskapsdiabetes var 2.4 ganger høyere ved bruk av IADPSG kriterier sammenlignet med WHO kriterier. IADPSG identifiserte flere med mild økning av fastende blodglukose. Forekomst av svangerskapsdiabetes var sterkt assosiert med opphav fra Sør-Asiatiske land og pre-gravid fedme.</p>				
Land				
Norge				
År data innsamling				
06.05.2008-15.05.2010				

Referanse: Persson M, Cnattingius S, Wikstrom AK, Johansson S. Maternal overweight and obesity and risk of pre-eclampsia in women with type 1 diabetes or type 2 diabetes. Diabetologia. 2016;59(10):2099-105. Tittel: Maternal overweight and obesity and risk of pre-eclampsia in women with type 1 diabetes or type 2 diabetes Forfattere: Persson M, Cnattingius S, Wikstrom AK, Johansson S			Studiedesign: Populasjonsbasert kohort studie
			Dokumentasjonsnivå
			IIa
			Anbefaling, GRADE ☺
			Moderat til høy
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
Undersøke om overvekt hos mor øker risiko for preeklampsi hos gravide med diabetes type I og diabetes type II sammenlignet med gravide uten diabetes.	Inklusjonskriterier: Kvinner født i perioden 1997-2012. Eksklusjonskriterier: Mødre som mangler identifikasjonsnummer, manglende informasjon om den gravidens fødested, flerlinger, ukjent gestasjonsalder, svangerskapsdiabetikere. Studiepopulasjon: N= 1517473. Kvinner med diabetes type I og diabetes type II. Kontrollgruppe bestående av kvinner uten diabetes. Metode: Svensk medisinsk fødselsregister. Oppfølging: Informasjon om sosiodemografiske faktorer, antropometri (beskrivelse av kroppsstørrelse og form), tidligere sykehistorie. Obstetriske og perinatale utfall ble registrert av jordmødre og klinikere i svangerskaps-, fødsels-, og den neonatale perioden. BMI ble kalkulert ut fra høyde og vekt ved første svangerskapskontroll. Informasjon om høyde og vekt, fødselstidspunkt, paritet, røyking ble innhentet fra medisinsk fødselsregister. Materiale: ICD-10 O240 og O241. WHO sin inndeling av BMI. Preeklampsi ICD-10 (O140, O141, O149 og O15), mild og alvorlig preeklampsi. Videre stratifisert med gestasjonsalder ved fødselstidspunkt og preeklampsi ved preterm (<37 uker) og preeklampsi ved termin (>37).	Forekomst av preeklampsi var høyest hos unge <24 år, førstegangsfødende og høyere BMI. OR (95% KI) Økt risiko for preeklampsi hos gravide med diabetes type I og type II sammenlignet med ikke-diabetikere. OR 6.32 (5.88, 6.78) ganger økt hos type I og OR 3.45 (2.71, 4.39) økt risiko hos type II. Risiko reduseres etter justering med BMI, spesielt hos gravide med diabetes type II OR 2.1 (1.65, 2.70). Sammenlignet hos ikke-diabetikere hadde kvinner med diabetes type I seks ganger økt risiko for alvorlig preeklampsi OR 5.95 (5.29, 6.69). OR 2.29 (1.53, 3.45) økt risiko hos type II diabetikere. Kvinner med diabetes type I hadde 11 ganger økt risiko for pre-term fødsel som følge av preeklampsi. Hos gravide med type II reduseres risikoen for pre-term fødsel i forbindelse med preeklampsi etter justering med BMI, OR 4.74 (95% KI 3.13, 7.16) til 3.11 (95% KI 2.05, 4.70). Risiko for preeklampsi økte med maternell BMI. BMI>-30: OR 3.22 (3.12, 3.32) hos ikke-diabetikere og hos gravide med diabetes type I var OR 1.48 (1.20, 1.82). Høyest forekomst av preeklampsi var blant overvektige kvinner med diabetes type I (18.6 %). Det var ingen assosiasjon mellom overvekt og fedme og preeklampsi blant gravide med diabetes type II sammenlignet med normalvektige.	Oppgradert fra lav til middels/høy pga. sterk assosiasjon mellom diabetes, fedme og preeklampsi og pga. styrkene nevnt under. - Var gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? <i>Ja</i> - Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon?: <i>ja, representativ for gravide med diabetes type I/II, overvektige og normalvektige.</i> - Ble den ikke-eksponerte gruppen valgt ut fra den samme befolkningsgruppen/populasjonen som de eksponerte? <i>Ja, inklusjonskriteriene, kvinner som fødte i perioden 1997-2012.</i> - Var studien prospektiv? <i>Ja.</i> - Ble eksposisjonen og utfall målt likt og pålitelig i de to gruppene? <i>Ja.</i> - Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp? <i>ja</i> - Er det utført en frafallsanalyse som redegjør for om de som har falt fra skiller seg fra dem som er fulgt opp? <i>Nei</i> - Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall? <i>Ja</i> - Er det tatt hensyn til kjente, mulige forvekslingsfaktorer (konfundere) i studiens design og/eller analyse? <i>Ja, færre gravide med Type II diabetes sammenlignet med Type I diabetes. Ulik forekomst av preeklampsi blant type I og type II kan skyldes forskjell i risikofaktorer i de to pasientgruppene. Forskjell i vaskularisering i placenta kan være annerledes blant type I og II. Gravide med type II kan ha blitt feildiagnostisert med svangerskapsdiabetes.</i> - Er den som vurderte resultatene (endepunktene) blindet for hvem som var eksponert og hvem som ikke var eksponert? <i>Nei.</i> Styrke: stor studiepopulasjon, kontrollgruppe, lang registreringsperiode 1997-2012.
