

Graviditetsdiabetes

en utmaning för
endokrinologer och obstetriker

Syfte: att diskutera

- Rutiner
- Nya/gamla riktlinjer
- Konsekvenser
- framtiden

- 1824- första publikation Bennewitz
- Beskriver negativa konsekvenser av hyperglykemi vid graviditeten hos en 22 år gammal multigravid kvinna i Berlin

Letters to the Editor

The first recorded case of diabetic pregnancy (Bennewitz HG, 1824, University of Berlin)

Dear Sir,

An English translation of the thesis in Latin by Dr. H.G. Bennewitz, found at the Bayrische Staatsbibliothek, Ludwigstrasse 16, D-8000 München 22, FRG, has been deposited in the Library of the Wellcome Institute of the History of Medicine, London. This is the first recorded case of pregnancy in a diabetic mother. We give a brief synopsis of the thesis here.

The patient in question was a 22-year-old Berlin housewife. The first symptoms were during her fourth pregnancy when she began to feel a great need to drink. Following the pregnancy she avoided medical help thinking that she was cured. However, during her fifth pregnancy the symptoms returned even more severely. She had "a really unquenchable thirst, as she burned up in excruciating agony her throat could not be calmed by any drink so that within the space of one day she easily consumed more than six Berlin measures of beer or spring water". "The urine she passed was rain-coloured and cloudy, and smelt stale just like stale beer". "... sixteen pounds of urine held no less than two ounces of sugar substance, not unlike flour-sugar".

"Then, as the woman was safely approaching her time on December 29, 1823 the fetus suddenly, unexpectedly sent early signs of its arrival - the head of the child (which had begun to move) pushing out around two o'clock in the afternoon. These signs may have come on their own accord or by the untimely help of the obstetrician. The child's head stuck out like a wedge and its shoulders stuck in the womb exit - moving neither up nor down. In the end he was born dead, but not without a great struggle".

"The child indeed, whom you would have thought Hercules had begotten, was of such robust and healthy character, and such a weight that he weighed twelve civil pounds and the celebrated Osann and the patient herself are my witnesses in case you think I'm concocting fa-

bles. His shoulders were of such width that I could not span their circumference even with my fingers spread out".

After the birth, the patient was sent home thus, "At last, once we had observed the patient do without therapeutic treatment for a good while, and saw that she had no longer any pain, we ordered her to keep to the meat diet we had prescribed and in order for her to be able to buy it we gave her eight weeks meat money. With nature to preserve and treat her, we dismissed our patient cured".

Copies of the full thesis (approximately 8000 words) can be obtained from the Librarian, the Wellcome Institute of the History of Medicine, 183 Euston Road, London NW1, UK. The translation of the thesis was made at the Queen's University of Belfast.

Yours sincerely,
D.R. Hadden and B. Hillebrand

References

- Hadden DR (1989) The development of diabetes and its relation to pregnancy - the long-term and short-term historical viewpoint. In: Sutherland HW, Stowers JM (eds) Carbohydrate metabolism in pregnancy and the newborn. Proceedings of the 4th Aberdeen Colloquium (in press)
- Matthews Duncan J (1982) On puerperal diabetes. Trans Obstet Soc Lond 24: 256-285

Dr. D.R. Hadden
Sir George E. Clark Metabolic Unit
Royal Victoria Hospital
Belfast BT12 6BA
Northern Ireland

- 1954 by Dr. J. P. Hoet –den första gången noterar ökat obstektisk risk i samband med diabetes under graviditet,

Carbohydrate Metabolism During Pregnancy

Joseph P. Hoet, M.D., Louvain, Belgium

Translation from the French by

F. D. W. Lukens, M.D., Philadelphia

- 1964 - Dr. John B. O'Sullivan tillsammans med Claire Mahan publicerar första kriterier för OGTT
- Noterar koppling mellan avvikande OGTT värden under graviditet och diabetes senare i livet
- Således var mammans framtida hälsa i fokus

Table II. O'Sullivan and Mahan's^{*} glucose tolerance test: Conversion of whole blood to plasma values

	Whole blood* (mg/dl)	Plasma† (mg/dl)	Plasma values rounded to nearest 5 mg/dl
Fasting	90	95	95
1-hour	165	180	180
2-hour	143	157	155
3-hour	127	139	140

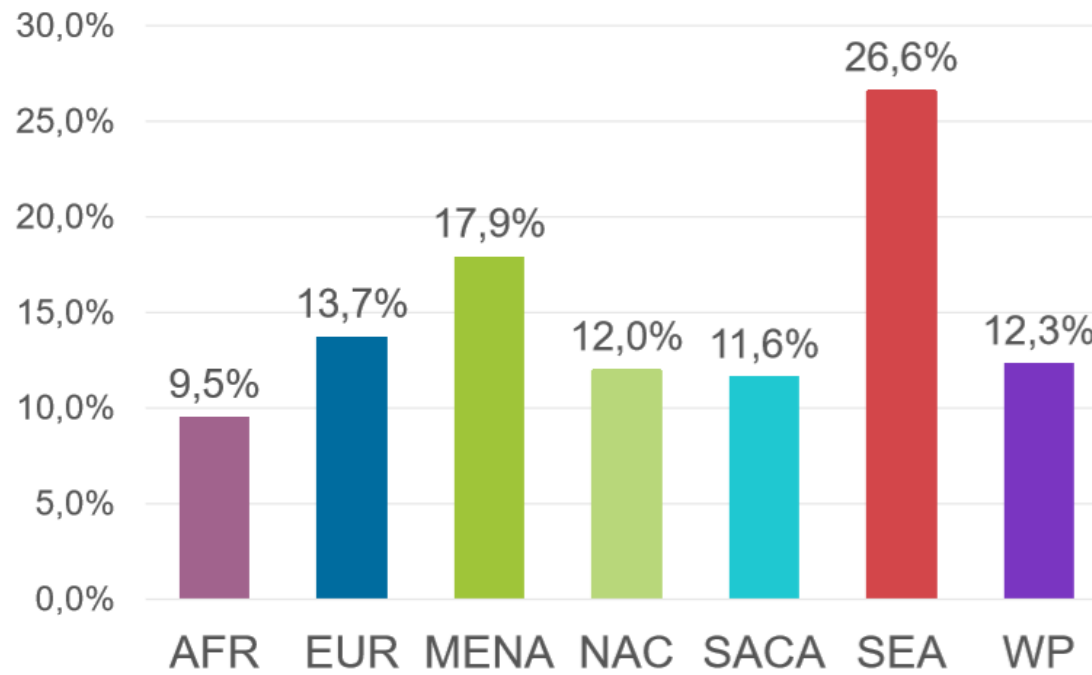
*Somogyi-Nelson analysis.

