

Richtlijn

# Diabetes en zwangerschap

## Colofon

Richtlijn Diabetes en zwangerschap

ISBN 978-90-8523-150-9



© 2007

Nederlandsche Internisten Vereniging

Postbus 20066, 3502 LB Utrecht

## Uitgever



Van Zuiden Communications B.V.

Postbus 2122, 2400 CC Alphen aan den Rijn

Tel.: (0172) 47 61 91

E-mailadres: zuiden@zuidencomm.nl

[www.richtlijnonline.nl](http://www.richtlijnonline.nl)



Evidence Based RichtlijnOntwikkeling

De richtlijn 'Diabetes en zwangerschap' is mede totstandgekomen door het programma 'Evidence-Based Richtlijn Ontwikkeling' (EBRO) van de Orde van Medisch Specialisten.

Alle rechten voorbehouden.

De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever.

Deze uitgave en andere richtlijnen zijn te bestellen via [www.richtlijnonline.nl](http://www.richtlijnonline.nl).

Deze richtlijn is goedgekeurd door de leden van de Nederlandsche Internisten Vereniging (NIV), de deelnemende wetenschappelijke verenigingen en door de Nederlandse Diabetes Federatie (NDF). De richtlijn vertegenwoordigt de geldende professionele standaard ten tijde van de opstelling van de richtlijn.

De richtlijn bevat aanbevelingen van algemene aard. Het is mogelijk dat deze aanbevelingen in een individueel geval niet van toepassing zijn. De toepasbaarheid van de richtlijn in de praktijk is de verantwoordelijkheid van de behandelend arts. Er kunnen zich feiten of omstandigheden voordoen waardoor, in het belang van een goede zorg voor de patiënt, afwijking van de richtlijn wenselijk is.

Op de internetsite van de NIV worden herzieningen geplaatst: [www.internisten.nl](http://www.internisten.nl).

Richtlijn

# Diabetes en zwangerschap



# Inhoudsopgave

<b>Algemene inleiding</b>	7
<b>Samenstelling van de werkgroep</b>	12
<b>Samenvatting en aanbevelingen</b>	13
<b>1. Preconceptionele voorbereiding bij diabetes mellitus type 1 en type 2</b>	27
1.1 (Beschrijving): Welke onderdelen zijn belangrijk bij de preconceptionele voorbereiding van en voorlichting aan de vrouw en haar partner bij diabetes mellitus type 1 en type 2?	27
1.2 Wat is de kans op diabetes mellitus type 1 bij kinderen van een ouder met deze aandoening?	28
1.3 Wat is de incidentie van congenitale afwijkingen bij kinderen van een moeder met diabetes mellitus type 1? Hoe is de relatie met de glucoseregulatie en kan een 'veilige waarde' voor deze regulatie worden aangegeven?	30
1.4 Wat is de kans op congenitale afwijkingen bij diabetes mellitus type 2 in relatie tot het gebruik van orale glucoseverlagende middelen?	34
1.5 Welke bloeddruk moet preconceptioneel worden behandeld en waarmee?	37
1.6 Is er een indicatie voor routineonderzoek van de schildklierfunctie en hoe ziet de diagnostiek en behandeling eruit? Wat is de optimale substitutie bij een patiënte met hypothyreoïdie?	39
<b>2. Zwangerschap bij diabetes mellitus type 1 en type 2</b>	41
2.1 (Beschrijving): Wat is de indicatie voor prenatale diagnostiek bij vrouwen met preconceptionele diabetes mellitus type 1 of type 2? Wat zijn de consequenties?	41
2.2 (Beschrijving): Welke obstetrische monitoring moet minimaal worden verricht c.q. worden aangeboden?	43
2.3 Is de kans op een spontane abortus verhoogd bij diabetes mellitus type 1 en type 2 en wat zijn eventuele determinanten?	46
2.4 Wat is de kans op maternale morbiditeit en mortaliteit in de tweede helft van de zwangerschap in geval van diabetische complicaties (nefropathie, retinopathie, macro-angiopathie) en wat zijn de consequenties voor het beleid?	47
A Wat is de kans op zwangerschapscomplicaties bij vrouwen met diabetes mellitus type 1 en nefropathie?	47
B Wat is het risico van een zwangerschap voor een vrouw met diabetes mellitus en een klinische manifestatie van coronaire angiopathie in het verleden?	49
C Wat is het risico van een zwangerschap bij een vrouw met diabetes mellitus die een cerebrovasculair accident (CVA) heeft doorgeemaakt?	50

2.5	Wat is de kans op foetale morbiditeit en mortaliteit?	52
	A Wat is de kans op foetale morbiditeit en mortaliteit in de tweede helft van de zwangerschap en welke factoren zijn hierop van invloed? Wat zijn de consequenties voor het beleid?	52
	B Wat is het risico voor het kind bij een zwangerschap bij diabetes mellitus type 1 met diabetische nefropathie?	55
2.6	Wat is de invloed van de zwangerschap op het beloop van diabetische complicaties?	56
	A Wat is de invloed van zwangerschap op diabetische nefropathie?	56
	B Wat is de invloed van zwangerschap op diabetische retinopathie?	60
2.7	Is er bezwaar tegen het gebruik van analoge insulines tijdens de zwangerschap?	63
<b>3.</b>	<b>Zwangerschapsdiabetes mellitus/diabetes gravidarum</b>	<b>67</b>
3.1	Is screening op zwangerschapsdiabetes zinvol?	67
	A Wat zijn de gevolgen van onbehandelde zwangerschapsdiabetes voor de maternale en neonatale morbiditeit en mortaliteit?	68
	B Welke invloed heeft behandeling op deze gevolgen?	69
	C Welke testen zijn het meest geschikt voor het opsporen van diabetes mellitus tijdens de zwangerschap?	71
3.2	Therapie bij zwangerschapsdiabetes	77
	A Is er reden om meteen met insuline te starten?	77
	B Heeft een bepaald insulineregime de voorkeur?	78
	C Wat zijn de streefwaarden en hoe moet de monitoring zijn?	78
	D Is er een rol voor alternatieve strategieën?	79
	E Is er een rol voor orale glucoseverlagende therapie?	83
3.3	(Beschrijving): Wat is het advies voor de langetermijnfollow-up van de moeder?	86
<b>4.</b>	<b>Bevalling en kraambed</b>	<b>89</b>
4.1	Wat is het beleid ten aanzien van het inleiden van de baring?	89
4.2	(Beschrijving): Hoe is het insulinebeleid postpartum?	91
4.3	Moet borstvoeding worden gepropageerd? Wanneer niet?	91
4.4	Welke adviezen moeten ten aanzien van anticonceptie worden gegeven?	93
<b>5.</b>	<b>Neonatale hypoglykemie</b>	<b>95</b>
5.1	Wat is een goed diagnostisch en therapeutisch afkappunt voor de diagnose neonatale hypoglykemie?	95
5.2	Wat is de incidentie van neonatale hypoglykemie bij de verschillende vormen van diabetes mellitus?	96
5.3	Wat is het gevolg van neonatale hypoglykemie op korte en lange termijn?	97
	<b>Bijlage 'Evidence'-tabellen</b>	<b>101</b>

# Algemene inleiding

De richtlijn ‘Diabetes en zwangerschap’ maakt deel uit van een serie richtlijnen die over diabetes mellitus en de complicaties daarvan zijn totstandgekomen. De richtlijn is ontwikkeld in het kader van het EBRO-programma (Evidence-Based Richtlijn Ontwikkeling), financieel mogelijk gemaakt door de Orde van Medisch Specialisten. Op initiatief van de Nederlandsche Internisten Vereeniging (NIV), het Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg CBO en de Nederlandse Diabetes Federatie (NDF) is een multidisciplinaire werkgroep geformeerd waarin de bij diabetes en zwangerschap betrokken disciplines zijn vertegenwoordigd. Het multidisciplinaire karakter van de werkgroep moet de acceptatie van deze richtlijnen door de verschillende beroepsgroepen vergemakkelijken, zodat beroepsgroepeigen richtlijnen niet wezenlijk verschillen van deze richtlijn.

## Doelstelling

Het doel van de richtlijn is het bieden van een geïntegreerde set adviezen en aanbevelingen over diabetes en zwangerschap, die het gehele gebied bestrijken van fertiliteit, preconceptionele begeleiding, begeleiding tijdens de verdere zwangerschap, beleid tijdens en na de bevalling en het beleid ten aanzien van de neonat.

## Inleiding

Drie groepen van patiënten worden onderscheiden:

- Vrouwen met diabetes mellitus type 1 die zwanger worden;
- Vrouwen met diabetes mellitus type 2 die zwanger worden;
- Vrouwen bij wie tijdens de zwangerschap diabetes mellitus wordt vastgesteld (zwangerschapsdiabetes (ZDM)).

Bij veel aspecten in de richtlijn worden diabetes type 1 en type 2 samen genomen in één groep ‘preconceptionele diabetes mellitus (PDM)’ aangezien de risico’s en behandeling voor deze twee groepen op elementaire punten identiek zijn. Voor een aantal andere onderwerpen, zoals bijvoorbeeld beleid bij de bevalling en de kraamperiode en neonatale hypoglykemie, zijn er overeenkomsten tussen PDM en ZDM, zodat deze onderwerpen onder één noemer worden besproken.

De preconceptionele voorbereiding is van groot belang voor patiënten met diabetes type 1 of 2 gezien het toegenomen risico van congenitale afwijkingen bij een slechtere glucose-regulatie. De preconceptionele ‘counseling’ betekent echter meer dan alleen nadruk leggen op een zo goed mogelijke glucoseregulatie en omvat ook zaken zoals comorbiditeit, comediatie, risico’s van de zwangerschap op maternale diabetische orgaancomplicaties en vice versa, en de mogelijkheden en indicaties van prenatale diagnostiek.

De rol van de verloskundige en van de verloskundig actieve huisarts is belangrijk bij de detectie van vrouwen met ZDM. De werkgroep heeft veel aandacht besteed aan dit onderwerp. De discussie over screening vs. diagnostiek van ZDM wordt belicht.

Er is nog veel onduidelijkheid over neonatale hypoglykemie, in het bijzonder de definitie en klinische relevantie van deze biochemische conditie op korte en lange termijn. Op basis van 'best available evidence' geeft de werkgroep een advies over controle op en behandeling van neonatale hypoglykemie.

De richtlijnwerkgroep 'Diabetes en zwangerschap' hoopt in deze richtlijn een goede basis te bieden voor de diagnostiek en behandeling van deze combinatie, waarbij niet alleen de biologie, maar ook de strategie aan bod komt, zodat de richtlijn een leidraad levert voor de implementatie in de praktijk.

### **Richtlijngebruikers**

De richtlijn is bedoeld voor alle disciplines die zich bezighouden met de behandeling van zwangeren met diabetes.

### **Onafhankelijkheid van werkgroepleden**

De leden van de werkgroep die deze richtlijn hebben opgesteld, hebben geen financieel of zakelijk belang bij de inhoud van de richtlijn.

### **Werkwijze van de werkgroep**

De richtlijn is gebaseerd op vragen die de richtlijnwerkgroep zich heeft gesteld. Een aantal van deze vragen leverde geen discussiepunten op, maar behoefde feitelijk een beschrijving van en praktische advisering ten aanzien van aspecten van de medische en psychosociale begeleiding van de zwangere vrouw met diabetes of de patiënte met diabetes met een zwangerschapswens. Een aantal uitgangsvragen wordt behandeld die vooral gaan over de controversiële onderwerpen en waarvoor literatuuronderzoek is verricht. Hierbij moet er rekening mee worden gehouden dat bestudering van de literatuur soms laat zien dat er weinig bewijs van hoog niveau is te vinden en dat het ook niet waarschijnlijk is dat dit zal gaan veranderen. Het gegeven dat er weinig gerandomiseerde onderzoeken zijn, betekent niet dat geen advies of aanbeveling kan worden gegeven, wanneer niet te verwachten is dat dergelijke onderzoeken binnen afzienbare tijd worden uitgevoerd. De richtlijn is gebaseerd op de 'best available evidence'.

De werkgroep heeft vanaf december 2003 aan de totstandkoming van de richtlijn gewerkt. In subgroepjes van twee werkgroepleden is de beantwoording van de uitgangsvragen voorbereid en hebben de werkgroepleden de concepten voor de hoofdstukken geschreven. Alle concepten zijn door de werkgroep uitgebreid plenair besproken.



## Wetenschappelijke onderbouwing

De richtlijn is voor zover mogelijk gebaseerd op bewijs uit gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek. Relevante artikelen werden door de werkgroepleden en door medewerkers van het CBO en NHG in databases van Medline, Embase en Cochrane Library gezocht. Ook werden andere richtlijnen aangaande diabetes en zwangerschap geraadpleegd. De artikelen die voor de onderbouwing van de conclusies zijn geselecteerd, zijn door de werkgroepleden beoordeeld naar kwaliteit. Voor de onderzoeken en publicaties over diagnostiek, therapie en etiologie/prognose wordt de bewijskracht aangegeven volgens de indeling in tabel 1.

## Juridische betekenis van richtlijnen

Richtlijnen zijn geen wettelijke voorschriften, maar wetenschappelijk onderbouwde en breed gedragen inzichten en aanbevelingen waaraan zorgverleners zouden moeten voldoen om kwalitatief goede zorg te verlenen. Zorgverleners kunnen in individuele gevallen zo nodig afwijken van de aanbevelingen in de richtlijn. Afwijken van richtlijnen is, als de situatie van de patiënt dat vereist, soms zelfs noodzakelijk. Wanneer van de richtlijn wordt afgeweken, dient dit te worden beargumenteerd en gedocumenteerd.

## Herziening

Uiterlijk vijf jaar na verschijnen zal worden beoordeeld of herziening van de richtlijn nodig is. Indien ontwikkelingen in de toekomst het noodzakelijk maken dat de richtlijn eerder wordt herzien, vervalt voor deze richtlijn de termijn van vijf jaar.

## Implementatie

Om de implementatie van de richtlijnen voor diabetes mellitus te bewerkstelligen, is een aparte werkgroep ingesteld die adviezen heeft uitgebracht om de naleving van de richtlijnen te bevorderen.

**Tabel 1** Indeling van de literatuur naar mate van bewijskracht

<b>Voor artikelen betreffende interventie (preventie of therapie)</b>	
A1	Systematische reviews die ten minste enkele onderzoeken van A2-niveau betreffen, waarbij de resultaten van afzonderlijke onderzoeken consistent zijn.
A2	Gerandomiseerd vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit (gerandomiseerde, dubbelblind gecontroleerde onderzoeken) van voldoende omvang en consistentie.
B	Gerandomiseerde klinische onderzoeken van matige kwaliteit of onvoldoende omvang of ander vergelijkend onderzoek (niet-gerandomiseerd, vergelijkend cohortonderzoek, patiëntcontroleonderzoek).

- C Niet-vergelijkend onderzoek.
- D Mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.

### Voor artikelen betreffende diagnostiek

- A1 Onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten bij een prospectief gevolgde goed gedefinieerde patiëntengroep met een tevoren gedefinieerd beleid op grond van de te onderzoeken testuitslagen, of besliskundig onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten, waarbij resultaten van onderzoek van A2-niveau als basis worden gebruikt en voldoende rekening wordt gehouden met onderlinge afhankelijkheid van diagnostische tests.
- A2 Onderzoek ten opzichte van een referentietest, waarbij van tevoren criteria zijn gedefinieerd voor de te onderzoeken test en voor een referentietest, met een goede beschrijving van de test en de onderzochte klinische populatie; het moet een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten betreffen, er moet gebruik zijn gemaakt van tevoren gedefinieerde afkapwaarden en de resultaten van de test en de 'gouden standaard' moeten onafhankelijk zijn beoordeeld. Bij situaties waarbij multiële, diagnostische tests een rol spelen, is er in principe een onderlinge afhankelijkheid en dient de analyse hierop te zijn aangepast, bijvoorbeeld met logistische regressie.
- B Vergelijking met een referentietest, beschrijving van de onderzochte test en populatie maar niet de kenmerken die verder onder niveau A staan genoemd.
- C Niet-vergelijkend onderzoek.
- D Mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.

### Onderzoeken betreffende etiologie en prognose

- B1 Vergelijkend observationeel onderzoek (cohortonderzoek, patiëntcontroleonderzoek) van goede kwaliteit.
- B2 Vergelijkend observationeel onderzoek (cohortonderzoek, patiëntcontroleonderzoek) van matige kwaliteit.
- C Niet-vergelijkend onderzoek.
- D Mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.

### Niveau van bewijs van de daarop gebaseerde conclusies

- 1 Eén systematische review (A1) of ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A2.
- 2 Ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B.
- 3 Eén onderzoek van niveau A2 of B of onderzoek van niveau C.
- 4 Mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.

**Overige aspecten**

De aanbevelingen in de richtlijn worden niet alleen op basis van wetenschappelijk bewijs geformuleerd. Andere overwegingen, zoals expertinbreng, patiëntenvoorkeuren of kostenaspecten, zijn (soms zwaarwegend, maar) expliciet van invloed op de aanbevelingen.

# Samenstelling van de werkgroep

Dr. H.W. de Valk, internist, voorzitter, Universitair Medisch Centrum, Utrecht	NIV
Mw. drs. A. de Jonge, verloskundige, beleidsmedewerker richtlijnontwikkeling	KNOV
Dr. J.P. Lips, gynaecoloog, Kennemer Gasthuis, Haarlem	NVOG
Dr. L.L.H. Peeters, gynaecoloog, Academisch Ziekenhuis, Maastricht	NVOG
Mw. drs. I.L.L. van Sluisveld, huisarts, Gameren	NHG
Dr. H.J. Veeze, kinderarts, IJsselland Ziekenhuis, Capelle aan den IJssel	NVK
Prof. dr. G.H.A. Visser, gynaecoloog, Universitair Medisch Centrum, Utrecht	NVOG
Mw. dr. W. Visser, internist, Erasmus MC, Rotterdam	NIV
Mw. H.C. Wessels, diabetesverpleegkundige, Martini Ziekenhuis, Groningen	EADV
Mw. drs. A.T.M. Jorna, internist, coördinator NIV-commissie richtlijnontwikkeling	

Vertegenwoordigde beroepsverenigingen:

NIV: Nederlandsche Internisten Vereeniging

KNOV: Koninklijke Nederlandse Organisatie van Verloskundigen

NVOG: Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie

NHG: Nederlands Huisartsen Genootschap

NVK: Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde

EADV: Eerste Associatie van Diabetesverpleegkundigen

# Samenvatting en aanbevelingen

In deze samenvatting worden de belangrijkste punten van de Richtlijn ‘Diabetes en zwangerschap’ weergegeven, waarbij zowel de medisch-inhoudelijke als logistieke en organisatorische aspecten aan de orde komen. De richtlijn biedt het raamwerk dat in de specifieke setting moet worden vormgegeven.

## Algemene opmerkingen

Deze richtlijn behandelt het beleid bij drie groepen patiënten: vrouwen met diabetes mellitus type 1 die zwanger zijn of zwanger willen worden, vrouwen met diabetes mellitus type 2 die zwanger zijn of zwanger willen worden en vrouwen bij wie tijdens de zwangerschap diabetes mellitus wordt ontdekt, zwangerschapsdiabetes (ZDM). De eerste twee groepen worden waar mogelijk samengenomen onder de noemer ‘preconceptionele diabetes mellitus (PDM)’ omdat diabetes mellitus type 1 en type 2 een groot aantal overeenkomsten hebben bij de voorlichting en behandelingsstrategie, die anders is dan bij vrouwen met ZDM. Beleid bij de bevalling en de kraamperiode heeft daarentegen overeenkomsten voor alle groepen, zodat hier de drie groepen worden samengenomen.

## Preconceptionele voorbereiding bij diabetes mellitus type 1 en type 2

Goede ‘counseling’ voorafgaande aan de zwangerschap aan patiënten met een zwangerschapswens is van het grootste belang gezien de belangrijke gevolgen van onvoldoende koolhydraatregulatie op de ontwikkeling van de jonge vrucht en de kans op het ontwikkelen van misvormingen. Maar de voorlichting aan de vrouw en haar partner omvat meer dan dat. De elementen die van belang zijn, staan vermeld in *tabel 2*.

**Tabel 2** Belangrijke elementen ter bespreking met de vrouw met een zwangerschapswens en haar partner

---

Invloed van diabetes op de zwangerschap

- Risico van een spontane abortus
- Risico van aangeboren afwijkingen
- Rol van prenatale diagnostiek
- Risico van pre-eclampsie
- Risico van macrosomie
- Risico van vroeggeboorte
- Risico van kunstverlossing of sectio caesarea
- Rol van glucoseregulatie
- Glucoseverlagende medicatie en comedatie

---

Invloed van de zwangerschap op diabetes

- Invloed van zwangerschap op ontwikkeling en beloop van nefropathie
- Invloed van zwangerschap op ontwikkeling en beloop van retinopathie

---

Overige aspecten

- Schildklierafwijkingen
  - Risico's van zwangerschap bij pre-existente macroangiopathie
-

Deze thema's zullen terugkomen in deze richtlijn. De volgende aanbeveling wordt gedaan.

### Aanbeveling

Gezien de mogelijke afwijkingen als gevolg van een zwangerschap bij patiënten met preconceptionele diabetes mellitus en de mogelijke methoden voor preventie of vermindering van het risico van deze afwijkingen, is het van belang elke vrouw in de vruchtbare periode voor te lichten over de specifieke omstandigheden van diabetes en zwangerschap en het gebruik van anticonceptie te bespreken. Dit moet gebeuren op een moment dat dit voor de individuele vrouw het meest opportuun is.

Hierbij kan nog worden aangetekend dat het risico van diabetes type 1 bij het kind een zeer belangrijke vraag is voor de toekomstige ouders. Dit herhalingsrisico is goed bekend. Voor een moeder met diabetes type 1 is het cumulatieve risico van diabetes type 1 bij haar kind 3% en voor een vader met diabetes type 1 is het risico bij het kind 6%. In het beperkte aantal gevallen dat beide ouders de aandoening hebben, is de hoogte van het risico niet goed bekend, maar kan misschien wel 30% zijn. De volgende aanbeveling wordt gedaan.

### Aanbeveling

Het verhoogde risico dat het kind diabetes type 1 ontwikkelt, moet met de toekomstige moeder en vader worden besproken.

Er is geen reden waarom patiënten met diabetes type 1 minder fertiel zouden zijn. Wanneer ondanks pogingen de zwangerschap uitblijft, moet het gebruikelijke onderzoek worden gedaan.

De incidentie van congenitale afwijkingen is een belangrijke kwestie. Deze incidentie is gerelateerd aan de glucoseregulatie. Prospectieve onderzoeken hebben laten zien dat het risico al begint te stijgen bij een  $HbA_{1c}$ -waarde van meer dan twee standaarddeviaties (SD) boven het gemiddelde  $HbA_{1c}$  bij zwangere vrouwen zonder diabetes. Bovendien heeft recent Nederlands onderzoek laten zien dat de  $HbA_{1c}$ -waarde geen hele goede afspiegeling is van de complexiteit van de glucoseregulatie. Schommelingen en hyperglykemische pieken kunnen gemakkelijk voorkomen bij een goed  $HbA_{1c}$ . De frequentie en het bedreigende karakter van (ernstige) hypoglykemie begrenzen voor de vrouw de mogelijkheid om een optimale glucoseregulatie te bereiken. Een streefwaarde tot twee SD boven het gemiddelde  $HbA_{1c}$  van zwangeren zonder diabetes is om deze reden vaak geen praktisch advies en moet naar een werkbaar compromis worden vertaald. In het algemeen wordt een waarde binnen vier SD van het gemiddelde als veilig beschouwd en voldoende om een zwangerschap te beginnen.

Er zijn geen aanwijzingen dat klinische hypoglykemieën zijn geassocieerd met een verhoogde incidentie van congenitale afwijkingen.

## Aanbevelingen

- Bij vrouwen met diabetes mellitus type 1 moet met het oog op preventie van een verhoogd risico van congenitale afwijkingen worden gestreefd naar een HbA<sub>1c</sub>-waarde binnen vier standaarddeviaties van het gemiddelde bij zwangeren zonder diabetes.
- De dagcurve blijft een belangrijke wijze van monitoren van de glucoseregulatie, samen met het HbA<sub>1c</sub>.
- Dezelfde aanbevelingen gelden voor patiënten met diabetes mellitus type 2.

Er zijn andere kwesties die van belang zijn naast het risico van congenitale afwijkingen. De kans op *een spontane abortus* is niet verhoogd ten opzichte van vrouwen zonder diabetes, tenzij de glucoseregulatie erg slecht is (> 7 SD boven het gemiddelde HbA<sub>1c</sub> bij zwangeren zonder diabetes).

Voor de overwegingen aangaande *de schildklier* wordt ook verwezen naar de adviezen van de werkgroep voor de richtlijn 'Schildklierfunctiestoornissen', die in 2007 wordt verwacht. Pre-existente schildklierafwijkingen komen frequent voor bij vrouwen met diabetes mellitus type 1. Bij een hypothyreoïdie wordt geadviseerd de dosis Thyrax te verhogen met 25-50 µg per dag bij vaststelling van een zwangerschap om zorg te dragen voor een goede substitutie. Meting van de schildklierparameters dient elke 6-8 weken te geschieden en 4-6 weken na een dosisaanpassing. Bij patiënten met pre-existente schildklierafwijkingen moet worden gescreend op het bestaan van TSH-receptorantistoffen. Deze antistoffen worden via de placenta getransporteerd en kunnen een foetale en neonatale hyperthyreoïdie induceren. Ook postpartumthyreoïditis komt frequent voor bij vrouwen met diabetes type 1. Aangeraden wordt drie maanden na de bevalling de schildklierparameters te meten, alsmede TPO-antilichamen. Zijn deze laatste positief bij een normale schildklierfunctie, dan dient de schildklierfunctie zes en negen maanden na de bevalling opnieuw te worden gemeten.

## Aanbevelingen (onder voorbehoud)

- Bij een hypothyreoïdie moet bij vaststelling van de zwangerschap de dosis Thyrax worden verhoogd met 25-50 µg/dag en moet worden gestreefd naar een hoog-normaal niveau van schildkliersubstitutie.
- Bij pre-existente schildklierziekten moet worden gescreend op TSH-receptorantistoffen.
- Na de bevalling wordt geadviseerd elke patiënte met diabetes mellitus type 1 te screenen op postpartumthyreoïditis.

*De bloeddruk* die moet worden nagestreefd is gelijk aan die bij vrouwen met diabetes zonder zwangerschapswens. Een belangrijk probleem is dat veel patiënten met diabetes mellitus en hypertensie en/of micro-/macroalbuminurie met een ACE-remmer en/of een AT<sub>1</sub>-blokker worden behandeld en dat deze middelen de foetus kunnen beschadigen.

Antihypertensiva die bij zwangeren kunnen worden gebruikt, zijn  $\alpha$ -methyldopa, labetalol en calciumantagonisten (in het bijzonder nifedipine). ACE-remmers en angiotensine-receptorantagonisten zijn foetotoxisch en dienen bij voorkeur voor de conceptie, en in ieder geval zo snel mogelijk tijdens de zwangerschap, te worden vervangen door een antihypertensivum dat veilig is tijdens de zwangerschap. In een zeer recent onderzoek is gebleken dat de kans op congenitale afwijkingen bij gebruik van ACE-remmers in het eerste trimester verhoogd is (RR 2,71).

### Aanbeveling

De streefwaarde voor de bloeddruk is bij de voorbereiding op een zwangerschap en tijdens de zwangerschap dezelfde als voor niet-zwangere vrouwen met diabetes. Toegelaten middelen zijn  $\alpha$ -methyldopa, labetalol en calciumantagonisten.

Een belangrijke vraag is of er bezwaar is tegen het gebruik van *analoge insulines* tijdens de zwangerschap. Na een eerste publicatie van twee patiënten op insuline lispro, die een congenitale afwijking ontwikkelden onder lispro en bij een acceptabele glucoseregulatie, hebben latere grotere onderzoeken nimmer enig verband kunnen aantonen tussen kortwerkende analoge insulines en een verhoogde kans op congenitale afwijkingen. Congenitale afwijkingen komen voor bij hoegenaamd acceptabele HbA<sub>1c</sub>-waarden, omdat de HbA<sub>1c</sub>-waarde de complexiteit van de glucoseregulatie niet altijd goed weergeeft. Vandaar de volgende aanbeveling.

### Aanbeveling

Analoge kortwerkende insulines kunnen veilig tijdens de zwangerschap worden gebruikt. De ervaringen met langwerkende analoge insulines zijn nog heel beperkt, zodat deze middelen op dit moment niet als veilig kunnen worden beschouwd.

## Zwangerschap bij diabetes mellitus type 1 en type 2

*Prenatale diagnostiek* is een belangrijk onderwerp. De verschillende mogelijkheden zijn: chorionvillusbiopsie, amniocentese, echoscopische diagnostiek (18-20 weken), combitest, 'triple'test en nekplooiemeting. Aan alle methodieken zijn voor- en nadelen verbonden.

### Aanbeveling

Artikel-2-echoscopisch onderzoek wordt gezien als het meest zinvolle diagnostische onderzoek voor het opsporen van foetale misvormingen. Hoewel de patiënt moet worden gewezen op het formele recht op een amniocentese bij 16 weken, is het de vraag of het risico (abortus) opweegt tegen het voordeel (detectie van neuralebuis-defecten naast diagnostiek van Downsyndroom).



De algemene obstetrische monitoring omvat de volgende elementen, gerangschikt per trimester en weergegeven in *tabel 3*.

