

Screening for gestationel diabetes mellitus (GDM)

Arbejdsgruppens deltagere: Per Ovesen (tovholder), Margrethe Møller, Thea Lousen, Dorte Møller Jensen, Jens Svare og Peter Damm

Arbejdsgruppen opgave:

"Gestationel DM" (opfølgning fra Sandbjerg 2002)

På Sandbjerg 2002 fremlagde vi *forslag til ny screeningsprocedure for gestationel diabetes* udarbejdet på baggrund af stort dansk studie udført af Dorte Møller Jensen, som nu foreligger som Ph-D afhandling. Der var ved sidste møde diskussion om, hvad der skete med sensitivitet og specificitet og antallet af kvinder der skulle undersøges når man ændre på grænserne for maternel BMI eller definitionen på makrosomi i tidligere graviditet. Dette er nu beskrevet ud fra Dorte Møller Jensen's studier og vedhæftet under *bilag til guideline*.

I løbet af det næste år vil vi arbejde på en guideline vedrørende behandling og kontrol efter at diagnosen GDM er stillet.

I Sundhedsstyrelsens sidste retningslinier for svangreomsorg (1) er konklusionen i afsnittet om GDM følgende:

"Der er behov for at screene alle gravide ved undersøgelse af urinen for glukose et vist antal gange og tilbyde udvalgte gravide undersøgelse af fastebloodsukre og eventuelt peroral glukosebelastning. Der mangler imidlertid dokumentation og viden om såvel screeningskriterier som, hvilken screeningsmetode, der bør foretrækkes. Denne viden bør fremskaffes ved indsamling af data fra centrene for diabetes og graviditet, eventuelt ved iværksættelse af forskning og forsøgsvirksomhed".

Ved Sandbjergmøderne i 1998 og 1999 var der enighed om, at en forenkling af den foreslåede screeningsprocedure var ønskelig. På denne baggrund er der nu foretaget et stort multicenterstudie til evaluering af en forenklet screeningsprocedure.

Sundhedsstyrelsens foreslåede procedure:

Følgende risikofaktorer anvendes:

1. Familiær disposition til diabetes mellitus (d.v.s. Type 1 eller Type 2 hos bedsteforældre, forældre, søskende eller egne børn)
2. Tidligere fødsel af barn med fødselsvægt ≥ 4500 g
3. Maternel overvægt før graviditeten (BMI ≥ 27 kg/m²)
4. Alder ≥ 35 år
5. GDM i tidligere graviditet
6. Tidligere foetus mortuus
7. Glukosuri

Tidligt i graviditeten tages som screening fastende blodglukose x 2. Hvis gennemsnitsværdien (kapillært fuldblod) $\geq 4,1$ mmol/l foretages diagnostisk OGTT. Ved normal fasteværdi eller normal OGTT bliver proceduren *gentaget i 30.-32. graviditetsuge*.

Diagnosen stilles på baggrund af en 3-timers oral glukosebelastning (OGTT) (75 g) med blodglukosemåling hver ½ time. Hvis 2 eller flere blodglukoseværdier ligger over + 3 SD-kurven for et normalmateriale betegnes tilstanden GDM.

Projekt screeningsprocedure:

Følgende risikofaktorer medfører direkte diagnostisk OGTT:

1. Familiær disposition til diabetes (d.v.s. Type 1 eller Type 2 hos bedsteforældre, forældre, søskende eller egne børn)
2. Maternel overvægt før graviditeten (BMI ≥ 27 kg/m²)
3. Tidligere fødsel af et stort barn (≥ 4500 g)
4. Glukosuri
5. Tidligere GDM

Tidligt i graviditeten undersøges kun følgende grupper:

- Kvinder med tidligere GDM
- Kvinder med glukosuri
- Kvinder med mindst to risikofaktorer (1, 2 og 3)

I 28.-32. uge undersøges følgende grupper:

- Kvinder med kun én risikofaktor (1, 2 eller 3)
- Kvinder, der blev screenet tidligere i graviditeten, men hvor glukosebelastningen var ikke-diabetisk.

