

## Godkendt på Sandbjergmødet 2014

### **Gestationel diabetes mellitus (GDM). Screening og diagnose.**

*På Sandbjergmødet januar 2012 blev flere delelementer af nedenstående guidelineforslag vedtaget samtidig med, at andre elementer blev udsat til videre drøftelser i 2013-2014. Den vedtagne guideline kom imidlertid aldrig på hjemmesiden – derfor dækker denne guideline ligeledes 2012 guidelinen.*

#### ***Følgende blev vedtaget i 2012:***

***PCOS og flerfoldsgraviditet er nu risikofaktorer for GDM – og indicerer screening.***

***Det er nu muligt at stille diagnosen manifest diabetes også i graviditeten.***

***Derimod blev de nye diagnostiske kriterier for GDM ikke vedtaget.***

***Den følgende tekst er derfor baseret på, hvad der blev vedtaget Sandbjerg 2012 tilføjet kommentarer, nu da WHO for nylig har publiceret deres forslag til globale diagnostiske kriterier for GDM***

**Nøgleord:** Hvordan forholder vi os til de foreslåede nye internationale GDM kriterier – herunder

1. Skal man kunne stille diagnosen manifest diabetes i graviditeten?
2. Skal vi indføre nye diagnostiske kriterier?
3. Skal alle screenes?

**Arbejdsgruppens medlemmer:** Per Ovesen, Skejby Sygehus, Jens Svare, Herlev Hospital, Lise Lotte T. Andersen, Odense Universitetshospital, Margrethe Møller, Aalborg Sygehus, Jeannet Lauenborg, Herlev Hospital, Tom Weber, Hvidovre Hospital, Tine Dalsgaard Clausen, Hillerød Hospital, Berit Woetmann Pedersen, Rigshospitalet, Dorte Møller Jensen (endokrinolog), Odense Universitetshospital.

**Tovholder:** Peter Damm, Rigshospitalet, email-adresse: pdamm@dadlnet.dk

#### **Tidligere arbejdsgrupper om samme emne**

2003. *Screening for gestationel diabetes mellitus.* Arbejdsgruppe: Per Ovesen (tovholder), Margrethe Møller, Thea Lousen, Dorte Møller Jensen, Jens Svare og Peter Damm

2007. *Behandling af gestationel diabetes mellitus.* Arbejdsgruppe: Per Ovesen (tovholder), Peter Damm, Kristina Renault, Anne Marie Holm, Charlotte Wolff (diætist), Berit Knold (diætist), Birgitte Pagh Jensen (diætist), Margrethe Møller, Jens Svare, Birgit Bødker, Dorte Møller Jensen (endokrinolog), Elisabeth Mathiesen (endokrinolog), Edna Stage (sygeplejerske)

## Indholdsfortegnelse

Indledning	2
Guideline	3
Skal man kunne stille diagnosen manifest diabetes i graviditeten?	8
Skal vi indføre nye diagnostiske kriterier?	12
Skal alle screenes?	18
Referencer	19

## Indledning

### *Afgrænsning af emnet*

Der er god evidens for, at både maternelle og føtale/neonatale komplikationer stiger lineært uden tærskelværdi med stigende maternelt blodglukose (1). Dette er tilfældet også for glukoseværdier i området under gestationel diabetes/diabetes. Indtil nu har gestationel diabetes mellitus (GDM) været defineret som "enhver grad af glukoseintolerance med start eller første diagnostisering i en graviditet" (2). Diagnosen stilles typisk ved en oral glukosetolerance test (OGTT). GDM giver normalt ingen symptomer, og der skal derfor screenes for at finde gravide med GDM. Traditionelt anvendes en række alternative diagnostiske tests og screeningsmetoder forskellige steder i verden. I USA har man typisk anvendt en 3 timers 100 g OGTT, mens man i størstedelen af resten af verden har brugt en 2 timers 75 g OGTT. De diagnostiske kriterier varierer også betydeligt, idet nogle anvender blot én forhøjet glukoseværdi, mens andre kræver mindst 2 forhøjede ud af 4 værdier for, at diagnosen GDM kan stilles. Fælles for alle grænseværdierne er, at de *ikke* er valgt efter deres indflydelse på maternelle og føtale/neonatale komplikationer. Enten er de udvalgt ud fra statistiske kriterier, som risikofaktorer for senere maternel manifest diabetes, pragmatisk konsensus eller ud fra kriterier for diabetes hos ikke-gravide (3). Der har derfor i mange år været brug for og stor efterspørgsel af fælles internationale kriterier for GDM baseret på obstetrisk outcome – både af kliniske og forskningsmæssige årsager.

Den aktuelle definition af GDM inkluderer også tidligere raske gravide med klart forhøjede plasmaglukoseværdier og/eller hæmoglobin A1c (HbA1c) (i f.eks. 1. trimester), der klinisk fremtræder som prægestationelle diabetikere. Disse relativt få gravide kvinder klassificeres i dag som havende GDM, selvom deres obstetriske risiko ligner den, man ser ved prægestationel diabetes – bl.a. en øget risiko for medfødte misdannelser. De bør derfor behandles og kontrolleres som gravide med kendt prægestationel diabetes. Dette udgør således et betydende praktisk problem i den kliniske hverdag.

På denne baggrund publicerede International Association of the Diabetes in Pregnancy Study Groups (IADPSG) i 2010 et forslag til nye diagnostiske kriterier samt screening for GDM (4). Disse kriterier har været diskuteret internationalt i et par år, og er nu i hovedtræk accepteret af WHO i deres netop publicerede rapport ([http://www.who.int/diabetes/publications/Hyperglycaemia\\_In\\_Pregnancy/en/index.html](http://www.who.int/diabetes/publications/Hyperglycaemia_In_Pregnancy/en/index.html)). En række lande har allerede accepteret at anvende de nye kriterier med ingen eller få modifikationer.

Guideline beskriver, hvordan vi forholder os til disse kriterier og forsøger at besvare følgende spørgsmål:

#### ***Skal man kunne stille diagnosen manifest diabetes i graviditeten?***

**Ja** - vedtaget Sandbjerg 2012

#### ***Skal vi indføre nye diagnostiske kriterier?***

**Arbejdsgruppen foreslår, at Sandbjerg 2014 giver arbejdsgruppen/DSOG mandat til i samarbejde med Sundhedsstyrelsen i at arbejde for implementering af WHO/IADPSG diagnostiske kriterier i Danmark, herunder en vurdering af hvilken screeningsmetode, der er den rigtige til danske forhold, og hvilken opfølgning, der skal anbefales efter fødslen.**

#### ***Skal alle screenes?***

**Nej** - vedtaget Sandbjerg 2012

## Guideline

### **Manifest diabetes i graviditeten**

- Vi anbefaler, at begrebet ”manifest diabetes i graviditet” indføres som betegnelse for formodet udiagnostiseret prægestationel diabetes (Evidens D)
- Vi anbefaler, at IADPSGs kriterier for manifest diabetes i graviditet følges – disse er i overensstemmelse med kriterierne for diabetes hos ikke-gravide anbefalet af Dansk Endokrinologisk Selskab og Sundhedsstyrelsen (Evidens D)

<b>Glukosemål for manifest diabetes i graviditet</b>	<b>Diagnostisk værdi</b>
Faste vene plasmaglukose	$\geq 7,0$ mmol/l
HbA1c (DCCT standardiseret)	$\geq 6,5\%$ (48 mmol/mol)
Tilfældigt målt vene plasmaglukose	$\geq 11,1$ mmol/l (2 prøver nødvendige)

Såfremt mindst et af disse kriterier er opfyldt (før 20 graviditetsuger), kan diagnosen manifest diabetes i graviditet stilles.