**Tabel 3 Obstetrische monitoring bij patiënten met preconceptionele diabetes mellitus**

Preconceptioneel stadium

- Voorschrijven foliumzuur
- Vervangen antihypertensiva indien nodig

Eerste trimester

- Monitoren maternale bloeddruk
- Monitoren optreden van microalbuminurie
- Diagnostiek asymptomatische bacteriurie
- 'Counseling' mogelijkheden en indicaties prenatale diagnostiek

Tweede trimester

- Foetale gewichtsschatting door middel van echoscopie (elke vier weken)
- Dopplernavelstrengarterie bij 24 en 28 weken bij diabetes met vasculaire complicaties

Derde trimester

- Foetale gewichtsschatting door middel van echoscopie (elke twee weken)
- Wekelijkse obstetrische controle
- Planning bevalling

Zwangerschap en complicaties van diabetes hebben een complexe relatie met elkaar. De volgende sectie gaat over de invloed van zwangerschap op het ontstaan en de ontwikkeling van diabetische orgaancomplicaties en over de invloed van bestaande orgaancomplicaties op het beloop en de uitkomst van een zwangerschap.

### Invloed van zwangerschap op het ontstaan en beloop van orgaancomplicaties

*Nefropathie:* Zwangerschap bij vrouwen met een pre-existente microalbuminurie als teken van diabetische nefropathie (bij een normale creatinineklaring) gaat gepaard met een versterkte toename van de eiwituitscheiding in vergelijking tot de fysiologische toename. Bij een deel van de patiënten ontstaat in het derde trimester een nefrotisch syndroom, dat na de bevalling in weken tot maanden verdwijnt. Bij proteïnurie bij een normale of verminderde creatinineklaring kan de proteïnurie toenemen tot vele grammen per dag, maar ook dit zal weer herstellen na de bevalling. De meest belangrijke parameter is de creatinineklaring. Is deze klaring  $> 80$  ml/min dan kan worden aangenomen dat de zwangerschap niet zal leiden tot versterkte afname van de klaring na de zwangerschap. Er zijn beperkte gegevens over patiënten met diabetische nefropathie en een verminderde creatinineklaring, maar alles wijst erop dat de kans op een zwangerschapsgerelateerde verslechtering van de nefropathie omgekeerd gerelateerd is aan de preconceptionele creatinineklaring. Dat wil zeggen dat naarmate deze klaring slechter is, de kans bestaat dat de nierfunctie sneller achteruitgaat.

*Retinopathie:* Zwangerschap kan het ontstaan of de verergering van diabetische retinopathie veroorzaken; het effect is het meest uitgesproken bij bestaande retinopathie. Opvallend is dat het effect van zwangerschap op retinopathie het meest en sterkst

optreedt in de postpartumperiode, hetgeen consequenties heeft voor de monitoring. Meestal treedt later in de postpartumperiode weer regressie van de afwijkingen op. Snelle verbetering van de glucoseregulatie tijdens het eerste trimester is een belangrijke risicofactor voor het optreden van retinopathie. Diabetische nefropathie gaat gepaard met een verhoogde kans op het ontwikkelen van oedeem van de macula retinae tijdens de zwangerschap.

*Neuropathie:* Er zijn geen consistente effecten beschreven van zwangerschap op neuropathie.

Deze bevindingen kunnen kort worden samengevat in de volgende aanbevelingen.

### Aanbevelingen

- Preconceptionele meting van de eiwituitscheiding is van groot belang. Wanneer dit nog onder ACE-remming of AT<sub>1</sub>-receptorblokkade is gemeten, moet een meting worden herhaald na het staken van de middelen.
- Nog belangrijker is het bepalen van de creatinineklaring.
- Evaluatie van retinopathie dient in de zes maanden voorafgaande aan de zwangerschap te zijn gedaan, met bij afwezigheid van retinopathie minimaal herhaling aan het eind van het tweede trimester en binnen zes maanden na de bevalling. Bij bestaande of ontstane afwijkingen moet het schema worden geïntensiveerd op individuele basis.

### Invloed van bestaande complicaties op de zwangerschapsuitkomst

*Nefropathie:* Microalbuminurie gaat gepaard met een verhoogde kans op pre-eclampsie en een verhoogde kans op vroeggeboorte en een sectio caesarea. Bij ernstigere nierproblemen moet onderscheid worden gemaakt tussen patiënten met proteïnurie, maar een normale creatinineklaring, en patiënten met een verminderde creatinineklaring. De eerste groep heeft een relatief goede uitkomst die vergelijkbaar is met die van patiënten met alleen microalbuminurie, waarbij wel meer kans is op pre-eclampsie en vroeggeboorte.

Dit geldt niet voor de tweede groep waar een hoge incidentie is van intra-uteriene groei-vertraging, vroeggeboorte en sectio caesarea. De mate van nierfunctievermindering en de aanwezigheid van pre-existente hypertensie is geassocieerd met de mate van zwangerschapscomplicaties. Nefropathie met nierfunctievermindering lijkt ook een negatief effect te hebben op de verdere ontwikkeling van het kind, ook onafhankelijk van het effect van vroeggeboorte.

*Retinopathie:* Er zijn geen onafhankelijke relaties tussen retinopathie en zwangerschapsuitkomst vastgesteld.

*Neuropathie:* Er is geen relatie vastgesteld tussen neuropathie en zwangerschapsuitkomst.

## Aanbevelingen

- Extra aandacht moet worden geschonken aan de detectie en behandeling van pre-eclampsie bij nefropathie. De kans op pre-eclampsie, vroeggeboorte en sectio caesarea is toegenomen bij elke vorm van nefropathie. De incidentie neemt toe met vermindering van de nierfunctie.
- Pre-existente macroangiopathie komt niet veel voor, maar wanneer aanwezig dan is coronaire angiopathie geen contra-indicatie voor zwangerschap indien er geen cardiale klachten zijn en er geen aanwijzingen zijn voor een cardiale insufficiëntie. Ook bij een doorgemaakt CVA kan bij een goede resttoestand een zwangerschap worden overwogen.

## Zwangerschapsdiabetes

Er is veel discussie en verwarring over de definitie, klinische relevantie, diagnostiek, behandeling en prognostische betekenis van ZDM. In deze richtlijn heeft de werkgroep de definitie van de vierde workshop ‘Gestational diabetes’ van de ‘American Diabetes Association’ aangehouden. ‘Zwangerschapsdiabetes is elke vorm van hyperglykemie die tijdens de zwangerschap wordt ontdekt, onafhankelijk of deze afwijking na de zwangerschap weer verdwijnt’. Deze definitie komt overeen met die van de WHO. Dit is een variant van de vroegere definitie (derde ‘Workshop Gestational diabetes’) waarbij onderscheid werd gemaakt tussen een genuïne zwangerschapsdiabetes (verdwijnt na de bevalling) en een situatie waarbij waarschijnlijk van te voren al een afwijkende glucoseregulatie was, af te leiden uit het persisteren van de afwijkende glucoseregulatie postpartum.

Bij de opsporing van ZDM moet een onderscheid worden gemaakt tussen *screening* en *diagnostiek*. *Screening* op ZDM wil zeggen dat, zonder te letten op klachten of symptomen, alle vrouwen die zwanger zijn worden getest op ZDM. In het algemeen wordt eerst een glucose-‘challenge’-test of een ontbijt- of lunchtest gedaan. Bij een afwijkend resultaat van de ‘challenge’-test wordt een diagnostische test gedaan. De diagnostische test is de 75 g of 100 g orale glucosetolerantietest (oGTT). Is deze afwijkend, dan is de diagnose gesteld.

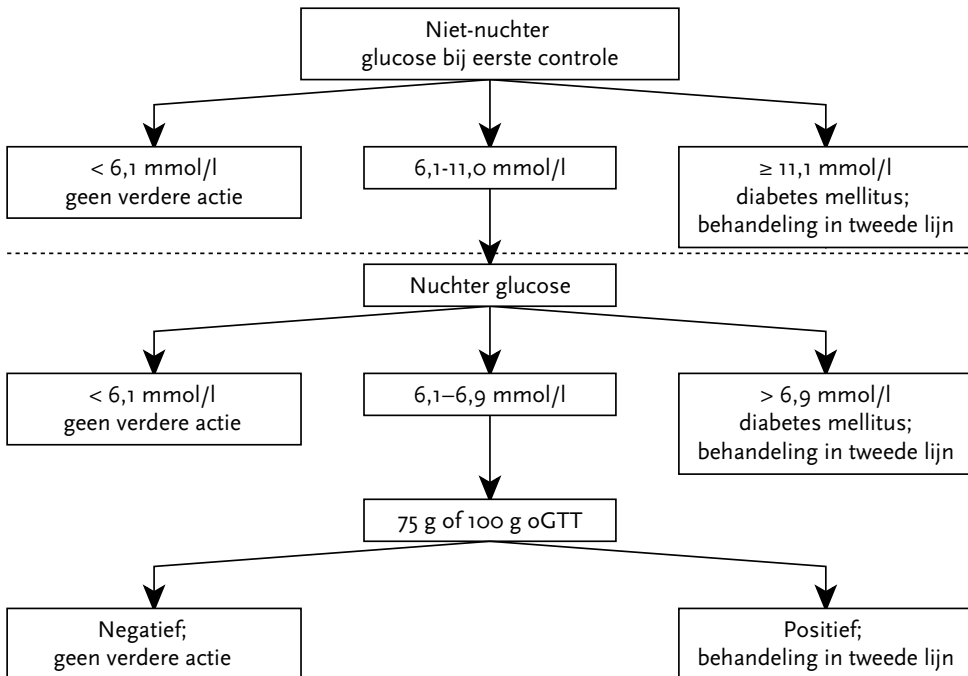
*Diagnostiek* wil zeggen dat onderzoek wordt gedaan op indicatie wanneer een symptoom of ontwikkeling tijdens de zwangerschap verdenking op ZDM vestigt. Dan wordt direct als diagnostische test de oGTT verricht. Bijvoorbeeld bij een foetale groeiversnelling. De kern van de discussie over het nut van screening op ZDM heeft te maken met de vraag wat de winst in obstetrische termen is van screening boven adequaat uitgevoerde diagnostiek.

Onbehandelde ZDM gaat gepaard met toegenomen foetale morbiditeit, vooral ten gevolge van macrosomie, en mogelijk ook met een verhoogde foetale mortaliteit. Deze relaties kunnen worden vertroebeld door de invloed van andere factoren, zoals bijvoorbeeld obesitas. De relatie van ZDM met bijvoorbeeld claviculafracturen en plexus brachialis letsels is aan discussie onderhevig. Uiteindelijk moet worden gekeken naar het lange-termijneffect en een groot deel van deze letsels genezen restloos. Weinig is bekend over de langetermijneffecten van ZDM voor het kind. Meer informatie is dringend gewenst.

Er zijn geen gerandomiseerde onderzoeken naar het effect van screening op ZDM op de uitkomst en als zodanig kan universele of geselecteerde screening niet worden geadviseerd boven adequate diagnostiek.

ZDM is een complexe aandoening. Er tekent zich een subgroep af die waarschijnlijk een verhoogd risico heeft van een gecompliceerde zwangerschap. Dit zijn vrouwen bij wie aan het eind van het eerste trimester c.q. bij de eerste antenatale controle de glucosewaarde verhoogd is. Zwangerschappen bij deze vrouwen worden gekenmerkt door een hoge incidentie van groeivertraging en foetale dood. Specifieke monitoring en behandeling van deze vrouwen is aangewezen.

Gezien bovenstaande overwegingen heeft de werkgroep een advies geformuleerd om met ZDM om te gaan op basis van de 'best available evidence'. De werkgroep geeft ter overweging om bij de eerste zwangerschapscontrole plasmagluucose te bepalen. Om diabetes op te sporen die al voor de zwangerschap bestond, lijkt het zinvol aan te sluiten bij het beleid dat huisartsen hanteren voor het opsporen van diabetes buiten de zwangerschap (zie *figuur 1*).



*De eerste stap vervalt als direct een nuchter glucose wordt bepaald.*

**Figuur 1** Stappenplan indien bij de eerste zwangerschapscontrole plasmagluucose wordt bepaald

In deze benadering wordt de groep vrouwen met vroege hyperglykemie in het eerste trimester gedetecteerd. Deze patiënten worden naar de internist en gynaecoloog verwezen. Diagnostiek bij 18-20 weken door middel van een derdelijns-artikel-2-echo-scopie is aangewezen aangezien de hyperglykemie ook al in de embryogenetische periode kan hebben bestaan.

Screening op ZDM in het tweede trimester wordt door de werkgroep vooralsnog niet aanbevolen gezien het gebrek aan 'evidence' voor het nut hiervan.

De betrouwbaarheid van glucosemetingen is een belangrijk punt. De handglucosemeters, die gebruikmaken van capillair bloed verkregen door een vingerprik en die veel patiënten met diabetes gebruiken voor zelfmeting van de bloedsuikers, zijn niet geschikt voor diagnostiek vanwege de variabiliteit in de uitslagen. Alleen bepalingen in een laboratorium of metingen met een 'point-of-care'-glucosemeter, die door het laboratorium wordt beheerd, zijn betrouwbaar genoeg voor de diagnostiek. De werkgroep is zich bewust dat dit implicaties heeft voor de verloskundige bedrijfsvoering.

## Aanbevelingen

- Er is onvoldoende bewijs dat behandeling van door screening gevonden patiënten met ZDM leidt tot een statistisch significante vermindering van de foetale en neonatale morbiditeit en mortaliteit. Screening in het tweede trimester wordt niet aanbevolen.
- Bij vermoeden van ZDM tijdens de zwangerschap (met name bij versnelde foetale groei) wordt diagnostiek verricht door middel van een oGTT.
- Meting van de plasmaglucozewaarde bij de eerste antenatale controle kan worden overwogen.
- Meting van de plasmaglucozewaarde voor diagnostische doeleinden moet geschieden in een laboratorium of met een 'point-of-care'-glucosemeter, die door het laboratorium wordt beheerd, en niet met handbloedsuikermeters.

Wanneer de diagnose ZDM is gesteld, moet behandeling volgen. Behandeling vindt plaats in de tweede lijn. Deze behandeling bestaat in eerste instantie uit een dieetadvies. Wanneer dit niet binnen twee tot uiterlijk vier weken leidt tot een verbetering van de glucoseregulatie met het bereiken van de streefwaarden (voor de nuchtere glucose maximaal 5,3 mmol/l en voor de postprandiale waarde (tweeuurs) maximaal 6,7 mmol/l) moet glucoseverlagende medicatie worden voorgeschreven. Behandeling met insuline heeft de voorkeur, hoewel onderzoek heeft laten zien dat behandeling met glibenclamide in de tweede helft van de zwangerschap een vergelijkbaar biochemisch en klinisch resultaat kan geven. Een dergelijk bewijs is er niet voor andere SU-derivaten, metformine of thiazolidinedionederivaten. Insulinebehandeling kan het beste worden begonnen met kortwerkende insuline bij de maaltijd. Analoge insulines hebben mogelijk een biochemisch voordeel. Bij een verhoogde nuchtere waarde moet een langwerkende insuline worden toegevoegd. De dosis kortwerkende insuline moet worden aangepast

op basis van de postprandiale waarden. Recente onderzoeken hebben laten zien dat de keuze voor insuline mede kan worden bepaald door de mate van foetale groei, waarbij insulinebehandeling minder is geïndiceerd bij een foetale abdominale circumferentie < 75<sup>e</sup> percentiel aan het einde van het tweede trimester en milde hyperglykemie (nuchter glucose  $\leq 5,8$  mmol/l en postprandiale glucose  $\leq 6,7$  mmol/l). Bij een grotere foetale abdominale circumferentie is strikte insulinebehandeling aangewezen.

Na de bevalling kan de insuline worden gestaakt en een expectatief beleid worden gevoerd. Is toch glucoseverlagende medicatie aangewezen, dan is bij de borstvoedende vrouw insuline de enige mogelijke keuze aangezien orale middelen in de moedermelk worden uitgescheiden.

## Aanbevelingen

- Vrouwen met ZDM worden behandeld in de tweede lijn.
- Bij de diagnose ZDM moet direct met dieetbehandeling worden begonnen met behulp van een diëtiste.
- Na twee tot maximaal vier weken moet glucoseverlagende medicatie worden gestart wanneer de streefwaarden niet worden gehaald.
- Insulinebehandeling is de behandeling van keuze. Deze bestaat uit kortwerkende insuline bij de maaltijd en bij een verhoogde nuchtere glucosewaarde ook langwerkende insuline voor de nacht. De dosis kortwerkende insuline wordt bepaald op basis van de postprandiale waarde.
- Er is geen bezwaar tegen analoge kortwerkende insuline.
- Behandeling met glibenclamide in de tweede helft van de zwangerschap kan als alternatief worden overwogen bij zwangerschap zonder andere obstetrische risico's of indien insulinebehandeling op problemen zou stuiten. Andere SU-derivaten, metformine en thiazolinedionederivaten kunnen niet als veilig worden beschouwd en dienen niet te worden gebruikt tijdens de zwangerschap.
- Ontbreken van een versterkte foetale groei (foetale abdominale circumferentie aan het einde van het tweede trimester en in het derde trimester < 75<sup>e</sup> percentiel) kan bij een milde hyperglykemie (nuchter glucose  $\leq 5,8$  mmol/l en postprandiale glucose  $\leq 6,7$  mmol/l) aanleiding zijn voorlopig af te zien van behandeling met insuline.
- Gezien de complexiteit van de behandeling dient de metabole behandeling te geschieden door een diabetesteam met internist en diabetesverpleegkundige.

ZDM heeft voor de moeder op de langere termijn betekenis. Het geeft een verhoogde kans op het ontwikkelen van diabetes mellitus type 2. Dit risico werd in een recente review geanalyseerd voor verschillende etnische groepen, waarbij geen verschillen werden gevonden tussen etnische groepen. Een belangrijk gegeven is dat de prevalentie van diabetes type 2 kan oplopen tot 50% 10 jaar na de zwangerschap, terwijl de incidentiecurve daarna lijkt af te buigen. Dit heeft als praktische betekenis dat controle op diabetes vooral moet geschieden in de eerste 10 jaar na de zwangerschap. Een andere consequentie

is dat wanneer een nieuwe zwangerschap wordt overwogen, voorafgaande aan deze nieuwe zwangerschap de glucosehuishouding moet worden geëvalueerd ten einde te voorkomen dat een preconceptionele diabetes type 2 niet wordt gedetecteerd. Naast een verhoogde kans op diabetes type 2, is er een driemaal verhoogde kans op het ontwikkelen van het metabool syndroom. Hoewel er geen onderzoeken over zijn, lijkt herhaalde monitoring aangewezen in de jaren na een zwangerschap die gecompliceerd is geweest door ZDM.

## Aanbevelingen

- Aangezien de incidentie van diabetes type 2 fors is verhoogd in de jaren na een zwangerschap gecompliceerd door ZDM, moet de glucosehuishouding worden geëvalueerd voor een volgende zwangerschap.
- Bij vrouwen na een doorgemaakte ZDM wordt in overweging gegeven, met name gedurende de eerste 10 jaar, eenmaal per 1-2 jaar een nuchter glucose te bepalen en andere componenten van het metabool syndroom (hypertensie, adipositas, dyslipidemie) te meten.

## Bevalling en kraambed

Een belangrijk discussiepunt is het tijdstip en de wijze van bevallen. Er zijn geen gerandomiseerde onderzoeken die een duidelijk antwoord geven wat te doen bij patiënten met preconceptionele diabetes mellitus. Gegevens zijn wel voorhanden voor patiënten met een insulinebehoefte ZDM, waarbij geen verschil in uitkomst is gevonden tussen een expectatief beleid en inleiden van de baring bij 38 weken. In hoeverre deze gegevens vertaalbaar zijn naar patiënten met preconceptionele diabetes mellitus is een discussiepunt.

Gestreefd moet worden naar glucosewaarden tussen 4 en 8 mmol/l tijdens de bevalling om de kans op neonatale hypoglykemie zo klein mogelijk te maken. Verschillende schema's zijn mogelijk (glucose 5% infusie met kortwerkende insuline in zak of fles, dan wel alleen glucose 5% infusie met zonodig kortwerkende insuline subcutaan; beide methoden wel samen met regelmatige plasmaglucosemeting (eenmaal per uur tot twee uur).

## Aanbeveling

Tijdens de bevalling dient de plasmaglucosewaarde tussen de 4 en 8 mmol/l te liggen.

Na de bevalling zal de insulinebehoefte bij PDM moeilijk in te schatten zijn. Niet alleen neemt meestal de insulinedosis toe tijdens het tweede deel van de zwangerschap, maar de mate van insulineresistentie en insulinebehoefte zijn wisselend en moeilijk voorspelbaar in de dagen na de bevalling. Daarbij komt dat het voorkómen van hypoglykemie in deze periode heel erg belangrijk is.

## Aanbeveling

Na de bevalling moet de insulinedosis zodanig worden aangepast dat er geen hypoglykemie optreedt. Derhalve kan in de eerste weken na de bevalling de streefwaarde van plasmagluucose naar boven worden aangepast.

Borstvoeding moet worden gestimuleerd, net als bij vrouwen zonder diabetes. Wel moet rekening worden gehouden met het mogelijk optreden van hypoglykemie tijdens of na de voeding.

Anticonceptie is een belangrijk aandachtspunt, ook wanneer nog borstvoeding wordt gegeven. Er zijn geen specifieke voorkeuren voor anticonceptie bij vrouwen met diabetes. Mogelijk is de combinatiepil minder geschikt voor vrouwen met een diabetesduur van meer dan 20 jaar en/of de aanwezigheid van orgaancomplicaties.

## De neonatale periode

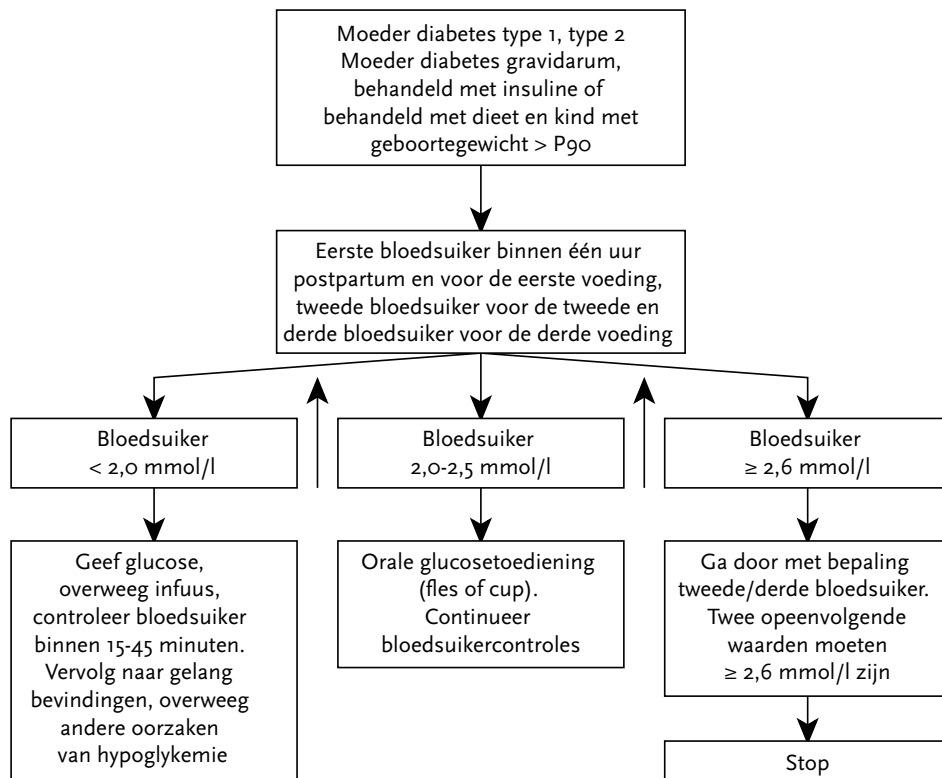
Er is veel discussie over de definitie, incidentie en klinische betekenis van neonatale hypoglykemie. Mogelijk zijn de gevolgen van de verschillende aandoeningen (PDM vs. ZDM) niet hetzelfde, hetgeen consequenties kan hebben voor het beleid. Neonatale hypoglykemie komt vooral voor wanneer de glucoseregulatie tijdens de dag(en) van de bevalling niet binnen nauwe grenzen wordt (kan worden) gehouden en vormt met name een probleem bij patiënten die met insuline worden behandeld, zowel PDM als ZDM. De hypothese is dat maternale hyperglykemie leidt tot foetale hyperglykemie en dus tot foetaal hyperinsulinisme. Dit foetaal hyperinsulinisme zal direct postpartum leiden tot hypoglykemie bij afwezigheid van de moeder als transplacentaire glucosebron. Dit hyperinsulinisme zorgt ook voor onderdrukking van de productie van ketonlichamen als alternatief substraat en maakt de neonaat extra kwetsbaar. Bij patiënten met een dieetbehandelde ZDM zijn de glucoseschommelingen en de hyperglykemie zeer beperkt, is neonatale hypoglykemie een minder groot probleem en kunnen de neonaten ook nog worden beschermd door een minder gremde ketogenese.

Op basis van 'best available evidence' wordt een grenswaarde voor het plasmagluucose van 2,0 mmol/l aangehouden. Bij kinderen van moeders met PDM of insulinebehandelde ZDM met verminderde of afwezige ketogenese kan een grens van 2,6 mmol/l worden aangehouden.

Bij een glucose < 2,0 mmol/l moet intraveneuze glucose worden overwogen, bij een glucose tussen de 2,0 en 2,6 mmol/l orale glucosetoediening.

Deze overwegingen hebben tot gevolg dat onderzoek op neonatale hypoglykemie aangevoerd is bij neonaten van moeders met PDM en insulinebehandelde ZDM. Daarentegen kan bij patiënten met dieetbehandelde ZDM worden afgezien van glucosebepaling bij de neonaat. Bij een dieetbehandelde ZDM met additionele factoren, zoals macrosomie, moet glucosebepaling bij de neonaat en dus ziekenhuisbevalling sterk worden overwogen. Er zijn onvoldoende gegevens over het effect van hypoglykemie op de lange termijn bij deze groep neonaten. De beschreven strategie wordt geïllustreerd in *figuur 2*.





**Figuur 2** Strategie voor de diagnostiek en behandeling van neonatale hypoglykemie



# I. Preconceptionele voorbereiding bij diabetes mellitus type 1 en type 2

## 1.1 Welke onderdelen zijn belangrijk bij de preconceptionele voorbereiding van en voorlichting aan de vrouw en haar partner bij diabetes mellitus type 1 en type 2?

De voorlichting moet zich richten op een aantal mogelijke problemen die een rol spelen bij zwangerschap bij vrouwen met preconceptionele diabetes mellitus.

1. Invloed van de diabetes op de zwangerschap:
  - Risico van spontane miskraam;
  - Risico van aangeboren afwijkingen;
  - Rol van prenatale diagnostiek;
  - Risico van pre-eclampsie;
  - Risico van macrosomie;
  - Risico van vroeggeboorte;
  - Risico van een kunstverlossing resp. een keizersnede;
  - Rol van de glucoseregulatie;
  - Medicatie.
2. Invloed van de zwangerschap op de diabetes:
  - Effect van zwangerschap op diabetescomplicaties:
    - Nefropathie;
    - Retinopathie.
  - Andere afwijkingen:
    - Schildklierafwijkingen.

Een aantal aspecten van deze aandachtspunten wordt behandeld bij de uitgangsvragen. De basis van hetgeen met patiënte en haar partner wordt besproken, is daar terug te vinden.

### Aanbeveling

Gezien de mogelijke afwijkingen bij een zwangerschap bij patiënten met preconceptionele diabetes mellitus en de mogelijke methoden voor preventie of vermindering van deze afwijkingen, is het van belang elke vrouw in de vruchtbare periode voor te lichten over de specifieke omstandigheden van diabetes en zwangerschap, en het gebruik van anticonceptie te bespreken. Het is belangrijk dit te doen op het voor de individuele patiënte juiste moment.

## 1.2 Wat is de kans op diabetes mellitus type 1 bij kinderen van een ouder met deze aandoening?

### Wetenschappelijke onderbouwing

Een aantal onderzoeken is verricht naar het optreden van diabetes mellitus type 1 bij de kinderen van een ouder met dezelfde aandoening. De onderzoeken met de langste en meest gestructureerde follow-up van de kinderen is die van de groep van Lorenzen et al. uit Denemarken.<sup>1,2</sup> Uit deze onderzoeken bleek dat het risico van het ontwikkelen van diabetes type 1 bestaat tot het 35<sup>e</sup> jaar en dat de uiteindelijke prevalentie 5-6% is (figuur 3).