Diagnosen stilles på baggrund af en 2-timers OGTT (75 g) med måling af kapillær fuldblodglukose (HemoCue®) fastende og efter 2 timer.

Traditionelt har man i Danmark, som foreslået af Sundhedsstyrelsen, anvendt en 3-timers 75 g glukosebelastning (OGTT) med blodprøver hver halve time. Ved analyse af mere end 3000 OGTT fra gravide fandtes, at man for praktiske formål kan nøjes med at anvende 0- (≥ 6.1 mmol/l) og 2-timersværdien (≥ 9.0 mmol/l), idet disse to værdier alene identificerede 93% af kvinderne med GDM (2, 3).

Materiale og Metode:

Prospektivt dansk multicenterstudie (Skejby, Odense, Glostrup, Rigshospitalet). 5235 gravide blev registreret og karakteriseret mht. risikofaktorer for GDM etc.

Projekt-screeningsproceduren blev anvendt, men herudover fik gravide uden risikofaktorer for GDM ligeledes tilbudt en OGTT i 28.-32. uge. I alt 2292 kvinder fik foretaget OGTT (4).

Baseret på disse tal er det muligt at evaluere de 2 screeningsprocedurer under ideelle omstændigheder d.v.s. hvis alle havde fået lavet OGTT:

Sundhedsstyrelsens screeningsprocedure:

46 % af de gravide havde risikofaktorer.

Sensitiviteten for proceduren var 69%, mens specificiteten var 55%.

Projekt screeningsprocedure:

36 % havde risikofaktorer.

Sensitiviteten for proceduren var 81% mens specificiteten var 65%.

Et væsentligt fund var, at de tilfælde af GDM, der fandtes i gruppen uden risikofaktorer og derfor ikke blev diagnosticeret i screeningsproceduren, var lette bedømt ud fra blodglukoseværdierne målt under OGTT.

Samtidig kunne man se, at fastebloodprøven kan undværes, da stort set alle med GDM har en forhøjet 2-timersværdi og en normal fasteværdi. Ingen havde forhøjet fasteværdi og normal 2-timersværdi. Derfor kan man nøjes med en 2-timersværdi. Denne samme erkendelse er man nået til i Sydsverige (5).

Referencer:

1. Sundhedsstyrelsen, juni 1998: Svangreomsorg. Retningslinier og redegørelse.
2. Jensen DM, Damm P, Sorensen B, Mølsted-Pedersen L, Westergaard JG, Klebe J, Beck-Nielsen H. Clinical impact of mild carbohydrate intolerance in pregnancy: a study of 2904 nondiabetic Danish women with risk factors for gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 2001 Aug;185:413-9.
3. Jensen DM, Damm P, Sørensen B, Mølsted-Pedersen L, Westergaard JG, Ovesen P, Beck-Nielsen H. Proposed diagnostic thresholds for gestational diabetes mellitus according to a 75 g oral glucose tolerance test. Maternal and perinatal outcomes in 3260 Danish women. *Diabetic Medicine*. Jan 2003; 20:51-7.
4. Jensen DM, Mølsted-Pedersen L, Beck-Nielsen H, Westergaard JG, Ovesen P, Damm P. Screening for gestational diabetes mellitus by clinical risk indicators: a prospective study in 5235 Danish women. Indsendt til bedømmelse.
5. Åberg A. Gestational Diabetes. Screening, diagnosis and prognosis. Disputats. Lund: Studentlitteratur; 2001.
6. Dorte Møller Jensen. Gestational Diabetes Mellitus in a Danish population. Clinical Significance and screening Ph-D afhandling 2002. Dorte Møller Jensen. Syddansk Universitets Trykkeri. (afhandlingen kan rekvireres hos forfatteren).