Det skal tilstræbes, at diagnosen stilles så tidligt i graviditeten som muligt – af hensyn til mulighederne for hurtig, relevant og tilstrækkelig opfølgning og behandling (Evidens D)

- Vi anbefaler, at kvinder med manifest diabetes i graviditeten henvises til og kontrolleres på centre, der behandler gravide med prægestationel diabetes og behandles efter samme retningslinjer som disse (Evidens D)
- Post partum bør kvinderne henvises til konfirmation af diagnosen og opfølgning i endokrinologisk regi (Evidens D)

### Skal vi indføre nye diagnostiske kriterier?

- Risikoen for obstetriske og perinatale komplikationer øges med stigende maternelle glukoseværdier - også under grænsen for diabetes (Evidens A)
- Det er væsentligt at opspore GDM, da behandling (også af mild GDM) nedsætter risikoen for obstetriske og perinatale komplikationer (Evidens A)
- Vi anbefaler, at der i samarbejde med Sundhedsstyrelsen arbejdes for implementering af WHO/IADPSG kriterierne for GDM i Danmark, da de er baseret på neonatalt outcome (Evidens D).

- **WHO/IADPSG kriterier for GDM**

<b>GDM diagnosticeres</b> hvis en eller flere målinger er $\geq$ de angivne værdier, 75 g OGTT	Faste vene plasmaglukose	1-times vene plasmaglukose	2-timers vene plasmaglukose
Grænseværdi (mmol/l)	5,1	10,0	8,5

- Den forventede øgning i forekomsten af GDM med WHO/IADPSG kriterierne afspejler i nogen grad forekomsten af abnorm glukosemetabolisme i baggrundsbefolkningen (Evidens B)
- Tilslutning til universelle internationale kriterier er en væsentlig forudsætning for at kunne anvende fremtidige forskningsresultater i Danmark samt for at kunne sammenligne danske og internationale kliniske forskningsresultater. (Evidens D)
- Indtil WHO/IADPSG kriterierne er implementeret anbefales det at anvende de gældende kriterier for diagnostisering af GDM jf. Sandbjerg guideline fra 2003 (Evidens D)

## ***Selektiv screening anbefales fortsat efter nedenstående retningslinier (Evidens B-C)***

### ***Risikofaktorer for GDM***

Glukosuri ( $\geq 5,5$  mmol/l svarende til  $\geq +1$  Bayer stiks eller  $\geq +2$  Roche stiks)

Tidligere GDM

Maternel overvægt før graviditeten ( $\text{BMI} \geq 27 \text{ kg/m}^2$ )

Maternel familiær disposition til diabetes (dvs. Type 1 eller Type 2 diabetes hos bedsteforældre, forældre, søskende eller egne børn)

Tidligere fødsel af et stort barn ( $\geq 4500$  g)

Polycystisk ovariesyndrom (PCOS)

Flerfoldsgravide

### ***Hvordan screenes***

Glukosuri udløser altid OGTT uanset tidspunktet i graviditeten, såfremt der ikke foreligger en normal OGTT indenfor de sidste 4 uger

Ved **10-20 uger** undersøges følgende gravide:

- I. Kvinder med tidligere GDM
- II. Kvinder med **to** af følgende risikofaktorer:
  - a. Overvægt før graviditeten ( $\text{BMI} \geq 27 \text{ kg/m}^2$ )
  - b. Familiær disposition til diabetes
  - c. Tidligere fødsel af et stort barn ( $\geq 4500$  g)
  - d. Kendt PCOS

Ved **24-28 uger** undersøges følgende gravide:

- I. Kvinder med kun **én** af følgende risikofaktorer:
  - a. Maternel overvægt før graviditeten ( $\text{BMI} \geq 27 \text{ kg/m}^2$ )
  - b. Familiær disposition til diabetes
  - c. Tidligere fødsel af et stort barn ( $\geq 4500$  g)
  - d. PCOS
  - e. Flerfoldsgravide
- II. Kvinder, der er screenet tidligere i graviditeten, men hvor glukosebelastningen var ikke-diabetisk

### **Diagnostik**

Indtil de nye WHO/IADPSG kriterier er implementeret anbefales at fortsætte med de aktuelle diagnostiske kriterier dvs.:

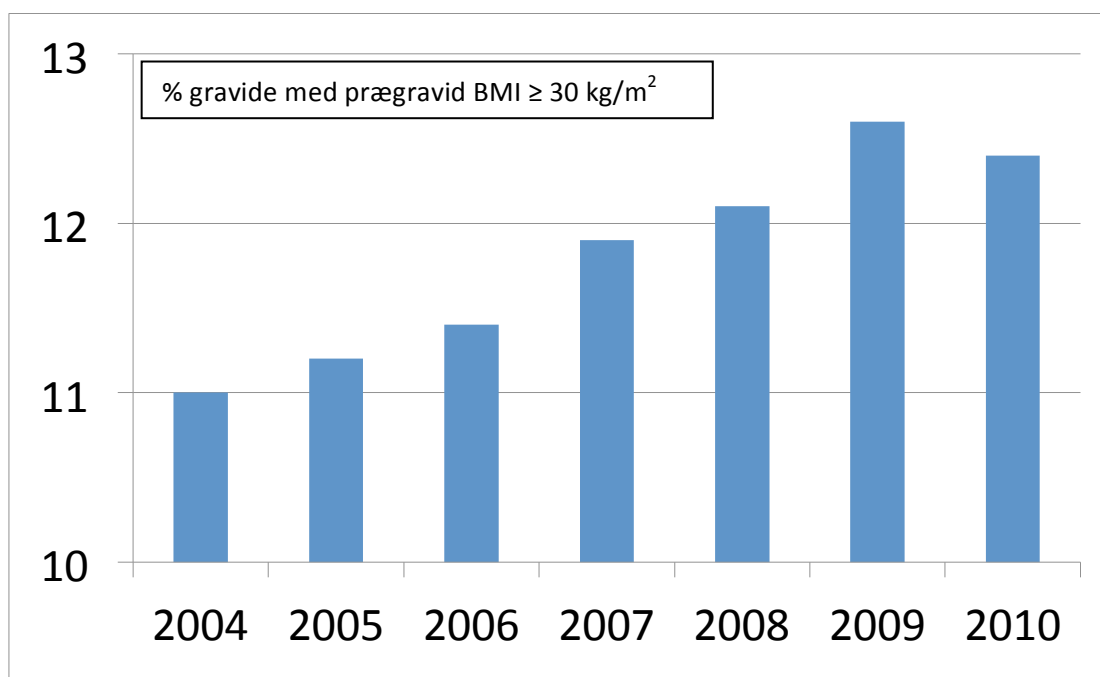
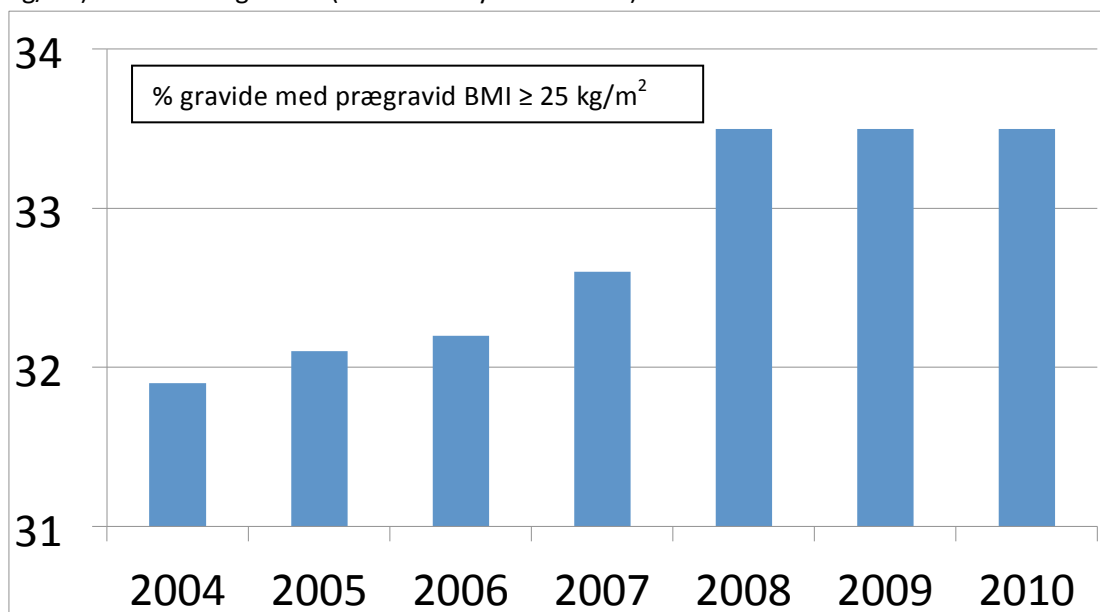
**Test:** 75 g OGTT

