

Diabetes i svangerskapet – forebygging over generasjoner

Når det gjelder helse og sykdom, tenker vi mennesker kategorisk – det vil si man er enten frisk eller syk. Kategorisering gjør praktisk medisin håndterlig, men for mange sykdommer er en slik inndeling arbitrær. Det har skjedd en betydelig «metabolsk forskyvning» i befolkningen i løpet av relativt få år. Fenomenet gjenspeiler seg hos unge, med blant annet vektøkning, endret glukoseomsetning og økt forekomst av type 2-diabetes. Konsekvensene kan bli store.

Elisabeth Qvigstad

elisabeth.qvigstad@rikshospitalet.no

Seksjon for endokrinologi

og

Nasjonalt kompetansesenter for kvinnehelse

Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet

0027 Oslo

Nanna Voldner

Seksjon for gynekologi og obstetrikk

Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet

Jens Bolderslev

Seksjon for endokrinologi

Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet

og

Medisinsk avdeling

Fakultetsdivisjon Rikshospitalet

Universitetet i Oslo

Tore Henriksen

Seksjon for gynekologi og obstetrikk

Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet

og

Kvinnekliviken

Fakultetsdivisjon Rikshospitalet

Universitetet i Oslo

En konsekvens av denne metabolske forskyvningen er en økning i forekomsten av svangerskapsdiabetes. De nyeste tallene viser en forekomst på ca. 12/1 000, ikke justert for etnisk bakgrunn (1). Samtidig vil et økende antall gravide ha glukoseverdier i området rett under grenseverdien for svangerskapsdiabetes. Vi tror at dette vil ha store konsekvenser på populasjonsnivå, særlig sett i lys av HAPO-studien (2) (ramme 1). Den viste at for gravide uten diabetes steg risikoen for svangerskapskomplikasjoner og høy fødselsvekt hos barnet jevnt med glukoseverdiene under glukosebelastning (både fastende og ved 120 min). Kurvene for risiko i forhold til glukosenivå viste ingen knekkpunkter (dvs. terskelverdi). To store randomiserte studier har vist at behandling av svangerskapsdiabetes reduserer forekomsten av makrosomi og komplikasjoner hos mor og barn (3, 4).

Vi har i StorK1-studien fulgt 553 friske, skandinaviske gravide uten kjent diabetes (5–7) (ramme 2). Kvinnene gjennomførte to glukosebelastninger (oral glukosetoleransetest, OGTT) i svangerskapsuke 14–16 og 30–32. Data for kroppsmasseindeks og totimersverdi for glukose ved glukosebelastning er vist i figur 1 (5). Dagens retningslinjer for screening av svangerskapsdiabetes er vist i ramme 3 (8).

I StorK1-studien fant vi nyoppstått svangerskapsdiabetes hos 11,5 %. Hos en femdel ble svangerskapsdiabetes påvist allerede i svangerskapsuke 14–16. Disse kvinnene hadde imidlertid et normalt nivå av fastende blodsukker (5). Det er vist at tidlig svangerskapsdiabetes øker risikoen for komplikasjoner i svangerskapet (9). Den betydningen endringer i glukoseomsetningen har når det gjelder forekomsten av svangerskapskomplikasjoner på populasjonsbasis, kan med andre ord være undervurdert. Årsaken til diskrepansen mellom raten av svangerskapsdiabetes i registerdataene og i vår studie er uavklart, men kan, utover inklusjonskriteriene i StorK-studien, skyldes mangler ved rapporteringen eller at risikoindivider ikke blir oppdaget og fulgt opp. Et annet viktig funn fra StorK1-studien var at den høyeste risikoen for å føde store barn hadde kvinner med overvekt og økning i fastende blodsukker under svangerskapet. For overvektige gravide uten stor økning i fastende blodsukker var risikoen lavere (6).

Økt kroppsvekt

Andre endringer i befolkningens fysiologi er nær forbundet med endret glukoseomsetning. Det gjelder særlig økende kroppsvekt, mindre fysisk aktivitet og lett tilgang på kaloritett kost. Disse endringene kan også, uavhengig av endret glukoseomsetning, påvirke risikoen for svangerskapskomplikasjoner og ha følger for helsetilstanden hos mor og barn på lang sikt. Samspillet

mellom dysglykemiske tilstander og overvekt, fysisk inaktivitet og energitett kost er vist i figur 2.

