

Det Helsevitenskaplige fakultet

## **Hvordan påvirker pre-gravid kroppsmasseindeks og vektøkning i svangerskapet risiko for induksjon av fødsel?**

*Tora Hald Vorren*

*Masteroppgave i Medisin (MED-3950), Juni 2017*



## Forord:

Min interesse for obstetrikk og gynekologi ble vekket gjennom syvende semester på medisinstudiet. I januar 2016 tok jeg kontakt med min kommende veileder Finn Egil Skjeldestad med spørsmål om hjelp til valg av oppgave. Sammen kom vi frem til temaet induksjon av fødsel i relasjon til pre-gravid KMI og vektøkning i svangerskapet.

I løpet av våren 2016 deltok jeg på ukentlige gruppemøter sammen med veileder, PhD-stipendiat Elisabeth Ludvigsen og mastergradsstudent i jordmorfag Maren Johnsen. På disse møtene presenterte vi artikkelanalyser (GRADE) og hadde gode diskusjoner rundt obstetriske tema, oppgaveskriving og kildekritikk. Oppgavens innledning ble også i stor grad ferdigstilt i løpet av denne perioden.

I løpet av 5.års praksis fra og med august 2016 til og med mars 2017 jobbet jeg jevnt med litteratursøk, og leste artikler bredt rundt problemstillingen. Utveksling av ideer og litteratur med veileder ble gjort via mail, og i løpet av en periode på 8 mnd. utarbeidet vi utgangspunktet for oppgavens analyseplan, illustrert som et tankekart. Etter endt praksisperiode hadde jeg hyppige møter med veileder der vi ferdigstilte analyseplanen og gjennomførte oppgavens statistiske analyser. I løpet av mars og april 2017 skrev jeg materiale og metode, og i mai ble resultatene og diskusjonen ferdigstilt.

Når jeg nå leverer oppgaven ønsker jeg å takke min veileder Finn Egil Skjeldestad for uvurderlig veiledning gjennom hele arbeidsprosessen. Dine pedagogiske veiledningsmetoder har gjort at jeg sitter igjen med verdifull kunnskap. Samarbeidet har vært faglig utfordrende, til tider frustrerende, men mest av alt svært lærerikt og spennende. Jeg ønsker også å takke min biveileder Elisabeth Ludvigsen for opplæring i Endnote, gode råd i forbindelse med lesing av artikler, og konstruktive tilbakemeldinger mot slutten av skriveprosessen.

Avslutningsvis vil jeg takke min samboer Håkon, for endeløs tålmodighet, støtte og omsorg.

Tora Hald Vorren

02. juni 2017, Tromsø

## Innholdsfortegnelse

1	Sammendrag.....	iii
2	Innledning.....	1
2.1	KMI – Forekomst og obstetrisk risiko.....	1
2.2	Vektøkning i svangerskapet.....	2
2.3	Induksjon av fødsel .....	3
3	Materiale og metode .....	5
3.1	Statistiske analyser .....	6
3.2	Metodiske tilnærminger.....	6
4	Resultater.....	11
5	Diskusjon.....	14
6	Konklusjon.....	22
7	Referanseliste.....	23
8	Vedlegg 1 – Figurer og tabeller.....	30
9	Vedlegg 2 – Artikkelsammendrag .....	36

## 1 Sammendrag

**Formål:** Formålet med oppgaven er å undersøke hvordan pre-gravid KMI og vektøkning i svangerskapet påvirker risiko for induksjon av fødsel.

**Materiale og metode:** Oppgaven er en tverrsnitts studie analysert som kasus kontroll-studie. Data fra fødende ved kvinneklinikken (UNN) og fødestuene i Midt-Troms og Nord-Troms mellom 2011-2013 ble innhentet fra fødejournalsystemet PARTUS. Inkludert var kvinner som fødte ett barn med hodeleie ved gestasjonsalder  $\geq 37$  uker (n=3603). Pre-gravid KMI ble definert etter WHO's klassifisering. Normal vektøkning i svangerskapet ble definert etter IOM's anbefalinger basert på pre-gravid KMI. Kategoriske variabler var alder (17-24 år, 25-34 år og 35-47 år), gestasjonsalder ( $37^{0-39^6}$ ,  $40^{0-6}$ , og  $41^{0-42^6}$ ), paritet (førstegangsfødende/flergangsfødende), patologisk vektøkning (normal/overdreven vektøkning), maternell kronisk sykdom (ja/nei) og maternell metabolsk sykdom (ja/nei). Studiens primære eksposisjon var pre-gravid KMI. Primære utfall var induksjon av fødsel. Analysene ble utført i SPSS versjon 24.0, med  $X^2$ -test, t-test og logistisk regresjon (95 % CI), med signifikansnivå  $p < 0.05$ .

**Resultater:** 23.4 % av kvinnene ble indusert. Effekten av pre-gravid KMI på induksjon av fødsel var ulik for kvinner med og uten metabolsk sykdom. For kvinner uten metabolsk sykdom var det en signifikant økende odds for induksjon med økende KMI-kategori ved gestasjonsuke 40 og ved overtidig svangerskap. Kvinner med metabolsk sykdom hadde en signifikant økt odds for induksjon, uavhengig av pre-gravid KMI og gestasjonsalder. Ingen sikker konklusjon kunne trekkes for vektøkning i svangerskapet.

**Konklusjon:** Kvinner med metabolske sykdomstilstander hadde høyere KMI enn kvinner uten tilstandene. For disse kvinnene medførte sykdomstilstandene en betydelig økt induksjonsrate ved alle gestasjonslengder, uavhengig av pre-gravid KMI. For kvinner uten metabolsk sykdom økte induksjonsraten med økende KMI ved gestasjonsalder 40 og høyere.

## 2 Innledning

### 2.1 KMI – Forekomst og obstetrisk risiko

Overvekt og fedme er et voksende problem på verdensbasis. Prevalensen er økende både i industriland og i utviklingsland, og trenden rammer barn, ungdommer og voksne(1). En rapport fra 2010 omhandlende helse-utfordringer i europeiske land viste at over 50 % av den voksne populasjonen i EU har en kroppsmasseindeks (KMI) tilsvarende overvekt eller fedme (2). Andelen individer med fedme er mer enn doblet i løpet av de siste 20 årene, og man ser en økning innenfor alle populasjons-grupper (2). Også i Norge har prevalensen av overvekt og fedme i befolkningen økt (3). Fra den første til den tredje Helseundersøkelsen i Nord-Trøndelag (HUNT, 1984-85 til 2007-08) økte prevalensen menn med KMI tilsvarende overvekt fra 42.1 % til 52.4 %, og kvinner fra 29.9 % til 37.7 % (4). Man så en vektøkning innenfor alle KMI-kategorier, og økningen av fedme var størst i de yngre aldersgruppene (4).

Overvekt og fedme ses som en konsekvens av positiv energibalanse over lang tid. Utviklingen av et mer moderne og urbant samfunn preget av mindre fysisk aktivitet og mer stillesittende arbeid har ført til et redusert energibehov, samtidig som tilgjengeligheten av matvarer har økt (1). «The National Health And Nutrition Examination Survey» viste at 59.5 % av alle kvinner i aldersgruppen 20-39 år i USA var overvektige eller fete i 2007-2008 (5). HUNT-studien viste at andelen norske kvinner i den samme aldersgruppen med KMI tilsvarende fedme var fordoblet og andelen med abdominal fedme var økt 2-3 ganger (4).

Denne utviklingen blant kvinner i fertil alder har resultert i at overvekt og fedme i dag er blitt et stort obstetrisk problem (6). I 2015 hadde 33.3 % av gravide kvinner i Norge en pre-gravid kroppsmasseindeks tilsvarende overvekt eller fedme (7). Ved slutten av svangerskapet var 43.2 % av de gravide klassifisert innenfor KMI-kategorien overvekt, og 40.7 % innenfor kategorien fedme (8). Overvekt og fedme er assosiert med økt risiko for infertilitet (9), svangerskapsindusert hypertensjon, pre-eklampsi og svangerskapsdiabetes (10-12). Forekomsten av svangerskapsdiabetes har økt både nasjonalt og internasjonalt de siste årene (13) og i 2015 hadde 4.5 % av alle gravide kvinner i Norge denne diagnosen (14). Flere studier har også funnet en signifikant økt risiko for keisersnitt blant kvinner med overvekt og fedme sammenliknet med kvinner av normal

vekt (15, 16). Hos kvinner med høy KMI ser man ofte et mer dysfunksjonelt fødselsforløp, med økt behov for induksjon, stimulering med oxytocin, forlenget fødselstid og operative forløsninger (17). En Amerikansk studie som undersøkte fødselsprogresjon hos nullipara ved termin viste at kvinner med overvekt og fedme brukte signifikant lengre tid på dilatasjon fra 4-10 cm sammenliknet med normalvektige (18). Årsaken til dette er i stor grad ukjent, men det finnes flere hypoteser, blant annet om redusert uterin-kontraktilitet hos kvinner med høy KMI (19).

Overvekt og fedme hos mor medfører også økt risiko for barnet. En dansk studie fra 2005 viste at fedme hos mor før svangerskapet mer enn doblet risikoen for død-fødsler og neonatal dødelighet (20). I dagens obstetrikk ses også en stor andel barn med høy fødselsvekt. Risikoen for makrosomi øker dersom mor har høy vekt (15, 16) og er assosiert med en rekke uheldige fødselsutfall (21). Til tross for at andelen barn med høy fødselsvekt i Norge har sunket de siste årene, viser de nyeste tallene fra Medisinsk Fødselsregister at 17.4 % av de nyfødte veide  $\geq 4000\text{g}$ , og 3 % veide  $\geq 4500\text{g}$  i 2015 (22).

## 2.2 Vektøkning i svangerskapet

I 2009 utga «The US Institute of Medicine» (IOM) reviderte retningslinjer for anbefalt vektøkning i svangerskapet (23) basert på WHO's KMI-klassifisering (1), og Helsedirektoratet i Norge har tatt i bruk disse anbefalingene. IOM's rapport viste at mellom 2002-2003 hadde 19.5 % av amerikanske kvinner med pre-gravid KMI tilsvarende undervekt en vektøkning i svangerskapet som overgikk anbefalingene (23). Blant kvinner med pre-gravid normalvekt, overvekt og fedme hadde henholdsvis 38.4 %, 63.0 % og 46.3 % av kvinnene overdreven vektøkning.

Overdreven vektøkning i svangerskapet har vist seg å være assosiert med økt forekomst av uheldige svangerskaps-utfall, uavhengig av pre-gravid KMI. I 2014 undersøkte Haugen et al. effekten av en vektøkning ut over IOM's anbefalinger (24). Studien viste at overdreven vektøkning økte risiko for å føde store barn (LGA, > 90-persentilen) og barn med høy fødselsvekt (> 4500g) innenfor alle KMI-klasser. Overdreven vektøkning økte også risiko for utvikling av svangerskapsindusert hypertensjon, pre-eklampsi og akutt keisersnitt. Dette gjaldt både for normalvektige og overvektige, nulli- og multipara kvinner. En amerikansk studie fra 2004 undersøkte effekten av økning i KMI-kategori

fra svangerskapets start til slutt på obstetriske utfall (25). Hos kvinner med normal pre-gravid KMI, førte endring til høyere KMI-kategori i løpet av svangerskapet til økt risiko for svangerskaps-diabetes, fødsels-rifter, mislykket induksjon, keisersnitt og infeksjoner post-partum, sammenliknet med kvinner som forble normalvektige gjennom svangerskapet.

### 2.3 Induksjon av fødsel

Obstetriske intervensjoner under fødselen har økt betydelig de siste tiårene (26, 27), og i Norge har andelen kvinner med induisert fødsel økt til 20.9 % (28). Induksjon av fødsel defineres av Norsk Gynekologisk Forening som «kunstig igangsetting av fødselen ved svangerskapslengde > 24 + 0 uker, der det grunnet maternell eller føtal indikasjon er ønskelig å avslutte svangerskapet, og hvor det ikke foreligger kontraindikasjoner mot vaginal fødsel» (29). Hensikten med induksjon er å forhindre maternelle og neonatale komplikasjoner, men prosessen er likevel ikke risikofri og er heller ikke alltid vellykket. Risikoen forbundet med induksjon er hovedsakelig et resultat av overdreven uterin aktivitet (uterin tachysystole), og kan gi komplikasjoner som føtal distress, og i sjeldne tilfeller uterusruptur hos mor (30). Mange studier viser at induksjon medfører høyere risiko for keisersnitt og operative vaginale forløsninger sammenliknet med spontan fødselsstart (27, 31). En svensk studie publisert i 2016 viste at induisert fødsel blant førstegangsfødende i uke 37-41 var assosiert med 2-3 ganger økt odds for akutt keisersnitt (27). Risikoen var også økt hos flergangsfødende kvinner, og keisersnitt-raten var forhøyet både hos kvinner med og uten dokumenterte svangerskaps-komplikasjoner. Flere studier har vist at risiko for keisersnitt ved induisert fødselsstart er økt dersom kvinnen har høy pre-gravid KMI (32). En spansk studie fra 2017 som undersøkte indikasjonene for keisersnitt blant kvinner i ulike KMI-kategorier viste at risikoen for keisersnitt grunnet mislykket induksjon hos kvinner med KMI tilsvarende overvekt eller fedme var økt med henholdsvis 138 % og 152 % sammenliknet med kvinner av normal vekt (33).

I Norge praktiseres induksjon etter anbefalinger fra Norsk gynekologisk forening, og de ulike indikasjonene for induksjon er beskrevet i «Veileder i fødselshjelp» (34). De ni ulike indikasjonene som angis er:

- *Overtidig svangerskap*

- *Preeklampsi/hypertensjon/PIH (Pregnancy Induced Hypertension)*
- *Diabetes mellitus*
- *Intrauterin veksthemning*
- *Vannavgang > 24t uten oppstart av rier*
- *Tvillingsvangerskap*
- *Polhydramnion/oligohydramnion*
- *Svangerskapskolestase*
- *Andre medisinske/sosiale indikasjoner*

Det er velkjent at høy KMI hos gravide øker risiko for komplikasjoner i forbindelse med svangerskap og fødsel, og økende andel gravide med overvekt og fedme kan ses i sammenheng med en stigende induksjonsrate. Det finnes mange studier som viser økt grad av komplikasjoner hos gravide kvinner med høy pre-gravid KMI, og flere studier som viser forhøyet induksjons-rate hos kvinner med overvekt og fedme. Søk i PubMed gir få studier om hvordan pre-gravid KMI og vektøkning i svangerskapet påvirker induksjon av fødsel. Jeg har ikke funnet noen studier som direkte evaluerer årsaken til den økte induksjonsrisikoen, og heller ingen studier som evaluerer hvilke kliniske variabler hos gravide kvinner med overvekt og fedme som kan ses i sammenheng med den økte induksjonsraten. Formålet med oppgaven er å undersøke hvordan pre-gravid kroppsmasseindeks og vekt-økning i svangerskapet påvirker risiko for induksjon av fødsel.



### 3 Materiale og metode

Oppgaven er basert på datamateriale innhentet fra fødejournalssystemet PARTUS i perioden 2011-2013. Materialet omfatter alle kvinner som har født ved kvinneklinikken i Tromsø (UNN), samt ved fødestuene på Finnsnes (Midt-Troms) og i Nordreisa (Nord-Troms, Sonjatun). Totalt antall fødsler i datamaterialet er 4302.

Inkludert i studien er kvinner som føder ett barn, med hodeleie presentasjon og gestasjonsalder  $\geq 37$  uker. Flerlingsvangerskap ( $n=85$ ), gestasjonsalder  $\leq 36$  uker ( $n=160$ ), ikke-hodepresentasjon ( $n=104$ ) og keisersnitt før fødselsstart ( $n=350$ ) er ekskludert fra analysene. Etter eksklusjoner består studiepopulasjonen av totalt 3603 fødsler.

Studien er en tverrsnitts-studie analysert som kasus-kontrollstudie. Pre-gravid KMI er definert etter WHO's klassifisering (1): Undervekt ( $< 18.50 \text{ kg/m}^2$ ), normalvekt ( $18.5-24.99 \text{ kg/m}^2$ ), overvekt ( $25.00-29.99 \text{ kg/m}^2$ ), fedme grad I ( $30.00-34.99 \text{ kg/m}^2$ ) og fedme grad II/III ( $\geq 35.00 \text{ kg/m}^2$ ). Normal vektøkning i svangerskapet er definert etter IOM's anbefalinger basert på pre-gravid KMI (23): 12.5-18.0 kg for kvinner med pre-gravid KMI tilsvarende undervekt, 11.5-16.0 kg for kvinner med pre-gravid KMI tilsvarende normalvekt, 7.0-11.5 kg for kvinner med pre-gravid KMI tilsvarende overvekt, og 5.0-9.0 kg for kvinner med pre-gravid KMI tilsvarende fedme (alle grader).

Pre-gravid KMI er basert på selvrapporterte opplysninger fra kvinnen om pre-gravid vekt og høyde ved første svangerskapskontroll. Vektøkning i svangerskapet er basert på veiing ved innkomst til fødeavdeling eller fødestue i forbindelse med fødsel. Av den totale studiepopulasjonen var det manglende opplysninger om pre-gravid KMI hos 183 kvinner (5.1 %), samt manglende opplysninger om KMI ved svangerskapets slutt hos 790 kvinner (21.9 %).

Maternell alder er kategorisert i tre grupper (17-24 år, 25-34 år og 35-47 år).

Gestasjonsalder er kategorisert i tre grupper etter svangerskapsuke ( $37^0-39^6$ ,  $40^0-6$ , og  $41^0-42^6$ ). Overtid er definert som svangerskapsuke  $\geq 41$ . Paritet er kategorisert som 0 for førstegangsfødende og 1 for flergangsfødende. Patologisk vektøkning er kategorisert som 0 for normal vektøkning under svangerskapet (vektøkning innenfor eller under IOM's anbefalinger), og 1 for patologisk vektøkning (vektøkning over IOM's anbefalinger). Andelen kvinner med vektøkning under IOM's anbefalinger var for lav til

at dette kunne vurderes selvstendig i analysene. Maternell kronisk sykdom og maternell metabolsk sykdom er kategorisert som dikotome variabler ja(1)/nei(0).

Det er brukt nasjonale definisjoner av svangerskapskomplikasjoner som pre-eklamsi, svangerskapsindusert hypertensjon, svangerskaps-diabetes, andre kardiovaskulære komplikasjoner og nevrologiske komplikasjoner (34).

Pre-gravid KMI er primær eksposisjon i analysene. Kvinner med normal KMI i starten av svangerskapet er vurdert til å være ikke-eksponerte, og disse utgjør studiens kontrollgruppe. Kvinner med pre-gravid KMI tilsvarende overvekt, fedme grad I og fedme grad II/III er ansett som eksponerte, og utgjør dermed kasus-gruppene. Studiens primære utfall er induksjon av fødsel, ja(1)/nei(0).