†Glucose oxidase analysis.

IDF

Hyperglycaemia in pregnancy

Hyperglycemia in pregnancy in women aged 20-49 years by IDF region, 2017



***"1 in 6 live births
is affected by
hyperglycaemia
in pregnancy"***

Diagnos GDM:

2008 HAPO studie (Hyperglycemia and adverse pregnancy outcome)

Samband mellan olika grader av glukosintolerans och kliniska utfall :

visar en korrelation mellan moderns blodsocker och risk för negativa händelser under och efter graviditeten, oberoende av andra riskfaktorer.

2010 International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG)

publicerar en konsensusrapport 2010 med förslag på nya kriterier för diagnos av GDM.

Enligt dessa screenas kvinnan i graviditetsvecka 24–28 med oralt 75 g glukostoleranstest (OGTT).

GDM diagnosticeras antingen med venöst

Faste värde plasmaglukos på $\geq 5,1$ mmol/l

alternativt 1 eller 2 timmars värde på ≥ 10 mmol/l respektive $\geq 8,5$ mmol/l.

Diagnostic Criteria and Classification of Hyperglycaemia First Detected in Pregnancy- 2013

Hyperglycaemia **first detected at any time during pregnancy** should be classified as either :

- Diabetes mellitus in pregnancy (see recommendation 2)
- Gestational diabetes mellitus (see recommendation 3)

Quality of evidence: not graded

Strength of recommendation: not evaluated

Diabetes in pregnancy (recommendation 2)

Diabetes in pregnancy should be diagnosed by the 2006 WHO criteria for diabetes if one or more of the following criteria are met:

- fasting plasma glucose ≥ 7.0 mmol/l (126 mg/ dl)
 - 2-hour plasma glucose ≥ 11.1 mmol/l (200 mg/dl) following a 75g oral glucose load
 - random plasma glucose ≥ 11.1 mmol/l (200 mg/ dl) in the presence of diabetes symptoms.
-
- Quality of evidence: not graded
 - Strength of recommendation: not evaluated

Gestational diabetes mellitus (recommendation 3)

Gestational diabetes mellitus should be diagnosed at **any time in pregnancy** if one or more of the following criteria are met:

- fasting plasma glucose 5.1-6.9 mmol/l (92 -125 mg/dl)
- 1-hour plasma glucose $\geq$ 10.0 mmol/l (180 mg/dl) following a 75g oral glucose load*
- 2-hour plasma glucose 8.5-11.0 mmol/l (153 -199 mg/dl) following a 75g oral glucose load

*there are no established criteria for the diagnosis of diabetes based on the 1-hour post load value

Quality of evidence: very low

Strength of recommendation: weak

Introduction of IADPSG Criteria for the Screening and Diagnosis of Gestational Diabetes Mellitus Results in Improved Pregnancy Outcomes at a Lower Cost in a Large Cohort of Pregnant Women: The St. Carlos Gestational Diabetes Study

Diabetes Care 2014;37:2442–2450 | DOI: 10.2337/dc14-0179

Alejandra Duran,^{1,2} Sofía Sáenz,¹ María J. Torrejón,³ Elena Bardiú,^{1,2} Laura del Valle,¹ Mercedes Galindo,¹ Noelia Perez,⁴ Miguel A. Herraiz,^{2,4} Nuria Izquierdo,⁴ Miguel A. Rubio,^{1,2} Isabelle Runkle,^{1,2} Natalia Pérez-Ferre,¹ Idalia Cusiñuallpa,¹ Sandra Jiménez,¹ Nuria García de la Torre,¹ María D. Fernández,¹ Carmen Montañez,¹ Cristina Familiar,¹ and Alfonso L. Calle-Pascual^{1,2}

OBJECTIVE
The use of the new International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups criteria (IADPSG) for the diagnosis of gestational diabetes mellitus (GDM) results in an increased prevalence of GDM. Whether their introduction improves pregnancy outcomes has yet to be established. We sought to evaluate the cost-effectiveness of one-step IADPSG for screening and diagnosis of GDM compared with traditional two-step Carpenter-Coustan (CC) criteria.

Table II. O’Sullivan and Mahan’s^a glucose tolerance test: Conversion of whole blood to plasma values

	Whole blood* (mg/dl)	Plasma† (mg/dl)	Plasma values rounded to nearest 5 mg/dl
Fasting	90	95	95
1-hour	165	180	180
2-hour	143	157	155
3-hour	127	139	140

*Somogyi-Nelson analysis.
†Glucose oxidase analysis.

En prospektiv utvärdering av IADPSG:s kriterier jämfört med existerande kriterier.

Resultat: signifikant förbättring på utfall som

- hypertension,
- stora barn (LGA),
- kejsarsnitt,
- behov av neonatal intensivvård.

Gränsvärden för graviditetsdiabetes

Stöd för beslut om behandling

2015

Rekommendation

Hälso- och sjukvården bör

- erbjuda åtgärder för att följa och vid behov sänka blodsockret hos gravida kvinnor som uppfyller ett eller flera av nedanstående kriterier.

Fastande

1 timme efter 75 g glukosbelastning

2 timmar efter 75 g glukosbelastning

Gränsvärde*

$\geq 5,1$ mmol/l

$\geq 10,0$ mmol/l

$\geq 8,5$ mmol/l

* De angivna gränsvärdena baseras på venös provtagning och analys av blodsocker i plasma.