De incidentie is afhankelijk van het gegeven of de moeder of de vader diabetes heeft. De incidentie bij een aangedane vader is hoger dan bij een aangedane moeder, met een relatief risico tussen de 1,92 en 4,7.<sup>1,3</sup> Het relatieve risico was 2,4 wanneer de diagnose bij de ouder ná de geboorte van het kind werd gesteld. Zijn beide ouders aangedaan, dan is het risico op de leeftijd van vijf jaar 10,9% vergeleken met een risico van 0,8% wanneer één van de ouders is aangedaan. De leeftijd van de moeder op het moment van diagnose heeft geen invloed op de incidentie. Eén onderzoek liet zien dat het risico bij een diagnose bij de vader ≤ 17 jaar hoger was dan bij een diagnose > 17 jaar met een relatief risico van 2,3.<sup>1</sup>

### Conclusie

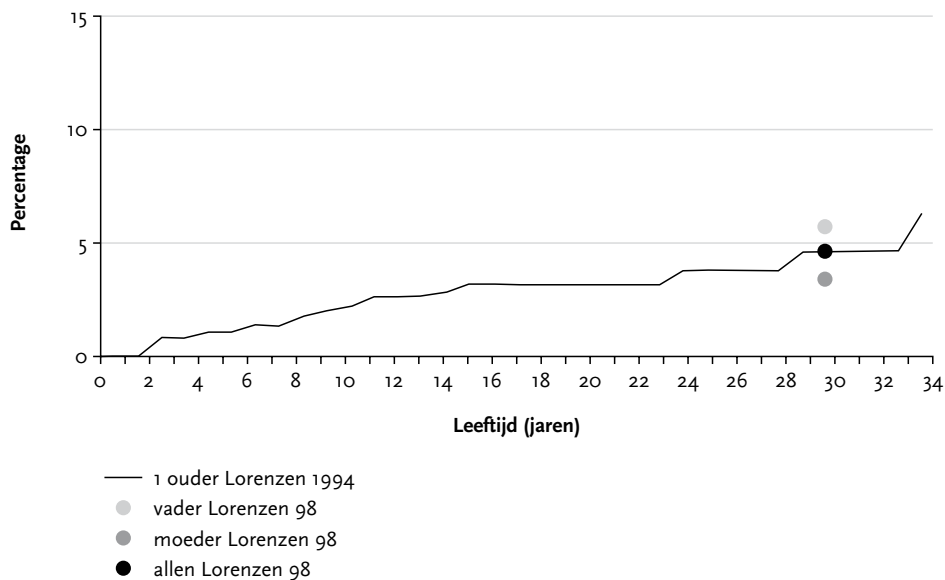
Het risico van het ontwikkelen van diabetes mellitus type 1 is verhoogd wanneer één of beide ouders diabetes type 1 hebben. Het cumulatieve risico neemt toe met het stijgen van de leeftijd van het kind tot ongeveer 35 jaar en ligt dan rond de 5-8%.

Het risico is ongeveer tweemaal zo groot bij een aangedane vader als bij een aangedane moeder. Mogelijkerwijs neemt het risico toe wanneer de diagnose bij de vader op jongere leeftijd werd gesteld.

*Lorentzen<sup>1</sup>, Lorentzen<sup>2</sup>, Warram<sup>3</sup>*

### Aanbeveling

Bespreking van het verhoogde risico van ontwikkeling van diabetes mellitus type 1 bij kinderen, waarvan één of beide ouders deze ziekte hebben, dient onderdeel te zijn van de voorlichting aan en preconceptionele voorbereiding van de toekomstige ouders.



Figuur 3 Kans op diabetes mellitus type 1 bij kinderen van ouder(s) met diabetes mellitus type 1

## Literatuur

1. Lorenzen T, Pociot F, Stilgren L, et al. Predictors of IDDM recurrence risk in offspring of Danish IDDM patients. *Diabetologia* 1998;41:666-73.
2. Lorenzen T, Pociot F, Hougaard P, Nerup J. Long-term risk of IDDM in first-degree relatives of patients with IDDM. *Diabetologia* 1994;37:321-7.
3. Warram JH, Krolewski AS, Gottlieb MS, Kahn CR. Differences in risk of insulin-dependent diabetes in offspring of diabetic mothers and diabetic fathers. *New Engl J Med* 1984;311:149-52.
4. Ziegler A-G, Hummel M, Schenker M, Bonifacio E. Autoantibody appearance and risk for development of childhood diabetes in offspring of parents with type 1 diabetes. *Diabetes* 1999;48:460-8.
5. Bonifacio E, Hummel M, Walter M, Schmid S, Ziegler A-G. IDDM 1 and multiple family history of type 1 diabetes combine to identify neonates at high risk for type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:2695-700.

### 1.3 **Wat is de incidentie van congenitale afwijkingen bij kinderen van een moeder met diabetes mellitus type 1? Hoe is de relatie met de glucoseregulatie en kan een ‘veilige waarde’ voor deze regulatie worden aangegeven?**

#### **Wetenschappelijke onderbouwing**

##### Algemeen

Bij het beschrijven van het risico van congenitale afwijkingen wordt onderscheid gemaakt in lichte (‘minor’) congenitale afwijkingen en ernstige (‘major’) congenitale afwijkingen. Deze laatste categorie wordt in het algemeen gedefinieerd als afwijkingen die tot de dood leiden, chirurgisch ingrijpen behoeven en/of lichamelijke of cosmetische handicaps betekenen die extra begeleiding behoeven. Alle andere congenitale afwijkingen vallen onder licht, waarbij moet worden aangetekend dat de impact van een lichte congenitale afwijking voor kind en ouders groot kan zijn. In de verschillende onderzoeken worden niet altijd de verschillende soorten congenitale afwijkingen onderscheiden. Bedacht moet worden dat de gebruikelijke incidenties van congenitale afwijkingen betekenen dat, om statistisch harde uitspraken te kunnen doen, grote groepen patiënten moeten worden verzameld, zodat dit meestal langjarige onderzoeken moeten zijn met een multicentrisch karakter. Alle onderzoeken, maar zeker de kleinere, monocentrische onderzoeken, hebben het risico van een selectie van patiënten. Retrospectieve onderzoeken hebben het probleem dat de beoordeling en definiëring van termen niet uniform kunnen zijn, naast ook onder deze omstandigheden het risico van selectie van patiënten. Ten slotte moet ook nog worden bedacht dat de huidige diabetologische en obstetrische behandeling, alsmede de kennis en participatie van de patiënt, een separaat positief effect kunnen hebben gehad op de uitkomsten ten opzichte van vroegere jaren. Dit maakt de relevantie van oude onderzoeken op dit punt minder. Op basis van deze overwegingen is gekozen voor het in de eerste plaats gebruiken van de meest recente prospectieve onderzoeken en zullen alleen waar relevant oudere onderzoeken worden meegenomen.

##### Risico van congenitale afwijkingen bij vrouwen met diabetes mellitus type 1

Al meerdere decennia is bekend dat vrouwen met diabetes mellitus type 1 een verhoogde kans hebben op het krijgen van een kind met een congenitale afwijking. Zoals eerder gemeld, kunnen de incidenties worden beïnvloed door selectie van patiënten, beperkte groeps grootte met brede betrouwbaarheidsintervallen en ook door gebrek aan uniformiteit van beoordeling en criteria, dit laatste met name bij retrospectieve onderzoeken. Belangrijke informatie komt uit recente prospectieve onderzoeken. Een belangrijke bron vormt het prospectieve landelijke onderzoek van Evers et al.<sup>1</sup>, zoals weergegeven in de ‘evidence’-tabel. Hieruit blijkt dat er nog steeds een fors verhoogde incidentie van congenitale afwijkingen is, ondanks dat de meerderheid van de patiënten goed was voorbereid. Onderzoeken in Frankrijk, Engeland, Schotland, Finland en Denemarken

lieten ook verhoogde incidenties van congenitale afwijkingen zien.<sup>2-8</sup> De bovenstaande onderzoeken laten ondubbelzinnig het belang van goede glucoseregulatie gedurende het eerste trimester van de zwangerschap zien met betrekking tot het voorkomen van congenitale afwijkingen. Ray et al. hebben een meta-analyse uitgevoerd naar het effect van preconceptionele ‘counseling’, waaruit het positieve effect van ‘counseling’ op de preconceptionele glucoseregulatie en de incidentie van congenitale afwijkingen bleek.<sup>9</sup>

Door de beperkte groepsgrootte van de verschillende subgroepen in het onderzoek van Evers et al. kon geen verschil worden aangetoond tussen vrouwen met een HbA<sub>1c</sub> van 4-6,0% (normale gebied), met een HbA<sub>1c</sub> van 6,1-7,0% en een HbA<sub>1c</sub> > 7,0%. Dit is van belang wanneer we een streefgrens voor de HbA<sub>1c</sub>-waarde zouden willen aanleggen, die moet worden bereikt voordat een vrouw zwanger ‘mag’ worden. Het antwoord op deze vraag wordt geleverd door het eerdergenoemde onderzoek van Suhonen et al.<sup>5</sup> Dit onderzoek laat zien dat het risico van congenitale afwijkingen toeneemt bij een HbA<sub>1c</sub> boven de bovengrens van de normale waarde (gemiddelde + 2 SD) en dat er een gradueel toenemend risico is naarmate de HbA<sub>1c</sub>-waarde hoger is. Continue glucosemetingen met de glucosesensor hebben de waarnemingen bevestigd, die bij analyse van de opgeslagen waarden in glucosezelfmeters zijn gevonden, dat er een aanzienlijk percentage hyperglykemie (en hypoglykemie) voorkomt bij een HbA<sub>1c</sub> tussen 6 en 7%.<sup>10,11</sup> Dit wil meteen zeggen dat het gebied tussen 6 en 7% niet *a priori* ‘veilig’ is wat betreft de kans op congenitale afwijkingen. Het betekent ook dat de dagcurve van de patiënten een belangrijke rol moet blijven spelen in de beoordeling van en advisering over de insulinebehandeling en verdere begeleiding.

Een scherpe regulatie is vaak echter niet haalbaar, omdat er dan een sterke toename optreedt van (ernstige) hypoglykemie. De incidentie van ernstige hypoglykemie kan oplopen tot 41% in het eerste trimester.<sup>12,13</sup> Een verhoogde incidentie van congenitale afwijkingen gerelateerd aan het optreden van klinische hypoglykemie is bij de mens niet aangetoond.<sup>14</sup> Hypoglykemie kan wel hyperglykemie induceren, wat theoretisch weer tot een verhoogd risico van congenitale afwijkingen zou kunnen leiden. Ernstige hypoglykemie is een evidente bedreiging voor de patiënte. In het onderzoek van Evers et al. was de maternale mortaliteit 2/324 (6/1000) waarbij één sterfte kon worden toegeschreven aan hypoglykemie.<sup>1,12</sup>

De situatie bij patiënten met preconceptionele diabetes type 2 is vergelijkbaar met die van vrouwen met diabetes type 1. Het enige prospectieve onderzoek is het eerder genoemde onderzoek uit Frankrijk, waar ook vrouwen met diabetes type 2 zijn onderzocht.<sup>6</sup> Daarbij werden de gegevens van een aantal retrospectieve onderzoeken bevestigd. Een recent onderzoek van Clausen et al. uit Denemarken laat zien dat het aantal congenitale afwijkingen minimaal even hoog is als bij patiënten met diabetes type 1.<sup>15</sup> Vergelijkbare resultaten werden uit Nieuw Zeeland en de Verenigde Staten gerapporteerd in de onderzoeken van Dunne et al., Farrell et al. en Towner et al.<sup>16-18</sup> De glucoseregulatie is ook hier gerelateerd aan de incidentie van congenitale afwijkingen.

## Conclusies

Niveau 2	<p>De incidentie van congenitale afwijkingen is in recente jaren nog steeds verhoogd bij neonaten van vrouwen met diabetes mellitus type 1 en type 2. De relatie met de periconceptionele HbA<sub>1c</sub>-waarde staat buiten kijf.</p> <p>Diabetes type 1: B1: <i>Evers<sup>1</sup>, Casson<sup>3</sup>, Temple<sup>4</sup>, Suhonen<sup>5</sup>, Jensen<sup>7</sup></i>          B2: <i>Hawthorne<sup>2</sup>, French study group<sup>6</sup>, Penney<sup>8</sup></i>          Diabetes type 2: B1: <i>Clausen<sup>15</sup>, Farrell<sup>17</sup>, Towner<sup>18</sup></i>          B2: <i>French study group<sup>6</sup>, Dunne<sup>16</sup></i></p>
Niveau 2	<p>Preconceptionele ‘counseling’ en begeleiding zijn essentieel voor een optimale glucoseregulatie en vermindering van de incidentie van congenitale afwijkingen.</p> <p><i>Ray<sup>9</sup></i></p>
Niveau 2	<p>Er zijn goede aanwijzingen dat het risico van congenitale afwijkingen gelijk is aan het achtergronds(populatie)risico wanneer de HbA<sub>1c</sub>-waarde binnen het normale gebied ligt (gemiddeld + 2 SD). Er is geen veilig gebied boven de normale HbA<sub>1c</sub>-waarde van niet-zwangeren.</p> <p><i>B1: Suhonen<sup>5</sup></i></p>
Niveau 4	<p>Een dergelijke strikte glucoseregulatie gaat gepaard met een toegenomen incidentie van (ernstige) hypoglykemie en is vaak niet haalbaar. Op basis van de gegevens kan een compromisstreefwaarde van 4 SD worden aangenomen (afhankelijk van de HbA<sub>1c</sub>-‘assay’, de waarde zal gebruikelijk ≈ 7,0% zijn).</p>
Niveau 3	<p>Er zijn geen aanwijzingen dat klinisch herkende hypoglykemieën geassocieerd zijn met het ontstaan van congenitale afwijkingen.</p> <p><i>Evers<sup>1</sup>, Evers<sup>12</sup>, Steel<sup>14</sup></i></p>

‘Evidence’-tabel: zie bijlage



## Aanbevelingen

- Bij patiënten met diabetes mellitus type 1 en type 2 moet worden gestreefd naar een optimale glucoseregulatie ter voorkoming van een extra risico van congenitale afwijkingen. Uit praktisch oogpunt dient te worden gestreefd naar een HbA<sub>1c</sub> binnen 4 SD van de gemiddelde HbA<sub>1c</sub>-waarde ( $\approx 7,0\%$ ).
- Dit moet al voor de conceptie geëffectueerd zijn.
- De dagcurve dient minimaal een even grote rol te spelen bij de beoordeling van de glucoseregulatie als de HbA<sub>1c</sub>-waarde.

## Literatuur

1. Evers IM, de Valk HW, Visser GHA. Type 1 diabetic pregnancies are still at high risk for complications: outcome of a nationwide study. *BMJ* 2004;328:908-15.
2. Hawthorne G, Robson S, Ryall EA, Sen D, Roberts SH, Platt MPW. Prospective population based survey of outcome in pregnancy in diabetic women: results of the Northern Diabetic Pregnancy Audit. *BMJ* 1997;315:279-81.
3. Casson IF, Clarke CA, Howard CA, et al. Outcomes of pregnancy in insulin dependent diabetic women: results of a five year population cohort study. *BMJ* 1997;315:275-8.
4. Temple R, Aldridge V, Greenwood R, Heyburn P, Sampson M, Stanley K. Association between outcome of pregnancy and glycaemic control in early pregnancy in type 1 diabetes: population based study. *BMJ* 2002;325:1275-6.
5. Suhonen L, Hüllesmaa V, Teramo K. Glycaemic control during early pregnancy and fetal malformations in women with type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2000;43:79-82.
6. Diabetes and Pregnancy Group. French multicentric survey of outcome of pregnancy in women with pregestational diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:2990-3.
7. Jensen DM, Damm P, Mølsted-Pedersen L, et al. Outcomes in type 1 diabetic pregnancies. *Diabetes Care* 2004;27:2819-23.
8. Penney GC, Mair G, Pearson DW. Outcomes of pregnancies in women with type 1 diabetes in Scotland: a national population-based study. *BJOG* 2003;110:315-8.
9. Ray JG, O'Brien TE, Chan WS. Preconception care and the risk of congenital anomalies in the offspring of women with diabetes mellitus: a meta-analysis. *QJ Med* 2001;94:435-44.
10. Kyne-Grzebalski D, Wood L, Marshall SM, Taylor R. Episodic hyperglycaemia in pregnant women with well-controlled type 1 diabetes mellitus: a major potential factor underlying macrosomia. *Diabet Med* 1999;16:702-6.
11. Kerksen A, de Valk HW, Visser GHA. Do HbA<sub>1c</sub>-levels adequately reflect glycaemic control during pregnancy in women with type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2006;49:25-8.
12. Evers IM, ter Braak EWMT, de Valk HW, van der Schoot B, Janssen N, Visser GHA. Risk indicators for severe hypoglycemia during the first trimester of type 1 diabetic pregnancy. *Diabetes Care* 2002;25:554-9.
13. Kimmeler R, Heinemann L, Delecki A, Berger M. Severe hypoglycaemia: incidence and predisposing factors in 85 pregnancies in type 1 diabetic women. *Diabetes Care* 1992;15:1034-7.
14. Steel JM, Johnstone FD, Hepburn DA, et al. Can prepregnancy care of diabetic women reduce the risk of abnormal babies? *BMJ* 1990;301:1070-4.
15. Clausen TD, Mathiesen E, Ekbohm P, Hellmuth E, Mandrup-Poulsen T, Damm P. Poor pregnancy outcome in women with type 2 diabetes. *Diabetic Medicine* 2005;28:323-8.
16. Dunne F, Brydon P, Smith K, Gee H. Pregnancy in women with type 2 diabetes: 12 years outcome data 1990-2002. *Diabet Med* 2003;20:734-8.

17. Farrell T, Neale L, Cundy T. Congenital anomalies in the offspring of women with type 1, type 2 and gestational diabetes. *Diabet Med* 2002;19:322-6.
18. Towner D, Kjos SL, Leung B, et al. Congenital malformations in pregnancies complicated by NIDDM. *Diabetes Care* 1995;18:1446-51.

#### 1.4 Wat is de kans op congenitale afwijkingen bij diabetes mellitus type 2 in relatie tot het gebruik van orale glucoseverlagende middelen?

### Wetenschappelijke onderbouwing

#### Algemeen

Orale medicatie zou in principe op pathofysiologische gronden bruikbaar kunnen zijn bij de behandeling van patiënten met zwangerschapsdiabetes. Uit angst voor een verhoogd risico van congenitale afwijkingen bij gebruik in het eerste trimester, zijn deze middelen feitelijk nooit voor deze indicatie gebruikt. Het gaat om de sulfonylureum(SU-) derivaten, de biguanide metformine en sinds kort behoren de thiazolidinederivaten ook tot deze groep. Sulfonylureumderivaten zouden ook een hoger risico van neonatale hypoglykemie hebben. De discussie over de orale glucoseverlagende middelen is weer opgelaaid sinds de publicatie van Langer et al. in 2000 over glibenclamide in de tweede helft van de zwangerschap, waarmee wat betreft maternale en neonatale uitkomst een vergelijkbaar resultaat als met insuline werd beschreven.<sup>1</sup> Dit onderzoek zal bij de behandeling van zwangerschapsdiabetes worden besproken. Vooralsnog hebben in Nederland (en daarbuiten) de orale middelen nog geen plaats verworven. Het centrale discussiepunt is het eventuele teratogene risico van deze middelen bij gebruik in het eerste trimester. Hierbij moet in ogenschouw worden genomen dat twee factoren een rol spelen: het effect van het medicament en de mate van glucoseregulatie in die periode. In veel onderzoeken zijn de gegevens over deze laatste factor beperkt of afwezig. Tenslotte hoeven resultaten van onderzoeken bij proefdieren niet extrapolerbaar te zijn naar de menselijke situatie.

#### Sulfonylureumderivaten

Sulfonylureum(SU-)derivaten verlagen de plasmaglucozewaarde door stimulering van de insulinesecretie door interactie van het ATP-afhankelijke  $K^+$ -kanaal in de  $\beta$ -cel. Uit de literatuur blijkt dat er geen argumenten zijn SU-preparaten als veilig te beschouwen in het eerste trimester.<sup>2,3</sup> Eerstegeneratie-SU-derivaten lijken meer schadelijk te zijn dan tweedegeneratiepreparaten, maar de groepen zijn klein. Daarnaast speelt de mate van glucoseregulatie ook een rol en andere, niet-benoemde factoren die vaak voorkomen bij deze patiëntengroep, zoals obesitas. *In-vitro*-onderzoeken met menselijke placenta's hebben aannemelijk gemaakt dat er een minimaal transport van glibenclamide is via de

placenta.<sup>4</sup> Ook in het onderzoek van Langer bij de mens werd geen glibenclamide in het navelstrengbloed aangetroffen. Tolbutamide wordt wel via de placenta getransporteerd.<sup>1</sup>

## Metformine

Metformine passeert de placenta.<sup>4,5</sup> Er zijn beperkte gegevens over het effect van het gebruik van metformine in het eerste trimester. In een recente publicatie van Hughes et al. werden de resultaten van vrouwen die doelbewust de preconceptionele behandeling met metformine tijdens de zwangerschap doorzetten, vergeleken met vrouwen die niet met metformine werden behandeld.<sup>6</sup> Het betrof 85 vrouwen. Van hen stopten tijdens het eerste trimester 53 met de behandeling (62%). De incidentie van ernstige congenitale afwijkingen was 7,5% bij een gemiddelde HbA<sub>1c</sub>-waarde van 8,3%.

Congenitale afwijkingen zouden hun oorsprong kunnen vinden in zowel slechte glucose-regulatie als in het gebruik van metformine. Kleine historische onderzoeken konden geen aanwijzingen aantonen voor een teratogeen effect van metformine. Additionele informatie kan worden verkregen wanneer wordt gekeken naar het gebruik van metformine bij patiënten met een polycysteus ovariumsyndroom (PCOS), dat wordt gekenmerkt door onder andere insulineresistentie en anovulatoire infertiliteit. In een recente systematische review werd beschreven dat metformine of de combinatie metformine en clomifeen een significant hogere frequentie van ovulatie gaf dan placebo.<sup>7</sup> In principe betekent dit dat deze vrouwen bij een geslaagde bevruchting aan metformine zijn blootgesteld in de preconceptionele periode. Onderzoeken van Glueck et al. laten bij vrouwen, die in de preconceptionele periode metformine hebben gebruikt, geen evidente teratogeniciteit zien.<sup>8</sup>

Samenvattend is er gereede twijfel over het teratogene effect van metformine op zich, maar laten de gegevens zien dat er bij het gebruik van metformine nog een hoge incidentie congenitale afwijkingen is, die ook kan worden toegeschreven aan de onder die omstandigheden heersende onvoldoende glucoseregulatie. Er zijn geen gegevens over het toevoegen van metformine aan insulinedicatie in het eerste trimester ten einde de glucoseregulatie te verbeteren.

## Thiazolidinedionederivaten (TZD)

Rosiglitazon werd aangetoond in foetaal weefsel verkregen van vrouwen die een abortus arte provocatus ondergingen en in het kader van dit onderzoek twee tabletten rosiglitazon voorafgaande aan de abortus innamen.<sup>9</sup> Het percentage foetussen waarin het middel kon worden aangetoond, steeg naarmate de duur van de zwangerschap (van 8 tot 12 weken amenorroeduur) toenam. Er zijn geen gegevens over pioglitazon.

## Conclusie

Niveau 3

Orale glucoseverlagende medicatie moet per afzonderlijke groep worden beoordeeld. Het is mogelijk dat SU-derivaten een teratogeen effect hebben. Metformine heeft waarschijnlijk geen eigen teratogene effecten. De verhoogde incidenties congenitale afwijkingen kunnen ook gerelateerd zijn aan de onvoldoende mate van glucoseregulatie in de betreffende onderzoeken. Rosiglitazon werd bij jonge embryo's aangetoond na orale inname door de moeder en TZD's zijn vooralsnog gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap. Over het effect van metformine toegevoegd aan insuline in het eerste trimester zijn geen gegevens bekend. Onafhankelijk van de wijze van behandeling dient de vrouw in de tweede of derde lijn te worden behandeld.

## Aanbevelingen

- SU-derivaten, metformine en TZD's moeten voor de conceptie worden gestopt en de patiënt moet zonodig voor en tijdens de zwangerschap met insuline worden behandeld.
- Wanneer deze medicatie toch werd gebruikt in de periconceptionele periode, is geavanceerd ultrageluidsonderzoek van de foetus in een daartoe geëquipeerd ziekenhuis aangewezen, maar er is geen *a priori* reden voor zwangerschapsafbreking.
- Er zijn geen gegevens over het effect van toevoeging van metformine aan insulinebehandeling in het eerste trimester. Gezien het ontbreken van aanwijzingen voor een eigen teratogeen effect van metformine kan deze combinatie niet *a priori* worden afgewezen. Men moet zich wel rekenschap geven van het ontbreken van gegevens en het voordeel van mogelijke verbetering van de glucoseregulatie afwegen tegen mogelijke nadelige effecten van metformine en dit met de (toekomstig) zwangere vrouw bespreken.

## Literatuur

1. Langer O, Conway DL, Berkus MD, Xenakis M-J, Gonzales O. A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. *New Engl J Med* 2000;343:1134-8.
2. Hellmuth E, Damm P, Mølsted-Pedersen L. Congenital malformations in offspring of diabetic women treated with oral hypoglycaemic agents during embryogenesis. *Diab Med* 1994;11:471-4.
3. Piacquadro K, Hollingworth DR, Murphy H. Effects of in-utero exposure to oral hypoglycaemic drugs. *Lancet* 1991; 338:866-9.
4. Elliott BD, Schenker S, Langer O, et al. Comparative placental transport of oral hypoglycemic agents in humans: A model of human placental drug transfer. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:653-60.
5. Hellmuth E, Damm P, Mølsted-Pedersen L. Oral hypoglycaemic agents in 118 diabetic pregnancies. *Diabet Med* 2000;17:507-11.

6. Hughes RCE, Rowan JA. Pregnancy in women with type 2 diabetes: who takes metformin and what is the outcome? *Diab Med* 2006;23:318-22.
7. Lord JM, Flight IHK, Norman RJ. Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003;327:951-6.
8. Glueck CJ, Phillips H, Cameron D, Sieve-Smith L, Wang P. Continuing metformin throughout pregnancy in women with polycysticovary syndrome appears to reduce first-trimester spontaneous abortion: a pilot study. *Fertil Steril* 2001;75:46-52.
9. Yik-Si L, Yeung JH, Lau TK. Placental transfer of rosiglitazone in the first trimester of human pregnancy. *Fertil Steril* 2005;83:955-8.

## 1.5 Welke bloeddruk moet preconceptioneel worden behandeld en waarmee?

### Wetenschappelijke onderbouwing

Hypertensie wordt gedefinieerd als de conditie waarbij de gemiddelde bloeddruk hoger is dan 140/90 mmHg.<sup>1</sup> De drempelwaarde voor medicamenteuze behandeling varieert daarbij tussen 130-180 mmHg systolisch en 90-110 mmHg diastolisch en wordt bepaald door het geïndividualiseerde risicoprofiel (leeftijd, geslacht, aanwezigheid van cardiovasculaire comorbiditeit, etc).<sup>1,2</sup> Bij patiënten met diabetes type 1 wordt op basis hiervan bij een bloeddruk op of net boven de drempelwaarde van 140/90 mmHg gestart met medicamenteuze behandeling, omdat de kans op microangiopathie bij hypertensie en diabetes groot is. Dit laatste heeft ertoe geleid dat er, bij aanwezigheid van meerdere risicofactoren, zelfs wordt gestreefd naar een nog scherpere instelling met als bloeddrukstreefwaarden  $\leq 130$  mmHg systolisch en 80 mmHg diastolisch.<sup>1,3</sup>

Hypertensie bij patiënten met diabetes wordt vaak behandeld met ACE-remmers of AT1-receptorblokkers, omdat deze het meest renoprotectief zijn. In het geval van micro- of macroalbuminurie is er een harde indicatie voor deze middelen. Omdat deze klassen van antihypertensiva foetotoxisch zijn,<sup>4</sup> dienen zij het liefst voor de zwangerschap of anders vroeg in de zwangerschap te worden vervangen door zwangerschaps'vriendelijke' antihypertensiva, zoals  $\alpha$ -methyldopa en labetalol (of calciumantagonisten). In een zeer recente publicatie is gebleken dat ACE-remmers niet alleen foetotoxisch zijn, maar ook embryo-toxisch. De kans op congenitale afwijkingen bij gebruik van ACE-remmers in het eerste trimester is verhoogd (RR 2,71).<sup>5</sup> Voor  $\alpha$ -methyldopa en bètablokkers (labetalol) geldt dat tot op heden geen embryotoxiciteit werd aangetoond.<sup>2,6-8</sup> Als tweede keuze zou men kunnen uitwijken naar calciumantagonisten, zoals 'slow-release'-nifedipine (oros) waarbij men zich wel dient te realiseren dat de informatie over veiligheid beperkt is.<sup>9</sup> Omdat  $\alpha$ -methyldopa langer op de markt is, zijn over dit medicament de meeste gegevens over veiligheid tijdens de zwangerschap beschikbaar. De aangetoonde nefroprotectie van labetalol<sup>1</sup> betekent dat dit medicament eerste keuze is bij patiënten met diabetes en hypertensie gepaard gaande met (micro)albuminurie. Een belangrijk nadeel is echter de maskering van hypoglykemische symptomen en een vertraagd herstel. Van zuivere bètablokkers zoals atenolol is aangetoond, dat zij tijdens de zwangerschap geassocieerd zijn met foetale groevertraging.<sup>8,10</sup>

## Conclusies

	<p>Bij de behandeling van hypertensie bij niet-zwangere patiënten met diabetes wordt gestreefd naar scherpe grenswaarden (<math>\leq 130/80</math> mmHg). Er zijn geen onderzoeken bekend die het aannemelijk maken dat er tijdens de zwangerschap andere (hogere) bloeddrukstreefwaarden gehanteerd zouden moeten worden.</p> <p>ADA<sup>3</sup></p>
Niveau 2	<p>Middelen van voorkeur zijn <math>\alpha</math>-methyldopa en labetalol.</p> <p>NIV/ Europ Guidelines Hypertension<sup>1</sup>, Abalos<sup>8</sup>, Magee<sup>7</sup>, Sibai<sup>6</sup></p>
Niveau 4	<p>Alhoewel de behandeling met antihypertensiva de kans op het ontwikkelen van ernstige hypertensie tijdens de zwangerschap significant vermindert, hebben deze medicamenten geen aantoonbaar preventief effect op het ontstaan van pre-eclampsie respectievelijk andere ernstige zwangerschapscomplicaties.</p> <p>Sibai<sup>2</sup></p>

## Literatuur

1. NIV richtlijnen Cardiovasculair risicomanagement 2005, Hoofdstuk 3 Hypertensie. ISBN 90-8523-057-8 en 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology: Guidelines for the management of arterial Hypertension. J Hypertens 2003;21:1011-53.
2. Sibai BM Chronic hypertension in Pregnancy. Obstet Gynecol 2002;100:369-77.
3. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care 2005;28:S1-36.
4. Lip GYH, Churchill D. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors in early pregnancy. Lancet 1997;350:1446-7
5. Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, Dudley JA, et al. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. N Engl J Med 2006;354:2443-51.
6. Sibai BM, et al. A comparison of no medication versus methyldopa or labetalol in chronic hypertension during pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1990;162:960-6.
7. Magee LA, Abdullah S. The safety of antihypertensives for treatment of pregnancy hypertension. Expert Opin Drug Saf 2004;3:25-38.
8. Abalos E, Duley L, Steyn DW, Henderson-Smart DJ. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2001;(2):CD002252.
9. Bortolus R, Ricci E, Chatenoud L, Parazzini F. Nifedipine administered in pregnancy: effect on the development of children at 18 months. BJOG 2000;107:792-4.
10. Montán S. Drugs used in hypertensive diseases in pregnancy. Curr Opin Obstet Gynecol 2004;16:111-5.