Endringer i metabolsk tilstand i befolkningen kan komplisere selve reproduksjonsprosessen og gi økt risiko for sykdom i neste generasjon (transgenerasjonelle effekter). Et konkret eksempel på det siste er at diabetes i svangerskapet gir økt risiko for diabetes og overvekt hos barnet senere i livet, uavhengig av genetiske faktorer (10).

Det ble i StorK-studien gitt kost- og livsstilsråd til de kvinnene som fikk svangerskapsdiabetes påvist i uke 14–16. Dette syntes å gi bedre insulinfrigjøring (betacellefunksjon) og insulinsensitivitet enn hos kvinner med sent påvist svangerskapsdiabetes (oppdaget ved testing i tredje trimester) (7). Dette kan tale for at tidlig intervensjon kan justere uheldige livsstils-

Ramme 1

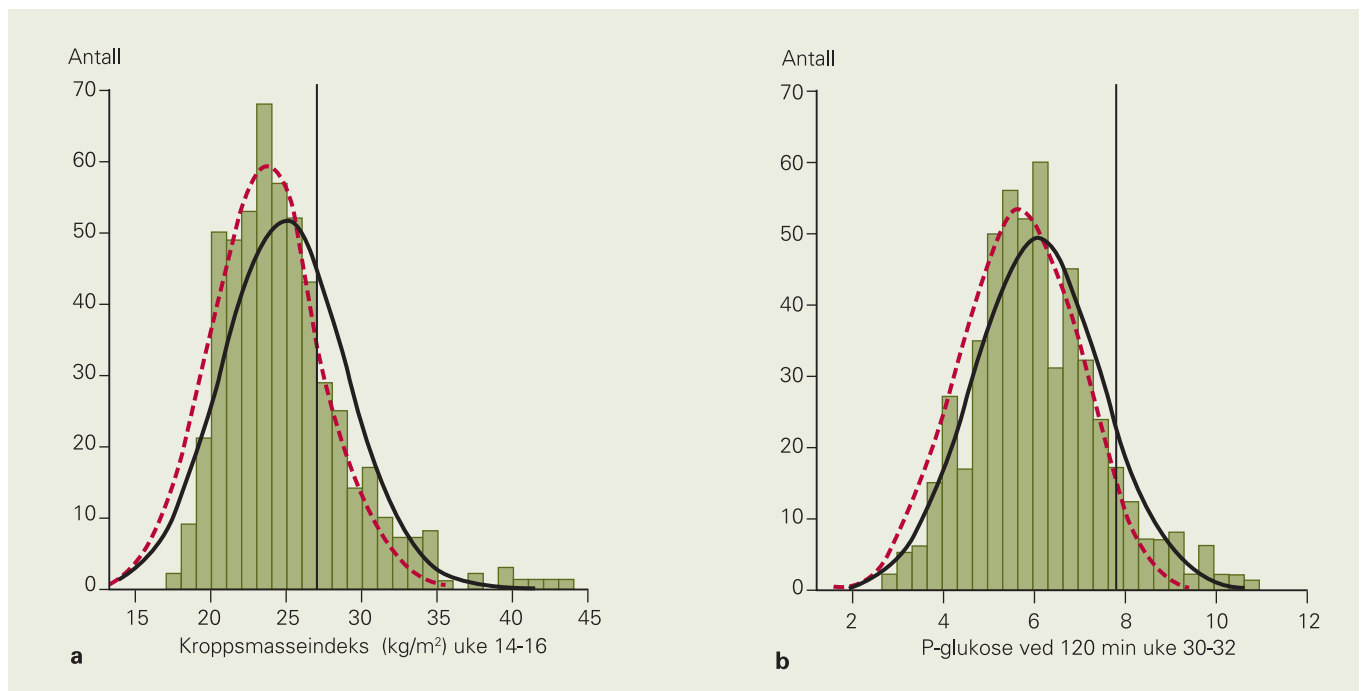
The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study (2)

25 505 gravide kvinner ved 15 sentre i ni land gjennomførte 75 g glukosebelastning ved 24–32 ukers svangerskap. Primære endepunkter var fødselsvekt over 90-prosentilen, primært keisersnitt, neonatal hypoglykemi og serum C-peptidnivå i navlestreng over 90-prosentilen.