Der måles *kun* blodglukose efter 2 timer (dobbelbestemmelse tilstræbes).

**Tolkning:** GDM ved glukose  $\geq 9,0$  mmol/l i kapillært fuldblod eller venøst plasma eller  $\geq 10,0$  mmol/l i kapillært plasma, målt med høj kvalitetsmetoder.

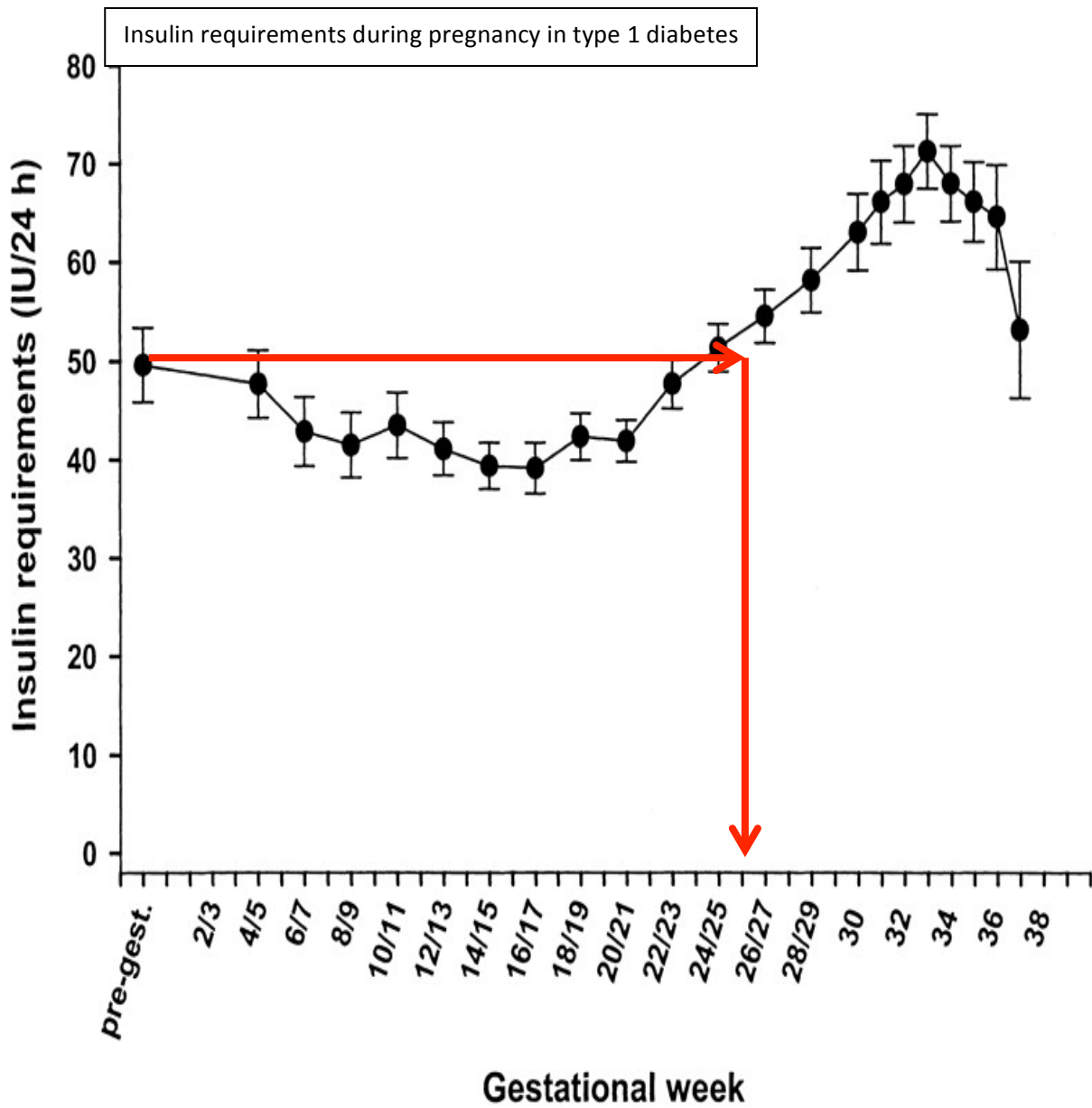
## Skal man kunne stille diagnosen manifest diabetes i graviditeten?

Der er globalt en voldsom stigning i antallet af type 2 diabetikere – også blandt kvinder i den fødedygtige alder. Der er ifølge Det Nationale Diabetes Register i 2009 271.000 personer med kendt diabetes i Danmark, heraf ca. 245.000 med type 2 diabetes, og dertil kommer et nogenlunde tilsvarende antal med uerkendt type 2 diabetes. I 2009 fik 26.500 danskere stillet diagnosen diabetes. I Danmark er den gennemsnitlige patient med type 2 diabetes 55-60 år på diagnosetidspunktet, sygdommen har været uerkendt i 10-15 år, og halvdelen har allerede sendiabetiske komplikationer. Årsagen til det nærmest epidemisk stigende antal type 2 diabetikere er primært den globale stigning i overvægt og fedme, der også ses hos danske gravide. Graferne viser udviklingen i prægravid overvægt (BMI > 25 kg/m<sup>2</sup>) og fedme (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>) hos danske gravide (Sundhedsstyrelsen 2010).



