

## Forside

BI301305 Bacheloroppgave

Gruppemedlemmer:10024, 10014

Dato: 20.05.2022

Antall sider: 42

Veileder: Beate Julie Thu

# BACHELOROPPGAVE 2022

## Svangerskapsdiabetes

Patogenesen, insulinresistensen, risikofaktorer, HbA1c og GOTT

## Forord

Dette er en bacheloroppgave skrevet på tredje året på bioingeniørstudiet i Ålesund. Start for oppgaven var 14. mars og den ble levert inn 20. mai. I denne oppgaven ble det diskutert svangerskapsdiabetes. Svangerskapsdiabetes er et omdiskutert temaet, med et stort antall vitenskapelige studier som dukker opp stadig hver måned. Denne bacheloroppgaven har gitt oss mye verdifull læring erfaring, og prosessen har vært både interessant og utfordrende – slik vi tror de fleste bacheloroppgave prosesser er. Vi vil først og fremst takke Beate Julie Thu som har veiledet oppgaven, og oss alltid hjulpet når vi har stått fast. Takk til NTNU i Ålesund og alle lærerne som kom alltid med gode planer og råd på riktige tidspunkt under hele studieperioden. Takk til skolebiblioteket. Takk til alle gode venner for gode ord og råd.

## Summary

Gestational diabetes mellitus (GDM) is defined as any degree of hyperglycaemia that is first detected during pregnancy. This definition includes cases of undiagnosed type 2 diabetes mellitus (T2DM) identified in early pregnancy and true GDM that develops later. GDM has a major impact on the diabetes epidemic, as it carries a high risk that the mother and foetus may develop T2DM later in life. In addition, GDM has also been linked to cardiometabolic risk factors such as lipid abnormalities, hypertensive disorders, and hyperinsulinemia. These may result in the development of cardiovascular disease and metabolic syndrome at a later stage. Understanding the various risk factors, the pathophysiological mechanisms, and the genetic factors of GDM, will help us to identify the women in the risk group, to develop effective preventive measures and provide adequate treatment of the disease (1).

## Sammendrag

Svangerskapsdiabetes mellitus (GDM) er definert som enhver grad av hyperglykemi som oppdages for første gang under svangerskapet. Denne definisjonen inkluderer tilfeller av udiagnostisert type 2 diabetes mellitus (T2DM) identifisert tidlig i svangerskapet og ekte GDM som utvikler seg senere. GDM har en stor innvirkning på diabetesepidemien, da det medfører en stor risiko at mor og foster kan utvikle T2DM senere i livet. I tillegg blir GDM også vært knyttet til kardiometabolske risikofaktorer som lipid avvik, hypertensive lidelser og hyperinsulinemi. Disse kan resultere utvikling av kardiovaskulær sykdom og metabolsk syndrom på et senere tidspunkt. Forståelsen av de ulike risikofaktorene, de patofysiologiske mekanismene og de genetiske faktorene til GDM, vil hjelpe oss å identifisere kvinnene i risikogruppen, å utvikle effektive forebyggende tiltak og gi adekvat behandling av sykdommen (1).

## Inneholdsfortegnelse

<b>Ordliste</b>	<b>5</b>
<b>1. Introduksjon</b>	<b>7</b>
1.1 Hensikt	7
1.2 Formulering av problemstillingen	9
<b>2. Teori</b>	<b>10</b>
2.1 Fysiologien av glukose	10
2.2 Prevalens av svangerskapsdiabetes mellitus (GDM) i Norge	11
2.3 Patogenese ved svangerskapsdiabetes	12
2.4 Patofysiologi	12
2.4.1 $\beta$ -celledysfunksjon	13
2.4.2 Insulinresistens	13
2.5 Risikofaktorer	14
2.6 Effekter for mor	15
2.7 Fostereffekter	15
2.8 Screening	16
2.9 Hba1c (hva er Hba1c, og hvordan detekteres det i en blodprøve)	21
2.10 Test-prinsipp for måling av HbA1c	22
2.11 Faktorer som påvirker anvendeligheten av HbA1c	23
2.12 HbA1c referanseområde under graviditet	24
2.13 HbA1c som screeningtest	25
2.14 Postpartum HbA1c: for vedvarende hyperglykemi hos kvinner med nylig GDM	25
2.15 Planlegging for fødsel	27
2.16 Fødselsmåte	27
2.17 Viktigheten av amming	28
2.18 Etter fødsel	28
2.19 Oppfølging av mor og mors Glukose	28
2.20 Blodtrykk, blodlipider.	28
2.21 Etterfølgende graviditet	29
2.22 Forebygging av GDM	29
2.22.1 Stadig kontroll av blodsukker	29
<b>3. Metode</b>	<b>30</b>

<b>3.1 Google og google scholar</b>	<b>30</b>
<b>3.2 Oria</b>	<b>30</b>
<b>3.3 Pubmed</b>	<b>30</b>
<b>3.4 Våres studievalg</b>	<b>30</b>
<b>4. Resultater</b>	<b>31</b>
<b>5. Diskusjon</b>	<b>33</b>
<b>5.1 Justering av markørers normalområder</b>	<b>34</b>
<b>5.2 Konsekvenser for mor og barn</b>	<b>34</b>
<b>5.3 Utviklingen av insulinresistens under graviditet</b>	<b>34</b>
<b>5.4 OGTT innenfor diagnostikk av svangerskapsdiabetes</b>	<b>35</b>
<b>5.5 OGTT svakheter innenfor svangerskapsdiabetes</b>	<b>35</b>
<b>5.6 HbA1c innenfor diagnostikk av svangerskapsdiabetes</b>	<b>36</b>
<b>5.7 Hba1c svakheter for diagnostikk av svangerskapsdiabetes</b>	<b>36</b>
<b>5.8 Nøkkelen til presis diagnostisering av svangerskapsdiabetes</b>	<b>36</b>
<b>5.9 Behandling</b>	<b>36</b>
<b>6. Konklusjon</b>	<b>37</b>
<b>6.1 Eventuelt videre arbeid</b>	<b>37</b>
<b>7. Referanseliste</b>	<b>38</b>
<b>8. Figurer og tabeller</b>	<b>42</b>

## *Ordliste*

GDM: svangerskapsdiabetes

T1DM: diabetes mellitus type1

T2DM: diabetes mellitus type2

HIV: humant immunsvikt virus

ROS: reaktive oksygenarter

IR: insulin resistens

WHO: verdens helse organisasjon (World Health Organization)

IRS-1: insulinreseptorsubstratet-1

GLUT4: glukosetransportør 4

PI3K: fosfatidylinositol 3-kinase

BMI: Body Mass Index

HbA1c: GlykoHb

OGTT: oral glukosetoleransetest, også kalt glukosebelastning

LGA: Large for gestational age

NGSP: National Glycohemoglobin Standardization Program

IADPSG: International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups

ADA: American Dietetic Association

Macrosomia: Er en medisinsk tilstand som resulterer i at kroppen er unormalt stor.

AMPK: AMP-aktivert proteinkinase

PKC: cytokiner aktiverer proteinkinase C

IKK: I $\kappa$ B kinase

PI3K: fosfatidylinositol-3-kinase

PIP2: fosforylerer fosfatidylinositol-4, 5-bisfosfat

PIP3: fosfatidylinositol-3, 4, 5-fosfat

HPLC: High Performance Liquid Chromatography.

NOKLUS: Norsk kvalitetsforbedring av laboratorieundersøkelser

NGSP: National Glycohemoglobin Standardization Program

BGL: Overvåking av blodsukkernivå etter fødsel

## 1. Introduksjon

### 1.1 Hensikt

GDM regnes som en stor graviditetskomplikasjon. Det har blitt definert som glukoseintoleranse i andre eller tredje trimester av svangerskapet hos kvinner som ikke har hatt åpenbar diabetes før svangerskapet. Dette er en av de vanligste endokrinopatiene som påvirker 4–12 % av alle svangerskap. Prevalensen øker imidlertid avhengig av diagnostiske kriterier og tilstedeværelsen av forskjellige risikofaktorer som mors alder og kroppsmasseindeks (BMI), forekomst av diabetes; befolkningsetnisitet; genetiske, sosiale og miljømessige faktorer (1).

Etiologien til GDM er multifaktoriell og har ikke blitt fullstendig forstått. Hos de fleste pasienter med GDM er svangerskaphyperglykemi et resultat av nedsatt glukosetoleranse på grunn av bukspyttkjertelens  $\beta$ -celledysfunksjon og postreseptordefekter i insulinisering kaskaden, som bakgrunn for kronisk insulinresistens. Det etterfølges av progressiv insulinresistens på grunn av økt produksjon av diabetogene hormoner i placenta inkludert østrogen, progesteron og humant placenta laktogen i løpet av andre trimester av svangerskapet. GDM har imidlertid en alvorlig risiko for foster-mødre, nyfødt dødelighet og sykdom, og livslang risiko for fedme, type 2 diabetes mellitus og hjerte- og karsykdommer hos mor og barn senere i livet (1).

I henhold til de norske retningslinjene (24) har den målbaserte screeningtilnærmingen blitt anbefalt for gravide kvinner i høyrisikogrupper, inkludert der mors alder er over 25 år, tidligere historie med GDM, makrosomi større enn 4500 g, skulderdystoki, førstelinjeslektning med diabetes historikk, asiatisk og afrikansk etnisitet og de med en BMI på over 30 kg/m<sup>2</sup>. I denne forbindelse er gravide satt til å ha to screeningsfaser som følger:

- 1- måling av Hb A1C i første trimester av svangerskapet før 16 uker av svangerskapet for høyrisiko gravide kvinner for å finne noen form for udiagnostisert hyperglykemi.
- 2- Oral glukosetoleransetest (OGTT) med 75 g glukose ved 24–28 svangerskapsuker for høyrisikogravide kvinner som har normal glykemitilstand ved screening i første trimester (1).

Utenfor svangerskapet beskrives flere forskjellige former for diabetes mellitus:

### **Autoimmun diabetes (type 1) Type 1-diabetes mellitus**

Type 1-diabetes representerer rundt 10 % av alle tilfeller av diabetes, og påvirker omtrent 20 millioner mennesker over hele verden(25). Selv om diabetes type 1 påvirker alle aldersgrupper, diagnostiseres flertallet av individer enten i alderen 4 til 5 år, eller i tenårene og tidlig voksen alder. Denne typen diabetes er også kalt ungdomsdiabetes eller insulinavhengig diabetes. Det er en kronisk sykdom der bukspyttkjertelen (betacellene på de Langerhanske øyene) produserer lite eller ingen insulin. Pasienter med type 1 diabetes mellitus vil derfor trenge behandling som gjør opp for den manglende funksjonen til  $\beta$ -cellene for å oppnå blodsukkernivåer innenfor normalområdet. Insulin og insulinanaloger brukes til å løse problemet med pasienter med diabetes type 1. Forekomsten av type 1 diabetes øker. Over hele Europa er den gjennomsnittlige årlige økningen i forekomsten 3,4 % hos barn under 15 år (14,25).

### **Diabetes som oppstår på grunn av insulinresistens (type 2) Type 2-diabetes**

Type 2 diabetes mellitus står for rundt 90 % av alle tilfeller av diabetes(25). Er den vanligste typen diabetes. Type 2 DM er generelt preget av insulinresistens der insulin ikke fungerer som det skal. Type 2 DM er vanlig i eldre alder, men prevalensen øker i yngre aldre på grunn av et økende nivå av fedme, et ubalansert kosthold og utilstrekkelig fysisk aktivitet. Det er flere risikofaktorer for Type 2 DM, for eksempel en familiehistorie med Type 2 DM, overvekt eller fedme, utilstrekkelig fysisk aktivitet, etnisitet, historie med svangerskapsdiabetes, økende alder, stress og usunt kosthold (15,25).

### **Andre typer av diabetes**

Diabetes kan oppstå som et resultat av andre årsaker, inkludert genetisk mutasjon. Til eksempel Monogen diabetes der en enkelt genetisk mutasjon i et autosomt dominant gen forårsaker diabetes. Eksempler på monogen diabetes inkluderer tilstander som neonatal diabetes mellitus og modenhetsdiabetes hos unge. Rundt 1 til 5 % av alle diabetestilfeller skyldes monogen diabetes, er en familiær lidelse og viser seg vanligvis under 25 år (25).

Sekundær diabetes er diabetes forårsaket av komplikasjoner av andre sykdommer som påvirker bukspyttkjertelen (for eksempel pankreatitt), hormonforstyrrelser (for eksempel Cushings sykdom) eller medisiner (for eksempel kortikosteroider) (2,25).



Diabetes diagnostiseres med enten HbA1c >6,5 mmol/L, fastende plasmaglukose >7,0 mmol/L og plasmaglukose >11,1 mmol/L 2 timer etter inntak av 75 g glukose eller tilfeldig målt plasmaglukose >11,1 mmol/L med symptomer (16).

