

Titel

Gestationel diabetes mellitus (GDM) - Screening og diagnose

Forfattere

Navn:

Christensen, Maria Hornstrup
Christensen, Trine Tang
Clausen, Tine Dalsgaard
Damm, Peter
Davidsen, Emma

Dolleris, Britta Blume
Fuglsang, Jens
Holmager, Pernille
Jensen, Dorte Møller
Kelstrup, Louise
Knorr, Sine
Kristensen, Jette Kolding

Krogh, Rubab Hassan Agha
Lousen, Thea

Mathiesen, Elisabeth Reinhardt
McIntyre, H. David
Nichum, Vibeke Ladefoged
Overgaard, Martin
Ovesen, Per Glud
Opstrup, Ulla Kampmann
Ringholm, Lene
Rytter, Ane
Scheuer, Cathrine
Sørensen, Anne Nødgaard
Torp, Anne Mette

Woetman, Berit
Zakarias, Johanne Købstrup

Stilling:

Jordemoder, ph.d.-studerende
Speciallæge, endokrinologi
Speciallæge, obstetrik
Speciallæge, obstetrik
Kandidat i Folkesundheds-
videnskab, ph.d.-studerende
Speciallæge, obstetrik
Speciallæge, obstetrik
Speciallæge, endokrinologi
Speciallæge, endokrinologi
Speciallæge, obstetrik
Yngre læge, endokrinologi
Speciallæge, Almen medicin

Speciallæge, obstetrik
Speciallæge, obstetrik

Speciallæge, endokrinologi
Speciallæge, endokrinologi
Sygeplejerske
Biokemiker, seniorspecialist
Speciallæge, obstetrik
Speciallæge, endokrinologi
Speciallæge, endokrinologi
Diætist
Yngre læge, ph.d.-studerende
Speciallæge, obstetrik
Yngre læge, almen medicin

Speciallæge, obstetrik
Yngre læge, obstetrik

Arbejdssted:

Odense Universitetshospital
Aalborg Universitetshospital, SDCN
Hillerød/Rigshospitalet
Rigshospitalet
Odense Universitetshospital

Odense Universitetshospital
Aarhus Universitetshospital
Rigshospitalet, SDCC
Odense Universitetshospital, SDCC
Herlev Hospital
Aarhus Universitetshospital, SDCA
Center for Almen Medicin, Aalborg
Universitet

Herning Sygehus
Sjællands Universitetshospital,
Roskilde

Rigshospitalet, SDCC
Mater Research, Brisbane, Australien
Rigshospitalet
Odense Universitetshospital
Aarhus Universitetshospital
Aarhus Universitetshospital, SDCA
Rigshospitalet
Rigshospitalet

Nordsjællands Hospital Hillerød
Aalborg Universitetshospital
Forskningsenheden for Almen Praksis,
Aalborg
Rigshospitalet
Aalborg Universitetshospital

Tilkendegivelser af conflicts of interest for arbejdsgruppens medlemmer: Appendix 1

Korrespondance

Tine Dalsgaard Clausen, Afdeling for Graviditet, Fødsel og Barsel, Hillerød/Rigshospitalet.
Tovholder for Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi, DSOG.
tine.dalsgaard.clausen@dadlnet.dk

Ulla Kampmann Opstrup, Steno Diabetes Center Aarhus, Aarhus Universitetshospital. Tovholder
for Dansk Endokrinologisk Selskab, DES. ullaopst@rm.dk

Status

Første udkast: 29. marts 2023

Diskuteret på Obstetrisk guidelinemøde/DSOG: 28. april 2023

Korrigeret udkast dato: 12. juni 2023

Endelig guideline dato: afventer godkendelse i DES, DSAM/PLO, DSKB samt Sundhedsstyrelsen

Guideline skal revideres seneste dato:

Indholdsfortegnelse

Resumé af kliniske rekommandationer.....	3
Forkortelser.....	6
Indledning.....	6
Litteratursøgningsmetode.....	8
Evidensgradering.....	8
Emneopdelt gennemgang.....	8
1. <i>Problemstilling:</i> Kan OGTT benyttes til screening og som diagnostisk test for GDM?.....	8
2. <i>Problemstilling:</i> Kan fastebloodglukose benyttes til screening og som diagnostisk test for GDM?.....	9
3. <i>Problemstilling:</i> Kan HbA _{1c} benyttes til screening og som diagnostisk test for GDM?.....	10
4. <i>Problemstilling:</i> Venøs eller kapillær blodglukosemåling til diagnostik?	11
5. <i>Problemstilling:</i> Skal der under den diagnostiske OGTT måles såvel faste- som 1-times og 2-timersblodglukoseværdier?	12
6. <i>Problemstilling:</i> Hvilke diagnostiske grænseværdier anbefales for hhv. faste- og 2-timers blodglukoseværdier?	12
7. <i>Problemstilling:</i> Skal vi screene for GDM tidligt i graviditet?	15
8. <i>Problemstilling:</i> Tidlig screening for GDM – hvem, hvornår og hvordan?	16
9. <i>Problemstilling:</i> Definition og håndtering af ”nyopdaget manifest diabetes i graviditet”	17
10. <i>Problemstilling:</i> Skal vi screene for GDM i 2./3. trimester?	18
11. <i>Problemstilling:</i> Risikofaktorbaseret eller universel screening i GA 24-28 uger?	19
12. <i>Problemstilling:</i> Hvilken screeningsstrategi anbefales ved GA 24-28 uger?	19
13. <i>Problemstilling:</i> I hvilke situationer kan gentagelse af OGTT overvejes.....	20
14. <i>Problemstilling:</i> I hvilke situationer anbefales udsættelse af OGTT?	21
Kodning.....	21
English summary of recommendations.....	22
Referencer.....	26
Appendix 1: Conflicts of interest.....	29
Appendix 2: GDM-screening i Danmark (2014) sv. WHO’s rekommandationer (2013).....	31
Appendix 3: Flowchart for screening og diagnose.....	32

Resumé af kliniske rekommandationer

For at øge overskueligheden har vi valgt at fremhæve de meste centrale rekommandationer med blå i nedenstående resumé af de kliniske rekommandationer.

1. OGTT til diagnostik af GDM

Styrke

Det anbefales at bruge en 2-timers 75 g OGTT som diagnostisk test for GDM	D
Det anbefales at bruge de samme diagnostiske cut-off værdier for blodglukose under OGTT uanset gestationsalder	D

2. Fasteblodglukose til screening og diagnostik af GDM

Styrke

Som led i screening for GDM kan en initial måling af fasteblodglukose i GA 24-28 uger reducere antallet af OGTT'er	D
Det anbefales ikke at benytte fasteblodglukose i tidlig graviditet til at screene for eller diagnosticere GDM	D

3. HbA_{1c} til screening og diagnostik af GDM

Styrke

HbA _{1c} målt inden GA 20 uger kan benyttes som screening til at identificere kvinder i øget risiko for graviditets- og fødselskomplikationer (HbA _{1c} 41 – 47 mmol/mol)	B
HbA _{1c} målt inden GA 20 uger kan benyttes til at diagnosticere kvinder med potentiel præeksisterende diabetes (HbA _{1c} ≥ 48 mmol/mol - "nyopdaget manifest diabetes i graviditet")	B
Det anbefales ikke at benytte HbA _{1c} til screening for eller diagnosticering af GDM efter GA 20 uger	D
Ved måling af HbA _{1c} skal der være opmærksomhed på tilstande som påvirker erythrocytlevetiden og/eller HbA _{1c} målbarheden ved standard metoder (fx sjældne hæmoglobin varianter). Ved ovenstående tilstande kan HbA _{1c} ikke benyttes til screening og diagnostik og alternative metoder, som fx OGTT anbefales i stedet.	B

4. Venøs eller kapillær blodglukosemåling til diagnostik af GDM

Styrke

Der anbefales, at den diagnostiske test for GDM baseres på blodglukosebestemmelse på venøse plasmaprøver	D
--	---

5. Faste, 1-times og/eller 2-timers blodglukosemålinger under OGTT

Styrke

Der anbefales måling af faste- samt 2-timers blodglukose værdi under OGTT (venøst plasma)	D
---	---

6. Diagnostiske grænseværdier for faste- og 2-timers blodglukose ved OGTT Styrke

Det anbefales, at diagnosen GDM stilles på baggrund af en 75 g OGTT med mindst 1 ud af følgende 2 blodglukoselværdier: Fasteblodglukose $\geq 5,3$ mmol/L og/eller 2-timers blodglukose $\geq 9,0$ mmol/L	D
---	---

7. og 8. Tidlig GDM-screening (se **flowchart**, appendix 3) Styrke

Det anbefales, at der laves tidlig screening for GDM/hyperglykæmi	D
---	---

Tidlig screening for GDM anbefales til gravide med: <ul style="list-style-type: none"> - GDM i en tidligere graviditet - Glukosuri - Symptomer og/eller anamnese, der giver mistanke om præeksisterende diabetes 	D
---	---

Tidlig screening for GDM anbefales så tidligt som muligt og før GA 20 uger	D
--	---

Tidlig screening for GDM anbefales ved måling af HbA _{1c} i forbindelse med 1. svangreundersøgelse hos egen læge. Kvinder med HbA _{1c} -værdi: <ul style="list-style-type: none"> - ≤ 40 mmol/mol: Forsætter vanligt svangretilbud, inklusive screening for GDM i GA 24-28 uger - 41 – 47 mmol/mol: Henvises til diagnostisk afklaring med tidlig OGTT - ≥ 48 mmol/mol: Har ”nyopdaget manifest diabetes i graviditet” 	D
--	---

Det anbefales at bruge den samme metode og de samme diagnostiske kriterier for GDM ved tidlig OGTT, som ved OGTT foretaget i GA 24-28 uger	D
--	---

Ved måling af blodglukoselværdier (i forbindelse med tidlig OGTT), som er over den diagnostiske grænse for diabetes uden for graviditet (fasteblodglukose $\geq 7,0$ mmol/L og/eller 2-timers blodglukose $\geq 11,1$ mmol/L) bruges betegnelsen ”nyopdaget manifest diabetes i graviditet”	D
---	---

9. Nyopdaget manifest diabetes i graviditeten Styrke

Gravide med kliniske tegn til diabetes bør diagnostisk afklares med HbA _{1c} , fastebloodglukose og/eller OGTT	D
---	---

Diagnosen ”nyopdaget manifest diabetes i graviditet” skal stilles før GA 20 uger	D
--	---

Det tilstræbes, at diagnosen stilles så tidligt i graviditeten som muligt af hensyn til mulighederne for hurtig, relevant og tilstrækkelig opfølgning og behandling	D
---	---

Diagnosen ”nyopdaget manifest diabetes i graviditet” stilles såfremt mindst 1 af nedenstående kriterier er opfyldt: <ul style="list-style-type: none"> - HbA_{1c} ≥ 48 mmol/mol - Fasteblodglukose (venøst plasma) $\geq 7,0$ mmol/L - 2-timers blodglukose ved OGTT (venøst plasma) $\geq 11,1$ mmol/L - Tilfældigt målt blodglukose (venøst plasma) $\geq 11,1$ mmol/L (2 prøver nødvendige) 	D
---	---