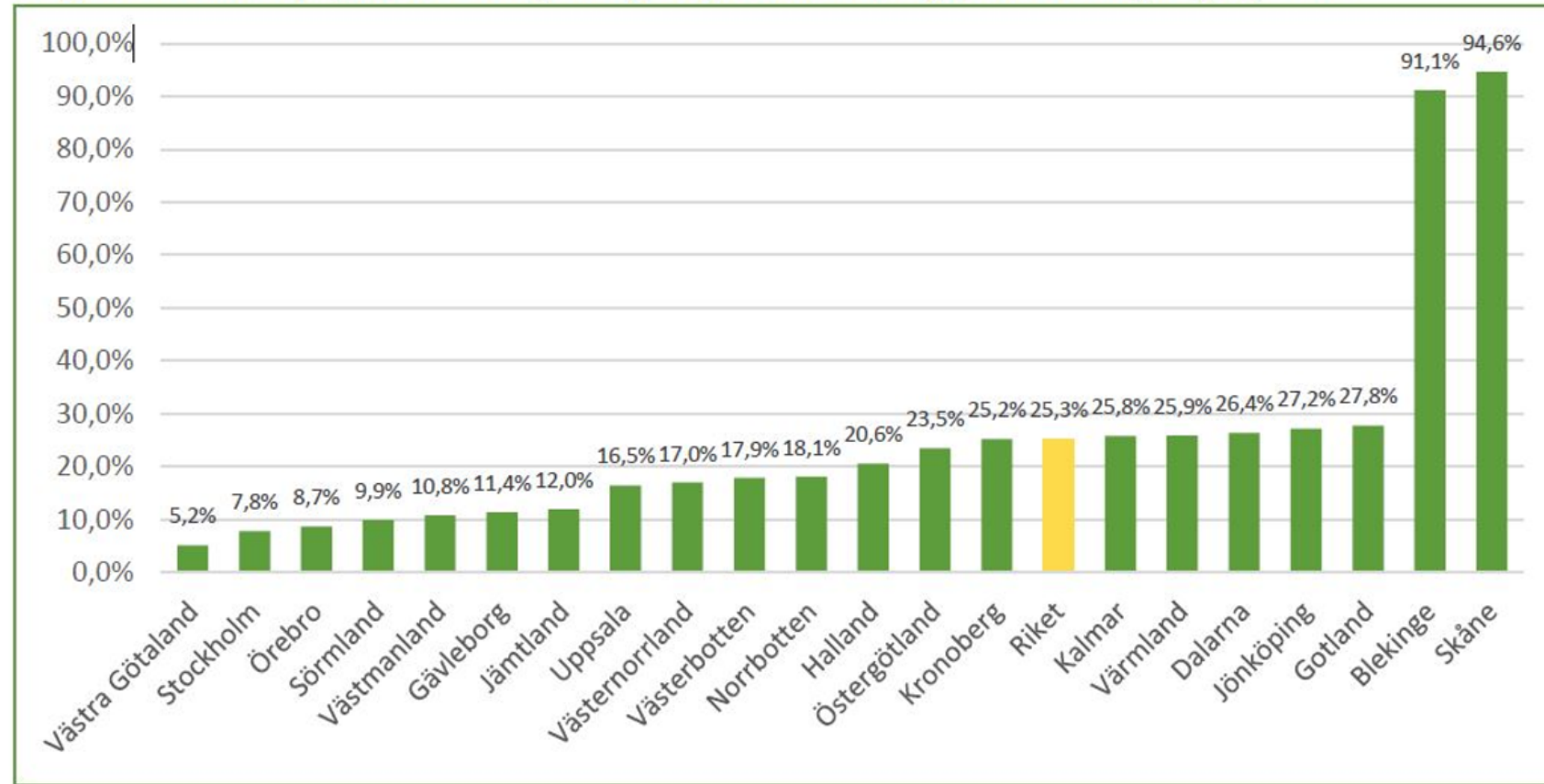
Socialstyrelsens sammanfattning

- **Gränsvärdena har tagits fram genom konsensusförfarande** eftersom det **saknas vetenskapligt stöd** för från **vilken lägsta** hyperglykeminivå som åtgärder som syftar till att hålla blodsockernivån under kontroll, och vid behov sänka den, för att minska risken för preeklampsi, skulderdystoci, makrosomi och stort barn för tiden.
- **Kunskapsunderlag saknas för rekommendation om screeningförfarandet (vem som skall erbjudas OGTT)**. Socialstyrelsens modell för nationella screeningprogram förutsätter en definition av ett tillstånd för att nyttan av allmän screening ska kunna bedömas.
- Rekommendationen grundar sig på **venös provtagning** och analys i plasma i avsaknad av validerad omräkningsformel för kapillära prover.
- Målvärden för behandling eller behandlingsprinciper ingår ej.

Hur jobbar vi och vad kan vi göra förr att
förbättra vården och göra den mer jämlik?

screening

Diagram 24. Andel (%) gravida som genomgått glukosbelastning per landsting/region, 2017.



skillnader

Screening:

Olika protokoll: basprogram i tidig graviditet

Olika indikationer för OGTT

Olika metoder: kapillärt versus venös

International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG)- W

Diagnoskriterier för GDM

- Enligt dessa screenas kvinnan i graviditetsvecka 24–28 med oralt 75 g glukostoleranstest (OGTT).

GDM diagnosticeras antingen med

- **venöst** fastevärde plasmaglukos på $\geq 5,1$ mmol/l
- alternativt 1 eller 2 timmars värde på ≥ 10 mmol/l respektive $\geq 8,5$ mmol/l.