### 3.1 Statistiske analyser

Analysene er utført i SPSS versjon 24.0 med kji-kvadrat test, Fisher's exact test, logistisk regresjon og T-test. Statistisk signifikans er satt til  $p < 0.05$ . Odds ratio er ansett som statistisk signifikant når konfidensintervallet (CI) for 95 % ikke inkluderer verdien 1. Multivariat regresjonsmodell er brukt til justering for følgende potensielle konfunderende faktorer: Mors alder, paritet, maternell kronisk sykdom, maternell metabolsk sykdom, gestasjonsalder og patologisk vektøkning i svangerskapet.

Studien utgår fra prosjektet «Fødselsrelatert urininkontinens og vaginalt prolaps» (FRURIPRO). FRURIPRO er vurdert og godkjent av REK Nord (sak 2013/1208) før oppstart.

### 3.2 Metodiske tilnærminger

Jeg ønsker å undersøke betydningen av pre-gravid KMI for risiko for induksjon av fødsel. KMI inngår ikke i de klassiske indikasjonene for induksjon presentert i «Veileder i fødselshjelp» (29). KMI inngår likevel som risikofaktor for mange av sykdomstilstandene beskrevet som induksjons-indikasjoner, og etter anbefaling fra Norsk gynekologisk forening skal kvinner med  $KMI \geq 35$  vurderes med hensyn på induksjon av fødsel innen første uke over termindato (35).

Studiepopulasjonen analysert i oppgaven inneholder totalt 842 induksjoner registrert på 19 ulike indikasjoner. Dette gir forholdsvis få induksjoner fordelt på hver enkelt

indikasjon, og størrelsen på datasettet gjør det vanskelig å kunne fremvise valide resultater av KMI's effekt på enkelt-indikasjoner.

For nærmere å undersøke effekten av pre-gravid KMI på risiko for induksjon av fødsel skal jeg derfor analysere ulike kliniske variabler relatert til mor eller foster som kan påvirke induksjonsrisiko. Jeg skal undersøke hvilke av disse variablene som viser en assosiasjon til pre-gravid KMI, og hvilke som ikke viser en slik sammenheng. Gjennom denne tilnærmingen ønsker jeg å bruke litteratur til å diskutere betydningen av KMI i relasjon til pre-gravide sykdomstilstander eller komplikasjoner i svangerskapet, dette for bedre å forstå hvordan KMI kan føre til induksjon.

Figur 1 illustrerer patofysiologiske, maternelle og svangerskapsrelaterte tilstander og karakteristika som kan assosieres med KMI og induksjon. Ved bruk av heltrukne og stiplede piler visualiseres hvordan de ulike variablene kan tenkes å relateres direkte til pre-gravid KMI for å forklare induksjon. Figuren skisserer også hvordan det kan tenkes at de ulike variablene og indikasjonene for induksjon kan samvarierte med hverandre. Tykkelsen på pilene sier noe om antatt styrke på assosiasjonen. De heltrukne pilene demonstrerer tenkelige sammenhenger mellom variabler som datasettet kan analysere. De stiplede linjene demonstrerer plausible sammenhenger der det i oppgaven ikke er mulighet for å utføre direkte analyser, men som på bakgrunn av funn i studien og eksisterende litteratur senere vil diskuteres i relasjon til KMI og induksjon.

Konfundering oppstår når en faktor er assosiert med både eksponering og utfall, men ikke er en del av den direkte årsakssammenhengen mellom disse (36). I observasjonsstudier kontrolleres det for konfundering gjennom studiedesign og analyser. I forskning vil det ikke alltid være mulig å kontrollere for alle ønskelige variabler, og ukjente ikke-målte faktorer kan betegnes som residual konfundering (36). Enkelt-indikasjonene for induksjon kan tenkes å fungere som slike resterende konfunderende faktorer, med relasjon både til KMI og induksjon. Gestasjonsalder, for eksempel, vil da være en variabel som vil fange opp en rekke av enkelt-indikasjonene for induksjon som datasettet ikke gir mulighet for å utføre spesifikke analyser på. Der det er vurdert at risikoen ved å fortsette svangerskapet er så stor at igangsettelse av fødselen anses som mest hensiktsmessig, vil alvorlige maternelle og føtale komplikasjoner gi økte induksjonsrater ved ulike gestasjonsaldre. På bakgrunn av funn i studien skal jeg senere

diskutere innenfor hvilke av de studerte variablene det er nærliggende å anta at vi kan gjenfinne enkelt-indikasjonene for induksjon.

Et normalt svangerskap medfører en rekke fysiologiske og metabolske endringer som er nødvendige for fosterets vekst og utvikling, og friske kvinner håndterer normalt disse endringene uten komplikasjoner. Noen studier har foreslått at svangerskapet fungerer som en «stress-test», og at svangerskapets fysiologiske prosesser kan fremskynde manifestasjon av symptomer hos kvinner predisponert for sykdom – enten gjennom arv eller ervervet (37, 38). Svangerskapet kan også potensielt forverre pre-eksisterende maternell kronisk sykdom. På denne måten kan ulike maternelle og føtale sykdomstilstander eller forhold medføre økt risiko for alvorlige komplikasjoner for mor og/eller barn i løpet av svangerskapet eller under den kommende fødselen.

Fra litteraturen er det velkjent at høy KMI er assosiert med de kroniske metabolske tilstandene polycystisk ovariesyndrom (PCOS) og diabetes mellitus type 2, samt svangerskapskomplikasjonene svangerskapsdiabetes og pre-eklamsi. Nesten 90 % av individer med diabetes mellitus type 2 har en KMI tilsvarende overvekt, og halvparten har en KMI som tilsvarer fedme (39). En norsk studie viste en økende prevalens av fedme i Norge fra 1984 til 1997, sammenfallende med en økende prevalens av diabetes (40). Økningen var særlig fremtredende blant kvinner i reproduktiv alder (20-39 år). PCOS er gjennom mange studier assosiert med overvekt, fedme og økt midjemål, og prevalensen av overvekt og fedme blant kvinner med PCOS er større enn i den generelle befolkningen (41, 42). PCOS omtales som en metabolsk sykdom, og tilstanden er assosiert med infertilitets-problematikk (43), diabetes mellitus type 2 og ugunstig lipidprofil (44, 45). Insulinresistens forekommer blant de aller fleste kvinner med PCOS, og ca. 50 % oppfyller kriteriene for metabolsk syndrom (46).

Pre-gestasjonell diabetes er assosiert med økt risiko for en rekke ulike svangerskapskomplikasjoner, eksempelvis dødfødsel og perinatal mortalitet, føtale misdannelser, polyhydramnion, skulderdystoci og makrosomi (47, 48). Det er økt forekomst av placentasvikt, og risikoen for pre-eklamsi er økt 5 ganger (47). Gjennom flere studier er også PCOS forbundet med økt risiko i svangerskapet (49), og kvinnene har blant annet økt risiko for preterm fødsel, pre-eklamsi og svangerskapsdiabetes (43).



Svangerskaps-komplikasjoner som pre-eklamsi og svangerskapsdiabetes er assosiert med overvekt og fedme hos gravide kvinner (50). De nevnte tilstandene har de fellestrekk at de er assosiert med insulinresistens og dyslipidemi, og kan på mange måter, i kombinasjon med overvekt og fedme, ses på som svangerskapets metabolske syndrom (51). Svangerskapsdiabetes skyldes svært ofte økt insulinresistens hos kvinnen allerede før graviditeten, ofte grunnet overvekt (52). KMI > 27 er beskrevet som en selvstendig risikofaktor for utvikling av svangerskapsdiabetes, og sykdommen er assosiert med økt risiko for pre-eklamsi, makrosomi og føtale misdannelser (52).

Ved pre-gravid KMI  $\geq 26$  øker risiko for utvikling av pre-eklamsi lineært med økende KMI (53). Pre-eklamsi kan grovt deles inn i tidlig og sen sykdom (forløsning før og ved/etter gestasjonsuke 34), og det er mye som tyder på at disse to subtypene har ulik patofysiologisk bakgrunn (54). Tidlig innsettende sykdom preges i større grad av placentær dysfunksjon med påfølgende intrauterin veksthemming (53). Sen innsettende sykdom utvikles trolig i større grad grunnet metabolske forstyrrelser relatert til overvekt og fedme, som insulinresistens, lipid-dysfunksjon og inflammasjon, og pre-gravid KMI er vist å være en av de viktigste risikofaktorene for utvikling av pre-eklamsi ved termin (54).

De overnevnte metabolske tilstandene kan alle medføre økt risiko for maternelle og føtale komplikasjoner som gjør induksjon av fødsel nødvendig. Det er også flere ulike kroniske maternelle tilstander som kan medføre økt risiko i svangerskapet, og gravide kvinner med pre-eksisterende kronisk sykdom utgjør en gruppe som ofte induseres. Dersom svangerskapet medfører forverring av den maternelle sykdommen, eller dersom det utvikles andre komplikasjoner, kan dette medføre økt behov for å forløse barnet før spontan fødselsstart. Dette gjelder også kvinner med psykisk sykdom. Det er tenkelig at enkelte av de kroniske maternelle sykdommene kan ses i relasjon til pre-gravid KMI, men det finnes lite litteratur som studerer denne sammenhengen.

Føtale årsaker til at det er ønskelig å indusere svangerskapet ved ulike gestasjonsaldre er mange. Intrauterin veksthemming, unormal fosterlyd eller avvikende kardiografiregistrering (CTG), svangerskapskolestase, oligohydramnion, polyhydramnion, langvarig vannavgang nær termin og føtal makrosomi er alle tilstander der risikoen ved å fortsette svangerskapet kan overstige risikoen induksjon av fødsel

medfører. Overtidige svangerskap induseres primært grunnet økt risiko for perinatal mortalitet og morbiditet (55), og i eksisterende litteratur er det beskrevet en assosiasjon mellom overtidig svangerskap og maternell overvekt (56).

Overdreven vektøkning i svangerskapet ses hos en stor andel gravide i alle KMI-klasser, men den største andelen er beskrevet blant kvinner med pre-gravid overvekt (23). Fra litteraturen er det kjent at overdreven vektøkning i svangerskapet er assosiert med økt risiko for en rekke svangerskaps- og fødselskomplikasjoner (57, 58). Det er også beskrevet en assosiasjon til overtidig svangerskap, med påfølgende økt risiko for induksjon (56). For lav vektøkning i svangerskapet har blitt assosiert med økt risiko for å føde barn med lav fødselsvekt (24).

Studier har vist at risikoen for svangerskapskomplikasjoner, perinatal mortalitet og intrauterin fosterdød er økt blant gravide kvinner med høy alder (59), og dette kan potensielt medføre økt induksjonsrisiko. Det kan også spekuleres i om kvinner med høy alder har større grad av kardiovaskulær sykdom, diabetes mellitus type 2 og høy vekt sammenliknet med yngre gravide, noe som kan komplisere svangerskapet. I obstetrisk praksis i vestlige land er alder på førstegangsfødende økende. Tidligere studier har vist at para null har økt risiko for induksjon (60). I Norge steg gjennomsnittsalderen for primipara kvinner fra 25.5 år til 28.8 år mellom 1990-2015, og gjennomsnittsalderen på alle fødende var steget til 30.6 år (61). Flergangsfødende har ofte økt pre-gravid vekt (62), men i eksisterende litteratur er betydningen av dette for induksjon av fødsel usikker.

Alle patofysiologiske mekanismer og samspillet mellom KMI og de ulike kliniske variablene som drøftes avspeiles i Figur 1. Dette danner grunnlaget for analysene. Gjennom å lese og drøfte litteratur har KMI's rolle for svangerskaps- og fødselsrelaterte tilstander og komplikasjoner gitt meg en større forståelse av hvorfor induksjon av fødsel kan være nødvendig.

## 4 Resultater

Den endelige studiepopulasjonen besto av 3603 fødsler. Av disse hadde 2761 kvinner spontan fødselsstart, mens 842 fødsler ble induisert (23.4 %, Figur 2). Ved svangerskapets start hadde 57.1 % av kvinnene normalvekt, 3.4 % hadde undervekt, 21.6 % hadde overvekt, 8.4 % hadde fedme grad I, og 4.4 % hadde fedme grad II/III. Av den totale studiepopulasjonen hadde 39.8 % patologisk vektøkning i svangerskapet.

Tabell 1 viser karakteristika blant kvinner med spontan fødselsstart og induksjon. Det var signifikant flere induserte blant kvinner i den eldste aldersgruppen, blant førstegangsfødende, blant kvinner med pre-gravid kronisk sykdom, blant kvinner med metabolsk sykdom, og blant kvinner med overtidige svangerskap. Det var også signifikant flere induksjoner blant kvinner med pre-gravid KMI tilsvarende overvekt eller fedme grad I og II/III. Blant induserte og blant kvinner med spontan fødselsstart var andelen med patologisk vektøkning i svangerskapet tilnærmet like stor.

Tabell 2 viser karakteristika ved studiepopulasjonen etter pre-gravid KMI.

Distribusjonen av KMI var tilnærmet likt fordelt mellom de ulike aldersgruppene, samt mellom førstegangsfødende og flergangsfødende kvinner. Kvinner med pre-gravid kronisk sykdom og kvinner med metabolsk sykdom hadde signifikant høyere KMI enn kvinner uten kronisk eller metabolsk sykdom. Kvinner med patologisk vektøkning i svangerskapet hadde signifikant høyere pre-gravid KMI enn kvinner med normal eller lav vektøkning i svangerskapet, men grunnet den store gruppen med manglende opplysninger om vektøkning er det vanskelig å vurdere om denne sammenhengen er reell. Det var ingen påfallende sammenheng mellom gestasjonsalder og overvekt/fedme.

I univariate analyser var odds ratio (OR) for induksjon hos kvinner med undervekt og kvinner i gruppen med manglende opplysninger om pre-gravid KMI ikke signifikant forskjellige fra normalvektige kvinner. For kvinner med pre-gravid KMI tilsvarende overvekt, fedme grad I og fedme grad II/III var OR for induksjon av fødsel signifikant stigende med økende KMI-kategori. I videre analyser ble derfor kvinner med undervekt og normalvekt, samt kvinner med manglende opplysninger om KMI ved svangerskapets start, slått sammen til en gruppe («Normalvekt», KMI < 25).

Det er godt dokumentert at kvinner med metabolske sykdomstilstander har høy KMI (Figur 1). I analysene av hvilke kliniske variabler som påvirker induksjonsrisiko i

relasjon til pre-gravid KMI, var det derfor naturlig å starte med å undersøke sammenhengen mellom KMI og metabolske sykdomstilstanders innvirkning på induksjon. Denne analysen viste at det var en tydelig assosiasjon mellom pre-gravid KMI og induksjon av fødsel blant kvinner uten metabolsk sykdom, der induksjonsraten var stigende med økende KMI-kategori (Tabell 3). Blant kvinner med metabolsk sykdom var induksjonsraten langt høyere, og varierte mindre mellom KMI-gruppene (ca. 60-80 %). Funnene viser en interaksjon mellom pre-gravid KMI og metabolsk sykdom. I de videre analysene tok jeg hensyn til denne interaksjonen ved å lage en ny variabel bestående av produktet av pre-gravid KMI og metabolsk sykdom. Kvinner uten metabolsk sykdom ble klassifisert i 4 KMI-grupper, mens kvinner med metabolsk sykdom genererte den 5. gruppen. Pre-gravid KMI og metabolsk sykdom utgjorde dermed den primære eksposisjonen i modellen brukt for videre analyser.

Ved ulike komplikasjoner eller sykdomstilstander hos mor eller barn kan det være nødvendig å igangsette fødselen før spontan fødselsstart. Variabelen «Gestasjonsalder» vil dermed fange opp induksjoner på grunnlag av maternelle eller føtale tilstander ved tidlig termin (37-39 uker), samt induksjoner grunnet overtid som indikasjon alene eller i kombinasjon med andre tilstander etter termin (41-42 uker) (Figur 1).

I videre analyser fant jeg interaksjon mellom gestasjonsalder og pre-gravid KMI/metabolske sykdommers innvirkning på induksjon. Denne interaksjonen gjorde seg hovedsakelig gjeldende i de høyeste KMI-kategoriene og blant kvinner med metabolsk sykdom.

For kvinner uten metabolsk sykdom var prevalensen av induksjon stigende med økende kategori av KMI innenfor alle grupper gestasjonsaldre (Tabell 4, kolonne A). Induksjonsprevalensen for hver KMI-kategori i uke 37-39 var høyere enn prevalensen av induksjon for de tilsvarende kategoriene i uke 40. For alle KMI-kategorier var induksjonsprevalensen høyest ved overtidig svangerskap, og over 50 % av kvinner med fedme grad II/III ble indusert i uke 41-42. Prevalensen av induksjon hos kvinner med metabolsk sykdom var langt høyere, og varierte mindre mellom de ulike gruppene av gestasjonsaldre. Prevalensen var høyest i svangerskapsuke 37-39 (72.3 %), og falt deretter med økende varighet av svangerskapet.



Tabell 4, kolonne B, viser odds ratio (OR) for induksjon av fødsel for de ulike KMI-kategoriene innenfor hver gruppe av gestasjonsalder. Det var en signifikant trend med økende odds for induksjon med økende KMI i svangerskapsuke 40 ( $p < 0.01$ ), samt ved overtidig svangerskap ( $p = 0.01$ ). For induksjon i uke 37-39 var denne trenden ikke-signifikant ( $p = 0.10$ ).

Oppgavens hovedmodell er illustrert i Tabell 4, kolonne C. Her vises justerte odds ratio (aOR) for induksjon av fødsel etter KMI, metabolsk sykdom og gestasjonsalder. Kvinner med KMI tilsvarende normalvekt i uke 40 er referansegruppe. Odds for induksjon var signifikant høyere for alle strata sammenliknet med referansegruppen. For normalvektige kvinner var odds for induksjon signifikant økt både i uke 37-39 og i uke 41-42, og oddsen var størst ved overtidig svangerskap (aOR=5.83, 95 % CI 4.23-8.03). For kvinner med overvekt og fedme grad I var odds for induksjon ved overtidig svangerskap signifikant større enn odds for induksjon i uke 40, men sammenliknet med kvinner av tilsvarende KMI i uke 37-39 var det ingen forskjell. Blant kvinner med fedme grad II/III og kvinner med metabolsk sykdom varierte ikke odds for induksjon mellom de ulike gruppene av gestasjonsaldre (overlappende konfidensintervall). Oddsen for induksjon blant kvinner med metabolsk sykdom var betydelig høyere og signifikant økt i forhold til kvinner uten metabolsk sykdom ved de aller fleste svangerskapslengder. Ved overtidig svangerskap var det likevel ingen signifikant forskjell mellom kvinner med metabolsk sykdom og kvinner med KMI  $\geq 30$ .

Paritet, maternell alder og pre-gravid kronisk sykdom hadde ingen konfunderende effekt på KMI/metabolsk sykdoms påvirkning av induksjon av fødsel (Tabell 4, kolonne C).