Kvinner med diabetes må planlegge ekstra nøye under svangerskapet, og det er viktig at et normalt blodsukkernivå opprettholdes og monitoreres både før og under svangerskapet. Nasjonale retningslinjer anbefaler at blodsukkerverdiene er mellom 4-8 mmol/L. Gravide diabetikere bør overvåkes sentralt med et team bestående av endokrinolog, gynekolog, jordmor og diabetessykepleier, og kvinnen bør undersøkes hver 1-2 uke. For kvinner med type 2 diabetes er kostholdsråd viktige. Mange kvinner vil fortsatt trenge insulinbehandling for å oppnå tilfredsstillende blodsukkerkontroll når de blir gravide (16).

Insulinbehandling startes hvis blodsukkernivået gjentatte ganger er høyere enn 7 mmol/L, enten under faste eller etter måltider. Både type 1, og type 2 diabetes har de samme retningslinjene for behandling. En kvinne bør være i god form, med en HbA1c på mindre enn 7,0 % før hun blir gravid og i første trimester. Fra andre trimester og utover vil normalområdet for HbA1c synke med ca. 1 % i normale svangerskap. Derfor er det terapeutiske målet for diabetikere ved slutten av andre trimester HbA1c < 5,8 %. Normalområdet for HbA1c hos ikke-diabetikere derimot er 4,3-1,1% (16).

## *1.2 Formulering av problemstillingen*

Vi skal identifisere risikofaktorer og hvilke påvirkning GDM har på den gravide og fosteret, samt hvordan GDM kan håndteres og kontrolleres. Vi vil diskutere diagnostikk og behandling av diabetes generelt og GDM spesielt med fokus på fordeler og ulemper med glukosebelastning og HbA1c som screeningmetoder for diabetes i svangerskapet.

## 2. Teori

### 2.1 Fysiologien av glukose

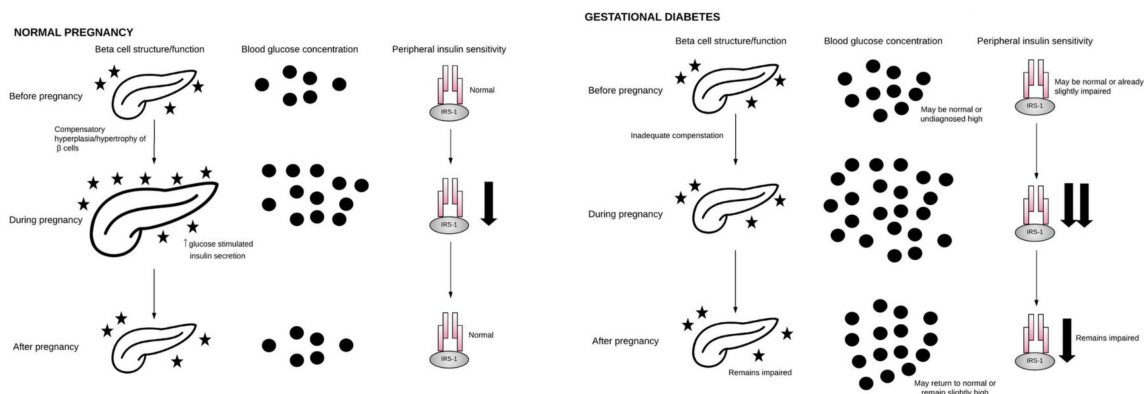
Glukose er et hydrokarbon med molekylformelen  $C_6H_{12}O_6$ . Det er en essensiell energikilde for alle organismer på jorden, og glukose med sine isometriske former (galaktose og fruktose) er molekylene som bygger opp sakkarider. Sakkarider er en essensiell del av næringen, ettersom sakkarider er en av tre hovednæringsstoffer i maten vi får i oss. Sakkarider er som sagt bygget opp av hydrokarboner, og kan bestå av ett, to eller flere hydrokarboner. Vi skiller mellom monosakkarider, disakkarider, polysakkarider og oligosakkarider (3).

I blodet hos mennesker blir mengden glukose regulert ved hjelp av peptidhormonene insulin og glukagon. Insulin gjør at blodsukker blir lagret i form av glykogen, et polysakkarid som er bygget opp av lange forgrenede kjeder av glukose. Glukagon har motsatt effekt sammenlignet med insulin, det gjør at glykogenmolekylene blir brutt ned til fritt glukose i blodet. Kroppen slipper ut insulin dersom blodsukkeret er for høyt, og glukagon slippes ut når blodsukkeret er for lavt. Balansen mellom insulin og glukagon er derfor essensiell for kroppens metabolisme og energiomsetning (3).

Disse hormonene produseres i de langerhanske øyene i pankreas, alfa-øyene produserer glukagon mens beta-øyene produserer insulin. Dersom kroppen har problemer med denne balansen, vil tilstanden kalles diabetes. Diabetes er definert ved kronisk forhøyede blodglukosenivåer. Vi skiller mellom diabetes type I og II, hvor type I skyldes autoimmun ødeleggelse av langerhanske beta-øyer i pankreas. Dette fører til at kroppen ikke kan produsere insulin selv. Diabetes type II skyldes at kroppens celler ikke responderer tilstrekkelig på insulin (3).

Under svangerskapet vil det forekomme en økning i aktiviteten i kroppens endokrine kjertler. Dette fører til økt utskillelse av diverse hormoner som thyrotropin, prolaktin og andre hypofysehormoner. Disse hormonene vil sammen med progesteron forstyrre kroppens glukosebalanse. Denne økte hormonaktiviteten fører til økt press på pankreas, og de insulinproduserende beta-langerhanske øyene vil bli forstørret(2). Det er ikke uvanlig at kvinner utvikler diabetes i svangerskapet, ettersom cellene lettere kan miste følsomheten ovenfor insulin når det er høye konsentrasjoner insulin tilstede. Dette fører til

svangerskapsdiabetes, en tilstand som ofte er midlertidig, men som i noen tilfeller fører til diabetes for resten av pasientens liv (2). Som vises i figuren under.



Figur 1: Forskjell mellom normal svangerskap og svangerskapsdiabetes

## 2.2 Prevalens av svangerskapsdiabetes mellitus (GDM) i Norge

Noen regionale og publiserte studier ble utført i de ulike delene av Norge. De rapporterte spekteret av GDM, i henhold til de utvalgte studiene. De varierte mye med et spekter så lavt som 0,7 % til så høyt som 31,5 % (1). Hovedsakelig på grunn av ulike GDM-diagnostiske kriterier, etnisitet til deltakerne, datakilder og populasjonsbasert studiedesign. Ved bruk av de nasjonale kriteriene varierte den rapporterte prevalensen av GDM mye. Fra 0,9 % til 13,4 %. Bruken av de strengeste kriteriene til IADPGS og WHO 2013 økte imidlertid prevalensen av GDM kraftig, fra 7,4 % til 31,5 %. På en annen side, ved bruk av de 2017-reviderte nasjonale kriteriene ble det anslått at 9,2 % av gravide hadde GDM. Blant disse populasjonsbaserte studiene utført i Norge var prevalensen av GDM omtrent 13 % i en studie og 1–2 % i andre studier (1).

Prevalensen av GDM i befolkningsstudier i Norge er lavere enn 2 %, ved bruk av Verdens helseorganisasjon (WHO) 1999-kriterier. Mens studier i høyrisikopopulasjoner, slik som ikke-europeisk etnisitet, rapporterte prevalensrater fra 8 % til 15 % (1).

I en sykehusbasert studie i 2019 av to nordlige byene i Norge indikerte gravide kvinner med ikke-europeisk etnisitet en større risiko for å utvikle GDM. Dette sammenlignet med europeisk etnisitet gravide kvinner som henholdsvis 14,7 % vs. 2,2 % (1).

### 2.3 Patogenese ved svangerskapsdiabetes

Patogenesen av GDM er assosiert med insulinresistens (IR) under graviditet, redusert følsomhet for insulin i mors vev, insulinreseptor- og signaltransduksjonsreseptorforstyrrelser, fri fettsyre (FFA), betennelse, genetisk følsomhet og autoimmun sykdom (4). IR og beta-celledysfunksjon anses å spille en kritisk og sentral rolle i patogenesen av GDM. Som en metabolsk faktor har IR blitt korrelert til en betennelsestilstand, som er et sentralt trekk i utviklingen av type 2 diabetes mellitus (DM) generelt, siden ulike faktorer synergistisk hemmer insulinproduksjonen delvis gjennom sekresjon av pro-inflammatoriske cytokiner og reguleringen av pro-inflammatoriske signalveier. I tillegg bidrar aktivering av pro-inflammatoriske signalveier til progresjon av GDM gjennom fettsyrer, aminosyrer, reaktive oksygenarter (ROS) og markører for oksidativt stress (4).

Insulinresistensen skyldes en kombinasjon av økt fettinnhold hos mor, og de insulindesensibiliserende effektene av hormonelle produkter fra placenta. Det faktum at insulinresistens raskt avtar etter fødselen antyder at den største bidragsyteren til denne tilstanden av resistens er graviditetshormoner. En annen faktor er at bukspyttkjertelens  $\beta$ -celler normalt øker insulinsekresjonen for å kompensere for insulinresistensen under graviditet (2).

### 2.4 Patofysiologi

Økninger i graviditetshormoner vil føre til en rekke endringer i metabolismen og stoffskiftet. Blant annet vil disse endringene innebære lavere fastende blodglukosenivåer, avleiring av fett, langsommere magetømming og økt appetitt. Når svangerskapet utvikler seg, vil en kunne observere økte konsentrasjoner med blodglukose i tidsrommet etter den gravide kvinnen har spist mat. Dette skjer som en følge av at vevets sensitivitet for insulin avtar (5).

Svangerskapsdiabetes er vanligvis et resultat av  $\beta$ -celledysfunksjon på bakgrunn av kronisk insulinresistens under graviditet, og dermed representerer både  $\beta$ -celle svekkelse og insulinresistens i vev kritiske komponenter i patofysiologien til svangerskapsdiabetes (5).

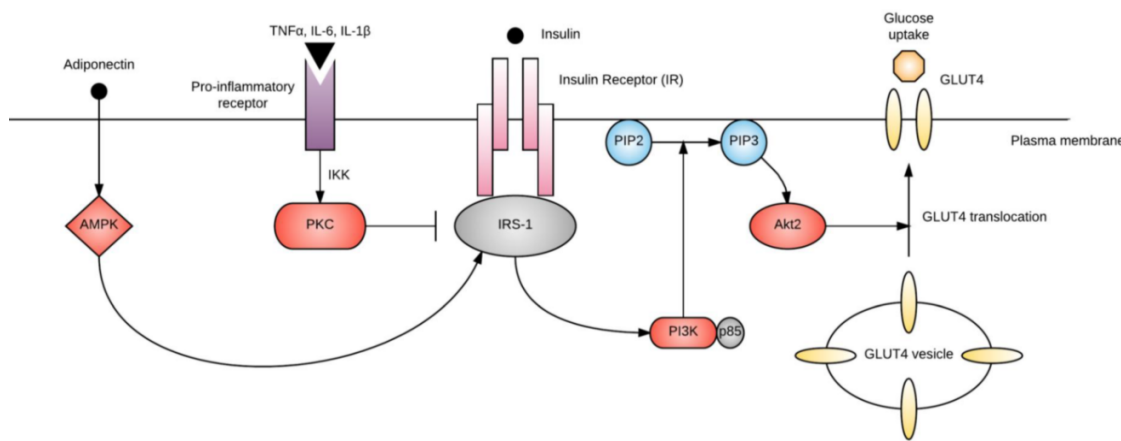
### 2.4.1 $\beta$ -celledysfunksjon

Den primære funksjonen til  $\beta$ -celler er å lagre og skille ut insulin som respons på glukosebelastning. Når  $\beta$ -celler mister evnen til å registrere blodsukkerkonsentrasjonen tilstrekkelig, eller til å frigjøre tilstrekkelig insulin som respons, klassifiseres dette som  $\beta$ -celledysfunksjon.  $\beta$ -celledysfunksjon antas å være et resultat av langvarig, overdreven insulinproduksjon som respons på kronisk brenseloverskudd. For å opprettholde riktig glukosekontroll under svangerskapet, må bukspyttkjertelens  $\beta$ -celler hos moren øke insulinsekresjonen nok til å motvirke det tilsvarende fallet i vevsfølsomhet for insulin. Av en eller annen grunn kan ikke gravide kvinner som utvikler svangerskapsdiabetes øke insulinproduksjonen for å kompensere for deres økte insulinresistens. Postreseptordefekter i insulinsignaleringskaskaden ser ut til å være involvert i utviklingen av insulinresistens (2).