Oklarheter:

To diagnose overt diabetes in pregnancy	
Measure of glycemia	Consensus threshold
FPG‡	≥7.0 mmol/l (126 mg/dl)
A1C‡	≥6.5% (DCCT/UKPDS standardized)
Random plasma glucose	≥11.1 mmol/l (200 mg/dl) + confirmation§

Klassifikation av hyperglykemi i tidigt gravidiet

- "Overt" diabetes mellitus
- Högt fastande glukos

Historiskt:

- GDM: "glukosintolerans av olika grad som inträffar eller först identifieras under graviditeten," oavsett behandlings förlopp och postpartum outcome
- Diagnostiska kriterier för OGTT i vecka 24-28 gravidiet

Nya kriterier IADPSG- WHO: under hela graviditeten

FPG $\geq$ 5,1 mmol/l innan grav v 24-28 bör diagnostiseras som GDM

Nya kriterier IADPSG- WHO

Diabetes under graviditet (DIP- diabetes in pregnancy)

- FPG ≥ 7 mmol/l
och / eller
- OGTT 2 timmars BS ≥ 11.1 (venöst) eller $12.2 \geq$ mmol/l (kapillärt)

Och/eller

- HbA1c $> 6.5\%$ (48 mmol/l)

GDM

- FPG mellan 5,1-6.9 mmol/l innan v 24 $\rightarrow$ tidig GDM (early GDM-eGDM)

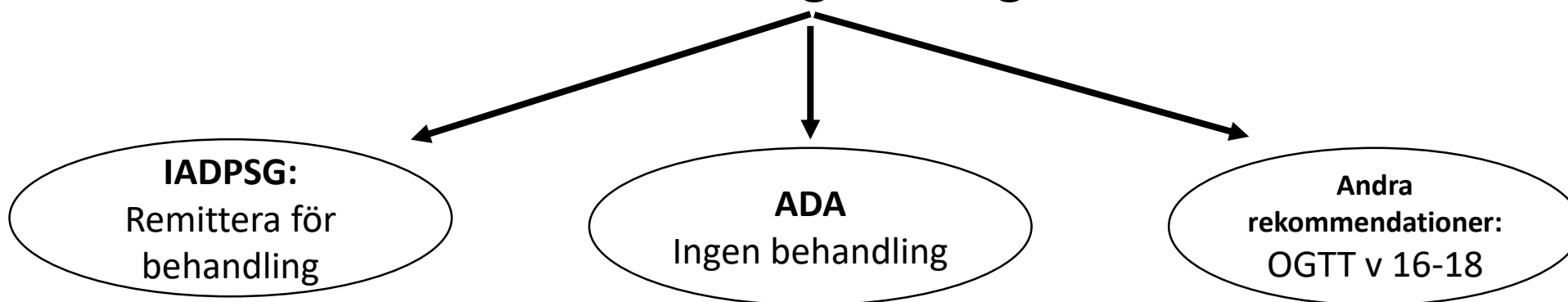


IADPSG (WHO):

Tidigt GDM

faste PG mellan 5,1-6.9 mmol/L

behandlingsstrategier



Faste plasma glukos: ≥ 5.1 mmol/ under första trimester (v 9)

Under första besök på KK

- 11.9% Israel
- 11.4% China
- 7.2% Italien

- 2.3%- Frankrike (screening : ålder > 35 år, BMI > 25 kg/m², diabetes hos första grads släkting, tidigare GDM, makrosomi hos tidigare barn)

Diabetes Care. 2009 Sep; 32(9):1639-43

Diabetes Care. 2013 Mar; 36(3):586-90.

Diabetes Metab. 2012 Nov; 38(5):458-61.

Diabetes Metab. 2010 Dec; 36(6 Pt 2):695-9

Diagnos av tidigt GDM :

- 23.4% hos kvinnor med BMI > 29.0 kg/m²- DALI studie

Diabetes Care. 2016 Jul; 39(7):e90-2

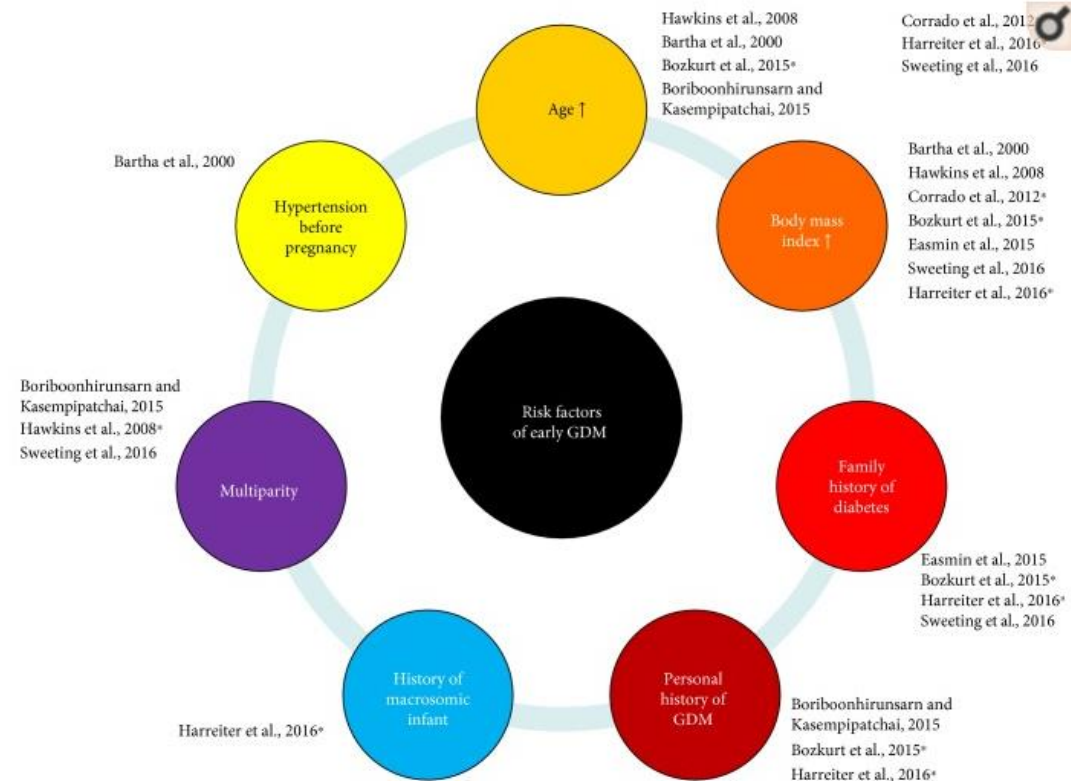
- 48% - Italien - high risk kvinnor

Primary Care Diabetes. 2016;10(5):315–323

- 27.3% i Australien

Diabetes Care. 2016;39(1):75–81

Risk faktorer för hyperglykemi i första trimester



Risk factors for early gestational diabetes mellitus. GDM: gestational diabetes mellitus. * identifies references where early GDM is defined according to the IADPSG definition, that is, fasting plasma glucose value ≥ 5.1 mmol/L.