Konklusjon			
Overvekt hos mor øker risiko for preeklampsi hos gravide med diabetes type I, men øker ikke risiko for gravide med diabetes type II.			
Land			
Sverige			
År data innsamling			
1997-2012			

Referanse: Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS, et al. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. N Engl J Med 2005;352:2477-86. Tittel: Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. Forfattere: Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS		Studiedesign: Randomisert kontrollert studie (RCT)	
		Dokumentasjonsnivå: 1b	
		Anbefaling, GRADE ☺: Høy	
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
Å avgjøre om screening og behandling av kvinner med svangerskapsdiabetes reduserer risikoen for perinatale komplikasjoner.	Inklusjonskriterier: Gravide i svangerskapsuke 28-34 med svangerskapsdiabetes (75 g oral glukosebelastning i svangerskapsuke 24-34 med fastende blodglukose < 7.8 mmol/l og en blodglukose mellom 7.8-11.0 mmol/l 2 timer etter glukosebelastning). Eksklusjonskriterier: Tidligere behandlet for svangerskapsdiabetes, kronisk aktiv systemisk sykdom. Studiepopulasjon: N=1000 Metode: Randomisert i to grupper. Tiltaksgruppe: 490. Kontrollgruppe: 510. Kontrollgruppen bestod også av deltagere med normal glukosebelastning for å holde studiet blindet for helsepersonell og deltagere.. Oppfølging: Skriftlig informasjon til begge grupper. <u>Tiltaksgruppen:</u> tett oppfølging av obstetrisk team. Kostholdsråd, selvmonitorering av blodsukker, insulin ved behov. Informert om at de hadde en redusert glukosetoleranse og at de var i intervensjonsgruppen. <u>Kontrollgruppen:</u> vanlig svangerskapspleie. Informasjon som indikerte at de ikke hadde svangerskapsdiabetes. Alle kvinnene skulle fylle ut SF-36 (spørreskjema om helse relatert livskvalitet).	Relativ risiko 95 % KI. Primære utfall (spedbarn): signifikant lavere i tiltaksgruppen enn i kontrollgruppen (1 % vs. 4%, P=0.01). Flere barn i tiltaksgruppen fikk neonatal pleie sammenlignet med spedbarn i kontrollgruppen (71 % vs. 61 % P=0,01). Ingen signifikant forskjell i andelen spedbarn med ikterus som trengte behandling med fototerapi (P=0.72). Primære utfall (mor): Flere fødselsinduksjoner i tiltaksgruppen enn kontrollgruppen (39 % vs. 61 % P<0,001). Ingen signifikant forskjell i andelen som fikk utført keisersnitt (P=0.73). Data tre måneder post partum: lavere andel kvinner med depresjon i intervensjonsgruppen. Ingen signifikant forskjell i andelen med angst. Sekundære utfall: Ingen perinatale dødsfall i intervensjonsgruppen. 5 perinatale dødsfall i kontrollgruppen. Ingen signifikant forskjell i andelen med skulderdystoci. Spedbarn i tiltaksgruppen hadde lavere fødselsvekt enn spedbarna i kontrollgruppen (3335 g vs. 3482 g P<0,001), og færre som var LGA eller hadde makrosomi (P<0,001).	Sjekkliste ut fra artikkeldesign Er formålet med studien klart formulert? <i>Ja, vil behandling redusere uheldige utfall for mor og barn.</i> Er en randomisert kontrollert studie et velegnet design for å besvare spørsmålet? <i>Ja.</i> Ble utvalget fordelt til de ulike gruppene ved bruk av tilfredsstillende randomiseringsprosedyre? <i>Ja.</i> Ble gruppene behandlet likt bortsett fra tiltaket som evalueres? <i>Ukjent</i> Ble deltakere, helsepersonell og utfallsmåler blindet mht. gruppetilhørighet? <i>Helsepersonell og deltagere ble blindet i kontrollgruppen.</i> Ble alle deltakerne gjort rede for ved slutten av studien? <i>Ukjent, men deltagerne fikk skriftlig og muntlig informasjon om studien før glukosebelastningen.</i> Styrke: Studiedesign, prospektivt, kontrollgruppe. Svakhet: Ikke gjort rede for hvor mange kvinner som møtte kriteriene for deltagelse, men som avstod fra studien.
Konklusjon			
Behandling av svangerskapsdiabetes reduserer risiko for alvorlig perinatale utfall, og kan også forbedre kvinnens helsemessige livskvalitet.			
Land	Materiale: Primære og sekundære svangerskapsutfall, samt kvinnens helse relaterte livskvalitet.		
Australia og Storbritannia	Utfall (outcome): <u>Primære utfall (spedbarn):</u> perinatale komplikasjoner (død, skulderdystoci, benfraktur, nerveparese), neonatal behandling, ikterus som krever fototerapi. <u>Primære utfall hos mor:</u> fødselsinduksjon, keisersnitt, vektøkning, kvinnens psykiske helse.	Færre kvinner i tiltaksgruppen fikk diagnosen preeklampsi.	
År data innsamling	<u>Sekundære utfall hos barnet:</u> gestasjonsalder ved fødsel, fødselsvekt og andre målinger. <u>Sekundære utfall hos mor:</u> antall prenatale kontroller, hypertensjon.		
09.1993-06.2003	Statistiske metoder: Relativ risiko, log binomial regresjon.		