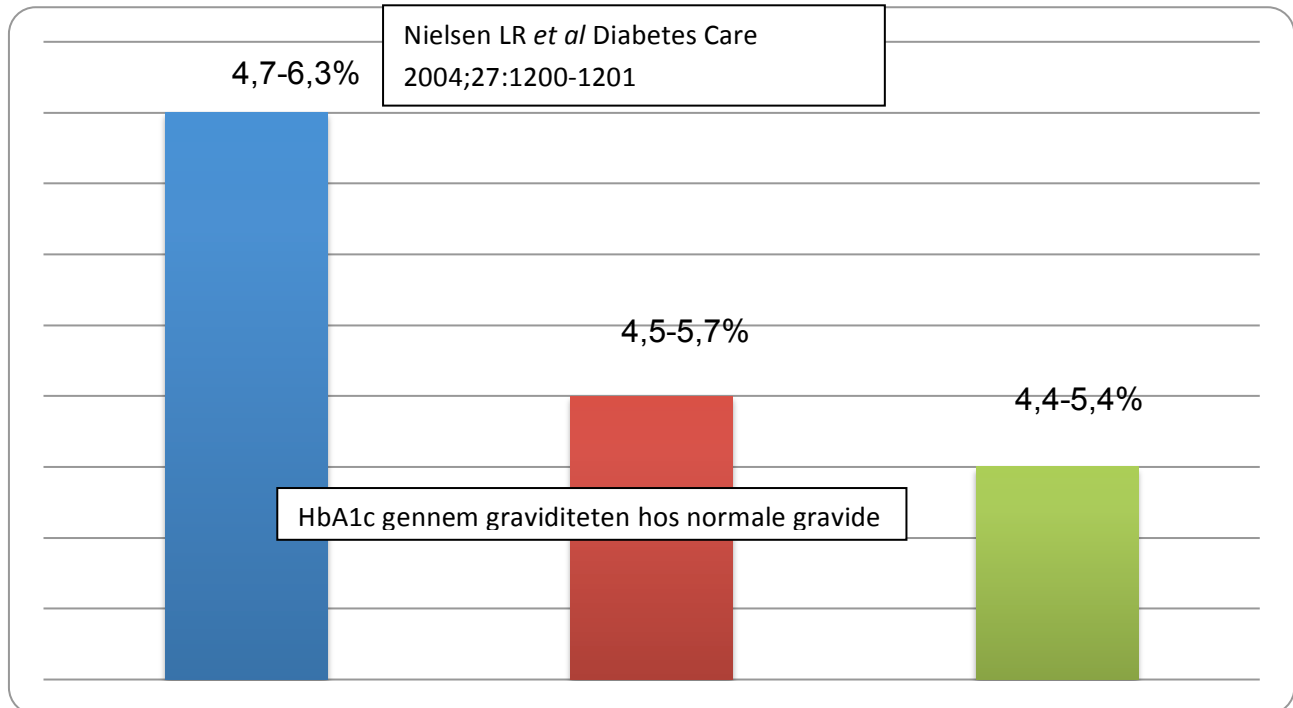


Insulinfølsomheden ændres gennem graviditeten. På figuren nedenfor ses insulinbehovet hos type 1 diabetikere gennem graviditeten, og som det ses er insulinbehovet nedsat eller uændret frem til ca. midt i graviditeten som udtryk for, at insulinfølsomheden i denne periode er øget. Herefter øges insulinbehovet markant som udtryk for nedsat insulinfølsomhed (5). Et lignende kurveforløb ses for normale ikke-diabetiske gravide.



Fuglsang, J. et al. J Clin Endocrinol Metab

HbA1c koncentrationen ændres ligeledes gennem graviditeten. Som det ses af figuren, er der et signifikant fald i HbA1c gennem graviditeten hos normale (6).



Samtidig falder faste glukose gennem graviditeten hos normale gravide.

Definitionen på GDM er aktuelt "nedsat glukose tolerance, der debuterer eller først erkendes i graviditeten" (2). Udtrykket "eller først erkendes i graviditeten" dækker over, at man godt er klar over, at nogle få af de kvinder, der får diagnosen GDM - specielt i den tidlige graviditet - i virkeligheden har manifest diabetes. Dvs. en uerkendt prægestationel diabetes, der oftest er en type 2 diabetes. Dette understreges af, at den graviditetsinducerede belastning på glukosemetabolismen er minimal eller ikke til stede i første halvdel af graviditeten – reflekteret ved det lavere insulinbehov, lavere faste glukose og lavere HbA1c.

Efter fødslen normaliseres glukosetolerancen hos de fleste kvinder i løbet af få dage. Kvinder, der har haft GDM, har dog en betydelig risiko for at udvikle diabetes senere i livet. En dansk undersøgelse har vist, at ca. 40 % har udviklet diabetes efter blot 7 år - heraf 90 % type 2 diabetes (7).

Det anbefales derfor, at alle får udført en OGTT 2-3 måneder efter fødslen og herefter med 1-3 års mellemrum får undersøgt deres glukosetolerance med faste plasma glukose, HbA1c eller OGTT.

Der foreligger ikke prospektive eller randomiserede studier af kvinder med svær hyperglykæmi/manifest diabetes i graviditeten – hverken mht. klinisk værdi af behandling eller cost-benefit analyser af evt. tidlig universel screening.

Det nyligt publicerede HAPO-studie (1) har vist, at de graviditetskomplikationer, som ses i relation til GDM, stiger lineært med graden af maternel hyperglykæmi selv ned i normalområdet. Der er derfor grund til at formode, at kvinder med svær hyperglykæmi i tidlig graviditet og deres børn har en betydelig forøget risiko for komplikationer i relation til graviditet og fødsel, som nærmer sig eller ækvalerer den risiko, der ses ved prægestationel diabetes – også mht. medfødte misdannelser (8), diabeteskomplikationer (nefropati, retinopati) og intrauterin død. Flere studier de seneste år har vist, at graviditeter med type 2 diabetes er forbundet med ligeså mange komplikationer og misdannelser som graviditeter med type 1 diabetes – derfor følger kvinder med prægestationel type 2 diabetes det samme kontrolprogram som kvinder med type 1 diabetes (9).

Et konsensus-panel nedsat under IADPSG anbefalede i 2010, at man kan stille diagnosen manifest diabetes i graviditeten (4). Da der ikke foreligger gode studier, som belyser et optimalt tidspunkt for evt. screening for manifest diabetes i graviditet, afstod IADPSG fra at angive en gestationsalder-grænse for at stille diagnosen (4). Diagnosen kan stilles på baggrund af et faste eller tilfældigt plasma glukose eller HbA1c, og der angives forslag til diagnostiske værdier for manifest diabetes som anført i tabel 1.