Gravide med ”nyopdaget manifest diabetes i graviditet” skal henvises til afdeling med landsdelsfunktion for gravide med præeksisterende diabetes	D
Post partum skal kvinder med ”nyopdaget manifest diabetes i graviditet” revurderes med henblik på en diagnostisk afklaring og opfølgning. Hvorvidt denne opfølgning kommer til at ske i primær- eller sekundærsektoren, vil afhænge af regionale aftaler og diabetestype	D

10. Tidspunkt for screening (2. eller 3. trimester)

Styrke

Det anbefales, at gravide screenes for GDM i GA 24-28 uger	A
--	---

11. Risikofaktorbaseret eller universel screening i GA 24-28 uger

Styrke

Der anbefales universel screening for GDM i GA 24-28 uger	D
---	---

12. Screeningsstrategi i GA 24-28 uger

Styrke

Kvinder, som er testet tidligere i graviditeten og havde en normal test, skal tilbydes fornyet test i GA 24-28 uger	D
Der anbefales 2-trins screeningsstrategi (se <i>flowchart</i> , appendix 3)	D
<p>Trin 1: Universel screening med fastebloodglukose <u>baseret på en venøs plasmaprøve</u> i GA 24-28 uger hos egen læge.</p> <p>Kvindens risiko for graviditetskomplikationer relateret til hyperglykæmi kategoriseres på baggrund af fastebloodglukose i følgende tre kategorier:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Lav risiko for GDM ($\leq 4,6$ mmol/L): disse kvinder behøver ikke yderligere diagnostik 2. Middelhøj risiko for GDM (4,7 – 5,2 mmol/L): disse kvinder skal henvises til en diagnostisk afklaring med en 2-timers OGTT (Trin 2) 3. GDM ($\geq 5,3$ mmol/L): disse kvinder henvises til GDM-behandling i hospitalsregi 	D
Trin 2: Diagnostisk afklaring med 2-timers 75 g OGTT <u>baseret på venøst plasma</u> tilbydes til kvinder med fastebloodglukose 4,7 – 5,2 mmol/L (se afsnit vedr. OGTT)	D

13. Gentagelse af OGTT

Styrke

Ved forekomst af glukosuri eller polyhydramnios anbefales gentagelse af OGTT, hvis der ikke foreligger en normal OGTT indenfor de forudgående 4 uger	D
Ved LGA og/eller stort AO-mål (≥ 2 SD) kan gentagelse af OGTT overvejes, hvis der ikke foreligger en normal OGTT indenfor de forudgående 4 uger	D

14. Udsættelse af OGTT

Styrke

Hvis kvinden har akut sygdom/sygdomsfølelse eller feber anbefales udsættelse af den diagnostiske test for GDM	D
Hvis der er indikation for OGTT, og kvinden har kvalme i en grad, som ikke muliggør gennemførelse af OGTT, anbefales udsættelse af undersøgelsen	D
Gravide i fast behandling med steroid anbefales diagnostisk test for GDM på de vanlige tidspunkter	D
Ved akut behandling med steroid anbefales udsættelse af diagnostisk test for GDM til 1-2 uger efter endt behandling (fx. i forbindelse med lungemodning eller astmabehandling)	D

Forkortelser

ADA: American Diabetes Association

AO: Abdominalomfang

DCCT: Diabetes Control and Complications Trial

DES: Dansk Endokrinologisk Selskab

DSOG: Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi

GA: Gestationsalder

GDM: Gestationel diabetes mellitus

HbA_{1c}: Hæmoglobin A1c

HAPO: Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes

IADPSG: The International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups

LGA: Large for gestational age

OGTT: Oral glukose tolerance test

OR: Odds ratio

PPV: Positiv prædiktiv værdi

RCT: Randomiseret, kontrolleret studie

SD: Standard deviation

WHO: World Health Organization

WHO2013: WHO's rekommandationer for GDM-screening fra 2013

Indledning

Definitioner:

Gestationel diabetes mellitus (GDM) defineres som glukoseintolerans af varierende sværhedsgrad, som debuterer eller diagnosticeres første gang i forbindelse med en graviditet (1).

Afgrænsning af emnet:

Aktuelle guideline kommer med rekommandationer vedrørende screening og diagnose af GDM. Guidelinen erstatter den tidligere DSOG-guideline "Gestationel diabetes mellitus (GDM). Screening og diagnose" fra 2014.

Baggrund:

GDM er én af de hyppigste graviditetsrelaterede komplikationer og er associeret med en lang række maternelle og perinatale komplikationer herunder øget risiko for præeklampsi, skulderdystoci, instrumentel forløsning, sectio, large for gestational age (LGA) nyfødte, neonatal hypoglykæmi og indlæggelse på et neonatalafsnit (2,3). Der er evidens for, at behandling giver bedre outcome for såvel mor som barn (4,5).

Internationalt har screening for og diagnosticering af maternel hyperglykæmi/GDM været forskellig landene imellem, hvilket har ført til meget varierende prævalens (6). Prævalensen af GDM i Danmark var 5,9% i 2021, hvilket er lavt sammenlignet med internationale opgørelser (2). Den hidtidige danske risikofaktorbaserede screeningsstrategi og diagnostiske kriterier blev vedtaget i 2003 (opdateret i 2014) og er baseret på et nationalt multicenterstudie med ca. 5000 danske gravide kvinder, som fødte i perioden 1992-1996 (7,8) – se appendix 2.

I 2013 publicerede WHO nye internationale rekommandationer for screening og diagnose af GDM (WHO2013) (9) – se appendix 2. Rekommandationerne tog udgangspunkt i en konsensusbeslutning taget på et møde afholdt af The International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) i 2010, som primært var baseret på data fra The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome Study (HAPO-studiet), et multicenterstudie med ca. 23.000 gravide (10–12). Studiet viste en lineær sammenhæng mellem maternel hyperglykæmi og en lang række maternelle og perinatale komplikationer, hvilket udfordrede en grænsedragning mellem ”rask” og ”syg”. En yderligere udfordring ved HAPO-studiet i forhold til klinisk implementering var, at det ikke indeholdt en ”behandlingsarm” og derfor ikke kunne afklare, hvorvidt behandling efter de nye diagnostiske kriterier ville medføre bedre outcome for mor og barn, samt hvilke behandlingsmål, der var optimale. Da WHO2013-rekommandationerne inkluderede diagnostiske grænser, som var lavere end i mange eksisterende guidelines (fastebloodglukose $\geq 5,1$ mmol/L, 1-times blodglukose $\geq 10,0$ mmol/L og 2-timers blodglukose $\geq 8,5$ mmol/L), valgte en lang række lande - herunder Danmark - at været tilbageholdende med at indføre de nye rekommandationer. De første rapporter fra lande, som indførte de nye kriterier, viste en betydelig øgning af GDM-prævalensen, hvilket efterfølgende førte til rekommandationer af modificerede versioner af WHO2013 i bl.a. Norge og Canada (13,14).

I en dansk kontekst vil implementering af WHO's rekommandationer fra 2013 medføre betydelige ændringer af de gældende danske rekommandationer fra 2014 – herunder universel screening (frem for risikofaktorbaseret screening), indførelse af 3 blodprøver under OGTT (frem for aktuelt kun 1 blodprøve) samt sænkning af den diagnostiske blodglukoseværdi – se appendix 2. Til gengæld er der for nyligt publiceret et studie, som viser en meget overbevisende effekt af behandling af kvinder diagnosticeret på baggrund af WHO2013-rekommandationer (15).

Spørgsmålet er derfor, hvor ”den bedste” grænse drages i en dansk kontekst med behørig afvejning af gevinst ved behandling versus omkostninger relateret til en øget prævalens og sygeliggørelse.

Det nye forslag til en dansk screeningsstrategi præsenteret i denne guideline tager udgangspunkt i et ønske om at optimere screeningen for GDM med henblik på at reducere komplikationer for mor og barn relateret til hyperglykæmi i graviditet, men søger samtidig at balancere et hensyn til at undgå øget sygeliggørelse og større ressourceforbrug. Rekommandationerne prioriterer derudover at identificere kvinder med potentiel præeksisterende diabetes, som ikke er diagnosticeret forud for graviditeten.

Litteratursøgningsmetode

Guidelinen tager udgangspunkt i WHO's rekommandationer for GDM-screening fra 2013 (9), samt konsensus-rekommandationerne fra IADPSG fra 2010 (10). Begge disse rekommandationer er baseret på data fra HAPO-studiet – det store internationale multicenter kohorte-studie, som blev publiceret i 2008 (12). Derudover er der inddraget nationale guidelines for GDM-screening fra bl.a. Norge, som i 2017 indførte en modificeret screeningsstrategi med udgangspunkt i WHO2013-rekommandationerne samt lokale forhold og hensyn (13) samt Canada, som har en screeningsstrategi fra 2019, der også er modificeret på baggrund af WHO2013 (14). Der er ligeledes inddraget litteratur vedrørende alternative screeningsmetoder og strategier – herunder brug af HbA_{1c} og fastebloodglukose. Endeligt er der inddraget data fra to danske kohorter hhv. Odense Børnekohorte fra 2010-2012 (16,17) og endnu upublicerede data fra et igangværende ph.d.-projekt baseret på en kohorte af gravide og deres børn i Hillerød fra 2020.

Der er foretaget søgninger i PubMed, men guidelinen er ikke baseret på en systematisk litteratursøgning.

Evidensgradering

Der er benyttet Oxford evidensgradering.

Emneopdelt gennemgang

1. Problemstilling: Kan OGTT benyttes til screening og som diagnostisk test for GDM?

Evidens:

En oral glukose tolerance test (OGTT) betragtes som guldstandarden hvad angår diagnostisk test for GDM. WHO anbefaler, at diagnosen GDM stilles på baggrund af en 75 g OGTT i GA 24-28 uger udført som led i en 1-trins screeningsprocedure (9).

Ulempen ved en OGTT er, at den foretages fastende under standardiserede forhold. Derudover er den intra-individuelle variation betydelig, og studier har vist lav diagnostisk reproducerbarhed for GDM ved gentagne OGTT i graviditet (18). Såvel niveauet af fastebloodglukose som niveauet af postprandielle blodglukoseværdier ændres over tid i graviditeten. Frem til GA 10-15 uger ses et fysiologisk fald i fastebloodglukose på 0,5-1,0 mmol/L. Derefter er niveauet stabilt med et mindre yderligere fald op til terminen (19). Derimod ses en gradvis stigning i de postprandielle blodglukoseværdier gennem graviditeten (18). Faldet i fastebloodglukose i begyndelsen af graviditeten betyder, at man ved at bruge de samme cut-off værdier i tidlig graviditet, som er anbefalet i GA 24-28 uger, risikerer at overdiagnosticere kvinder med tidlig GDM, hvis man baserer diagnosen på fastebloodglukoseværdien. I modsætning hertil vil færre kvinder have forhøjet 2-timersværdi i begyndelsen af graviditeten, mens 2-timersværdien ved gentagen OGTT som oftest vil stige parallelt med gestationsalderen. Der foreligger imidlertid ikke data, som belyser betydningen af dette i relation til diagnostik af GDM i hhv. tidlig og sen graviditet.

WHO har ikke rekommandationer vedr. screening i tidlig graviditet, men anbefaler, at de samme 3 diagnostiske cut-off værdier for blodglukose under OGTT benyttes uanset gestationsalder

(fastebloodglukose $\geq 5,1$ mmol/L, 1-times blodglukose $\geq 10,0$ mmol/L og 2-timers blodglukose $\geq 8,5$ mmol/L) (9).