Ramme 2

StorK (Store barn og komplikasjoner i svangerskapet) (5–7)

1 032 friske skandinaviske gravide uten kjent diabetes med fødeplass på Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet, ble inkludert i periodene 2002–05 (StorK1) og 2005–08 (StorK2). Det ble gjennomført fire kontroller i løpet av svangerskapet, inkludert to glukosebelastninger i svangerskapsuke 14–16 og 30–32. Primære endepunkter var fødselsvekt over 4 200 g (makrosomi) og fettmasse hos den nyfødte, svangerskapsdiabetes, hypertensjon, placentasvikt, prematur fødsel og fødselskomplikasjoner. En femårs oppfølgingsstudie av kvinnene som deltok er påbegynt.



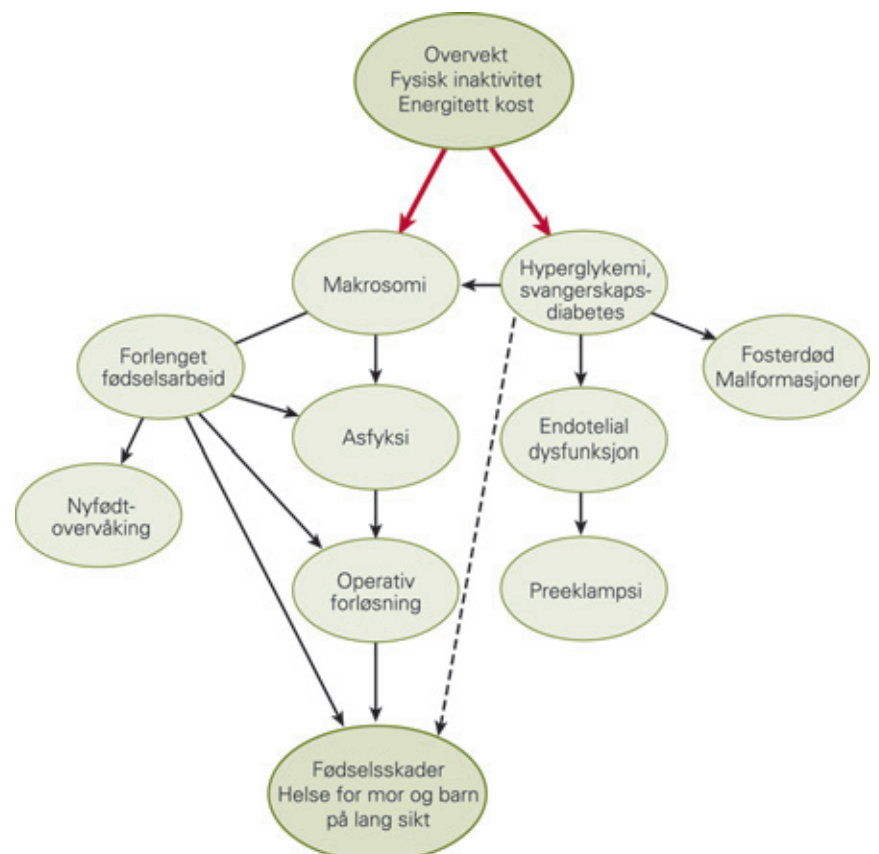
Figur 1 Kroppsmasseindeks og glukoseverdier i normale svangerskap. Søylediagrammer fra StorK1-kohorten med normalfordelingskurve (svart, heltrukket) for a) kroppsmasseindeks i uke 14–16 og b) plasma-glukose ved 120 minutter etter glukosebelastning i uke 30–32 (middelverdi henholdsvis 25 kg/m² og 6,2 mmol/l). Svarte vertikale linjer viser etablerte grenser for økt risiko for svangerskapsdiabetes, stiplet rød linje viser en tenkt forskyvning mot venstre med ca. ett standardavvik (dvs. 4 kg/m² og 1,4 mmol/l) etter intervensjon. Basert på data fra Voldner og medarbeidere [5]

faktorer og slik ha gunstig effekt på svangerskapets risikoprofil. StorK-studien viste, i likhet med tidligere undersøkelser, at overvekt er en uavhengig risikofaktor for flere svangerskapskomplikasjoner (11, 12). Vi fant også at for dem som hadde vært lite fysisk aktive før svangerskapet, var det økt risiko for å få barn med høy fødselsvekt – uavhengig av blodsukkernivå og kroppsmasseindeks (5). Dette bidrar til å underbygge antakelsen om at prekonsepsjonell veiledning, også hos friske, er viktig.