## 1.6 Is er een indicatie voor routineonderzoek van de schildklierfunctie en hoe ziet de diagnostiek en behandeling eruit? Wat is de optimale substitutie bij een patiënte met hypothyreoïdie?

### N.B. Richtlijn onder voorbehoud

(Dit onderwerp wordt ook behandeld door de werkgroep richtlijn Schildklierfunctiestoornissen, in de paragrafen Zwangerschap en hyperthyreoïdie resp. hypothyreoïdie en postpartumthyreoïditis). Onderstaande paragraaf geeft de mening van de werkgroep richtlijn Diabetes en zwangerschap weer.

Bij vrouwen met diabetes mellitus type 1 is de prevalentie van auto-immuunschildklier-aandoeningen twee- tot driemaal zo hoog als in de algemene populatie.<sup>1,2</sup> De meestvoorkomende schildklier-aandoeningen gedurende de zwangerschap en in de postpartumperiode zijn een auto-immuunhypothyreoïdie en een postpartumthyreoïditis. Aangezien schildklier-aandoeningen, in het bijzonder een (subklinische) hypothyreoïdie, belangrijke gevolgen kunnen hebben voor de zwangere (o.a. verhoogde kans op zwangerschapshypertensie, abruptio placentae, postpartumbloeding) en voor de psychomotorische ontwikkeling van het kind adviseert de werkgroep om vrouwen met diabetes type 1 bij voorkeur preconceptioneel of anders in het eerste trimester te screenen op schildklier-aandoeningen.<sup>3,4</sup>

### Screening op schildklier-aandoeningen

Preconceptioneel kan men volstaan met het bepalen van TSH (en evt. TPO-antistoffen). In het eerste trimester dient men naast het TSH ook een FT<sub>4</sub> te bepalen. In het eerste trimester is het TSH namelijk onderdrukt. Bij zwangeren dient men te streven naar een hoognormaal FT<sub>4</sub>. Verder valt te overwegen om vrouwen met diabetes type 1 te screenen op het ontwikkelen van een postpartumthyreoïditis. Hoe hoger de titer aan TPO-antistoffen is, des te groter is de kans op een postpartumthyreoïditis. Voor het screenen van een postpartumthyreoïditis bepaalt men drie maanden postpartum-TSH en TPO-antistoffen. Bij een normaal TSH en negatieve TPO-antistoffen is geen verdere screening noodzakelijk. Als de TPO-antistoffen positief zijn, wordt de TSH-bepaling zes en negen maanden postpartum herhaald.<sup>5</sup>

### Substitutie hypothyreoïdie

Bij vrouwen die gesubstitueerd worden voor een hypothyreoïdie dient men bij voorkeur reeds preconceptioneel te zorgen voor een goede substitutie (laag TSH, hoognormaal FT<sub>4</sub>). De werkgroep raadt aan de patiënt te adviseren om, zodra de zwangerschapstest positief is, de dosering schildklierhormoon te verhogen met 25-50 µg/dag (of twee extra dagdoses te nemen per week).<sup>6</sup> De werkgroep adviseert om tijdens substitutie iedere 6-8 weken de schildklierwaarden (FT<sub>4</sub> en TSH) te bepalen en na iedere dosisverandering de metingen na 4-6 weken te herhalen.<sup>3</sup>

## Literatuur

1. Umpierrez GE, Latif KA, Murphy MB, et al. Thyroid dysfunction in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:1181-5.
2. Robert P, Gallas J, Stolk RP, Bakker K, Endert E, Wiersinga WM. Thyroid dysfunction during pregnancy and in the first postpartum year in women with diabetes mellitus type 1. *Eur J Endocrinol* 2002;147:443-51.
3. Mandel SJ. Hypothyroidism and chronic autoimmune thyroiditis in the pregnant state:maternal aspects. *Best Practice & Research Clin Endocrinol & Metab* 2004;18:213-24.
4. Lazarus JH, Premawardhana LDKE. Screening for thyroid disease in pregnancy. *J Clin Pathol* 2005;58:449-52.
5. Stagnaro-Green A. Postpartum Thyroiditis. *Best Practice & Research Clin Endocrinol & Metab* 2004;18:303-16.
6. Alexander EK, Marqusee E, Lawrence J, Jarolim P, Fischer GA, Larsen PR. Timing and magnitude of increases in levothyroxine requirements during pregnancy in women with hypothyroidism. *N Eng J Med* 2004;351:241-9.



## 2. Zwangerschap bij diabetes mellitus type 1 en type 2

### 2.1 Wat is de indicatie voor prenatale diagnostiek bij vrouwen met preconceptionele diabetes mellitus type 1 of type 2? Wat zijn de consequenties?

Bij vrouwen met vóór de zwangerschap reeds bestaande diabetes mellitus is de incidentie van foetale congenitale afwijkingen verhoogd. Deze vrouwen dienen daarop gewezen te worden, preconceptioneel foliumzuur voorgeschreven te krijgen en de bloedglucose-regulatie dient geoptimaliseerd te worden. Ook dienen zij te worden geïnformeerd omtrent de mogelijkheid van prenatale diagnostiek.

Prenatale diagnostiek is te onderscheiden in kansbepalende testen en diagnostische testen.

#### Kansbepalende testen

- Echoscopische foetale nekplooiemeting en maternale biochemische testen bij 11-13 weken;
- Maternale biochemische testen ('triple' test) bij 15-17 weken.

Het primaire doel van deze testen is kansbepaling op een foetale chromosomale afwijking. Hierbij wordt tevens de leeftijd van de zwangere in de berekening betrokken. Bedraagt de berekende kans 1:200 of hoger, dan heeft de zwangere recht op een diagnostische test, zoals chorionvillusbiopsie (11-13 weken) of amniocentese ( $\geq 16$  weken). Zwangeren met diabetes hebben geen verhoogde kans op het krijgen van een kind met een chromosomale afwijking. Deze testen zijn dan ook niet – of nauwelijks – meer geïndiceerd dan bij de algehele populatie. Uitzondering vormen de nekplooiemeting (11-13 weken) en het  $\alpha$ -1-foetoproteïne in matернаal bloed (15-17 weken). Een verdikte nekplooi blijkt niet alleen gerelateerd aan foetale chromosomale aandoeningen, maar ook aan een aantal andere foetale afwijkingen, waaronder hartafwijkingen. Een verdikte nekplooi kan dan ook worden beschouwd als marker voor een verhoogde kans op hartafwijkingen. Hetzelfde geldt voor een verhoogd  $\alpha$ -1-foetoproteïne in matернаal bloed, dat geassocieerd is met een verhoogde kans op foetale neuralebuisdefecten. De betrouwbaarheid van de 'triple'test is echter lager bij vrouwen met slechtgereguleerde diabetes. Bij een goede instelling gelden dezelfde normaalwaarden als in een zwangerschap bij een patiënte zonder diabetes.<sup>1</sup>

#### Diagnostische testen

- Chorionvillusbiopsie (vlokkentest; 11-13 weken) en vruchtwaterpunctie ( $\geq 16$  weken). Deze testen zijn primair bedoeld voor het vaststellen van het foetaal karyogram. Bij de vruchtwaterpunctie wordt ook het  $\alpha$ -1-foetoproteïne bepaald. Een verhoogde waarde

wijst sterk op de aanwezigheid van een foetaal neuralebuisdefect. Vrouwen met diabetes hebben formeel recht op een vruchtwaterpunctie.<sup>2</sup> Uit het verkregen vruchtwater wordt daarbij tevens het foetale karyogram bepaald, alhoewel daarvoor geen specifieke indicatie bestaat. Het nadeel van deze testen is de kans op een miskraam, geïnduceerd door de invasieve diagnostiek (circa 0,5%).

- Echoscopische diagnostiek foetale afwijkingen (18-20 weken).

Met de toegenomen resolutie van de hedendaagse echoscopieapparatuur zijn in ervaren handen de meeste – ernstige – foetale morfologische afwijkingen goed op te sporen. Dit betreft onder meer de neuralebuisdefecten en nierafwijkingen. Hartafwijkingen zijn lastig op te sporen en vereisen specifieke expertise.

Gelet op de aard van de foetale afwijkingen die in verhoogde incidentie voorkomen bij vrouwen met diabetes, komen zij bij uitstek in aanmerking voor echoscopische diagnostiek. Vooral gelet op de specifieke kennis noodzakelijk voor het beoordelen van het foetale hart, dient dit onderzoek plaats te vinden in zogenoemde officiële artikel-2-centra. Negentig tot 95% van de neuralebuisdefecten kan met behulp van echoscopisch onderzoek worden opgespoord. Hiermee vervalt de indicatie tot amniocentese. Vooral aangezien bij onvoldoende mogelijkheden tot echoscopische visualisatie van de rug alsnog een vruchtwaterpunctie kan worden verricht. In de praktijk blijkt dat inderdaad de meeste zwangeren met diabetes afzien van invasieve prenatale diagnostiek. Dit dient echter wel met hen te worden overlegd, omdat ze er formeel recht op hebben.

## Samenvatting

Vrouwen met vóór de zwangerschap reeds bestaande diabetes mellitus hebben een verhoogde kans op het krijgen van een kind met een structurele afwijking. Hen dient dan ook prenatale diagnostiek te worden aangeboden. Primair komen zij in aanmerking voor echoscopische diagnostiek (artikel 2; 18-20 weken). Formeel hebben ze ook recht op een vruchtwaterpunctie bij 16<sup>+</sup> weken voor het bepalen van het  $\alpha$ -1-foetoproteïnegehalte in het vruchtwater ter detectie van neuralebuisdefecten. De meerwaarde van dit onderzoek is echter beperkt en invasieve prenatale diagnostiek heeft een klein abortusrisico (0,5%). De indicaties voor prenatale (kansbepalende) screeningstesten zijn niet wezenlijk anders dan bij de overige zwangerenpopulaties. De zogenoemde ‘triple’test is minder betrouwbaar bij vrouwen met een slechtgereguleerde diabetes.

## Aanbevelingen

- Zwangeren met vóór de zwangerschap bestaande diabetes mellitus moeten worden gewezen op de hogere incidentie van structurele foetale afwijkingen en op de mogelijkheden van prenatale diagnostiek.
- De meest zinvolle diagnostiek vormt het (artikel 2) echoscopisch onderzoek bij 18 tot 20 weken zwangerschapsduur.
- Gewezen moet worden op het formele recht op een amniocentese bij 16<sup>+</sup> weken. De ‘opbrengst’ (neuralebuisdefecten) moet echter worden afgewogen tegen het nadeel van een risico van aan de ingreep gerelateerde abortus.

## Literatuur

1. Peled Y, Gilboa Y, Perri T, et al. Strict glycemc control in diabetic pregnancy – implications for second-trimester screening for Down syndrome. *Prenatal Diag* 2003;23:888-90.
2. Planningsbesluit Klinisch Genetisch Onderzoek, jan 2003.

### 2.2 Welke obstetrische monitoring moet minimaal worden verricht c.q. worden aangeboden?

De zwangerschapscontroles bij vrouwen met diabetes mellitus type 1 en type 2 dienen ten minste alle onderzoeken te bevatten die bij iedere zwangere tot het antenatale pakket behoren. Gelet op de hoge maternale en foetale morbiditeit en verhoogde mortaliteit kan additioneel onderzoek zinvol zijn, hoewel hiervoor weinig bewijs kan worden aangebracht.

#### Pre-eclampsie/foetale groeivertraging

Vrouwen met diabetes mellitus type 1 hebben een kans van circa 12% om pre-eclampsie te ontwikkelen (waarbij in 2% geboorte < 34 weken) (zie paragraaf 2.5). Om onderscheid te kunnen maken tussen pre-existente hypertensie en/of nefropathie en later optredende pre-eclampsie, is herhaalde bloeddrukmeting in de eerste helft van de zwangerschap van belang, evenals bepaling van (pre-existente) albuminurie.

Zwangeren met vasculaire complicaties hebben een verhoogde kans op pre-eclampsie en foetale groeivertraging (zie paragraaf 2.5). Doppleronderzoek van de bloedstroomprofielen in de navelstrengarterie (en eventueel arteria uterina) is zinvol – net als bij andere risicozwangerschappen – om foetussen met een verhoogde kans op groeivertraging te identificeren. In risicopopulaties is aangetoond dat dergelijk onderzoek de perinatale sterfte gunstig beïnvloedt.<sup>1</sup>

#### Foetale macrosomie

Het lijkt zinnig foetale macrosomie tijdig te diagnostiseren, omdat dit

- a) een extra reden kan zijn om te trachten een scherpere glucoseregulatie te bewerkstelligen;
- b) mogelijk foetussen identificeert met een verhoogde kans op intra-uteriene sterfte; ‘Plotselinge’ intra-uteriene sterfte komt meer voor bij macrosome kinderen (zie paragraaf 2.5). Het is aannemelijk dat bij een dergelijke sterfte hoge maternale glucosespiegels een rol spelen.<sup>2-4</sup> Deze vrouwen zijn dus extra gebaat bij strikte bloedglucoseregulatie.
- c) van belang is bij het vaststellen van tijdstip voor en wijze van de geboorte. Het is in ons land gebruikelijk om excessief macrosome foetussen eerder geboren te laten worden (3% electief vóór 37 weken).<sup>5</sup> Voor dit beleid is geen harde bewijsvoering aanwezig. De lage incidentie van ‘onbegrepen’ vruchtdood (1:323 in het landelijk onderzoek; zie paragraaf 2.5), vormt wel een aanwijzing voor enige effectiviteit. Bij een geschat foetaal gewicht > 4.500 gram wordt geadviseerd om bij vrouwen met diabetes type 1 de zwangerschap te termineren door middel van een keizersnede (zie paragraaf 2.5). Bij de overige

vrouwen wordt een partus nagestreefd bij 38-39 weken. Bij afwezigheid van risicofactoren zou nog kunnen worden gewacht (zie paragraaf 3.1).

Goede diagnostiek van foetale groei is dus van belang voor het insulinebeleid, preventie van macrosomie en intra-uteriene sterfte en voor het bepalen van het tijdstip en de wijze van de geboorte. Uitwendig onderzoek (palpatie) is niet erg betrouwbaar voor het schatten van het foetaal gewicht. Hetzelfde geldt voor een eenmalige echoscopische gewichtsschatting.<sup>6</sup> De beste indruk omtrent foetale groei en gewicht kan worden verkregen door het longitudinaal echoscopisch volgen van deze groei ('expert opinion').

### Foetale asfyxie/risico intra-uteriene vruchtdood

Doppleronderzoek van de navelstrengarterie is zinvol bij een verhoogde kans op intra-uteriene groeivertraging, zoals bij patiënten met diabetische vasculaire complicaties. Er is geen bewijs dat routine Doppleronderzoek zinvol is bij alle vrouwen met diabetes. De waarden verschillen niet van die van controlezwangerschappen en er is geen bewijs dat de perinatale sterfte gunstig wordt beïnvloed, noch bij diabetes type 1 en type 2 noch bij zwangerschapsdiabetes.<sup>7-9</sup> Ook bij 'plotselinge' intra-uteriene vruchtdood is de Doppler in de navelstrengarterie kort tevoren normaal (casuïstiek). Onderzoek naar de diagnostische betekenis van Dopplerbloedstroomprofielen van de arteria cerebri media (redistributie van de circulatie bij foetale hypoxemie) is beperkt en toont vooralsnog geen additionele waarde.<sup>8,9</sup> Onderzoek met betrekking tot de ductus venosus (tekenen van decompensatie bij obstructieve cardiomyopathie) ontbreekt.

In de Verenigde Staten is het gebruikelijk bij maternale diabetes de foetale conditie te bewaken door middel van antepartum cardiocografie, één- tot tweemaal per week vanaf 32 weken zwangerschapsduur.<sup>10,11</sup> Prospectief vergelijkend onderzoek met betrekking tot een dergelijke bewaking ontbreekt en het is dan ook onduidelijk of dit beleid beter is dan selectieve bewaking bij een risicosubpopulatie en nauwgezet vragen naar 'het voelen van kindsbewegingen' door de zwangere.

### Samenvatting

Additionele obstetrische bewaking bij vrouwen met diabetes type 1 en type 2 dient te bestaan uit nauwkeurige bepaling van foetale groei en foetaal gewicht (bij voorkeur door longitudinaal echoscopisch onderzoek), omdat dit van belang is voor het insulinebeleid, preventie van macrosomie en intra-uteriene sterfte, en voor het bepalen van het tijdstip en de wijze van de geboorte. Vroeg in de graviditeit is het van belang de uitgangsbloeddruk en eventuele aanwezigheid van albuminurie vast te leggen. Bij vrouwen met vasculaire complicaties is Doppleronderzoek van de navelstrengarterie zinvol. Tezamen met de adviezen gegeven in de *paragrafen 2.1, 2.2 en 3.1*, leidt dit tot de volgende adviezen.

## Aanbevelingen

Periode	Onderzoek/advies	Motivatie
Preconceptieel	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Advies tot strikte glucoseregulatie, bij voorkeur HbA<sub>1c</sub> binnen de normale range</li> <li>- Foliumzuur 0,5 mg van preconceptie tot 10 weken</li> <li>- Zonodig aanpassen antihypertensiva (ACE-remmers)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Beperking risico aangeboren afwijkingen</li> </ul>
Eerste trimester	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Vastleggen maternale bloeddruk (bij voorkeur bij herhaling)</li> <li>- Diagnostiek albuminurie</li> <li>- Diagnostiek asymptomatische bacteriurie</li> <li>- Bepaling schildklierfuncties</li> <li>- 'Counseling' prenatale diagnostiek (met nadruk op echoscopisch onderzoek bij 18-20 weken)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Risico-inschatting latere pre-eclampsie, foetale groeivertraging</li> <li>- Voor onderscheid t.a.v. eventueel later optredende pre-eclampsie</li> <li>- Reventie pyelitis (en diabetesontregeling)</li> <li>- Frequente associatie met diabetes</li> <li>- Opsporing eventuele structurele afwijkingen</li> </ul>
> 24 weken	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Echoscopische foetale gewichtsschatting (iedere vier weken, vanaf 32 weken iedere twee weken)</li> <li>- Dopplernavelstrengarterie (+ eventueel arteria uterina) bij 24 en 28 weken bij diabetische vasculopathie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Detectie macrosomie</li> <li>- Identificatie risico intra-uteriene groeivertraging</li> </ul>
> 30 weken	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Wekelijkse controle. Nauwgezet vragen naar 'leven voelen'. Nadere beleidsbepaling bij macrosomie (vooral bij niet-optimale glucose-regulatie)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Preventie/detectie foetale asfyxie</li> </ul>
> 36 weken	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Overleg omtrent eventuele inleiding c.q. sectio, aan de hand van foetaal gewicht en bloedglucose-regulatie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Preventie geboortetrauma en mogelijk sterfte</li> </ul>

## Literatuur

1. Divon MY. Randomised controlled trials of umbilical artery Doppler velocimetry: how many are too many. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995;6:377-9.
2. Laurini RN, Visser GHA, van Ballegooie E, Schoots CJ. Morphological findings in placentae of insulin-dependent diabetic patients treated with continuous subcutaneous insulin infusion. *Placenta* 1987;8:153-65.
3. Evers IM, Nikkels PGJ, Sikkema JM, Visser GHA. Placental pathology in women with type-I diabetes and in a control group with normal and large-for-gestational age infants. *Placenta* 2003;24:819-25.
4. Salvesen DR, Brudenell JM, Proudler AJ, Crook D, Nicolaidis KH. Fetal pancreatic beta-cell function in pregnancies complicated by maternal diabetes mellitus: relationship to fetal acidemia and macrosomia. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:1363-9.
5. Evers IM, de Valk HW, Visser GHA. Risk of complications of pregnancy in women with type I diabetes: nationwide prospective study in the Netherlands. *BMJ* 2004;328:908-15.
6. McLaren RA, Puckett JL, Chauhan SP. Estimations of birth weight in pregnant women requiring insulin: a comparison of seven sonographic models. *Obstet Gynecol* 1995;85:565-9.
7. Salveson DR, Hiqueras MT, Mansur CA, Freeman J, Brudenell JM, Nicolaidis KH. Placental and fetal Doppler velocimetry in pregnancies complicated by maternal diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:645-52.
8. Leung WC, Lam H, Lee CP, Lao TT. Doppler study of the umbilical and fetal middle cerebral arteries in women with gestational diabetes. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;24:534-7.
9. Tan AE, Norizak WM, Rahman HA, Aziz BA, Cheah FC. Umbilical artery resistance index in diabetic pregnancies: the associations with fetal outcome and neonatal septal hypertrophic cardiomyopathy. *J Obstet Gynaecol Res* 2005;31:296-301.
10. Lagrew DC, Pircon RA, Towers CV, Dorchester W, Freeman RK. Antepartum fetal surveillance in patients with diabetes: When to start? *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:1820-6.
11. Kjos SL, Leung A, Henry OA, Victor MR, Paul RH, Medearis AL. Antepartum surveillance in diabetic pregnancies: Predictors of fetal distress in labour. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:1532-9.

### 2.3 Is de kans op een spontane abortus verhoogd bij diabetes mellitus type 1 en type 2 en wat zijn eventuele determinanten?

#### Wetenschappelijke onderbouwing

Onder een 'spontane abortus' wordt verstaan het verlies van de vrucht in de eerste 16 weken van de zwangerschap. Het vóórkomen van spontane abortus bij vrouwen met diabetes mellitus type 1 is alleen dán hoger (12-18%) dan in de niet-diabetische populatie (10-12%)<sup>1,2</sup> als de instelling onvoldoende is.<sup>3,4</sup> Bij diabetes type 2 kunnen de overige factoren van het metabool syndroom (hypertensie, overgewicht, dyslipidemie) via activatie van ontstekingsmediatoren de kans op een spontane abortus verhogen.<sup>5</sup>

## Conclusie

Niveau 3

Er is geen verhoogd risico van spontane abortus bij patiënten met diabetes mellitus type 1, tenzij er een sterk verhoogde HbA<sub>1c</sub>-waarde (> 7 SD boven het gemiddelde) is.

*Rosenn<sup>3</sup>, Mills<sup>4</sup>*

## Literatuur

1. Lorenzen T, Pociot F, Johannesen J, Kristiansen OP, Nerup J. A population-based survey of frequencies of self-reported spontaneous and induced abortions in Danish women with type 1 diabetes mellitus. Danish IDDM Epidemiology and Genetics Group. *Diabet Med* 1999;16:472-6.
2. Casson IF, Clarke CA, Howard CV, McKendrick O, Pennycook S, Pharoah PO, et al. Outcomes of pregnancy in insulin dependent diabetic women: results of a five year population cohort study. *BMJ* 1997;315:275-8.
3. Rosenn B, Miodovnik M, Combs CA, Khoury J, Siddiqi TA. Glycemic thresholds for spontaneous abortion and congenital malformations in insulin-dependent diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 1994;84:515-20.
4. Mills JL, Simpson JL, Driscoll SG, Jovanovic-Peterson L, Van Allen M, Aarons JH, et al. Incidence of spontaneous abortion among normal women and insulin-dependent diabetic women whose pregnancies were identified within 21 days of conception. *N Engl J Med* 1988;319:1617-23.
5. Salmon JE. A noninflammatory pathway for pregnancy loss: innate immune activation? *J Clin Invest* 2004;114(1):15-7.

### 2.4 Wat is de kans op maternale morbiditeit en mortaliteit in de tweede helft van de zwangerschap in geval van diabetische complicaties (nefropathie, retinopathie, macro-angiopathie) en wat zijn de consequenties voor het beleid?

#### A: Wat is de kans op zwangerschapscomplicaties bij vrouwen met diabetes mellitus type 1 en nefropathie?

In deze paragraaf wordt het effect beschreven van diabetische nefropathie op de incidentie van maternale complicaties van zwangerschap: pre-eclampsie, premature bevalling en sectio caesarea. Indien mogelijk zullen de uitkomsten apart worden gegeven voor vrouwen met beginnende nefropathie (dat wil zeggen alleen pathologische microalbuminurie en normale creatinineklaring) en patiënten met gevorderde nefropathie (proteïnurie c.q. macroalbuminurie en/of verminderde creatinineklaring).

## Wetenschappelijke onderbouwing

Er is maar één prospectief onderzoek. Dit onderzoek laat duidelijk zien dat de kans op premature geboorte en pre-eclampsie toegenomen is bij microalbuminurie en proteïnurie.<sup>1</sup> De incidentie van zwangerschapscomplicaties is hoger bij patiënten met macroalbuminurie vergeleken met patiënten met microalbuminurie. Deze gegevens komen overeen met die van vroegere retrospectieve onderzoeken.<sup>2-5</sup> Speciale aandacht wordt

gevraagd voor de tijdelijke toename van retinopathie bij patiënten met nefropathie, ook wanneer de creatinineklaring > 80 ml/min is.<sup>3</sup> Het percentage sectio's is verhoogd, bij nefropathie 86% (met verminderde creatinineklaring zelfs 100%), terwijl zonder nefropathie dit gebeurt bij 64% van de gevallen in het onderzoek van Kimmerle.<sup>2</sup> De onderzoeken van Gordon et al. en van Kimmerle et al. geven indicaties dat binnen de groep patiënten met diabetische nefropathie en proteïnurie de incidentie van zwangerschapscomplicaties toeneemt bij daling van de creatinineklaring en stijging van de mate van proteïnurie. Ten slotte hebben Bar et al. laten zien dat de incidentie van pre-eclampsie bij diabetische nefropathie hoger is dan bij vergelijkbare patiënten met een non-diabetische nefropathie.<sup>6</sup>

### Samenvatting

Toename van de mate van nefropathie, gemeten aan eiwituitscheiding en creatinineklaring, gaat gepaard met een stijging van de incidentie van pre-eclampsie, premature geboorte en kans op sectio caesarea.

### Conclusies

Niveau 3	Elke mate van verhoogde eiwituitscheiding gaat gepaard met een stijging van de incidentie van pre-eclampsie. <i>B2: Ekbom<sup>1</sup></i>
Niveau 2	Patiënten met diabetische nefropathie (macroproteïnurie met of zonder verminderde creatinineklaring) hebben een sterk verhoogde kans op pre-eclampsie en premature geboorte. <i>B2: Ekbom<sup>1</sup>, Kimmerle<sup>2</sup>, Gordon<sup>3</sup>, Miodovnik<sup>4</sup></i>

'Evidence'-tabel: zie bijlage

### Aanbevelingen

- Patiënten met diabetische microalbuminurie hebben een verhoogde incidentie van pre-eclampsie en behoeven frequente controle van de bloeddruk.
- Patiënten met diabetische nefropathie (proteïnurie met of zonder verminderde creatinineklaring) hebben een sterk verhoogde kans op pre-eclampsie en premature geboorte. Deze bevinding, samen met de verhoogde incidentie van ernstige foetale en neonatale problematiek, betekent dat deze patiënten dienen te worden behandeld in een daartoe voldoende toegerust ziekenhuis.



## Literatuur

1. Ekbohm P, Damm P, Feldt-Rasmussen B, Feldt-Rasmussen U, Mølviig J, Mathiesen ER. Pregnancy outcome in type 1 diabetic women with microalbuminuria. *Diabetes Care* 2001;24:1739-44.
2. Kimmmerle R, Zaß R-P, Cupisti, et al. Pregnancies in women with diabetic nephropathy: long-term outcome for mother and child. *Diabetologia* 1995;38:227-35.
3. Gordon M, Landon M, Samuels P, Hissrich S, Gabbe SG. Perinatal outcome and long-term follow-up associated with modern management of diabetic nephropathy. *Obstet Gynecol* 1996;87:401-9.
4. Miodovnik M, Rosenn B, Khoury JC, Grigsby JL, Siddiqi TA. Does pregnancy increase the risk for development and progression of nephropathy? *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1180-91.
5. Purdy LP, Hantsch CE, Moltz ME, et al. Effect of pregnancy on renal function in patients with moderate-to-severe diabetic renal insufficiency. *Diabetes Care* 1996;19:1067-74.
6. Bar J, Ben-Rafael Z, Orvieto R, et al. Prediction of pregnancy outcome in subgroups of women with renal disease. *Clin Nephrol* 2000;53:437-44.

**B: Wat is het risico van een zwangerschap voor een vrouw met diabetes mellitus en een klinische manifestatie van coronaire angiopathie in het verleden?**

### Wetenschappelijke onderbouwing

Er zijn alleen ‘case reports’ beschikbaar over de zwangerschapsuitkomst bij vrouwen met diabetes mellitus type 1 met een doorgemaakte klinische manifestatie van coronaire angiopathie. In de normale fysiologische situatie neemt tijdens de zwangerschap het hartminuutvolume toe met toename van de myocardiale zuurstofconsumptie. De bevalling zelf betekent een extra belasting voor het hart met acute toename van het bloedvolume bij elke uteriene contractie.

