

Nye retningslinjer for svangerskapsdiabetes

Hvorfor ble det så vanskelig?

Nasjonalt Diabetesforum

26.04.2017

Prof Anne Karen Jenum

UiO, Institutt for helse og samfunn

Avdeling for allmennmedisin



MANAGE
**Gestational
Diabetes**

Nye nasjonale retningslinjer for svangerskapsdiabetes (SVD) Rasjonale og hovedanbefalinger

fra

Helsedirektoratets retningslinjegruppe:

Prof emeritus Kristian F Hanssen (leder)

Overlege Hrafnkell Baldur Thordarson (endokrinolog)

Prof Tore Henriksen (gynekolog/obstetriker)

Klinisk ernæringsfysiolog Kirsti Bjerkan

Jordmor/diabetessykepleier Helene Oeding Holm

Fastlege Hilde Beate Gudim

Prof Anne Karen Jenum (tidligere fastlege, hovedforfatter)

Innhold

Triaden som gir økt risiko for mor og barn

Hva er svangerskapsdiabetes (SVD)?

Risiko versus sykeliggjøring

Viktige endringer i retningslinjen - rasjonale

- Nye kriterier for diagnosen
- Hvordan finne kvinner med SVD?
- Hvordan finne dem med alvorlig tidlig hyperglykemi?
 - I uke 28
 - Tidlig i svangerskapet
 - Oppfølging etter svangerskapet
- Behandling av svangerskapsdiabetes
- Kvinner med høy BMI – nye anbefalinger

Folkehelseperspektiv

Triade med liknende komplikasjoner:

- **Hyperglykemi** - Pregravid uoppdaget diabetes mer alvorlig enn SVD
- Høy pregravid BMI
- Høy vektøkning i svangerskapet

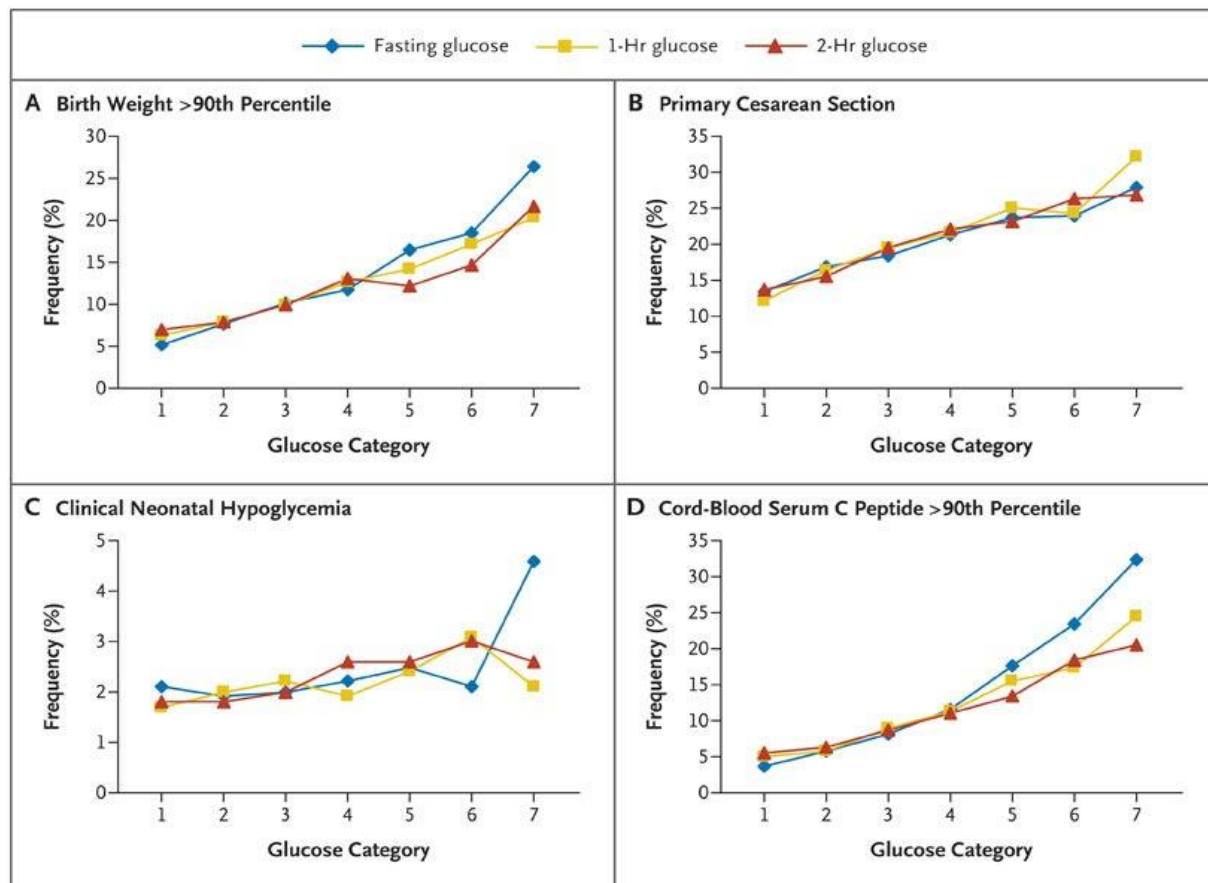
Flere faktorer samtidig - mer svangerskapskomplikasjoner

Transgenerasjonelle effekter - livsløpsperspektiv



- Alle 3 faktorene kan gi makrosomi og økt fett-% hos de nyfødte barna
- øker risikoen for fedme og T2DM senere (vicious circle - via epigenetikk)

Sammenheng mellom mors glukosenivå og utfall hos barna



Ingen knekkpunkter/
logisk grense
for normalitet/patologi

Nye glukosekriterier foreslått,
basert på **OR 1,75** for
uheldige utfall hos barnet