Glukosebelastning?

I lys av ny kunnskap fra HAPO-studien mener vi at man ved hjelp av glukosebelastning ikke bare påviser svangerskapsdiabetes (etter definisjonen), testen vil også kunne frembringe grenseverdier for glukose. Forhøyede glukoseverdier er forbundet med økt risiko for bl.a. makrosomi og for senere diabetes hos kvinnen (2, 13) og bidrar slik til den individuelle metabolske risikoprofil sett sammen med vekt, familieanamnese, fysisk aktivitet og kosthold.

Bruken av glukosebelastning og andre metoder for å påvise klinisk relevante endringer i glukoseomsetningen bør tas opp til en bredere diskusjon. Grunnlaget for tolkingen av glukosebelastning er basert på et risikoestimat for senere diabetes (14). Dagens diagnosekriterier omfatter dermed metabolsk risiko, men ikke obstetrisk risiko. Muligens vil man måtte bruke atskilte krite-



Figur 2 Betydningen av samspillet mellom dysglykemiske tilstander og overvekt, fysisk inaktivitet og energitett kost for helsetilstanden hos mor og barn

Ramme 3

Nasjonale retningslinjer for screening av svangerskapsdiabetes (8)

Glukosebelastning skal gjøres:

- Ved glukosuri på strips i morgenurin, uavhengig av svangerskapsvarighet
- Ved økt risiko for svangerskapsdiabetes (alder > 38 år, type 1- eller type 2-diabetes hos foreldre eller søsken, kroppsmasseindeks > 27 kg/m² ved svangerskapets begynnelse eller tidligere påvist svangerskapsdiabetes)
- Hos innvandrere fra land utenfor Europa med høy forekomst av diabetes

Testen gjøres i uke 26–28, før ved eventuell glukosuri og diabetes i tidligere svangerskap. Ved normal test (plasma-glukose etter 120 min < 7,8 mmol/l), men fortsatt glukosuri bør det gjøres månedlige fastende plasma-glukosemålinger og eventuelt ny glukosebelastning. Ved fastende glukose < 4,5 mmol/l er ny glukosebelastning vanligvis ikke nødvendig. Ved plasma-glukose etter 120 min på 7,8–9,0 mmol/l kan kvinnen følges opp hos primærlege, ved verdier > 9,0 mmol/l henvises hun til spesialavdeling

rier for å kunne påvise risiko for disse ulike endepunktene på beste måte. Risikofaktorene for de transgenerasjonelle virkninger krever avklaring. Hva som er den beste målemetoden, er fortsatt uavklart. Er det glukose målt fastende, postprandialt, 120 minutter etter glukosebelastning eller er det andre variabler? Glukosebelastning som diagnostikum har begrensninger, bl.a. høy intra-individuell variasjon (15). Sannsynligvis påvirker også kvalme og svangerskaps hormoner tarmmotorikken og gastrointestinale hormoner – og dermed glukoseopptaket.

Prioriteringer og tiltak

Det finnes mange studier som støtter opp under oppfatningen av at glukoseomsetning, fedme og fysisk aktivitet fysiologisk henger nøye sammen, men at faktorene hver for seg gjennom ulike mekanismer kan påvirke forløpet av svangerskapet og, ikke

minst, helsetilstanden hos mor og barn på sikt. Dette transgenerasjonelle perspektivet på helse har vært lite påaktet i forebyggende sammenheng her i landet, muligens fordi denne kunnskapen er kommet i løpet av de siste tiårene. Disse prioriteringene må revurderes. Gitt den nye kunnskapen om transgenerasjonelle effekter av unge kvinners ernæring, metabolisme og helse er det på tide med intervensjonsstudier med forebyggende tiltak. To mulige mål for slik intervensjon er skissert i rødt i figur 1.