Tidigt GDM och progress till diabetes mellitus senare i livet

kvinnor med tidigt GDM har en två gånger ökad risk för typ 2-diabetes 6 veckor till 20 år efter förlossningen jämfört med personer med "sent" GDM (relativ risk (RR) 2.13)

Diabetologia. 2016 Jul; 59(7):1403-1411

hälso-ekonomiska konsekvenser - inga publicerade studier

Pågående randomiserade studier:

- **Treating Prediabetes in the First Trimester- avslutat June 2017, ej publicerat**
- **The Early Diagnosis of Gestational Diabetes Mellitus Study (EDoGDM)- pågående**
- **Early Gestational Diabetes Screening in the Gravid Obese Woman (EGGO), avslutat august 2019, ej publicerat**
- **Randomization of Early Diabetes Screening Among Obese Pregnant Women. (REDSOAP)- rekruterar**

Hur gör vi regionen:

skillnader

Screening:

Olika protokoll: basprogram i tidig graviditet

Olika indikationer för OGTT

Olika metoder: kapillärt versus venös

Linköping

Basprogram: v 10, 25, 29, 32 kapillärt

OGTT (v.12,29)

Tidigare graviditetsdiabetes

Fetma,
BMI ≥ 35

OGTT: (v 29)

- Tidigare barn ≥ 4500 g eller tidigare LGA barn
- Hередitet (Föräldrar eller syskon med typ 2 diabetes)
- Fetma, BMI ≥ 30
- Tidigare intrauterin fosterdöd.
- Polyhydramnios eller fostertillväxt $>2SD$ under aktuell graviditet.
- Kvinnor med utomeuropeisk härkomst

Kalmar

Basprogram v. 10, 25, 28-29 och 33 venöst

OGTT: (v. 26-28)

- Diabetes hos förstagsläkting
- Tidigare barn med födelsevikt ≥ 4500 g
- BMI ≥ 30 (vid inskrivningen) (≥ 35 se nedan)
- Tidigare ultrauterin fosterdöd
- Etniskt utomeuropeisk ursprung

OGTT: v. 20 och v.32

- Tidigare graviditetsdiabetes
- BMI ≥ 35 (vid inskrivningen)



10

12

20

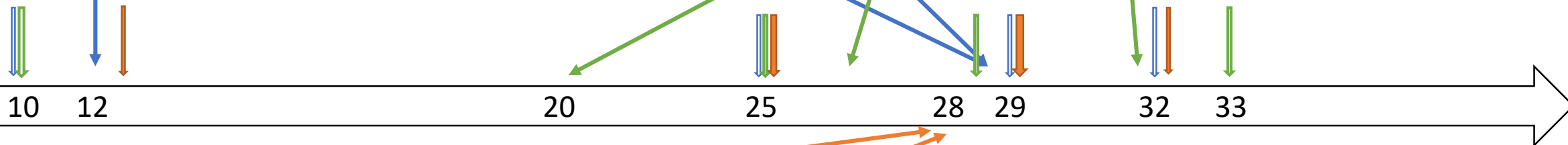
25

28

29

32

33



OGTT (v 12 och 28)

Tidigare gestationsdiabetes
BMI >35

Basprogram:(v 11-15), 25, 29, 32

Jönköping

OGTT (28):

- Tidigare LGA-barn)
- Diabetes (typ 2) hos förstagsläktingar (föräldrar, syskon)
- BMI > 30 vid inskrivningen ?
- Utomeuropeiskt ursprung
- Tidigare oförklarad IUFD

OGTT även vid:

- Accelererad fostertillväxt vid avvikande SF kurva eller ultraljudskontroll.
- Polyhydramnios
- Kapillärt slump-P-glukos 8,0 – 12,1mmol/l

	Kalmar	Jönköp ing	Eksjö	Värnamo	Linköping	Motala	Oskarshamn	Västervik	Norrköping
Nya riktlinjer	nej	ja	Ja (01.05.2019)	ja	Ja (01.10.2019)	Ja (01.10.2019)	nej	nej	Startar snärt
OGTT	Venösa prover	?	?	?	Kapillära prover	Kapillära prover	venösa prover	Venösa prover	Kapillära prover
Antal pat	Ökat	Ökat	Ökat (4x)	?	Ökat(4x)	Ökat	?	Ökat	?
Uppföljning	medicin	diabetes team	Endokrin läkare(DSK)	?	Endokrin (läkare/dietist/ DSK)	(DSK)	DSM/ konsult Kalmar	medicin	Barnmorska
grupputbildning	nej	Ja-dietist	ja	?	ja	?	?	?	Ev KK

Linköping

Region Östergötland- GAMLA RIKTLINJER

- Cirka 3000 gravida/år i region Östergötland
- 2% av alla gravida kvinnor utvecklar GDM
(motsvarar ca 60 kvinnor med diagnos GDM)

GAMLA RIKTLINJER centrala /endokrinmedicinska kliniken

- Ca 2200 gravida /år
- 2% av 2200 gravida ger 44 kvinnor med GDM diagnos
- 2017- 74 gravida på endokrinmedicinska kliniken (typ 1 diabetes, typ 2 diabetes och GDM)

Nya riktlinjer – centrala- startdatum 1 oktober 2019

Prognos:

- Ca 6-7 % av alla gravida (2200) kommer att utveckla GDM som ger 154 kvinnor
- 3-4 kvinnor /vecka

I nuläget görs ca 500 OGTT/år (dvs 24% av alla gravida i centrala gör OGTT).Detta motsvarar ca 10 OGTT/vecka.