**Fedme og hyperglykemi
– additiv effekt!!!**

23 216 deltakere - 9 land, 15 sentre

Fasting:

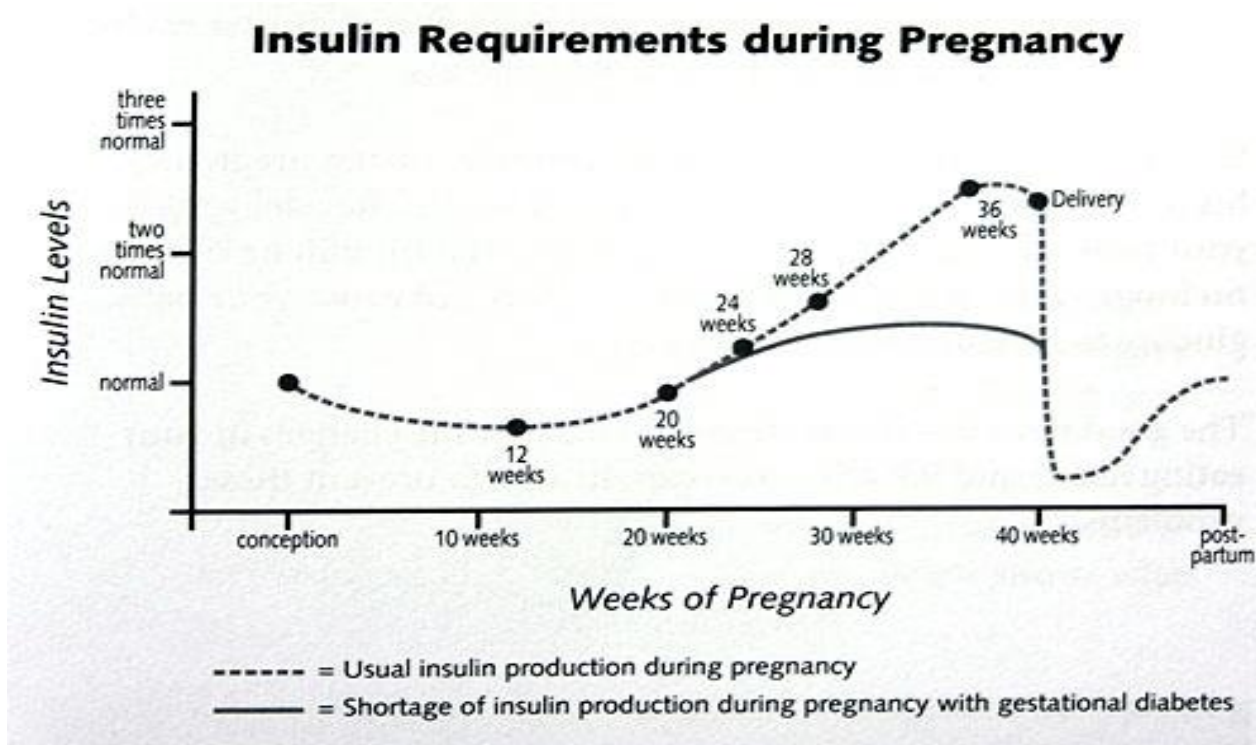
1: < 4.2, 2: 4.2-4.4, 3: 4.5-4.7, 4: 4.8-4.9, 5: 5.0-5.2, 6: 5.3-5.5, 7: >5.6 mmol

2 hour:

1: < 5.0, 2: 5.1-6.0, 3: 6.1-6.9, 4: 7.0-7.7, 5: 7.8-8.7, 6: 8.8-9.8, 7: >9.9 mmol

NEJMed 2008 HAPO –
studien «Hyperglycemia
and adverse pregnancy
outcomes»

Fysiologisk insulinresistens i siste halvdel av svangerskapet



Evolusjonsmessig fordel for fosteret i perioder med sult

Øker ca 40% fra utgangsverdi hos alle gravide

Pregravid fedme gir høyere pregestasjonell insulinresistens (IR)

Noen etniske minoriteter har høyere pregestasjonell IR

(Catalano, Mørkrid et al 2012)

Hva skyldes den «egentlige» svangerskapsdiabetes

To hovedårsaker samvirker:

- Mange kvinner har insulinresistens før svangerskapet
- Når betacellene ikke klarer å kompensere for den svangerskapsinduserte insulinresistens i siste halvdel av svangerskapet, oppstår SVD
- Betacelledysfunksjonen sannsynligvis tilstede før svangerskapet

Retnakaran DC 2010

Mange faktorer er assosiert med økt risiko

- alder, fedme, etnisitet, dårlig sosioøk. gj. livsløpet, tidligere SVD og store barn

Forløp etter svangerskapet:

- SVD gir svært høy risiko for T2DM (Relativ risiko på 7!)
Bellamy L 2019
- SVD-hyperglycemien normaliseres oftest postpartum, men ofte fortsatt tegn på betacelledysfunksjonen som progredierer videre
Retnakaran DC 2010
 - "Likely the dominant pathophysiological defect driving the progression to T2D in women with a history of gestational diabetes".
 - viktig med oppfølging postpartum – de fleste «på vei mot T2DM»

Bellamy 2009.

Svangerskapsdiabetes er viktig fordi

Gir økt risiko for

Mor – på kort sikt:

Preeklampsi/hypertensjon,
komplisert fødsel inkludert
fastsittende skuldre

Mor – på lang sikt:

type 2 diabetes (RR 7) og hjerte-og
karsykdom (70% økt risiko)

Barnet: Dødfødsel/vanskelig
forløsning, makrosomi, LGA,
senere fedme og type 2 diabetes

Behandling reduserer risiko for

Metaanalyser av RCT-er viser:

Mor – på kort sikt:

Preeklampsi med 38%
fastsittende skuldre med 58%

Barnet:

makrosomi (fødselsvekt > 4000 g)
med 50%
LGA med 58%

Hartling 2013

Komplikasjoner som ved diabetes hos gravide, men mildere

Hva er svangerskapsdiabetes?