Nedreguleringen av insulinreseptorsubstratet-1 (IRS-1) kan bidra til redusert insulinmediert glukoseopptak i skjelettmuskulaturen. Pasienter med svangerskapsdiabetes har også redusert evne til insulinreseptoren B til å gjennomgå tyrosinfosorylering (2).

### 2.4.2 Insulinresistens

Insulinresistens oppstår når cellene ikke lenger reagerer tilstrekkelig på insulin. På molekylært nivå er insulinresistens vanligvis en svikt i insulinsignaleringen, noe som resulterer i utilstrekkelig plasmamembrantranslokasjon av glukosetransportør 4 (GLUT4) - den primære transportøren som er ansvarlig for å bringe glukose inn i cellen for å brukes som energi som vises i figur 2. Hastigheten av insulinstimulert glukoseopptak reduseres med opptil 54 % i GDM sammenlignet med normal graviditet. Mens insulinreseptoroverflod vanligvis er upåvirket, demper redusert tyrosin eller økt serin/treonin-fosorylering av insulinreseptoren insulinsignalering (2). I tillegg er endret uttrykk og/eller fosorylering av nedstrøms regulatorer av insulinsignalering, inkludert insulinreseptorsubstrat (IRS)-1, fosfatidylinositol 3-kinase (PI3K) og GLUT4, blitt beskrevet i GDM. Mange av disse molekylære endringene vedvarer utover graviditeten (2).



*Figur 2 Forenklet diagram over insulinsignalering. Binding av insulin til insulinreseptoren (IR) aktiverer IRS-1. Adiponectin fremmer IRS-1-aktivering gjennom AMP-aktivert proteinkinase (AMPK), mens pro-inflammatoriske cytokiner aktiverer proteinkinase C (PKC) via IκB kinase (IKK), som hemmer IRS-1. IRS-1 aktiverer fosfatidylinositol-3-kinase (PI3K), som fosforilerer fosfatidylinositol-4, 5-bisfosfat (PIP2) til fosfatidylinositol-3, 4, 5-fosfat (PIP3). PIP3 aktiverer Akt2, som fremmer GLUT4-translokasjon og glukoseopptak i cellen.*

## 2.5 Risikofaktorer

Kvinner med en historie med svangerskapsdiabetes har også økt risiko for å utvikle svangerskapsdiabetes i påfølgende svangerskap. Levering av et makrosomisk spedbarn (spedbarn på >4000 gram), eller en mistenkt glukoseintoleranse i et tidligere svangerskap er også risikofaktorer for svangerskapsdiabetes. Andre risikofaktorer inkluderer glukosuri, en sterk førstegrads familiehistorie (foreldre eller søsken) med type 2 diabetes eller svangerskapsdiabetes, eller en historie med uforklarlig fosterdød.<sup>37</sup> Hyppigheten av svangerskapsdiabetes er 7–10 ganger høyere hos gravide kvinner eldre enn 24 år enn hos de yngre enn 24, noe som tyder på at universell screening vil være mest effektiv i den eldre gruppen (5).

Fedme er også sterkt knyttet til utviklingen av svangerskapsdiabetes (5). I en populasjonsbasert kohortstudie av rundt 97 000 fødsler, hadde overvektige kvinner en tre ganger økt risiko for å utvikle svangerskapsdiabetes enn ikke-overvektige kvinner. Ikke bare kvinner med fedme (kroppsmasseindeks [BMI] >30), men også overvektige kvinner (BMI 25–29) har en sterkt økt risiko for å utvikle svangerskapsdiabetes. Sammenligning av svangerskapskomplikasjoner og utfall mellom overvektige og ikke-overvektige kvinner viser

en forekomst av svangerskapsdiabetes på 24,5 % for overvektige mot 2,2 % for ikke-overvektige kvinner. 41 Andelen av fedme øker dramatisk over hele verden, 42 samtidig øker følgelig frekvensen av svangerskapsdiabetes (5)

### *2.6 Effekter for mor*

Den viktigste effekten for mor av svangerskapsdiabetes er en høyere langsiktig risiko for å utvikle metabolsk syndrom og type 2 diabetes. En gjennomgang av litteraturen har vist at kvinner med en historie med svangerskapsdiabetes og fedme (og deres barn) har en betydelig større risiko for å utvikle et metabolsk syndrom enn mødre (og deres barn) uten historie med svangerskapsdiabetes eller fedme. Hos avkommet økte den økte risikoen for metabolsk syndrom med alderen (5).

### *2.7 Fostereffekter*

Glukose går fritt fra mor til foster, men det gjør ikke mors insulin. Dermed utsetter svangerskapsdiabetes hos mor fosteret for høyere konsentrasjoner av glukose enn normalt, noe som tvinger fosteret til å øke sin egen insulinproduksjon. Dessverre, kan overflødig insulin produsert av fosteret som svar på mors svangerskapsdiabetes føre til at fosteret vokser for mye, en tilstand kjent som «stor for svangerskapsalderen». Et foster med en fødselsvekt over 4000–4500 g omtales som makrosomisk. Gjennomsnittlig glukosekonsentrasjon er sterkt assosiert med neonatal fødselsvekt hos kvinner med svangerskapsdiabetes. Videre korrelerer økt insulinkonsentrasjon i både fosterblod og fostervann med økt forekomst av fostermakrosomi. Fostre som er store i forhold til svangerskapsalder har en økt risiko for skade, som skulderdystoki og nyfødt asfyksi, under vaginal fødsel. Derfor er keisersnitt ofte den foretrukne måten å føde en baby som er stor i forhold til svangerskapsalder, selv om dette kan føre til økt traume for mor (5).

Fostre som utsettes for et miljø med høyt glukose nivå kan ha andre medisinske komplikasjoner etter fødselen, inkludert respiratorisk distress-syndrom hos spedbarn, kardiomyopati, hypoglykemi, hypokalsemi, hypomagnesemi, polycytemi og hyperviskositet (5). Det har mangler solid bevis som forbinder mild hyperglykemi og uønskede perinatale utfall. Et hyperglykemisk intrauterint miljø øker betydelig sannsynlighet for å utvikle type 2 diabetes hos voksne avkom av hvite kvinner med enten diettbehandlet svangerskapsdiabetes

eller type 1 diabetes under svangerskapet. Etter fødselen kommer spedbarn ut fra miljøet med høy glukose, men de har ofte livslang økt risiko for glukoseintoleranse og fedme (5).

## 2.8 Screening

Screening for GDM utføres på ulike måter i ulike land. Prinsippet for screening blir også ofte endret, på grunn av økt kunnskap rundt tilstanden GDM. Screening er et viktig verktøy for å oppdage og bekjempe forekomst av GDM hos kvinner. Den største utfordringen for dette er at det er vanskelig å oppdage GDM, spesielt tidlig i forløpet. Målet med screening for GDM hos gravide kvinner er å redusere komplikasjoner for både mor og barn (6). Ulike metoder for diagnostisering av GDM blir tatt i bruk i ulike land, og det er ingen global enighet om hvilken screeningmetode som er best i praksis. Dette fører til at det er utfordrende å sammenligne studier fra ulike land. Screeningmetoden som tatt i bruk i Norge består av en glukosebelastningstest/OGTT hvor kvinnen må faste etter midnatt kvelden før undersøkelsen. Først måles mengden blodsukker i fastende tilstand, deretter inntar kvinnen vann innblandet 75g sukker. Tidspunktet noteres, og etter to timer vil blodsukkernivået måles på nytt (6).

Resultatene tolkes og følges opp av helsepersonell. Det er satt følgende referansenivå for GDM:

- Fastende blodsukker:  $\geq 5,3$  mmol/l til og med 6,9 mmol/l
- Blodsukker 2 timer etter belastning:  $\geq 9,0$  mmol/l til og med 11,0 mmol/l.

Denne typen screening ble først introdusert på 1960 tallet i USA, av O'Sullivan et al. Testen gikk ut på en 100g glukosebelastningstest hvor blodsukkeret ble målt etter tre timer. Det ble også undersøkt hvorvidt behandling av GDM forhindrer forekomsten av komplikasjoner som følge av tilstanden. Det ble observert store forskjeller i resultatene mellom kontrollgruppen og behandlingsgruppen, og kriteriene ble tatt i bruk innenfor diagnostikken (6). I 1980 ble en standardisert metode innført, hvor 75g sukker ble benyttet for glukosebelastningen, og blodsukkeret ble målt to timer etter belastningen. WHO (world health organization) tok skrittet videre med å anbefale 75g glukosebelastning også ved diagnostisering hos gravide. Den amerikanske organisasjonen "National Diabetes Data Group" anbefalte fortsatt praksisen med 100g glukosebelastning. Dermed ble det uenighet om hvilken prosedyre som skal følges. I dag er de to vanligste prosedyrene for screening 75g glukosebelastning eller 50g etterfulgt av 100g ved høyt blodsukker etter belastningen (6).



Dersom ett av følgende kriterier blir oppfylt, vil kvinnene bli kalt inn til screening for diabetes i første del av svangerskapet:

- Kvinnen har diabetes i nærmeste familie
- Har hatt svangerskapsdiabetes tidligere
- Kommer fra et land som har hyppig forekomst av GDM
- Har født et barn med vekt på over 4,5kg
- Har en BMI verdi over 30

Dersom kvinnen blir diagnostisert med pregestasjonell diabetes, vil hun bli behandlet for sin diabetes av spesialhelsetjenesten. Kvinner med målinger av HbA1c som er rett under referanseverdiene til pregestasjonell diabetes (41-47mmol/mol (5,9-6,4%)) vil få opplæring i å måle blodsukker, og å omstille livsstilen og kostholdet for å unngå diabetes. Kvinner med HbA1c verdier innenfor normalområdet (<41mmol/mol (><5,9%)) vil fortsette med vanlige svangerskapskontroller, og tar glukosebelastningstest i uke 24 - 28 for å bekrefte eller utelukke svangerskapsdiabetes (6).

I Norge benytter helsedirektoratet disse kriteriene for å selektere ut hvilke kvinner som skal inn i screeningprogrammet:

- Førstegangsfødende kvinner over 25 år
- Etnisk opprinnelse fra steder som er utsatt for svangerskapsdiabetes (særlig Asia og Afrika)
- Nær familie med diabetes
- Før-gravid kroppsmasseindeks (BMI) høyere enn 25kg/m<sup>2</sup>

Eller ved tidligere svangerskap:

- Alder over 40 år uten andre risikofaktorer
- Barn med fødselsvekt over 4500g
- Nedsatt glukosetoleranse
- Svangerskap- og fødselskomplikasjoner som er assosiert med svangerskapsdiabetes (fastsittende skuldre og preeklampsi)
- Tidligere påvist svangerskapsdiabetes

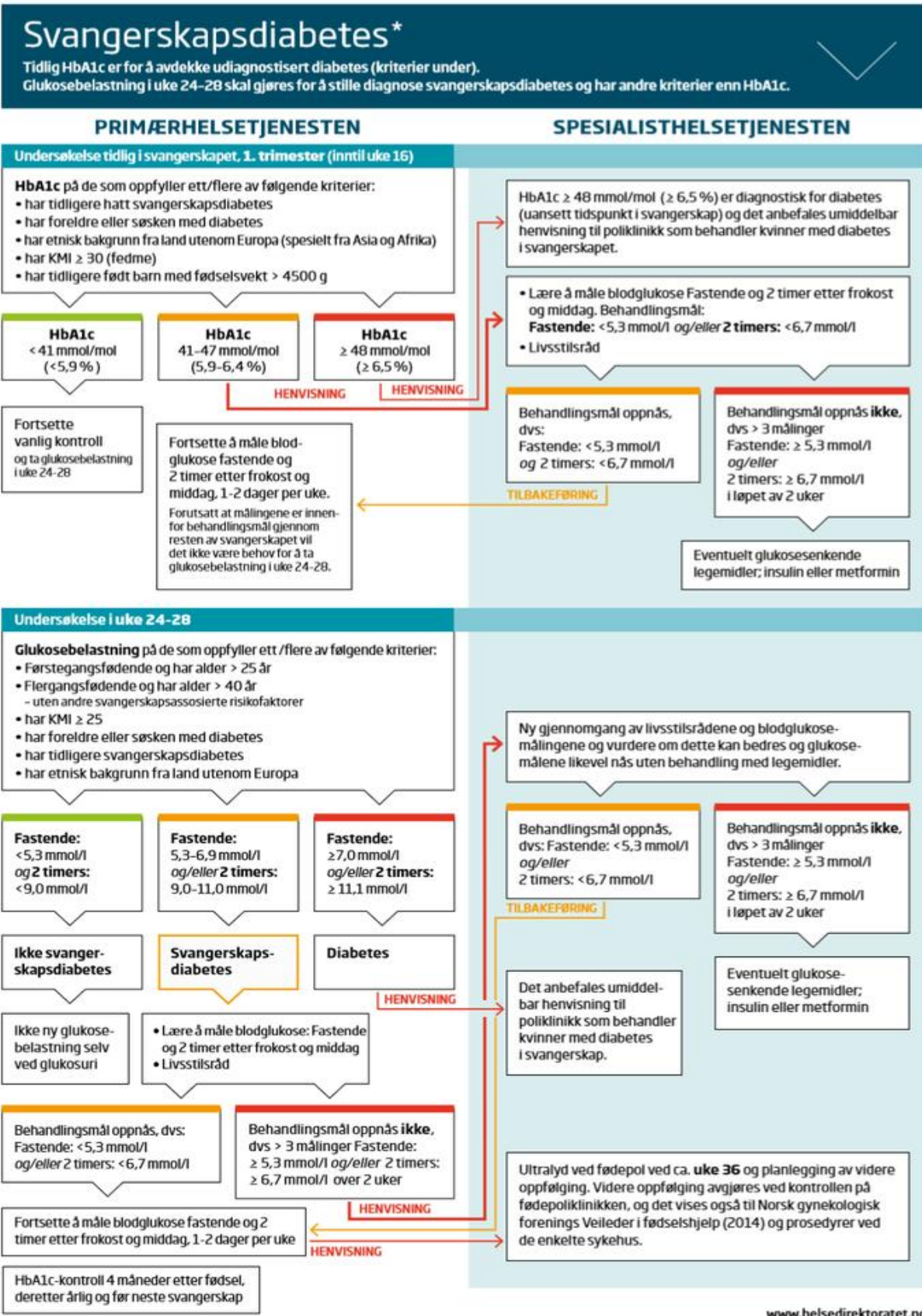
Ved kjent diabetes eller svangerskapsdiabetes er glukosebelastning kontraindisert. Med andre ord, behandlingen blir ikke utført ettersom den vil bare føre til unødvendig belastning av pasienten (6).