Aktuella siffror:

8-10 kvinnor/vecka ffa med förhöjda faste BS (tidigt GDM)

Linköping - kapillärt

De nya gränsvärdena är:

- Fasta: $\geq 5,3$ (medelvärde av två kapillär provtagningar på Accucheck)
- 2 timmarsvärde: $\geq 9,4$ (medelvärde av två kapillära provtagningar på Accucheck)

I egen studie på 150 patienter som gjorde OGTT (Nevander et al)

- 75 började med venöst prov och 75 med kapillärt prov. (Accucheck mot klin-kem lab)
- Faste BS, 1 och 2 timmars värde (

Linköpingsmodell:

Linköping – tidigare

Första besök :

Oberoende av behandlingen

Två prebokade tider i veckan:

120 min fördelat i

-15 min läk

-45 min DSK

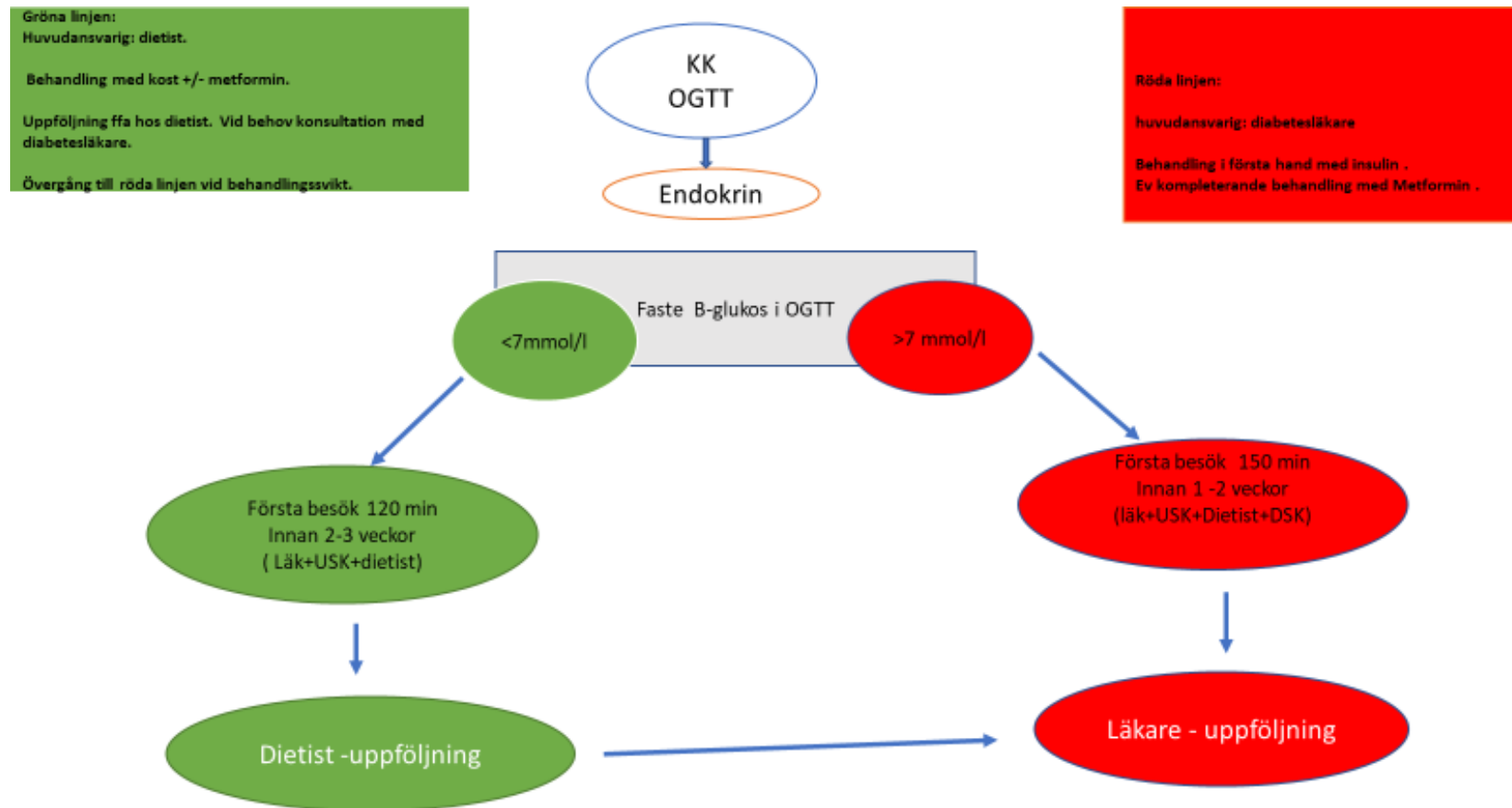
-45-60 min- dietist

Uppföljningar:

Torsdagar

- mellan kl 09.00-11.00 på SMV:
läkare och dietist tillsammans
- Mellan kl 13.00 och 15.00- tele-
Q- läkare

Behov av omorganisering



Gamla kriterier

Vid kapillärt plasmaglukosvärde $>8,9$ - $<12,2$ mmol/L görs peroral glukosbelastning (OGTT).

Vid kapillärt plasmaglukosvärde $\geq 12,2$ mmol/L görs ingen OGTT, diagnosen graviditetsdiabetes ställs direkt.

Utfall OGTT:

Vid fasteblodsocker ≥ 7 (ingen OGTT behöver utföras)