<i>Resumé af evidens</i>	<i>Evidensgrad</i>
WHO anbefaler en 2-timers 75 g OGTT som diagnostisk test for GDM	5
WHO anbefaler, at de samme diagnostiske cut-off værdier for blodglukose under OGTT benyttes uanset gestationsalder	5

<i>Kliniske rekommandationer</i>	<i>Styrke</i>
Det anbefales at bruge en 2-timers 75 g OGTT som diagnostisk test for GDM	D
Det anbefales at bruge de samme diagnostiske cut-off værdier for blodglukose under OGTT uanset gestationsalder	D

2. Problemstilling: Kan fastebloodglukose benyttes til screening og som diagnostisk test for GDM?

Evidens:

Udenfor graviditet benyttes måling af HbA_{1c} i vidt omfang til at diagnosticere diabetes, men i nogle tilfælde anvendes fastebloodglukose ligeledes. Som led i GDM-screeningen, der anbefales af WHO2013, vægtes fastebloodglukoseværdien på lige fod med 1-times og 2-timersværdien under den diagnostiske OGTT. Imidlertid er brugen af fastebloodglukose som screening for GDM udfordret af det naturlige fald på 0,5-1,0 mmol/L i fastebloodglukose, som ses frem til GA 10-15 uger hos normalvægtige kvinder (19,20). Det samme fald ses ikke i samme grad hos overvægtige kvinder. Derudover varierer fastebloodglukoseniveauet mellem forskellige etniske grupper og er fx. lavere blandt kvinder med asiatisk baggrund. Fra ca. uge 20 er fastebloodglukoseniveauet stabilt fraset et mindre yderligere fald op til terminen (19). Et review fra 2016, som gennemgik litteraturen omkring fastebloodglukose benyttet til screening og diagnose af GDM, konkluderede, at screening med fastebloodglukose i GA 24-28 uger er et muligt redskab til at reducere antallet af OGTT'er med op til 50%, men med en samtidig risiko for at overse 5-15% af de mildeste GDM-cases (21). Reviewet pegede på en mulig screeningsstrategi, hvor man på baggrund af en initial måling af fastebloodglukose inddelte kvinderne i 3 grupper med henblik på hhv.: 1) at udelukke GDM (fastebloodglukose $< 4,5$ mmol/L, svarende til median fastebloodglukose i HAPO-studiet), 2) at diagnosticere GDM (fastebloodglukose $\geq 5,1$ mmol/L, svarende til en odds ratio (OR) på 1,75 i HAPO-studiet) samt 3) at afgrænse en gruppe med fastebloodglukose i en mellemkategori, som skulle henvises til en diagnostisk test i form af en OGTT (4,5 – 5,0 mmol/L). Derimod blev det pga. en lav specificitet (øget risiko for falsk-positive) ikke anbefalet at screene for GDM med fastebloodglukose i tidlig graviditet.

Et studie fra Indien fandt, at man ved at lave en initial screening med fastebloodglukose ville kunne undgå at lave ca. 50% af de OGTT'er som implementering af WHO's rekommandationer medfører (22).

<i>Resumé af evidens</i>	<i>Evidensgrad</i>
Kohortestudier har vist, at screening med fastebloodglukose i GA 24-28 uger kan benyttes til at reducere antallet af OGTT'er	2b
Fastebloodglukose har lav specificitet for GDM i tidlig graviditet og anbefales derfor ikke som screening eller diagnosticering i tidlig graviditet	2b

<i>Kliniske rekommandationer</i>	<i>Styrke</i>
Som led i screening for GDM kan en initial måling af fastebloodglukose i GA 24-28 uger reducere antallet af OGTT'er	D
Det anbefales ikke at benytte fastebloodglukose i tidlig graviditet til at screene for eller diagnosticere GDM	D

3. *Problemstilling:* Kan HbA_{1c} benyttes til screening og som diagnostisk test for GDM?

Evidens:

Udenfor graviditet er OGTT i vidt omfang erstattet af måling af HbA_{1c} og/eller fastebloodglukose som diagnostisk test i relation til diabetes. Måling af HbA_{1c} har den fordel, at det ikke skal gøres fastende, og det er en mere patientvenlig undersøgelse end en OGTT i forhold til tidsforbrug og subjektivt ubehag. Imidlertid er der flere forhold, som gør, at HbA_{1c} i relation til graviditet ikke kan erstatte en OGTT. HbA_{1c} er relateret til erythrocytlevetiden, således at såvel blødningstab som øget destruktion (fx. relateret til hæmoglobinopater, hæmolytisk anæmi eller kronisk malaria) og øget produktion (finder sted i begyndelsen af graviditeten som led i den fysiologiske adaptation) nedsætter niveauet af HbA_{1c} (23–25). Jernmangelanæmi er associeret med forhøjet HbA_{1c}, og HbA_{1c} varierer ligeledes mellem forskellige etniske grupper (26). Derudover afspejler HbA_{1c} det gennemsnitlige blodglukoseniveau de forudgående 2-3 måneder. Hos de fleste raske gravide falder HbA_{1c} i løbet af graviditeten (23). Overordnet set er der en begrænset korrelation mellem HbA_{1c} og blodglukoseværdier målt under en samtidig OGTT, uanset gestationsalder (27).

Et systematisk review fra 2020 konkluderede, at HbA_{1c} er en specifik test til at diagnosticere GDM, men med lav sensitivitet, hvilket vil medføre, at mildere cases overses, hvis man screener med HbA_{1c} (27). Der er imidlertid studier, bl.a. fra New Zealand inkluderende hhv. 16.122 gravide fra perioden 2008-2010 og 10.869 graviditeter fra perioden 2017-2018, som har vist, at HbA_{1c} ≥ 41 mmol/mol målt inden GA 20 uger kan benyttes til at identificere kvinder med udiagnosticeret præeksisterende diabetes samt kvinder med øget risiko for GDM og andre graviditets- og fødselskomplikationer (28,29). Et andet New Zealandsk studie har vist, at over 90% af kvinder med HbA_{1c} ≥ 41 mmol/mol men en normal OGTT havde behov for farmakologisk behandling ud over livsstilsintervention (30). HbA_{1c} målt i tidlig graviditet vil potentielt i fremtiden kunne erstatte eller supplere OGTT i GA 24-28 uger, men der findes hverken kohortestudier eller RCT'er, som belyser effekten af interventioner initieret på baggrund af HbA_{1c} målt i graviditeten.

I 2. og 3. trimester er der en ringe korrelation mellem målte værdier af HbA_{1c} og blodglukoseværdierne under en samtidig OGTT og ligeledes en ringe korrelation mellem HbA_{1c} og maternelt samt perinatalt outcome, hvorfor HbA_{1c} ikke anbefales hverken til screening eller enkeltstående diagnostisk test i GA 24-28 uger (27,31). Ud over de ovenfor nævnte graviditetsrelaterede potentielle forbehold i relation til måling af HbA_{1c} findes hæmoglobinvarianter, som teknisk udfordrer måling af HbA_{1c} ved standard metoder, men disse er

sjældne og vil som regel medføre, at der ikke udsvares et HbA_{1c} svar fra det udførende laboratorium.

<i>Resumé af evidens</i>	<i>Evidensgrad</i>
Kohortestudier viser, at HbA _{1c} ≥ 41 mmol/mol målt inden GA 20 uger kan benyttes til at diagnosticere kvinder med præeksisterende diabetes samt at identificere kvinder i øget risiko for graviditets- og fødselskomplikationer	2b
Der findes ikke studier, som belyser effekten af interventioner initieret på baggrund af HbA _{1c} målt i graviditeten.	5
HbA _{1c} målt efter GA 20 uger korrelerer dårligt med såvel blodglukoseværdier under OGTT som risiko for graviditets- og fødselskomplikationer	2b
HbA _{1c} er relateret til erythrocytlevetiden og måling kan være kompromitteret ved sjældne hæmoglobin varianter	2b

<i>Kliniske rekommandationer</i>	<i>Styrke</i>
HbA _{1c} målt inden GA 20 uger kan benyttes som screening til at identificere kvinder i øget risiko for graviditets- og fødselskomplikationer (HbA _{1c} 41 – 47 mmol/mol)	B
HbA _{1c} målt inden GA 20 uger kan benyttes til at diagnosticere kvinder med potentiel præeksisterende diabetes (HbA _{1c} ≥ 48 mmol/mol - ”nyopdaget manifest diabetes i graviditet”)	B
Det anbefales ikke at benytte HbA _{1c} til screening for eller diagnosticering af GDM efter GA 20 uger	D
Ved måling af HbA _{1c} skal der være opmærksomhed på tilstande som påvirker erythrocytlevetiden og/eller HbA _{1c} målbarheden ved standard metoder (fx sjældne hæmoglobin varianter). Ved ovenstående tilstande kan HbA _{1c} ikke benyttes til screening og diagnostik og alternative metoder, som fx OGTT anbefales i stedet.	B

4. Problemstilling: Venøs eller kapillær blodglukosemåling til diagnostik?

Evidens:

Der har i Danmark i 30 år været benyttet en 2-timers 75 g OGTT med måling af blodglukose i enten venøst plasma eller kapillært blod til at diagnosticere GDM.

En lang række undersøgelser har imidlertid vist, at korrelationen mellem kapillære og venøse blodglukosemålinger er moderate, uanset om det drejer sig om fastende prøver eller prøver taget under OGTT, og at de diagnostiske grænseværdier skal tilpasses, hvis kapillære blodglukosemålinger anvendes (32,33). WHO tager i deres rekommandationer vedr. diagnostik af GDM ikke endeligt stilling til, om den diagnostiske test bør basere sig på venøse plasmaprøver, eller om den kan baseres på målinger på kapillært blod (9). Imidlertid anbefaler WHO i en anden publikation ”Diagnosis and management of Type 2 diabetes” fra 2020, at den diagnostiske test bør baseres på venøse plasmaprøver (34), hvilket ligeledes er anbefalingen fra et amerikansk ekspertpanel og American Diabetes Association (ADA) (35).

<i>Resumé af evidens</i>	<i>Evidensgrad</i>
Internationalt anbefales det, at diagnosen af diabetes baseres på blodglukosebestemmelse på venøse plasmaprøver	5

<i>Kliniske rekommandationer</i>	<i>Styrke</i>
Det anbefales, at den diagnostiske test for GDM baseres på blodglukosebestemmelse på venøse plasmaprøver	D

5. **Problemstilling:** Skal der under den diagnostiske OGTT måles såvel faste- som 1-timers og 2-timers blodglukoseværdier?

Evidens:

Forekomsten af graviditets- og fødselskomplikationer er lineært associeret med såvel niveauet af fastebloodglukose som 1-timers og 2-timers blodglukose. Den risikopopulation, som identificeres på baggrund af hhv. faste-, 1-timers og 2-timers blodglukose har stort overlap, men er ikke fuldstændig identisk. Måling af 1-timers blodglukose under OGTT er ikke vanlig praksis uden for graviditet. I et dansk kohortestudie baseret på WHO2013-kriterierne fandt man ca. 90% af GDM-diagnoserne blot ved måling af en fastebloodglukoseværdi, mens kombinationen af en fastemåling med enten en 1-timers- eller en 2-timersmåling identificerede næsten 95% af kvinderne med GDM (upublicerede data). De gældende norske rekommandationer for GDM-diagnostik inkluderer ligeledes kun faste- og 2-timers blodglukosemåling (13).