WHO definisjoner

WHO 1999:

*Gestational diabetes: “Any degree of **glucose intolerance** with onset, or first recognition during pregnancy”*

(“uoppdaget” pregestasjonell diabetes + den egentlige SVD)

Basert på **kvinnens risiko for type 2 diabetes**,
men gir også økt risiko for barnet

WHO 2013:

1) *“High blood glucose induced by the pregnancy*

= den egentlige SVD

2) *Undiagnosed diabetes prior to the pregnancy*

Basert på risiko for komplikasjoner hos barnet, jfr HAPOstudien

Hva er forekomsten av SVD?

- Reflekterer forekomsten av type 2 diabetes (T2DM) i bakgrunnsbefolkningen
- Internasjonal enighet om at forekomsten øker pga
 - økende BMI og alder hos gravide
 - demografisk endring (etniske minoriteter med høy mye T2DM)
- **Forekomst av SVD (% av gravide) avhengig av**
 - **Glukosekriterer for SDV**
 - **Risikofaktorbasert eller universell screening for å finne SVD**
 - **Populasjonen**

Uansett definisjon – en folkehelseutfordring

Forekomst i Norge – ca 10 % hos etnisk norske med gamle kriterier

Hva er forekomsten av SVD i Norge?

Glukosekriterier brukt i Norge

Kriterier	OGTT	FG mmol/l	2-t mmol/l	Unormal
WHO 1999	2-h 75 g	7.0	7.8	≥1



Hvordan finne dem som har SVD?

1) Finne de med uoppdaget pregravid diabetes

Jo tidligere i svangerskapet hyperglykemien opptrer, jo større klinisk betydning

2) Selektiv screening

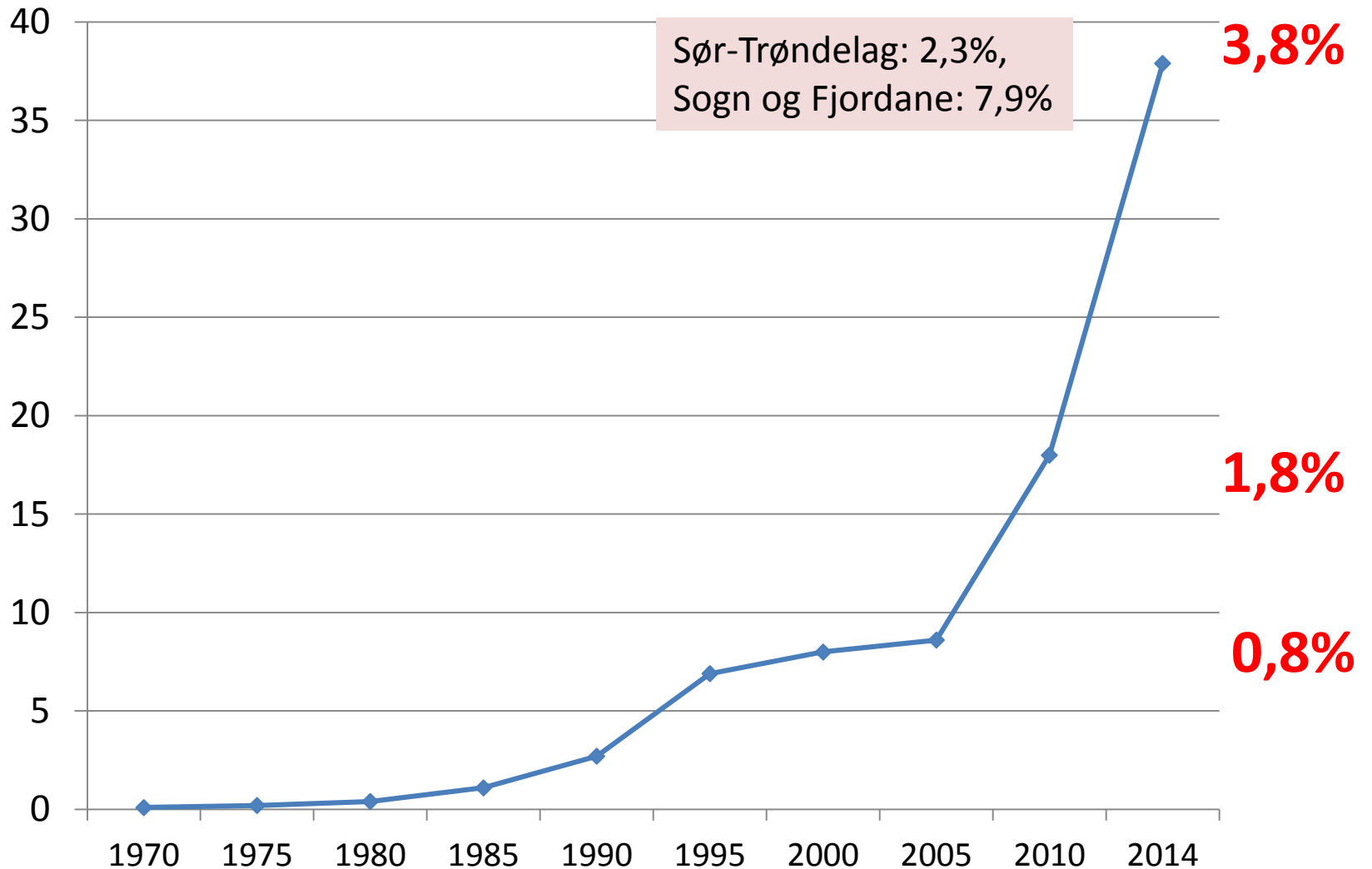
Utfør peroral glukosetoleransetest OGTT (normalt i uke 28) ved:

- påvist glukosuri ved strips i morgenurin uansett tidspunkt i svangerskapet
- økt risiko for svangerskapsdiabetes:
 - alder > 38 år
 - type 1- eller type 2-diabetes hos foreldre eller søsken
 - overvektige med $KMI > 27 \text{ kg/m}^2$ ved svangerskapets begynnelse
 - tidligere påvist GDM
- innvandrere fra land utenfor Europa med høy forekomst av diabetes

Svangerskapsdiabetes i Norge

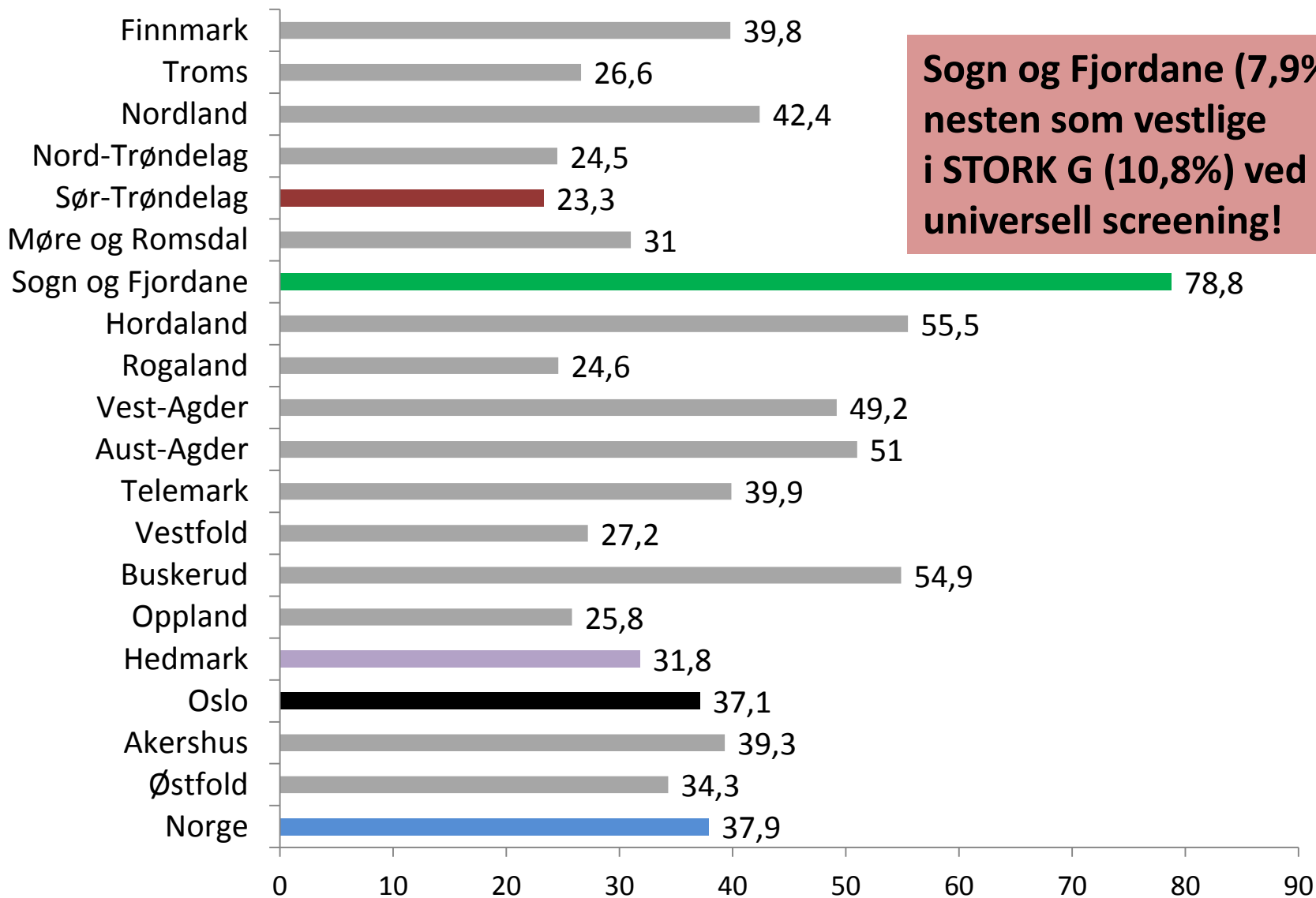
MFR 1970-2014 – WHO 1999 definisjon

Pr/1000



MFR 2016

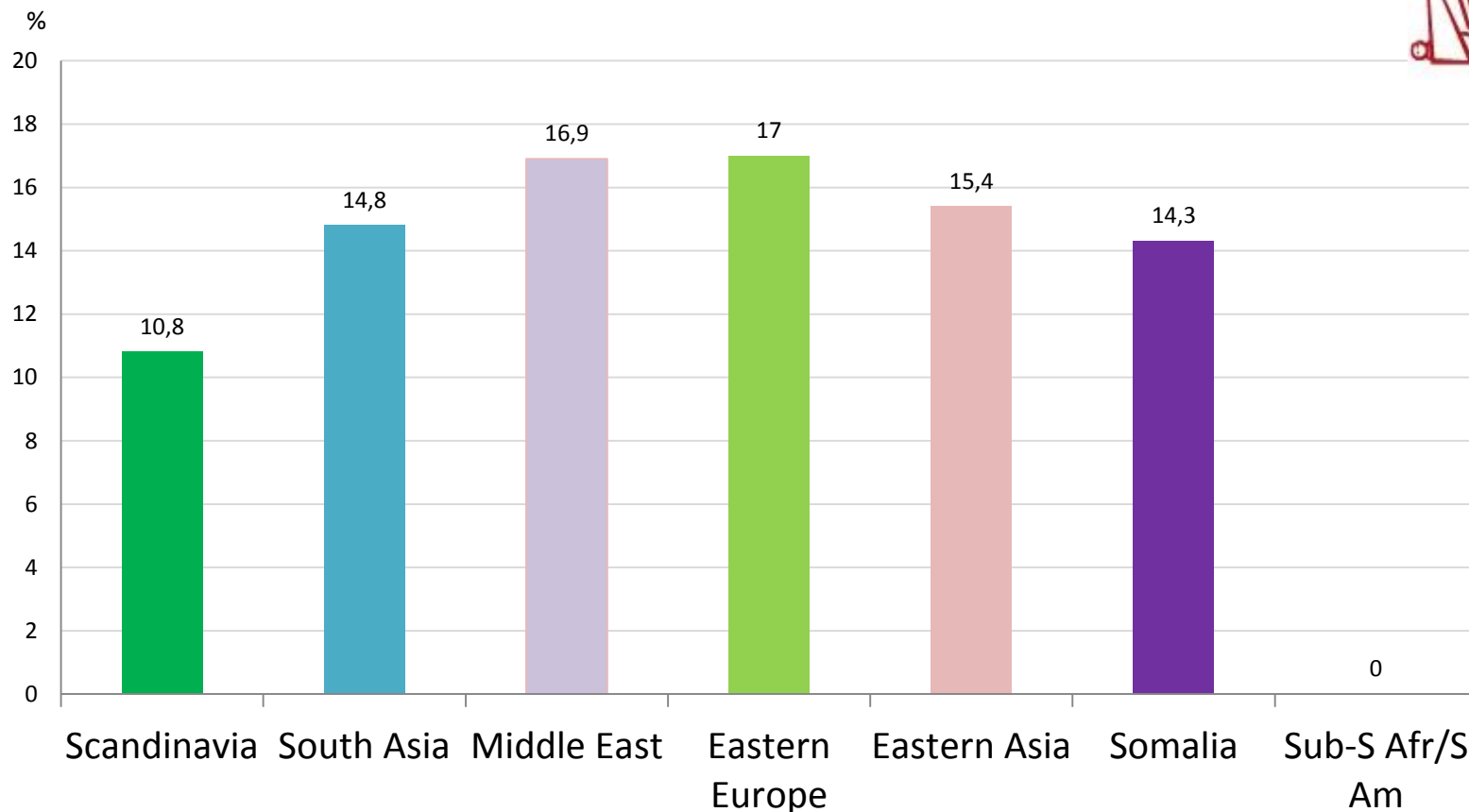
Svangerskapsdiabetes i 2014 pr/1000 gravide



**Sogn og Fjordane (7,9%),
nesten som vestlige
i STORK G (10,8%) ved
universell screening!**

Svangerskapsdiabetes ved universell screening

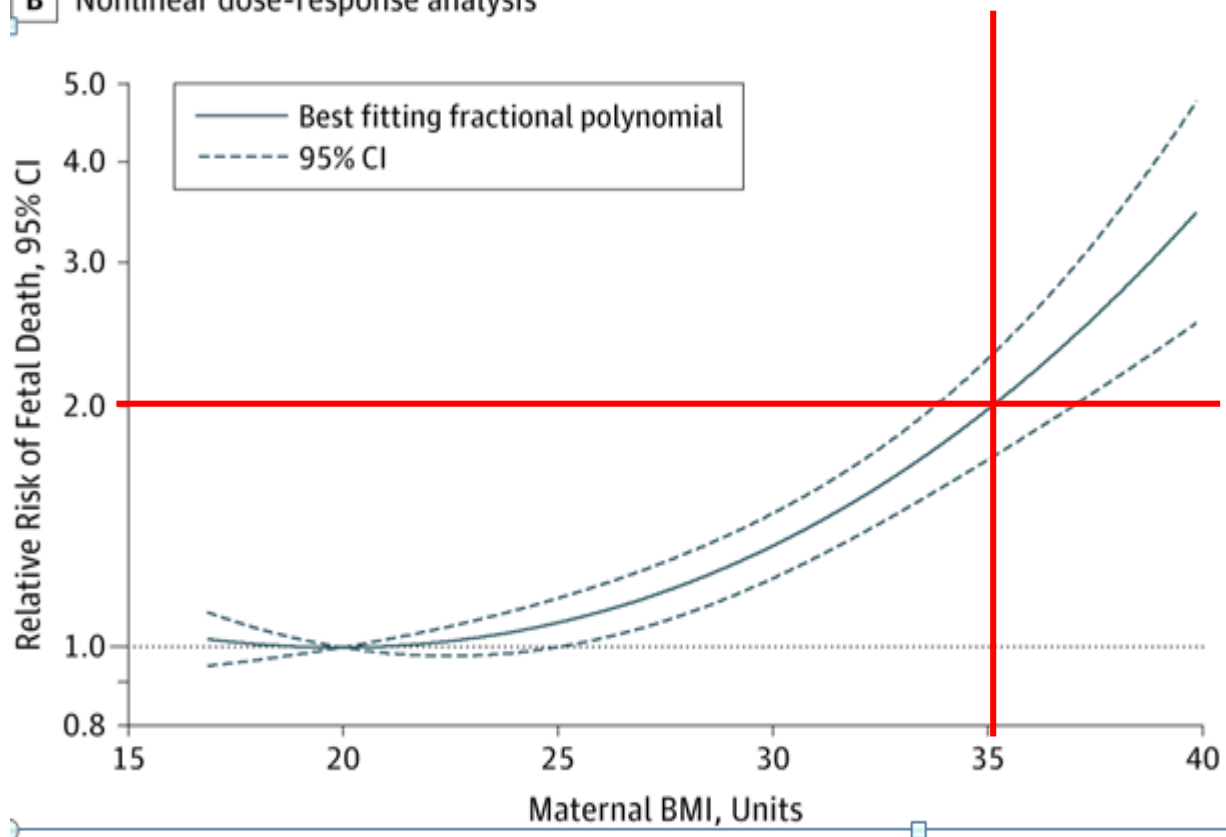
STORK Groruddalen (n=759)