## 5 Diskusjon

Denne oppgaven har vist at effekten av pre-gravid KMI på induksjon av fødsel er ulik for kvinner med og uten metabolske sykdomstilstander. Dette er gjeldende ved alle gestasjonslengder fra og med termin ( $\geq 37$  uker). For kvinner uten metabolsk sykdom var det en økende trend for induksjon med økende pre-gravide KMI-kategori innenfor alle gestasjonsaldre. Denne trenden var signifikant for induksjon i uke 40, samt ved overtidig svangerskap. Kvinner med metabolsk sykdom hadde en betydelig høyere og signifikant økt induksjonsrate, uavhengig av pre-gravid KMI og gestasjonsalder.

Av den totale studiepopulasjonen ble 23.4 % av fødslene induisert. Til sammenlikning viser tall fra Medisinsk Fødselsregister fra samme tidsperiode (2011-2013) en induksjonsprevalens på ca. 19.8 % (28). 34.4 % av kvinnene hadde pre-gravid KMI tilsvarende overvekt eller fedme, noe som er tilnærmet likt nasjonale tall fra samme år (7). 39.8 % av studiepopulasjonen hadde overdreven vektøkning i svangerskapet. I Medisinsk Fødselsregister finnes det ikke informasjon om vektøkningsgrad, men statistikken viser at ca. 40 % av norske kvinner hadde en KMI  $\geq 30$  ved svangerskapets slutt (8).

En voksende interesse for maternell overvekt og fedme har resultert i mange oversiktsartikler, primær-studier og meta-analyser omhandlende høy KMI i obstetrikken. Oppgavens funn av økende odds for induksjon med økende pre-gravide KMI-kategori samsvarer med funn fra flere tidligere studier. En skotsk studie fra 2007 som inkluderte over 24 000 førstegangsfødende fant et lineært forhold mellom økende KMI tidlig i svangerskapet og risiko for induksjon av fødsel (63). Sammenliknet med normalvektige kvinner, hadde kvinner med undervekt lavest risiko for induksjon (aOR=0.8) og kvinner med KMI  $\geq 35$  hadde høyest risiko (aOR=1.8), også etter justering for sosiodemografiske faktorer, pre-eklampsi og svangerskapsindusert hypertensjon. Sebire et al. undersøkte risiko for ugunstige maternell og føtale utfall i relasjon til KMI for nesten 300 000 kvinner i London (64). De fant at odds for induksjon hos kvinner med fedme var økt 70 % sammenliknet med normalvektige kvinner, også etter justering for konfunderende faktorer som paritet, maternell alder, pre-gravid hypertensjon og pre-gravid diabetes mellitus (64). En meta-analyse fra 2008 som undersøkte forholdet mellom maternell KMI og obstetriske komplikasjoner fant at overvektige og fete kvinner

hadde henholdsvis 30 % og 88 % økt odds for induksjon av fødsel, mens det å være undervektig virket beskyttende på risiko for induksjon (65).

I denne oppgaven ble det vist at kvinner med metabolsk sykdom hadde høyere KMI enn kvinner uten metabolsk sykdom (Tabell 2), noe som bekrefter allerede etablert kunnskap. Gjennom en meta-analyse fra 2013 fant Wang et al. at forholdet mellom maternell pre-gravid KMI og risiko for pre-eklampsi var dose-avhengig, både blant førstegangsfødende og flergangsfødende kvinner (66). En nylig gjennomført studie fra Finland viste at KMI  $\geq 30$  økte risiko for pre-eklampsi ved termin, men ingen assosiasjon mellom fedme og preterm pre-eklampsi ble påvist (54). En meta-analyse fra 2009 viste at risikoen for svangerskapsdiabetes økte med 4.6 % for hver enhets økning i KMI (67). Feresu et al. undersøkte risiko for metabolsk-liknende komplikasjoner i svangerskapet hos kvinner med høy KMI, og fant at overvekt og fedme var assosiert med signifikant økt odds for å ha diabetes eller hypertensjon før svangerskapet, samt økt risiko for utvikling av svangerskapsdiabetes og hypertensive svangerskapskomplikasjoner (68). Den samme studien viste også at kvinner med overvekt og fedme hadde økt risiko for induksjon av fødsel, men den direkte årsaken til dette ble ikke undersøkt. Tilsvarende funn ble beskrevet i en kanadisk studie fra 2014 som kun inkluderte fødsler fra og med gestasjonsuke 37 (69).

Den sterke assosiasjonen mellom de metabolske sykdomstilstandene og KMI tyder på at kvinner med metabolsk sykdom har en generelt økt vekt sammenliknet med kvinner uten disse tilstandene. Dette gjør at betydningen av KMI som selvstendig risikofaktor for induksjon blir mindre, og den økte oddsen for induksjon skyldes i større grad sykdomstilstandene i seg selv. Dette er tydelig vist i denne oppgaven.

Ved regresjonsanalyse var det ingen signifikant forskjell i odds for induksjon mellom ulike gestasjonsaldre for kvinner med metabolsk sykdom. Dersom man studerer induksjonsprevalensen for disse kvinnene, ser man at prevalensen er høyest i svangerskapsuke 37-39, og lavest ved overtidig svangerskap. Til tross for en jevnt over økt induksjonsrate ved alle svangerskapslengder, indikerer dette at man i den kliniske hverdagen har flest induksjoner for kvinner med metabolske sykdomstilstander før og rundt termin. Årsaken kan trolig tilskrives en høy forekomst av

svangerskapskomplikasjoner, der snarlig induksjon er antatt å bedre maternelle og føtale utfall.

Gjennom en åpen randomisert studie, fant Koopmans et al. at induksjon av fødsel ved svangerskapsindusert hypertensjon eller mild pre-eklampsi etter 36 svangerskapsuger var assosiert med bedre maternelle utfall sammenliknet med avventende håndtering (70). Da pre-eklampsi kan gi økt risiko for alvorlige maternelle og føtale komplikasjoner, praktiseres det i Norge forløsning ved etablert sykdom etter 37 uker, der milde til moderate former viser tydelig tegn til progresjon (53). Rasjonalet bak induksjon av fødsel for kvinner med pre-eksisterende diabetes mellitus eller svangerskapsdiabetes er å forhindre dødfødsel eller utvikling av makrosomi med dets assosierte fødselskomplikasjoner (71). Evidensgrunnlaget for dette er svært begrenset, og det finnes få randomiserte studier som undersøker elektiv forløsning sammenliknet med ekspekterende håndtering. Kjos et al. viste at induksjon av fødsel i gestasjonsuke 38 blant kvinner med insulinkrevende diabetes reduserte raten LGA barn, men ingen forskjell i keisersnittsrate, skulderdystoci eller perinatal mortalitet ble påvist (72). En nylig publisert RCT fra Østerrike sammenliknet induksjon av fødsel ved 38 uker og 40 uker blant kvinner med insulinkrevende svangerskapsdiabetes (73). Denne studien fant at induksjon ved uke 38 ikke reduserte raten LGA barn eller keisersnitt, men så heller ut til å øke raten neonatal hypoglykemi. Etter råd fra Norsk Gynekologisk Forening anbefales det at gravide kvinner med pre-gestasjonell diabetes mellitus vurderes for induksjon fra og med uke 38, og det frarådes at disse kvinnene går over termin (47). Kvinner med insulinkrevende svangerskapsdiabetes anbefales forløst rundt termin (52).

En meta-analyse fra 2016 fant at kvinner med PCOS hadde signifikant økt risiko for utvikling av svangerskapsdiabetes, svangerskapsindusert hypertensjon og pre-eklampsi sammenliknet med kvinner uten denne tilstanden (74). Det finnes ingen studier som undersøker risiko for induksjon hos kvinner med PCOS, men den økte risikoen for utvikling av svangerskapskomplikasjoner vil trolig i stor grad bidra til forhøyet induksjonsrate blant disse kvinnene.

Kroppens normale fysiologiske tilpasninger til graviditeten medfører at kvinnen utvikler en midlertidig tilstand av metabolsk syndrom, karakterisert av økt insulinresistens, hyperlipidemi, økt fettlagring og oppregulering av koagulasjonsfaktorer (75). Fettvev



fungerer som et endokrint organ som syntetiserer og sekreterer en rekke hormoner og inflammatoriske markører som også medfører en endret metabolsk og vaskulær tilstand (51, 76, 77). Både fedme og graviditet gir dermed, uavhengig av hverandre, en tilstand av systemisk lavgradig inflammasjon og endret fysiologi (78). Det kan tenkes at økt stimulering av de inflammatoriske veiene mellom mor og foster hos en kvinne med pre-gravid avvikende metabolsk og vaskulær tilstand, er årsaken til den økte raten svangerskapskomplikasjoner hos kvinner med høy KMI (79). Dette kan være med på å forklare den forhøyede risikoen for medisinsk indiserte fødsler blant kvinner med metabolske sykdomstilstander.

Alle tilstandene inkludert i den kliniske variabelen «Metabolsk sykdom» deler fellestrekk med samlebegrepet «Metabolsk syndrom». Svangerskapets fysiologiske endringer gjør det utfordrende å studere metabolsk syndrom i svangerskapet, og i dag finnes det svært få studier som omhandler problemstillinger i forhold til dette. Det er ingen som har undersøkt risiko for induksjon ved eller etter termin hos disse kvinnene. De eksisterende enkelt-studiene har blant annet vist en økt risiko for pre-eklamsi, makrosomi (80-82), svangerskapsdiabetes (83), og medisinsk indisert preterm fødsel ved induksjon eller keisersnitt (79). Disse studiene er alle forholdsvis små, og mangler en enhetlig definisjon av metabolsk syndrom i svangerskapet. Det er ingen studier som tidligere har undersøkt metabolske tilstander i relasjon til pre-gravid KMI og induksjon av fødsel slik det er gjort i denne oppgaven. Dette kan derfor være en ny og interessant tilnærming til hvordan metabolsk syndrom og metabolske tilstander påvirker fødselsstart.

For kvinner uten metabolsk sykdom var det en trend med økende odds for induksjon med økende KMI-kategori innenfor alle gestasjonsaldre. Denne trenden var signifikant ved gestasjonsuke 40, samt ved overtidig svangerskap. En ikke-signifikant trend med økende odds for induksjon i uke 37-39 indikerer at andre maternelle og føtale tilstander eller komplikasjoner trolig er av større betydning for induksjon ved tidlig termin enn KMI som selvstendig faktor. Igangsettelse av fødselen kan være nødvendig for å unngå ytterligere føtal risiko sekundært til et fiendtlig intrauterint miljø, eller bedring av underliggende maternell kronisk sykdom. Ulike føtale og maternelle tilstander som kan medføre induksjon ved ulike gestasjonsaldre er demonstrert i Figur 1.

Ved PROM er det ønskelig å forhindre komplikasjoner knyttet til infeksjon eller avklemming av navlesnoren (84), og Norsk Gynekologisk Forening foreslår induksjon dersom fødselen ikke starter spontant innen 24 timer (85). Ved svangerskapskolestase vurderes induksjon i uke 38, men evidensgrunnlaget for dette er av lav kvalitet (86). En systematisk gjennomgang av evidensen for induksjons-indikasjoner anbefalte induksjon av fødsel ved overtidig svangerskap, PROM ved termin og prematur membranruptur nær termin (87). Induksjon for intrauterin veksthemming reduserte intrauterin fosterdød, men økte raten keisersnitt og neonatal død. For tilstander som insulinkrevende diabetes, makrosomi, oligohydramnion, svangerskapskolestase og maternell hjertesykdom var ikke evidensgrunnlaget tilstrekkelig for å trekke konklusjoner. Gjennom en randomisert studie fra 2010 fant Boers et al. ingen forskjell i ugunstige neonatale utfall mellom kvinner som ble indusert og kvinner som ble håndtert ekspekterende for mistenkt intrauterin veksthemming ved termin (88).

I 2015 hadde 7.4 % av fødende kvinner i Norge pre-gravid kronisk sykdom som astma, kronisk nyresykdom, hypertensjon, revmatoid artritt og epilepsi (89). Kronisk maternell sykdom kan enten påvirke svangerskapets forløp, eller svangerskapet kan påvirke sykdommens fremtoning. I dagens obstetikk ser man en økende andel gravide med medfødte hjertelidelser, og økende forekomst av diabetes og hypertensjon blant fertile kvinner har gitt økt prevalens av koronar hjertesykdom hos gravide (90). Svangerskapet kan også påvirke sykdomsaktiviteten til enkelte revmatiske lidelser, og spesielt Sjøgrens syndrom, systemisk lupus erythematosus og antifosfolipid antistoffsyndrom gir høy risiko for svangerskapskomplikasjoner (91). Dårlig behandlet hypothyreose gir økt risiko for intrauterin veksthemming, prematur fødsel og hypertensive svangerskapskomplikasjoner, samt svekket neuro-kognitiv utvikling hos barnet (92). Under svangerskapet må alle kroppens organsystemer tilpasse seg for å imøtekomme det utviklende fosterets behov. Komplikasjoner relatert til graviditeten oppstår når et organsystem ikke klarer å adaptere seg til svangerskapets økende fysiologiske krav (93). Dersom kvinnen har pre-gravid kronisk sykdom, kan en begrenset reservekapasitet i et organsystem med allerede svekket funksjon resultere i at påkjenningen svangerskapet medfører tolereres dårligere enn hos ellers friske kvinner (93). Det er derfor nærliggende å tro at kvinner med kronisk sykdom vil ha økt risiko for svangerskapskomplikasjoner. Det kan for eksempel tenkes at kvinner med

underliggende kronisk nyresykdom vil ha økt risiko for hypertensive svangerskapskomplikasjoner, og at kvinner med pre-gravid leversykdom vil ha økt risiko for utvikling av symptomgivende svangerskapskolestase. I oppgaven viste kronisk sykdom hos mor en signifikant assosiasjon både til induksjon og til pre-gravid KMI, men det ble ikke påvist at kronisk sykdom var av betydning for induksjon i relasjon til KMI. Fremtidige studier må nærmere undersøke de mer spesifikke årsakene til den økte induksjonsraten hos kvinner med kronisk sykdom.

For kvinner uten metabolsk sykdom var det en økende odds for induksjon med økende KMI, også ved overtidig svangerskap. I regresjonsanalysen var ikke odds for induksjon ved overtid signifikant ulik fra kvinner i tilsvarende KMI-klasser i uke 37-39. Når man ser på induksjonsraten ser man likevel at prevalensen av induksjon er langt høyere for alle KMI-klasser i svangerskapsuke 41-42. Overvekt og fedme har gjennom en rekke tidligere studier blitt assosiert med overtidig svangerskap og redusert sannsynlighet for spontan fødselsstart ved termin (94). En engelsk studie fra 2011 fant at overvekt og fedme ved starten av svangerskapet signifikant økte risikoen for overtidig svangerskap med påfølgende økt risiko for induksjon, også etter justering for maternell alder, paritet, hypertensiv sykdom og diabetes (95). Hermes et al. fant at kvinner med høy KMI hadde redusert sannsynlighet for å gå inn i spontan fødsel ved alle gestasjonsaldre (96). En svært nylig gjennomført meta-analyse konkluderte med at det var en lineær assosiasjon mellom KMI og fødsel  $\geq 41$  uker (97). Fødselsstart involverer mekaniske og hormonelle interaksjoner mellom mor, foster og placenta. I fravær av andre medisinske indikasjoner for induksjon, indikerer funnene at KMI trolig påvirker de fysiologiske prosessene som leder til spontan fødsel. Mekanismene bak dette er ikke fullstendig forstått, men mulige årsaker kan være forsinket cervix-modning, redusert prostaglandinsensitivitet, redusert antall oxytocin-reseptorer i myometriet og redusert myosytt-kontraktilitet hos kvinner med høy KMI (98). Dette medfører økt behov for medisinsk intervensjon blant kvinner med høy vekt.

Opplysninger om vekt ved svangerskapets slutt manglet hos 21.9 % av studiepopulasjonen. Dette gjorde det problematisk å inkludere vektøkning som en egen variabel i hovedmodellen, og analysene av vektøkningens effekt på induksjon av fødsel fikk derfor begrenset verdi. Det ble påvist en signifikant assosiasjon mellom patologisk vektøkning og induksjon av fødsel, samt mellom vektøkning og høy KMI, men grunnet

den store gruppen med manglende opplysninger om vekt ved svangerskapets slutt er det vanskelig å trekke en sikker konklusjon. Tidligere studier har vist økt odds for en rekke svangerskapskomplikasjoner ved vektøkning over IOM's anbefalinger.

Sammenhengen mellom overdreven vektøkning og risiko for induksjon av fødsel i en norsk populasjon er i svært liten grad studert, og det er derfor behov for utfyllende studier i forhold til dette.

I oppgaven ble kvinner med undervekt, normalvekt og kvinner med manglende opplysninger om pre-gravid KMI slått sammen til én gruppe. Dersom studiepopulasjonen hadde vært større ville det vært mulig å analysere undervektige som en egen KMI-gruppe, og dermed fremvise resultater om effekten av lav KMI på induksjon av fødsel.

Pre-gravid KMI er basert på kvinnens selvrapporterte opplysninger om vekt før svangerskapet. Selvrapporterte opplysninger om vekt er vist å medføre underrapportering av KMI, særlig blant kvinner med overvekt og fedme (99). Dette kan medføre underestimering av funnene i studien grunnet feilklassifisering av kvinnene i de høyeste KMI-kategoriene. Likevel viser noen studier at selvrapportert KMI ikke medfører feil-klassifisering av betydning (100).

I oppgaven har det blitt utført multippel logistisk regresjonsanalyse for å eliminere mulige konfunderende faktorer. Det er likevel mulig det finnes andre faktorer som kan ha betydning for effekten av KMI på induksjon av fødsel som det ikke er tatt høyde for i analysene. Som tidligere beskrevet kan for eksempel enkelt-indikasjonene for induksjon være resterende konfunderende faktorer det ikke har vært mulig å justere for, men som potensielt kan virke effekt-modifiserende i hovedmodellen gjennom gestasjonsalder (Figur 1).

Kvinner med metabolske sykdommer hadde en betydelig økt risiko for induksjon ved alle gestasjonsaldre, uavhengig av KMI. Ved å slå sammen PCOS, diabetes mellitus type 2, svangerskapsdiabetes og pre-eklampsi i én variabel kan jeg ikke skille mellom enkelt-tilstandenes betydning for induksjon.

Studiepopulasjonen inkluderer kvinner som fødte på universitetssykehus og ved fødestuer, og individer fra både by og distrikt er dermed representert. Ved fødestuer er fødepopulasjonen nøye selektert til risikofrie svangerskap, og det er forventet at

fødsle skal starte spontant og foregå uten komplikasjoner. Dette gir et godt grunnlag for normale fødsler i studiepopulasjonen, slik at resultatene i oppgaven vil være representative for en større del av befolkningen. En annen styrke ved studien er at mange av variablene er validerte, blant annet pre-gravid KMI og induksjon.