Helsedirektoratet har utarbeidet en oversiktsalgoritme som viser veien for screening, diagnostisering og oppfølging av kvinner med svangerskapsdiabetes i Norge. Oversikt Algoritmen inneholder hovedelementene i Nasjonal faglig retningslinje for svangerskapsdiabetes, men inkluderer ikke alle anbefalingene og vil på ingen måte erstatte fullversjonen av retningslinjen. Algoritmen er vist i figur3. Screeningmetodene verden over varierer på flere felt;

- Hvilke kvinner som inngår i screening kriteriene
- Hvor stor dose glukose som benyttes ved glukosebelastningstest
- Hva som er diagnostiske blodsukkerverdier for svangerskapsdiabetes De mest brukte kriteriene for diagnostisering av svangerskapsdiabetes verden over presenteres i tabellen 1.

Tabell 1: Oversikt over forskjellige screening- og diagnosemetoder benyttet verden over

Organisasjon	HbA1c <uke 20 i svanger skap	Plasma glukose ved faste	Glukose belastni- ng uke 24-28	1 times plasma glukose	2 timers plasma glukose	3 timers plasma glukose	Benyttes i
WHO (2013)	Måles ikke	5,1-6,9 mmol/l	75g glukose	≥10 mmol/l	8,5-11 mmol/l	Måles ikke	Kina, Korea, Thailand , Pakistan, Filippinene Benyttes også i flere studier på tross av at helsevesenet ofte bruker andre metoder i daglig praksis.
WHO (1998)	Måles ikke	≥7,0 mmol/l	75g glukose	Måles ikke	≥11,1 mmol/l	Måles ikke	Sri Lanka Vietnam Malaysia Singapore
IADPSG <sup>1</sup> / ADA <sup>2</sup>		≥5,1 mmol/l	75g glukose	≥10 mmol/l	≥8,5 mmol/l	Måles ikke	USA
ACOG <sup>3</sup>	Måles ikke	≥5,3 mmol/l	50g etterfulg t av 100g glukose hvis ≥7,8	≥10 mmol/l	≥8,6 mmol/l	≥7,8 mmol/l	USA foretrukket metode Taiwan
Canadian Diabetes Association/ Diabetes Canada	Verdi ≤ 6,5% godtas, <6,1% ønskes	≥5,3 mmol/l	50g glukose etterfulg t av 75g hvis ≥7,8	≥10,6 mmol/l	≥9,0 mmol/l	Måles ikke	Canada, foretrukket metode
Dabetes Canada	≤6,5%	≥5,1 mmol/l	75g glucose	≥10,0 mmol/l	≥8,5 mmol/l	Måles ikke	Canada, alternativ metode
ADIPS <sup>4</sup>	5,9- 6,4%	5.1-6,9 mmol/l	75g glucose	≥10,0 mmol/l	8,5-11 mmol/l	Måles ikke	Australia New Zealand
Japanese Society of Obstetrics and Gynaecology	Måles ikke	≥5,1	50g etterfulg t av 75g hvis ≥7,8	≥10,0 mmol/l	≥8,5 mmol/l	Måles ikke	Japan
NORGE	5,9- 6,4%	5,3-6,9 mmol/l	75g glukose	Måles ikke	9-11 mmol/l	Måles ikke	Norge



Figur 3: algoritme for diagnose av svangerskapsdiabetes

## 2.9 Hba1c (hva er Hba1c, og hvordan detekteres det i en blodprøve)

Hemoglobin er det oksygenfraktende proteinet som befinner seg i de røde blodcellene (17). Proteinet står for kroppens gassutveksling, og er essensielt for å frakte oksygen rundt om i kroppen. Dersom dette proteinet kolliderer med glukose i blodet, kan det oppstå en prosess som kalles glykering, hvor hemoglobin binder seg med glukosemolekylet. Glykert hemoglobin kalles HbA1c, og måling av hvor mye hemoglobin som har blitt glykert vil kunne gi et estimat over pasientens langtidsnivåer for blodsukker. HbA1c måling vil være påvirket av erytrocyttens levetid, dvs det vil være indikativt for gjennomsnittlig blodglukose de siste 8 til 12 ukene (17).

Ettersom HbA1c nivåer er påvirket av erytrocytters levetid, vil pasienter med ulike typer anemi ofte få et lavere utslag på HbA1c tester enn en vil forvente ut ifra disse pasientenes p-glukose nivåer (18). Det er også en rekke andre tilstander som vil føre til tilsynelatende lav HbA1c i forhold til pasientens reelle blodglukosenivå, som blant annet leversvikt, graviditet og høy alder. Som nevnt tidligere, er HbA1c en markør som er assosiert med langtids blodglukose. I et svangerskap vil blodglukose svinge kraftig, noe en HbA1c måling ikke vil kunne fange opp. En annen faktor som gjør HbA1c uegnet for diagnostisering av svangerskapsdiabetes er at kvinner i svangerskap i snitt har lavere HbA1c verdier enn ikke gravide kvinner. En mulig forklaring på dette er at gravide kvinner har en lavere snitt-levetid for røde blodceller (18).

Fra det andre trimesteret til det tredje trimesteret vil gravide kvinner i snitt ha jernmangel. Jernmangel vil øke HbA1c nivåer, som videre kompliserer HbA1c som en markør for svangerskapsdiabetes. På grunn av disse feilkildene fastholder helsedirektoratet at det er glukosebelastning som skal benyttes for den endelige diagnosteringen av svangerskapsdiabetes (18).

Helsedirektoratet stiller strenge krav til kvaliteten av metoder som tester for HbA1c. Det er krav til at variasjonen ikke overskrider 3%. For dette benyttes interne kvalitetskontroller hvor en kjent løsning testes minst 20 ganger, og variasjonen regnes ut (17). Disse målingene er kun gyldige ved testing med samme lot nummer på reagensene. I tillegg til dette har NOKLUS en ekstern kvalitetskontroll hvert kvartal, hvor en løsning med kjent verdi sendes til sine deltakere. Målingene skal ikke vike mer enn  $\pm 10\%$  fra den kjente verdien for at laboratoriet skal ha en akseptabel tilbakemelding på kvalitetskontrollen. HbA1c er holdbart

opptil 5 døgn, og kan derfor analyseres ved et annet, samarbeidende laboratorium dersom eget laboratorium ikke har ressursene til å måle HbA1c, eller ikke greier å opprettholde kravene for god kvalitet (17).

HbA1c brukes ikke til å stille selve diagnosen, men brukes til å identifisere kvinner med høy risiko for å utvikle enhver form for diabetes i svangerskapet. HbA1c brukes også som et verktøy for å screene for kvinner som allerede har begynt å utvikle diabetes før svangerskapet (pregestasjonell diabetes). Det finnes flere metoder for screening og diagnostisering enn disse. Dette skaper utfordringer når man skal måle prevalens og sammenligne forekomsten mellom forskjellige land (7,17,18).

### *2.10 Test-prinsipp for måling av HbA1c*

#### **Sykehuset i Ålesund bruker metoden HPLC:**

HPLC (High Performance Liquid Chromatography), også kalt ionebyttekromatografi er en metode som går ut på å skille molekyler/partikler basert på deres egenskaper når de eksponeres for lys. Prøvematerialet fortynnes og blir injisert inn i en kolonne. I kolonnen vil en ionebytte-buffer med økende styrke sendes gjennom kolonnen. De separerte gruppene med hemoglobin vil passere forbi en lyskilde, hvor de blir detekert ved hjelp av lys ved bølgelengden 415nm. Når hemoglobinet passerer lyset, vil absorpsjonen måles, og et scatterplot vil dannes. En vil få en kurve med to grupperinger, en gruppering med "vanlig" hemoglobin, og en gruppering med HbA1c. Maskinen som benyttes på sykehuset i Ålesund har en algoritme som vil automatisk regne ut prevalensen for HbA1c sammenlignet med resterende hemoglobin (19).

Ikke alle prøver kan analyseres med HPLC metoden, da må en alternativ metode benyttes. På sykehuset i Ålesund benyttes en immunologisk metode dersom prøven ikke kan analyseres ved hjelp av HPLC metoden. Disse prøvene som ikke kan analyseres ved HPLC vil bli identifisert ved at de ikke oppfyller kriteriene for godkjenning av resultatet når en lege, eller annet helsepersonell skal godkjenne og besvare rekvirerte prøver. Denne immunologiske metoden utføres også maskinelt, slik som HPLC (19).

Den immunologiske metoden baserer seg på inhibering av lateks agglutinerings, hvor et syntetisk fremstilt molekyl konkurrerer med HbA1c for bindingsstedet på monoklonalt mus-

antistoff som er spesifikt for HbA1c. Når det syntetisk fremstilte molekylet binder seg til bindingssetet, i stedet for HbA1c, vil antistoffet fra mus agglutinere, og en vil få en økt absorpsjon ved bølgelengden 531 nm. Når HbA1c bindes til dette antistoffet, vil løsningen få en lavere absorpsjon fra lys ved bølgelengden 531 nm, den lavere absorpsjonen skyldes at agglutineringspartiklene blir inhibert av HbA1c. Løsningens HbA1c konsentrasjon er invers proporsjonal med løsningen absorpsjon ved 531 nm, og instrumentet vil automatisk regne ut konsentrasjonen ved hjelp av en standardkurve (20,21).

Vi bruker ikke immunologisk metode ved Hb <7 g/dL, HbA1c <15 mmol/mol, HbF >10%, Triglyserid >15,3 mmol/L eller ved høy RF. (20,21).

### *2.11 Faktorer som påvirker anvendeligheten av HbA1c*

Nøyaktigheten av HbA1c som et mål på et individs nivå av glykemi påvirkes primært av tilstander som påvirker overlevelsestid for røde blodlegemer eller ikke-enzymatisk glykering av hemoglobin. En redusert overlevelsestid for røde blodlegemer vil senke HbA1c-nivået og kan føre til et falskt negativt resultat, for eksempel ved eventuell hemolytisk anemi, kronisk nyresvikt, alvorlig leversykdom og anemi ved kronisk sykdom (8). HbA1c-nivåer faller også hos de fleste kvinner tidlig i svangerskapet, noe som antas å ha sammenheng med økt produksjon av røde blodlegemer og en reduksjon i fastende blodsukker nivåer. En viktig faktor som påvirker HbA1c-nivået er jernmangel, som blir mer vanlig utover i svangerskapet. Hvorvidt det er en assosiert anemi og om jern utskifting er i gang er også vurderinger, som alle ble gjennomgått nylig. Jernmangel kan forlenge overlevelsen av røde blodlegemer og øke HbA1c-nivåene. Studier i både ikke-gravide og gravide populasjoner viser at jernmangel kan føre til en 1–1,5 % relativ økning i HbA1c, eller en absolutt økning på 1–2 mmol/mol (0,1–0,2 %), som faller etter behandling. Hypotesen skyldes en assosiert økning i umodne røde blodlegemer (8).