WHO 1999: 13% - 10 x tall fra MRF 2012

Risiko for fosterdød ved økende BMI

B Nonlinear dose-response analysis



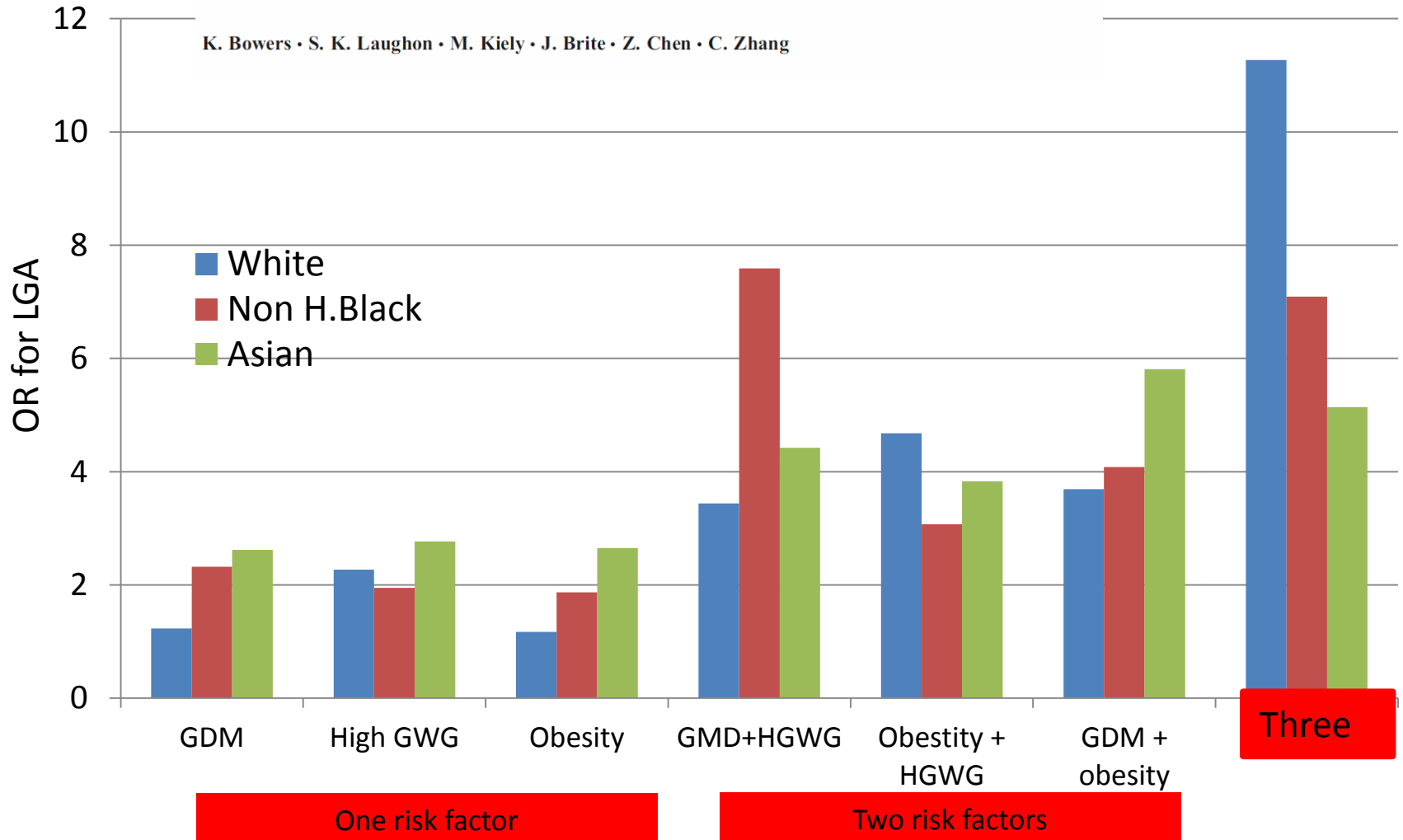
BMI 35 kg/m² : OR 2

BMI 40 kg/m²: OR 3-4
omtrent tilsvarende
for de andre utfallene

BMI > 35 kg/m²:
Ca 3-7% av gravide i følge
Fødselsregisteret

Gestational diabetes, pre-pregnancy obesity and pregnancy weight gain in relation to excess fetal growth: variations by race/ethnicity

K. Bowers · S. K. Laughon · M. Kiely · J. Brite · Z. Chen · C. Zhang



Birth Weight and Long-Term Overweight Risk: Systematic Review and a Meta-Analysis Including 543,902 Persons from 66 Studies and 26 Countries Globally

Karen Schellong¹, Sandra Schulz¹, Thomas Harder, Andreas Plagemann*

linic of Obstetrics, Division of 'Experimental Obstetrics', Charité – University Medicine Berlin, Campus Virchow-Klinikum, Berlin, Germany