Dersom oppgaven skulle blitt gjennomført på nytt, ville det vært interessant å utføre en imputasjons-analyse av variabelen «Patologisk vektøkning». Ved bruk av denne statistiske metoden kunne man håndtert de manglende verdiene for opplysninger om vekt ved slutten av svangerskapet, slik at sammenhengen mellom vektøkning og induksjon av fødsel kunne blitt undersøkt grundigere.

Informasjon om enkelt-indikasjonene for induksjon var ikke tilgjengelig for alle kvinnene i datasettet. Dersom denne informasjonen likevel hadde vært tilgjengelig, ville studiepopulasjonen trolig vært for liten til at man kunne fremvist valide resultater for dette. Fremtidige større kliniske eller registerbaserte studier må gi svar på hvordan enkelt-indikasjonene for induksjon er relatert til pre-gravid KMI og vektøkning i svangerskapet.

Det er viktig å sette fokus på betydningen av overvekt og fedme for gravide kvinner. Høy pre-gravid KMI øker risiko for utviklingen av en rekke svangerskapskomplikasjoner som gjør at igangsettelse av fødselen kan bli nødvendig. KMI er en modifierbar risikofaktor, og prekonsepsjonell veiledning er derfor svært viktig for å begrense de skadelige effektene KMI kan ha på graviditet og fødsel. Kvinner med metabolske tilstander har en markert økt induksjonsrisiko ved alle gestasjonsaldre. Det er derfor viktig å være oppmerksom på denne gruppen kvinner, slik at tilstandene i størst mulig grad kan optimaliseres og vel-reguleres.

## 6 Konklusjon

I denne oppgaven ble det påvist at nesten 24 % av alle fødsler fra og med uke 37 ble induisert. Effekten av pre-gravid KMI på induksjon av fødsel var ulik for kvinner med og uten metabolsk sykdom. For kvinner uten metabolsk sykdom var det en økende odds for induksjon med økende KMI-kategori. Denne trenden var signifikant for fødsler i uke 40 og ved overtidig svangerskap. I uke 37-39 var trolig andre maternelle og føtale tilstander av større betydning for induksjon enn KMI som selvstendig faktor. Kvinner med metabolsk sykdom hadde en betydelig økt odds for induksjon, uavhengig av pre-gravid KMI og gestasjonsalder.

## 7 Referanseliste

1. World Health O. Obesity : preventing and managing the global epidemic : report of a WHO consultation. Geneva: World Health Organization; 2000.
2. OECD, EU. Health at a Glance: Europe 2010: OECD Publishing.
3. Meyer HE, Tverdal A. Development of body weight in the Norwegian population. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 2005;73(1):3-7.
4. Midthjell K, Lee CM, Langhammer A, Krokstad S, Holmen TL, Hveem K, et al. Trends in overweight and obesity over 22 years in a large adult population: the HUNT Study, Norway. Clin Obes 2013;3(1-2):12-20.
5. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Curtin LR. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2008. JAMA 2010;303(3):235-41.
6. Henriksen T. Ernæring, vekt og svangerskap. Tidsskr Nor Legeforen 2007;127(18):2399 - 401.
7. Medisinsk fødselsregister, Statistikkbank. Tabell F18a: Mors kroppsmasseindeks før svangerskapet: Folkehelseinstituttet; 2011, 2012, 2013, 2015. <http://statistikkbank.fhi.no/mfr/> (16.05.17).
8. Medisinsk fødselsregister, Statistikkbank. Tabell F18b: Mors kroppsmasseindeks ved svangerskapets slutt: Folkehelseinstituttet; 2011, 2012, 2013, 2015. <http://statistikkbank.fhi.no/mfr/> (16.05.17).
9. Bolumar F, Olsen J, Rebagliato M, Saez-Lloret I, Bisanti L. Body mass index and delayed conception: a European Multicenter Study on Infertility and Subfecundity. Am J Epidemiol 2000;151(11):1072-9.
10. Kim SS, Zhu Y, Grantz KL, Hinkle SN, Chen Z, Wallace ME, et al. Obstetric and Neonatal Risks Among Obese Women Without Chronic Disease. Obstet Gynecol 2016;128(1):104-12.
11. Foo XY, Greer RM, Kumar S. Impact of Maternal Body Mass Index on Intrapartum and Neonatal Outcomes in Brisbane, Australia, 2007 to 2013. Birth 2016.
12. Scott-Pillai R, Spence D, Cardwell CR, Hunter A, Holmes VA. The impact of body mass index on maternal and neonatal outcomes: a retrospective study in a UK obstetric population, 2004–2011. BJOG 2013;120(8):932-9.
13. Hunt KJ, Schuller KL. The Increasing Prevalence of Diabetes in Pregnancy. Obstet Gynecol Clin North Am 2007;34(2):173-99.
14. Medisinsk fødselsregister, Statistikkbank. Tabell F7d/I1d: Diabetes hos mor: Folkehelseinstituttet; 2015. <http://statistikkbank.fhi.no/mfr/> (06.05.17).
15. Weiss JL, Malone FD, Emig D, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, et al. Obesity, obstetric complications and cesarean delivery rate--a population-based screening study. Am J Obstet Gynecol 2004;190(4):1091-7.
16. Jensen DM, Damm P, Sorensen B, Molsted-Pedersen L, Westergaard JG, Ovesen P, et al. Pregnancy outcome and prepregnancy body mass index in 2459 glucose-tolerant Danish women. Am J Obstet Gynecol 2003;189(1):239-44.
17. Pevzner L, Powers BL, Rayburn WF, Rumney P, Wing DA. Effects of maternal obesity on duration and outcomes of prostaglandin cervical ripening and labor induction. Obstet Gynecol 2009;114(6):1315-21.
18. Vahratian A, Zhang J, Troendle JF, Savitz DA, Siega-Riz AM. Maternal prepregnancy overweight and obesity and the pattern of labor progression in term nulliparous women. Obstet Gynecol 2004;104(5 Pt 1):943-51.



19. Zhang J, Bricker L, Wray S, Quenby S. Poor uterine contractility in obese women. *BJOG* 2007;114(3):343-8.
20. Kristensen J, Vestergaard M, Wisborg K, Kesmodel U, Secher NJ. Pre-pregnancy weight and the risk of stillbirth and neonatal death. *BJOG* 2005;112(4):403-8.
21. Henriksen T. The macrosomic fetus: a challenge in current obstetrics. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008;87(2):134-45.
22. Medisinsk fødselsregister, Statistikkbank. Tabell F5/I7: Fødselsvekt: Folkehelseinstituttet 2015. <http://statistikkbank.fhi.no/mfr/> (05.05.17).
23. Institute of M, National Research Council Committee to Reexamine IOMPWG. The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health. In: Rasmussen KM, Yaktine AL, editors. *Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines*. Washington (DC): National Academies Press (US) National Academy of Sciences; 2009.
24. Haugen M, Brantsaeter AL, Winkvist A, Lissner L, Alexander J, Oftedal B, et al. Associations of pre-pregnancy body mass index and gestational weight gain with pregnancy outcome and postpartum weight retention: a prospective observational cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2014;14:201.
25. Kabiru W, Raynor BD. Obstetric outcomes associated with increase in BMI category during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191(3):928-32.
26. Joyce A. Martin MPHBEH, Ph.D.; Michelle J.K. Osterman, M.H.S.; Sally C. Curtin, M.A.; and, T.J. Mathews MS. *National Vital Statistics Reports*. USA: 2013 December 30, 2013. Report No.: Contract No.: 9.
27. Ekéus C, Lindgren H. Induced Labor in Sweden, 1999–2012: A Population-Based Cohort Study. *Birth* 2016;n/a-n/a.
28. Medisinsk fødselsregister, Statistikkbank. Tabell F8/I2a: Fødselsstart og induksjon: Folkehelseinstituttet 1967, 1985, 2005, 2011, 2012, 2013, 2015. <http://statistikkbank.fhi.no/mfr/> (05.05.17).
29. Oppegaard KS, Heimstad R, Lippert T, Salvadores-Hansen T. Cervixmodning/induksjon av fødsel. In: *Veileder i fødselshjelp 2014*, [Internet]. Norsk gynekologisk forening. (Oppdatert oktober 2014). <http://legeforeningen.no/Fagmed/Norsk-gynekologisk-forening/Veiledere/Veileder-i-fodselshjelp-2014/Cervixmodninginduksjon-av-fodsel/> (05.04.16).
30. Bonsack CF, Lathrop A, Blackburn M. Induction of labor: update and review. *J Midwifery Wom Heal* 2014;59(6):606-15.
31. Ehrenthal DB, Jiang X, Strobino DM. Labor induction and the risk of a cesarean delivery among nulliparous women at term. *Obstet Gynecol* 2010;116(1):35-42.
32. Wolfe KB, Rossi RA, Warshak CR. The effect of maternal obesity on the rate of failed induction of labor. *Am J Obstet Gynecol* 2011;205(2):128 e1-7.
33. Fernandez Alba JJ, Paublete Herrera C, Vilar Sanchez A, Gonzalez-Macias C, Castillo Lara M, Torrejon R, et al. Indications of caesarean section in overweight and obese versus normal-weight pregnant women: a retrospective cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2017:1-7.
34. Øian P, Jacobsen AF, Kessler J. *Veileder i fødselshjelp 2014*. Tromsø/Oslo/Bergen: Norsk gynekologisk forening; 2014. <http://legeforeningen.no/Fagmed/Norsk-gynekologisk-forening/Veiledere/Veileder-i-fodselshjelp-2014/> (07.04.16).

35. Henriksen T, Overrein H, Kardell K, Skogøy K. Adipositas og svangerskap/fødsel. In: Veileder i fødselshjelp 2014 [Internet]. Norsk gynekologisk forening. (Oppdatert 25.02.14). <http://legeforeningen.no/Fagmed/Norsk-gynekologisk-forening/Veiledere/Veileder-i-fodselshjelp-2014/Adipositas-og-svangerskapfodsel/> (23.04.17).
36. Kahlert J, Gribsholt SB, Gammelager H, Dekkers OM, Luta G. Control of confounding in the analysis phase - an overview for clinicians. *Clin Epidemiol* 2017;9:195-204.
37. Magnussen EB, Vatten LJ, Smith GD, Romundstad PR. Hypertensive disorders in pregnancy and subsequently measured cardiovascular risk factors. *Obstet Gynecol* 2009;114(5):961-70.
38. Kaaja RJ, Greer IA. Manifestations of chronic disease during pregnancy. *JAMA* 2005;294(21):2751-7.
39. Garber AJ. Obesity and type 2 diabetes: which patients are at risk? *Diabetes Obes Metab* 2012;14(5):399-408.
40. Midthjell K, Kruger O, Holmen J, Tverdal A, Claudi T, Bjorndal A, et al. Rapid changes in the prevalence of obesity and known diabetes in an adult Norwegian population. The Nord-Trøndelag Health Surveys: 1984-1986 and 1995-1997. *Diabetes Care* 1999;22(11):1813-20.
41. Carmina E, Napoli N, Longo RA, Rini GB, Lobo RA. Metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome (PCOS): lower prevalence in southern Italy than in the USA and the influence of criteria for the diagnosis of PCOS. *Eur J Endocrinol* 2006;154(1):141-5.
42. Faghfoori Z, Fazelian S, Shadnoush M, Goodarzi R. Nutritional management in women with polycystic ovary syndrome: A review study. *Diabetes Metab Syndr* 2017.
43. Vanky E, Dale PO, Engebretsen AKJ. Polycystisk ovariesyndrom. In: Veileder i gynekologi 2015 [Internet]. Norsk gynekologisk forening. (Oppdatert 01.02.16). <http://legeforeningen.no/fagmed/norsk-gynekologisk-forening/veiledere/veileder-i-gynekologi-2015/polycystisk-ovariesyndrom/> (22.04.17).
44. Orio F, Muscogiuri G, Nese C, Palomba S, Savastano S, Tafuri D, et al. Obesity, type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease risk: an uptodate in the management of polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016;207:214-9.
45. Wild RA, Rizzo M, Clifton S, Carmina E. Lipid levels in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2011;95(3):1073-9.e1-11.
46. Glintborg D. Endocrine and metabolic characteristics in polycystic ovary syndrome. *Dan Med J* 2016;63(4).
47. Henriksen T, Thordarson H, Sugulle M, Strøm-Roum E-M. Pregestasjonell diabetes (type 1 og type 2). In: Veileder i fødselshjelp 2014 [Internet]. Norsk gynekologisk forening. (Oppdatert 20.02.14). <http://legeforeningen.no/Fagmed/Norsk-gynekologisk-forening/Veiledere/Veileder-i-fodselshjelp-2014/Pregestasjonell-diabetes-type-1-og-type-2/> (22.04.17).
48. Coton SJ, Nazareth I, Petersen I. A cohort study of trends in the prevalence of pregestational diabetes in pregnancy recorded in UK general practice between 1995 and 2012. *BMJ Open* 2016;6(1).
49. Qin JZ, Pang LH, Li MJ, Fan XJ, Huang RD, Chen HY. Obstetric complications in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol* 2013;11:56.
50. Ramachenderan J, Bradford J, McLean M. Maternal obesity and pregnancy complications: a review. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2008;48(3):228-35.

51. Salzer L, Tenenbaum-Gavish K, Hod M. Metabolic disorder of pregnancy (understanding pathophysiology of diabetes and preeclampsia). *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2015;29(3):328-38.
52. Henriksen T, Thordarson H. Svangerskapsdiabetes. In: *Veileder i fødselshjelp 2014* [Internet]. Norsk gynekologisk forening. (Oppdatert 17.03.14). <http://legeforeningen.no/Fagmed/Norsk-gynekologisk-forening/Veiledere/Veileder-i-fodselshjelp-2014/Diabetes-i-svangerskapet/> (22.04.17).
53. Staff A, Andersgaard AB, Henriksen T, Langesæter E, Magnussen E, Michelsen TM, et al. Hypertensive svangerskapskomplikasjoner og eklampsi. In: *Veileder i fødselshjelp 2014* [Internet]. Norsk gynekologisk forening. (Oppdatert 04.03.14). <http://legeforeningen.no/Fagmed/Norsk-gynekologisk-forening/Veiledere/Veileder-i-fodselshjelp-2014/Hypertensive-svangerskapskomplikasjoner-og-eklampsi/> (22.04.17).
54. Villa PM, Marttinen P, Gillberg J, Lokki AI, Majander K, Orden MR, et al. Cluster analysis to estimate the risk of preeclampsia in the high-risk Prediction and Prevention of Preeclampsia and Intrauterine Growth Restriction (PREDO) study. *PLoS One* 2017;12(3):e0174399.
55. Gulmezoglu AM, Crowther CA, Middleton P, Heatley E. Induction of labour for improving birth outcomes for women at or beyond term. *Cochrane database syst rev* 2012(6):Cd004945.
56. Halloran DR, Cheng YW, Wall TC, Macones GA, Caughey AB. Effect of maternal weight on postterm delivery. *J Perinatol* 2012;32(2):85-90.
57. Maier JT, Schalinski E, Gauger U, Hellmeyer L. Antenatal body mass index (BMI) and weight gain in pregnancy - its association with pregnancy and birthing complications. *J Perinat Med* 2016;44(4):397-404.
58. Johnson J, Clifton RG, Roberts JM, Myatt L, Hauth JC, Spong CY, et al. Pregnancy outcomes with weight gain above or below the 2009 Institute of Medicine guidelines. *Obstet Gynecol* 2013;121(5):969-75.
59. Jacobsson B, Ladfors L, Milsom I. Advanced maternal age and adverse perinatal outcome. *Obstet Gynecol* 2004;104(4):727-33.
60. Laughon SK, Zhang J, Grewal J, Sundaram R, Beaver J, Reddy UM. Induction of labor in a contemporary obstetric cohort. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206(6):486.e1-9.
61. Medisinsk fødselsregister, Statistikkbank. Tabell F3b: Mors gjennomsnittsalder etter paritet: Folkehelseinstituttet; 1990, 2015. <http://statistikkbank.fhi.no/mfr/> (01.05.17).
62. Heslehurst N, Ells LJ, Simpson H, Batterham A, Wilkinson J, Summerbell CD. Trends in maternal obesity incidence rates, demographic predictors, and health inequalities in 36,821 women over a 15-year period. *BJOG* 2007;114(2):187-94.
63. Bhattacharya S, Campbell DM, Liston WA, Bhattacharya S. Effect of body mass index on pregnancy outcomes in nulliparous women delivering singleton babies. *BMC Public Health* 2007;7(1):168.
64. Sebire NJ, Jolly M, Harris JP, Wadsworth J, Joffe M, Beard RW, et al. Maternal obesity and pregnancy outcome: a study of 287 213 pregnancies in London. *Int J Obes* 2001;25(8).
65. Heslehurst N, Simpson H, Ells LJ, Rankin J, Wilkinson J, Lang R, et al. The impact of maternal BMI status on pregnancy outcomes with immediate short-term obstetric resource implications: a meta-analysis. *Obes Rev* 2008;9(6):635-83.
66. Wang Z, Wang P, Liu H, He X, Zhang J, Yan H, et al. Maternal adiposity as an independent risk factor for pre-eclampsia: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Obes Rev* 2013;14(6):508-21.