Medfødte varianter av hemoglobinmolekylet (hemoglobinopatier), som kan være relativt vanlige i visse etniske samfunn (f.eks. Afrika, Middelhavet), påvirker HbA1c-resultatet, hovedsakelig på grunn av interferens med laboratoriemålinger av HbA1c (som vanligvis reduserer resultatet) (8). Mottakelighet for interferens varierer mellom metodologier, og National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) gir en oppsummering av effekten av vanlige hemoglobinopatier på måling av HbA1c-nivåer ved hjelp av ulike metoder. Imidlertid bør ethvert HbA1c-resultat som ikke er i samsvar med kliniske

forventninger, eller resultatene av selvovervåkede kapillære blodsukkeravlesninger, varsle legen om å vurdere et potensielt problem. Noen metoder for HbA1c-måling (som boronataffinitetskromatografi) er mindre mottakelige for virkningene av hemoglobinopatii og bør vurderes i populasjoner med høyere forekomst av hemoglobinopatii eller som en tilleggstest ved mistanke om en. En diagnose av unormalt hemoglobin bør også bekreftes ved passende undersøkelser. Noen anbefalinger indikerer at hvis det er mistanke om en hemoglobinvariant, er ikke HbA1c en passende diagnostisk test og glukosebaserte kriterier bør foretrekkes (8).

### 2.12 HbA1c referanseområde under graviditet

HbA1c-måling under graviditet brukes vanligvis for å overvåke kontroll hos kvinner med allerede eksisterende diabetes. Nylig har HbA1c-analyse blitt introdusert for å screene for tidligere ukjent diabetes ved det første svangerskapsbesøket. Det er også interesse for å finne en HbA1c-terskel som er nyttig for intervensjon, så det er viktig å forstå graviditetsspesifikke referanseområder. Fra tidlig i første trimester faller HbA1c-nivåene, og i begynnelsen av andre trimester når nivåene konsekvent rapporteres som lavere enn hos ikke-gravide kontroller som oppsummert i tabell 2. (8)

Tabell 2: Graviditetsspesifikke referanseområder for HbA1c etter trimester

Study	Ethnic group	BMI	GDM screen	Non-pregnant controls	1st trimester	2nd trimester	3rd trimester
Versantvoort [20], Netherlands	>90 % Caucasian	<30	Low risk women GDM screening practice not reported	<48 mmol/mol <6.5 %	42-36 mmol/mol 4.2-5.4 % n = 93	19-37 mmol/mol 3.9-5.5 % n = 86	21-40 mmol/mol 4.1-5.8 % n = 71
O'Shea [21], Ireland	Caucasian	All	Selective screening based on risk factors All had RPG ≤ 7.7 mmol/L (138 mg/dl), gestation not stated	29-37 mmol/mol 4.8-5.5 % n = 65	24-36 mmol/mol 4.3-5.4 % n = 40	25-35 mmol/mol 4.4-5.4 % n = 106	28-39 mmol/mol 4.7-5.7 % n = 100
HAPO (61), international	Mixed	All	75 g OGTT and RPG at 24-32 weeks gestation Excluded if FPG ≥ 5.8 mmol/L (104 mg/dl), or 2 h ≥ 11.1 mmol/L (200 mg/dl), or if RPG ≥ 8.9 mmol/L (160 mg/dl)	None		24-32 weeks 20-38 mmol/mol (4.0-5.6 %) n = 21,064	
Hiramatsu [22], Japan	Japanese	18.6 to 24.9	Screening practice unclear Included if RPG <7 mmol/L (126 mg/dl); postprandial blood glucose at 1 h <10 mmol/L (180 mg/dl), at 2 h <8.3 mmol/L (150 mg/dl), at 3 h <7.0 mmol/L (126 mg/dl); no glycosuria; 75 g OGTT (only in 46/574 IADPSG criteria)	29-38 mmol/mol 4.8-5.6 % n = 32	28-39 mmol/mol 4.7-5.7 % n = 88	25-36 mmol/mol 4.4-5.4 % n = 196	29-40 mmol/mol 4.6-5.8 % n = 290
Mosca [23], Italy	Caucasian	NR	Universal screening with GCT usually between 24 and 27 weeks gestation, range 15-36 weeks gestation	29-44 mmol/mol 4.8-6.2 % n = 384		18-37 mmol/mol 3.8-5.5 % n = 377	25-37 mmol/mol 4.4-5.5 % n = 68
Radder [24], Netherlands	Not specified	All	Low risk women, GDM screening practice not reported	None	17-30 mmol/mol 3.7-4.9 % n = 30		19-37 mmol/mol 3.9-5.5 % n = 32
Nielsen [25], Denmark	Nordic Caucasian	<30	Early pregnancy group: selective screening based on risk factors Late pregnancy group: all had 75 g OGTT 2 h <7.8 mmol/L (140 mg/dl) at the time of HbA1c analysis	28-45 mmol/mol 4.7-6.3 % n = 145	26-39 mmol/mol 4.5-5.7 % n = 100		25-38 mmol/mol 4.4-5.6 % n = 98
O'Kane [26], UK	Not specified	NR	Selective screening based on risk factors. Two-step: if RPG ≥ 6.5 mmol/L (118 mg/dl) then 75 g OGTT (diagnostic criteria not specified)	<48 mmol/mol <6.5 %	21-43 mmol/mol 4.1-6.1 % n = 8	21-39 mmol/mol 4.1-5.7 % n = 60	21-41 mmol/mol 4.1-5.9 % n = 425

Only studies using DCCT-aligned methods of HbA1c analysis were included. Reference ranges were calculated using mean +2SD, except for Mosca et al. who report the 2.5-97.5 % range  
NR not reported, GCT glucose challenge test, positive ≥7.8 mmol/L (140 mg/dl), OGTT oral glucose tolerance test, RPG random plasma glucose, FPG fasting plasma glucose, IADPSG OGTT criteria FPG  
<5.1 mmol/L (92 mg/dl), 1 h <10 mmol/L (153 mg/dl), 2 h <8.5 mmol/L (153 mg/dl)

Det ser ut til at hos kaukasiske og japanske kvinner bør et HbA1c-nivå over 39 mmol/mol (5,7 %) anses forhøyet i første og andre trimester av svangerskapet (8).



### *2.13 HbA1c som screeningtest*

HbA1c-analyse kan være aktuelt for å oppdage kvinner som går inn i svangerskapet med underliggende hyperglykemi, men mindre nyttig for å oppdage kvinner som utvikler GDM i senere svangerskap. Dessverre skiller ikke terminologien som brukes til å beskrive ulike grader av hyperglykemi i svangerskapet lett mellom disse to ulike kliniske tilstandene, så det kan skape forvirring (8). Generelt har GDM blitt brukt som en paraplybetegnelse for enhver grad av hyperglykemi som er identifisert under graviditet. Nylig har WHO, IADPSG (International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups) og andre lagt til et begrep "åpen diabetes" eller "diabetes i svangerskapet" for å definere kvinner med glukoseøkninger i svangerskapet som ikke oppfyller ikke-definisjoner for diabetes under graviditet (8).

En tidlig graviditetsscreening for å avdekke eksisterende diabetes anbefales, og som et resultat vil kvinner med lavere grad av hyperglykemi, som prediabetes, bli identifisert. Ofte blir disse kvinnene merket som å ha GDM, men de skiller seg fra kvinner som utvikler GDM i andre halvdel av svangerskapet (8). For formålet med denne gjennomgangen bruker vi begrepene "tidlig GDM" for å beskrive kvinner som går inn i svangerskapet med allerede eksisterende glukoseøkninger under terskelen som brukes til å definere diabetes og "senere GDM" for å beskrive kvinner som utvikler hyperglykemi i andre halvdel av svangerskapet. Det er foreløpig ikke klart om kvinner som oppfyller IADPSG OGTT-kriteriene for GDM, eller kvinner med forhøyede HbA1c-nivåer under terskelen for diagnostisering av "diabetes", drar nytte av tidlig intervensjon tidlig i svangerskapet. ADA sier at GDM kun skal diagnostiseres i andre og tredje trimester av svangerskapet (8).

### *2.14 Postpartum HbA1c: for vedvarende hyperglykemi hos kvinner med nylig GDM*

Postpartum oppfølging av kvinner med GDM er viktig, siden det er høy progresjon til type 2 diabetes sammenlignet med kvinner uten GDM-historie. Over hele verden, er postpartum screening etter svangerskapsdiabetes suboptimal, ofte blir færre enn 50 % av kvinnene screenet (8,9). HbA1c-måling ville være en mye mer praktisk test for postpartum hyperglykemi og HbA1c-testing sammen med OGTT doblet postpartum screeningfrekvens. Dessverre er den rapporterte sensitiviteten til HbA1c ved påvisning av postpartum hyperglykemi (diabetes og prediabetes) av OGTT lav. Korrelasjonen mellom HbA1c-nivåer og OGTT er spesielt dårlig de første 6–12 ukene etter fødsel og forbedres med økende

levering-til-test-intervall. Dette kan være relatert til tidlige postpartum endringer i omsetning av røde blodlegemer og jernstatus og til arven etter fødselsbehandling for GDM (8,9).

HbA1c-analyse under graviditet vil sannsynligvis bli et stadig mer nyttig verktøy, så lenge graviditetsspesifikke referanseområder er utviklet og de ulike fallgruvne vurderes (som oppsummert i tabell 3). Ytterligere forskning er nødvendig for å undersøke om det er en viktig forskjell i HbA1c-referanseområdet i svangerskapet etter etnisitet, eller om forskjellene som er notert relaterer seg til andre faktorer (8,9). Nye data tyder på at en HbA1c  $\geq 41$  mmol/mol (5,9 %) er en markør for hyperglykemi i svangerskapet uavhengig av OGTT og at det er assosiert med økt risiko for uønsket graviditetsutfall. Disse funnene må bekreftes av større studier, og randomiserte studier er nødvendig for å vurdere om tidlig intervensjon hos kvinner med forhøyede HbA1c-nivåer i prediabetes-området er fordelaktig (8,9).

*Tabell 3: Criteria for screening with HbA1c and OGTT in pregnancy (Helsedirektoratet, 2020).*

<b>OGTT</b>	<b>HbA1c</b>
<b>Kriterier for screening for GDM mellom svangerskapsuke 24-28</b>	<b>Kriterier for screening med HbA1c før svangerskapsuke 16</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Etnisk bakgrunn fra Afrika eller Asia</li> <li>● Førstegrads slektningr med diabetes (mor, far, søsken)</li> <li>● Pregestasjonell BMI&gt;25</li> <li>● Primiparous &gt;25</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Etnisk bakgrunn fra Afrika eller Asia</li> <li>● Førstegrads relativer med diabetes (mor, far, søsken)</li> <li>● Pregestasjonell BMI&gt;30</li> </ul>
<b>Testen anbefales også til kvinner som har hatt en eller flere fødsler og er:</b>	<b>Testen anbefales også til kvinner som har hatt en eller flere fødsler der hun:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● &gt;40 år</li> <li>● Født en baby som har veid &gt;4500 gram</li> <li>● Har hatt glukoseintoleranse</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Hadde en baby som veide &gt;4500 gram</li> <li>● Hadde nedsatt glukoseintoleranse</li> <li>● Er tidligere diagnostisert med GDM</li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Har tidligere fått diagnosen GDM</li> <li>• Hadde svangerskaps- og fødselsutfall som kan assosieres</li> <li>• med GDM (preeklampsi, komplikasjoner under fødselen)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hadde graviditets- og fødselsutfall som kan assosieres med GDM (preeklampsi, komplikasjoner under fødselen)</li> </ul>
---	---

HbA1c OGTT Kriterier for screening med HbA1c før svangerskapsuke 16: · Etnisk bakgrunn fra Afrika eller Asia · Førstegrads slektninger med diabetes (mor, far, søsken) · Pre-gestasjonell BMI >30 Kriterier for screening for GDM mellom svangerskapsuke 24- 28: · Etnisk bakgrunn fra Afrika eller Asia · Førstegrads slektninger med diabetes (mor, far, søsken) · Pre-gestasjonell BMI >25 · Primiparous >25 år (8,9).

### 2.15 Planlegging for fødsel

Forekomsten av makrosomi hos GDM-pasienter er høyere enn hos normale gravide (10). Dette er fordi hvis mors blodsukker er på et høyt nivå under svangerskapet, vil fosteret produsere mer insulin for å balansere blodsukkeret, noe fører til at fosteret vil lagre mer fett og vev. Derfor blir GDM gravide kvinner anbefalt å føde med støtte fra et profesjonelt medisinsk team. Hovedmålet med å kontrollere blodsukkernivået hos gravide er å minimere komplikasjonene relatert til GDM (hyperglykemi, skulderdystoki og plexus brachialis skader) og risikoer med makrosomi og fødsel etter termin og slik redusere de negative konsekvensene for mor og den nyfødte (10).