In een recente publicatie beschrijven Darias et al. een goed verlopen zwangerschap bij een patiënte die eerder een myocardinfarct had doorgemaakt.<sup>1</sup> Bij onderzoek werden een normaal coronair angiogram, een normale ejectiefractie en geen aanwijzingen voor nefropathie vastgesteld. Oudere publicaties hebben het probleem dat in die periode de behandeling van de coronaire problematiek minder uitgebreid en succesvol was dan tegenwoordig. Dat geldt ook voor de diabeteszorg, inclusief de behandeling van de klassieke cardiovasculaire risicofactoren.

Wanneer de oudere publicaties worden geanalyseerd dan blijkt, wanneer wordt gekeken naar die patiënten die voorafgaande aan de zwangerschap een myocardinfarct hebben doorgemaakt en/of coronaire bypasschirurgie hebben ondergaan, de prognose goed te zijn.<sup>2-6</sup> Treedt een myocardinfarct tijdens een zwangerschap op, dan is de prognose slecht.<sup>7</sup>

## Conclusie

Niveau 3

Klinische coronaire angiopathie voorafgaand aan de zwangerschap hoeft een goede afloop van de zwangerschap niet per definitie in de weg te staan. Individuele beoordeling en begeleiding is aangewezen, waarbij speciale aandacht moet zijn voor de ejectiefractie en klinische aanwijzingen voor coronaire problematiek.

*Darias<sup>1</sup>, Hare<sup>2</sup>, Silfen<sup>3</sup>, Gast<sup>4</sup>, Reece<sup>5</sup>, Pombar<sup>6</sup>*

## Aanbeveling

Zwangerschap bij een patiënte met klinische coronaire angiopathie in het verleden is mogelijk wanneer er geen aanwijzingen zijn voor een verminderde ejectiefractie en wanneer geen aanwijzingen bestaan voor actuele klinische coronaire problematiek.

## Literatuur

1. Darias R, Herranz L, Garcia-Ingelmo MT, et al. Pregnancy in a patient with type 1 diabetes mellitus and prior ischaemic heart disease. *Eur J Endocrinol* 2001;144:309-10.
2. Hare JW, White P. Pregnancy in diabetes complicated by vascular disease. *Diabetes* 1977;26:953-5.
3. Silfen SL, Wapner RJ, Gabbe SG. Maternal outcome in class H diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 1980;55:749-51.
4. Gast MJ, Rigg LA. Class H diabetes and pregnancy. *Obstet Gynecol* 1985;66(Suppl):5S-7S.
5. Reece EA, Egan JFX, Coustan DR, et al. Coronary artery disease in diabetic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1986;154:150-1.
6. Pombar X, Strassner HT, Fenner PC. Pregnancy in a woman with class H diabetes mellitus and previous coronary artery bypass graft: A case report and review of the literature. *Obstet Gynecol* 1995;85:825-9.
7. Gordon MC, Landon MB, Boyle J, et al. Coronary artery disease in insulin-dependent diabetes mellitus of pregnancy (class H): a review of the literature. *Obstet Gynecol Rev* 1996;51:437-44.

**C: Wat is het risico van een zwangerschap bij een vrouw met diabetes mellitus die een cerebrovasculair accident (CVA) heeft doorgemaakt?**

## Wetenschappelijke onderbouwing

Er werden geen onderzoeken gevonden die deze vraag konden beantwoorden voor patiënten met diabetes mellitus type 1 of 2. Wel is een aantal onderzoeken verricht naar het risico van een recidief cerebrovasculair accident (CVA) tijdens de zwangerschap bij vrouwen die vroeger een CVA hebben doorgemaakt zonder dat dit aan diabetes gerelateerd was. In de retrospectieve onderzoeken van Coppage et al. was het recidiefpercentage 0%, waarbij sommige patiënten wel en sommige patiënten geen anticoagulantia kregen en waarbij het antistollingsregime per patiënt nogal eens verschilde.<sup>1</sup> Diabetes als (mede-)oorzaak van het CVA werd nimmer genoemd.

In een groter onderzoek in Frankrijk van Lamy et al. met 441 patiënten was diabetes bij slechts 3% een oorzakelijke factor van het CVA.<sup>2</sup> Van de totale groep had 42% geen

restsymptomatologie en slechts 62% van hen nam antistollingsmiddelen bij follow-upcontact. Het risico van een nieuw CVA in deze groep tijdens een zwangerschap was niet verhoogd ten opzichte van de periode zonder zwangerschap (relatief risico 2,23) terwijl het risico in de postpartumperiode dat wel was (relatief risico 9,68,  $p=0,03$ ). Trad het originele CVA tijdens de zwangerschap op, dan werd bij geen van de patiënten in de volgende zwangerschap een CVA gezien. Het absolute risico van een nieuw CVA was relatief laag, 0,5% buiten een zwangerschap, 1,8% tijdens een zwangerschap en 4,8% in de postpartumperiode.

## Conclusie

Niveau 3

Er zijn geen getallen wat betreft het risico van een nieuw CVA tijdens een zwangerschap bij patiënten met diabetes. Gebruikmakend van de gegevens in een meer algemene populatie van vruchtbare vrouwen met een CVA lijkt het risico tijdens de zwangerschap mee te vallen. Een eventueel hoger risico zou met name in de postpartumperiode (zes weken) kunnen bestaan.

C: Coppage<sup>1</sup>, Lamy<sup>2</sup>

‘Evidence’-tabel: zie bijlage

## Aanbevelingen

- Er zijn onvoldoende gronden om alle patiënten met diabetes mellitus type 1 of type 2 en een doorgemaakt CVA een zwangerschap op voorhand categorisch te ontraden.
- Zwangerschap zou kunnen worden overwogen wanneer risicofactoren (hypertensie, lipidenafwijkingen, trombofiliefactoren) goed te behandelen zijn en voor adequate antistolling kan worden gezorgd, en wanneer ook goede antistolling kan worden gewaarborgd in het kraambed (drie maanden).

## Literatuur

1. Coppage KH, Hinton AC, Moldenhauerj, et al. Maternal and perinatal outcome in women with a history of stroke. *Am J Obst Gyn* 2004;190:1331-4.
2. Lamy C, Hamon JB, Coste J, et al. Ischemic stroke in young women: risk of recurrence during subsequent pregnancies. French Study Group on stroke in pregnancy. *Neurology* 2000;55:269-74.

## 2.5 Wat is de kans op foetale morbiditeit en mortaliteit?

**A:** Wat is de kans op foetale morbiditeit en mortaliteit in de tweede helft van de zwangerschap en welke factoren zijn hierop van invloed? Wat zijn de consequenties voor het beleid?

### Wetenschappelijke onderbouwing

De risico's voor de foetus van vrouwen met diabetes mellitus type 1 en type 2 in de tweede helft van de zwangerschap zijn macrosomie, hypertrofische cardiomyopathie, intra-uteriene sterfte en preterm geboorte.<sup>1,7</sup> Patiënten met ernstige vasculaire problematiek hebben een hogere kans op foetale groeivertraging.<sup>7-9</sup>

#### Macrosomie

In ons land heeft circa 50% van de pasgeborenen van vrouwen met diabetes mellitus type 1 een gewicht boven het 90<sup>e</sup> percentiel, 25% een gewicht boven het 97,7<sup>e</sup> percentiel en weegt 20% meer dan 4.000 gram.<sup>1,2</sup> HbA<sub>1c</sub>-waarden hebben slechts een geringe voorspellende waarde (verklaarde variantie < 5%) met betrekking tot het optreden van macrosomie.<sup>2,3,10-12</sup>

Continue glucoseregistraties hebben aangetoond dat HbA<sub>1c</sub> onvoldoende de complexiteit weergeeft van de bloedglucoseregulatie bij zwangeren met diabetes mellitus type 1.<sup>13</sup> Ook is met deze registraties aangetoond dat bijna alle moeders van kinderen geboren met een gewicht  $\geq$  percentiel 97,7 rond 24 weken zwangerschapsduur overdag hogere bloedglucosewaarden hebben (en geen verhoogd HbA<sub>1c</sub>) vergeleken met moeders van niet-macrosome kinderen.<sup>14</sup> Striktere glucoseregulatie vooral in het tweede trimester van de zwangerschap lijkt dus van belang. Een andere risicofactor voor foetale macrosomie is de eerdere geboorte van een kind > percentiel 90. Circa 85% van deze vrouwen blijkt in een volgende zwangerschap opnieuw een macrosoom kind te krijgen.<sup>15</sup>

#### Intra-uteriene sterfte

Intra-uteriene sterfte kan optreden als gevolg van de hogere kans op ernstige congenitale afwijkingen en als gevolg van zwangerschapscomplicaties, zoals hypertensie en abruptio placentae ten gevolge van een hypertrofische cardiomyopathie en soms zonder duidelijke oorzaak. Hypertrofische cardiomyopathie is aanwezig bij 30% van de pasgeborenen van diabetische moeders en leidt incidenteel tot intra-uteriene sterfte.<sup>16</sup>

Zwangerschappen van vrouwen met diabetes mellitus type 1 zijn berucht vanwege het optreden van 'plotselinge onbegrepen' vruchtdood. In twee populatieonderzoeken uit de jaren '90 bedroeg de incidentie hiervan circa 2%.<sup>1,17</sup> In een meer recent Nederlands landelijk cohort bedroeg dit slechts 1 van de 323 kinderen.<sup>2</sup> Mogelijk had deze ogenschijnlijk betere uitkomst te maken met een betere glucoseregulatie en een hoge incidentie electieve vroeggeboorte bij macrosome kinderen. Plotselinge intra-uteriene sterfte betreft vooral (maar niet uitsluitend) macrosome kinderen. De placenta blijkt opvallend

immatuur (grote diffusieafstand tussen maternale intravilleuze ruimte en foetale placentaire capillairen) en veelal is sprake van een lage placenta-index (foetus te groot in relatie tot placentagewicht).<sup>18</sup> Intra-uteriene sterfte is zeldzaam vóór 35 weken zwangerschapsduur, met mogelijk een piek rond 37-39 weken.<sup>19</sup>

### Preterme geboorte

In ons land wordt circa eenderde van de kinderen van vrouwen met diabetes mellitus type 1 preterm geboren (< 37 weken). Meestal betreft dit een electieve vroeggeboorte, maar ook de incidentie van spontane vroeggeboorte (circa 10%) is verhoogd.<sup>1,2</sup> De indicaties voor electieve vroeggeboorte zijn voornamelijk pre-eclampsie, tekenen van foetale nood en macrosomie. Pre-eclampsie komt voor bij 12% van de vrouwen met diabetes. Slechts zelden noopt dit tot een vroeggeboorte < 34 weken (2%).<sup>2</sup> Weeënremming met betamimetica (zoals ritodrine) is relatief gecontra-indiceerd, omdat dit gepaard gaat met een hogere kans op hyperglykemie en ketoacidose door toegenomen insulineresistentie en toegenomen glucoseproductie in de lever. De oxytocineantagonist atosiban is een goed alternatief. Ook corticosteroïden kunnen aanleiding geven tot hyperglykemie. Bij dreigende vroeggeboorte < 34 weken zijn deze echter geïndiceerd ter bevordering van de foetale longrijping. Anticipatie ten aanzien van de glucoseregulatie is gewenst. Het voordeel van longrijping weegt op tegen de ontregeling van de glucosehuishouding. Het risico van vruchtwatervverzameling en moeite om het CTG te interpreteren, wegen op tegen de bewerkstelligde longrijping, ook na 34, 36, 38 of 40 weken.

Zwangeren met diabetische vasculaire complicaties hebben een verhoogde kans op pre-eclampsie, intra-uteriene groeivertraging en daaraan gerelateerde vroeggeboorte.<sup>7,8</sup> Circa 50% van de vrouwen met nefropathie ontwikkelt pre-eclampsie, met een vroeggeboorte < 34 weken en intra-uteriene groeivertraging bij 25% van de gevallen.<sup>9</sup> Ook diabetische retinopathie is gecorreleerd aan intra-uteriene groeivertraging en neonatale morbiditeit.<sup>20,21</sup>

### Conclusie

In de tweede helft van de zwangerschap is de kans op foetale macrosomie, (foetale) hypertrofische cardiomyopathie, intra-uteriene sterfte en vroeggeboorte verhoogd.

Bij patiënten met vasculaire problematiek is tevens sprake van een hogere kans op intra-uteriene groeivertraging.

*Jensen<sup>7</sup>, Dunne<sup>8</sup>, Rosenn<sup>9</sup>, McElvy<sup>20</sup>, Klein<sup>21</sup>*

‘Evidence’-tabel: zie bijlage

## Aanbeveling

De adviezen met betrekking tot de obstetrische bewaking bij deze risicozwangerschappen worden besproken in *paragraaf 2.2*.

## Literatuur

1. Evers IM, Bos AM, Aalders AL, van Ballegooie E, de Valk HW, van Doormaal JJ, et al. Pregnancy in women with diabetes mellitus type I: maternal and perinatal complications, in spite of good blood glucose control. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2000;144:804-9.
2. Evers IM, de Valk HW, Visser GHA. Risk of complications of pregnancy in women with type I diabetes: nationwide prospective study in the Netherlands. *BMJ* 2004;328:908-15.
3. Dunne F, Brydon P, Smith K, Gee H. Pregnancy in women with type 2 diabetes: 12 years outcome data 1990-2002. *Diabet Med* 2003;20:734-8.
4. Väärasmäki M, Gissler M, Ritvanen A, Hartikainen AL. Congenital anomalies and first life year surveillance in type 1 diabetic births. *Diabet Med* 2002;19:589-93.
5. Wood SL, Jick H, Sauve R. The risk of stillbirth in pregnancies before and after the onset of diabetes. *Diabet Med* 2003;20:703-7.
6. Platt MJ, Stanisstreet M, Casson IF, Howard CV, Walkinshaw S, Pennycook S, et al. St Vincent's Declaration 10 years on: outcomes of diabetic pregnancies. *Diabet Med* 2002;19:216-20.
7. Jensen DM, Damm P, Mølsted-Pedersen L, Ovesen P, Westergaard JG, Moeller M, et al. Outcomes in type 1 diabetic pregnancies: a nationwide, population-based study. *Diabetes Care* 2004;27:2819-23.
8. Dunne FP, Chowdhury TA, Hartland A, Smith T, Brydon PA, McConkey C, et al. Pregnancy outcome in women with insulin-dependent diabetes mellitus complicated by nephropathy. *QJM* 1999;92:451-4.
9. Rosenn BM, Miodovnik M. Diabetic vascular complications in pregnancy: nephropathy. In: Hod M et al eds, *Diabetes & Pregnancy*, Taylor & Francis, London, 2003, pp 486-94.
10. Small M, Cameron A, Lunan CB, MacCuish AC. Macrosomia in pregnancy complicated by insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1987;10:594-9.
11. Gold AE, Reilly R, Little J, Walker JD. The effect of glycemic control in the pre-conception period and early pregnancy on birth weight in women with IDDM. *Diabetes Care* 1998;21:535-8.
12. Johnstone FD, Mao JH, Steel JM, Prescott RJ, Hume R. Factors affecting fetal weight distribution in women with type 1 diabetes. *Br J Obstet Gynaecol* 2000;107:1001-6.
13. Kerssen A, de Valk HW, Visser GHA. Do HbA<sub>1c</sub>-levels adequately reflect glycaemic control during pregnancy in women with type-I diabetes mellitus? *Diabetologia* 2006;49:25-8.
14. Kerssen A. Glucose control in pregnant women with type-I diabetes mellitus. Thesis Utrecht, 2005. ISBN 90-393-3956-2.
15. Kerssen A, de Valk HW, Visser GHA. Sibling birth weight as predictor of macrosomia in women with type-I diabetes mellitus. *Diabetologica* 2005;48:1743-8.
16. Sardesai MG, Gray AA, McGrath MM, Ford SE. Fatal hypertrophic cardiomyopathy in the fetus of a woman with diabetes. *Obstet Gynecol* 2001;98:925-7.
17. Casson IF, Clarke CA, Howard CV, McKendrick O, Pennycook S, Pharoah PO, et al. Outcomes of pregnancy in insulin dependent diabetic women: results of a five year population cohort study. *BMJ* 1997;315:275-8.
18. Evers IM, Nikkels PGJ, Sikkema JM, Visser GHA. Placental pathology in women with type-I diabetes and in a control group with normal and large-for-gestational age infants. *Placenta* 2003;24:819-25.

19. Visser GHA, Evers IM, Mello G. Management of the macrosomic fetus. In: Hod M, et al eds, *Diabetes & Pregnancy*, Taylor & Francis, London, 2003, pp 455-9.
20. McElvy SS, Demarini S, Miodovnik M, et al. Fetal weight and progression of diabetic retinopathy. *Obstet Gynecol* 2001;97:587-92.
21. Klein BE, Klein R, Meuer SM, et al. Does the severity of retinopathy predict pregnancy outcome. *J Diab Complicat* 1988;2:179-84.

**B: Wat is het risico voor het kind bij een zwangerschap bij diabetes mellitus type 1 met diabetische nefropathie?**

### Wetenschappelijke onderbouwing

Als laatste wordt het effect van diabetische nefropathie op de foetus en de neonat besproken. In het algemeen geldt dat de zwangerschapsduur korter is met een hogere incidentie van premature geboorte en een lager geboortegewicht.<sup>1,4</sup> Kimmerle et al. hebben geprobeerd te beschrijven wat de langetermijnnuitkomst van de kinderen is van moeders met nefropathie.<sup>2</sup> Het bleek dat negen van de 36 kinderen een vorm van cerebrale handicap hadden; zes van deze negen waren prematuur geboren, maar bij drie van deze negen was er een in één of andere vorm gestoorde ontwikkeling zonder dat zij prematuur waren geboren. Hoewel de groep klein is, geeft dit toch te denken en betekent het dat langetermijnnuitkomsten van het kind een belangrijk evaluatiecriterium zijn.

### Conclusie

Niveau 3

Diabetische nefropathie is geassocieerd met een lager geboortegewicht en een hoger percentage kinderen met een laag geboortegewicht in relatie tot de zwangerschapsduur. Mogelijk is er een hogere kans op een gestoorde cerebrale ontwikkeling van de kinderen, soms, maar niet altijd, gerelateerd aan een premature geboorte.

Geboortegewicht: *Biesenbach*<sup>1</sup>, *Kimmerle*<sup>2</sup>, *Miodovnik*<sup>3</sup>, *Purdy*<sup>4</sup>, *Dunne*<sup>5</sup>  
 Ontwikkeling: *Kimmerle*<sup>2</sup>

‘Evidence’-tabel: zie bijlage

### Literatuur

1. Biesenbach G, Zazgornik J, Stöger H, et al. Abnormal increases in urinary albumin excretion during pregnancy in IDDM women with pre-existing microalbuminuria. *Diabetologia* 1994;37:905-10.
2. Kimmerle R, Zaß R-P, Cupisti, et al. Pregnancies in women with diabetic nephropathy: long-term outcome for mother and child. *Diabetologia* 1995;38:227-35.
3. Miodovnik M, Rosenn B, Khoury JC, Grigsby JL, Siddiqi TA. Does pregnancy increase the risk for development and progression of nephropathy? *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1180-91.

4. Purdy LP, Purdy LP, Hantsch CE, Molitz ME, et al. Effect of pregnancy on renal function in patients with moderate-to-severe diabetic renal insufficiency. *Diabetes Care* 1996;19:1067-74.
5. Dunne FP, Chowdhury TA, Hartland A, et al. Pregnancy outcome in women with insulin-dependent diabetes mellitus complicated by nephropathy. *Q J Med* 1999;92:451-4.

## 2.6 Wat is de invloed van de zwangerschap op het beloop van diabetische complicaties?

**A: Wat is de invloed van zwangerschap op diabetische nefropathie?**

### Wetenschappelijke onderbouwing

Bij de evaluatie van het effect van zwangerschap op het ontstaan of beloop van diabetische nefropathie bij diabetes mellitus type 1, moeten twee aspecten van elkaar worden onderscheiden:

- Aanwezigheid van micro- of macroalbuminurie;
- Mate van vermindering van de creatinineklaring.

Deze twee aspecten zullen in de verschillende onderzoeken en de samenvatting worden aangehouden.

### Eiwuitscheiding tijdens de zwangerschap

Bij een vrouw zonder diabetes mellitus neemt de eiwuitscheiding tijdens de zwangerschap toe, het meest uitgesproken in het derde trimester met een piekwaarde in de vroege postpartumperiode.<sup>1</sup> Bij vrouwen met diabetes type 1 zonder pre-existente eiwuitscheiding is de stijging in het derde trimester statistisch significant sterker dan bij de niet-diabetische controlepatiënten, terwijl na de bevalling geen significante verschillen meer worden gezien.<sup>1</sup> De toename van de eiwuitscheiding is bij vrouwen met een pre-existente microalbuminurie nog meer uitgesproken; bij vier van 15 vrouwen (27%) werd een voorbijgaand nefrotisch syndroom gezien.<sup>2</sup> Ook hier was dit effect drie maanden postpartum weer verdwenen.

Dunne et al. analyseerden retrospectief 21 zwangerschappen bij 18 vrouwen met diabetische nefropathie en proteïnurie.<sup>3</sup> Tijdens de zwangerschap nam de proteïnurie sterk toe: het percentage vrouwen met > 3 gr/24 uur steeg van 19% naar 47% ( $p < 0,05$ ). De follow-up van de creatininegetallen was in dit onderzoek niet betrouwbaar, omdat er maar bij negen van de 18 patiënten gegevens waren. Ook in het vroege onderzoek van Reece et al. was er een sterke toename van het percentage patiënten met een eiwuitscheiding van meer dan 3 gram per dag van 25% naar 88%.<sup>4</sup> In hoeverre de eiwuitscheiding weer terugkwam op de uitgangswaarde is niet goed af te leiden, omdat de eiwuitscheiding voorafgaand aan de zwangerschap niet werd gegeven. De patiënten werden gezien in de periode 1970-1985. Gordon et al. bestudeerden 45 patiënten met diabetische nefropathie en vonden geen toename van de mate van proteïnurie na de zwangerschap vergeleken met de waarde in het eerste trimester.<sup>5</sup> De follow-uptijd werd echter niet gespecificeerd.



## Renale klaring tijdens de zwangerschap

Er is veel discussie over de mogelijke negatieve invloed van een zwangerschap op de progressie van diabetische nefropathie in de zin van een versnelde vermindering van de creatinineklaring en een snellere noodzaak tot nierfunctievervangende therapie. Deze discussie wordt ook nog beïnvloed doordat een aantal onderzoeken werd verricht in een tijd dat er geen orale antihypertensieve middelen waren die het renineangiotensinesysteem onderdrukten en renoprotectie gaven. Daarom werd vaak een therapieresistente afname van de nierfunctie gezien. Deze situatie is nu drastisch veranderd door de komst van ACE-remmers en AT<sub>1</sub>-receptorblokkers. Daarnaast zijn tegenwoordig de streefwaarden buiten de zwangerschap voor bloeddruk, lipiden- en koolhydraatregulatie veel scherper geworden.

In een ongeselecteerde patiëntengroep wat betreft nierfunctie lieten Rossing et al. in een 'case-control'-onderzoek met 93 patiënten en een minimale follow-up van drie jaar zien dat zwangerschap geen invloed had op progressie van nefropathie.<sup>6</sup> Een onderzoek van Miodovnik et al. in de Verenigde Staten liet hetzelfde zien, waarbij pariteit ook geen rol speelde als risicofactor voor de ontwikkeling van diabetische nefropathie.<sup>7</sup> Negroïde afkomst, slechtere glucoseregulatie tijdens de zwangerschap, ontwikkeling van proteïnurie tijdens de zwangerschap, zwangerschapshypertensie of pre-eclampsie waren allemaal geassocieerd met een verhoogd risico van het ontwikkelen van nieuwe diabetische nefropathie. Ontstaan van proteïnurie en slechtere glucoseregulatie tijdens de zwangerschap waren onafhankelijke voorspellers.

Het is de vraag wat er tijdens de zwangerschap gebeurt bij vrouwen met ernstige nierfunctievermindering. In een klein onderzoek van Reece et al. leek er geen duidelijk effect te zijn van zwangerschap op het beloop van de nierfunctie op de langere termijn.<sup>4</sup> Hierbij moet worden bedacht dat deze bevinding gebaseerd is op de vergelijking van de afname van de nierfunctie voorafgaande aan de zwangerschap met die in de jaren na de zwangerschap. Opvallend in deze oude onderzoeken is dat het beloop van de creatinineklaring tijdens de zwangerschap individueel erg verschillend kan zijn. Zowel in het onderzoek van Mackie et al. met zes patiënten met diabetische nefropathie en een verlaagde klaring en 11 met een normale klaring, als in het onderzoek van Gordon et al. met respectievelijk 11 en 34 patiënten, als in het onderzoek van Miodovnik et al. met 56 en 173 patiënten, bleek dat bij een normale creatinineklaring de afname van de creatinineklaring in de daaropvolgende jaren minimaal was.<sup>5,7,8</sup> Dit in tegenstelling tot de situatie wanneer de creatinineklaring wel verlaagd is. Het is echter de vraag in hoeverre dit aan de zwangerschap was te wijten, aangezien er geen synchrone controlegroep was. Het is ook de vraag in hoeverre deze gegevens relevant zijn in de huidige tijd, waarbij de situatie in deze groep beter is met strikte toepassing van ACE-remmers en AT<sub>1</sub>-receptorblokkers en het nastreven van striktere hemodynamische en metabole parameters.

Purdy et al. onderzochten retrospectief het effect van zwangerschap bij 11 vrouwen met diabetische nefropathie en verminderde nierfunctie (plasmacreatinine  $\geq 124 \mu\text{mol/l}$ ) en lieten zien dat bij allen deze waarde tijdens de zwangerschap steeg en dat bij vijf van de 11 een blijvende afname van de nierfunctie optrad.<sup>9</sup> In dit onderzoek werd de afname van de klaring in de groep vrouwen met zwangerschap vergeleken met een groep vrouwen zonder zwangerschap. De afnamesnelheid in de groep zwangere vrouwen was gelijk aan

die van de groep niet-zwangere vrouwen tijdens de periode voorafgaand aan en volgend op de zwangerschap, maar was significant toegenomen tijdens de zwangerschap. Bij de groep zwangere vrouwen werden geen ACE-remmers gebruikt (bij twee patiënten in de vijfde week gestopt), terwijl deze middelen wel werden gebruikt bij acht van de 11 patiënten uit de controlegroep niet-zwangere vrouwen.

Kimmerle et al. beschreven retrospectief het beloop bij 29 vrouwen met diabetische nefropathie, waarbij ook in dit onderzoek de snelheid van daling groter was bij een gestoorde creatinineklaring dan bij een normale creatinineklaring ( $\geq 80$  ml/min): 29 vs. 2,2 ml/min/jaar ( $p < 0,05$ ).<sup>10</sup> Hoewel de meerderheid van deze vrouwen een goede creatinineklaring had ( $\geq 80$  ml/min), ontwikkelden acht van de in totaal 29 patiënten nierfalen, waardoor nierfunctievervangende behandeling noodzakelijk was (28%). Vier van hen waren gestorven in de follow-upperiode.<sup>10</sup> Deze gegevens laten zien dat de prognose voor de moeder wat betreft nierfunctie wordt bepaald door de mate van nierfunctievermindering bij het begin van de zwangerschap.

Het mechanisme dat leidt tot nierbeschadiging is onduidelijk. Men neemt aan dat 70% hogere nierperfusie tijdens de normale zwangerschap bij een normale nierfunctie leidt tot hyperfiltratie zonder noemenswaardige toename in glomerulaire druk. Echter, als er duidelijk minder functionerende nefronen zijn, zoals bij iemand met een verlaagde creatinineklaring, zal de renale hyperperfusie en hyperfiltratie waarschijnlijk wél gepaard gaan met een toename in glomerulaire druk, omdat er meer flow door een kleiner aantal nefronen wordt geleid. De hogere glomerulaire druk zal dan leiden tot meer eiwitverlies en meer verlies van nefronen.

## Conclusies

	De creatinineklaring en eiwituitscheiding vertonen een fysiologische toename tijdens de zwangerschap.  <i>McCance<sup>1</sup>, Biesenbach<sup>2</sup></i>
Niveau 3	Bij een creatinineklaring $\geq 80$ ml/min en proteïnurie bestaat weinig kans dat de zwangerschap zelf een negatief effect heeft op het verdere beloop van de nefropathie in de daaropvolgende jaren.  <i>B2: Rossing<sup>6</sup>, C: Gordon<sup>5</sup>, Mackie<sup>8</sup></i>
Niveau 3	Bij een creatinineklaring $< 50$ - $60$ ml/min bestaat een kans dat de nierfunctie zal verminderen tijdens en na de zwangerschap. De mate van daling is waarschijnlijk gerelateerd aan de mate van nierfunctievermindering vóór de zwangerschap.  <i>C: Mackie<sup>8</sup>, Purdy<sup>9</sup></i>

‘Evidence’-tabel: zie *bijlage*

## Aanbevelingen

- Bij een creatinineklaring van  $\geq 80$  ml/min met of zonder proteïnurie zijn er geen redenen om een zwangerschap af te raden.
- Bij een creatinineklaring van  $< 80$  ml/min moet rekening worden gehouden met vermindering van de nierfunctie tijdens en na de zwangerschap, is strikte monitoring en behandeling van een eventueel aanwezige hypertensie aangewezen en moet na de bevalling de behandeling met ACE-remming en/of AT<sub>1</sub>-receptorblokkade zo snel mogelijk worden hervat.
- De preconceptionele hypertensiebehandeling dient te worden overgezet op zwangerschaps‘vriendelijke’ medicatie ( $\alpha$ -methyl dopa of labetalol).
- Bij een zwangerschap of zwangerschapswens bij een patiënte met diabetische nefropathie en een verlaagde creatinineklaring ( $< 80$  ml/min) dient gezien de complexe obstetrische, internistische en neonatale problematiek, de begeleiding van de zwangerschap en baring te geschieden in een voldoende toegerust ziekenhuis door een multidisciplinair team met obstetrische, internistische, neonatale en paramedische inbreng.