Ny screeningsprocedure for gestational diabetes mellitus (GDM)

Risikofaktorer:

Tidligere GDM

Maternel overvægt før graviditeten (BMI ≥ 27 kg/m²)

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

Tidligere fødsel af et stort barn (≥ 4500 g)

Glukosuri $\geq +2$ ved Boehringer Mannheim stiks eller
 $\geq +1$ Bayer stiks

Screeningsprocedure:

Ved 14-20 uger undersøges følgende gravide:

1. Kvinder med tidligere GDM
2. Kvinder med **to** af følgende risikofaktorer:
 - Maternel overvægt før graviditeten (BMI ≥ 27 kg/m²)
 - Familiær disposition til diabetes
 - Tidligere fødsel af et stort barn (≥ 4500 g)

Ved 27-30 uger undersøges følgende:

1. Kvinder med kun **én** af følgende risikofaktorer:
 - Maternel overvægt før graviditeten (BMI ≥ 27 kg/m²)
 - Familiær disposition til diabetes
 - Tidligere fødsel af et stort barn (≥ 4500 g)
2. Kvinder, der er screenet tidligere i graviditeten, men hvor glukosebelastningen var ikke-diabetisk

Glukosuri

udløser altid oral glukose belastning (OGTT) uanset tidspunktet i graviditeten, såfremt der ikke foreligger en normal OGTT indenfor de sidste 4-6 uger.

Diagnostisk test:

2-timers 75 g OGTT. Der måles *kun* blodglukose efter 2 timer (dobbelbestemmelse tilstræbes).

Tolkning: GDM ved $\geq 9,0$ mmol/l i kapillært fuldblod eller venøst plasma målt med højkvalitetsmetode.

(Ved anvendelse af bordglukometer må dette leve op til de klinisk biokemiske krav om præcision og akkuratess, samt underkastes løbende kvalitetskontrol)

Bilag til guideline

Baggrund for ændringer i forhold til de af Sundhedsstyrelsen foreslåede retningslinier:

1. Måling af fastebloodglukose udgår som led i screeningsproceduren. Baseres på Dorte Møller Jensens (DMJ) studie.
2. Alder udgår som risikofaktor. Baseres på DMJ's studie.
3. Tidl. foetus mortuus udgår som risikofaktor. I de tilfælde hvor GDM er associeret med intrauterin fosterdød, drejer det oftest sig om svær og ubehandlet GDM – disse kvinder vil stort set altid have andre risikofaktorer, der blev overset i indexgraviditeten. For at forenkle screeningsproceduren undlades derfor foetus mortuus som risikofaktor. Dette er dog ikke baseret på hårde data. Man har ikke anvendt denne risikofaktor på Rigshospitalet de sidste mange år.
4. Screening i første del af graviditeten udføres kun hos kvinder med særlig høj risiko for GDM. Baseres på DMJ's studie.
5. Anvendelse af en 2-timers glukosebelastning med bestemmelse af kun én blodglukoseværdi (2-timer) i stedet for en 3-timers glukosebelastning med bestemmelse af 7 blodglukoseværdier. Da diagnosen nu stilles på én glukoseværdi foreslås at udføre denne som en dobbeltbestemmelse (d.v.s gennemsnittet af 2 værdier). Baseres på DMJ's studie.
6. GDM defineres som 2-timers blodglukoseværdi ≥ 9.0 mmol/l – i stedet for at anvende en ”fuld OGTT” i forhold til en kontrolgruppe. Baseres på DMJ's studie. 2-timersværdien kan måles på kapillær fuldblod eller venøs plasma, værdierne er for praktiske formål de samme. Hvis man anvender bordglukometer må dette leve op til de klinisk biokemiske krav om præcision og akkuratess, samt underkastes løbende kvalitetskontrol.
7. Hvad sker der med sensitivitet, specificitet og antallet af kvinder, der skal undersøges, hvis der ændres på grænserne for maternal BMI eller definitionen på makrosomi i tidligere graviditet?

BMI/Makrosomi	Sensitivitet (%)	Specificitet (%)	%-del af de gravide, der skal undersøges
27/4500 (Projektmodel)	81	65	36
27/4600	75	65	36
27/4700	75	65	36
27/4800	75	66	35
28/4500	68	68	33
29/4500	66	70	31
30/4500	61	71	30

Som det fremgår, bliver ændring i disse grænser på bekostning af en mindre sensitivitet, medens antallet af undersøgte kvinder ikke ændres så meget. Baseret på DMJ's studie.