### 2.16 Fødselsmåte

Hvis estimert fostervekt er mindre enn 4000 g, kan normal fødsel vanligvis utføres. På den annen side, hvis estimert fostervekt overstiger 4500 g, anbefales keisersnitt som forløsningsmetode. Hvis fosteret veier mellom 4 000 og 4 500 gram, er leveringsmetoden utformet individuelt, med tanke på forløpet av tidligere fødsel, omfanget av bekkensmerter og sannsynligheten for feil forbundet med ekko, og utviklingen av fødselen (10).

### *2.17 Viktigheten av amming*

Amming er den beste ernæringskilden for spedbarn og små barn. Gravide kvinner med GDM må gis riktig ammekunnskap under svangerskapet (10). Amming har langsiktige fordeler for både mor og nyfødt. Morsmelk inneholder antistoffer som hjelper barn med å forhindre lungebetennelse og diaré. Amming kan beskytte mødre og barn som står i fare for å utvikle type 2-diabetes i fremtiden, og amming bør starte en time etter fødselen. Amming kan hjelpe kvinner å gå ned i vekt etter fødsel, og dermed redusere risiko for langvarig diabetes. Mange gravide som har hatt GDM opplever at amming kan bidra til å opprettholde et lavere fastende blodsukkernivå etter fødsel (10).

### *2.18 Etter fødsel*

Overvåking av blodsukkernivå etter fødsel (BGL) Etter at GDM-mødre har født, er kroppen i en tilstand av restitusjon. I løpet av kort tid vil blodsukkeret være kontrollert innenfor et godt område, spesielt hos gravide som behandles med diett og treningsterapi under svangerskapet. Hyperglykemi vil forsvinne umiddelbart; blodsukkeret i denne perioden er ustablilt Innen 24 timer etter fødselen, må derfor moren som bruker farmakologisk terapi under svangerskapet sjekke blodsukkeret regelmessig for å finne ut hvor mye insulin kroppen trenger, målet er at postpartum blodsukker hos alle gravide er mindre enn eller lik 7 mmol/L (10).

### *2.19 Oppfølging av mor og mors Glukose*

Den orale glukosetoleransetesten (OGTT) ble på nytt etter at hver svangerskapsdiabetespasient ble diagnostisert. OGTT skal gjennomføres for gravide med GDM 6 til 12 uker etter fødsel. Hvis resultatene er normale, sjekk dem på nytt før neste graviditet (10).

### *2.20 Blodtrykk, blodlipider.*

Pasienter med svangerskapsdiabetes mellitus er assosiert med hypertensjon, det anbefales å behandles med en ACE-hemmer eller en ATR-hemmer. Overvåk kroppsvekt, midjeomkrets og blodtrykk og blodlipidnivåer hos alle svangerskapsdiabetespasienter hvert 11.-3. år. Det er viktig å finne personer med metabolsk syndrom og å veilede deres behandling (10).

## 2.21 Etterfølgende graviditet

Kvinner som tidligere har hatt GDM kan bli gravide igjen, men risikoen for å utvikle GDM er tre ganger så høy som normalt. Før graviditeten må de overvåke blodsukkeret, opprettholde en god livsstil, ta kontakt med legen i de tidlige stadiene av svangerskapet og fortelle legen at de har hatt GDM før. Legen vil da hjelpe den gravide kvinnen med å utvikle en helseplan for neste graviditet (10).

## 2.22 Forebygging av GDM

Ved å opprettholde normal vekt før graviditet og gjennomføre eventuell vektreduksjon før graviditet kan redusere risikoen for utvikling av GDM. Inntak av store mengder rødt kjøtt, animalsk fett, kolesterol og blodprodukter før graviditet kan øke risikoen for GDM. Under graviditet vil fedme og overvekt betydelig øke risikoen for GDM. Effektiv ernæringskontroll gjennom et næringsrikt kosthold kan redusere risikoen for GDM. Å redusere fett og karbohydratinntaket i kosten kan redusere økningen i kroppsvekt under graviditet (11).

### 2.22.1 Stadig kontroll av blodsukker

GDM må vies oppmerksomhet under hele svangerskapet, både hvordan det kan forebygges og blodsukkerkontroll er viktig. Selvkontroll av blodsukker kan gi viktig informasjon for pasienter. Gjennom blodsukkerovervåking kan de aktivt justere kostholdet og treningen for å få blodsukkeret til å nå ønsket nivå. Gravide kvinner må ta målinger en time før og etter frokost, lunsj og middag hver dag (22,23). Økning eller reduksjon i antall tester er basert på blodsukkerverdien til den gravide og utviklingen av svangerskapet. Målet er:

- Under eller lik 5,5 mmol/L før måltider
- Mindre enn eller lik 7,8 mmol/L etter måltider (22,23).

### 3. Metode

Formålet med denne oppgave er å identifisere risikofaktorer og hvilke påvirkning GDM har på den gravide og fosteret, samt hvordan GDM kan håndteres og kontrolleres. Vi vil diskutere diagnostikk og behandling av diabetes generelt og GDM spesielt med fokus på fordeler og ulemper med glukosebelastning og HbA1c som screeningmetoder for diabetes i svangerskapet.

#### 3.1 Google og google scholar

For en lett måte å finne relevant litteratur, er Google.com en grei plass å starte. Men ettersom at alle mulige nettsider og artikler med søkeordene kommer opp, må man være ekstra kritisk til hvilke man bruker som en kilde. For å finne god og pålitelig litteratur kan man inkludere pålitelige institusjoner, forlag, tidsskrifter eller organisasjoner som man kjenner til i søkefeltet. Noen eksempler er Bioingeniøren, universiteter (NTNU, UIO, Harvard osv.), Folkehelseinstituttet, Store norske/medisinske leksikon. Generelt google søk vil være best å bruke for å finne gode, men mer lettleste artikler angående temaet enn akademiske studier og artikler.

#### 3.2 Oria

Oria, som er NTNU sine interne biblioteksider, ble brukt for å finne vitenskapelige artikler relatert til problemstillingen. Oria er en god søkemonitor og er knyttet opp mot flere store databaser for litteratur. Det er ikke mulig å lese hele artikler eller studier på nettsiden. Man kan lese en oppsummering og finne link til hele artikkelen. Oria vil også foreslå andre relevante artikler om temaet.

#### 3.3 Pubmed

PubMed omfatter mer enn 34 millioner siteringer for biomedisinsk litteratur fra MEDLINE, livsvitenskapelige tidsskrifter og nettbøker. Denne søkemonitoren vil sette ulike perspektiv i studien og har en stor database av litteratur. PubMed, som er utviklet av National Center for Biotechnology Information (NCBI).

#### 3.4 Våres studievalg

Et litteratursøk av *PubMed*, *Oria* og *Google Scholar* ble utført, med språkbegrensninger (engelsk), for å identifisere våres oppgave av GDM har vi avgrenset studier som ble utført fra

januar 2000 til mai 2022, og alle artikler ble avgrenset til fagfellvurderete tidsskrift. Søkebegrepene: Diabetes mellitus, Gestational diabetes, HbA1c, OGTT, Epidemiology Impaired glucose tolerance, pregnancy, pathophysiology, physiology, pathology. og kombinasjoner av disse ble brukt. I tillegg ble datakilder samlet inn fra nasjonale helseundersøkelser utført av myndigheter eller internasjonale organisasjoner som Verdens helseorganisasjon (WHO). Relevante sitater fra publisert litteratur ble også gjennomgått. Ettersom har vi valgt 12 artikler som var relevant for vårt studiet.

#### 4. Resultater

**Artikkel 1 (1).** har tittel «A Systematic Review of the Prevalence of Gestational Diabetes in Norway» og er skrevet av Samira Behboudi Gandevani, Ranjan Parajuli, og Mojtaba Vaismoradi. Det ble publisert i 09 januar 2021 av MDPI. Denne artikkelen gir en systematisk gjennomgang av prevalensen av svangerskapsdiabetes i Norge

**Artikkel 2 (2).** har tittel «The Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus» og er skrevet av Jasmine F Ploughs, Joanna L Stanley, Philip N Baker, Clare M Reynolds og Mark H Vickers. Det ble publisert okt 2018, fra: Int J Mol Sci. Denne artikkelen diskuterer hva som er kjent om patofysiologien til GDM, og hvor det er hull i litteraturen som tilsier videre utforskning.

**Artikkel 3 (3).** har tittel «Physiology, Glucose» og er skrevet av Paris J. Hantzidiamantis; Sarah L. Lappin. Det ble publisert i September 20, 2021. Denne artikkelen omhandler fysiologien av glukose.

**Artikkel 4 (4).** har tittel « Formyl peptide receptor 2 is upregulated in the blood and placenta of patients with gestational diabetes mellitus» og er skrevet Ye, Wenfeng ; Chen, Linlin ; Yang, Yanjun ; Yao, Changfang ; Zhu, Lihua ; Wang, Qi ; Jiang, Jingting. Det ble publisert 2021-10, Vol.47 (10), p.3471-3479. fra The journal of obstetrics and gynaecology research. Denne artikkelen undersøker uttrykket av formylpeptidreseptor 2 (FPR2) i mors blod, navlestrengsblod og placenta hos pasienter med GDM, og å analysere endringene av andre pro-inflammatoriske cytokiner i blod, inkludert interleukin 33 (IL) -33), IL-1 $\beta$ , tumornekrosefaktor alfa (TNF- $\alpha$ ) og C-reaktivt protein (CRP), for å avsløre patogenesen til GDM.

**Artikkel 5 (5).** har tittel «Gestational diabetes: the need for a common ground» og er skrevet av Reece, E Albert, Prof ; Leguizamón, Gustavo, MD ; Wiznitzer, Arnon, MD. Det ble publisert 2009, Vol.373 (9677), s.1789-1797, p.3471-3479. fra The Lancet (British edition).

Denne artikkelen rapporterer kontroversene rundt årsakene, screening, diagnose, håndtering og forebygging av svangerskapsdiabetes.

[Artikkel 6 \(6\)](#). har tittel « Hva er sammenhengen mellom mors fødeland og prevalensen av svangerskapsdiabetes?» og er skrevet av Gro Vårvin Sæther. Det ble publisert 2019. fra Litteraturstudie ved Medisinsk fakultet i Oslo. Denne artikkelen omhandler sammenhengen mellom fødeland og prevalensen av svangerskapsdiabetes.

[Artikkel 7 \(7\)](#). har tittel « The utility of HbA1c for screening gestational diabetes mellitus and its relationship with adverse pregnancy outcomes» og er skrevet av Ye, Min ; Liu, Yuanyuan ; Cao, Xiaopei ; Yao, Fengjuan ; Liu, Bin ; Li, Yanbing ; Wang, Zilian ; Xiao, Haipeng. Det ble publisert 2016, Vol.114, p.43-49. fra Diabetes research and clinical practice. Denne artikkelen evaluerer nytten av glykert hemoglobin A1c (HbA1c) for screening av GDM og analysere dets assosiasjon med uønskede graviditetsutfall hos en gruppe gravide kvinner.

[Artikkel 8 \(8\)](#). har tittel «Is There a Role for HbA1c in Pregnancy?» og er skrevet av Hughes, Ruth C. E ; Rowan, Janet ; Florkowski, Chris M. Det ble publisert 2016-01-06, Vol.16 (1), p.1-10. fra Current diabetes reports. Denne artikkelen diskuterer relevansen av HbA1c-testing i ulike stadier av svangerskapet.

[Artikkel 9 \(9\)](#). har tittel « Screening and management of gestational diabetes» og er skrevet av Benhalima, Katrien, MD ; Devlieger, Roland, MD, PhD ; Van Assche, André, MD, PhD. Det ble publisert 2014, Vol.29 (3), p.339-349. fra Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology. Denne artikkelen gir en oppdatering om screening for GDM og åpenbar diabetes under graviditet. Vi gir også en oversikt over medisinsk og obstetrisk behandling av GDM.

[Artikkel 10 \(10\)](#). har tittel « GESTATIONAL DIABETES MELLITUS » og er skrevet av Ling Ren, and Shuhua Tang. Det ble publisert 2019. LAHTI UNIVERSITY OF APPLIED SCIENCES. Denne artikkelen omhandler veiledning for gravide kvinner.

[Artikkel 11 \(11\)](#). har tittel « Prevention of gestational diabetes mellitus: a review of studies on weight management» og er skrevet av Anne-Sophie Morisset, Annie St-Yves, Johanne Veillette, S John Weisnagel, André Tchernof, Julie Robitaille. Det ble publisert 2010 Jan;26(1):17-25. fra Diabetes Metab Res Rev. Målet med denne artikkelen var å gjennomgå vitenskapelig bevis angående sammenhengen mellom fedme og GDM, og hvordan vektkontroll gjennom ernæringsforebyggende strategier kan vise seg å være vellykket for å redusere risikoen for GDM.