De aktuelle rekommandationer er en vægtning mellem en pålidelig diagnostisk metode i forhold til den økonomiske udgift samt ubehaget for kvinden ved at tage 2 frem for 3 blodprøver.

<i>Resumé af evidens</i>	<i>Evidensgrad</i>
Udenfor graviditet måles kun faste- og 2-timers blodglukose værdier under OGTT	5
Endnu upublicerede danske data tyder på, at 95% af kvinderne med GDM vil kunne identificeres på baggrund af faste- og 2-timers blodglukoseværdien	-
I Norge har man valgt kun at inkludere to blodglukosemålinger i forbindelse med diagnostik af GDM (faste- og 2-timersværdien)	5

<i>Kliniske rekommandationer</i>	<i>Styrke</i>
Der anbefales måling af faste- samt 2-timers blodglukoseværdi under OGTT (venøst plasma)	D

6. **Problemstilling:** Hvilke diagnostiske grænseværdier anbefales for hhv. faste- og 2-timers blodglukose under OGTT?

Evidens:

Der er en lineær sammenhæng mellem det maternelle blodglukoseniveau (såvel faste- som 1-timers og 2-timersværdien) og risikoen for maternelle og perinatale komplikationer (7,8,12) Dette

vanskeliggør, hvor den diagnostiske grænse for det materielle blodglukoseniveau skal sættes. Følgende faktorer bør derfor inddrages i beslutningen om den diagnostiske grænse i forbindelse med diagnostisk OGTT: Niveaue af accepteret risiko for materielle og perinatale komplikationer, effekten af behandling samt omfanget af sygeliggørelse og økonomiske ressourcer.

Den diagnostiske grænse afgør hvor stor risiko for komplikationer, vi accepterer. De diagnostiske blodglukoseværdier, som er anbefalet af WHO (fastebloodglukose $\geq 5,1$ mmol/L, 1-timers blodglukose $\geq 10,0$ mmol/L og 2-timers blodglukose $\geq 8,5$ mmol/L), er baseret på en international konsensusbeslutning i 2008 og tager udgangspunkt i de grænseværdier for blodglukose, der var associeret med en øget risiko (OR 1,75) for tre udvalgte neonatale uønskede outcomes i HAPO-studiet (hhv. LGA, C-peptid i navlesnoren (som udtryk for insulin-niveaue) samt fedtprocent hos den nyfødte > 90 -percentilen) (10). De blodglukoseværdier, som i HAPO-studiet svarede til OR 2,0 for de samme tre neonatale outcomes, var hhv. fastebloodglukose $\geq 5,3$ mmol/L, 1-timers blodglukose $\geq 10,6$ mmol/L og 2-timers blodglukose $\geq 9,0$ mmol/L. Sidstnævnte sæt af diagnostiske kriterier vil altså diagnosticere færre, men også potentielt betyde større risiko for komplikationer for mor og barn, da færre kvinder behandles.

Flere studier har vist effekt af GDM-behandling på komplikationsraten – også ved mildere grader af GDM. To tidligere RCT'er har vist bedre materielle og perinatale outcomes i graviditeter, hvor kvinder med GDM blev behandlet med diæt og evt. insulin for hyperglykæmi sammenlignet med standardbehandling, hvor der ikke var fokus på kvindernes blodglukose (4,5). Studierne var baseret på lidt andre diagnostiske kriterier end WHO2013, men studierne diagnosticerede kvinder med mildere GDM, end de danske 2014-kriterier aktuelt identificerer.

Et New Zealandsk RCT, der blev publiceret i 2022, viste, at det - vurderet på populationsniveau - ikke forbedrede hverken materielle eller perinatale outcomes at benytte WHO2013's lavere diagnostiske grænseværdier sammenlignet med de eksisterende højere grænseværdier i New Zealand (sv.t. fastebloodglukose $\geq 5,5$ mmol/L og 2-timers blodglukose $\geq 9,0$ mmol/L), samt at det som forventet førte til en højere prævalens af GDM (15,3% vs. 6,1%) med deraf følgende flere kontroller og interventioner. Imidlertid viste studiet i en prædefineret subanalyse, at der var en højsignifikant nedsat prævalens af det primære outcome LGA (Numbers Needed to Treat: 4) blandt behandlede kvinder med faste- og/eller 2-timers blodglukose i "grænseområdet" (fastebloodglukose 5,1 – 5,4 mmol/L, 1-timers blodglukose $> 10,0$ mmol/L eller 2-timers blodglukose 8,5 – 8,9 mmol/L). Der var ligeledes en signifikant lavere prævalens af en række andre materielle og perinatale komplikationer såsom præeklamsi, fødselsvægt > 4000 g, skulderdystoci og et kombineret endepunkt af alvorlige outcomes blandt de kvinder med blodglukose i grænseområdet, som var blevet behandlet for deres hyperglykæmi. Baggrunden for, at der på populationsniveau ikke blev fundet en forskel, mht. om man brugte den høje eller den lave diagnostiske grænseværdi, er, at langt de fleste kvinder i studiet var raske (84,7% vs. 93,9%). Det ville derfor forudsætte en meget stor behandlingseffekt, hvis man skulle kunne måle en effekt af interventionen på populationsniveau (15).

Spørgsmålet er da, hvilke diagnostiske grænser vi bør sætte i Danmark, så behandlingen gives til de, der har gavn af den uden dog at få en uoverskuelige høj sygdomsprævalens.

Et kohortestudie fra Odense baseret på 1500 nedfrosne fastebloodglukose prøver fra 2010-2012 viste, at indførelse af WHO2013-kriterier ville medføre en 10-foldstigning i GDM-prævalensen fra 4 til 40%. I studiet fandt man et højt gennemsnitligt fastebloodglukose på 5,1 mmol/L sammenlignet med 4,5 mmol/L i HAPO-studiet. Derudover var der indikationer af, at risikoen for LGA først var forhøjet ved et fastebloodglukose på $\geq 5,6$ mmol/L (12,16,17). Upublicerede data fra et andet dansk

kohortestudie fra 2020 med inklusion af gravide, som fik lavet OGTT i GA 24-28 uger, viste et gennemsnitligt fastblodglukose på 4,7 mmol/L og hhv. et gennemsnitligt 1-timers og 2-timers blodglukose på 7,0 og 6,0 mmol/L, sammenlignet med 7,4 og 6,2 mmol/L i HAPO-studiet. Studiet viste dog i overensstemmelse med kohortestudiet fra Odense, at indførelse af WHO2013-kriterierne ville medføre en 10-foldstigning af GDM-prævalensen (fra 2-20%). Studiet viste ligeledes, at kvinder, som var diagnosticeret med GDM i henhold til WHO2013-kriterierne, men som var ubehandlede, havde fordoblet risiko for graviditetsrelateret hypertension samt for at få børn med neonatal hypoglykæmi og behov for neonatal indlæggelse i forhold til kvinder, der ikke opfyldte WHO2013-kriterierne. Sammenhængen mellem moderens blodglukoseværdier (såvel faste, som 1-timers og 2-timers) og materielle og perinatale outcomes var ligesom i HAPO-studiet lineær, og der blev ikke (som i Odense-kohorten) fundet indikationer af, at risikoen for LGA først var stigende ved et højere cut-off for fastblodglukose.

Vi vurderer på baggrund af de internationale studier og erfaringer samt data fra de 2 danske kohorter, at det ikke vil være rimeligt i en dansk kontekst at indføre de diagnostiske grænseværdier for faste- og 2-timers blodglukose, som anbefales af WHO (svarende til OR 1,75 i HAPO-studiet), da det kan medføre en GDM-prævalens på op til 40% og dermed sygeliggørelse af op til 40% af de gravide danske kvinder.

Vi anbefaler i stedet at indføre diagnostiske værdier for hhv. fastblodglukose og 2-timers blodglukose svarende til HAPO-studiets OR 2,0 (fastblodglukose $\geq 5,3$ mmol/L og 2-timers blodglukose $\geq 9,0$ mmol/L) (10). Dette vurderes på baggrund af upublicerede data fra kohorten i Hillerød at komme til at modsvare en GDM-prævalens på ca. 11%. Disse diagnostiske grænseværdier svarer til de værdier, som siden 2017 har været anbefalet i Norge (13). I Canada er der ligeledes indført modificerede kriterier, som bl.a. baserer sig på diagnostiske værdier svarende til HAPO-studiets OR 2,0 (14).

Resumé af evidens

Evidensgrad

Et stort multicenter kohortestudie (HAPO-studiet) viste, at følgende blodglukoseværdier (venøst plasma) var associeret med en faktor 1,75 (sv.t. OR 1,75) for øget prævalens af materielle og perinatale komplikationer: fasteværdi $\geq 5,1$ mmol/L, 1-timesværdi $\geq 10,0$ mmol/L og 2-timersværdi $\geq 8,5$ mmol/L	2b
Et stort multicenter kohortestudie (HAPO-studiet) viste, at følgende blodglukoseværdier (venøst plasma) var associeret med en faktor 2 (sv.t. OR 2,00) øget prævalens af materielle og perinatale komplikationer: fasteværdi $\geq 5,3$ mmol/L, 1-timesværdi $\geq 10,6$ mmol/L og 2-timersværdi $\geq 9,0$ mmol/L	2b
WHO2013 anbefaler at benytte diagnostiske cut-off værdier sv.t. OR 1,75 fra HAPO-studiet	5
Flere RCT'er har vist, at behandling af GDM er associeret med signifikant bedre outcomes i den behandlede gruppe, hvad angår risikoen for LGA, præeklamsi, fødselsvægt >4000 g, skulderdystoci samt kombineret mål for alvorligt outcome. Dette er vist i studier med forskellige diagnostiske cut-off værdier, også svarende til WHO2013	1a
I en række lande, bl.a. Norge og Canada, har man på baggrund af nationale forhold og risikoafvejning indført diagnostiske cut-off værdier sv.t. OR 2,0 i HAPO-studiet	5

<i>Kliniske rekommandationer</i>	<i>Styrke</i>
Det anbefales, at diagnosen GDM stilles på baggrund af en 75 g OGTT med mindst 1 ud af følgende 2 blodglukoseværdier: Fasteblodglukose $\geq 5,3$ mmol/L og/eller 2-timers blodglukose $\geq 9,0$ mmol/L	D

7. Problemstilling: Skal vi screene for GDM tidligt i graviditet?

Evidens:

Der er to formål med at screene for GDM/hyperglykæmi tidligt i graviditeten:

- At identificere kvinder med potentielt præeksisterende diabetes, som ikke er diagnosticeret forud for graviditeten
- At behandle kvinder med hyperglykæmi så tidligt som muligt i graviditeten

Det er veldokumenteret, at kvinder med præeksisterende diabetes har en væsentligt øget risiko for maternelle og perinatale komplikationer sammenlignet med kvinder med GDM, og at de derfor bør kontrolleres og behandles på fødesteder med landsdelsfunktion for gravide med diabetes (36).