eller vid

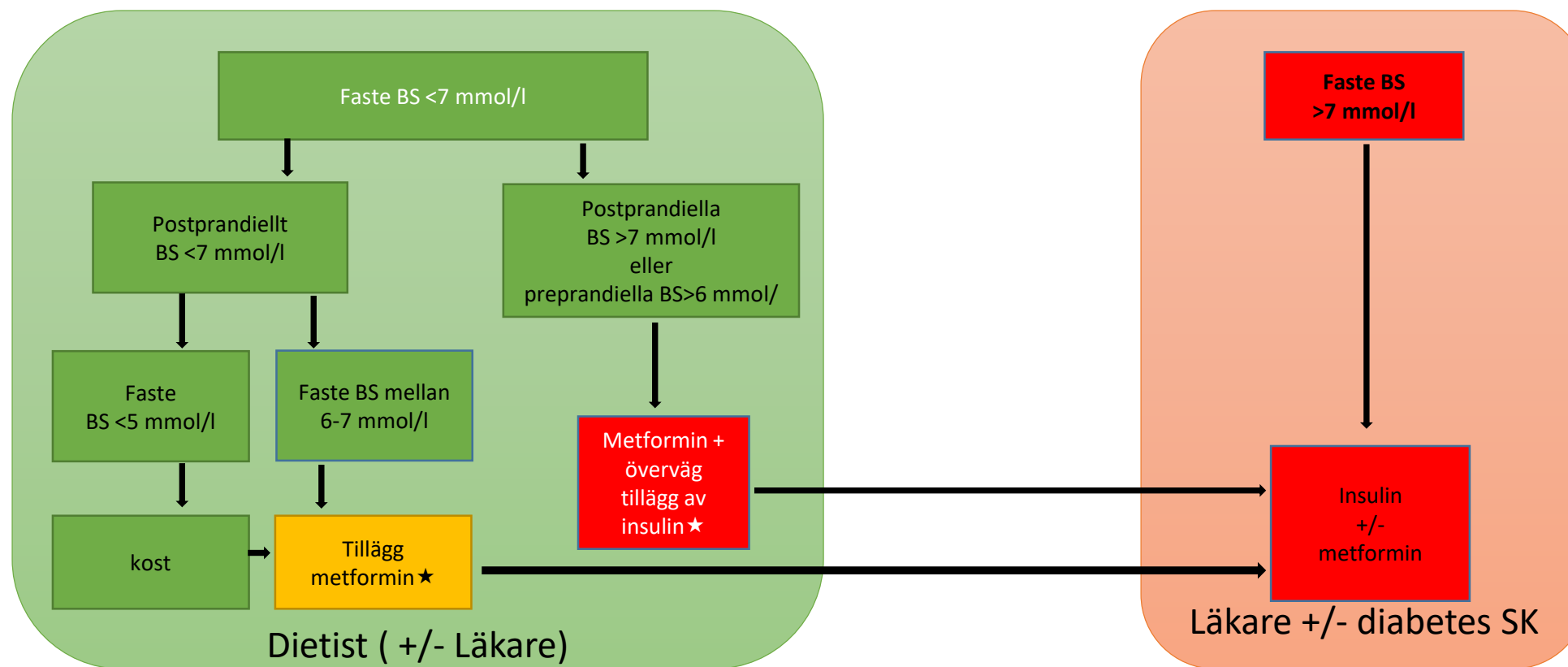
2-timmarsvärde $\geq 10,0$ mmol/L ställs diagnosen graviditetsdiabetes

Behandlingsmål:

Plasmaglukos bör ligga

$<5,0$ mmol/L fastande och före måltid

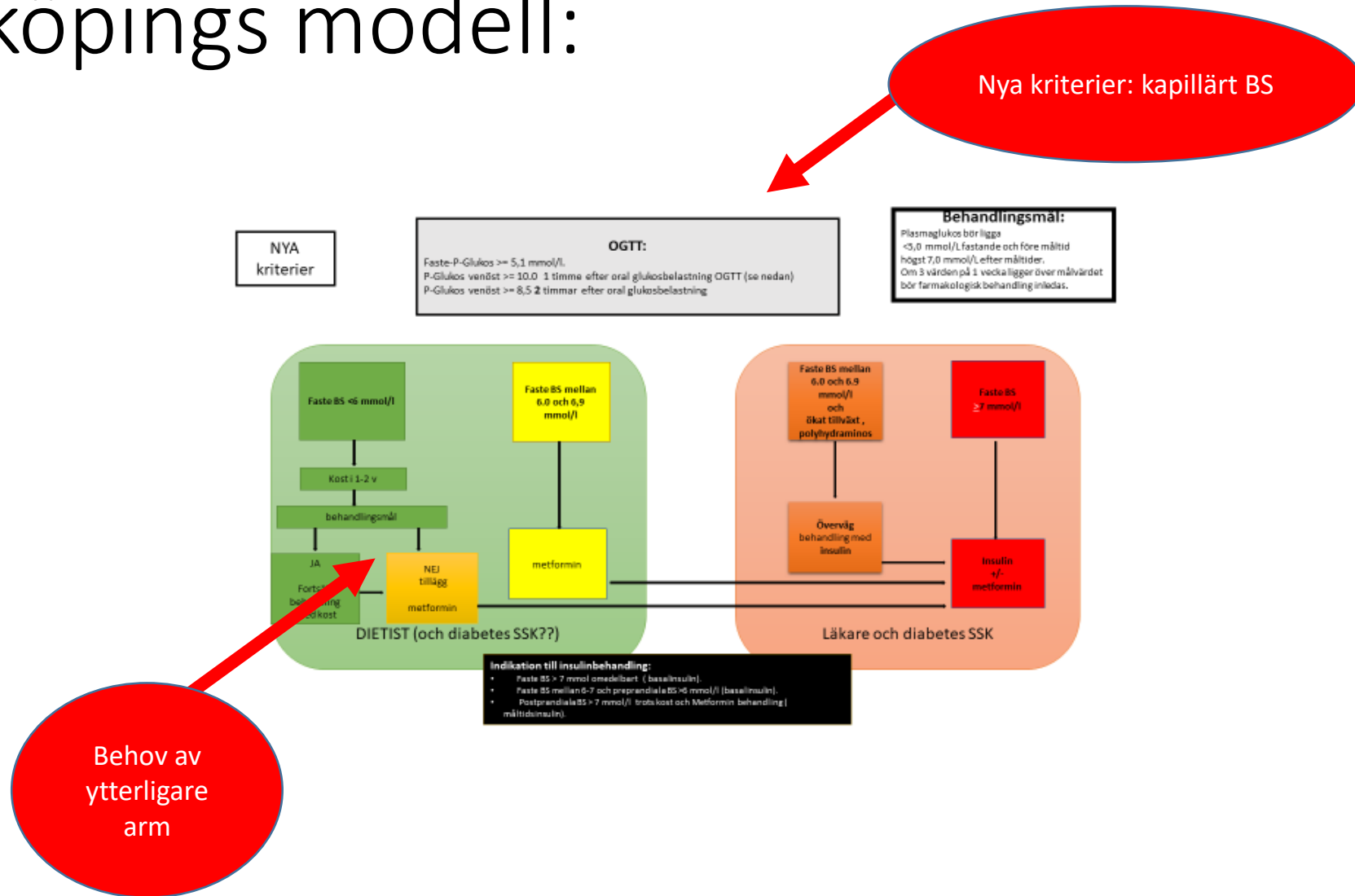
högst $7,0$ mmol/L efter måltider.