[Artikkel 12 \(12\)](#). har tittel «Dietary advice for treatment of type 2 diabetes mellitus in adults» og er skrevet av Helen MooreCarolyn D SummerbellLee HooperK CruickshankAvni VyasPaul JohnstoneVicki AshtonPeter KopelmanJ Kennedy Cruickshank. Det ble publisert 19 April 2004. Fra American Diabetes Association. Denne artikkelen omhandler vurdering av effekt av type og frekvens av ulike typer kostholdsråd til alle voksne med diabetes type 2 på vekt, mål på diabeteskontroll, sykkelighet, total dødelighet og livskvalitet

## 5. Diskusjon

Svangerskapsdiabetes er en av flere helserisikoer kvinner risikerer å få som konsekvens av et svangerskap, spesielt i visse disponerte populasjoner. Selv om svangerskapsdiabetes tradisjonelt ikke anses som like farlig for det utviklende fosteret som pregestasjonell diabetes, kan svangerskapsdiabetes ha alvorlige, langsiktige konsekvenser for både baby og mor. Bevis tyder nå på at screening, tidlig oppdagelse og behandling kan i stor grad forbedre resultatene for kvinner med denne tilstanden og deres babyer.

Diagnosering av denne tilstanden er krevende ettersom det er flere faktorer som spiller inn på tilstandens utvikling, inklusivt en høy svingning i de gravide kvinnes hormonnivåer. I denne delen av oppgaven vil vi drøfte signifikansen av ulike markører innenfor diagnoseringen av svangerskapsdiabetes.

Dessverre er ikke standarder for screening og diagnose ensartede over hele verden, noe som kan føre til underdiagnostisering og underbehandling av tilstanden. Regelmessig overvåking med fingerstikk er fortsatt den foretrukne metoden for måling av glukosekonsentrasjoner. Kontinuerlig glukosemåling ser imidlertid ut til å ikke bare være nøyaktig, men man kan også oppdage forbigående episoder med hyperglykemi og hypoglykemi, som begge kan være skadelig for fosteret.

I Norge er det flere aspekter som gjenstår for å belyse og fullstendig klargjøre utbredelsen av GDM og dens trend i Norge. Den totale prevalensen av GDM i lavrisiko befolkningen i Norge ble rapportert lav, men bevisene fra tilgjengelig litteratur støttet perspektivet om at prevalensen av GDM har hatt en økende trend de siste tiårene som opplyst i artikkel 1. Artikkel 2 fokusere på den høye metabolske aktiviteten under graviditet. Når hyperglykemi oppdages hos den gravide moren, blir dette referert til som GDM, selv om det fortsatt er

uenighet om diagnostiske kriterier. Det er sannsynlig at genetiske, epigenetiske og miljømessige faktorer alle bidrar til utviklingen av GDM, og at de involverte mekanismene er komplekse og utvikles over en betydelig periode. I de fleste tilfeller handler det om at bukspyttkjertelens  $\beta$ -celler ikke klarer å kompensere for et kronisk drivstoffoverskudd, noe som kan føre til insulinresistens, hyperglykemi og økt tilførsel av glukose til det voksende fosteret.

### *5.1 Justering av markørers normalområder*

Et viktig verktøy for diagnoseringen av GDM er risikofaktorer. En kliniker kan identifisere kvinner som er i faresonen for å utvikle GDM bare basert på informasjon som kvinnens BMI, genetik, livsstil og om hun har tilfeller av diabetes i nærmeste familie. Diagnostisering av diabetes (ikke bare svangerskapsdiabetes, men diabetes generelt) er i konstant endring. Ny forskning forbedrer feltet kontinuerlig, og normalområder reevalueres og korrigeres jevnlig. Senest i 2017 ble HbA1c nivåer i Norge korrigert, for å senke terskelen for å behandle flere kvinner for svangerskapsdiabetes i Norge. Målet med korrigerende av normalområdene er at flest mulig av pasientene som utvikler svangerskapsdiabetes skal identifiseres, samtidig som færrest mulig friske pasienter blir kalt inn til unødvendig prøvetaking. Ettersom disse normalområdene kontinuerlig justeres, setter det stort press på klinikerne som har som oppgave å identifisere pasienter med GDM.

### *5.2 Konsekvenser for mor og barn*

GDM kan forårsake en rekke helsemessige konsekvenser for mor og barn. Dersom tilstanden ikke identifiseres og behandles, vil det kunne få livsvarige konsekvenser både mor og barn. Svangerskapsdiabetes kan forårsake problemer som at fosteret vokser seg større enn normalt, prematur fødsel (føde før 37. uke av svangerskapet). Svangerskapsforgiftning er en tilstand som forårsaker høyt blodtrykk under graviditet og kan føre til graviditetskomplikasjoner hvis den ikke behandles. Fosteret kan utvikle lavt blodsukker eller gulfarging av hud og øyne ( bilirubin ) etter fødselen, noe som kan kreve behandling på sykehus. Svangerskapsdiabetes kan også føre til tap av babyen (dødfødsel).

### *5.3 Utviklingen av insulinresistens under graviditet*

Fedme er en sentral årsak til insulinresistens, og endringene i insulinfølsomhet gjennom svangerskapet er delvis relatert til mors fettmasse. Insulinresistens er den reduserte biologiske

responsen på en gitt insulindose, enten den er endogen eller eksogen, i målvevet (lever, muskel eller fettvev). I et normalt svangerskap blir mors vev stadig mer ufølsomt for insulin. En 50-60 % reduksjon i insulinfølsomhet ses ved fremskredet svangerskap både hos kvinner med normal glukosetoleranse og hos kvinner med svangerskapsdiabetes. Endringene i insulinfølsomhet gjennom graviditet antas å være forårsaket dels av hormoner fra morkaken og dels av andre fedme- og graviditetsrelaterte faktorer som ikke er fullt forstått. Kunnskap om årsaker til og konsekvenser av insulinresistens i svangerskapet er ekstremt viktig, og det er avgjørende å tilstrebe en mer detaljert innsikt i mekanismene bak insulinresistensen som utvikler seg under svangerskapet og påvirkningen på avkommet, for å kunne skreddersy den beste mulige behandling for gravide med diabetes som er gunstig for både mor og kommende generasjon (26).

#### *5.4 OGTT innenfor diagnostikk av svangerskapsdiabetes*

OGTT er “gullstandarden” innenfor diagnostisering av svangerskapsdiabetes. Det som skiller OGTT fra tester som en HbA1c test er at OGTT vil teste kroppens nåværende evne til å regulere blodglukose, sammenlignet med HbA1c som tester for langtidsblodglukose. Å bruke OGTT er spesielt viktig for kvinner i svangerskap, ettersom kroppens evne til å regulere blodglukosenivåer kan variere kraftig i en periode på 8 til 12 uker.

#### *5.5 OGTT svakheter innenfor svangerskapsdiabetes*

OGTT har en rekke svakheter som gjør at det er gunstig å gjøre preliminære tester for å unngå unødvendige utførelser av OGTT. Først og fremst er OGTT en veldig tidkrevende måling, ettersom den behøver at pasienten er stillesittende i to timer. OGTT behøver også to blodprøver, og fasting før prøvestart. En annen svakhet ved OGTT metoden er at den intraindividuelle variasjonen er høy, med variasjonskoeffisienter opp mot 16.7%. En artikkel viste til at OGTT hadde en observert intraindividuell variasjonskoeffisient på 16,7%. Denne variansen vil føre til at personer ved de nedre grenseverdiene til å få diagnosen GDM kan falle utenfor området for å få diagnosen, selv om de i realiteten skal ha diagnosen GDM (27).

I tillegg til dette kan også OGTT på pasienter med diabetes føre til ugunstige konsekvenser, ettersom pasienter med diabetes har vanskelig for å korrigere kroppens glukosenivåer, og vil få et forhøyet blodglukosenivå av å gjennomføre testen.

### *5.6 HbA1c innenfor diagnostikk av svangerskapsdiabetes*

HbA1c er en nyttig markør som hjelper å identifisere kvinner som trenger videre oppfølging for diabetes i svangerskapet. Det er en test som måler gjennomsnittlig blodglukose for 8 til 12 uker. Metoden trenger ikke at pasienten faster, i motsetning til noen av de andre metodene for å detektere høye mengder blodsukker. Metoden har derfor få feilkilder assosiert med menneskelige feil fra pasientens side, sammenlignet med tester hvor pasienten må faste.

### *5.7 Hba1c svakheter for diagnostikk av svangerskapsdiabetes*

Ettersom HbA1c nivåer hos en pasient kan variere ut ifra mange forskjellige faktorer, kan en pasient ha HbA1c målinger innenfor normalområdet, men fremdeles være i risikoområdet for å utvikle svangerskapsdiabetes. Kvinner i svangerskapet er spesielt utsatt for disse feilkildene, og det er mer krevende å detektere kvinner med svangerskapsdiabetes ved bruk av HbA1c målinger, sammenlignet med å detektere diabetes hos en ikke gravid kvinne. HbA1c målinger blir derfor brukt for å inkludere kvinner innenfor en screeningprosess, i stedet for å utelukke kvinner/ klassifisere kvinner som friske. HbA1c målinger anses derfor ikke som pålitelige nok til å fungere som en markør som benyttes til selve diagnosen av svangerskapsdiabetes. Derfor benyttes andre, mer pålitelige metoder for å stille diagnosen svangerskapsdiabetes.

### *5.8 Nøkkelen til presis diagnostisering av svangerskapsdiabetes*

I de nye retningslinjene for svangerskapsdiabetes er det økt fokus på oppfølging. Tidligere anbefaling har vært OGTT 6-12 uker postpartum. Nå anbefales HbA1c måling fire måneder postpartum og deretter årlig, til tross for at OGTT er den beste testen for diagnostisering av T2DM. HbA1c er tenkt å være en enklere test å gjennomføre sammenlignet med OGTT, både for kvinnen selv og klinikerne.

### *5.9 Behandling*

Behandling gjennom ernæringsstrategier kan være med på å redusere risikoen for GDM. BMI før graviditet er tydelig assosiert med økt GDM-risiko. I tillegg ser det ut til at høyere fettinntak og lavere karbohydratinntak under graviditet er assosiert med en høyere risiko for GDM uavhengig av BMI før graviditet. The American Dietetic Association og American Society for Nutrition uttalte nylig at kvinner som trente under svangerskapet fikk betydelig mindre fett og at moderat fysisk aktivitet kan redusere risikoen for GDM. Med den høyere

risikoen for GDM blant kvinner med overdreven vektøkning i svangerskapet, vil fremtidige studier måtte være spesielt oppmerksomme på vektøkning i svangerskapet hos kvinner med høyere BMI før svangerskapet. Selv om humant insulin eller humane insulinanaloger har vært den foretrukne behandlingen for svangerskapsdiabetes i noen tid, kan orale antihyperglykemiske midler – som glibenklamid og metformin – være like effektive for å behandle sykdommen.

## 6. Konklusjon

I denne oppgaven har vi gjennom et litteratursøk studert GDM med hensyn på risikofaktorer, diagnostikk, hvilken påvirkning GDM har på mor og foster og hvordan GDM kan håndteres, kontrolleres og forebygges.

Vi har funnet flere risikofaktorer for utvikling av diabetes i svangerskapet. Kvinner med en historie med GDM har økt risiko for å utvikle GDM i påfølgende svangerskap. Andre risikofaktorer er tidligere levering av et makrosomisk spedbarn, familiehistorikk med diabetes og GDM og glykosuri. Fedme kan også være en underliggende årsak til utvikling av GDM. Ukontrollert GDM kan påvirke mor ved å gi høyrisiko diabetes type 2, og kan også påvirke fostret ved å gi kardiomyopati, hypoglykemi, og hypokalsemi. GDM blir diagnostert i to screeningfaser. Først måles HbA1c i første trimester, I uke 16 av svangerskapet, vil gravide kvinner i høyrisikozonen for GDM bli testet for å avdekke eventuell udiagnostisert hyperglykemi. Det er fordi etter uke 16 er det vanlig at gravide kvinner ha jernmangel og dette vil påvirke HbA1c-nivået som kan gi falske negativ resultater, og dermed HbA1c kan ikke brukes som diagnostisk for GDM. Andre fasen er Oral glukosetoleransetest (OGTT) med 75 g glukose i 24–28 svangerskapsuger for gravide kvinner i høyrisikogruppen som har normal glykemitilstand ved screening i første trimester. Ved tidlig oppdagelse og effektiv behandling vil man kunne opprettholde optimal blodsukkerkonsentrasjon gjennom svangerskapet og redusere perinatal dødelighet og sykelighet og uønskede effekter for mor i fremtiden.

### 6.1 Eventuelt videre arbeid

Undersøke hvorvidt en “Human erythrocyte lifespan measured by Levitt's CO breath test” kan korrigere for HbA1c feilkilder assosiert med erytrocytt levetid.