## Literatuur

1. McCance DR, Traub AI, Harley JMG, et al. Urinary albumin excretion in diabetic pregnancy. *Diabetologia* 1989;32:236-9.
2. Biesenbach G, Zazgornik J, Stöger H, et al. Abnormal increases in urinary albumin excretion during pregnancy in IDDM women with pre-existing microalbuminuria. *Diabetologia* 1994;37:905-10.
3. Dunne FP, Chowdhury TA, Hartland A, et al. Pregnancy outcome in women with insulin-dependent diabetes mellitus complicated by nephropathy. *Q J Med* 1999;92:451-4.
4. Reece EA, Winn HN, Hayslett JP, et al. Does pregnancy alter the rate of progression of diabetic nephropathy? *Am J Perinatol* 1990;7:193-7.
5. Gordon M, Landon M, Samuels P, et al. Perinatal outcome and long-term follow-up associated with modern management of diabetic nephropathy. *Obstet Gynecol* 1996;87:401-9.
6. Rossing K, Jacobsen P, Hommel E, et al. Pregnancy and progression of diabetic nephropathy. *Diabetologia* 2002;45:36-41.
7. Miodovnik M, Rosenn B, Khoury JC, et al. Does pregnancy increase the risk for development and progression of nephropathy? *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1180-91.
8. Mackie ADR, Doddridge MC, Gamsu HR, et al. Outcome of pregnancy in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and nephropathy with moderate renal impairment. *Diabet Med* 1996;13:90-6.
9. Purdy LP, Hantsch CE, Molitch ME, et al. Effect of pregnancy on renal function in patients with moderate-to-severe diabetic renal insufficiency. *Diabetes Care* 1996;19:1067-74.
10. Kimmerle R, Zaß R-P, Cupisti, et al. Pregnancies in women with diabetic nephropathy: long-term outcome for mother and child. *Diabetologia* 1995;38:227-35.

## B: Wat is de invloed van zwangerschap op diabetische retinopathie?

### Wetenschappelijke onderbouwing

Deze kwestie wordt ook behandeld in de richtlijn ‘Diabetische retinopathie’ en de aanbevelingen van die richtlijn kunnen worden overgenomen. In deze tekst worden de aanbevelingen in een breder verband neergezet met enige specificering van de aanbevelingen in specifieke situaties van zwangerschap bij een vrouw met diabetes mellitus type 1.

Het is al vele jaren bekend dat zwangerschap kan leiden tot het ontstaan van of het verergeren van retinopathie bij zwangere vrouwen met diabetes mellitus type 1. Cohortonderzoeken hebben inzicht gegeven in de incidentie van nieuwe retinopathie en progressie van bestaande retinopathie, vermeld in de ‘evidence’-tabel. In de ‘Diabetes Control and Complications Trial’ (DCCT) werd ook gekeken naar de invloed van zwangerschap.<sup>1</sup> Uit dit onderzoek bleek dat, hoewel het effect tot een jaar postpartum kan worden gezien, zwangerschap geen effect heeft op de langetermijnontwikkeling van retinopathie. Deze associatie gold zowel voor de intensief behandelde groep diabetespatiënten als voor de conventioneel behandelde groep, hoewel het effect in de tweede groep groter was dan in de eerste groep. In de conventioneel behandelde groep was verbetering van de glucoseregulatie tijdens de (vroeg) zwangerschap gerelateerd aan sterkere progressie van de retinopathiegraad. Gedetailleerde incidenties worden in dit onderzoek niet gegeven. Ernstige progressie werd gezien bij vijf van de 135 zwangerschappen (3,7%) met intensieve therapie en bij acht patiënten (5,9%) met conventionele therapie. Drie patiënten (2,2%) moesten lasertherapie ondergaan, allen in de conventionele groep.

Het onderzoek van Temple et al. geeft meer inzicht in incidenties.<sup>2</sup> Bij het begin van de zwangerschap was de prevalentie van retinopathie 9,0%, van exudatieve retinopathie 5,6% en van (behandelde) proliferatieve retinopathie 3,4%. Progressie trad op bij 5,0% met noodzaak tot lasertherapie bij 2,2%. De vraag is gesteld hoe groot het risico is van retinopathie bij die vrouwen die geen retinopathie hadden bij het begin van de zwangerschap.<sup>3</sup> In DCCT was de incidentie van ernstige retinopathie 1,3%.<sup>1</sup> De gegevens over alle vormen van retinopathie zijn niet bekend. In het onderzoek van Temple et al. was de progressie bij uiterst milde afwijkingen bij het begin van de zwangerschap 3,7%, met noodzaak tot lasertherapie bij 1,2%.<sup>2</sup>

Het effect van de mate van glucoseregulatie voor en tijdens de zwangerschap wordt nog eens aangegeven in de recente publicatie van Lauszus et al.<sup>3</sup> In dit onderzoek bij 112 zwangerschappen blijkt een progressie op te treden bij 19 patiënten (17,0%); de HbA<sub>1c</sub>-waarde was fors hoger dan in het onderzoek van Temple et al. Ook hier was een duidelijke progressie in de postpartumperiode, de HbA<sub>1c</sub>-waarde was toen ook weer sterk toegenomen.

In de eerder uitgevoerde ‘Diabetes in Early Pregnancy Study’ werden patiënten met diabetes mellitus type 1 gevolgd vanaf het begin van de zwangerschap (maximaal binnen drie weken na conceptie) tot aan de bevalling.<sup>3</sup> Bij deze patiëntengroep was er bij

‘baseline’-meting bij 39 van 140 patiënten een vorm van retinopathie (27,9%). Ontstaan of progressie van retinopathie trad op bij 25% van de patiënten, een proliferatieve retinopathie bij 7,9%, waarbij proliferatieve retinopathie alleen optrad bij minimaal een milde exudatieve retinopathie bij het begin van de zwangerschap.

Het bestaan van retinopathie bij het begin van de zwangerschap is geassocieerd met een hogere kans op progressie dan wanneer er geen of minimale afwijkingen zijn.<sup>1,2,4</sup> Andere determinanten die geassocieerd zijn met een hogere kans op ontstaan of progressie van retinopathie zijn langere duur van de diabetes,<sup>2,3,4</sup> hogere HbA<sub>1c</sub>-waarden bij start van de zwangerschap,<sup>2,4</sup> een snelle daling van de HbA<sub>1c</sub>-waarde tijdens het eerste deel van de zwangerschap,<sup>1,2,4</sup> en hypertensieve zwangerschapsafwijkingen.<sup>5</sup> Met deze determinanten kan een inschatting worden gemaakt van de kans op progressie van retinopathie en een individuele monitoringstrategie worden ontworpen met een algemeen monitoringsadvies als minimum. Ook wordt gewezen op de mogelijkheid van het ontstaan van maculaoedeem als vorm van visusverminderende non-proliferatieve retinopathie die in de loop van de zwangerschap kan ontstaan.<sup>6</sup>

Analyse van de verschillende ‘case reports’ in de literatuur die een snelle progressie beschrijven van retinopathie tijdens de zwangerschap laat zien dat meerdere van de bovenstaande risicofactoren aanwezig waren, die deze snelle progressie konden verklaren.<sup>6-8</sup>

Zowel in de cohortonderzoeken als in de ‘case reports’ komt duidelijk naar voren dat het tweede trimester een belangrijk trimester is in de ontwikkeling van diabetische retinopathie, hetgeen betekent dat dit ook het moment moet zijn dat er zeker een oogheelkundige evaluatie moet plaatsvinden.<sup>1,2,6-8</sup>

Samenvattend laten deze onderzoeken zien dat ontwikkeling en progressie van retinopathie tegenwoordig wel mee lijken te vallen en dat met name het tweede trimester en de postpartumperiode belangrijke monitoringsmomenten zijn. Gelukkig zijn er geen negatieve langetermijneffecten van zwangerschap op de ontwikkeling van retinopathie. Determinanten van progressie zijn de aanwezigheid van meer dan minimale afwijkingen bij het begin van de zwangerschap, duur van de diabetes, hoge HbA<sub>1c</sub>-waarden bij het begin van de zwangerschap, sterke daling van de HbA<sub>1c</sub>-waarde tijdens de zwangerschap en hypertensieve afwijkingen (zowel chronische hypertensie als zwangerschapsgerelateerde hypertensieve syndromen).

## Conclusies

Niveau 2

Er zijn geen negatieve effecten van zwangerschap op de lange termijn op de ontwikkeling van retinopathie.

B1: DCCT<sup>1</sup>

Niveau 2	<p>Het tweede trimester en de postpartumperiode zijn belangrijke monitoringsmomenten.</p> <p><i>B1: DCCT<sup>1</sup>, Temple<sup>2</sup>, C: Agardh<sup>6</sup>, Chatterjee<sup>7</sup>, Joseph<sup>8</sup></i></p>
Niveau 2	<p>Determinanten van progressie van retinopathie zijn de aanwezigheid van meer dan minimale afwijkingen bij het begin van de zwangerschap, duur van de diabetes, hoge HbA<sub>1c</sub>-waarden bij het begin van de zwangerschap, sterke daling van de HbA<sub>1c</sub>-waarde tijdens de zwangerschap en hyper-tensieve afwijkingen (zowel chronische hypertensie als zwangerschapsgerelateerde hypertensieve syndromen).</p> <p><i>B1: DCCT<sup>1</sup>, Temple<sup>2</sup>, Chew<sup>4</sup></i></p>

‘Evidence’-tabel: zie bijlage

## Aanbevelingen

- In geval van zwangerschapswens moet de retinale conditie worden bepaald door een oogarts.
- In het eerste trimester dient de retinale situatie bekend te zijn en dient de vrouw door de oogarts te worden onderzocht indien de periode tussen de laatste oogcontrole en de huidige zwangerschap meer dan zes maanden is.
- Bij snelle verbetering van de glucoseregulatie in het eerste trimester moet de vrouw altijd door de oogarts worden gezien.
- Bij ontbreken van retinopathie kan de volgende controle geschieden aan het eind van het tweede trimester.
- Bij bestaande afwijkingen en/of bij het bestaan van andere risicofactoren (aanwezigheid van meer dan minimale afwijkingen bij start zwangerschap, duur van de diabetes > 10 jaar, verhoogde HbA<sub>1c</sub>-waarde bij conceptie (> 6 SD boven het gemiddelde) en snelle daling van het HbA<sub>1c</sub> in het eerste trimester (> 1,5%), hypertensie) moet de controle frequenter zijn.
- Dit geldt ook wanneer diabetische nefropathie bestaat.
- Met de mogelijkheid van maculaoedeem moet rekening worden gehouden.
- Patiënten moeten, ook bij afwezigheid van retinopathie tijdens de zwangerschap, in de eerste zes maanden postpartum opnieuw worden beoordeeld.
- Minimale monitoring voor retinopathie:
  - Preconceptioneel en in het eerste trimester, indien het laatste onderzoek naar retinopathie langer dan zes maanden tevoren is uitgevoerd.
  - Aan het einde van het tweede trimester.
  - Binnen zes maanden na de partus.

## Literatuur

1. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of pregnancy on microvascular complications in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 2000;23:1084-91.
2. Temple RC, Aldridge VA, Sampson MJ, et al. Impact of pregnancy on the progression of diabetic retinopathy in type 1 diabetes. *Diabet Med* 2001;18:573-7.
3. Lauszus F, Klebe JG, Bek T. Diabetic retinopathy in pregnancy during tight metabolic control. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000;79:367-70.
4. Chew EY, Mills JL, Metzger BE, et al. Metabolic control and progression of retinopathy. The Diabetes in Early Pregnancy study. *Diabetes Care* 1995;18:631-7.
5. Rosenn B, Miodovnik M, Kraniak K, et al. Progression of diabetic retinopathy in pregnancy: Association with hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:1214-8.
6. Agardh E. A case of progression of diabetic retinopathy during pregnancy. *Acta Ophthalmol Scand* 2002;80:524-30.
7. Chatterjee S, Tsaloumas MD, Gee H, et al. From minimal background diabetic retinopathy to profuse sight threatening vitreoretinal haemorrhage: management issues in a case of pregestational diabetes and pregnancy. *Diabet Med* 2003;20:683-5.
8. Joseph SE, McHugh D, Blott M, et al. Acceleration of diabetic retinopathy in pregnancy: a case report. *Diabet Med* 2001;18:675-8.

### 2.7 Is er bezwaar tegen het gebruik van analoge insulines tijdens de zwangerschap?

#### Wetenschappelijke onderbouwing

De farmacokinetiek van analoge insulines zou in theorie een betere glucoseregulatie mogelijk maken; snellere absorptie uit het subcutane weefsel, snellere piekwerking en kortere werkingsduur. Hiermee kunnen de vroege postprandiale pieken en de late postprandiale hypoglykemieën, die nogal eens optreden bij het gebruik van humane kortwerkende insuline, worden voorkomen. Tevens hebben analoge insulines het voordeel dat ze direct voor de maaltijd kunnen worden gespoten in tegenstelling tot humane kortwerkende insulines, hetgeen tot een grotere patiënttevredenheid leidt. De vraag is of er argumenten zijn voor het gebruik van analoge insulines tijdens de zwangerschap (betere glucoseregulatie, betere zwangerschapsuitkomsten) en of er ook risico's aan zijn verbonden voor het kind (congenitale afwijkingen). Dit nog los van de mening van de zwangere wat betreft voordelen in het gebruik.

*In-vitro*-onderzoeken met menselijk placentamateriaal hebben laten zien dat er geen of nauwelijks transport van insuline lispro via de placenta is en dat er alleen bij hoge, klinisch niet-relevante doses enig transport zou kunnen zijn.<sup>1-2</sup> Bij patiënten met zwangerschapsdiabetes werd geen transport via de placenta waargenomen, gemeten rond de bevalling.<sup>3</sup> Wat betreft de klinische situatie zijn beperkte gegevens bekend over het gebruik van insuline lispro tijdens de zwangerschap en de glucoseregulatie in vergelijking met patiënten die een schema met humane insuline gebruiken.

## Glucoseregulatie

Er is één gerandomiseerd onderzoek bij 33 vrouwen met diabetes mellitus type 1, waarbij in week 15 werd gerandomiseerd tussen insuline lispro (16 patiënten) of humane kortwerkende insuline (17 patiënten).<sup>4</sup> Aan het eind van de zwangerschap werd geen verschil in gemiddeld HbA<sub>1c</sub> gevonden, maar de postprandiale pieken na het ontbijt waren significant lager met insuline lispro dan met humane insuline. Ernstige hypoglykemie kwam bij twee van de 17 patiënten met humane insuline voor, maar bij geen van de patiënten op insuline lispro.

Er zijn drie niet-gerandomiseerde onderzoeken. Bhattacharrya et al. vonden in een retrospectief observationeel onderzoek geen verschil in prepartum-HbA<sub>1c</sub> of het optreden van hypoglykemie.<sup>5</sup> In een vergelijkbaar niet-gerandomiseerd onderzoek van Cypyk et al., waarbij patiënten de preconceptionele soort insuline bleven gebruiken, werden geen verschillen gevonden in gemiddelde HbA<sub>1c</sub>-waarde bij de bevalling.<sup>6</sup> Alleen in het niet-gerandomiseerde, prospectieve onderzoek van Luokvaaraa et al. werd een gemiddeld lager HbA<sub>1c</sub> gevonden met insuline lispro vergeleken met humane kortwerkende insuline.<sup>7</sup>

## Congenitale afwijkingen

Wat betreft congenitale afwijkingen werd in 1997 voor het eerst melding gemaakt van het optreden van congenitale afwijkingen bij het gebruik van insuline lispro.<sup>8</sup> Gebruik van insuline lispro als oorzakelijke factor kon niet hard worden gemaakt. Optreden van congenitale afwijkingen bij patiënten met diabetes mellitus type 1 en een goed HbA<sub>1c</sub> zijn een bekend fenomeen. Latere onderzoeken hebben geen verband hard kunnen maken,<sup>4,9,10</sup> zodat insuline lispro niet om deze reden zou hoeven worden gestaakt bij preconceptionele of zwangere vrouwen.

## Retinopathie

Wat betreft de kans op ontstaan of progressie van retinopathie werden in 1999 door Kitzmiller de gegevens van drie patiënten gepubliceerd bij wie retinopathie verband zou kunnen houden met het gebruik van insuline lispro.<sup>11</sup> Naast het gegeven dat de genoemde patiënten andere risicofactoren hadden, hebben latere onderzoeken met grotere aantallen dit verband niet kunnen leggen.<sup>5,7,12</sup> Ook hier geldt dat er geen aannemelijk verband is tussen gebruik van insuline lispro en retinopathie.

## Andere overwegingen

Los van de biologische overwegingen moet worden vermeld dat de 'patiënttevredenheid' groter was met insuline lispro dan met humane insuline.<sup>4,8</sup> Bovenstaande laat zien dat er gegevens voor handen zijn over Humalog®. Hoewel insuline aspart inmiddels veel wordt gebruikt, is er nog geen literatuur die de veiligheid tijdens de zwangerschap op een gelijke wijze laat zien. In 2005 is een groot onderzoek afgesloten waarbij humane kortwerkende insuline werd vergeleken met insuline aspart bij zwangere vrouwen met



diabetes type 1. Hierbij werd een aantal biomedische, biochemische en klinische parameters onderzocht. Publicatie wordt in 2007 verwacht. Er zijn nog geen gegevens over het analoge kortwerkende insuline apidra. Er zijn enkele 'case reports' over het per ongeluk gebruik van insuline glargine in de embryogenetische periode.<sup>13-16</sup> Hierbij werden geen congenitale afwijkingen gevonden.

## Conclusies

Niveau 3	Er zijn geen sterke aanwijzingen voor een relatie tussen het gebruik van insuline lispro en een verhoogde kans op het ontwikkelen van een congenitale afwijking. De onderzoeken die zijn gedaan, zijn echter klein. <i>Battaccherrya<sup>5</sup>, Idama<sup>9</sup>, Masson<sup>10</sup></i>
Niveau 3	Er is (in kleine onderzoeken) geen verhoogde kans op progressie van retinopathie gezien in relatie met het gebruik van insuline lispro. <i>Luokvaaraa<sup>7</sup>, Battaccherrya<sup>12</sup></i>
Niveau 4	Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van langwerkende analoge insulines, zodat het gebruik van deze middelen tijdens de zwangerschap moet worden afgeraden.

'Evidence'-tabel: zie bijlage

## Aanbevelingen

- Er is geen bezwaar tegen het gebruik van kortwerkende analoge insulines tijdens de zwangerschap. Het meeste onderzoek is gedaan met insuline lispro.
- Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van langwerkende analoge insulines, zodat het gebruik van deze middelen moet worden afgeraden.

## Literatuur

1. Boskovic R, Feig DS, Derewlany L, Knie B, Portnoi G, Koren G. Transfer of insulin lispro across the human placenta. *Diabetes Care* 2003;26:1390-4.
2. Holcberg G, Tsadkin-Tamir M, Sapir O, et al. Transfer of insulin lispro across the human placenta. *Obstet Gynecol* 2004;115:117-8.
3. Jovanovic L, Ilic S, Pettitt D, et al. Metabolic and immunologic effects of insulin lispro in gestational diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:1422-7.
4. Persson B, Swahn M-L, Hjertberg R, et al. Insulin lispro therapy in pregnancies complicated by type 1 diabetes mellitus. *Diab Res Clin Pract* 2002;58:115-21.

5. Bhattacchryya A, Brown S, Hughes S, Vice PA. Insulin lispro and regular insulin in pregnancy. *Q J Med* 2001;94:255-60.
6. Cypryk K, Sobczak M, Pertyrska-Marczewska M, et al. Pregnancy complications and perinatal outcome in diabetic women treated with Humalog (insulin lispro) or regular insulin during pregnancy. *Med Sci Monit* 2004;10:129-32.
7. Loukovaara S, Immonen I, Teramo KA, Kaaja R. Progression of retinopathy during pregnancy in type 1 diabetic women treated with insulin lispro. *Diabetes Care* 2003;26:1193-8.
8. Diamond T. Possible adverse fetal effect of insulin lispro. *New Engl J Med* 1997;337:1009-10.
9. Idama TO, Lindow SW, French M, Masson EA. Preliminary experience with the use of insulin lispro in pregnant diabetic women. *J Obstet Gynecol* 2001;21:350-1.
10. Masson EA, PatmoreJE, Brash PD, et al. Pregnancy outcome in type 1 diabetes mellitus treated with insulin lispro (Humalog). *Diab Med* 2003;20:46-50.
11. Kitzmiller JL, Main E, Ward B, Theiss T, Peterson DL. Insulin lispro and the development of proliferative diabetic retinopathy during pregnancy. *Diabetes Care* 1999;22:874-6.
12. Bhattacharyya A, Vice PA. Insulin lispro, pregnancy, and retinopathy. *Diabetes Care* 1999;22:2101-2.
13. Devlin JT, Hothersall L, Wilkis JL. Use of insulin glargine during pregnancy in a type 1 diabetic woman. *Diabetes Care* 2002;25:1095-6.
14. Di Cianni G, Volpe L, Lencionin C, et al. Use of insulin glargine during the first weeks of pregnancy in five type 1 diabetic women. *Diabetes Care* 2005;28:982-3.
15. Holstein A, Plaschke A, Egberts E-H. Use of insulin glargine during embryogenesis in a pregnant woman with type 1 diabetes. *Diab Med* 2003;20:779-80.
16. Woolderink Jm, van Loon AJ, Storms F, et al. Use of insuline glargine during pregnancy in seven type 1 diabetic women. *Diabetes Care* 2005;28:2594-5.

## 3. Zwangerschapsdiabetes mellitus/ diabetes gravidarum

### Inleiding

Zwangerschapsdiabetes mellitus (ZDM) of diabetes gravidarum (DG) wordt gedefinieerd als een stoornis in de koolhydraatstofwisseling resulterend in hyperglykemie in verschillende gradaties, die tijdens de zwangerschap voor het eerst manifest wordt of voor het eerst wordt ontdekt.<sup>1</sup>

Fysiologische veranderingen tijdens de zwangerschap hebben invloed op de plasma-glucosewaarden. De nuchtere waarde daalt gering, de waarden na glucosebelasting (postprandiale waarden) nemen toe. Deze effecten nemen toe gedurende de zwangerschap.<sup>2</sup> De discussie over vrouwen met zwangerschapsdiabetes wordt bemoeilijkt door verschillende factoren. Op de eerste plaats gaat het om een heterogene groep patiënten. Zo wordt de term zwangerschapsdiabetes of 'diabetes gravidarum' gebruikt voor zowel diabetes die al voor de zwangerschap bestond, maar nog niet was ontdekt, als voor het ontstaan van verhoogde glucosewaarden tijdens de zwangerschap.<sup>2</sup> Op de tweede plaats worden verschillende afkappunten gebruikt. Sommige auteurs bespreken vrouwen met matig- en extreemverhoogde glucosewaarden als één homogene groep.<sup>1</sup> Anderen beschouwen matigverhoogde waarden als 'echte' zwangerschapsdiabetes en hoge waarden als diabetes mellitus.<sup>3</sup> Sommige auteurs zijn van mening dat onderzoek naar bijvoorbeeld screening op zwangerschapsdiabetes zich zou moeten beperken tot opsporing van de groep met hoge waarden.<sup>4</sup>

Ten slotte moet een onderscheid worden gemaakt tussen diagnostiek en screening. Bij diagnostiek wordt op basis van klachten (bijvoorbeeld polydipsie) of symptomen (bijvoorbeeld snelle groei van de foetus) naar zwangerschapsdiabetes gezocht. Bij screening worden alle of bepaalde groepen vrouwen getest zonder dat er noodzakelijkerwijs klachten of manifestaties bestaan die aan diabetes gravidarum zijn toe te schrijven.

### 3.1 Is screening op zwangerschapsdiabetes zinvol?

Er zijn geen gerandomiseerde onderzoeken naar het effect van wel of niet screenen op zwangerschapsdiabetes. De vraag of screenen zinvol is, kon dus alleen worden beantwoord door de onderliggende vragen te bestuderen.

- A: Wat zijn de gevolgen van onbehandelde zwangerschapsdiabetes voor de maternale en neonatale morbiditeit en mortaliteit?
- B: Welke invloed heeft behandeling op deze gevolgen?
- C: Welke testen zijn het meest geschikt voor het opsporen van diabetes mellitus tijdens de zwangerschap?

De beste ‘evidence’ voor het beantwoorden van deze vragen werd gevonden in vier onderzoeken. Een systematische ‘review’<sup>2</sup> en een ‘evidence-based’ richtlijn<sup>5</sup> bestudeerden alle drie vragen om te bepalen of er ‘evidence’ is voor screening op ZDM. Een ‘Cochrane review’ van RCT’s (‘randomized controlled trial’) en een grote RCT onderzochten het nut van behandeling van ZDM.<sup>6,7</sup>

**A: Wat zijn de gevolgen van onbehandelde zwangerschapsdiabetes voor de maternale en neonatale morbiditeit en mortaliteit?**

Naarmate de plasmaglucosewaarden stijgen, neemt de morbiditeit en mortaliteit toe, zowel bij de foetus als bij de moeder. Het is niet duidelijk boven welk afkappunt de incidentie van een gestoorde zwangerschapstkomst zodanig toeneemt dat dit klinisch relevant is.<sup>2</sup> Verschillende uitkomsten werden onderzocht.

### Perinatale sterfte

Het werd in de ‘review’ niet duidelijk of onbehandelde ZDM is geassocieerd met toegenomen perinatale sterfte. Hoewel dit verband in oudere onderzoeken werd aangetoond, is dat in de recentere onderzoeken uit de ‘review’ niet het geval.<sup>2,5</sup>

### Macrosomie en schouderdystocie

Er werd een verband gevonden tussen hyperglykemie en macrosomie.<sup>2,5</sup> De gevonden incidentie van macrosomie varieert afhankelijk van het onderzoek en de gehanteerde definitie (gewicht groter dan 4.000 g, 4.500 g of boven het 90<sup>e</sup> percentiel) tussen 10 en 44%.<sup>2</sup> In de algemene populatie is het percentage geboorten met een gewicht boven de 4.000 g ongeveer 10% en boven de 4.500 g ongeveer 1,5%. In absolute zin worden meer macrosome kinderen geboren bij vrouwen zonder ZDM dan bij vrouwen met ZDM. Veel andere factoren vergroten de kans op macrosomie. Obesitas is een grotere risicofactor dan ZDM.

Macrosomie is een risicofactor voor het optreden van schouderdystocie. Schouderdystocie kan tot beschadigingen leiden van de plexus brachialis en tot claviculafracturen. De beste maar minimale data toonden geen verschillen in incidenties aan bij kinderen van vrouwen met onbehandelde zwangerschapsdiabetes vergeleken met vrouwen zonder diabetes.<sup>2</sup> Enkele onderzoeken in de ‘review’ suggereerden dat de incidenties wel verhoogd zijn bij vrouwen met sterkverhoogde glucosewaarden die behandeld worden voor zwangerschapsdiabetes (plexusbrachialisbeschadiging 2% verhoogd, claviculafractuur 6% verhoogd). Drie grote observationele onderzoeken rapporteerden een incidentie van plexusbrachialisbeschadigingen bij kinderen boven de 4.000 g van 2,1-5% bij vrouwen met diabetes vergeleken met 0,6-1,1% bij vrouwen zonder diabetes.

Meer dan 95% van de claviculafracturen helen zonder restverschijnselen, evenals 80-90% van de plexusbrachialisbeschadigingen.

## Neonatale hypoglykemie

Een verband tussen zwangerschapsdiabetes en neonatale hypoglykemie werd ook gevonden.<sup>2</sup> Dit kan een werkelijke associatie zijn, maar het is ook mogelijk dat de diagnose zwangerschapsdiabetes heeft geleid tot meer alertheid bij hulpverleners, waardoor hypoglykemie vaker werd ontdekt. Het is niet duidelijk in hoeverre de gevonden hypoglykemieën klinisch relevant waren.

## Sectio caesarea

Gezien de associatie tussen zwangerschapsdiabetes en macrosomie zou een toename in sectio's en totaalrupturen bij de zwangere te verwachten zijn. Een hoger aantal sectio's werd inderdaad gevonden;<sup>2</sup> 22-30% bij vrouwen met zwangerschapsdiabetes vs. 17% bij vrouwen zonder zwangerschapsdiabetes. In sommige onderzoeken werd niet gecorrigeerd voor obesitas of voor de impact van de diagnose zwangerschapsdiabetes op het klinisch beleid. Observationale data suggereren dat ten minste een deel van de toename in sectio's bij vrouwen met zwangerschapsdiabetes het gevolg is van het stellen van de diagnose. Hulpverleners zijn eerder geneigd over te gaan tot een sectio caesarea als zij weten dat een vrouw de diagnose zwangerschapsdiabetes heeft. Door de toename in monitoring van de zwangerschap neemt de kans op fout-positieve uitslagen van testen toe.

## Andere eindpunten

De relatie tussen zwangerschapsdiabetes en andere uitkomsten, zoals partus prematurus, hyperbilirubinemie, hypocalciëmie of polycythemie was niet duidelijk.<sup>2</sup> De gevolgen voor neonatale morbiditeit ten gevolge van deze problemen zijn daarom onbekend, maar waarschijnlijk gering. Langetermijneffecten voor het kind, zoals obesitas, diabetes mellitus en neuropsychologische gevolgen zijn onvoldoende onderzocht; interpretaties van mogelijke associaties werden gehinderd door vele potentieel versturende factoren. De associatie met totaalrupturen is weinig onderzocht en de uitkomsten van onderzoeken spreken elkaar tegen. Ook het verband tussen zwangerschapsdiabetes en pre-eclampsie was onduidelijk als zou worden gecorrigeerd voor andere factoren zoals BMI.