Det er til gengæld i mindre grad belyst, om behandling af mindre udtalt hyperglykæmi i begyndelsen af graviditeten er effektivt, om det er omkostningseffektivt, og om det evt. har utilsigtede effekter.

WHO har ikke anbefalinger vedrørende screening i tidlig graviditet, men anbefaler anvendelse af de samme blodglukose cut-off værdier, såfremt der foretages tidlig screening (9). ADA anbefaler, at man tidligt i graviditeten screener for præeksisterende diabetes, men angiver ikke hvordan (37). I NICE guidelines anbefales, at kvinder med tidligere GDM screenes tidligt i graviditeten (38). I Norge anbefales, at kvinder med en række risikofaktorer screenes med HbA_{1c} i tidlig graviditet (13). Et narrativt review fra 2021 konkluderer, at de fleste studier viser, at kvinder med tidlig GDM har større risiko for perinatale komplikationer, og at mindre observationelle studier viser, at behandling har en effekt. Men reviewet fremhæver, at der mangler RCT'er, som kan belyse, om tidlig screening, diagnosticering og behandling af GDM er omkostningseffektivt og ligeledes studier, som belyser relevante cut-off værdier for screening med såvel HbA_{1c} som OGTT i tidlig graviditet. Reviewet anbefaler på den baggrund en pragmatisk tilgang til screening for GDM i tidlig graviditet (37).

<i>Resumé af evidens</i>	<i>Evidensgrad</i>
Graviditeter med potentielt udiagnosticeret præeksisterende diabetes udgør en risikogruppe, og der er evidens for, at behandling og kontrol forbedrer outcome	2b
Kohortestudier tyder på, at der er øget risiko for perinatale komplikationer ved GDM diagnosticeret tidligt i graviditeten, samt at behandling reducerer risikoen	2b
Der foreligger ikke RCT'er, som belyser effekten af tidlig screening, diagnosticering og behandling af GDM, hverken i relation til HbA _{1c} eller OGTT	-
Der foreligger ikke studier, som belyser relevante cut-off værdier for hhv. HbA _{1c} og OGTT målt i tidlig graviditet	-

Kliniske rekommandationer	Styrke
Det anbefales, at der laves tidlig screening for GDM/hyperglykæmi	D

8. Problemstilling: Tidlig screening for GDM – hvem, hvornår og hvordan?

Evidens:

I en opgørelse af 4000 fødsler i Hillerød i 2020 havde i alt 14% af de gravide enten: ≥ 2 risikofaktorer for GDM, GDM i en tidligere graviditet eller glukosuri, men på trods heraf fik kun 10% lavet OGTT før GA 20 uger. Af de kvinder, som fik lavet en tidlig OGTT, fik 5% konstateret GDM (upublicerede data). Meget tyder derfor på, at prævalensen af tidlig GDM er lav (ca. 0,7% i den samlede gravide population), samt at omkring 1/3 af kvinder med GDM i tidlig graviditet forbliver udiagnosticerede, fordi kun 70% af de gravide gennemfører den anbefalede tidlige OGTT i henhold til DSOG-guidelinen fra 2014. Dette kan skyldes manglende opmærksomhed på at henvise kvinderne til OGTT, eller at kvinderne fravælger OGTT, muligvis pga. kvalme og ubehag tidligt i graviditeten. Modvilje mod OGTT har i andre studier vist sig at være en barriere mod post partum opfølgning efter GDM (39).

I en dansk kohorte fra 1992-1996 var GDM i en tidligere graviditet samt glukosuri de risikofaktorer, som havde den højeste positive prædiktive værdi for GDM (8).

Da der aktuelt ikke foreligger internationale rekommandationer for tidlig screening for hyperglykæmi, har vi valgt at fokusere på at identificere kvinder med potentiel præeksisterende diabetes samt kvinder i et gråzoneområde med formodet høj risiko for betydende hyperglykæmi tidligt i graviditeten. Derudover har vi ønsket at nedbringe antallet af OGTT'er udført tidligt i graviditeten, da det er omkostningstungt og dårligt tolereret af kvinderne.

Vores rekommandation lægger sig op ad den norske rekommandation for screening i tidlig graviditet (13), men vi har valgt at bibeholde en diagnostisk test med OGTT til kvinder med HbA_{1c} i et gråzone-område, der ikke kvalificerer til "nyopdaget manifest diabetes i graviditet" – se flowchart (appendix 3).

Kliniske rekommandationer (se flowchart , appendix 3)	Styrke
Tidlig screening for GDM anbefales til gravide med: <ul style="list-style-type: none"> - GDM i en tidligere graviditet - Glukosuri - Symptomer og/eller anamnese, der giver mistanke om præeksisterende diabetes 	D
Tidlig screening for GDM anbefales så tidligt som muligt og før GA 20 uger	D
Tidlig screening for GDM anbefales ved måling af HbA _{1c} i forbindelse med 1. svangreundersøgelse hos egen læge. Kvinder med HbA _{1c} -værdi: <ul style="list-style-type: none"> - ≤ 40 mmol/mol: forsætter vanligt svangretilbud, inklusive screening for GDM i GA 24-28 uger - 41 – 47 mmol/mol: henvises til diagnostisk afklaring med tidlig OGTT - ≥ 48 mmol/mol: Har "nyopdaget manifest diabetes i graviditet" 	D

Det anbefales at bruge den samme metode og de samme diagnostiske kriterier for GDM ved tidlig OGTT, som ved OGTT foretaget i GA 24-28 uger	D
Ved måling af blodglukoseværdier (i forbindelse med tidlig OGTT), som er over den diagnostiske grænse for diabetes uden for graviditet (fastebloodglukose $\geq 7,0$ mmol/L og/eller 2-timers blodglukose $\geq 11,1$ mmol/L) - bruges betegnelsen ”nyopdaget manifest diabetes i graviditet”	D

9. Problemstilling: Definition og håndtering af ”nyopdaget manifest diabetes i graviditet”

Evidens:

Da de færreste kvinder er screenet for diabetes forud for deres graviditet, vil der i sjældne tilfælde identificeres kvinder med potentiel præeksisterende diabetes i forbindelse med screeningen for GDM.

Diagnosen ”diabetes” er en kronisk diagnose, som altid forudsætter at diagnosen bliver verificeret med blodprøver udført på forskellige tidspunkter. Diagnosen bør pga. de ændrede blodglukoseværdier ikke stilles i graviditeten. I 2014 valgte man at indføre betegnelsen ”nyopdaget manifest diabetes i graviditet” til den lille gruppe af kvinder, som i deres graviditet formodes at have en potentiel præeksisterende diabetes. Gravide med ”nyopdaget manifest diabetes i graviditet” har øget risiko for såvel materielle som perinatale komplikationer sammenlignet med kvinder med GDM og bør følges på afdelinger med landsdelsfunktion for gravide med præeksisterende diabetes (36). Post partum skal kvinder med ”nyopdaget manifest diabetes i graviditet” revurderes med henblik på en diagnostisk afklaring og opfølgning. Hvorvidt denne opfølgning kommer til at ske i primær- eller sekundærsektoren, vil afhænge af regionale aftaler og diabetestype.

Diagnosen ”nyopdaget manifest diabetes i graviditet” stilles, hvis mindst 1 af nedenstående kriterier er opfyldt før GA 20 uger:

- $HbA_{1c} \geq 48$ mmol/mol
- Fastebloodglukose (venøst plasma) $\geq 7,0$ mmol/L
- 2-timers blodglukose ved OGTT (venøst plasma) $\geq 11,1$ mmol/L
- Tilfældigt målt blodglukose (venøst plasma) $\geq 11,1$ mmol/L (2 prøver nødvendige)

For ikke at forsinke behandlingen i graviditeten eller skabe konfusion relateret til en efterfølgende måling i grænseområdet, påkræves der som udgangspunkt ikke dobbeltbestemmelse af målingerne. Dog påkræves der 2 målinger såfremt diagnosen ”nyopdaget manifest diabetes i graviditet” skal stilles på baggrund af tilfældige målinger af blodglukose $\geq 11,1$ mmol/L, da disse ikke er målt under standardiserede omstændigheder.

Resumé af evidens	Evidensgrad
Gravide med ”nyopdaget manifest diabetes i graviditet” har øget risiko for såvel materielle som perinatale komplikationer sammenlignet med kvinder med GDM	5
Kliniske rekommandationer	Styrke
Gravide med kliniske tegn til diabetes bør diagnostisk afklares med HbA_{1c} ,	D

fastebloodglukose og/eller OGTT	
Diagnosen ”nyopdaget manifest diabetes i graviditet” skal stilles før GA 20 uger	D
Det tilstræbes, at diagnosen stilles så tidligt i graviditeten som muligt af hensyn til mulighederne for hurtig, relevant og tilstrækkelig opfølgning og behandling	D
Diagnosen ”nyopdaget manifest diabetes i graviditet” stilles, hvis mindst 1 af nedenstående kriterier er opfyldt: <ul style="list-style-type: none"> - HbA_{1c} ≥ 48 mmol/mol - Fastebloodglukose (venøst plasma) ≥ 7,0 mmol/L - 2-timers blodglukose ved OGTT (venøst plasma) ≥ 11,1 mmol/L - Tilfældigt målt blodglukose (venøst plasma) ≥ 11,1 mmol/L (2 prøver nødvendige) 	D
Gravide med ”nyopdaget manifest diabetes i graviditet” skal henvises til afdeling med landsdelsfunktion for gravide med præeksisterende diabetes	D
Post partum skal kvinder med ”nyopdaget manifest diabetes i graviditet” revurderes med henblik på en diagnostisk afklaring og opfølgning. Hvorvidt denne opfølgning kommer til at ske i primær- eller sekundærsektoren, vil afhænge af regionale aftaler og diabetestype	D

10. Problemstilling: Skal vi screene for GDM i 2./3. trimester?

Evidens:

WHO anbefaler screening i GA 24-28 uger (9). Der er stærk evidens for, at screening, diagnosticering og efterfølgende behandling af hyperglykæmi i 2. og 3. trimester bedrer graviditetsoutcome for såvel mødre som børn (4,5,15).

Langtids follow-up studier efter de randomiserede studier, som har undersøgt langtidseffekten af behandling af GDM for mor og barn, finder kun i begrænset omfang et bedre outcome i den behandlede gruppe (40,41).

Resumé af evidens

Evidensgrad

Der er stærk evidens for, at screening, diagnosticering og efterfølgende behandling af hyperglykæmi i 2. og 3. trimester bedrer graviditetsoutcome for såvel mødre som børn	1a
---	----

Kliniske rekommandationer

Styrke

Det anbefales, at gravide screenes for GDM i GA 24-28 uger	A
--	---

11. Problemstilling: Risikofaktorbaseret eller universel screening i GA 24-28 uger?

Evidens:

Rekommandationer for GDM-screening fra 2014 baserer sig på en kohorte af danske kvinder, som fødte i årene 1992-1996 (7,8). Prævalensen af etablerede danske risikofaktorer var dengang 36%, og på dén baggrund anbefalede man selektiv screening med dén præmis, at man derved ville finde 80% af gravide med GDM, idet 20% af kvinderne med GDM ikke frembød disse risikofaktorer. De 20% med GDM, som man på baggrund af en risikofaktorbaseret screening ikke ville diagnosticere, havde GDM med blodglukoseværdier netop over den diagnostiske grænse og kunne betegnes som ”milde cases”. I en dansk kohorte af gravide i Hillerød fra 2020 blev der fundet risikofaktorer hos 60%, og disse identificerede fortsat 80% af gravide med GDM, idet 20% af kvinderne heller ikke i dag frembyder de etablerede danske risikofaktorer (upublicerede data). Studier har derudover vist, at prævalensen af GDM er høj blandt kvinder med anden etnisk baggrund end dansk. Disse gravide udgør en stigende andel af den danske fødselskohorte, men etnicitet er ikke aktuelt en etableret risikofaktor i de danske rekommandationer for GDM-screening (42). IADPSG anbefalede i 2010 at indføre universel screening for GDM på baggrund af en konsensusbeslutning (10). WHO’s rekommandationer er i vidt omfang baseret på IADPSG’s anbefaling; dog angiver WHO i 2013, at lande med begrænsede ressourcer eller lav prævalens af GDM vil kunne målrette screeningen til kun at omfatte risikogrupper (9).