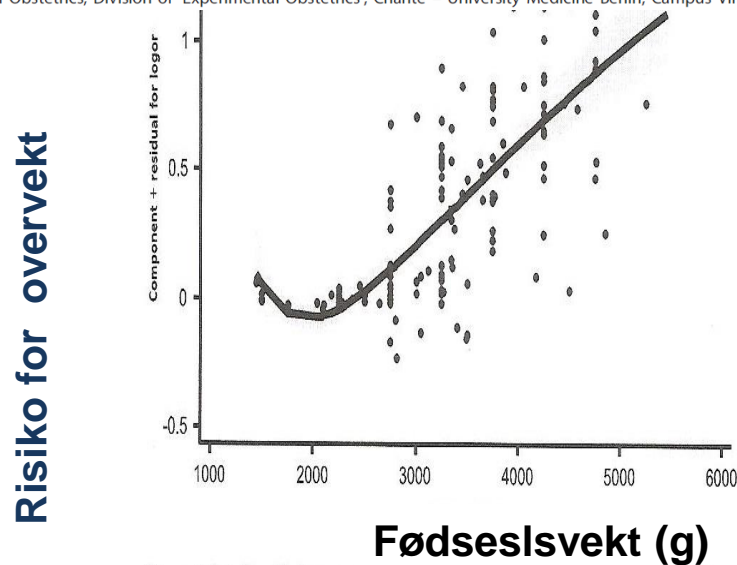


Figure 4. Relationship between birth weight and risk of overweight. Continuous relation between birth weight and later risk of overweight, calculated by fractional polynomial regression. Studies are represented by black dots. Grey shading indicates the 95% confidence interval around the fitted line. The model was estimated from a robust regression model based on second-order fractional polynomial $(-1, -0.5)$ functions weighted by variance.

doi:10.1371/journal.pone.0047776.g004

Cardiovascular events in offsprings of mothers with obesity in pregnancy
 Reynolds R et al, BMJ 2013

Other: Yu ZB et al; OR for obesity if BW > 4000g 2.0 comp to BW < 4000g

ANALYSIS

TOO MUCH MEDICINE

Gestational diabetes: new criteria may triple the prevalence but effect on outcomes is unclear

Tim Cundy *professor*¹, Evan Ackermann *general practitioner*^{2,3}, Edmond A Ryan *professor, division of endocrinology and metabolism*³

- Når risikoen for alvorlige helseeffekter øker jevnt, uten en tydelig terskelverdi, er det umulig å angi en «riktig» diagnostisk grense, eller grense for når helsepersonell bør intervenere.
- Liten uenighet om at de med høyest risiko bør identifiseres og tilbys tiltak som reduserer deres risiko.
- Behandling må redusere pasientviktige utfall og som har små eller akseptable bivirkninger; mao der fordeler oppveier ulemper
- Vi har lagt doblet risiko (OR/RR ≥ 2) til grunn for intervensjonstiltak, Dette er en klinisk viktig risiko, og høyere enn WHO's kriterier (1.75)
- Vi har tatt med kunnskap fra studier om kvinners subjektive opplevelser av diagnose og behandling for SVD



Viktige endringer i retningslinjen for SVD

Sterke anbefalinger

Svake anbefalinger

Svangerskapsdiabetes – nye diagnostiske kriterier

Kriterier	OGTT	FG mmol/l	1-t	2-t-mmol/l	Unormal
WHO 1999	2-t 75 g	7.0		7.8	≥1
WHO 2013	2-t 75 g	5.1	10.0	8.5	≥1
Norge 2016	2-t 75 g	5.3		9.0	≥1

Forslag til norske kriterier basert på **OR 2.0** for uheldige utfall for barna fra HAPO – WHO 2013 på **OR 1,75**. Svak evidens uansett kriterier.

De nye norske kriteriene reduserer overbehandling av grupper med lav risiko

Begrunnelsen er pragmatisk, bygger på indirekte evidens og representerer en vekting av mange hensyn og fordeler og ulemper ved de aktuelle alternativene.

Anslått forekomst med nye kriterier ut fra 3 norske studier – ca 10% hos etnisk norske
Opp til 20% hos noen etniske minoriter – basert på 2 «STORK G» studier

Hvordan finne kvinner med SVD?

«Det anbefales glukosebelastning i uke 24 - 28 av kvinner med etnisk minoritetsbakgrunn og av kvinner med europeisk bakgrunn som fyller ett eller flere kriterier for økt risiko for svangerskapsdiabetes»

«Nye kriterier for økt risiko for svangerskapsdiabetes hos kvinner med europeisk bakgrunn:

BMI > 25 kg/m²

Alder >25 år (>40 år for flergangsfødende uten noen risikofaktorer)

Førstegradsslektninger med diabetes

For flergangsfødende i tillegg: tidligere påvist svangerskapsdiabetes, nedsatt glukosetoleranse eller svangerskaps- og fødselskomplikasjoner som er assosiert med svangerskapsdiabetes.

Det kan gjøres unntak for flergangsfødende under 40 år med BMI under 25 kg/m² som ikke har noen av de nevnte risikofaktorene.»

Glukosebelastning hos 70%?

Kun glukose-belastning kan brukes til diagnostikk av SVD!

Ikke nødvendig med gjentatt glukosebelastning dersom prøven i uke 24-28 er normal

Rasjonalet

- Nye kriterier gir en doblett risiko for hyperglykemirelaterte utfall hos barnet
- Ved universell siling har overraskende mange norske kvinner SVD
- Mange er langt under 30 år og har normal BMI
- Ved klassisk risikofaktorbasert siling basert på forhøyet BMI og rel høy alder vil vi miste ca 30-50% av dem som fyller kriterier for SVD
- Mange, men ikke alle med SVD har også høy BMI som forsterker risikoen
- Behandling av SVD har god effekt - reduserer komplikasjoner for mor og barn
- Glukosebelastning er tidkrevende for kvinnen (og helsepersonell), men kvinnen vil vanligvis gjøre det beste for barnet hun bærer – forutsetter god info
- Gjennomførbart dersom helsepersonell har god kunnskap om nytten
- Viktig at blodprøvene håndteres riktig, jfr NOKLUS
- HbA1c vil kunne erstatte glukosebelastning utenfor svangerskap for å finne uoppdaget diabetes eller høy risiko for dette.