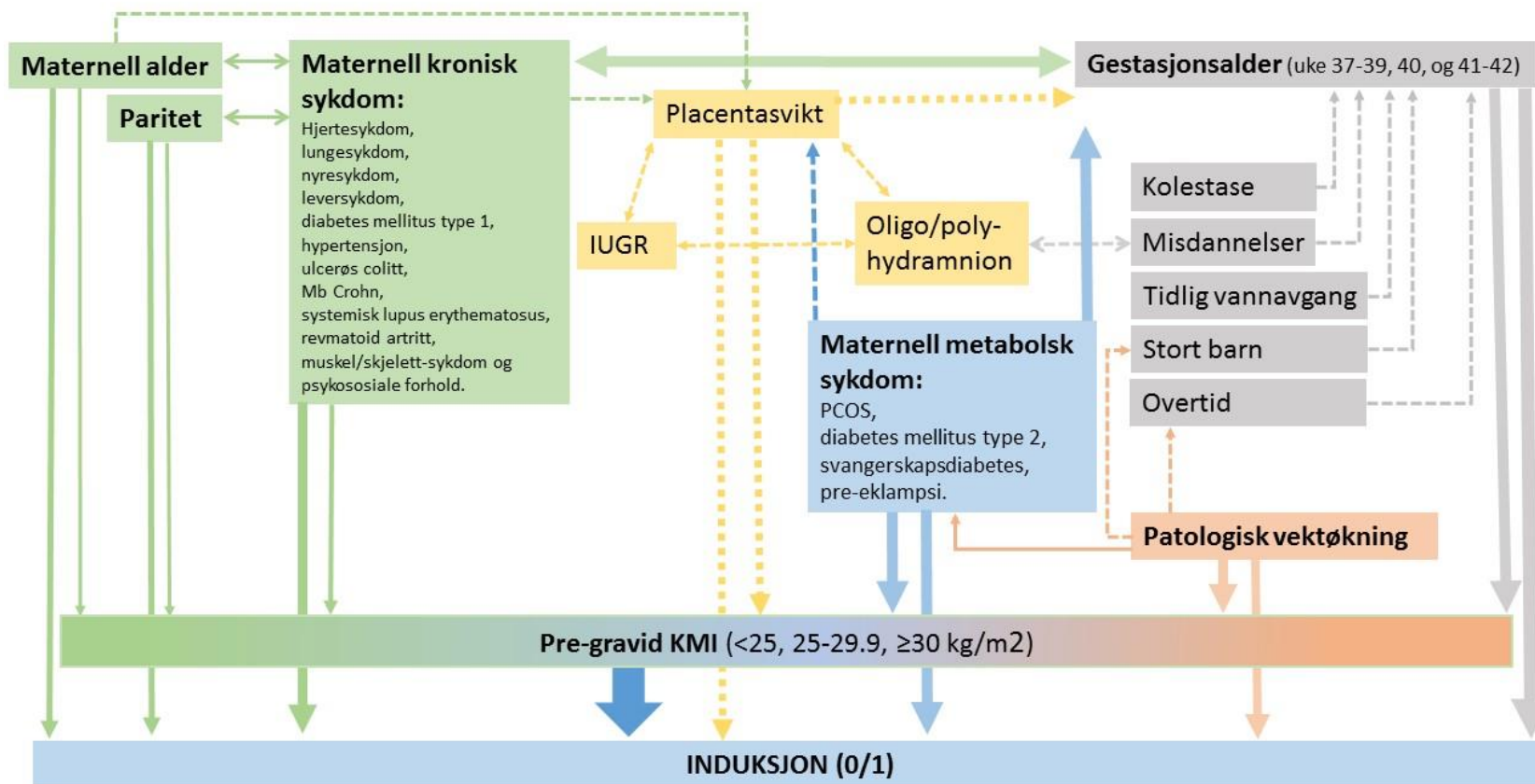
67. Torloni MR, Betran AP, Horta BL, Nakamura MU, Atallah AN, Moron AF, et al. Prepregnancy BMI and the risk of gestational diabetes: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Obes Rev* 2009;10(2):194-203.
68. Feresu SA, Wang Y, Dickinson S. Relationship between maternal obesity and prenatal, metabolic syndrome, obstetrical and perinatal complications of pregnancy in Indiana, 2008-2010. *BMC Pregnancy Childbirth* 2015;15:266.
69. Vinturache A, Moledina N, McDonald S, Slater D, Tough S. Pre-pregnancy Body Mass Index (BMI) and delivery outcomes in a Canadian population. *BMC Pregnancy Childbirth* 2014;14.
70. Koopmans CM, Bijlenga D, Groen H, Vijgen SM, Aarnoudse JG, Bekedam DJ, et al. Induction of labour versus expectant monitoring for gestational hypertension or mild pre-eclampsia after 36 weeks' gestation (HYPITAT): a multicentre, open-label randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374(9694):979-88.
71. Berger H, Melamed N. Timing of delivery in women with diabetes in pregnancy. *Obstet Med* 2014;7(1):8-16.
72. Kjos SL, Henry OA, Montoro M, Buchanan TA, Mestman JH. Insulin-requiring diabetes in pregnancy: a randomized trial of active induction of labor and expectant management. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169(3):611-5.
73. Worda K, Bancher-Todesca D, Husslein P, Worda C, Leipold H. Randomized controlled trial of induction at 38 weeks versus 40 weeks gestation on maternal and infant outcomes in women with insulin-controlled gestational diabetes. *Wiener klinische Wochenschrift* 2017.
74. Yu HF, Chen HS, Rao DP, Gong J. Association between polycystic ovary syndrome and the risk of pregnancy complications: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(51):e4863.
75. Sattar N, Greer IA. Pregnancy complications and maternal cardiovascular risk: opportunities for intervention and screening? *BMJ* 2002;325(7356):157-60.
76. Schmatz M, Madan J, Marino T, Davis J. Maternal obesity: the interplay between inflammation, mother and fetus. *J Perinatol* 2010;30(7):441-6.
77. Spradley FT, Palei AC, Granger JP. Increased risk for the development of preeclampsia in obese pregnancies: Weighing in on the mechanisms. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2015;309:R1326-R1343.
78. Lappas M, Permezel M, Rice GE. Leptin and adiponectin stimulate the release of proinflammatory cytokines and prostaglandins from human placenta and maternal adipose tissue via nuclear factor-kappaB, peroxisomal proliferator-activated receptor-gamma and extracellularly regulated kinase 1/2. *Endocrinology* 2005;146(8):3334-42.
79. Chatzi L, Plana E, Daraki V, Karakosta P, Alekakis D, Tsatsanis C, et al. Metabolic syndrome in early pregnancy and risk of preterm birth. *Am J Epidemiol* 2009;170(7):829-36.
80. Negrato CA, Jovanovic L, Rafacho A, Tambascia MA, Geloneze B, Dias A, et al. Association between different levels of dysglycemia and metabolic syndrome in pregnancy. *Diabetol Metab Syndr* 2009;1(1):3.
81. Bo S, Menato G, Gallo ML, Bardelli C, Lezo A, Signorile A, et al. Mild gestational hyperglycemia, the metabolic syndrome and adverse neonatal outcomes. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004;83(4):335-40.
82. Bartha JL, Gonzalez-Bugatto F, Fernandez-Macias R, Gonzalez-Gonzalez NL, Comino-Delgado R, Hervias-Vivancos B. Metabolic syndrome in normal and complicated pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008;137(2):178-84.

83. Chatzi L, Plana E, Pappas A, Alegkakis D, Karakosta P, Daraki V, et al. The metabolic syndrome in early pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Metab* 2009;35(6):490-4.
84. Spong CY, Mercer BM, D'Alton M, Kilpatrick S, Blackwell S, Saade G. Timing of indicated late-preterm and early-term birth. *Obstet Gynecol* 2011;118(2 Pt 1):323-33.
85. Sjøborg K, Michelsen TM, Salvesen KÅ, Ellingsen L. Preterm vannavgang (pPROM) og primær vannavgang ved/nær termin (PROM). In: *Veileder i fødselshjelp 2014* [Internet]. Norsk gynekologisk forening. (Oppdatert 10.10.16). <http://legeforeningen.no/Fagmed/Norsk-gynekologisk-forening/Veiledere/Veileder-i-fodsels-hjelp-2014/Preterm-vannavgang-pPROM-og-primar-vannavgang-vednar-termin-PROM/> (22.05.17).
86. Oppegaard KS, Kristoffersen M, Alnæs-Katjavivi P. Intrahepatisk svangerskapskolestase. In: *Veileder i fødselshjelp 2014* [Internet]. Norsk gynekologisk forening. (Oppdatert 27.02.14). <http://legeforeningen.no/Fagmed/Norsk-gynekologisk-forening/Veiledere/Veileder-i-fodsels-hjelp-2014/Intrahepatisk-svangerskapskolestase/> (22.05.17).
87. Mozurkewich E, Chilimigras J, Koepke E, Keeton K, King VJ. Indications for induction of labour: a best-evidence review. *BJOG* 2009;116(5):626-36.
88. Boers KE, Vijgen SM, Bijlenga D, van der Post JA, Bekedam DJ, Kwee A, et al. Induction versus expectant monitoring for intrauterine growth restriction at term: randomised equivalence trial (DIGITAT). *BMJ* 2010;341:c7087.
89. Medisinsk fødselsregister, Statistikkbank. Tabell F7a/I1a: Sykdom hos mor før svangerskapet: Folkehelseinstituttet; 2015. <http://statistikkbank.fhi.no/mfr/> (16.05.17).
90. Letting A-S, Estensen M-E, Langesæter E, Lorentzen B. Hjertesykdom og graviditet/fødsel. In: *Veileder i fødselshjelp 2014* [Internet]. Norsk gynekologisk forening. (Oppdatert 06.03.14). <http://legeforeningen.no/Fagmed/Norsk-gynekologisk-forening/Veiledere/Veileder-i-fodsels-hjelp-2014/Hjertesykdom-og-graviditet-fodsels-hjelp/> (24.04.17).
91. Skomsvoll JF, Wallenius M, Kjell Å. Salvesen, Grindheim S. Inflammatoriske revmatiske sykdommer og kollagenoser. In: *Veileder i fødselshjelp 2014* [Internet]. Norsk gynekologisk forening. (Oppdatert 25.02.14). <http://legeforeningen.no/Fagmed/Norsk-gynekologisk-forening/Veiledere/Veileder-i-fodsels-hjelp-2014/Inflammatoriske-revmatiske-sykdommer-og-kollagenoser/> (24.04.17).
92. Nedrebø BG, Grindheim S, Askevold AG. Tyreoidesykdommer under graviditet og fødsel. In: *Veileder i fødselshjelp 2014* [Internet]. Norsk gynekologisk forening. (Oppdatert 25.02.14). <http://legeforeningen.no/Fagmed/Norsk-gynekologisk-forening/Veiledere/Veileder-i-fodsels-hjelp-2014/Tyreoidesykdommer-under-graviditet-og-fodsels-hjelp/> (01.05.17).
93. Williams D. Pregnancy: a stress test for life. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2003;15(6):465-71.
94. Denison FC, Price J, Graham C, Wild S, Liston WA. Maternal obesity, length of gestation, risk of postdates pregnancy and spontaneous onset of labour at term. *BJOG* 2008;115(6):720-5.
95. Arrowsmith S, Wray S, Quenby S. Maternal obesity and labour complications following induction of labour in prolonged pregnancy. *BJOG* 2011;118(5):578-88.
96. Hermes AC, Allshouse AA, Heyborne KD. Body Mass Index and the Spontaneous Onset of Parturition. *Obstet Gynecol* 2016;128(5):1033-8.

97. Heslehurst N, Vieira R, Hayes L, Crowe L, Jones D, Robalino S, et al. Maternal body mass index and post-term birth: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2017;18(3):293-308.
98. Carlson NS, Hernandez TL, Hurt KJ. Parturition dysfunction in obesity: time to target the pathobiology. *Reprod Biol Endocrinol* 2015;13(1):135.
99. Fattah C, Farah N, O'Toole F, Barry S, Stuart B, Turner MJ. Body Mass Index (BMI) in women booking for antenatal care: Comparison between self-reported and digital measurements. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009;144(1):32-4.
100. Park S, Sappenfield WM, Bish C, Bensyl DM, Goodman D, Menges J. Reliability and Validity of Birth Certificate Prepregnancy Weight and Height Among Women Enrolled in Prenatal WIC Program: Florida, 2005. *Matern Child Health J* 2011;15(7):851-9.

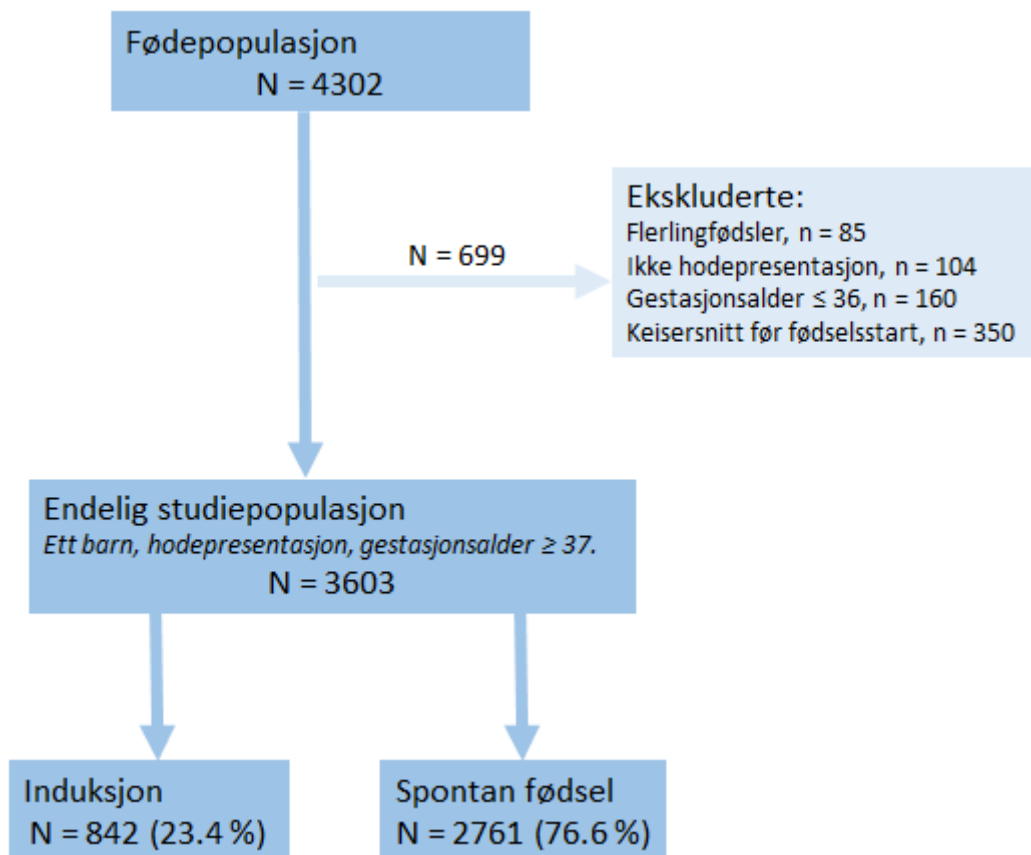
## 8 Vedlegg 1 – Figurer og tabeller

Figur 1: Mulige sammenhenger mellom kliniske variabler, KMI og induksjon.





**Figur 2: Seleksjon av studiepopulasjonen med prevalens av fødselsstart.**



**Tabell 1: Karakteristika blant kvinner med spontan fødselsstart og induksjon (%).**

Karakteristika	Fødselsstart		P-verdi
	Spontan N=2761 %	Induksjon N=842 %	
Alder			< 0.01
17-24	18.3	19.2	
25-34	61.8	55.1	
35-47	20.0	25.7	
Paritet			< 0.001
0	41.4	49.3	
1+	58.6	50.7	
Pre-gravid KMI			< 0.001
Oppl. mangler	5.0	5.5	
< 18.50	3.8	2.1	
18.50-24.99	59.4	49.6	
25.00-29.99	21.0	23.4	
30.00-34.99	7.5	11.3	
≥ 35.0	3.3	8.1	
Mat. kronisk sykdom			< 0.001
0	88.1	79.3	
1	11.9	20.7	
Mat. metabolsk sykdom			< 0.001
0	97.6	81.1	
1	2.4	18.9	
Patologisk vektøkning			< 0.01
Oppl. mangler	19.8	28.9	
0	40.3	31.6	
1	39.9	39.5	
Gestasjonsalder			< 0.001
37-39	34.8	35.5	
40	37.1	16.9	
41-42	28.1	47.6	

**Tabell 2: Prevalens av pre-gravid KMI etter karakteristika ved studiepopulasjonen (%).**

Karakteristika:	÷ oppl. N = 183 %	Pre-gravid KMI					P- verdi
		< 18.5 N = 123 %	18.5-24.9 N = 2058 %	25.0-29.9 N = 778 %	30.0-34.9 N = 303 %	≥ 35.0 N = 158 %	
Alder							0.71
17-24	6.7	5.7	53.7	21.1	7.6	5.1	
25-34	4.3	3.3	58.8	21.9	8.0	3.7	
35-47	5.7	1.8	55.4	21.1	10.2	5.7	
Paritet							0.92
0	3.9	4.5	58.6	21.0	8.5	3.6	
1+	6.0	2.6	56.0	22.0	8.4	5.0	
Mat. kronisk sykdom							< 0.001
0	5.2	3.5	58.8	21.1	7.7	3.8	
1	4.4	3.0	46.8	24.9	12.7	8.2	
Mat. metabolsk sykdom							<0.001
0	5.1	3.6	58.8	21.0	7.8	3.8	
1	4.9	0.4	32.7	30.5	17.7	13.7	
Patologisk vektøkning							< 0.001
Oppl. mangler	17.7	2.8	46.8	19.5	7.0	6.2	
0	3.1	6.0	68.4	14.9	4.4	3.1	
1	-	1.3	52.0	29.1	13.0	4.6	
Gestasjonsalder							0.95
37-39	6.3	3.8	57.8	19.5	8.3	4.3	
40	4.5	3.9	59.4	21.0	7.4	3.9	
41-42	4.4	2.5	54.1	24.5	9.5	4.9	

**Tabell 3: Fødselsstart blant kvinner med og uten metabolsk sykdom (%).**

		Fødselsstart	
		Spontan fødsel:	Induksjon:
		%	%
<b>Ikke metabolsk sykdom:</b>			
KMI:	< 25.0	82.0	18.0
	25.0-29.9	78.0	22.0
	30.0-34.9	73.0	27.0
	≥ 35.0	64.6	35.4
<b>Metabolsk sykdom:</b>			
KMI:	< 25.0	17.4	82.6
	25.0-29.9	40.6	59.4
	30.0-34.9	40.0	60.0
	≥ 35.0	25.8	74.2

**Tabell 4 – Odds ratio (OR) for induksjon blant kvinner med og uten metabolsk sykdom etter gestasjonsalder:**

	A		B		C	
	n	%	OR <sup>a</sup>	CI (95 %) <sup>a</sup> :	aOR <sup>b</sup>	CI (95 %) <sup>b</sup> :
<b>GA 37-39</b>						
<25.0	142	17.7	1.0		2.84	2.04-3.96
25.0-29.9	43	20.0	1.17	0.80-1.71	3.32	2.15-5.12
30.0-34.9	18	21.7	1.29	0.74-2.24	3.67	2.03-6.63
≥35.0	10	26.3	1.67	0.79-3.51	4.74	2.19-10.26
Metab.sykd.	86	72.3	-	-	34.55	21.22-56.26
<b>GA 40</b>						
<25.0	54	7.0	1.0		1.0	
25.0-29.9	28	12.7	1.93	1.19-3.14	1.93	1.19-3.14
30.0-34.9	11	13.8	2.11	1.06-4.23	2.11	1.06-4.23
≥35.0	8	21.1	3.54	1.55-8.09	3.54	1.55-8.09
Metab.sykd.	41	69.5	-	-	30.20	16.26-56.11
<b>GA 41-42</b>						
<25.0	215	30.5	1.0		5.83	4.23-8.03
25.0-29.9	85	31.0	1.02	0.76-1.38	5.96	4.09-8.69
30.0-34.9	42	42.0	1.65	1.07-2.53	9.60	5.92-15.58
≥35.0	27	52.9	2.56	1.44-4.54	14.92	8.06-27.61
Metab.sykd.	32	66.7	-	-	26.52	13.70-51.35

<sup>a</sup>: Odds ratio (OR) for induksjon av fødsel for etter KMI-kategori innenfor hver gruppe gestasjonsalder.