<i>Resumé af evidens</i>	<i>Evidensgrad</i>
IADPSG anbefaler universel screening, mens WHO anbefaler, at screening tilrettes lokale hensyn	5
Prævalensen af risikofaktorer for GDM i Danmark er stigende - lokale data fra 2020 viser risikofaktorer blandt 60% af de gravide	-

<i>Kliniske rekommandationer</i>	<i>Styrke</i>
Der anbefales universel screening for GDM i GA 24-28 uger	D

12. Problemstilling: Hvilken screeningsstrategi anbefales ved GA 24-28 uger?

Kvinder, som er testet tidligere i graviditeten med ikke-diabetisk testresultat, skal tilbydes fornyet test i GA 24-28 uger.

Vi anbefaler en 2-trins screeningsstrategi i GA 24-28 uger (se flowchart, appendix 3)

Måling af fastblodglukose (Trin 1)

Vi anbefaler, at Trin 1 koordineres med graviditetsundersøgelsen hos egen læge i GA 25 uger, hvor en del af kvinderne i forvejen får taget en blodprøve til antistof-screentest.

Kvindens risiko for GDM inddeles herefter i tre kategorier på baggrund af værdien af fastblodglukose:

1. Lav risiko for GDM (fastebloodglukose $\leq 4,6$ mmol/L): disse kvinder behøver ikke yderligere diagnostik (ca. 50% af kvinderne)
2. Middelhøj risiko for GDM (fastebloodglukose 4,7 – 5,2 mmol/L): disse kvinder henvises til en diagnostisk afklaring med en 2-timers OGTT, dvs. Trin 2 (ca. 40% af kvinderne)
3. GDM (fastebloodglukose $\geq 5,3$ mmol/L): disse kvinder henvises til GDM-behandling i hospitalsregi (ca. 10% af kvinderne)

2-timers OGTT (Trin 2)

Formålet med Trin 2 er en diagnostisk afklaring af kvinder, som i Trin 1 vurderes at have middelhøj risiko for GDM (fastebloodglukose 4,7 – 5,2 mmol/L).

Kliniske rekommandationer	Styrke
Kvinder, som er testet tidligere i graviditeten med ikke-diabetisk testresultat, skal tilbydes fornyet test i GA 24-28 uger	D
Der anbefales 2-trins screeningsstrategi (se <i>flowchart</i> , appendix 3)	D
<p>Trin 1: Universel screening med fastebloodglukose <u>baseret på en venøs plasmaprøve</u> i GA 24-28 uger hos egen læge.</p> <p>Kvindens risiko for graviditetskomplikationer relateret til hyperglykæmi kategoriseres på baggrund af fastebloodglukose i følgende tre kategorier:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Lav risiko for GDM ($\leq 4,6$ mmol/L): disse kvinder behøver ikke yderligere diagnostik 2. Middelhøj risiko for GDM (4,7 – 5,2 mmol/L): disse kvinder skal henvises til en diagnostisk afklaring med en 2-timers OGTT (Trin 2) 3. GDM ($\geq 5,3$ mmol/L): disse kvinder henvises til GDM-behandling i hospitalsregi 	D
Trin 2: Diagnostisk afklaring med 2-timers 75 g OGTT <u>baseret på venøst plasma</u> tilbydes kvinder med fastebloodglukose 4,7 – 5,2 mmol/L (se afsnit vedr. OGTT)	D

13. Problemstilling: I hvilke situationer kan gentagelse af OGTT overvejes?

Evidens:

Glukosuri, stort klinisk fosterskøn (>22%), stort abdominalomfang (AO) samt polyhydramnios (uden anden oplagt årsag) kan give mistanke om maternal hyperglykæmi, uanset om kvinden tidligere har gennemgået screening for GDM (43). Der er ikke evidens, som underbygger, hvor længe det er rimeligt at se an.

Resumé af evidens

Evidensgrad

Glukosuri, polyhydramnios, stort klinisk fosterskøn (≥ 2 SD) samt stort AO-mål (≥ 2 SD) kan give mistanke om maternal hyperglykæmi	3b
--	----

<i>Kliniske rekommandationer</i>	<i>Styrke</i>
Ved forekomst af glukosuri eller polyhydramnios anbefales det at gentage OGTT, hvis der ikke foreligger en normal OGTT indenfor de forudgående 4 uger	D
Ved LGA og/eller stort AO-mål (≥ 2 SD) kan gentagelse af OGTT overvejes, hvis der ikke foreligger en normal OGTT indenfor de forudgående 4 uger	D

14. Problemstilling: I hvilke situationer anbefales udsættelse af OGTT?

Evidens:

Sygdom, feber og steroidbehandling kan føre til forhøjede blodglukoseværdier (44). Derudover er der kvinder, som eksempelvis pga. kvalme ikke kan gennemføre en OGTT. Der er ikke noget andet diagnostisk tilbud som fx HbA_{1c}, der kan erstatte en OGTT. Steroidbehandling vurderes at kunne påvirke blodglukoseværdierne i 1-2 uger, efter steroidbehandlingen er ophørt.

<i>Resumé af evidens</i>	<i>Evidensgrad</i>
Sygdom, feber og steroidbehandling kan føre til forhøjede blodglukoseværdier	3b
Der vurderes at være hyperglykæmisk effekt af steroidbehandling i 1-2 uger efter behandlingen er ophørt	5

<i>Kliniske rekommandationer</i>	<i>Styrke</i>
Hvis kvinden har akut sygdom/sygdomsfølelse eller feber anbefales udsættelse af den diagnostiske test for GDM	D
Hvis der er indikation for OGTT, og kvinden har kvalme i en grad, som ikke muliggør gennemførelse af OGTT, anbefales udsættelse af undersøgelsen	D
Gravide i fast behandling med steroid anbefales diagnostisk test for GDM på de vanlige tidspunkter	D
Ved akut behandling med steroid anbefales udsættelse af diagnostisk test for GDM til 1-2 uger efter endt behandling (fx. i forbindelse med lungemodning eller astmabehandling)	D

Kodning

DO245 – Nyopdaget manifest diabetes i graviditeten

DO244 – Graviditet, fødsel eller barsel med gestationel diabetes

DO244E – Graviditet med insulinbehandlet gestationel diabetes

English summary of recommendations

This guideline is an update of the previous Danish guideline (2014) for screening and diagnosis of gestational diabetes mellitus (GDM).

The guideline covers screening strategy, timing of early and late screening, diagnostic test and methods, diagnostic thresholds, newly discovered manifest diabetes and recommendations for special circumstances.

Recommendations are based on a review of the literature together with Danish studies and yet unpublished data, and the evidence is graded based on Oxford's principles for evidence grading.

1. OGTT for the diagnosis of GDM

The 2-hour 75 g OGTT is the recommended diagnostic test for GDM	D
The same diagnostic thresholds for blood glucose for GDM diagnosing during OGTT should be used, regardless of gestational age	D

2. Fasting plasma glucose for screening and diagnosis of GDM

As part of screening for GDM, an initial measurement of fasting blood glucose at GA 24-28 weeks can reduce the number of OGTTs	D
It is not recommended to use fasting blood glucose in early pregnancy to screen for or diagnose GDM	D

3. HbA_{1c} for screening and diagnosis of GDM

HbA _{1c} measured before GA 20 weeks can be used as screening to identify women at increased risk of pregnancy and labour complications (HbA _{1c} 41 – 47 mmol/mol)	B
HbA _{1c} measured before GA 20 weeks can be used to diagnose women with potential pre-existing diabetes (HbA _{1c} ≥ 48 mmol/mol - "newly discovered overt diabetes in pregnancy")	B
It is not recommended to use HbA _{1c} to screen for or diagnose GDM after GA 20 weeks	D
When measuring HbA _{1c} , attention should be held to conditions affecting the lifespan of erythrocytes and/or ability to measure HbA _{1c} by standard methods (eg. Rare haemoglobin variants). In these cases, HbA _{1c} cannot be used for screening or diagnostics and alternative methods are recommended, eg. OGTT	B

4. Venous or capillary blood glucose measurements for the diagnosis of GDM

It is recommended that the diagnostic test for GDM is based on blood glucose determination from venous plasma samples	D
---	---

5. Fasting, 1-hour and/or 2-hour blood glucose measurements during OGTT

It is recommended to measure fasting and 2-hour blood glucose during the OGTT (venous plasma glucose is used for diagnosis)	D
---	---

6. Diagnostic thresholds for fasting- and 2-hour glucose at OGTT

It is recommended that the diagnosis of GDM should be based on a 75 g OGTT with at least 1 of 2 of the following blood glucose values: Fasting blood glucose \geq 5.3 mmol/L and/or 2-hour blood glucose \geq 9.0 mmol/L	D
---	---

7. and 8. Early GDM-screening (see **flowchart**, appendix 3)

It is recommended that early screening for GDM/hyperglycaemia is performed	D
--	---

Early screening for GDM is recommended for pregnant women with: <ul style="list-style-type: none"> - GDM in a previous pregnancy - Glucosuria - Symptoms and/or previous history, raising suspicion of pre-existing diabetes 	D
---	---

Early screening for GDM is recommended done as early as possible and before GA 20 weeks	D
---	---

Early screening for GDM is recommended by measuring HbA _{1c} as part of the first pregnancy check-up at the general practitioner. Women with HbA _{1c} : <ul style="list-style-type: none"> - \leq 40 mmol/mol: Continue usual pregnancy services including screening at GA 24-28 weeks - 41 – 47 mmol/mol: Are referred for diagnostic clarification with early OGTT - \geq 48 mmol/mol: Have "<i>newly discovered overt diabetes in pregnancy</i>" 	D
---	---

It is recommended to use the same method and diagnostic criteria for GDM when performing an early OGTT as when it is performed at GA 24-28 weeks	D
--	---

The term " <i>newly discovered overt diabetes in pregnancy</i> " is used when blood glucose values during the early OGTT are above the diagnostic limits for diabetes outside of pregnancy (fasting blood glucose \geq 7.0 mmol/L and/or 2-hour blood glucose \geq 11.1 mmol/L and/or \geq 48 mmol/mol)	D
---	---

9. Newly discovered overt diabetes in pregnancy

Pregnant women with clinical signs of diabetes should undergo diagnostic clarification using measurement of HbA _{1c} , fasting blood glucose and/or OGTT	D
---	---