### **B: Welke invloed heeft behandeling op deze gevolgen?**

In een 'Cochrane review' werden verschillende behandelingen van zwangerschapsdiabetes vergeleken.<sup>6</sup> De drie geïncludeerde onderzoeken vergeleken behandeling van zwangerschapsdiabetes met dieet of met dieet en insuline vs. geen behandeling of alleen dieet. Alleen de incidentie van neonatale hypoglykemie verschilde significant in de behandelde groep (OR 0,25 [0,07-0,86]). Er werd niet vermeld in hoeverre de hypoglykemieën klinisch significant waren. Het ging in deze 'review' om een klein aantal vrouwen (in totaal 223). In twee van de drie onderzoeken werden vrouwen in de controlegroep zo nodig met insuline behandeld.

In Brody's 'review' varieerden de opzet en de effecten van behandeling in de verschillende onderzoeken. De auteurs concluderen dat intensieve behandeling met insuline waarschijnlijk tot een lager geboortegewicht leidt en met name bij hoge glucosewaarden leidt tot een reductie in de incidentie van macrosomie. Of dit ook leidt tot een verbetering in neonatale morbiditeit is onduidelijk, maar het effect daarop zal veel kleiner zijn. Ten minste 70% van vrouwen met zwangerschapsdiabetes heeft matigverhoogde glucosewaarden.

De auteurs hebben geen gerandomiseerde onderzoeken gevonden waarin de nadelen van diagnosticeren, monitoren en behandelen van zwangerschapsdiabetes zijn onderzocht.<sup>2</sup> Het risico van interventies enkel als gevolg van de diagnose, zoals sectio caesarea, is al genoemd. Sommige observationele onderzoeken suggereren dat vrouwen bij wie de diagnose zwangerschapsdiabetes is gesteld, een negatiever beeld hebben over hun gezondheid tijdens en na de zwangerschap,<sup>2</sup> andere onderzoeken vonden geen effect op de perceptie over de eigen gezondheid. Andere potentiële nadelen van intensieve therapie, zoals hongerketose bij de moeder en intra-uteriene groeivertraging, zijn onvoldoende onderzocht.

Na het verschijnen van de systematische 'review' is in 2005 een grote RCT gepubliceerd waarin de gevolgen werden onderzocht van behandeling van zwangerschapsdiabetes voor moeder en kind.<sup>7</sup> Vrouwen kregen een 75 g oGTT als ze één of meer risicofactoren hadden of een positieve 50 g GTT screeningstest. Bij een glucosewaarde na belasting van 7,8-11,0 mmol/l werden vrouwen gerandomiseerd in een interventiegroep of controlegroep. De interventiegroep kreeg glucosemonitoring, dieet en zo nodig insuline (20% van de vrouwen). De controlegroep kreeg de gebruikelijke zorg (3% van de vrouwen kreeg insuline). In de interventiegroep kwamen onder andere minder vaak perinatale sterfte (0 vs. 5), schouderdystocie (7 vs. 16), humerusfractuur (0 vs. 1) en plexusbrachialisbeschadiging (0 vs. 3) voor. Het relatieve risico van één van de genoemde perinatale complicaties was in de interventiegroep 0,33 (0,14-0,75). Het aantal sectio's caesarea was in beide groepen hoog, maar het percentage was gelijk (32% vs. 31%). Wel werd in de interventiegroep vaker ingeleid (relatief risico 1,36 (1,15-1,62)). Pre-eclampsie (bloeddruk groter of gelijk aan 140/90) kwam minder vaak voor in de interventiegroep, volgens de auteurs omdat eerder werd ingeleid. Psychische uitkomsten waren gunstiger in de interventiegroep. Mogelijk speelde een rol dat de meeste vrouwen in de controlegroep wisten dat ze een positieve screeningstest hadden, maar geen bijzondere aandacht kregen.

Beperkingen van het onderzoek waren het hoge aantal vrouwen dat niet wilde deelnemen (45%) en het feit dat de hulpverlener op de hoogte was van de positieve screeningstest van bijna alle geïncludeerde vrouwen (93% was gescreend). Dit laatste kan hebben geleid tot grotere alertheid, eerder ingrijpen en mogelijk sneller rapporteren van subjectieve uitkomsten, zoals schouderdystocie.

Onder de vijf overleden kinderen waren twee onverklaarde intra-uteriene vruchtdoden à terme van kinderen met een normaal gewicht. Eén groeivertraagd kind van een moeder met pre-eclampsie overleed intra-uterien. Eén kind had een letale aangeboren afwijking en één kind stierf durante partu ten gevolge van asfyxie. Opvallend is dat bij ten minste vier van de vijf kinderen macrosomie geen rol speelde bij de doodsoorzaak, terwijl dit

één van de belangrijkste gevolgen is van onbehandelde zwangerschapsdiabetes. Het is mogelijk dat de moeders van deze kinderen al aan het begin van de zwangerschap verhoogde glucosewaarden hadden met daardoor zulke ernstige gevolgen. Dit is niet te achterhalen, omdat in het onderzoek niet is gescreend in het eerste trimester.

Dit onderzoek wijst op verbeterde uitkomsten bij behandeling van zwangerschapsdiabetes. Wel blijft het vooralsnog onduidelijk of screening in het tweede trimester op zwangerschapsdiabetes zinvol is en bij welke glucoseafkappunten behandeling betere uitkomsten geeft. Mogelijk verschaffen de resultaten van twee grote lopende onderzoeken hierover binnenkort meer duidelijkheid.<sup>8,9</sup>

### **C: Welke testen zijn het meest geschikt voor het opsporen van diabetes mellitus tijdens de zwangerschap?**

Er zijn geen gerandomiseerde onderzoeken die het gebruik van verschillende testen vergelijken wat betreft maternale en neonatale uitkomsten. Het is nog niet duidelijk welke test het meest geschikt is om zwangerschapsdiabetes op te sporen en welke afkappunten zouden moeten worden gebruikt.

De gouden standaard voor het stellen van de diagnose zwangerschapsdiabetes (eventueel na een positieve screeningstest) is de orale glucosetolerantietest (oGTT). Er worden echter verschillende hoeveelheden glucose toegediend (75 g of 100 g) en verschillende afkappunten gehanteerd (zie tabel 4).<sup>2,5</sup> Bij gebruik van de WHO ('World Health Organization')-criteria (75 g 2 uur oGTT) worden twee keer zo veel vrouwen gediagnosticeerd als bij de NDDG ('National Diabetes Data Group')-criteria (100 g 3 uur oGTT). De ADA ('American Diabetes Association')-criteria (100 g 3 uur oGTT met lagere afkappunten) zitten hier tussenin. Ongeacht welke criteria worden gebruikt, lijkt een afwijkende oGTT macro-somie en mogelijk een sectio caesarea te voorspellen.

De oGTT is echter maar matig reproduceerbaar.<sup>2</sup> Twee onderzoeken onder zwangeren vonden een reproduceerbaarheid van de 100 g oGTT van 76-78%.<sup>10,11</sup> Er zijn geen onderzoeken gevonden naar de reproduceerbaarheid van andere oGTT's tijdens de zwangerschap.

De betrouwbaarheid van glucosemetingen is een belangrijk punt. Alleen bepalingen in een laboratorium of metingen met een 'point-of-care'-glucosemeter door het laboratorium beheerd zijn betrouwbaar genoeg voor de diagnostiek.<sup>12,13</sup> De handglucosemeters, die gebruikmaken van capillair bloed verkregen door een vingerprik en die veel patiënten met diabetes gebruiken voor zelfmeting van de bloedsuikers, zijn niet geschikt voor diagnostiek vanwege de variabiliteit in de uitslagen.

### **Samenvatting**

In zowel de genoemde systematische 'review' als in de richtlijn wordt geconcludeerd dat er onvoldoende 'evidence' is om te bepalen in hoeverre screening op zwangerschapsdiabetes bijdraagt aan een verbetering van maternale en neonatale uitkomsten.<sup>2,5</sup> In de 'review' werd geschat hoeveel vrouwen zouden moeten worden gescreend om één

geval van beschadiging aan de plexus brachialis (ten gevolge van een schouderdystocie) te voorkomen.<sup>2</sup> Afhankelijk van het verschil in aannames in prevalentie van zwangerschapsdiabetes varieerde dit van 3.300 tot 8.900 vrouwen. Ten minste 80% van deze beschadigingen herstelt binnen het eerste levensjaar. In het onderzoek van Crowther kwam één geval van perinatale sterfte minder voor per 4.000 gescreende vrouwen in de interventiegroep (persoonlijke communicatie).

Behalve de reeds genoemde mogelijkheid van een toename aan interventies als gevolg van het stellen van de diagnose zwangerschapsdiabetes, is een nadeel bij screening het grote aantal fout-positieve screeningstesten. Dit kan tot bezorgdheid en onrust leiden bij veel vrouwen die uiteindelijk toch geen verhoogde kans hebben op morbiditeit en mortaliteit.

## Conclusies

Niveau 2	Uit observationele data blijkt een verband tussen hyperglykemie enerzijds en macrosomie, schouderdystocie en plexusbeschadigingen anderzijds.  <i>B: Brody<sup>2</sup> (systematische review)</i>
Niveau 2	De klinische relevantie van de neonatale hypoglykemieën ten gevolge van diabetes gravidarum is onduidelijk.  <i>B: Brody<sup>2</sup> (systematische review)</i>
Niveau 2	Er zijn aanwijzingen dat behandeling van hyperglykemie leidt tot een reductie in perinatale mortaliteit, macrosomie en neonatale hypoglykemie. Het is niet duidelijk bij welk glucoseafkappunt behandeling zinvol is.  <i>A2: Crowther<sup>7</sup>, B: Tuffnell<sup>6</sup>, Brody<sup>2</sup></i>
Niveau 2	Er is onvoldoende ‘evidence’ dat screening op zwangerschapsdiabetes de maternale en neonatale morbiditeit en mortaliteit vermindert.  <i>B: Brody<sup>2</sup>, NICE<sup>5</sup></i>

‘Evidence’-tabel: zie bijlage

## Overige overwegingen

De kleine groep vrouwen bij wie al in het eerste trimester van de zwangerschap verhoogde glucosewaarden worden gevonden, heeft een grotere kans op slechte zwangerschapsuitkomsten.<sup>14</sup> Een aantal van deze vrouwen had al diabetes voor de zwangerschap, die nog niet eerder was gediagnosticeerd.<sup>2,14,15</sup> Het nut van behandeling van diabetes die al voor de zwangerschap bestond, staat niet ter discussie. De vooruitgang

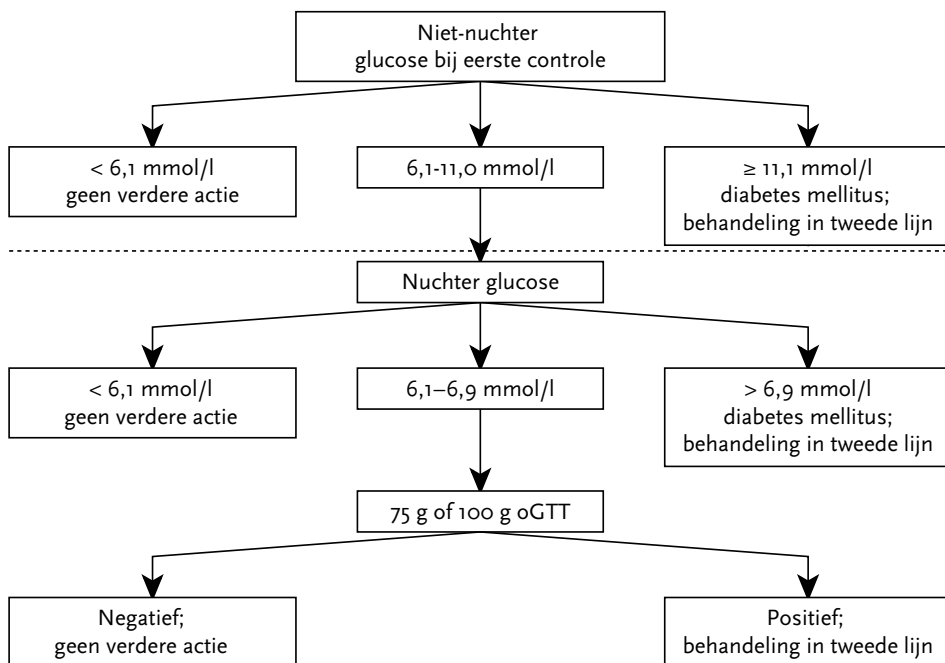


in behandelingsmogelijkheden heeft de risico's voor zwangeren met diabetes in de loop der jaren sterk doen verminderen.<sup>16</sup>

Overal ter wereld neemt de prevalentie en incidentie van diabetes mellitus toe en wordt de diagnose bij steeds jongere mensen gesteld, waardoor het risico van niet eerder ontdekte diabetes onder zwangeren toeneemt.<sup>17,18</sup>

Vrouwen bij wie vroeg tijdens de zwangerschap diabetes wordt ontdekt, hebben waarschijnlijk eenzelfde kans op complicaties als vrouwen bij wie diabetes al vóór de zwangerschap bekend was.<sup>2,15</sup> Verwacht mag worden dat de gezondheidswinst van behandeling groter is dan wanneer de diagnose later in de zwangerschap wordt gesteld. De werkgroep wil ter overweging geven om diabetes mellitus vroeg in de zwangerschap op te sporen. Daartoe lijkt het zinvol aan te sluiten bij de algemeen gehanteerde diagnostische afkappunten voor het opsporen van diabetes buiten de zwangerschap (zie figuur 1).<sup>19</sup>

Bij het eerste consult van de zwangerschap wordt gescreend op niet eerder bekende hyperglykemie. Hoewel het in formele zin om zwangerschapsdiabetes gaat, is het duidelijk dat het een hele andere vorm is met andere consequenties, dan een laat in



*De eerste stap vervalt als direct een nuchter glucose wordt bepaald.*

**Figuur 1** Stappenplan indien bij de eerste zwangerschapscontrole plasmaglucoze wordt bepaald

de zwangerschap ontdekte milde hyperglykemie. Voor de detectie wordt een nuchtere glucosewaarde bepaald in veneus plasma. Waarden onder de 6,1 mmol/l zijn normaal. Uit praktische overwegingen kan ook eerst een niet-nuchter glucose worden bepaald als screeningstest. Bij een niet-nuchtere waarde van 11,1 en hoger wordt de diagnose diabetes mellitus (zoals eerder vermeld in formele zin zwangerschapsdiabetes) gesteld en wordt verwezen naar de tweede lijn. Bij waarden tussen 6,1 en 11,0 wordt vervolgens een nuchter glucose bepaald. De meeste vrouwen hebben niet-nuchtere waarden onder 6,1 mmol/l. Op deze manier hoeven slechts enkele vrouwen een nuchter glucose te laten bepalen.

Bij een nuchtere glucosewaarde in veneus plasma hoger dan 6,9 mmol/l wordt de diagnose diabetes gesteld en wordt de zwangere behandeld in de tweede lijn. Bij vrouwen met een nuchter glucose van 6,1-6,9 mmol/l wordt binnen een week een 75 g of 100 g oGTT gedaan om een duidelijke diagnose te stellen. Bij een positieve oGTT wordt de zwangere in de tweede lijn behandeld voor zwangerschapsdiabetes. Er zijn geen onderzoeken die de incidentie opgeven van een afwijkende waarde (diabetes) met de methode die hier wordt beschreven en die geënt is op en bedoeld is voor de Nederlandse situatie. In het onderzoek van Cundy et al., waarbij de evaluatie van de glucosehuishouding in de periode kort na de bevalling plaatsvond, was de incidentie van diabetes 0,2%.<sup>15</sup>

Vrouwen die al aan het begin van de zwangerschap diabetes hebben, worden voorgelicht over de mogelijkheden van prenatale diagnostiek. Zij hebben meer kans op aangeboren aandoeningen bij het kind.

Ondanks een normale glucosewaarde vroeg in de zwangerschap kan later alsnog zwangerschapsdiabetes ontstaan en zal men diagnostiek moeten verrichten indien klinische symptomen daartoe aanleiding geven (*zie Aanbevelingen*).

De meerderheid van vrouwen met zwangerschapsdiabetes, die in de tweede helft van de zwangerschap wordt gediagnosticeerd, heeft matigverhoogde glucosewaarden. Het nut van het opsporen en behandelen van matigverhoogde glucosewaarden is discutabel. Testen op zwangerschapsdiabetes lijkt met name zinvol om vrouwen met sterkverhoogde glucosewaarden op te sporen. Het is waarschijnlijk dat sterkverhoogde glucosewaarden in belangrijke mate bijdragen aan excessieve groei van het kind en dat behandeling met insuline deze groei kan beperken. Bovendien zou in zeldzame gevallen extreme hyperglykemie tot intra-uteriene sterfte kunnen leiden.

## Aanbevelingen

- De aanbevelingen in internationale richtlijnen lopen uiteen van niet screenen op zwangerschapsdiabetes tot screenen bij elke prenatale controle.<sup>5,20</sup> Gezien de onduidelijkheid rond het nut van screenen, de meest geschikte screeningstest en de te hanteren afkappunten, beveelt de werkgroep screening op zwangerschapsdiabetes in de tweede helft van de zwangerschap vooralsnog niet aan.
- Het screenen van vrouwen bij het eerste consult op niet eerder ontdekte diabetes mellitus kan worden overwogen.

- Diagnostiek naar zwangerschapsdiabetes wordt verricht op basis van symptomen en klachten die kunnen wijzen op hyperglykemie, zoals een positieve dyscongruentie of polyhydramnion, eventueel in combinatie met polyurie en polydipsie. Risicofactoren zullen meewegen in de afweging om tot diagnostiek over te gaan. Men zal met name alert moeten zijn bij vrouwen uit ethnische groepen, waarin diabetes en diabetes gravidarum veel voorkomen; met name Hindoestanen en Zuid-Aziaten, maar ook andere niet-westerse groepen, zoals Afro-Surinamers, -Arubanen en -Antillianen, Turken en Marokkanen.<sup>21,22</sup> Ook is alertheid geboden naarmate vrouwen ouder zijn, meer overgewicht hebben, diabetes in de familie hebben en bij een glucosewaarde tussen de 6,1-6,9 mmol/l bij meting in het eerste trimester zoals hierboven beschreven.<sup>2</sup> Als diagnostische test wordt een 75 g of 100 g oGTT verricht. De verschillende oGTT's en de afkappunten staan vermeld in *tabel 4*. Er zijn geen harde argumenten voor het gebruik van één van de oGTT's. Voor de keuze van het type oGTT en de afkappunten kan daarom worden aangesloten bij het beleid in het plaatselijke of regionale laboratorium.
- Glucosewaarden ten behoeve van diagnostiek worden bepaald in het laboratorium of met een 'point-of-care'-glucosemeter die door het laboratorium wordt beheerd.
- Vrouwen die de diagnose zwangerschapsdiabetes krijgen, worden in de tweede lijn behandeld. Behalve zwangerschapsdiabetes hebben deze vrouwen immers ook positieve dyscongruentie of polyhydramnion of kunnen ze deze ontwikkelen. Intensieve monitoring en behandeling in de tweede lijn is bij deze combinatie van risicofactoren gerechtvaardigd.

**Tabel 4 Afkappunten glucosetolerantietests (GTT's)<sup>2,23</sup>**

<b>3 uur 100 g GTT veneus plasma</b>				
	NDDG/ACOG/O'Sullivan & Mahan		ADA/Carpenter & Coustan	
	mmol/l	mg/dl	mmol/l	mg/dl
Nuchter	≥ 5,8	≥ 105	≥ 5,3	≥ 95
1 uur	≥ 10,5	≥ 190	≥ 10,0	≥ 180
2 uur	≥ 9,1	≥ 165	≥ 8,6	≥ 155
3 uur	≥ 8,0	≥ 145	≥ 7,8	≥ 140

De diagnose (zwangerschaps)diabetes wordt gesteld bij ten minste twee afwijkende waarden

**2 uur 75 g GTT (WHO)**

	Veneus plasma		Capillair volbloed	
	mmol/l	mg/dl	mmol/l	mg/dl
Nuchter	≥ 7,0	≥ 126	≥ 6,1	≥ 110
2 uur	≥ 7,8	≥ 140	≥ 7,8	≥ 140

De diagnose (zwangerschaps)diabetes wordt gesteld bij ten minste één afwijkende waarde

ACOG: American College of Obstetricians and Gynecologists

## Literatuur

1. World Health Organization. Department of Noncommunicable Disease Surveillance. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO consultation. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva, World Health Organization, 1999.
2. Brody S, Harris RP, Whitener L, Lux CKLJ, Sutton SF, Lohr KN. Screening for gestational diabetes mellitus. Systematic Evidence Review 26. Rockville, Agency for Healthcare Research and Quality, 2003.
3. Garner P, Okun N, Keely E, Wells G, Perkins S, Sylvain J, et al. A randomized controlled trial of strict glycemic control and tertiary level obstetric care versus routine obstetric care in the management of gestational diabetes: a pilot study. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:190-5.
4. Enkin M, Keirse MJNC, Neilson J, Crowther C, Duley L, Hodnett E, et al. Gestational diabetes. A guide to effective care in pregnancy and childbirth, pp 75-8. Oxford: Oxford University Press, 2000.
5. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health Commissioned by the National Institute for Clinical Excellence (NICE). Antenatal care: routine care for the healthy pregnant woman, pp 96-99. London, RCOG Press, 2003.
6. Tuffnell DJ, West J, Walkinshaw SA. Treatments for gestational diabetes and impaired glucose tolerance in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD003395.
7. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *New Engl J Med* 2005;24:2477-86.
8. HAPO Study Cooperative Research Group. The Hyperglycaemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study. *Int J Gynaecol Obstet* 2002;78:69-77.
9. Landon MB, Thom E, Spong CY, et al. A planned randomized clinical trial of treatment for mild gestational diabetes mellitus. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002;11:226-31.
10. Harlass FE, Brady K, Read JA. Reproducibility of the oral glucose tolerance test in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:564-8.
11. Catalano PM, Avallone DA, Drago NM, Amini SB. Reproducibility of the oral glucose tolerance test in pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:874-81.
12. Stork AD, Kemperman H, Erkelens DW, Veneman TF. Comparison of the accuracy of the Hemocue glucose analyzer with the Yellow Springs Instrument glucose oxidase analyzer, particularly in hypoglycemia. *Eur J Endocrinol* 2005;153(2):275-81.
13. Houweling ST, Kleefstra N, van Ballegooie E, Miedema K, Rischen R, Heeg J. Diagnostiek van diabetes mellitus: beperkte plaats voor draagbare glucosemeters. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005;149:694-7.
14. Bartha JL, Martinez-Del-Fresno P, Comino-Delgado R. Gestational diabetes mellitus diagnosed during early pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:346-50.
15. Cundy T, Gamble G, Townend K, Henley PG, MacPherson P, Roberts AB. Perinatal mortality in type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2000;17:33-9.
16. Lucas MJ. Diabetes complicating pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2001;28:513-36.
17. Feig DS, Palda VA. Diabetes type 2 in pregnancy: a growing concern. *Lancet* 2002;359:1690-2.
18. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Nelson DE, Engelgau MM, Vinicor F, et al. Diabetes trends in the US: 1990-1998. *Diabetes Care* 2000;23:1278-83.
19. Rutten GEHM, De Grauw WJC, Nijpels G, Goudswaard AN, Uitewaal PJM, Van der Does FEE, et al. NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2: tweede herziening. *Huisarts Wet* 2006;49(3):137-52.
20. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of diabetes in pregnancy. In: Management of Diabetes. A national clinical guideline. Edinburgh: SIGN Executive, 2001.

21. Bruijnzeels MA, Kumar B, Agyemang C, Stronks K. Diabetes mellitus type II in immigrant groups in Western European countries: Norway, Netherlands and UK. In: Tellnes G. Urbanisation and health: New challenges to health promotion and prevention. Oslo: Olso Academic Press, 2005.
22. Weijers RNM, Bekedam DJ, Smulders YM. Determinants of mild gestational hyperglycemia and gestational diabetes mellitus in a large Dutch multiethnic cohort. *Diabetes Care* 2002;25(1):72-7.
23. Scott DA, Loveman E, McIntyre L, Waugh N. Screening for gestational diabetes: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2002;6:1-161.

### 3.2 Therapie bij zwangerschapsdiabetes

Nadat de diagnose zwangerschapsdiabetes is gesteld, moeten beslissingen worden genomen wat betreft de therapie. Hierbij gaat het om het geven van een dieetadvies, eventueel in combinatie met medicamenteuze therapie. Insulinebehandeling op basis van het niet behalen van de streefwaarden voor de nuchtere en postprandiale glucose is tot nu toe het gevoerde beleid. In deze sectie wordt een aantal vragen besproken:

A: Is er reden om meteen met insuline te starten?

B: Heeft een bepaald insulineregime de voorkeur?

C: Wat zijn de streefwaarden en hoe moet de monitoring zijn?

D: Is er een rol voor alternatieve strategieën: ‘fetal size-based approach’, analoge insulines, andere strategieën?

E: Is er een rol voor orale glucoseverlagende therapie?

**A: Is er reden om meteen met insuline te starten?**

#### Wetenschappelijke onderbouwing

De achtergrond van deze vraag is het gevoel dat insulinebehandeling vaak te laat wordt gestart. Het gerandomiseerde onderzoek van Thompson laat zien dat het percentage patiënten dat de streefwaarden niet haalt bij degenen die meteen na diagnose worden behandeld met dieetadvies en insuline (24%) niet significant beter is dan bij behandeling met alleen een dieetadvies (32%).<sup>1</sup>

#### Conclusie

Niveau 3

Vroege start van insulinebehandeling is niet geassocieerd met een biochemisch beter resultaat dan wanneer insulinebehandeling wordt begonnen als de glykemische streefwaarden niet worden gehaald.

A2: Thompson<sup>1</sup>

#### Aanbeveling

Er is geen reden om direct met insuline te starten bij de diagnose zwangerschapsdiabetes; insuline wordt alleen gegeven wanneer de glykemische streefwaarden niet worden gehaald.

**B: Heeft een bepaald insulineregime de voorkeur?****Wetenschappelijke onderbouwing**

Zwangerschapsdiabetes gaat veelal gepaard met postprandiale hyperglykemie; bij toenemende ernst ontwikkelt zich nuchtere hyperglykemie. In theorie zou een preprandiaal kortwerkend schema een goede methode zijn, maar patiënten moeten in korte tijd dit schema wel leren spuiten. Nachum et al. hebben laten zien dat in de groep vrouwen die insuline nodig hadden voor de behandeling van zwangerschapsdiabetes, met een viermaaldaags schema een lager HbA<sub>1c</sub>, lagere capillaire glucosewaarden en een hoger percentage goed gereguleerde patiënten werd bereikt dan met een tweemaaldaags schema.<sup>2</sup> Het aantal ernstige hypoglykemieën bij de moeder nam niet toe. Bij de neonaten was het viermaaldaagse schema gerelateerd aan minder neonatale hypoglykemie en minder neonatale hyperbilirubinemie.

**Conclusie**

Niveau 3

Een insulineschema met preprandiale kortwerkende insuline en zonodig langwerkende insuline leidt tot een aantal betere maternale en neonatale parameters (respectievelijk betere glucoseregulatie en minder neonatale hypoglykemie en hyperbilirubinemie) vergeleken met gemengde insulines en verdient daarom de voorkeur.

A2: *Nachum*<sup>2</sup>

**Aanbeveling**

Bij patiënten met zwangerschapsdiabetes kan worden gestart met preprandiale kortwerkende insuline, eventueel in combinatie met een langwerkende insuline voor de nacht bij nuchtere hyperglykemie.

**C: Wat zijn de streefwaarden en hoe moet de monitoring zijn?****Wetenschappelijke onderbouwing**

Wat betreft het eerste deel van de vraag stellen de laatste 'Clinical Recommendations' van de 'American Diabetes Association' en de laatste consensus-meeting (van de 'Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes 1998') de volgende streefwaarden voor: nuchter glucose  $\leq 5,3$  mmol/l, de eenuurswaarde  $\leq 7,8$  mol/l en de tweeuurswaarde  $\leq 6,7$  mmol/l.<sup>3,4</sup> Wanneer wordt gekozen voor behandeling met insuline is de volgende vraag welke biochemische parameters van belang zijn bij de monitoring van de behandeling. Hier levert het onderzoek van de Veciana belangrijke informatie.<sup>5</sup> In dit onderzoek werd het effect op perinatale morbiditeit vergeleken tussen een groep waarbij de insulinebehandeling werd aangepast op basis van preprandiale glucosewaarden en een groep waarbij dit gebeurde op basis van postprandiale waarden. Uit dit

onderzoek blijkt dat de neonatale uitkomsten beter zijn met postprandiale metingen, terwijl de maternale HbA<sub>1c</sub>-waarde significant meer daalt. De maximaal geaccepteerde postprandiale waarde was 7,8 mmol/l. In een eerder onderzoek van Langer et al. werd onderzocht of intensieve zelfmeting van de bloedsuikervwaarden een voordeel zou hebben ten opzichte van minder frequente meting.<sup>6</sup> Hierbij ging het zowel om patiënten die alleen met een dieetadvies werden behandeld als om patiënten die met dieetadvies en insuline werden behandeld. Hieruit bleek dat intensieve metingen leidden tot meer insulinebehandeling en tot een beter resultaat wat betreft het geboortegewicht.