<sup>b</sup>: Odds ratio (OR) for induksjon av fødsel etter KMI, metabolsk sykdom og gestasjonsalder. Maternell alder, paritet og pre-gravid maternell kronisk sykdom hadde ingen konfunderende effekt.

## 9 Vedlegg 2 – Artikkelsammendrag

Referanse:		Design: Cross-sectional study analyzed as "case-control"																																																																																																													
Bhattacharya S, Campbell DM, Liston WA, Bhattacharya S. Effect of Body Mass Index on pregnancy outcomes in nulliparous women delivering singleton babies. <i>BMC Public Health</i> . 2007;7:168.		Dokumentasjonsnivå	II																																																																																																												
		GRADE	Low/moderate																																																																																																												
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer																																																																																																												
<p><b>Examine the ass. between BMI and obstetric and perinatal outcomes in P0 women del. singleton babies.</b></p> <p><b>Konklusjon</b></p> <p><b>Increasing BMI is ass. with increased incidence of PE, gest.HT, macrosomia, IOL and CD. Uw women had better pregnancy outcomes than women with normal BMI.</b></p> <p><b>Land</b></p> <p><b>Scotland</b></p> <p><b>Ar data innsamling</b></p> <p><b>1976-2005</b></p>	<p><b>Data source:</b> Aberdeen Maternity and Neonatal Databank (AMND).  <b>Study pop.:</b> All pregn. in Aberdeen city and district. N = 24 241.  <b>Inclusions:</b> P0, singleton pregnancy, GA &gt; 24w,  <b>Exclusions:</b> Booking &gt; 16w, missing height/weight, missing data on outcomes,  <b>Main exposure:</b> BMI at booking.  <b>BMI-def.:</b> Uw (&lt;20), Nw (20-24.9), Ow (25-29.9), Ob I (30-34.9), Ob II (≥35).  <b>Primary outcome:</b> Obstetric and perinatal outcomes: PE, gest.HT, antepartum hemorrhage due to placenta previa/abruptio, type of labor (spont/induced), type of del. (vaginal, instrumental, CD), preterm del (&lt; 34 and 37w), stillbirth and BW.  <b>Cases:</b> Uw (11.5%), Ow (21.9%), Ob I (7.7%) and Ob II (0.6%).  <b>Controls:</b> Nw (58.1%).  <b>Confounders:</b> Mat. age, social class, smoking, marital status, pre.pregDM1, PE, gest.HT, IOL, CD, GA, sex of baby, year of del.  <b>Statistical analysis:</b> SPSS 14. Univariate analysis (ANOVA or Mann-Whitney test for cont. variables), and chi-square test (for cat. variables). Multivariate log. reg. 95 % CI.</p>	<p><b>Figure 1 – Trends in mean BMI over time:</b> Increasing trend in prevalence of obesity in the study-population from 1976-2005.</p> <p><b>Table 1 – Sociodemographic characteristics by BMI-group:</b> Uw women were sign. younger. Ob II sign. older. Uw and Ob II less likely to be married/cohabiting. Fewer women in abnormal BMI-gr. were from higher sos.class (most marked in Ob I+II). Pre.pregDM1 more freq. in Ob II. Smoking more freq. in Uw.</p> <p><b>Table 2 – Incidence of pregnancy, labor and delivery characteristics by BMI.</b> Incr. prev. of PE, GHT, IOL, CD, PPH, and BW &gt; 4000g with incr. BMI.</p> <p><b>Table 3 – Crude and adjusted OR of obstetric compl. by BMI:</b> PE and gest.HT incr. linearly with incr. BMI. Red. risk for PIH for Uw. Incr. IOL with incr. BMI: Lowest risk in Uw and highest risk in Ob II. Elective and emerg.CD more common in Ob II, and less common in Uw. PPH sign. more common in Ow. Incr. risk of del. &lt; 33w for Ob. Del &gt; 41w were similar across BMI-gr. after adjusting for conf.f. Spont. preterm del. &lt; 37w sign. more common in Uw and Ob II. Macrosomia sign. more common in Ow and Ob I+II</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2">Uw:</th> <th colspan="2">Ow:</th> <th colspan="2">Ob I:</th> <th colspan="2">Ob II:</th> </tr> <tr> <th></th> <th>aOR:</th> <th>95 % CI:</th> <th>aOR:</th> <th>95 % CI:</th> <th>aOR:</th> <th>95 % CI:</th> <th>aOR:</th> <th>95 % CI:</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PE:</td> <td>0.6</td> <td>0.5-0.7</td> <td>1.6</td> <td>1.2-1.8</td> <td>3.1</td> <td>2.8-3.5</td> <td>7.2</td> <td>4.7-11.2</td> </tr> <tr> <td>Gest.HT:</td> <td>0.7</td> <td>0.6-0.8</td> <td>1.5</td> <td>1.4-1.7</td> <td>2.2</td> <td>2.1-2.6</td> <td>3.1</td> <td>2.0-4.3</td> </tr> <tr> <td>IOL:</td> <td>0.8</td> <td>0.8-0.9</td> <td>1.3</td> <td>1.2-1.4</td> <td>1.8</td> <td>1.6-2.0</td> <td>1.8</td> <td>1.3-2.5</td> </tr> <tr> <td>Elect.CD:</td> <td>0.8</td> <td>Not sign.</td> <td>1.1</td> <td>Not sign.</td> <td>1.4</td> <td>Not sign.</td> <td>3.1</td> <td>1.7-6.1</td> </tr> <tr> <td>Emerg.CD:</td> <td>0.9</td> <td>Not sign.</td> <td>1.5</td> <td>1.3-1.6</td> <td>2.0</td> <td>1.8-2.3</td> <td>2.8</td> <td>2.0-3.9</td> </tr> <tr> <td>PPH:</td> <td>0.8</td> <td>Not sign.</td> <td>1.1</td> <td>Not sign.</td> <td>1.5</td> <td>1.3-1.7</td> <td>1.3</td> <td>Not sign.</td> </tr> <tr> <td>Del &lt; 33w:</td> <td>0.9</td> <td>Not sign.</td> <td>1.0</td> <td>Not sign.</td> <td>2.0</td> <td>1.3-2.9</td> <td>2.0</td> <td>Not sign.</td> </tr> <tr> <td>Spont. del &lt; 37w:</td> <td>1.4</td> <td>1.1-1.9</td> <td>0.8</td> <td>Not sign.</td> <td>1.0</td> <td>Not sign.</td> <td>1.2</td> <td>1.1-2.8</td> </tr> <tr> <td>Del &gt; 41w:</td> <td>0.9</td> <td>Not sign.</td> <td>0.9</td> <td>Not sign.</td> <td>0.9</td> <td>Not sign.</td> <td>0.8</td> <td>Not sign.</td> </tr> <tr> <td>BW &gt; 4000g:</td> <td>0.5</td> <td>0.4-0.6</td> <td>1.4</td> <td>1.3-1.6</td> <td>1.9</td> <td>1.6-2.2</td> <td>2.1</td> <td>1.3-3.2</td> </tr> </tbody> </table>		Uw:		Ow:		Ob I:		Ob II:			aOR:	95 % CI:	aOR:	95 % CI:	aOR:	95 % CI:	aOR:	95 % CI:	PE:	0.6	0.5-0.7	1.6	1.2-1.8	3.1	2.8-3.5	7.2	4.7-11.2	Gest.HT:	0.7	0.6-0.8	1.5	1.4-1.7	2.2	2.1-2.6	3.1	2.0-4.3	IOL:	0.8	0.8-0.9	1.3	1.2-1.4	1.8	1.6-2.0	1.8	1.3-2.5	Elect.CD:	0.8	Not sign.	1.1	Not sign.	1.4	Not sign.	3.1	1.7-6.1	Emerg.CD:	0.9	Not sign.	1.5	1.3-1.6	2.0	1.8-2.3	2.8	2.0-3.9	PPH:	0.8	Not sign.	1.1	Not sign.	1.5	1.3-1.7	1.3	Not sign.	Del < 33w:	0.9	Not sign.	1.0	Not sign.	2.0	1.3-2.9	2.0	Not sign.	Spont. del < 37w:	1.4	1.1-1.9	0.8	Not sign.	1.0	Not sign.	1.2	1.1-2.8	Del > 41w:	0.9	Not sign.	0.9	Not sign.	0.9	Not sign.	0.8	Not sign.	BW > 4000g:	0.5	0.4-0.6	1.4	1.3-1.6	1.9	1.6-2.2	2.1	1.3-3.2	<p><b>Sjekkliste:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Var kasus-kontrollgruppene rekruttert fra sammenliknbare befolkningsgrupper? Ja. Studiepopulasjonen inkluderer både by og distrikt.</li> <li>• Er gr. sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? Noen ulikheter (Se tabell 1).</li> <li>• Er kasusgruppens tilstand tilstrekkelig beskrevet/diagnosen validert? Ja.</li> <li>• Er kontrollgruppen fri for den aktuelle tilstanden/sykdommer? Ja.</li> <li>• Har forfatterne tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/analyse? Ja.</li> <li>• Er eksponering for fare/skade/tiltak målt og gradert likt i gruppene? Ikke relevant.</li> <li>• Var den som målte eksposisjon blindet mht hvem som var kasus/kontroll? Usikkert.</li> <li>• Var responsraten tilstrekkelig i begge grupper? Ikke relevant.</li> </ul> <p><b>Hva diskuterer forfatterne som:</b></p> <p><b>Styrke:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stor studie-populasjon. By og distrikt.</li> <li>• Ekskluderte: Undersøkt at manglende utfall-data var likt distrib. over de ulike BMI-gr.</li> <li>• Konf. faktorer virker kun reduserende på effekt.</li> </ul> <p><b>Svakhet:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bruker BMI tidlig i svangerskapet → Kan gi økt vekt.</li> <li>• Obs. BMI-kategorier (ikke WHO).</li> <li>• Ingen informasjon om indikasjoner for induksjon, skutt CD eller elektivt CD.</li> <li>• Svært liten Ob II-gr. → Kan ikke gi solide resultater på sjeldne utfall.</li> <li>• Resultatene kan bare overføres til P0.</li> </ul> <p><b>Viser forfatterne til annen litteratur som styrker/svekker resultatene? Ja.</b></p> <p><b>Har resultatene plausible biologiske forklaringer? Ikke diskutert i artikkelen, men trolig «ja».</b></p>
	Uw:		Ow:		Ob I:		Ob II:																																																																																																								
	aOR:	95 % CI:	aOR:	95 % CI:	aOR:	95 % CI:	aOR:	95 % CI:																																																																																																							
PE:	0.6	0.5-0.7	1.6	1.2-1.8	3.1	2.8-3.5	7.2	4.7-11.2																																																																																																							
Gest.HT:	0.7	0.6-0.8	1.5	1.4-1.7	2.2	2.1-2.6	3.1	2.0-4.3																																																																																																							
IOL:	0.8	0.8-0.9	1.3	1.2-1.4	1.8	1.6-2.0	1.8	1.3-2.5																																																																																																							
Elect.CD:	0.8	Not sign.	1.1	Not sign.	1.4	Not sign.	3.1	1.7-6.1																																																																																																							
Emerg.CD:	0.9	Not sign.	1.5	1.3-1.6	2.0	1.8-2.3	2.8	2.0-3.9																																																																																																							
PPH:	0.8	Not sign.	1.1	Not sign.	1.5	1.3-1.7	1.3	Not sign.																																																																																																							
Del < 33w:	0.9	Not sign.	1.0	Not sign.	2.0	1.3-2.9	2.0	Not sign.																																																																																																							
Spont. del < 37w:	1.4	1.1-1.9	0.8	Not sign.	1.0	Not sign.	1.2	1.1-2.8																																																																																																							
Del > 41w:	0.9	Not sign.	0.9	Not sign.	0.9	Not sign.	0.8	Not sign.																																																																																																							
BW > 4000g:	0.5	0.4-0.6	1.4	1.3-1.6	1.9	1.6-2.2	2.1	1.3-3.2																																																																																																							

<b>Referanse:</b> Heslehurst N, Simpson H, Ells LJ, Rankin J, Wilkinson J, Lang R, Brown TJ, Summerbell CD. The impact of maternal bmi status on pregnancy outcomes with immediate short-term obstetric resource implications: A meta-analysis. <i>Obes Rev.</i> 2008;9(6):635–683.		<b>Design: Systematic review and meta-analysis.</b>	
		Dokumentasjonsnivå	II
		GRADE	Moderate/High
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
<b>Investigate the relationship between pre-pregnancy obesity and impact on obstetric care.</b>	<b>Data sources:</b> Computerized databases (Medline, Cinahl, the Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, NHS Economic Evaluation Database, and the Midwives Information and Resource Service (MIDIRS)). References of all published review articles. <b>Key words:</b> "Obesity", "Pregnancy", "Maternal", "Obstetric", "Service".  <b>Inclusions:</b> English, studies in humans. Maternal weight or BMI recorded prior to 16w, measured or self reported weight was recorded at start of preg, at least one Ob and one comparison group, women followed up to term of preg. and del. Only studies using BMI were included in meta-analysis. <b>Exclusions:</b> Based on titles and abstract due to lack of suitability of study design or outcome. Not studying factors ass. with mat. Ob., no non-Ob comparison-group, BMI recorded post 16w or pre-preg weight recall post-partum, not appropriate outcomes. 4 studies excl. from meta-analysis due to BMI not being measurement of obesity.  <b>Primary outcomes:</b> Instrumental delivery, CD, duration of hospital stay, neonatal ICU, neonatal trauma, hemorrhage, infection, 3./4.-degree tears. <b>Data extraction and Quality Assessment:</b> Cochrane data extraction template for cohort studies. Scottish Intercollegiate Guidelines Network methodology checklist for cohort studies (low, good, excellent score). <b>Statistical analysis:</b> Meta-analysis was preformed using STATA. OR (95 % CI).	<b>Included studies:</b> N = 919 identified publications + 870 excluded = 49 included. 22 studies from USA, 4 from Finland, Denmark, 3 from the UK, Italy, Sweden, 2 from France, 1 from Austria, Australia, Canada, Abu Dhabi, Brazil, Thailand, Israel, and Iran.  <b>Meta-analysis:</b> <u>Labour and delivery:</u> Ob women with incr. odds for instrumental del., and red. odds for Ow comp. to Nw. Ow and Ob incr. odds for emergency CD, and Uw with reduced odds. <u>Hospital admission:</u> Sign. increase in mean length of hospital stay as BMI incr. (2.4 days for ideal BMI to 3.3 for Ob). Ob incr. risk for neonatal ICU. <u>Maternal compl.:</u> Ow and Ob with sign. incr. odds for PPH, and Uw with red. risk. Sign. incr. odds for infection in Ob (3.5 times incr. comp. to women with ideal BMI). <u>Birth weight and Growth:</u> Trend for incr. mean BW and high BW with incr. BMI. Trend for low BW sign. higher in Uw. Incr. odds for post-term del with incr. BMI. Also incr. odds for preterm del < 37w with incr. BMI, and < 32w for Ob. <u>Labor and Delivery:</u> Incr. odds for IOL in Ow and Ob. Ob twice as likely of failure to progress. Ob also incr. odds for oxytocin or epidurals. Sign. reduced odds for VD in Ow and Ob. <u>Neonate:</u> Low 5min apgar-score incr. 1.5-2 fold in Ob I and II women. Sign. incr. in fetal compromise in Ow, Ob I and II women, and incr. odds of meconium stain with Ob. Shoulder dystocia had no sign. rel to BMI.  <b>Non-Meta-Analysis:</b> <u>Maternal compl.:</u> One study showed sign. incr. odds for lacerations with incr. BMI, while one showed no ass. Studies showed no relationship between BMI-gr and retained placenta, evacuation of uterus, thromboembolic events, puerperal compl. <u>Neonate:</u> Ob mothers with incr. odds for infant birth trauma (cuts, grazes, bruises, fractures, muscle hematomas, dislocation, cephalohaematomas, nerve palsies) comp. to non-Ob. <u>Labor and delivery:</u> One study found sign. incr. odds for mal-presentation in Ob. One study found incr. risk of PROM of 1.20 for Ob. Incr. risk of FIOL in Ow and Ob. Incr. odds for labour dystocia in Ob. <u>Hospital admission:</u> Increasing level of hospital contact with Ow and Ob. <u>Neonate:</u> Some studies found incr. odds for respiratory distress, fetal heart-rate abnormalities and resuscitation in Ow and Ob.	<b>Styrker:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Mange databaser søkt.</li><li>• Analyserer også utfall med utilstrekkelig antall studier for Meta-Analyse («Non-Meta-Analysis»), og diskuterer disse.</li><li>• Ingen signifikant heterogenitet for de fleste utfall.</li><li>• Vurdering av kvalitet på inkluderte studier.</li></ul> <b>Svakheter:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Inkluderer kun engelskspråklige studier (kan utelate informasjon).</li><li>• Bare tatt med publiserte studier? → Publikasjons-bias da publiserte artikler har økt sannsynlighet for å vise statistisk signifikant data.</li><li>• Sensitivitet-analyse: BMI-cut-off og klassifisering av fedme kan forklare noe heterogenitet.</li></ul>
<b>Konklusjon</b>	<b>Maternal obesity significantly contributes to a poorer prognosis for mother and baby during delivery and in the immediate post-partum period.</b>		
<b>Land</b>			
<b>15 land</b>			
<b>Ar data innsamling</b>	Test for heterogenity between combined study-results. Sensitivity analysis (crude/adj., level of Ob, BMI-cut-off, study quality).		
<b>1990-2007</b>			