Indikation till insulinbehandling:

- Faste BS > 7 mmol omedelbart (basalinsulin).
- Faste BS mellan 6-7 och preprandiella BS >6 mmol/l (basalinsulin).
- Postprandiella BS > 7 mmol/l trots kost och Metformin behandling (måltidsinsulin).

Linköpings modell:



OGTT: NYA KRITERIER

Fasta: $\geq 5,3$ (medelvärde av två **kapillä**r provtagningar på Accucheck)

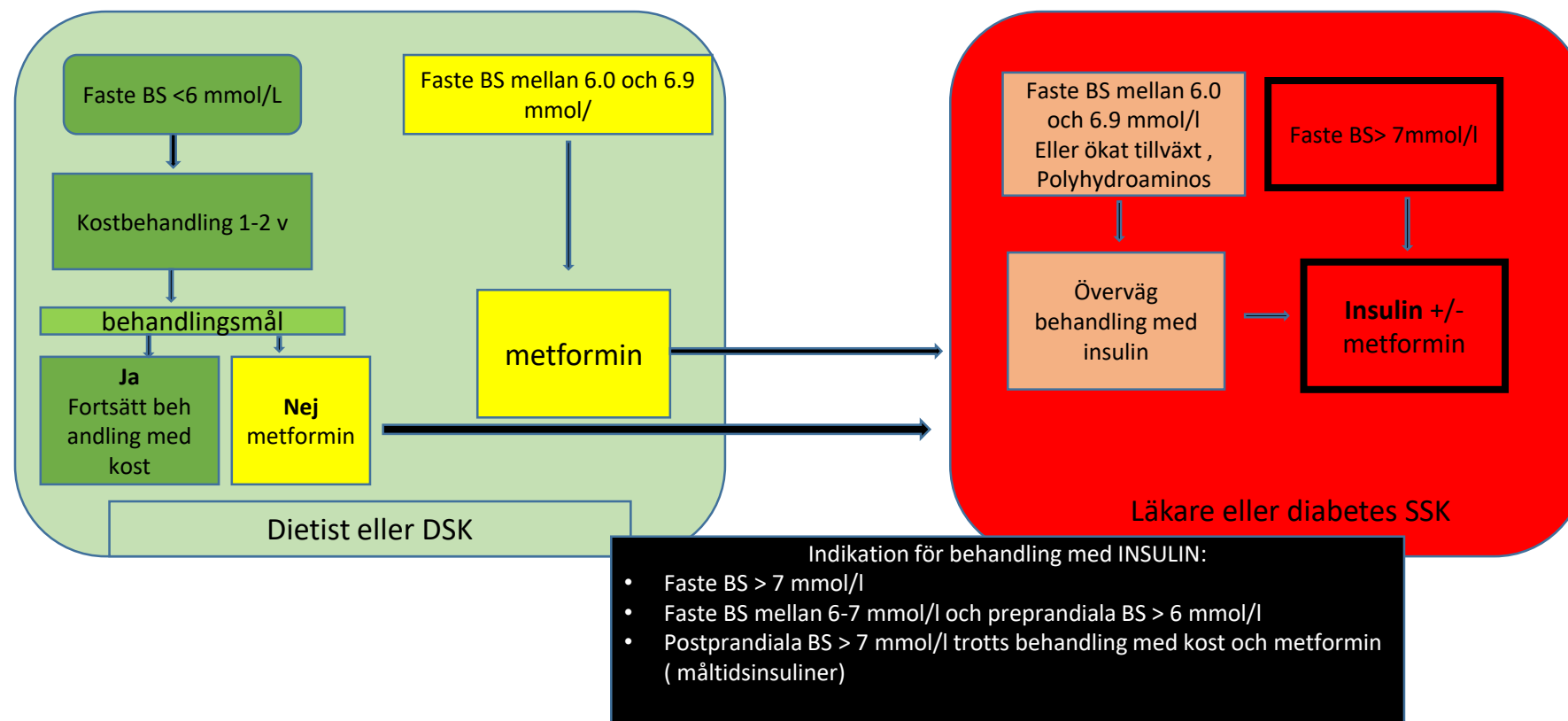
2 timmarsvärde: $\geq 9,4$ (medelvärde av två kapillära provtagningar på Accucheck)

Behandlingsmål:

Plasma glukos :

- Fastande < 5 mmol/l
- före måltider < 5.5 mmol/L
- Postprandial som högst 7 mmol/l

Om 3 värden på 1 vecka ligger över målområdet bör farmakologisk behandling inledas.



KRITERIER venös blodsocker

Faste-P-Glukos $\geq 5,1$ mmol/l.

P-Glukos venöst $\geq 10,0$ 1 timme efter oral glukosbelastning OGTT (se nedan)

P-Glukos venöst $\geq 8,5$ 2 timmar efter oral glukosbelastning

KK –

screening

Ger information på svenska och andra språk

Kontakt med endokrin 92146

SSK

Bokar patienten till besök. PRIORITERING:

Faste BS > 7 mmol/l- inom 1-2 v- RÖDA linjen

Faste BS mellan 6-7 mmol/l innan 1-4 v- Gröna linjen

Faste BS < 6 mmol/l innan 6 v – gröna linjen- prioriteras till grupputbildning

Första besök – röda linjen:

Faste BS > 7 mmol/l

15 min läkare(30 min med tolk)

45 min- underläkare

Dietist 60 min

Diabetes SSK 30 min

Första besök grupp utbildningar

Faste BS < 6 mmol/l

Tider för grupputbildning två- fyra gånger i månaden på em

Första besök gröna linjen

faste mellan 6-7 mmol/l

15 min läkare(30 min med tolk)

45 min- underläkare

Dietist 60 min

Uppföljning efter förlossningen

- OGTT 6 veckor efter vid medicinsk behandling i PV
- OGTT 6 månader efter vid kost behandling i PV

Kalmar: Alla oberoende av behandlingen- 6 månader efter förlossningen

Väg framåt
eller
(Vägg framför oss?).

Finns behov för att skapa en grupp i regionen för att jobba tillsammans med regionala riktlinjer/vårdprogram för GDM?

Finns behov för samarbete med kvinnohälsan, primärvården eller andra aktörer i processen?

Finns behov att lyfta frågan till nationella arbetsgrupper?

Vill vi driva den frågan tillsammans regionala nivå?