**Tabel 1**

<i>Glukosemål for manifest diabetes i graviditet</i>	<i>Diagnostisk værdi</i>
Faste vene plasmaglukose	$\geq 7,0$ mmol/l
HbA1c (DCCTstandardiseret)	$\geq 6,5\%$ (48 mmol/mol)
Tilfældigt vene plasmaglukose	$\geq 11,1$ mmol/l (2 prøver nødvendige)

Disse kriterier svarer til Dansk Endokrinologisk Selskabs (DES)

(<http://www.endocrinology.dk/index.php/nbvhovedmenu/1-diabetes-mellitus/nbv-endokrinologi-behandling-og-kontrol-af-type-2-diabetes-t2d-diabetes-arskontrol-nyopdaget-diabetes-2-peroral-behandling-insulin-behandling-kolesterolbehandling-blodtryksbehandling-glp1-og-dpp4>) og

Sundhedsstyrelsens (<http://sundhedsstyrelsen.dk/da/nyheder/2012/aendret-metode-til-at-diagnosticere-type-2-diabetes>) definition på type 2 diabetes hos ikke-gravide.

*DES-kriterier for diabetes udenfor graviditet:*

1. Påvisning af (fastende eller ikke-fastende) venøs plasmaglukose  $\geq 11,1$  mmol/l og klassiske symptomer (polyuri, polydipsi, uforklaret vægttab eller gentagne infektioner)
2. Påvisning af faste venøs plasmaglukose  $\geq 7,0$  mmol/l eller 2-timers venøs plasmaglukose  $\geq 11,1$  mmol/l efter peroral glukosebelastning (OGTT).
3. Påvisning af HbA1c  $\geq 6,5\%$  (48 mmol/mol)

Da HbA1c hos gravide (såvel diabetikere som ikke-diabetikere) sædvanligvis falder gennem graviditeten, er der grund til at formode, at en gravid med en HbA1c  $\geq 6,5$  % har endnu højere grad af hyperglykæmi, end hvis HbA1c var målt udenfor graviditeten. En meget høj HbA1c eller meget tidlig diagnose underbygger sandsynligheden for, at der er tale om udiagnosticeret prægestationel diabetes. Arbejdsgruppen foreslår pragmatisk, at disse kriterier for manifest diabetes i graviditeten kun anvendes til og med 20 graviditetsuger, da det er heromkring, at insulinbehovet rigtig stiger.

I post partum perioden er det væsentligt, at kvinderne følges op enten via egen læge eller i endokrinologisk regi mhp at konfirmere diagnosen diabetes, optimere behandling og forebygge senkomplikationer.

## **Skal vi indføre nye diagnostiske kriterier?**

### ***Behandling af GDM***

I de senere år er der publiceret to store randomiserede kontrollerede kliniske behandlingsstudier (RCT) blandt kvinder med ubehandlet mild GDM: Australian Carbohydrate Intolerance in Pregnant Women Study (ACHOIS) (10) og American Maternal-Fetal Medicine Units Network (MFMU) Study (11). I begge studier blev kvinder med mild GDM (2 timers grænseværdi for plasmaglukose på  $\geq$  hhv. 7,8 og 8,6 mmol/l – men  $<11.1$  mmol/l) randomiseret til enten almindelig svangreomsorg eller behandling med diæt/livsstilsintervention, hjemmemåling af blodglukose, insulinbehandling (hvis indiceret), ekstra ultralydsscanninger og igangsættelse. Resultaterne af 75 g OGTT blev blindet. Undersøgelserne viste signifikant reduktion i forekomsten af makrosomi, præeklamsi, gestationel vægtøgning, sectio og alvorlige outcomes som skulderdystoci, nervelæsion og fosterdød. Interventionen gav ikke anledning til øget risiko for børn født SGA (small for gestational age) eller for nedsat livskvalitet for moderen. Et nyligt systematisk review dokumenterer ligeledes, at behandling af GDM er effektiv (12).

### ***Diagnostiske kriterier***

Der er almindelig enighed om, at GDM diagnosticeres vha. en OGTT. Der har gennem tiden været forskellige rekommandationer vedrørende mængden af glukose (50, 75 eller 100 g), varigheden af OGTT (2 eller 3 timer) og diagnostiske tærskelværdier. De oprindelige kriterier foreslået af O'Sullivan & Mahan i 1964 (13) tog udgangspunkt i en uselekeret population med 752 gravide kvinder, der fik foretaget en 100 g 3-timers OGTT. Der var en stærk korrelation mellem værdierne for glukose og senere udvikling af maternal diabetes, når disse tærskelværdier blev appliceret på en historisk kohorte. Efterfølgende blev disse kriterier med få modifikationer (14) anvendt først og fremmest i Nordamerika. Andre organisationer: WHO (15) og faglige selskaber i Europa, Australien og Asien (16, 17) anbefalede en 75 g 2-timers OGTT med arbitrære grænseværdier bl.a. på baggrund af kriterier for diabetes hos ikke-gravide. Dette gav i mange år anledning til debat om, hvorvidt GDM var en reel medicinsk tilstand, som skulle behandles – herunder om det var uetisk at identificere disse kvinder som prædiabetikere.

Som konsekvens af disse divergerende kriterier designede man studiet Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) (1) mhp. at udlede diagnostiske kriterier, der var baseret på

obstetrisk/perinatalt outcome. Det verdensomspændende observationsstudie omfattede mere end 23.000 gravide ikke-diabetiske kvinder, som fik foretaget en 75 g 2-timers OGTT mellem 24 og 32 uger. Der blev målt fastende plasmaglukose (FPG), 1 og 2 timers plasmaglukose (1-h PG and 2-h PG). Resultaterne blev blindet med mindre FPG var > 5,8 mmol/l og/eller 2-h PG var > 11,1 mmol/l. OGTT resultaterne blev relateret til fire primære outcomes: makrosomi (fødselsvægt >90<sup>th</sup> percentilen), primært sectio (dvs sectio hos gravide uden tidligere sectio), neonatal hypoglykæmi og føtal hyperinsulinæmi (navlesnors C-peptid > 90<sup>th</sup> percentilen). Man fandt i lighed med et tidligere dansk studie (18) kontinuerte lineære associationer mellem stigende maternelt glukoseniveau og en stigende forekomst af de primære outcomes – dette var uafhængigt af andre maternelle risikofaktorer. De foreslåede diagnostiske grænseværdier blev udledt af sammenhængen mellem glukoseværdierne og følgende neonatale outcomes: makrosomi, kropsfedt og hyperinsulinæmi. De glukosekoncentrationer, for hvilke odds ratios (OR) for ét af de specifikke outcomes var  $\geq 1,75$  i forhold til risikoen ved mean glukoseniveauerne i populationen, blev valgt til diagnostiske grænseværdier af en international konsensusgruppe gennem 2 møder og en række telefonkonferencer (4). Således stilles diagnosen GDM, hvis en eller flere venøse plasmaglukoseværdier under en 75 g 2-timers OGTT er større end eller lig med 5,1 mmol/l (FPG), 10,0 mmol/l (1-h PG) eller 8,5 mmol/l (2-h PG). Tabel 2 angiver grænseværdier og forekomst af GDM i HAPO-studiet diagnosticeret på hhv. FPG, 1-hPG og 2-hPG.