The diagnosis " <i>newly discovered overt diabetes in pregnancy</i> " is given before GA 20 weeks	D
---	---

The diagnosis should be made as early in pregnancy as possible in order to ensure	D
---	---

the possibilities for fast, relevant and adequate treatment and follow-up	
The diagnosis “ <i>newly discovered overt diabetes in pregnancy</i> ” is made if at least one of the following criteria is met: <ul style="list-style-type: none"> - HbA_{1c} ≥ 48 mmol/mol - Fasting blood glucose (venous plasma) ≥ 7.0 mmol/L - 2-hour blood glucose at a 75g OGTT (venous plasma) ≥ 11.1 mmol/L - Random blood glucose (venous plasma) ≥ 11.1 mmol/L (two samples required) 	D
Pregnant women with “ <i>newly discovered overt diabetes in pregnancy</i> ” must be referred to a department with regional function for pregnant women with pre-existing diabetes	D
Postpartum, women with “ <i>newly discovered overt diabetes in pregnancy</i> ” must be reassessed for diagnostic clarification and follow-up. Whether this will take place in the primary or secondary sector will depend on regional agreements and the type of diabetes	D

10. Timing of screening (2nd or 3rd trimester)

It is recommended that pregnant women are screened for GDM at GA 24-28 weeks	A
--	---

11. Risk-factor-based or universal screening at gestational week 24-28

It is recommended to use universal screening for GDM at GA 24-28 weeks	D
--	---

12. Screening strategy at gestational week 24-28

Women who have been tested earlier in pregnancy and had a normal test must be offered a repeat test at GA 24-28 weeks	D
It is recommended to use a 2-step screening strategy (<i>see flowchart, appendix 3</i>)	D
Step 1: Universal screening using fasting blood glucose based on a venous plasma sample at GA 24-28 weeks at the general practitioner. The woman’s risk of GDM is divided into the following three categories based on the fasting blood glucose value: <ol style="list-style-type: none"> 1. Low risk of GDM (fasting blood glucose ≤ 4.6 mmol/L): these women do not need further diagnostic evaluation 2. Intermediate risk of GDM (fasting blood glucose 4.7 – 5.2 mmol/L): these women are referred for diagnostic clarification with a 2-hour 75g OGTT (Step 2) 3. GDM (fasting blood glucose ≥ 5.3 mmol/L): these women are referred to GDM treatment at the hospital 	D

Step 2: Diagnostic clarification using a 2-hour 75g OGTT based on venous plasma is offered to women with fasting blood glucose 4.7 – 5.2 mmol/L (see section on OGTT)	D
--	---

13. Repetition of OGTT

In the event of glucosuria or polyhydramnios, it is recommended to repeat the OGTT if a normal OGTT has not been documented within the previous 4 weeks	D
In the case of LGA and/or large abdominal circumference (≥ 2 SD), repeating the OGTT can be considered if a normal OGTT has not been documented within the previous 4 weeks	D

14. Postponement of OGTT

If the woman suffers from acute illness/sense of illness or has a fever, it is recommended that the diagnostic test for GDM should be postponed	D
If an OGTT is indicated but the woman has nausea to a degree that does not allow for the completion of the OGTT, it is recommended that the test should be postponed	D
Pregnant women on permanent steroid treatment are recommended to be screened for GDM at regular times	D
In case of temporary treatment with steroids, it is recommended to postpone diagnostic testing for 1-2 weeks after the treatment has ended (e.g. when used for asthma or fetal lung maturation)	D

Referencer

1. Metzger BE, Coustan DR. Summary and recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. The Organizing Committee. *Diabetes Care*. 1998 Aug 21;23(3):161–7.
2. McIntyre HD, Catalano P, Zhang C, Desoye G, Mathiesen ER, Damm P. Gestational diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Primers*. 2019 Dec 1;5(1).
3. Jiwani A, Marseille E, Lohse N, Damm P, Hod M, Kahn JG. Gestational diabetes mellitus: results from a survey of country prevalence and practices. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012 Jun;25(6):600–10.
4. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med*. 2005 Jun 16;352(24):2477–86.
5. Landon MB, Spong CY, Thom E, Carpenter MW, Ramin SM, Casey B, et al. A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. *N Engl J Med*. 2009 Oct;361(14):1339–48.
6. Houshmand A, Jensen DM, Mathiesen ER, Damm P. Evolution of diagnostic criteria for gestational diabetes mellitus. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2013 Jul;92(7):739–45.
7. Jensen DM, Damm P, Sørensen B, Mølsted-Pedersen L, Westergaard JG, Korsholm L, et al. Proposed diagnostic thresholds for gestational diabetes mellitus according to a 75-g oral glucose tolerance test. Maternal and perinatal outcomes in 3260 Danish women. *Diabet Med*. 2003;20(1):51–7.
8. Jensen DM, Mølsted-Pedersen L, Beck-Nielsen H, Westergaard JG, Ovesen P, Damm P. Screening for gestational diabetes mellitus by a model based on risk indicators: A prospective study. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;189(5):1383–8.
9. World Health Organization. Diagnostic Criteria and Classification of Hyperglycaemia First Detected in Pregnancy. 2013. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85975/WHO_NMH_MND_13.2_eng.pdf
10. Metzger B, Gabbe S, Persson B, Buchanan T, Catalano P, Damm P, et al. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care*. 2010 Mar;33(3):676–82.
11. Coustan DR, Lowe LP, Metzger BE, Dyer AR. The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) study: paving the way for new diagnostic criteria for gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;202(6):654.e1-654.e6.
12. Metzger B, Lowe L, Dyer A, Trimble E, Chaovarindr U, Coustan D, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med*. 2008 May 8;358(19):1991–2002.
13. Helsedirektoratet. Svangerskapsdiabetes - Nasjonal faglig retningslinje. 2017. p. 1–11. Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/svangerskapsdiabetes>
14. Berger H, Gagnon R, Sermer M. Guideline No. 393 - Diabetes in Pregnancy. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 2019 Dec 1;41(12):1814-1825.e1.
15. Crowther CA, Samuel D, McCowan LME, Edlin R, Tran T, McKinlay CJ. Lower versus Higher Glycemic Criteria for Diagnosis of Gestational Diabetes. *N Engl J Med*. 2022 Aug 18;387(7):587–98.
16. Levin L, Jensen P, Kreimer P. Does Size Matter? The Multipolar International Landscape of Nanoscience. *PLoS One*. 2016 Dec 1;11(12):e0166914.
17. Jensen RC, Jensen DM, Gibbons KS, Glintborg D, Jensen TK, McIntyre HD, et al. Adapting fasting plasma glucose threshold for GDM diagnosis according to the population distribution - An approach to the Danish paradox. *Diabetes Res Clin Pract*. 2021 May 1;175.

18. Bochkur Dratver MA, Arenas J, Thaweethai T, Yu C, James K, Rosenberg EA, et al. Longitudinal changes in glucose during pregnancy in women with gestational diabetes risk factors. *Diabetologia*. 2022 Mar 1;65(3):541–51.
19. Mills JL, Jovanovic L, Knopp R, Aarons J, Conley M, Park E, et al. Physiological reduction in fasting plasma glucose concentration in the first trimester of normal pregnancy: the diabetes in early pregnancy study. *Metabolism*. 1998;47(9):1140–4.
20. Campbell DM, Sutherland HW, Pearson DWM. Maternal glucose response to a standardized test meal throughout pregnancy and postnatally. *Am J Obstet Gynecol*. 1994;171(1):143–6.
21. Agarwal MM. Gestational diabetes mellitus: Screening with fasting plasma glucose. *World J Diabetes*. 2016;7(14):279.
22. Agarwal MM, Punnose J, Sukhija K, Sharma A, Choudhary NK. Gestational Diabetes Mellitus: Using the Fasting Plasma Glucose Level to Simplify the International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Diagnostic Algorithm in an Adult South Asian Population. *Can J Diabetes*. 2018 Oct 1;42(5):500–4.
23. Worth R, Potter JM, Drury J, Fraser RB, Cullen DR. Glycosylated haemoglobin in normal pregnancy: a longitudinal study with two independent methods. *Diabetologia*. 1985 Feb;28(2):76–9.
24. Little RR, Roberts WL. A review of variant hemoglobins interfering with hemoglobin A1c measurement. *J Diabetes Sci Technol*. 2009;3(3):446–51.
25. Lurie S, Mamet Y. Red blood cell survival and kinetics during pregnancy. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 2000;93(2):185–92.
26. Fayyaz B, Rehman HJ, Minn H. Interpretation of hemoglobin A1C in primary care setting. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2019 Jan 2;9(1):18–21.
27. Amaefule CE, Sasitharan A, Kalra P, Iliodromoti S, Huda MSB, Rogozinska E, et al. The accuracy of haemoglobin A1c as a screening and diagnostic test for gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis of test accuracy studies. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2020 Oct 1;32(5):322–34.
28. Hughes RCE, Moore MP, Gullam JE, Mohamed K, Rowan J. An early pregnancy HbA1c $\geq 5.9\%$ (41 mmol/mol) is optimal for detecting diabetes and identifies women at increased risk of adverse pregnancy outcomes. *Diabetes Care*. 2014 Nov 1;37(11):2953–9.
29. Lim Y, Coomarasamy C, Arrol S, Oyston C, Okesene-Gafa K, McCowan LME. Pregnancy outcomes in women with booking HbA1c ≤ 40 mmol/mol compared with 41–49 mmol/mol in South Auckland, New Zealand. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2021 Oct 1;61(5):742–9.
30. Rowan JA, Budden A, Sadler LC. Women with a nondiagnostic 75 g glucose tolerance test but elevated HbA1c in pregnancy: an additional group of women with gestational diabetes. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2014;54(2):177–80.
31. Lowe LP, Coustan DR, Metzger BE, Hadden DR, Dyer AR, Hod M, et al. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study: associations of maternal A1C and glucose with pregnancy outcomes. *Diabetes Care*. 2012 Mar;35(3):574–80.
32. Stahl M, Brandslund I, Jørgensen LGM, Petersen PH, Borch-Johnsen K, De Fine Olivarius N. Can capillary whole blood glucose and venous plasma glucose measurements be used interchangeably in diagnosis of diabetes mellitus? *Scand J Clin Lab Invest*. 2002;62(2):159–66.
33. Nevander S, Landberg E, Blomberg M, Ekman B, Lilliecreutz C. Comparison of Venous and Capillary Sampling in Oral Glucose Testing for the Diagnosis of Gestational Diabetes Mellitus: A Diagnostic Accuracy Cross-Sectional Study Using Accu-Chek Inform II. *Diagnostics (Basel)*. 2020 Dec 1;10(12).