## 7. Referanseliste

1. Samira, B.G. *et al.* A Systematic Review of the Prevalence of Gestational Diabetes in Norway. [Internett]. Norway: Faculty of Nursing and Health Sciences; 2021 [Hentet 6. April 2022]. Tilgjengelig fra: <https://doi.org/10.3390/ijerph18041423>
2. Plows J.F. *et al.* The Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus. [Internett]. International journal of molecular science; 26 Oct 2018. [Hentet 6. April 2022]. Tilgjengelig fra: <https://dx.doi.org/10.3390%2Fijms19113342>
3. Hantzidiamantis P.J. & Lappin S.L. Physiology, Glucose. [Updated 2021 Sep 20]. In: Statpearls [Internett]. Treasure Island (FL): Statepearls Publishing; 2022 Jan-. [Hentet 6. April 2022]. Tilgjengelig fra: [The Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus - PMC \(nih.gov\)](#)
4. Ye W. *et al.* Formyl peptide receptor-2 is upregulated in the blood and placenta of patients with gestational diabetes mellitus. [Internett]. The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research; 07 July 2021. [Hentet 6. April 2022]. Tilgjengelig fra: <https://doi.org/10.1111/jog.14927>
5. Reece P.E. *et al.* Gestational diabetes: the need for a common ground. [Internett]. Science Direct; 21 May 2009. [Hentet 6. April 2022]. Tilgjengelig fra: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60515-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60515-8)
6. Sæther Gro Vårvin. Hva er sammenhengen mellom mors fødeland og prevalensen av svangerskapsdiabetes?. [Internett]. Litteraturstudie Ved Medisinsk Fakultet, Universitetet I Oslo; 23. 02. 2019. [Hentet 15 April 2022]. Tilgjengelig fra: [Prosjektoppgave-om-svangerskapsdiabetes-og-etnisitet--av-Gro-V-rvin-S-ther.pdf \(uio.no\)](#)
7. Ye, M. *et al.* The utility of HbA1c for screening gestational diabetes mellitus and its relationship with adverse pregnancy outcomes. [Internett]. ScienceDirect, Diabetes

- Research and Clinical Practice; April 2016. [Hentet 15. April 2022]. Tilgjengelig fra:  
<https://doi.org/10.1016/j.diabres.2016.02.007>
8. Hughes, R.C. *et al.* Is There a Role for HbA1c in Pregnancy?. [Internett].  
Springerlink; 06 Jan 2016. [Hentet 15. April 2022]. Tilgjengelig fra:  
<link.springer.com/article/10.1007/s11892-015-0698-y>
9. Benhalima, K. *et al.* Screening and management of gestational diabetes. [Internett].  
ScienceDirect, Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology; April  
2025. [Hentet 15. April 2022]. Tilgjengelig fra:  
<https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2014.07.026>
10. Ling, R. & Shuhua T. GESTATIONAL DIABETES MELLITUS – A Guidebook for  
pregnant women. [Internett]. LAMK; 2019. [Hentet 15. April 2022]. Tilgjengelig fra:  
[https://cdn.fsbx.com/v/t59.2708-21/87534969\\_625814211324667\\_4405785909027405824\\_n.pdf/Gestational-Diabetes-thesis1-3.pdf?\\_nc\\_cat=107&ccb=1-6&\\_nc\\_sid=0cab14&\\_nc\\_ohc=Okih29o3pwUAX\\_I9ruV&\\_nc\\_oc=AQkcJ5Z96F\\_3Tt\\_62nFkAXS5PgcMu2e8RUec0f6wGwbka6mfp8seLgxdEKcWhEEckWQdetQROH26KoCZ30ev\\_hE&\\_nc\\_ht=cdn.fsbx.com&oh=03\\_AVJ440mfNAOtzHwVIummGEVBfYvvJ5UWUFjIQnFl-2oReg&oe=62855677&dl=1](https://cdn.fsbx.com/v/t59.2708-21/87534969_625814211324667_4405785909027405824_n.pdf/Gestational-Diabetes-thesis1-3.pdf?_nc_cat=107&ccb=1-6&_nc_sid=0cab14&_nc_ohc=Okih29o3pwUAX_I9ruV&_nc_oc=AQkcJ5Z96F_3Tt_62nFkAXS5PgcMu2e8RUec0f6wGwbka6mfp8seLgxdEKcWhEEckWQdetQROH26KoCZ30ev_hE&_nc_ht=cdn.fsbx.com&oh=03_AVJ440mfNAOtzHwVIummGEVBfYvvJ5UWUFjIQnFl-2oReg&oe=62855677&dl=1)
11. Morisset, A. *et al.* Prevention of gestational diabetes mellitus: a review of studies on  
weight management. [Internett]. PubMed.gov, National Library of Medicine; 26. Jan  
2010. [Hentet 16. April 2022]. Tilgjengelig fra: <pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19943327/>
12. Moore, H. *et al.* Dietary advice for treatment of type 2 diabetes mellitus in adults.  
[Internett]. Cochrane Library; 19 April 2004. [Hentet 16. April 2022]. Tilgjengelig fra:  
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD004097.pub2>
13. Glimartin, A.B. *et al.* Gestational diabetes mellitus [Internett]. Reviews in obstetrics &  
gynecology; 2008. [Hentet 16. April 2022]. Tilgjengelig fra:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2582643/>

14. Helsebiblioteket. Diabetes type 1. [Internett]. Oslo: FHI [Oppdatert 05. mars. 2021; hentet 17 april 2022]. Tilgjengelig fra:  
[www.helsebiblioteket.no/pasientinformasjon/alle-brosjyrer/diabetes-type-1](http://www.helsebiblioteket.no/pasientinformasjon/alle-brosjyrer/diabetes-type-1)
15. Helsebiblioteket: diabetes type 2 – [Internett]. Oslo: FHI [Oppdatert 01. sep 2021; hentet 17 april 2022]. Tilgjengelig fra: [Diabetes type 2: Hva er det? - Helsebiblioteket.no](#)
16. Helsedirektoratet. Diabetes – Nasjonal faglig retningslinje [Internett]. Oslo: Helsedire [Oppdatert 16. mars 21; hentet 6 mai 2022]. Tilgjengelig fra: [Diabetes - Helsedirektoratet](#)
17. NOKLUS. HbA1c- Glykert hemoglobin [Internett]. Bergen: Norsk kvalitetsforbedring av laboratorieundersøkelser [Oppdatert 16. mars 21; hentet 5 mai2022]. Tilgjengelig fra:  
<https://www.noklus.no/media/iigejdoa/helsesekret%C3%A6ren-nr-2-2019-hba1c.pdf>
18. Bioingeniøren: HbA1c Feilkilder ved bruk av hemoglobin A1c [Internett]. Oslo NITO [Oppdatert 05. nov 16; hentet 6. mai 2022]. Tilgjengelig fra: [docplayer.me/18994176-Feilkilder-ved-bruk-av-hemoglobin-a-1c.html](http://docplayer.me/18994176-Feilkilder-ved-bruk-av-hemoglobin-a-1c.html)
19. Ålesund sykehuset intern system. Forfatter: Siw Grete Berbu, Hilde Annie Gjertsen. Godkjent av: RPA systembruker. Gyldig fra 17.06.2021. [hentet 4. mars 2022]. Dokument «D-100 - analysering og vurdering av prøver», ID 19021 – EQS
20. Ålesund sykehuset intern system. Forfatter: Siw Grete Berbu, Hilde Annie Gjertsen, Inger Johanne Hole. Godkjent av: RPA systembruker. [hentet 4. Mars 2022]. Gyldig fra: 16.01.2020. Dokument «HbA1c», ID 519 – EQS.
21. Royal United Hospitals Bath: analyser for HbA1c [Internett]. Bath [Oppdatert 12. des 2018; hentet 26 april 2022]. Tilgjengelig fra:  
[www.ruh.nhs.uk/pathology/documents/poct/SOP\\_Siemens\\_DCA\\_Vantage\\_Analyser\\_for\\_HbA1C.pdf](http://www.ruh.nhs.uk/pathology/documents/poct/SOP_Siemens_DCA_Vantage_Analyser_for_HbA1C.pdf)



22. Staynova, R. *et al.* Importance Of Self-Monitoring Of Blood Glucose In Gestational Diabetes: Pharmacists' Role In Improving Patient's Compliance - Pilot Study. [Internett]. Journal Of Pharmacy. [Publisert 1. October 2017; hentet 26 april 2022]. Tilgjengelig fra: <http://www.iosrphr.org/papers/vol7-issue10/K0710017882.pdf>
23. Meloncelli, N. *et al.* An implementation science approach for developing and implementing a dietitian-led model of care for gestational diabetes: a pre-post study. [Internett]. Springer Link. [ 03 nov 2020; hentet 26 april 2022]. Tilgjengelig fra: <https://link.springer.com/article/10.1186/s12884-020-03352-6>
24. Helsedirektoratet. Svangerskapsdiabetes. [Internett]. Norway: Helsedirektoratet; 10.januar 2022. [Hentet 26. April 2022]. Tilgjengelig fra: [Svangerskapsdiabetes - Helsedirektoratet](#)
25. The pathogenesis and pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus: Ozougwu, Obimba, Belonwu, and Unakalamba. Physiology and Biomedical Research Unit, Department of Biological Sciences. [Internett] academic journals. [ sep 2013; hentet 6 mai 2022]. Tilgjengelig fra: [https://d1wqtxts1xzle7.cloudfront.net/59234045/2013\\_-\\_Ozougwu\\_et\\_al\\_2013\\_JPAP20190513-2126-1yhagb4-with-cover-page-v2.pdf?Expires=1652881958&Signature=JgAuJBteP2t-vko~3qQmugpLtxPBLfSZdIemUYe333co- uDVrS1SbmIXh070~LHOTPuE4sIJPjkQV4GmLkAeZnW~0uOmFNv~GWZyqPdZhpVOnfHGF5WaTfq~tLHC WRrWXc81pIWHuVunwUQthHBwYIfchGKJd6ytVLpzugvKrkwwtfs2ioeGG~t~ppSa-b6oMcVRB22y20V-c~peaA3EWZAqkxiMqOszKWC9WqKjIBzkYbK85ryyioGVH8bpwNHoOTFlj4VjcrNZ1D9eQzOag011OnL38DJ NN5mSoW09D6ssvv4v7CdyXTDuePZ2DWg4dPowOIFEUKxatigWyOO\\_&Key-Pair-Id=APKAJLOHF5GGSLRBV4ZA](https://d1wqtxts1xzle7.cloudfront.net/59234045/2013_-_Ozougwu_et_al_2013_JPAP20190513-2126-1yhagb4-with-cover-page-v2.pdf?Expires=1652881958&Signature=JgAuJBteP2t-vko~3qQmugpLtxPBLfSZdIemUYe333co- uDVrS1SbmIXh070~LHOTPuE4sIJPjkQV4GmLkAeZnW~0uOmFNv~GWZyqPdZhpVOnfHGF5WaTfq~tLHC WRrWXc81pIWHuVunwUQthHBwYIfchGKJd6ytVLpzugvKrkwwtfs2ioeGG~t~ppSa-b6oMcVRB22y20V-c~peaA3EWZAqkxiMqOszKWC9WqKjIBzkYbK85ryyioGVH8bpwNHoOTFlj4VjcrNZ1D9eQzOag011OnL38DJ NN5mSoW09D6ssvv4v7CdyXTDuePZ2DWg4dPowOIFEUKxatigWyOO_&Key-Pair-Id=APKAJLOHF5GGSLRBV4ZA)
26. Determinants of Maternal Insulin Resistance during Pregnancy: An Updated Overview. Journal of Diabetes Research. Sine Knorr, Jens Fuglsang, and Per Ovesen . [Internett] Hindawi. [ 2019; hentet 10 mai 2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.hindawi.com/journals/jdr/2019/5320156/>
27. NOKLUS. Prøvetaking og analyse av fastende glukose eller glukose i forbindelse med glukosebelastning ved diagnostikk av svangerskapsdiabetes. [Internett]. Norway; 15. MARS 2022. [Hentet 10. mai 2022]. Tilgjengelig fra:

## 8. *Figurer og tabeller*

1. Figure1: [www.researchgate.net/figure/b-cell-blood-glucose-and-insulin-sensitivity-during-normal-pregnancy-and-GDM-During\\_fig1\\_328549591](https://www.researchgate.net/figure/b-cell-blood-glucose-and-insulin-sensitivity-during-normal-pregnancy-and-GDM-During_fig1_328549591)
2. Figure2: <https://www.mdpi.com/1422-0067/19/11/3342/htm#B84-ijms-19-03342>
3. Figur3: <https://helse-bergen.no/seksjon/PKO/Documents/2017-08%20PKO-NYTT%20OKTOBER.pdf>
4. Tabell 1: <https://www.duo.uio.no/bitstream/handle/10852/68259/1/Prosjektoppgave-om-svangerskapsdiabetes-og-etnisitet--av-Gro-V-rvin-S-ther.pdf>
5. Table 3: (Helsedirektoratet, 2020).