**Tabel 2.** Grænseværdier og forekomst af GDM diagnosticeret på hhv. FPG, 1-h PG og 2-h PG (4).

GDM diagnosticeres hvis en eller flere venøse målinger er $\geq$ de angivne værdier	Grænseværdi i mmol/l	Kumuleret antal gravide i HAPO-kohorten med GDM diagnosticeret ved hhv. FPG, 1-h PG og 2-h PG (%)
FPG (faste plasma glukose)	5,1	8,3
1-h PG (1-times plasma glukose)	10,0	14,0
2-h PG (2-timers plasma glukose)	8,5	16,1

Herudover havde 1,7% GDM (deltog ikke i studiet pga. FPG > 5,8 eller 2-hPG > 11,1 mmol/l)

Disse kriterier er i samme niveau som de grænseværdier, der blev anvendt i behandlingsstudiet MFMU (<5,3,  $\geq 10,0$  og  $\geq 8,6$  mmol/l - FPG, 1-h og 2-h PG) (11), medens GDM kriterierne i ACHOIS studiet (10) var højere fastende og lavere post-glukose (FPG <7,8 mmol/l og 2-h PG  $\geq 7,8$  mmol/l). I begge RCT var gravide med høje glukoseværdier ekskluderede. Forekomsten af makrosomi og andre outcomes var sammenlignelige i HAPO-, MFMU- og ACHOIS-studierne. Tabel 3 viser en sammenligning mellem HAPO- og MFMU studiet, når man opdeler HAPO-kohorten efter MFMU-studiets kriterier for +/- GDM .

**Tabel 3.** Sammenligning mellem MFMU RCT (11) og HAPO-studiet (1). Det ses, at hhv. kolonne 2 og 4 samt kolonne 3 og 5 ligner hinanden som indikation på, at de to kohorter er minder om hinanden

Outcome	MFMU RCT		HAPO studiet opdelt efter MFMU-interventionskriterierne	
	Ubehandlet	Behandlet	<i>FPG &lt; 5.3 (1-h PG <math>\geq</math>10; 2-h PG <math>\geq</math>8.6)</i>	<i>FPG &lt; 5.3 (1-h PG &lt;10; 2-h PG &lt; 8.6)</i>
BW >90th percentilen	14,5	7,1	14,0	9,0
C-peptide >95 <sup>th</sup> percentilen	22,8	17,7	18,2 (>90 <sup>th</sup> percentilen)	7,5 (>90 <sup>th</sup> percentilen)
Indlæggelse neonatalafdeling	11,6	9,0	11,4	7,9
Skulderdystoci	4,0	1,5	1,9	1,3
Præeklampsi	5,5	2,5	8,3	4,9

Tallene er %

Tabel 4 viser, hvordan IADPSG kriterierne identificerer forskellige obstetriske og neonatale komplikationer, når kriterierne appliceres på HAPO-kohorten.

**Tabel 4.** HAPO-kohorten: hyppigheden af obstetriske/perinatale komplikationer hos gravide med normale værdier under en 75 g OGTT sammenlignet med fundene ved GDM efter IADPSG kriterierne (4).

	<b>FPG, 1-h PG, 2-h PG alle &lt; grænseværdierne</b>	<b>FPG, 1-h PG eller 2-h PG ≥ grænseværdierne</b>
Fødselsvægt > 90 <sup>th</sup> percentilen	8,3%	16,2%
C-peptide > 90 <sup>th</sup> percentilen	6,7%	17,5%
% fedt > 90 <sup>th</sup> percentilen	8,5%	16,6%
Primært sectio*	16,8%	24,4%
Præeklamsi	4,5%	9,1%
Præterm fødsel	6,4%	9,4%
Hyperbilirubinæmi	8,0%	10,0%
Indlagt på børneafdeling	7,8%	9,1%
Præterm fødsel	6,4%	9,4%
Skulder dystocia/ fødselsskade	1,3%	1,8%

\*sectio hos kvinder uden tidligere sectio

IADPSG-kriterierne identificerer, som anført i tabel 3, 17,8 % af alle gravide i HAPO kohorten som havende GDM (4). I overensstemmelse hermed er der opgørelser fra forskellige populationer, der tyder på en stigning i forekomsten af GDM med en faktor 1.5-3 ved overgangen til IADPSG-kriterier (19;20). I Danmark identificerede den nuværende screeningsmetode og diagnostiske kriterier 2,4 % som havende GDM for ca. 10 år siden (21). Det er forventeligt, at dette tal i dag er større pga. den stigende prævalens af overvægtige gravide – formentlig omkring 3-4%. Hvis de nye IADPSG-kriterier appliceres på faste- og 2-timers-værdierne på den danske population, der indgik i et screeningsstudie for GDM i årene 1999-2001 (22) fås en estimeret forekomst af GDM på 8-10 %. Samtidig fandt, man i en stor dansk befolkningsundersøgelse (Inter99) udført 1999-2001 i baggrundsbefolkningen blandt danske 30-årige kvinder en høj forekomst af abnormiteter i glukosemetabolismen (impaired fasting glucose (IFG) + impaired glucose tolerance (IGT) + diabetes mellitus (DM)) på 10,4% (23). Dette indikerer, at en forekomst af GDM på 2-3 gange den nuværende vil være i en størrelsesorden, der er klinisk relevant. Det har efterfølgende været debatteret, hvorvidt det er rimeligt at diagnosticere og behandle GDM hos så mange kvinder, når de fleste børn født LGA (large for gestational age) fødes af overvægtige kvinder uden GDM (24). Der er god evidens for, at GDM behandling kan nedsætte risikoen for LGA, mens der aktuelt ikke kendes en effektiv behandling af overvægtige gravide mhp at bedre deres obstetrisk outcome.

NIH rapporten fra foråret 2013 konkluderer baseret på amerikanske forhold, at det på nuværende tidspunkt ikke kan anbefales at skifte til de nye IADPSG kriterier, og man anbefaler status quo med fortsat anvendelse af universel screening med en 50 g ikke fastende oral glucose test (GCT) efterfulgt af en 100 g OGTT baseret på Carpenter and Coustan (14) eller NDDG (13) diagnostiske kriterier ([http://prevention.nih.gov/cdp/conferences/2013/gdm/files/Gestational\\_Diabetes\\_Mellitus508.pdf](http://prevention.nih.gov/cdp/conferences/2013/gdm/files/Gestational_Diabetes_Mellitus508.pdf)).

I kontrast til dette har WHO netop valgt at anbefale de af IADPSG foreslåede diagnostiserede kriterier for GDM ([http://www.who.int/diabetes/publications/Hyperglycaemia\\_In\\_Pregnancy/en/index.html](http://www.who.int/diabetes/publications/Hyperglycaemia_In_Pregnancy/en/index.html)).

### ***Hvad taler for indførelse af WHO/IADPSG-GDM-kriterierne***

- Først og fremmest er grænseværdierne baseret på obstetrisk/neonatalt outcome, dvs. hvad plasmaglukose skal være for at OR for f.eks. makrosomi er mindst 1,75.
- Store dele af verden har allerede accepteret kriterierne. Det drejer sig om Japan, Italien, Tyskland, Brasilien, Israel, Østrig, Polen, Australien, Indien (delvist), Kina (såvidt vides), Canada (delvist) USA (American Diabetes Association har accepteret mens American College of Obstetricians og NIH har afvist), The Endocrine Society.
- WHO har netop i det store og hele accepteret IADPSG kriterierne primært ud fra en vurdering af, at det er de bedste og eneste kriterier baseret på perinatalt outcome, ligesom man tilstræber ensartede globale kriterier .
- Ved at indføre kriterierne bliver det muligt at sammenligne danske resultater med resten af verden, og nemmere at applicere andres forskningsresultater på egen befolkning.
- Måling af glucose i venøs plasma er blandt klinisk biokemikere anderkendt som "the golden standard".
- Der er god overensstemmelse mellem nye kriterier og de to behandlings-RCT'er. der foreligger (10;11).
- GDM-behandling (kost og motion) er generelt god til overvægtige (25-27), så det er muligt at flere børn får sundhedsmæssig gevinst ved at deres mødre bliver diagnosticeret med nedsat glukosetolerance i graviditeten.
- De fleste LGA-børn fødes ganske vist af overvægtige mødre uden GDM, men hvor effekten af behandling af GDM mht. LGA er veldokumenteret, er der aktuelt ingen RCT-dokumenteret effektiv beh. af overvægtige gravide.
- Kvinder med GDM har en høj risiko for senere udvikling af type 2 diabetes. Da der kendes effektive præventive tiltag mod udvikling af type 2 diabetes i højrisikoindivider (intervention med livsstilsændring/medicin) har kvinder med diagnosticeret GDM en potentiel mulighed for at undgå eller forsinke udvikling af type 2 diabetes (28).