34. World Health Organization, International Diabetes Federation. Diagnosis and Management of Type 2 Diabetes. 2020. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331710/WHO-UCN-NCD-20.1-eng.pdf>
35. Sacks DB, Arnold M, Bakris GL, Bruns DE, Horvath AR, Kirkman MS, et al. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Clin Chem*. 2011 Jun;57(6).
36. Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi. Præeksisterende diabetes og graviditet. Available from: <https://static1.squarespace.com/static/5467abcce4b056d72594db79/t/63218ceda46e2e7658c6e59f/1663143154933/Fælles+NBV+Diabetes+og+graviditet+010622.pdf>
37. Raets L, Beunen K, Benhalima K. Screening for Gestational Diabetes Mellitus in Early Pregnancy: What Is the Evidence? *J Clin Med*. 2021 Mar 2;10(6):1–16.
38. NICE guideline. Diabetes in pregnancy: management from preconception to the postnatal period. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng3/resources/diabetes-in-pregnancy-management-from-preconception-to-the-postnatal-period-pdf-51038446021>
39. Dennison RA, Fox RA, Ward RJ, Griffin SJ, Usher-Smith JA. Women’s views on screening for Type 2 diabetes after gestational diabetes: a systematic review, qualitative synthesis and recommendations for increasing uptake. *Diabet Med*. 2020 Jan 1;37(1):29–43.
40. Gillman MW, Oakey H, Baghurst PA, Volkmer RE, Robinson JS, Crowther CA. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on obesity in the next generation. *Diabetes Care*. 2010 May;33(5):964–8.
41. Landon MB, Rice MM, Varner MW, Casey BM, Reddy UM, Wapner RJ, et al. Mild gestational diabetes mellitus and long-term child health. *Diabetes Care*. 2015 Mar 1;38(3):445–52.
42. Kragelund Nielsen K, Andersen GS, Damm P, Nybo Andersen AM. Migration, Gestational Diabetes, and Adverse Pregnancy Outcomes: A Nationwide Study of Singleton Deliveries in Denmark. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021 Dec 1;106(12):E5075–87.
43. Crimmins S, Martin L, Solaru O, Desai A, Esteves K, Elsamadicy E, et al. Third Trimester Ultrasound Stratifies Risk of Peripartum Complications in Pregnancies Complicated by Impaired Glucose Tolerance. *Am J Perinatol*. 2022.
44. Clore JN, Thurby-Hay L. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *Endocr Pract*. 2009 Jul;15(5):469–74.

Appendix

- Appendix 1: Conflicts of interest
- Appendix 2: GDM-screening i Danmark (2014) vs. WHO’s rekommandationer (2013)
- Appendix 3: Flowchart for screening og diagnose

Appendix 1: Conflicts of interest

Tovholdere: Tine Clausen (DSOG) og Ulla Kampmann Opstrup (DES)

Arbejdsgruppemedlemmer:

Navn	Speciallæge/ynge læge (hvis ikke endokrinologi skal speciale anføres)	Region (primært ansættelsessted)	Interessekonflikter indenfor det sidste år*
Ane Rytter	Diætist	Region H	Ingen
Anne Nødgaard Sørensen	Speciallæge (Obs)	Region Nord	Ingen
Anne Mette Torp	Yngre læge (Almen)	Region Midt	Ingen
Berit Woetman	Speciallæge (Obs)	Region H	Ingen
Britta Blume Dolleris	Speciallæge (Obs)	Region Syd	Ingen
Cathrine Scheuer	Yngre læge (Obs)	Region H	Ingen
Dorte Møller Jensen	Speciallæge (Endo)	Region Syd	Ingen
Elisabeth Mathiesen	Speciallæge (Endo)	Region H	Foredrag og konsulentarbejde for Novo Nordisk
Emma Davidsen	Folkesundhedsvidenskab	Region Midt, AU	Ingen
Jens Fuglsang	Speciallæge (Obs)	Region Midt	Ingen
Jette Kolding Kristensen	Speciallæge (Almen)	Region Nord	Ingen
Johanne Købstrup Zakarias	Yngre læge (Obs)	Region Nord	Ingen
Lene Ringholm	Speciallæge (Endo)	Region H	Novo Nordisk Investigator Sponsored Study grant.
Louise Kelstrup	Speciallæge (Obs)	Region H	Novo Nordisk aktier
Maria Hornstrup Christensen	Jordemoder	Region Syd	Ingen
Martin Overgaard	Biokemiker, seniorspecialist	Region Syd	Ingen
Per Glud Ovesen	Speciallæge (Obs)	Region Midt	Ingen
Pernille Holmager	Speciallæge (Endo)	Region H	Ingen
Peter Damm	Speciallæge (Obs)	Region H	Deltager og har deltaget i projekter vedr. anvendelse af insulinanaloger hos gravide med præeksisterende diabetes samt i advisory board vedr. samme område – i samarbejde med Novo Nordisk.

			Har ikke modtaget personligt honorar i den anledning de sidste 3 år eller mere.
Rubab Hassan Agha Krogh	Speciallæge (Obs)	Region Midt	Novo Nordisk aktier
Sine Knorr	Yngre læge (Endo)	Region Midt	Ingen
Tine Dalsgaard Clausen	Speciallæge (Obs)	Region H	Ingen
Thea Lousen	Speciallæge (Obs)	Region Sjælland	Ingen
Trine Tang Christensen	Speciallæge (Endo)	Region Nord	Advisory board : Novo Nordisk, Sanofi, AstraZeneca Kongresdeltagelse EASD 2022: Boehringer Ingelheim Foredragsholder: Novo Nordisk, Boehringer Ingelheim
Ulla Kampmann Opstrup	Speciallæge (Endo)	Region Midt	Foredragsholder: Merck (Nov. 2022)
Vibeke Ladefoged Nichum	Sygeplejerske	Region H	Ingen
David McIntyre	Speciallæge	Queensland, Australien	Ingen

*Lønnet eller ulønnet tilknytning til et for vejledningen væsentligt medicinalfirma fx i form af deltagelse i advisory boards, ejerskab af aktier, investigator på firma-sponsoreret kliniske forsøg, foredrag eller møde/kongres deltagelse.

Appendix 2: GDM-screening i Danmark (2014) vs. WHO's rekommandationer (2013)

GDM-screening i Danmark vs WHO

DK 2014

Selektiv screening, risikofaktorer

- BMI ≥ 27 kg/m²
- Familiær disposition (1. eller 2. generation)
- Tidligere barn ≥ 4500 g
- GDM i tidligere graviditet
- Glukosuri
- Tvillinger
- PCOS

2-timers 75 g OGTT

- GA 10-20 uger^a
- GA 24-28 uger^b
- 1 glukoseprøve
- Venøs / kapillær

Diagnostisk grænse

- 2-time $\geq 9,0$ mmol/L

WHO 2013

(Universel screening)

2-timers 75 g OGTT

- (I første trimester ?)
- GA 24-28 uger
- 3 glukoseprøver
- Venøs

Diagnostiske grænser (svt. odds ratio 1,75)^c

- Faste $\geq 5,1$ mmol/L
- 1-time $\geq 10,0$ mmol/L
- 2-time $\geq 8,5$ mmol/L

Diagnostiske grænser (svt. odds ratio 2,0)^c

- Faste $\geq 5,3$ mmol/L
- 1-time $\geq 10,6$ mmol/L
- 2-time $\geq 9,0$ mmol/L

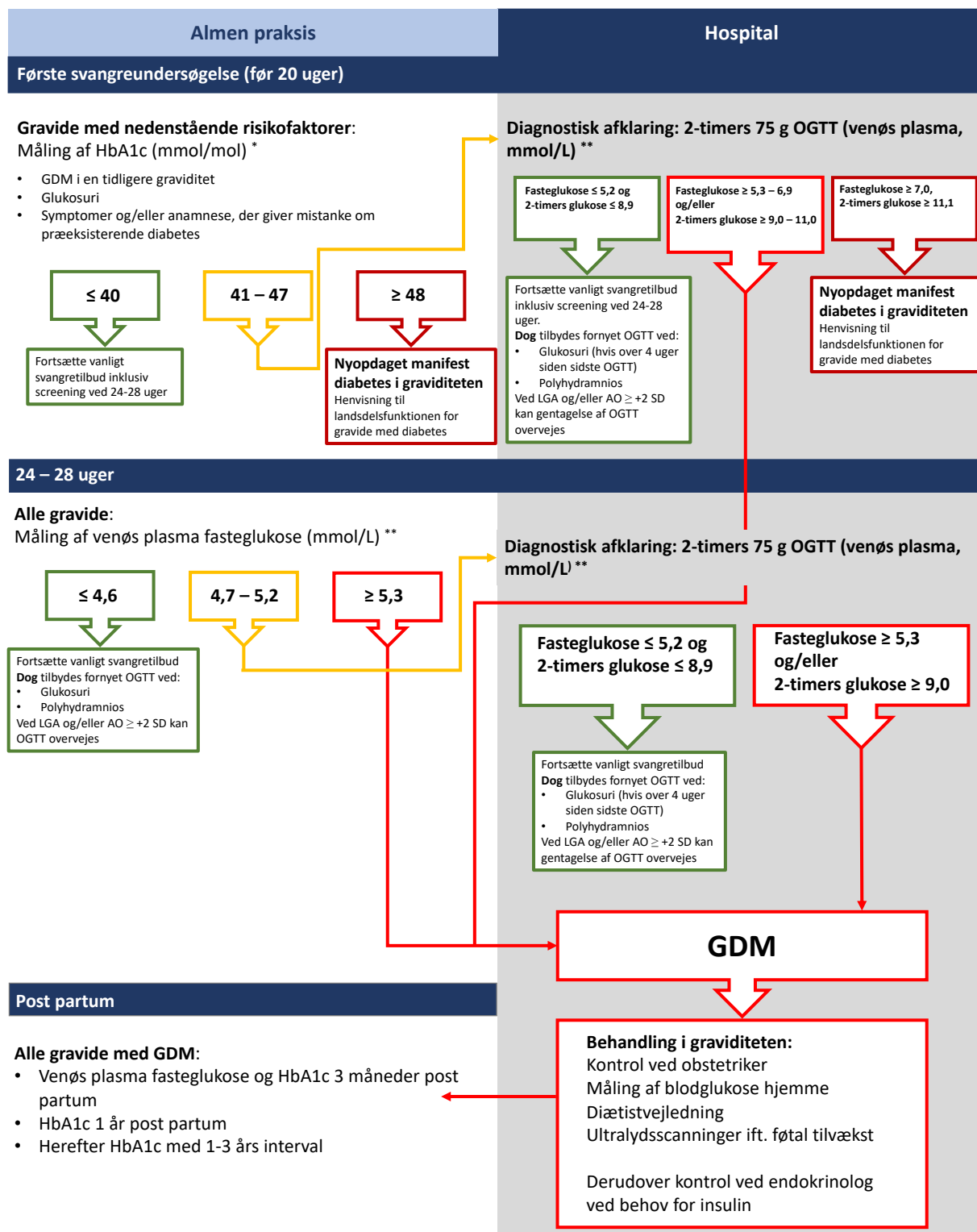
^a Hvis: GDM i tidligere graviditet, glukosuri eller ≥ 2 af de øvrige risikofaktorer

^b Hvis 1 eller flere af ovennævnte risikofaktorer

^c Maternelle glukoseværdier, hvor odds ratioen for fødselsvægt, navlesnors C-peptid eller neonatal fedtprocent >90 percentilen er hhv. 1,75 og 2,0 (baseret på data fra HAPO-studiet)

Appendix 3: Flowchart for GDM screening and diagnosis

Screening for Gestational Diabetes Mellitus (GDM)



* Ved anvendelse af point-of-care-testing (POCT)-udstyr til HbA1c måling i almen praksis skal dette kvalitetssikres via gældende standarder.

** Venøse glukoseprøver sendes til biokemisk afdeling. OGTT kan også udføres i almen praksis.