<b>Referanse:</b> Feresu SA, Wang Y, Dickinson S. Relationship between maternal obesity and prenatal, metabolic syndrome, obstetrical and perinatal complications of pregnancy in Indiana, 2008–2010. <i>BMC Pregnancy and Childbirth</i> . 2015;15:266.		<b>Design:</b> Cross-sectional study analyzed as “case-control”	
		Dokumentasjonsnivå	II
		GRADE	Moderate /low
<b>Formål</b>	<b>Materiale og metode</b>	<b>Resultater</b>	<b>Diskusjon/kommentarer</b>
<b>To describe the relationship between maternal pregnancy complications and pre-pregnancy maternal weight.</b>	<b>Data source:</b> Birth certificate data from Indiana State Department of Health, Vital Statistics registry. <b>Study pop.:</b> Women del. live born, and with complete BMI-data. N = 255 773. <b>Inclusions:</b> Described in prev. paper. <b>Exclusions:</b> Described in prev. paper. <b>Main exposure:</b> 1) Reproductive factors: Prenatal care, gestational type, previous CD or preterm birth. 2)3) Pre-pregnancy BMI.	<b>Table 2 – Reproductive factors of pregnancy:</b> Women with prenatal care were more likely to be Ow (aOR = 1.28, CI 1.14-1.45), or Ob (aOR = 1.82, CI 1.56-2.13). P0 less likely to be Ow (aOR = 0.89, CI 0.87-0.91) or Ob (aOR = 0.89, CI 0.86-0.91). Women with instrum.del. less likely to be Ow or Ob. Ow and Ob were more common among women del. twins, del.by CD, and w. prev.CD.  <b>Table 3 + 4 – Obstetrical complications:</b> In Nw: 3.2 % w. gets-HT, 2.5 % w. gest.DM. In Ow: 5.4 % w. gest.HT, 4.9 % w. gest.DM. In Ob: 9.3 % w. gest.HT, 9.5 % w. gest.DM. Ow and Ob more likely to have pre-preg.DM, pre-preg.HT, gest.DM, gest.HT, and eclampsia. Uw were less likely to have gest.HT.	<b>Sjekkliste:</b> • <b>Var kasus-kontrollgruppene rekrutert fra sammenliknbare befolkningsgrupper?</b> Ja. • <b>Er gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer?</b> Ikke beskrevet i aktuelle artikkel. • <b>Er kasusgruppens tilstand tilstrekkelig beskrevet/diagnosen validert?</b> Ja, Uw, Ow, Ob. • <b>Er kontrollgruppen fri for den aktuelle tilstanden/sykdommer?</b> Ja, Nw. • <b>Har forfatterne tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/analyse?</b> Ja (se M&M). • <b>Er eksponering for fare/skade/tiltak målt og gradert likt i gruppene?</b> Ikke relevant. • <b>Var den som målte eksponisjon blindet mht hvem som var kasus/kontroll?</b> Vet ikke. Trolig ingen betydning for resultat. • <b>Var responsraten tilstrekkelig i begge grupper?</b> Ikke rel.
<b>Konklusjon</b>	<b>BMI-def.:</b> Pre-preg. Uw (<18.5), Nw (18.5-24.9), Ow (25-29.9), Ob (≥ 30). <b>Primary outcome:</b> 1) Pre-pregnancy BMI. 2) Obstetrical outcomes: Pre-preg.DM, pre-preg.HT, gest.DM, gest.HT, eclampsia, placenta abruption. 3) Maternal compl: IOL, blood-transf., epidural, PPH, prolonged labor, 3/4.vag.tear, chorioamnionitis, infections, use of steroids.	<b>Table 5 + 6 – Maternal perinatal complications:</b> Total IOL-rate was 31.4 %. In women with IOL, 29.7 % were Nw, 32.1 % Ow, 33.9 % Ob. 27.7 % Uw. Ow and Ob more likely to have IOL, epidural, PPH and prol.labor. Ow and Ob less likely to have vag.tears and infections. Uw less likely to have IOL, but more likely to have blood-transf.	<b>Hva diskuterer forfatterne som:</b> <b>Styrke:</b> • Stor studiepopulasjon. <b>Svakhet:</b> • Selvrapportert høyde/vekt (BMI) kan medføre mis-klassifisering av overvekt/fedme. • Trolig manglende data om multiple diagnoser i datasettet, slik at bare hoved-diagnosen er med. → Underestimert av høy BMI's rolle på met-sykd-komplikasjoner. • Ikke beskrevet tydelige inklusjons- og eksklusjons-kriterier i aktuelle artikkel, heller ikke antall i hver BMI-gr. • Har med tidl. CD → Dette kan gi bias med tanke på IOL. • Ingen data på indikasjon for induksjon eller forklaringer på den økte induksjons-raten. <b>Viser forfatterne til annen litteratur som styrker/svekker resultatene?</b> Ja. <b>Har resultatene plausible biologiske forklaringer?</b> Ja. Ow/Ob og metabolsk syndrom.
<b>Land</b>			
<b>USA</b>	<b>Cases:</b> Nw. <b>Controls:</b> Uw, Ow, Ob. <b>Confounders:</b> Mat.age, race, ethnicity, marital status, education (mat. and pat.), smoking. <b>Statistical analysis:</b> OR, aOR (95 % CI). SAS/STAT 9.3.		
<b>Ar data innsamling 2008-2010</b>			

<b>Referanse:</b> Vinturache A, Moledina N, McDonald S, Slater D, Tough S. Pre-pregnancy Body Mass Index (BMI) and delivery outcomes in a Canadian population. BMC Pregnancy Childbirth. 2014;14.		<b>Design:</b> Cross-sectional study analyzed as "case-control"	
		Dokumentasjonsnivå	IIb
		GRADE	Moderate/low
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
Evaluate the impact of maternal pre-pregnancy Ow and Ob on pregnancy, labor and delivery outcomes.	<b>Data source:</b> Electronic medical records. Questionnaires (self-rapp.): <25w, at 34-36w and 4 months pp. <b>Study pop.:</b> Women from the All Our Babies (AOB) study. Calgary, Alberta. N = 1996. <b>Inclusions:</b> Singleton preg., cephalic pres., age>18y, in AOB study, completed all 3 questioners, <25w at enrollment, del ≥37 gestW, pre-pregnancy BMI ≥ 18.5. <b>Exclusions:</b> Missing data on BMI, BMI <18.5, multiple preg., planned CD, preterm del. <b>Main exposure:</b> Pre-preg. BMI. <b>BMI-def.:</b> Nw (18.5-24.9), Ow (25-29.9), Ob (≥ 30). <b>Primary outcome:</b> Labor onset (spontaneous or induced) and mode of del. (OVD, CD, Vp). <b>Secondary outcome:</b> Pregnancy complications. <b>Cases:</b> Ow(n=472), Ob(n=211). <b>Controls:</b> Nw, n=1313. <b>Confounders:</b> Mat.age, parity, fertility treatments, pre-pregnancy health conditions, pregnancy complications. <b>Statistical analysis:</b> OR/aOR (95 % CI). Bivariate analyses (X <sup>2</sup> and ANOVA), multivariable log reg., multinomial log.reg. models. Stat.sign. p<0.05. SPSS 20.	<b>Table 1 – Baseline characteristics by pre-pregnancy BMI:</b> 65.8 % was Nw, 23.6 % Ow, and 10.6 % Ob. Ow and Ob more likely to be Caucasian and have lower education. Ob less income and more smoked during pregnancy.  <b>Table 2 – Obstetric characteristics by pre-pregnancy BMI:</b> Ow and Ob less likely to have spontaneous onset of labor at term (p<0.001). Labor induction and CD was more freq in Ow and Ob (50% IOL and 21 % CD in Ob).  <b>Table 3 – Labor induction:</b> Risk of IOL was sign. incr. among Ow (aOR 1.3, CI 95% 1.0-1.7) and Ob (aOR 1.8, CI 95% 1.3-2.5). Risk of IOL was sign. incr. among women with pregnancy complications (aOR 7.3, CI 95% 5.6-9.7). Multipara was sign. less likely to have IOL comp. to P0 (aOR 0.5, CI 95% 0.4-0.7).  <b>Table 4 – Mode of delivery stratified by labor onset:</b> Ob women incr. risk to deliver by emergency CD if their labor was induced (aOR 2.2, CI 95% 1.2-4.1). Ow did not have incr.risk for emergency CD or OVD, regardless of type of labor onset. Parity was protective for both CD and OVD regardless of type of labor onset.  <b>Table 5 – Obstetric complications by pre-pregnancy BMI:</b> Ow and Ob more likely to develop pregnancy complications: Pregnancy-induced HT, preeclampsia, GDM. The risk incr. with incr. pre-pregnancy BMI. Eclampsia more likely to occur in Ob.	<b>Sjekkliste:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Var kasus-kontrollgruppene rekruttert fra sammenliknbare befolkningsgrupper? Ja.</li> <li>• Er gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? Ob: Lavere utdanning/inntekt, flere røykere.</li> <li>• Er kasusgruppens tilstand tilstrekkelig beskrevet/diagnosen validert? Ja.</li> <li>• Er kontrollgruppen fri for den aktuelle tilstanden/sykdommer? Ja.</li> <li>• Har forfatterne tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/analyse? Noen, men ikke justert for svangerskapskomplikasjoner i analyse for OR for IOL.</li> <li>• Er eksponering for fare/skade/tiltak målt og gradert likt i gruppene? Ikke relevant.</li> <li>• Var den som målte eksponisjon blindet mht hvem som var kasus/kontroll? Nei.</li> <li>• Var responsraten tilstrekkelig i begge grupper? Ikke relevant.</li> </ul> <b>Hva diskuterer forfatterne som:</b> <b>Styrke:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stratifisering av fødsels-utfall etter fødselsstart.</li> <li>• Generaliserbarhet.</li> </ul> <b>Svakhet:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Selv-rapportert BMI kan gi underreportering av vekt.</li> <li>• Ikke ekskludert tidl. CD - kan påvirke IOL og CD-rate.</li> <li>• Tabell 5 før tabell 3 (svangerskap før fødsel).</li> <li>• Ikke justert for svangerskapskomplikasjoner i analysene mellom BMI og IOL.</li> </ul> <b>Viser forfatterne til annen litteratur som styrker/svekker resultatene? Ja.</b> <b>Har resultatene plausible biologiske forklaringer? Ja.</b>
<b>Konklusjon</b>	Pre-preg. Ow and Ob increased the risk of pregnancy complications and obstetrical interventions at delivery. Ob women with induced labor were at increased risk of CD.		
<b>Land</b>	Canada		
<b>Ar data innsamling</b>	2008-2010		

<b>Referanse:</b> Koopmans CM, Bijlenga D, Groen H, Vijgen SM, Aarnoudse JG, Bekedam DJ, et al. Induction of labour versus expectant monitoring for gestational hypertension or mild pre-eclampsia after 36 weeks' gestation (HYPITAT): a multicentre, open-label randomised controlled trial. Lancet. 2009;374(9694):979-88.		<b>Design: RCT – open label</b>	
		Dokumentasjonsnivå	Ib
		GRADE	High/moderate
<b>Formål</b>	<b>Materiale og metode</b>	<b>Resultater</b>	<b>Diskusjon/kommentarer</b>
To assess whether IOL in women with gestational HT or mild preeclampsia reduces poor maternal outcome compared with expectant monitoring.	<b>Study setting:</b> 6 academic and 32 non-academic hospitals. <b>Study pop.:</b> Women with gestational HT or mild preeclampsia. N=756 for randomization. N=397 (refused randomization, → only medical records). <b>Inclusions:</b> Singleton pregnancy, cephalic presentation, GA 36-41. <b>Exclusions:</b> Severe gestational HT/PE/HELLP, pre-preg.HT/DM, insulin-treated GDM, renal or cardiac disease, HIV, prev.CD, fetal anomalies, IUGR. <b>Randomization:</b> Allocation in 1:1 ratio by block-randomization with web-based application to receive either IOL or exp.mon. Strat. For centre, parity, and proteinuria.	<b>Table 1 – Demographic and clinical characteristics in randomized and non-randomized patients:</b> Non-randomized group (refused rand.): 82 % w.exp.mon., 18 % w.IOL. Women in randomized group had sign. higher mean BMI, smoked more freq. and had lower education (p<0.001) compared to non-randomized women. <b>Table 2 – Outcome and onset of labor in randomized patients:</b> <u>Women in IOL-group:</u> 3 % spont. del. n=366 women induced. 79 % induced within 24h of rand., 18 % within 24-48h, 3 % within 2-4d, 1 % 4d after randomization. <u>Women in exp.mon.gr:</u> 53 % spont. del. 46 % induced (72 % due to medical ind.). 2 % CD. Composite poor maternal outcome was sign. lower for women allocated to IOL (OR 0.58, CI 95% 0.43-0.78, p<0.001). NNT = 8. <b>Table 3 – Maternal outcome:</b> Composite adverse maternal outcome was sign. lower in IOL women (RR 0.71, p<0.001). Prog. to severe disease was sign. lower in IOL women (RR 0.64, p<0.001). <b>Table 4 – Method of delivery:</b> CD was 14 % in IOL-gr. and 19 % in exp.mon-gr., but this was not sign. Indications for CD were arrest of first stage, failure to progress, fetal distress. Vaginal instrumental del. was similar in both groups. <b>Table 5 – Neonatal outcome:</b> No fetal deaths occurred. No sign. difference in composite outcome between groups. A lower number of neonates with arterial pH<7.05 in IOL-gr. BW was sign. lower in IOL-gr (because of earlier birth). <b>Figure 2 – Subgroup analysis:</b> In almost all subgroups there was a trend towards better maternal outcome in IOL women. <b>Non-randomized women:</b> Composite poor mat.outcome was 43 % in women with IOL and 38 % in exp.mon. CD was 4 % in women with IOL and 16 % in exp.mon.	<b>Sjekkliste:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Er formålet med studien klart formulert? Ja.</li><li>• Ble utvalget fordelt til de ulike gruppene med randomiseringsprosedyre? Ja.</li><li>• Ble alle deltakerne gjort rede for på slutten av studien? Ja.</li><li>• Ble deltakere/studiepersonell blindet mht gruppetilhørighet? Nei, både deltakere, helsepersonell og forskere var ikke blindet.</li><li>• Var gruppene like ved starten? Randomiserte gr. var like, men noe ulike fra ikke-randomiserte.</li><li>• Ble gruppene behandlet likt bortsett fra tiltaket som evalueres? Ja.</li><li>• Hvor presise er resultatene? P-verdi.</li><li>• Kan resultatene overføres til praksis? Ja.</li><li>• Ble alle utfallsmål vurdert? Ja.</li><li>• Er fordelene verdt ulemper/kostnader?</li></ul> Hva diskuterer forfatterne som: <b>Styrke:</b> RCT. <b>Svakhet:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Ikke blindet studie.</li><li>• Kun en måling av systolisk BT for å avgjøre om progresjon til alvorlig sykdom (ikke to som anbefalt).</li></ul> Viser forfatterne til annen litteratur som styrker/svekker resultatene? Ja. Har resultatene plausible biologiske forklaringer? Ja.
<b>Konklusjon</b>	IOL is associated with improved maternal outcome and should be advised for women with mild hypertensive disease beyond 37 GW.		
<b>Land</b>	Nederland		
<b>År data innsamling</b>	2005-2008		



<b>Referanse:</b> Wang Z, Wang P, Liu H, He X, Zhang J, Yan H, et al. Maternal adiposity as an independent risk factor for pre-eclampsia: a meta-analysis of prospective cohort studies. <i>Obes Rev.</i> 2013;14:508–521.		<b>Design: Systematic review and meta-analysis.</b>	
		Dokumentasjonsnivå	II
		GRADE	Moderate/High
<b>Formål</b>	<b>Materiale og metode</b>	<b>Resultater</b>	<b>Diskusjon/kommentarer</b>
<b>To evaluate the association between maternal adiposity and risk of pre-eclampsia.</b>	<b>Data sources:</b> Electronic databases (Pubmed, Embase, Web of Science). Review of references in articles. All languages. <b>Key words:</b> "Meta-analysis", "Obesity", "Pre-eclampsia".  <b>Inclusions:</b> Pregnant women with registered pre/early-pregnancy weight, and pre-eclampsia as outcome. Report OR/HR or RR w. 95 % CI across at least 3 BMI-gr. <b>Exclusions:</b> No report of BMI or obesity, missing number of women with PE. Studies not published as full reports (conference abstracts, letters), <b>Primary exposure:</b> Pre/early-pregnancy BMI. Included in following group for analysis if BMI-group in study was identical/close to (no more than 0.5 unit deviation): Uw (<20), Nw (20-24.9), Ow (25-29.9), Ob I (30-34.9), Ob II (≥35). <b>Primary outcome:</b> Pre-eclampsia. <b>Quality assessment:</b> Newcastle Ottawa scale (NOS). <b>Statistical analysis:</b> Pooled RR 95% CI (p<0.05). I <sup>2</sup> to estimate heterogeneity.	<b>Included studies:</b> N=1366 identified publications=1337 excluded = 29 included. 11 studies from USA, 2 from the Netherlands, Brazil, Sweden, Denmark, Norway and New Zealand, 1 from Australia, Israel, Argentina, Saudi Arabia, Ireland and one with study-pop.from USA, UK, the Netherlands and Australia. Total study population n=1 980 761.  <b>Overall risk for pre-eclampsia:</b> Compared to Nw, pooled RR for PE for Ow, Ob I and Ob II were 1.63 (95% CI 1.50-1.77, p<0.001), 2.68 (95% CI 2.40-3.00, p<0.001), and 3.43 (95% CI 2.59-4.55, p<0.001), respectively.  <b>Cohorts with unadjusted RR for pre-eclampsia:</b> Pooled unadjusted RR for PE in Uw, Ow, Ob I and Ob II, respectively: 0.77 (95% CI 0.68-0.88), 1.58 (95% CI 1.44-1.72), 2.68 (95% CI 2.39-3.01), 3.12 (95% CI 2.24-4.36). All p<0.001.  <b>Cohorts with adjusted RR for pre-eclampsia:</b> Pooled unadjusted RR for PE in Uw, Ow, Ob I and Ob II, respectively: 0.77 (95% CI 0.63-0.95, p=0.015), 1.70 (95% CI 1.60-1.81, p<0.001), 2.93 (95% CI 2.58-3.33, p<0.001), 4.14 (95% CI 3.61-4.75, p<0.001).  <b>Risk for PE by parity and BMI:</b> Sensitivity analysis showed incr. mat BMI was ass. with increased risk for PE in both P0 and P1.	<b>Styrker:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>Ingen språk-begrensninger.</li><li>Stor studie-populasjon.</li><li>12 studier inkludert justert for potensielle konfunderende faktorer.</li><li>Konsistens fra sensitivitets-analyse (P0 og P1+).</li><li>Vurdering av kvalitet på enkeltstudier.</li></ul> <b>Svakheter:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>Kun publiserte artikler (publikasjonsbias).</li><li>Ikke individuell deltaker-data.</li><li>Deltakerne var hovedsakelig hvite → Kan ikke generaliseres til andre etniske grupper.</li><li>Ingen av inkluderte studier rapporterte RR for PE justert for GWG – vet derfor ikke effekten av GWG i analysen (som kan være en RF for PE).</li><li>Ingen RCT.</li></ul>
<b>Konklusjon</b>			
<b>Overweight or obese pregnant women have an increased risk of pre-eclampsia, and maternal adiposity is an independent risk factor of PE.</b>			
<b>Land</b>	Meta-regression analysis when I <sup>2</sup> >50%, using adj/unadj. a) and P0/P1+ as variables.		
<b>13 land</b>			
<b>Ar data innsamling</b>	Sensitivity analysis (P0 and P1+). Begg's funnel plots (publication-bias) and Egger lin.reg.test (p<0.05). STATA 11.2.		
<b>1958-2012</b>			
		<b>Figure 6:</b> Dose-dependent relationship between increasing BMI and the risk of developing pre-eclampsia.  <b>Meta-regression analysis:</b> Obvious heterogeneity in meta-analysis of Ow, Ob I and Ob II. Meta-regression analysis showed that both adjusted status and parous status could explain part of heterogeneity.  <b>Funnel plots and Egger's test</b> found no evidence of publication bias.	