### ***Hvad taler mod indførelse af WHO/IADPSG-GDM-kriterierne***

- WHO/IADPSG kriterierne er baseret på venøs plasma og samtidig udvides prøvetagningen med to prøver, idet man går fra 1 til 3 blodprøver.
- Flere gravide vil få stillet diagnosen GDM – formentlig kan det betyde en 2-3-dobling af antallet af graviditeter, der kompliceres af GDM. Det betyder øget stigmatisering af gravide som syge, og øget ressourceforbrug pga. behov for flere diætister, bioanalytikere, sygeplejesker osv.
- Der kan være logistiske problemer med at håndtere et så stort antal med gravide med GDM.



- New Zealand, Canada (delvist), Spanien og USA (American College of Obstetricians og NIH har afvist, mens American College of Obstetricians har godkendt) har afvist kriterierne.

## Skal alle screenes?

Som nævnt tidligere er der god evidens for, at screening for og intervention/behandling ved GDM nedsætter morbiditet/mortalitet. Da GDM oftest ikke giver symptomer er screening nødvendig for at identificere kvinder med GDM. Screening kan være universel eller selektiv, baseret på screening af risikoindivider.

Der foreligger ikke gode studier, der belyser de økonomiske, sociale og etiske aspekter og konsekvenser samt cost-benefit analyser af screening for GDM, der er relevant for danske forhold (29).

Traditionelt har vi i Danmark anvendt **selektiv screening** baseret på risikofaktorer. I et større dansk studie (21), som danner baggrund for det nuværende danske screeningsregime, havde 36% risikofaktorer for GDM (tidligere GDM, tidligere født barn med fødselsvægt  $\geq$  4500 gram, familiær disposition til DM, BMI  $\geq$  27 kg/m<sup>2</sup> før graviditet, glukosuri). Denne screening havde en sensitivitet på 81% og en specificitet på 65%.

Siden er prævalensen af overvægt, IGT, type 2 diabetes og PCOS steget og formentlig screenes nu en højere andel af danske gravide. Der er rapporteret en række andre kliniske risikofaktorer for GDM (polyhydramnios, makrosomi, PCOS, alder  $\geq$  35 år, tidligere perinatal død, syd-asiatisk eller arabisk etnicitet, flerfold graviditet), som ikke anvendes rutinemæssigt. En Hindsgavl guideline anbefaler, at alle med PCOS bliver screenet for GDM (30). En Sandbjerg guideline foreslår, at man overvejer at screene alle gravide med tvillinger (31).

I USA har man traditionelt anvendt **universel screening** med en to-trins diagnostisk procedure, hvor alle gravide får en ikke-fastende 50 g glukose challenge test (GCT) i 24-28 gestationsuger med bestemmelse af plasmaglukose efter 1 time (2). Gravide med plasmaglukose  $\geq$  7,8 mmol/l får herefter foretaget en diagnostisk 2 timers 75 g eller 3 timers 100 g OGTT. Selektiv screening accepteres hos gravide med meget lille risiko for GDM.

Ved selektiv screening "sparer" man en del undersøgelser, men fanger til gengæld heller ikke alle med GDM. Nogle studier har vist, at selektiv screening har en rimelig sensitivitet (54-100%) men meget varierende specificitet (32-87%) (21, 32-35). Universel screening er mere sensitiv (78-100%) og specifik (82-90%) (32, 33, 36). Et enkelt studie tyder på, at universel screening kan bedre udfaldet af graviditeten (37), men det diskuteres fortsat, hvilken metode der bør foretrækkes (36).

Øget prævalens af risikofaktorer, lavere diagnostiske grænseværdier og universel screening vil øge prævalensen af diagnostiseret GDM.

For universel screening taler:

- Diagnosticerer flere med GDM
- Op til 46% har udiagnosticeret GDM ved selektiv screening (29)
- Ca. 20% af danske gravide med GDM er uden de hidtil anvendte risikofaktorer og ca. 35% uden GDM har risikofaktorer (21)
- Høj sensitivitet og specificitet
- Lettere at anvende rutinemæssigt

Imod universel screening taler:

- Danske gravide har internationalt set en relativt lav risiko for GDM
- Sparer kvinderne for ængstelse i forbindelse med screening
- Økonomi – dyrt, da alle skal undersøges
- Testen opfattes af nogle kvinder som ubehagelig, og skal derfor kun anvendes, hvis det er indiceret

For selektiv screening taler:

- Høj sensitivitet
- Fokuserer medicinske og økonomiske ressourcer på "de rigtige" gravide
- Økonomi – billigere end universel screening

Imod selektiv screening taler:

- Lavere specificitet
- Personalet skal huske at identificere risikofaktorer
- Diagnosticerer færre med GDM

I IADPSG's nyligt publicerede artikel anbefales universel screening med 75 g OGTT ved 24-28 ugers gestationsalder (4). WHO anbefaler ikke specifikt selektiv eller universel screening.

Det er arbejdsgruppens opfattelse, at man aktuelt ikke skal skifte fra selektiv til universel screening i Danmark. I stedet foreslås PCOS og flerfold graviditet tilføjet risikofaktorerne for GDM.

Såfremt WHO/IADPSG's diagnostiske kriterier indføres i Danmark, vil det være indiceret med et prospektivt studie hvor universel og selektiv screening sammenlignes.