Aktuelle tiltak i intervensjonsstudier må anses som helsefremmende for befolkningen generelt. I tråd med det som er nevnt over bør særlig unge kvinner og gravide gis et tilbud. Man kan tenke seg tiltak satt inn på to nivåer:

- Bedret informasjon til den unge (kvinnelige) befolkningen fra skolealderen av, f.eks. i emnet reproduksjon. Temaet bør vektlegges minst like mye som forebygging av koronar hjertesykdom og kreft (røyking).
- Risikoindivider må identifiseres tidligere i svangerskapet. Dette er berettiget for å identifisere kvinner med tidlig svangerskapsdiabetes eller udiagnostisert type 2-diabetes. I *Veileder i fødselshjelp* foreslår man at risikogrupperne testes så tidlig som mulig og retestes i uke 28–30 dersom den første testen var negativ (16). Ved behandling av svangerskapsdiabetes er konkrete livsstilsråd essensielt. En brosjyre for gravide er nylig utgitt. Den er godt tilpasset formålet (17).

I denne diskusjonen bør også perspektivet sykeliggjøring og mulig påført utrygghet hos den gravide vektlegges. Vår erfaring er at i tiden før konsepsjonen og under og etter svangerskapet er mottakeligheten for helseinformasjon høy. Av denne grunn, og med det transgenerasjonelle perspektivet for øye, mener vi at denne tiden i større grad bør utnyttes til forebyggende arbeid.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Litteratur

1. Folkehelseinstituttet. Medisinsk Fødselsregister. Tabell F7d/11d: Diabetes hos mor. Oslo 2008. mfr-nesstar.uib.no/mfr/ (2.10.2009).

2. Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008; 358: 1991–2002.
3. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR et al. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2005; 352: 2477–86.
4. Landon MB, Spong CY, Thom E et al. A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. *N Engl J Med* 2009; 14: 1339–48.
5. Voldner N, Frøslie KF, Bø K et al. Modifiable determinants of fetal macrosomia: a role of lifestyle-related factors. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008; 87: 423–9.
6. Voldner N, Qvigstad E, Frøslie KF et al. Increased risk of macrosomia among overweight women with high gestational rise in fasting glucose. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009; 16: 1–8.
7. Qvigstad E, Voldner N, Godang K et al. Overweight is associated with impaired beta-cell function during pregnancy: a longitudinal study of 553 normal pregnancies. *Eur J Endocrinol* 2009. E-publisert 19.10. 2009.
8. Nasjonale faglige retningslinjer. Diabetes – diagnostikk, forebygging og behandling. Oslo: Helse- direktoratet, 2009. www.helsedirektoratet.no/publikasjoner/nasjonale_faglige_retningslinjer/diabetes_forebygging_diagnostikk_og_behandling_388234 [20.8.2009].
9. Bartha JL, Martinez-Del-Fresno P, Comino-Delgado R. Gestational diabetes diagnosed during early pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 346–50.
10. Dalabea D, Hanson RL, Lindsay RS et al. Intrauterine exposure to diabetes conveys risks for type 2 diabetes and obesity. A study of discordant sibships. *Diabetes* 2000; 49: 2208–11.
11. Schrauwers C, Dekker G. Maternal and perinatal outcome in obese pregnant patients. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009; 22: 218–26.
12. Yu CK, Teoh TG, Robinson S. Obesity in pregnancy. *BJOG* 2006; 113: 1117–25.
13. Retnakaran R, Qi Y, Sermer M et al. The antepartum glucose values that predict neonatal macrosomia differ from those that predict postpartum prediabetes or diabetes: implications for the diagnostic criteria for gestational diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 840–3.
14. O'Sullivan JB, Mahan CM. Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. *Diabetes* 1964; 13: 278–85.
15. Schousboe K, Henriksen JE, Kyvik KO et al. Reproducibility of S-insulin and B-glucose responses in two identical oral glucose tolerance tests. *Scand J Clin Lab Invest* 2002; 62: 623–30.
16. *Veileder i fødselshjelp*. Oslo: Norsk gynekologisk forening, 2008. www.legeforeningen.no/id/131704.0 [5.10.2009].
17. Faktahefter. Gravid. IS 2184. Oslo: Helsedirektoratet, 2009. www.helsedirektoratet.no/vp/multimedia/archive/00118/Gravid_118459a.pdf [20.8.2009].

Manuskriptet ble mottatt 3.6. 2009 og godkjent 15.10. 2009. Medisinsk redaktør Siri Lunde.