<b>Referanse:</b> Arrowsmith S, Wray S, Quenby S. Maternal obesity and labour complications following induction of labour in prolonged pregnancy. <i>Bjog.</i> 2011;118(5):578-588.		<b>Design:</b> Cross-sectional study analyzed as "case-control"																																																			
		Dokumentasjonsnivå	II																																																		
		GRADE	Moderate/low																																																		
<b>Formål</b>	<b>Materiale og metode</b>	<b>Resultater</b>	<b>Diskusjon/kommentarer</b>																																																		
<b>To investigate the effect of maternal obesity on mode of del. following IOL for prolonged pregnancy and subsequent intrapartum and neonatal compl.</b>	<b>Data source:</b> Meditech database and labor and delivery records. <b>Study pop.:</b> Del. at Liverpool Women's hospital NHS Foundation trust. N = 29 224. <b>Inclusions:</b> Singl. preg. del>24w. <b>Exclusions:</b> Subseq.preg.to same mothers, missing GA or BMI, GA<168d or >308d. <b>Add.exclusions:</b> Analysis on length of gest. → Non-spont. labor onset <41+3w excluded. Analysis in del. outcomes after IOL for prol. preg → Spont. labor, CD before labor, IOL<41+3w were excl. <b>Main exposure:</b> Booking BMI <sub>i</sub> (≈12w gest.). <b>BMI-def.:</b> Uw (<20), Nw (20-24.9), Ow (25-29.9), Ob I (30-34.9), Ob II (35-39.9), Ob III (≥40). <b>Gestational age:</b> Based on UL. Prolonged pregnancy defined as ≥290d (41+3w). <b>Primary outcome:</b> Length of gest. prolonged pregnancy and mode of del. following IOL for prol. preg. <b>Secondary outcome:</b> Del. complications following IOL for prolonged pregnancy. <b>Cases:</b> Uw, Ow, Ob (I, II and III). <b>Controls:</b> Nw. Term preg. <b>Confounders:</b> Age, race, parity, smoking, HT(pre.gest+gest), DM (pre.gest+gest). <b>Statistical analysis:</b> Kruskal-Wallis test, Chi-square test and multivariable log.reg. (95 % CI). Log-rank test. Stat.sign. p<0.05. SPSS 16.	<b>Risk of prolonged pregnancy (n=20 599):</b> Greater mat.BMI at booking ass.with longer gestation (p<0.001). Median gestation at del: Uw (281d), Nw (283d), Ow (284d), Ob I (284d), Ob II (286d), Ob III (287d). Prolonged preg. was seen in 39.4% of Ob III, 32.4% of Ob II, 30% of Ob, 22.3% of Nw, 17.1% of Uw. Sign.incr.odds for prol.preg.in women with higher BMI, and incr.odds for preterm in Uw: <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Uw:</th> <th>Nw:</th> <th>Ow:</th> <th>Ob I:</th> <th>Ob II:</th> <th>Ob III:</th> </tr> <tr> <th></th> <th>aOR:</th> <th>95%CI:</th> <th>aOR:</th> <th>95%CI:</th> <th>aOR:</th> <th>95%CI:</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Preterm:</b></td> <td>1.33</td> <td>1.09-1.62</td> <td>1.0</td> <td>0.81</td> <td>0.68-0.97</td> <td>0.92</td> <td>Not sign.</td> <td>0.84</td> <td>Not sign.</td> <td>1.25</td> <td>0.72-0.19</td> </tr> <tr> <td><b>Term:</b></td> <td>Ref.</td> <td></td> <td>1.0</td> <td>Ref.</td> <td></td> <td>Ref.</td> <td></td> <td>Ref.</td> <td></td> <td>Ref.</td> <td></td> </tr> <tr> <td><b>Prot.:</b></td> <td>0.75</td> <td>0.66-0.85</td> <td>1.0</td> <td>1.24</td> <td>1.14-1.34</td> <td>1.52</td> <td>1.37-1.70</td> <td>1.75</td> <td>1.48-2.07</td> <td>2.27</td> <td>1.78-2.89</td> </tr> </tbody> </table> <b>Mode of labor onset (n=29 224):</b> Overall IOL-rate: 29.1%. Incr.IOL-rate w.incr.BMI: Ob III 43.6%, Ob II 40.0%, Ob I 34.4%, Ow 30.5%, Nw 26.2%, Uw 24.2%. Also incr.rate of elective and emergency CD with incr.BMI, and dec.rate of spont.labor. <b>Mode of delivery following IOL for prolonged pregnancy (n=3076):</b> Decr.in VD after IOL with incr. mat.BMI. IOL in Ob women sign. more likely to end in emerg.CD comp.to Nw (p<0.001). Rates of VD after IOL in P0 were alm. half of rates in P1+ in all BMI-gr. Ob women more likely to have CD after IOL due to "unsuccessful IOL". <b>Delivery complications following IOL for prolonged pregnancy (n=3076):</b> Incidence of stillbirth to low to assess sign. between diff. BMI-groups. <u>All parity:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Incr.rate of 2. deg.tear (p&lt;0.01), and shorter med.2.stage (p&lt;0.001) in Ob.</li> <li>Sign. red.rate of episiotomy in Ob (p&lt;0.01).</li> <li>Non-sign. trend for PPH &gt; 1000ml in Ob.</li> <li>Incr. fetal macrosomia with incr. mat. BMI (p&lt;0.01).</li> </ul> <u>P0:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Sign. incr.rates of 2. deg.tear in Ob (p&lt;0.001).</li> <li>Non-sign. trend for PPH &gt; 1000ml for Ob.</li> <li>Non-sign. trend for macrosomia and shoulder dystocia with incr. BMI.</li> </ul> <u>P1+:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Sign. shorter median 2. stage of labor (p&lt;0.001) and red.rate of episiotomy (p&lt;0.05) in Ob.</li> </ul>		Uw:	Nw:	Ow:	Ob I:	Ob II:	Ob III:		aOR:	95%CI:	aOR:	95%CI:	aOR:	95%CI:	<b>Preterm:</b>	1.33	1.09-1.62	1.0	0.81	0.68-0.97	0.92	Not sign.	0.84	Not sign.	1.25	0.72-0.19	<b>Term:</b>	Ref.		1.0	Ref.		Ref.		Ref.		Ref.		<b>Prot.:</b>	0.75	0.66-0.85	1.0	1.24	1.14-1.34	1.52	1.37-1.70	1.75	1.48-2.07	2.27	1.78-2.89	<b>Sjekkliste:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Var kasus-kontrollgruppene rekruttert fra sammenliknbare befolkningsgrupper? Ja.</li> <li>Er gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? Høy alder, hvit rase, og lav paritet også ass. med overtid.</li> <li>Er kasusgruppens tilstand tilstrekkelig beskrevet/diagnosen validert? Ja.</li> <li>Er kontrollgruppen fri for den aktuelle tilstanden/sykdommer? Ja.</li> <li>Har forfatterne tatt hensyn til viktige konf. faktorer i design/analyse? Ikke Bishop-score.</li> <li>Er eksponering for fare/skade/tiltak målt og gradert likt i gruppene? Ikke relevant.</li> <li>Var den som målte eksposisjon blindet mht hvem som var kasus/kontroll? Usikkert.</li> <li>Var responsraten tilstrekkelig i begge grupper? Ikke rel.</li> </ul> <b>Hva diskuterer forfatterne som:</b> <b>Styrke:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Har med indikasjoner for CD etter IOL.</li> <li>Enkelte sub-analyser for P0 og P1+ separat.</li> <li>Gjort analyser på IOL &lt;290 dager for å undersøke muligheten for økt pre-term IOL v.høy BMI grunnet økt risiko for svangerskapskompl. (Data ikke vist).</li> <li>UL for å bestemme GA (Ob ofte med uregelm. syklus).</li> </ul> <b>Svakhet:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Kvinner med overtid kunne selv velge induksjon. &gt; 90 % valgte IOL. Hva skiller disse fra de som ikke valgte IOL? Gir også få spontane fødsler etter 41+3 uker.</li> <li>Ingen info om Bishop-score: Kan påvirke om IOL eller CD.</li> <li>Bare bivariat analyse av sekundære utfall.</li> <li>Helsepersonell-bias: Elektive CD hos Ow/Ob før uke 40? Bishop score i valg om å indusere eller ikke?</li> </ul> <b>Viser forfatterne til annen litteratur som styrker/svekker resultatene? Ja. Har resultatene plausible biologiske forklaringer? Ja, uterin aktivitet og myometrie-kontraksjon.</b>
	Uw:	Nw:	Ow:	Ob I:	Ob II:	Ob III:																																															
	aOR:	95%CI:	aOR:	95%CI:	aOR:	95%CI:																																															
<b>Preterm:</b>	1.33	1.09-1.62	1.0	0.81	0.68-0.97	0.92	Not sign.	0.84	Not sign.	1.25	0.72-0.19																																										
<b>Term:</b>	Ref.		1.0	Ref.		Ref.		Ref.		Ref.																																											
<b>Prot.:</b>	0.75	0.66-0.85	1.0	1.24	1.14-1.34	1.52	1.37-1.70	1.75	1.48-2.07	2.27	1.78-2.89																																										
<b>Konklusjon</b>	<b>Higher maternal BMI at booking is associated with increased risk of prolonged pregnancy and increased risk for IOL.</b>																																																				
<b>Land</b>	<b>England</b>																																																				
<b>Ar data innsamling</b>	<b>2004-2008</b>																																																				

<b>Referanse:</b> Heslehurst N, Vieira R, Hayes L, et al. Maternal body mass index and post-term birth: a systematic review and meta-analysis. <i>Obesity Reviews</i> . 2017;18(3):293-308.		<b>Design: Systematic review and meta-analysis.</b>																																														
		Dokumentasjonsnivå	II																																													
		GRADE	Moderate/high																																													
<b>Formål</b>	<b>Materiale og metode</b>	<b>Resultater</b>	<b>Diskusjon/kommentarer</b>																																													
<b>Establish the strength of the association between maternal obesity and post-term birth.</b>	<b>Data sources:</b> Electronic databases (Medline, Birth Nursing Index, Cumulative Index of Nursing and Allied Health, Embase and PsycInfo). References in all included studies and all related systematic reviews for additional articles. Citation searches for all included studies (Google Scholar). <b>Key words:</b> "BMI", "Gestational age", "Maternal", "Obesity". <b>Inclusions:</b> Human studies, full-studies, English language, report of maternal weight status and post-term birth. <b>Exclusions:</b> Not full-studies (i.e. abstracts, editorials), no post-term data, weight or BMI not exp., 10 Studies excl. from meta-analysis due to lack of comparable data for pooling. <b>Primary exposure:</b> BMI. Midpoint BMI was calculated for each BMI-gr as the average of upper and lower bound. Nw women as ref. group. <b>Primary outcome:</b> Post term birth $\geq 42w$ . <b>Secondary outcome:</b> Post-term $\geq 41w$ . <b>Confounders:</b> Consideration of clinical confounders which impact on GA at delivery: IOL, elective CD, parity, GDM, hypertension and pre-eclampsia. <b>Statistical analysis:</b> OR 95 % CI. Linear and nonlinear dose-response meta-analyses using random effects models. Sensitivity analysis. Meta-regression and sub-group meta-analysis (heterogeneity, $I^2 > 75\%$ ). Eggers test (publication bias, $p < 0.05$ ). STATA 13.1.	<b>Included studies:</b> N=16 375 identified publications +16 336 excluded = 39 included. 8 studies from the UK, 5 from USA, 3 from Canada, Sweden and Denmark, 2 from Thailand, Germany and Finland, 1 from Jordan, South Africa, Saudi Arabia, China, Italy, Spain, Pakistan, Australia, Iraq, Arab Emirates and Iran. Total study population n=4 143 700. <b>Meta-analysis of post-term birth <math>\geq 42</math> weeks of gestation (19 studies):</b> Evidence of a non-lin. ass ( $p=0.002$ ): The odds for births $\geq 42w$ increased with incr. BMI: 24%, 42%, 55%, 65% and 75% for Ow, Ob I, II, IIIa and IIIb respectively. Sign. red. odds for del. $\geq 42w$ for Uw. No evidence of publication bias ( $p=0.60$ ). <b>Meta-analysis of post-term birth <math>\geq 41</math> weeks of gestation (11 studies):</b> Dose-response analysis: OR for each 5 unit incr. or decr. in BMI comp. to ref. (Nw midpoint) was 1.13 (95% CI 1.05-1.21). Showed sign. heterogeneity ( $I^2=95\%$ , $p < 0.001$ ). Evidence of a linear ass (supl. table S6b): Incr. odds for births $\geq 41w$ with incr. BMI: 13%, 26%, 39% and 52%, for Ow, Ob I, Ob II and Ob IIIa respectively. No evidence of publication bias ( $p=0.16$ ).	<b>Styrker:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Grundig søke-strategi for å begrense publikasjons-bias.</li><li>• Konfunderende faktorer.</li><li>• Selvrappert BMI påvirket ikke resultatene i Meta-Regresjonsanalyse.</li><li>• Vurdering av kvalitet på enkeltstudier.</li></ul> <b>Svakheter:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Kun engelsk-språklige studier, hovedsakelig publiserte studier (publikasjons-bias, publiserte studier viser trolig oftere stat.sign. resultater).</li><li>• Kommer ikke tydelig frem når BMI er målt (pre-gravid, første legetime, ved svangerskapets slutt).</li><li>• Heterogenitet i ass. mellom grad av fedme og overtid – studier rapporterer ofte bare 1 Ob – klasse.</li><li>• Noen studier bruker siste menstruasjon og noen bruker UL for å bestemme termin. Totalt 12 studier oppga ikke hvordan GA var målt.</li><li>• Ingen RCT.</li></ul>																																													
<b>Konklusjon</b>		<b>BMI Class (Midpoint BMI, kg/m<sup>2</sup>)</b>																																														
<b>The strength of the ass. between BMI and post-term birth incr. with increasing BMI – greatest for births <math>\geq 42w</math> among Ob III.</b>		<table border="1"> <thead> <tr> <th>Post-term category</th> <th>Model</th> <th>Underweight (17.5)</th> <th>Reference BMI (22.5)</th> <th>Overweight (27.5)</th> <th>Obese I (32.5)</th> <th>Obese II (37.5)</th> <th>Obese IIIa (42.5)</th> <th>Obese IIIb (47.5)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><math>\geq 42</math> weeks</td> <td>Linear, OR (95% CI)</td> <td>0.84 (0.76,0.94)</td> <td>1</td> <td>1.19 (1.12,1.27)</td> <td>1.38 (1.31,1.46)</td> <td>1.57 (1.50,1.64)</td> <td>1.76 (1.69,1.83)</td> <td>1.95 (1.88,2.02)</td> </tr> <tr> <td><math>\geq 42</math> weeks</td> <td>Nonlinear, OR (95% CI)</td> <td>0.81 (0.74,0.88)</td> <td>1</td> <td>1.24 (1.15,1.34)</td> <td>1.42 (1.27,1.58)</td> <td>1.55 (1.37,1.75)</td> <td>1.65 (1.44,1.87)</td> <td>1.75 (1.50,2.04)</td> </tr> <tr> <td><math>\geq 41</math> weeks</td> <td>Linear, OR (95% CI)</td> <td>0.88 (0.83,0.95)</td> <td>1</td> <td>1.13 (1.05,1.21)</td> <td>1.26 (1.18,1.34)</td> <td>1.39 (1.31,1.47)</td> <td>1.52 (1.44,1.54)</td> <td>ND</td> </tr> <tr> <td><math>\geq 41</math> weeks</td> <td>Nonlinear, OR (95% CI)</td> <td>0.91 (0.85,0.97)</td> <td>1</td> <td>1.11 (1.04,1.20)</td> <td>1.22 (1.07,1.39)</td> <td>1.33 (1.10,1.59)</td> <td>1.44 (1.13,1.83)</td> <td>ND</td> </tr> </tbody> </table>	Post-term category	Model	Underweight (17.5)	Reference BMI (22.5)	Overweight (27.5)	Obese I (32.5)	Obese II (37.5)	Obese IIIa (42.5)	Obese IIIb (47.5)	$\geq 42$ weeks	Linear, OR (95% CI)	0.84 (0.76,0.94)	1	1.19 (1.12,1.27)	1.38 (1.31,1.46)	1.57 (1.50,1.64)	1.76 (1.69,1.83)	1.95 (1.88,2.02)	$\geq 42$ weeks	Nonlinear, OR (95% CI)	0.81 (0.74,0.88)	1	1.24 (1.15,1.34)	1.42 (1.27,1.58)	1.55 (1.37,1.75)	1.65 (1.44,1.87)	1.75 (1.50,2.04)	$\geq 41$ weeks	Linear, OR (95% CI)	0.88 (0.83,0.95)	1	1.13 (1.05,1.21)	1.26 (1.18,1.34)	1.39 (1.31,1.47)	1.52 (1.44,1.54)	ND	$\geq 41$ weeks	Nonlinear, OR (95% CI)	0.91 (0.85,0.97)	1	1.11 (1.04,1.20)	1.22 (1.07,1.39)	1.33 (1.10,1.59)	1.44 (1.13,1.83)	ND	
Post-term category	Model	Underweight (17.5)	Reference BMI (22.5)	Overweight (27.5)	Obese I (32.5)	Obese II (37.5)	Obese IIIa (42.5)	Obese IIIb (47.5)																																								
$\geq 42$ weeks	Linear, OR (95% CI)	0.84 (0.76,0.94)	1	1.19 (1.12,1.27)	1.38 (1.31,1.46)	1.57 (1.50,1.64)	1.76 (1.69,1.83)	1.95 (1.88,2.02)																																								
$\geq 42$ weeks	Nonlinear, OR (95% CI)	0.81 (0.74,0.88)	1	1.24 (1.15,1.34)	1.42 (1.27,1.58)	1.55 (1.37,1.75)	1.65 (1.44,1.87)	1.75 (1.50,2.04)																																								
$\geq 41$ weeks	Linear, OR (95% CI)	0.88 (0.83,0.95)	1	1.13 (1.05,1.21)	1.26 (1.18,1.34)	1.39 (1.31,1.47)	1.52 (1.44,1.54)	ND																																								
$\geq 41$ weeks	Nonlinear, OR (95% CI)	0.91 (0.85,0.97)	1	1.11 (1.04,1.20)	1.22 (1.07,1.39)	1.33 (1.10,1.59)	1.44 (1.13,1.83)	ND																																								
<b>Land</b>		<b>Sensitivity and heterogeneity analyses:</b> No sign. influence of any individual study in linearity analysis for either post-term category, or nonlinear analysis for births $\geq 42w$ . For births $\geq 41w$ one study had influence on linearity on the ass. between BMI and post-term. When this study was removed, the results showed a lineartrend. Meta-regression identified that adjusting for the number of BMI exp. categories had the greatest influence on overall heterogeneity for either post-term outcome. For births $\geq 42w$ sign. red. in heterogeneity in following categories: Having 3-4 exp-cat., sample size of 1000-10 000, controlling for IOL or CD, and controlling for HT or PE.																																														
<b>19 land</b>																																																
<b>Ar data innsamling</b>																																																
<b>1990-2014</b>																																																