## Referencer

1. HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study: associations with neonatal anthropometrics. *Diabetes* 2009;58:453-9.
2. Metzger BE, Coustan DR. Summary and recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus: the organizing committee. *Diabetes Care* 1998;21(Suppl. 2):B161-B167.
3. Houshmand A, Jensen DM, Mathiesen ER, Damm P. Evolution of Diagnostic Criteria for Gestational Diabetes Mellitus. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2013; 92(7):739-45.
4. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care* 2010;33:676-82.
5. Fuglsang J, Lauszus F, Flyvbjerg A, Ovesen P. Human placental growth hormone, insulin-like growth factor I and -II, and insulin requirements during pregnancy in type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4355-61.
6. Nielsen LR, Ekbom P, Damm P, Glumer C, Frandsen MM, Jensen DM, *et al.* HbA1c levels are significantly lower in early and late pregnancy. *Diabetes Care* 2004;27:1200-1.
7. Lauenborg J, Hansen T, Jensen DM, Vestergaard H, Molsted-Pedersen L, Hornnes P, *et al.* Increasing incidence of diabetes after gestational diabetes: a long-term follow-up in a Danish population. *Diabetes Care* 2004;27:1194-9.
8. Schaefer-Graf UM, Buchanan TA, Xiang A, Songster G, Montoro M, Kjos SL. Patterns of congenital anomalies and relationship to initial maternal fasting glucose levels in pregnancies complicated by type 2 and gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol.* 2000 Feb;182(2):313-20.
9. Clausen TD, Mathiesen E, Ekbom P, Hellmuth E, Mandrup-Poulsen T, Damm P. Poor pregnancy outcome in women with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:323-8.
10. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2005; 352(24):2477-2486.
11. Landon MB, Spong CY, Thom E, Carpenter MW, Ramin SM, Casey B *et al.* A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. *N Engl J Med* 2009; 361(14):1339-1348.
12. Falavigna M, Schmidt MI, Trujillo J, Alves LF, Wendland ER, Torloni MR *et al.* Effectiveness of gestational diabetes treatment: a systematic review with quality of evidence assessment. *Diabetes Res Clin Pract* 2012 Dec;98(3):396-405
13. O'Sullivan JB, Mahan CM. Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. *Diabetes* 1964; 13:278-85.
14. Carpenter MW, Coustan DR. Criteria for screening tests for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 144(7):768-773.
15. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998; 15(7):539-553.
16. Lind T, Phillips PR. Influence of pregnancy on the 75-g OGTT. A prospective multicenter study. The Diabetic Pregnancy Study Group of the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes* 1991; 40 Suppl 2:8-13.

17. Hoffman L, Nolan C, Wilson JD, Oats JJ, Simmons D. Gestational diabetes mellitus--management guidelines. The Australasian Diabetes in Pregnancy Society. *Med J Aust* 1998; %20;169(2):93-97.
18. Jensen DM, Damm P, Sorensen B, Molsted-Pedersen L, Westergaard JG, Klebe J et al. Clinical impact of mild carbohydrate intolerance in pregnancy: a study of 2904 nondiabetic Danish women with risk factors for gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185(2):413-419.
19. Flack JR, Ross GP, Ho S, McElduff A. Recommended changes to diagnostic criteria for gestational diabetes: impact on workload. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2010; 50(5):439-443.
20. Morikawa M, Yamada T, Yamada T, Akaishi R, Nishida R, Cho K et al. Change in the number of patients after the adoption of IADPSG criteria for hyperglycemia during pregnancy in Japanese women. *Diabetes Res Clin Pract* 2010; 90(3):339-342.
21. Jensen DM, Mølsted-Pedersen L, Beck-Nielsen H, Westergaard JG, Ovesen P, Damm P. Screening for gestational diabetes mellitus by a model based on risk indicators: a prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189:1383-1388.
22. Jensen DM, Damm P, Sorensen B, Molsted-Pedersen L, Westergaard JG, Korsholm L et al. Proposed diagnostic thresholds for gestational diabetes mellitus according to a 75-g oral glucose tolerance test. Maternal and perinatal outcomes in 3260 Danish women. *Diabet Med* 2003; 20(1):51-57.
23. Glumer C, Jorgensen T, Borch-Johnsen K. Prevalences of Diabetes and Impaired Glucose Regulation in a Danish Population: The Inter99 study. *Diabetes Care* 2003; 26(8):2335-2340.
24. Ryan EA. Diagnosing gestational diabetes. *Diabetologia* 2011; 54(3):480-486.
25. Streuling I, Beyerlein A, von Kries R. Can gestational weight gain be modified by increasing physical activity and diet counseling? A meta-analysis of interventional trials. *Am J Clin Nutr* 2010; 92(4):678-687.
26. Sandbjerg. Den overvægtige gravide. DSOG . 2012.  
[http://ki.au.dk/fileadmin/www.ki.au.dk/forskning/forskningsenheder/gyn\\_\\_kologisk-obstetrisk\\_afd\\_\\_y/logistics/sandbjerg\\_m\\_\\_der/Obstetrisk\\_Sandbjerg-moede\\_2012/111221\\_Den\\_overvaegtige\\_gravide\\_\\_Sandbjerg\\_2012\\_\\_Final.pdf](http://ki.au.dk/fileadmin/www.ki.au.dk/forskning/forskningsenheder/gyn__kologisk-obstetrisk_afd__y/logistics/sandbjerg_m__der/Obstetrisk_Sandbjerg-moede_2012/111221_Den_overvaegtige_gravide__Sandbjerg_2012__Final.pdf)
27. Sandbjerg. Motion og graviditet. DSOG. 2008. <http://www.dsog.dk/sandbjerg/080130%20Sandbjerg-Motion-Graviditet-final2.pdf>.
28. England LJ, Dietz PM, Njoroge T, Callaghan WM, Bruce C, Buus RM, Williamson DF. Preventing type 2 diabetes: public health implications for women with a history of gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 2009 Apr;200(4):365
29. Hiéronimus S, Le Meaux JP. Relevance of gestational diabetes mellitus screening and comparison of selective with universal screening. *Diabetes Metab.* 2010 Dec;36(6 Pt 2):575-86.
30. Hindsgavl Polycystisk ovariesyndrom (PCOS). DSOG 2010/11.  
[http://www.dsog.dk/hindsgavl/PCOS%20\\_endelig\\_02\\_05\\_11.pdf](http://www.dsog.dk/hindsgavl/PCOS%20_endelig_02_05_11.pdf)
31. Sandbjerg. Tvillinger-håndtering af graviditet og fødsel. DSOG 2011.  
[http://www.dsog.dk/hindsgavl/PCOS%20\\_endelig\\_02\\_05\\_11.pdf](http://www.dsog.dk/hindsgavl/PCOS%20_endelig_02_05_11.pdf)
32. Naylor CD, Sermer M, Chen MB et al. Selective screening for gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1997; 337: 1591-6.
33. Teh WT, Teede HJ, Paul E, Harrison CL, Wallace EM, Allan C. Risk factors for gestational diabetes mellitus: implications for the application of screening guidelines. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2011 Feb;51(1):26-30. doi: 10.1111/j.1479-828X.2011.01292.x.

34. Davey RX, Hamblin PS. Selective versus universal screening for gestational diabetes mellitus: an evaluation of predictive risk factors. *Med J Aust*. 2001 Feb 5;174(3):118-21.
35. Cosson E, Benchimol M, Carbillon L, Pharisien I, Pariès J, Valensi P, Lormeau B, Bolie S, Uzan M, Attali JR. Universal rather than selective screening for gestational diabetes mellitus may improve fetal outcomes. *Diabetes Metab*. 2006 Apr;32(2):140-6.
36. Chevalier N, Fénelon P, Giaume V, Loizeau S, Bongain A, Daideri G, Brucker-Davis F, Hiéronimus S. Universal two-step screening strategy for gestational diabetes has weak relevance in French Mediterranean women: Should we simplify the screening strategy for gestational diabetes in France? *Diabetes Metab*. 2011 Nov;37(5):419-25.
37. Griffin ME, Coffey M, Johnson H et al. Universal vs. Risk factor-based screening for gestational diabetes mellitus: detection rates, gestation at diagnosis and outcome. *Diabet Med* 2000; 17: 26-32.