Er svangerskapsdiabetes en sykdom?

- Mer enn å være en sykdom er SVD en tilstand som erkjennes eller oppstår i svangerskapet, og som gir økt risiko for komplikasjoner for mor og barn, ikke bare på kort, men også på lang sikt.
- Det kan være krevende å formidle denne informasjonen til kvinnen på en adekvat måte, tilpasset hennes situasjon, slik at hennes mestringsressurser kan utløses til det beste for henne selv, barnet og familien på kort og lang sikt.

Tidlig HbAc for å finne uoppdaget diabetes eller hyperglykemi som gir økt risiko for komplikasjoner

«Det foreslås at gravide med etnisk bakgrunn fra land utenom Europa, samt gravide med europeisk bakgrunn som oppfyller ett eller flere av kriteriene nevnt i merknad, tilbys HbA1c ved første svangerskapskontroll for å identifisere kvinner med udiagnostisert diabetes og andre med økt risiko for ugunstige svangerskapsutfall som følge av hyperglykemi»

Merknad: «Kriterier for økt risiko for tidlig hyperglykemi hos kvinner med europeisk bakgrunn:

BMI > 25 kg/m²

Alder >25 år (>40 år for flergangsfødende uten noen risikofaktorer)

Førstegradsslektninger med diabetes

For flergangsfødende i tillegg: tidligere påvist svangerskapsdiabetes, nedsatt glukosetoleranse eller svangerskaps- og

fødselskomplikasjoner som er assosiert med svangerskapsdiabetes.»

HbA1c tidlig i svangerskapet – tiltak etter resultat

«HbA1c \geq 6,5 % (48 mmol/mol) er diagnostisk for diabetes (uansett tidspunkt i svangerskap) og det anbefales umiddelbar henvisning til poliklinikk som behandler kvinner med diabetes i svangerskapet»

«Det foreslås at kvinner med HbA1c 5,9-6,4 % (41-46 mmol/mol) henvises til poliklinikk som behandler kvinner med diabetes i svangerskap fremfor oppfølging hos fastlegen.»

Merknad: «Majoriteten av kvinner med HbA1c 5,9-6,4 % (41-46 mmol/mol) tidlig i svangerskapet trenger medikamentell behandling for å oppnå behandlingsmål for glukose. **Uten behandling 2-4 g økt risiko for komplik.**»

Oppfølging av kvinner som har hatt svangerskapsdiabetes

4 mndr etter fødsel

«Det foreslås planlagt oppfølging hos fastlegen for informasjon om risiko for diabetes og tilbud HbA1c (fremfor peroral glukosebelastning), samt tiltak basert på prøveresultatet»

Gjentakelse av livsstilsråd og støtte til endring

Årlig

«Det foreslås at kvinner med tidligere svangerskapsdiabetes tilbys årlig HbA1c og informasjon om viktigheten av dette»

HbA1c før neste svangerskap

«Det anbefales at kvinner som har hatt svangerskapsdiabetes får muntlig og skriftlig kultursensitiv informasjon om at hun bør ta HbA1c før nytt svangerskap planlegges.»

Oppsummering – det viktigste nye

- 1) Evidens for at behandling av SVD reduserer komplikasjoner hos mor og barn er styrket
- 2) Nye diagnostiske kriterier for **svangerskapsdiabetes**:
fast glukose: 5,3 mmol
2 timers: 9,0 mmol/l
- 3) Glukosebelastning uke 24-28 hos mange gravide for å finne dem med SVD
- 4) HbA1c **postpartum** og årlig senere (og før nytt planlagt svangerskap)
- 5) HbA1c ved første svangerskapskontroll hos mange gravide - **uoppdaget diabetes og høy risiko**
- 6) Økt fokus på folkehelseutfordringer og risikoen ved fedme

Proessen

- Planleggingen startet i 2010
- Arbeidsgruppen avventet lenge WHO's forslaget til nye diagnostiske kriterier. Kom først sommeren 2013
- Forebyggende tiltak også vektlagt i tråd med folkehelselovgivningen
- Etter hvert krav om GRADE-metodikk
- Lenge uklart hvilket skriveverktøy – ble pilot for Magic App jan 2015
- 1. utkast forelagt Hdir våren 2015
- LAAAAANG intern prosess, mye motstand fra Retningslinjesekretariatet på format, fra andre enheter primært på faglig innhold
- Sendt på høring våren 2016, med høringsfrist august 2016
- Høringssvar «svart ut» i løpet av høsten – publisering planlagt januar 2017
- Publisering utsatt til mars 2017
- 22. mars/28.mars 2017: Mail fra avdelingssjef – store endringer – utsatt utgivelse
- 8.april: Brev til Bjørn Gulvåg - gruppen kan ikke stille seg bak restproduktet

Hvorfor ble det så vanskelig? (sett fra arbeidsgruppens side)

- Forventningene til vårt arbeid ble endret underveis – kom stadig etterskuddsvis
- Retningslinjesekretariatet synes å ha liten forståelse for klinikerens behov
- Faglig mistillit til deler av arbeidet fra andre avdelinger i helsedirektoratet
- Vanskelige arbeidsforhold for våre samarbeidspartnere
- Arbeidet svakt forankret i ledelsen

Status

1. De gamle kriteriene for å finne kvinner med svangerskapsdiabetes videreføres.

Skal tas opp med sekretariatet for prioritering og andre nordiske land

2. Anbefalingen om vektøkning til kvinner med BMI > 35 tas ut
3. Anbefalinger som gjelder normale svangerskap tas ut og flyttes til den nye retningslinjen for svangerskapsdiabetes

Hdir Kl 8.37 i dag:

Punkt 1 blir likevel stående