## Conclusies

Niveau 3

Insulinebehandeling die is gebaseerd op postprandiale glucosewaarden liet betere neonatale resultaten zien dan wanneer deze op preprandiale waarden was gebaseerd.

*A2: De Veciana<sup>5</sup>*

Niveau 3

Intensieve zelfmeting van de bloedsuikers heeft ook een beter effect dan meer summiere monitoringschema's.

*C: Langer<sup>6</sup>*

## Aanbevelingen

- Insulinebehandeling dient gebaseerd te zijn op het halen van de postprandiale glykemische streefwaarden en te worden gecombineerd met frequente zelfmeting van de bloedsuikers.
- De uitvoering hiervan dient te worden begeleid door een gespecialiseerde professional (internist).

## D: Is er een rol voor alternatieve strategieën?

### ‘Fetal size-based approach’

Een nieuwe benadering van de behandeling van zwangerschapsdiabetes maakt gebruik van de echoscopisch gemeten foetale abdominale circumferentie (AC). In 1994 publiceerden Buchanan et al. een eerste onderzoek bij vrouwen met zwangerschapsdiabetes, waarbij de behandeling afhankelijk was van de AC bij 29 tot 33 weken.<sup>7</sup> De nuchtere glucose onder dieetbehandeling moest  $\leq 5,8$  mmol/l zijn. Patiënten werden ingedeeld in een groep met  $AC < P75$  (deze kregen een dieetadvies en eventueel insuline op basis van de glucoseregulatie) en in een groep met  $AC \geq P75$ . Deze laatste groep werd gerandomiseerd tussen een dieetadvies en dieetadvies plus insuline. In de eerste groep ( $AC < P75$ ) was de incidentie van macrosomie 14%, in de tweede groep was de incidentie bij dieetadvies alleen 45% en bij dieetadvies en insulinebehandeling 13% ( $p < 0,05$ ). Deze strategie identificeerde

patiënten met een laag risico van macrosomie via AC die waarschijnlijk niet met insuline hoefden te worden behandeld. In totaal hadden 205 van de 303 vrouwen (68%) een AC < P75, waarvan 7,3% op basis van de glucoseregulatie toch insuline kreeg. Belangrijk is ook dat een AC  $\geq$  P75 een hoog risico betekende van macrosomie, waarbij insulinebehandeling dit risico significant reduceerde. In de dieetadviesarm bij een AC  $\geq$  P75 werd slechts één patiënt op insuline gezet vanwege de glucoseregulatie (1,4%), maar het percentage macrosomie was groter en de plasmaglucozewaarden toch gemiddeld iets hoger.

Een later onderzoek werd uitgevoerd bij Kaukasische vrouwen in Duitsland, in tegenstelling tot de voornamelijk Latinogroep van het vorige onderzoek uit de VS.<sup>8</sup> Hierbij werden vrouwen met zwangerschapsdiabetes en ook hier een nuchter glucose  $\leq$  5,8 mmol/l gerandomiseerd in twee groepen. De ene groep (standaardgroep) kreeg dieetadvies met alleen insulinebehandeling op indicatie van glucosewaarden, de andere (experimentele) groep kreeg dieetadvies en alleen insulinebehandeling bij een AC  $\geq$  P75 en/of verhoogde glucosewaarden (hoger dan bij de standaardgroep). De streefwaarden bij behandeling met insuline waren strenger in de experimentele dan in de standaardgroep. De neonatale en maternale uitkomsten waren gelijk in beide groepen (standaard en experimenteel). De incidentie van macrosomie was laag bij vrouwen in de standaardgroep met een AC < P75 zonder indicatie voor insulinebehandeling op basis van de glucosewaarden (2,7%) of met insuline-indicatie (5,9%). Wanneer in de experimentele groep met AC < P75 de insuline niet werd gegeven, omdat de hogere glucosegrenzen niet waren overschreden, dan was de incidentie macrosomie ook 5,9%. ‘Small for gestational age’ (SGA) kwam voor bij 35,3% van de vrouwen met AC < P75 en insulinebehandeling op basis van de glucosewaarden. Dit is in overeenstemming met een eerdere publicatie van Garcia-Patterson et al. die liet zien dat ‘groeiremming’ een risico van behandeling met insuline kan zijn.<sup>9</sup> Blijkbaar speelt de foetale grootte een belangrijke rol, SGA werd bijna niet gezien bij insulinebehandeling bij AC  $\geq$  P75. Bij AC  $\geq$  P75 was een hoge incidentie van macrosomie. Insulinebehandeling volgens de strengere criteria in de experimentele groep liet de laagste incidentie zien (8,3%) vs. 21,9-26,1% in de andere groepen. Dit complexe onderzoek liet zien dat een AC < P75 niet altijd met insuline hoeft te worden behandeld en dat er een evident risico op groeiremming is. Daarnaast liet het zien dat door strikte streefwaarden insulinebehandeling geassocieerd kan zijn met een lage incidentie van macrosomie bij een AC  $\geq$  P75.

In een derde onderzoek werden patiënten (nu weer voornamelijk Latinovrouwen) met zwangerschapsdiabetes en een nuchter glucose tussen 5,8-6,7 mmol/l (dus hoger dan bij de vorige onderzoeken), gerandomiseerd in twee groepen.<sup>10</sup> De ene groep (standaardbehandeling) kreeg insuline en een voedingsadvies, de andere groep (experimentele behandeling) werd behandeld met een dieetadvies, waarbij insuline pas werd gegeven bij een AC > P70, een nuchter glucose > 6,7 mmol/l en/of onvoldoende zelfmeting van de bloedsuikers. In de laatste groep waren de streefwaarden bij insulinebehandeling wel scherper. De maternale en neonatale resultaten waren vergelijkbaar bij beide strategieën. Dit onderzoek liet zien dat er een subgroep van patiënten is die bij een nuchter glucose  $\leq$  6,7 mmol/l en afwezigheid van een AC > 70<sup>e</sup> percentiel geen insulinebehandeling behoeft, die zij anders wel zouden



hebben gekregen. Dit was het geval bij 19 van de 49 patiënten (39%). Dit betekent dat 39% van de patiënten die aan de inclusiecriteria voldeden, insuline kon worden bespaard zonder een negatief effect op de zwangerschapsuitkomst.

De optimale tijd voor deze bepaling van de AC is rond de 28<sup>e</sup> week.<sup>11</sup> Dit waren vrouwen met een milde, dieetbehandelde zwangerschapsdiabetes. Hieruit bleek dat bij evaluatie bij 28 weken er minder macrosome kinderen werden geboren dan bij een eerste evaluatie bij 32 weken. Ook in dit onderzoek bleek dat bij een AC < P75 er een lage incidentie macrosomie was (4,5%).

## Samenvatting

De onderzoeken hebben laten zien dat een strategie die rekening houdt met de foetale groei en grootte, resultaten geeft die vergelijkbaar zijn met die van een strategie die zich alleen op glucosespiegels baseert. Het blijkt dat bij een AC < P70-75 er een lage incidentie is van macrosomie en dat terughoudendheid met insuline verdedigbaar is. Zeker omdat er aanwijzingen zijn dat behandeling van deze subgroep met insuline op basis van de glucosewaarden een verhoogd risico van groeiremming met zich mee kan brengen. Deze strategie heeft nog geen ingang gevonden, maar zou zich in de toekomst voor de dagelijkse praktijk kunnen lenen.

## Conclusies

Niveau 3	<p>Een AC &lt; P75 bij het begin van het derde trimester betekent een lage incidentie van macrosomie bij patiënten met een nuchter glucose &lt; 5,8 mmol/l. Bij een AC ≥ P75 bij het begin van het derde trimester doet insulinebehandeling het percentage macrosomie sterk dalen.</p> <p>C: <i>Buchanan</i><sup>7</sup></p>
Niveau 3	<p>Een AC &lt; P75 bij patiënten met een initieel nuchter glucose ≤ 5,8 mmol/l leidt bij een klein percentage tot macrosomie; insulinebehandeling heeft het risico van foetale groeiremming. Een AC ≥ P75 heeft een groot risico van macrosomie; strikte insulinebehandeling kan de incidentie van macrosomie doen afnemen.</p> <p>A2: <i>Schaefer-Graf</i><sup>8</sup></p>
Niveau 3	<p>Patiënten met een nuchter glucose ≤ 6,7 mmol/l kan insulinebehandeling worden onthouden bij een persisterend nuchter glucose ≤ 6,7 mmol/l en een AC &lt; P70.</p> <p>A2: <i>Kjos</i><sup>10</sup></p>

## Analoge insulines

Met de komst van analoge insulines kwam ook de vraag over de veiligheid en effectiviteit van kortwerkende analoge insulines bij de behandeling van patiënten met zwangerschapsdiabetes. Eenmalige toediening in een ‘cross-over’-onderzoek van Pettitt et al. bij 15 patiënten liet zien dat een dosis analoge insuline aspart een iets beter postprandiaal biochemisch profiel gaf dan eenzelfde dosis kortwerkende humane insuline.<sup>12</sup> Het onderzoek van Meccacci et al. liet bij een kleine groep patiënten met zwangerschapsdiabetes zien dat insuline lispro een iets vlakker glucoseprofiel had dan humane kortwerkende insuline en dat het profiel bij insuline lispro niet significant verschilde van dat bij patiënten zonder zwangerschapsdiabetes, in tegenstelling tot het profiel bij gebruik van humane insuline.<sup>13</sup> Er was geen verschil in neonatale uitkomstparameters, maar de groep was klein van omvang.

## Samenvatting

Gebruik van analoge insuline kan derhalve een voordeel bieden wat betreft details van de glucoseregulatie, maar er zijn nog onvoldoende gegevens over de zwangerschapsuitkomst om eenduidig voor een analoge insuline te kiezen, los van argumenten van gebruiksgemak.

## Conclusies

Gebruik van analoge kortwerkende insuline heeft een biochemisch voordeel maar klinische voordelen zijn nog niet aangetoond.

*Pettitt<sup>12</sup>, Meccacci<sup>13</sup>*

Argument voor het gebruik is vooral het gebruiksgemak voor de patiënt.

## Andere interventies

### Wetenschappelijke onderbouwing

Een vroeg onderzoek van Jovanovich et al. heeft laten zien dat geregelde forse armarbeid gedurende een periode van zes weken een statistisch significante verlaging gaf van de nuchtere glucosewaarde, van de glucosewaarde na belasting met 50 gram glucose en van de HbA<sub>1c</sub>-waarde.<sup>14</sup> In een veel later onderzoek liet García-Patterson zien dat simpele inspanning (lopen gedurende het eerste uur na de maaltijd) de postprandiale glucosewaarde significant verlaagde in een ‘cross-over’-onderzoek in vergelijking met rust in dezelfde periode.<sup>15</sup> Het onderzoek van Avery et al. dat geen effect liet zien van een programma dat gedeeltelijk thuis en gedeeltelijk onder supervisie werd uitgevoerd, is niet goed bruikbaar vanwege een kleine groepsgrootte, wisselende interventieduur en deels ongecontroleerde interventie.<sup>16</sup> De drie onderzoeken lieten wel zien dat de inspanningen veilig waren voor moeder en kind.

## Samenvatting

Lichte sportieve inspanning (lopen) beïnvloedt de glucoseregulatie op een positieve manier.

**E: Is er een rol voor orale glucoseverlagende therapie?**

### Wetenschappelijke onderbouwing

De sleutelpublicatie is die van Langer et al.<sup>17</sup> In dit onderzoek werden patiënten gerandomiseerd tussen de 11<sup>e</sup> en 33<sup>e</sup> week tussen glibenclamide of insuline (de gebruikelijke behandeling). Gekozen werd voor glibenclamide, omdat in *ex-vivo*-experimenten is aangetoond dat deze stof niet of nauwelijks de placenta passeert. Dit geldt niet voor chlorpropamide en tolbutamide en ook niet voor metformine. De dosis glibenclamide kon variëren van 2,5 tot 20 mg. Bij onvoldoende biochemisch effect werd overgegaan op insulinebehandeling. Het primaire eindpunt was het bereiken van 'adequate glucoseregulatie'. Secundaire uitkomsten waren het percentage 'small for gestational age' (SGA), macrosomie, neonatale hypoglykemie ( $\leq 2,2$  mmol/l). Overgang van glibenclamide naar insuline was nodig bij 4% van de patiënten. De gemiddelde glucoseregulatie was vergelijkbaar in beide groepen, maar hypoglykemie kwam voor bij 2,0% met glibenclamide en bij 20,2% bij gebruik van insuline ( $p < 0,05$ ). Neonatale uitkomsten, inclusief het optreden van hypoglykemie en congenitale afwijkingen, was gelijk bij beide behandelingen. Glibenclamide werd niet aangetoond in navelstrengbloed. De resultaten zijn beperkt tot glibenclamide, omdat dit middel specifiek werd gebruikt en er verschillen in transplacentair transport kunnen bestaan tussen verschillende SU-derivaten. Bij een nadere analyse van het onderzoek werd gevonden dat de dosis glibenclamide of insuline gerelateerd was aan het pregravide gewicht.<sup>18</sup> Niet de aard van de behandeling (glibenclamide of insuline), maar de mate van afwijking van de diagnostische oGTT, de mate van glucoseregulatie, de gewichtstoename tijdens de zwangerschap en het eerder bevallen zijn van een macrosoom kind voorspelden de incidentie van macrosomie in de huidige zwangerschap. Etniciteit speelde geen rol. Met de continue glucosemeting subcutaan lieten Yogev et al. zien dat de incidentie van hypoglykemie groter was bij behandeling met insuline dan bij behandeling met glibenclamide.<sup>19</sup> Deze hypoglykemische episoden waren alle asymptomatisch.

Na dit 'landmark'-onderzoek van Langer et al. is de effectiviteit en veiligheid van SU-derivaten in de behandeling van patiënten met zwangerschapsdiabetes in nog twee andere, maar nu observationale onderzoeken onderzocht. Kremer en Duff behandelden 197 patiënten met zwangerschapsdiabetes zo nodig met glibenclamide bij dieetfalen.<sup>20</sup> Van deze patiënten had 37% glibenclamide nodig. Deze patiënten waren significant zwaarder dan zij die het met een dieetadvies afkonden. Met glibenclamide kon bij 81% een goede regulatie worden verkregen vergelijkbaar met het onderzoek van Langer. Conway et al. beschreven de resultaten van 73 patiënten met zwangerschapsdiabetes die in het instituut, waar het onderzoek van Langer werd uitgevoerd, werden behandeld ná de publicatie van dat onderzoek.<sup>21</sup> Van deze 73 patiënten konden 63 (84%) adequaat worden behandeld met glibenclamide.

Mislukken van de glibenclamidtherapie was significant geassocieerd met de hoogte van de afwijkingen bij de diagnostische oGTT, de gemiddelde glucosewaarde bij start van de farmacologische behandeling en omgekeerd evenredig met de duur van de zwangerschap bij start van de farmacologische behandeling.

Er zijn beperkte gegevens over het gebruik van metformine in de tweede helft van de zwangerschap. Metformine passeert de placenta.<sup>22</sup> Hellmuth et al. vergeleken de maternale, foetale en neonatale uitkomsten wanneer de moeder tijdens de zwangerschap op enig tijdstip metformine had gebruikt.<sup>23</sup> Het betrof 50 patiënten waarvan 31 patiënten in de periode 1966-1984 werden behandeld en bij wie metformine werd gegeven in de tweede helft van de zwangerschap op basis van de diagnose zwangerschapsdiabetes met de bedoeling aan het gebruik van insuline te ontkomen. De andere 19 patiënten die werden gezien in de periode 1984-1991 hadden diabetes mellitus type 2 en waren onverhoeds zwanger geworden terwijl zij metformine gebruikten. De groep werd als één geheel geanalyseerd en vergeleken met een synchrone groep patiënten (diabetes type 2 en zwangerschapsdiabetes) die werd behandeld met een SU-preparaat en met een vergelijkbare groep die alleen met insuline was behandeld. Specifieke data over blootstelling aan metformine in de tweede helft van de zwangerschap zijn derhalve niet extraheerbaar, maar de incidentie van pre-eclampsie en intra-uteriene vruchtdood was significant hoger in de metforminegroep (4 patiënten (8%)) vs. de SU-groep (0%) en de insulinegroep (één patiënt (2,3%)). Twee van de vier patiënten met metformine hadden diabetes type 2, twee hadden zwangerschapsdiabetes. Zoals ook vermeld in een reactie op dit onderzoek hadden de vier patiënten waar het om ging bijkomende redenen voor foetale sterfte; twee hadden een slechte regulatie, één had een ernstige pre-eclampsie en placentaire insufficiëntie en één polyhydramnion.<sup>24</sup> Pre-eclampsie kwam significant meer voor in de metforminegroep, maar hier kan ook obesitas een belangrijke pathogenetische rol hebben gespeeld. Obesitas kan overduidelijk een 'confounder' zijn in de metforminegroep; de BMI was significant hoger in de metforminegroep vergeleken met de SU-groep en de insulinegroep. Samenvattend zijn er weinig goede gegevens over het starten van metformine in de tweede helft van de zwangerschap; metformine passeert wel de placenta. Los van de mogelijke risico's van het gebruik van metformine op zich, is het op zich al een hoogrisicogroep zwangeren op basis van obesitas, prevalentie van hypertensie en, in de setting van zwangerschap, gevorderde leeftijd. Gebruik van metformine kan worden overwogen, maar er is geen bewijs van effectiviteit. Het gebruik moet op basis van bovenstaande overwegingen in dat licht met de zwangere vrouw worden besproken.

## Conclusies

Niveau 3

Glibenclamide kan een aantrekkelijk en verdedigbaar alternatief zijn voor insulinebehandeling bij patiënten met zwangerschapsdiabetes.

A2: Langer<sup>17</sup>, C: Langer<sup>18</sup>, Yoge<sup>19</sup>

## Niveau 4

Er zijn onvoldoende gegevens betreffende effectiviteit en veiligheid om metformine bij de behandeling van zwangerschapsdiabetes aan te bevelen. Het gebruik moet op individuele basis worden beoordeeld en met de zwangere vrouw worden besproken.

C: Hellmuth<sup>23</sup>

‘Evidence’-tabel: zie bijlage

## Aanbevelingen

- Glibenclamide is een alternatief bij de behandeling van zwangerschapsdiabetes wanneer dieetbehandeling onvoldoende is en insulinebehandeling niet mogelijk of wenselijk is.
- Op basis van de huidige gegevens wordt het gebruik van metformine in de tweede helft van de zwangerschap niet aanbevolen.

## Literatuur

1. Thompson DJ, Porter KB, Gunnells DJ, et al. Prophylactic insulin in the management of gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 1990;75:960-4.
2. Nachum Z, Ben-Shlomo I, Weiner E, et al. Twice daily versus four times daily insulin dose regimen for diabetes in pregnancy: a randomised controlled trial. *BMJ* 1999;319:1223-7.
3. Position statement ‘Gestational diabetes mellitus’. *Diabetes care* 2004;27(suppl 1):S88-90.
4. Metzger BE, Coustan DE. The Organizing Committee: Summary and recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes. *Diabetes Care* 1998;21(Suppl 2):B161-7.
5. de Veciana M, Major CA, Morgan MA. Postprandial versus preprandial blood glucose monitoring in women with gestational diabetes mellitus requiring insulin therapy. *New Engl J Med* 1995;333:1237-41.
6. Langer O, Rodriguez DA, Xenakis EMJ, et al. Intensified versus conventional management of gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:1036-47.
7. Buchanan TA, Kjos SL, Montoro MN, et al. Use of fetal ultrasound to select metabolic therapy for pregnancies complicated by mild gestational diabetes. *Diabetes Care* 1994;17:275-83.
8. Schaefer-Graf UM, Kjos SL, Fauzan OH, et al. A randomized trial evaluating a predominantly fetal growth-based strategy to guide management of gestational diabetes in Caucasian women. *Diabetes Care* 2004;27:297-302.
9. Garcia-Patterson A, Corcoy R, Ballsell M, et al. In pregnancies with gestational diabetes mellitus and intensive therapy, perinatal outcome is worse in small-for-gestational-age newborns. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:481-5.
10. Kjos SL, Schaefer-Graf U, Sardesi S, et al. A randomized controlled trial using glycemic plus fetal ultrasound parameters versus glycemic parameters to determine insulin therapy in gestational diabetes with fasting hyperglycemia. *Diabetes Care* 2001;24:1904-10.
11. Rossi G, Somigliani E, Moscheta M, et al. Adequate timing of fetal ultrasound to guide metabolic therapy in mild gestational diabetes mellitus. *Acta Obstet Gynaecol Scand* 2000;79:649-54.
12. Pettitt DJ, Ospina P, Kolaczynski JW, et al. Comparison of an insulin analog, insulin aspart, and regular human insulin with no insulin in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003;26:183-6.

13. Meccacci F, Carignani L, Cioni R, et al. Maternal metabolic control and perinatal outcome in women with gestational diabetes treated with regular or lispro insulin: comparison with non-diabetic pregnant women. *Obstet Gynecol* 2003;111:19-24.
14. García-Patterson A, Martín E, Ubeda J, et al. Evaluation of light exercise in the treatment of gestational diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:2006-7.
15. Jovanovich-Peterson L, Durak EP, Peterson CM. Randomized trial of diet versus diet plus cardiovascular conditioning on glucose levels in gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:415-9.
16. Avery MD, Leon AS, Kopher RA. Effects of a partial home-based exercise program for women with gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 1997;89:10-5.
17. Langer O, Conway DL, Berkus MD, Xenakis M-J, Gonzales O. A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. *New Engl J Med* 2000;343:1134-8.
18. Langer O, Yogev Y, Xenakis EMJ, Rosenn B. Insulin and glyburide therapy: dosage, severity level of gestational diabetes, and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:134-9.
19. Yogev Y, Ben-Haroush A, Chen R, et al. Undiagnosed asymptomatic hypoglycaemia: diet, insulin, and glyburide for gestational diabetic pregnancy. *Obstet Gynecol* 2004;104:88-93.
20. Kremer CJ, Duff P. Glyburide for the treatment of gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:1438-9.
21. Conway DL, Gonzales O, Skiver D. Use of glyburide for the treatment of gestational diabetes: the San Antonio experience. *J Mater Fetal Neon Med* 2004;15:51-5.
22. Elliott BD, Schenker S, Langer O, et al. Comparative placental transport of oral hypoglycemic agents in humans: A model of human placental drug transfer. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:653-60.
23. Hellmuth E, Damm P, Mølsted-Pedersen L. Oral hypoglycaemic agents in 118 diabetic pregnancies. *Diabet Med* 2000;17:507-11.
24. Steel JM, Campbell IW. Letter: Oral hypoglycaemic agents in 118 diabetic pregnancies. *Diab Med* 2001;18:604-5.

### 3.3 Wat is het advies voor de langetermijnfollow-up van de moeder?

Zwangerschapsdiabetes heeft voor de moeder op de langere termijn betekenis. Het geeft een verhoogde kans op het ontwikkelen van diabetes mellitus type 2. Dit risico werd in een recente 'review' geanalyseerd voor verschillende etnische groepen waarbij geen verschillen werden gevonden tussen etnische groepen. Een belangrijk gegeven is dat de prevalentie van diabetes type 2 kan oplopen tot 50% in de eerste 10 jaar na de bevalling, terwijl de incidentiecurve daarna lijkt af te buigen. Dit heeft als praktische betekenis dat controle op diabetes vooral moet geschieden in de eerste 10 jaar na de bevalling. Een andere consequentie is dat wanneer een nieuwe zwangerschap wordt overwogen, voorafgaande aan deze nieuwe zwangerschap de glucosehuishouding moet worden geëvalueerd ten einde te voorkomen dat een preconceptionele diabetes type 2 niet wordt gedetecteerd. Naast een verhoogde kans op diabetes type 2 is er een driemaal verhoogde kans op het ontwikkelen van het metabool syndroom (hypertensie, adipositas en dyslipidemie).<sup>2</sup> Hoewel er geen onderzoeken over zijn, lijkt herhaalde monitoring aangewezen van bloeddruk, gewicht/BMI/buikomvang en lipideparameters (nuchter triglyceriden en HDL-cholesterol) in de jaren na een zwangerschap die gecompliceerd is geweest door zwangerschapsdiabetes.

## Aanbevelingen

- Aangezien de incidentie van diabetes type 2 fors is verhoogd in de jaren na een zwangerschap gecompliceerd door zwangerschapsdiabetes, moet de glucosehuishouding worden geëvalueerd voor een volgende zwangerschap.
- Bij vrouwen na doorgemaakte zwangerschapsdiabetes wordt in overweging gegeven regelmatig (bijvoorbeeld eenmaal per 1-2 jaar) nuchter glucose te meten en andere componenten van het metabool syndroom te meten.

## Literatuur

1. Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes care* 2002;25:1862-8.
2. Lauenborg J, Mathiesen E, Hansen T, et al. The prevalence of the metabolic syndrom in a danish population of women is three-fold higher than in the general population. *J Clin Endocrin Metab* 2005;90:4004-10.





## 4. Bevalling en kraambed

### 4.1 Wat is het beleid ten aanzien van het inleiden van de baring?

#### Wetenschappelijke onderbouwing

Specifieke risico's van zwangerschappen bij vrouwen met diabetes mellitus type 1 en type 2 zijn gerelateerd aan een hogere incidentie van antepartumsterfte bij voortduren van de zwangerschap en aan voortzetten van versnelde intra-uteriene groei. Macrosomie is juist bij diabetes een probleem, aangezien de schouders meer groeien dan het hoofd, waardoor schouderdystocie meer voorkomt bij kinderen van vrouwen met diabetes, dan bij controlekinderen met een vergelijkbaar gewicht (> 4.500 g, respectievelijk 22 en 7,5%).<sup>1,2</sup>

De zogenoemde 'plotselinge' intra-uteriene sterfte komt vooral voor bij macrosome foetussen na 35 weken zwangerschapsduur, met mogelijk een piek rond 37-39 weken.<sup>3</sup>

Er is slechts één RCT met betrekking tot inleiding (bij 38 weken) of expectief beleid.<sup>4,5</sup> Dit onderzoek betreft 200 met insuline behandelde vrouwen, van wie 187 met zwangerschapsdiabetes. In de ingeleide groep was bij geboorte minder vaak sprake van een macrosome foetus (10 vs. 23%) en schouderdystocie (0 vs. 3%). In beide groepen werd even vaak een keizersnede verricht. Observatieve onderzoeken bij zwangeren die met insuline werden behandeld tonen eveneens een afname van macrosomie en schouderdystocie,<sup>6,7,8</sup> bij electieve inductie van de bevalling rond 38-39 weken, met al<sup>8</sup> dan niet<sup>6,7</sup> een stijging van het aantal keizersnedes.

#### Conclusies

Niveau 3	Er is geen duidelijk bewijs dat een electieve inductie van de baring bij 38-39 weken de perinatale morbiditeit en mortaliteit verlaagt. <i>B: Kjos<sup>4</sup>, C: Lurie<sup>6</sup>, Conway<sup>7</sup>, Peled<sup>8</sup></i>
Niveau 3	Er zijn geen aanwijzingen dat een dergelijk beleid het percentage keizersnedes sterk zal doen toenemen. <i>B: Kjos<sup>4</sup></i>

'Evidence'-tabel: zie bijlage

## Overige overwegingen

Bij diabetes mellitus type 1 wordt in de literatuur een electieve keizersnede aanbevolen indien het door longitudinaal echoscopisch onderzoek geschatte foetale gewicht > 4.250-4.500 g bedraagt, omdat de incidentie van schouderdystocie daarbij circa 25% bedraagt.<sup>1,2</sup> Een dergelijk beleid leidt waarschijnlijk tot een toename van keizersnedes en fout-positieve resultaten (foute echoschatting, toch normaal gewicht), maar lijkt bij zwangeren met diabetes type 1 verdedigbaar, gelet op de hoge incidentie van macrosomie en schouderdystocie in vergelijking met de algemene populatie.<sup>9</sup>

Bij electieve keizersnede < 39 weken c.q. voortijdige inductie van de baring is het gewenst tevoren de foetale longrijpheid te bepalen, gelet op de kans op 'wet-lung' of 'respiratory distress syndrome'.<sup>10</sup> Bij onvoldoende longrijpheid moeten corticosteroiden en/of de indicatie tot termineren van de zwangerschap opnieuw worden afgewogen. Corticosteroiden hebben ook een bewezen gunstig effect op de incidentie van 'respiratory distress'/'wet lung' na 36 weken.

## Aanbevelingen

- Inleiden van de baring bij 38-39 weken. De beschikbare kennis laat ruimte om in individuele gevallen (goede bloedglucoseregulatie, geen aanwijzingen voor foetale macrosomie) te kiezen voor een expectatief beleid.
- Overwegen primaire keizersnede bij geschat foetaal gewicht > circa 4.500 g.
- Bepaling foetale longrijpheid bij primaire keizersnede < 39 weken.

## Literatuur

1. Langer O, Berkus MD, Huff RW, Samneloft A. Shoulder dystocia: Should the fetus weighing > 4000 g be delivered by cesarean section? *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:831-37.
2. Evers IM. Pregnancy outcome in women with type 1 diabetes mellitus. Thesis, Utrecht, 2002. ISBN 90-393-3142-1.
3. Visser GHA, Evers IM, Mello G. Management of the macrosomic fetus. In: Hod M, et al eds, *Diabetes & Pregnancy*, Taylor & Francis, London, 2003, pp 455-9.
4. Kjos SL, Henry OA, Montoro M, Buchanan TA, Mestman JH. Insuline-requiring diabetes in pregnancy: a randomized trial of active induction of labor and expectant management. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:611-5.
5. Boulvain M, Stan C, Irion O. Elective delivery in diabetic pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(2): CD001997.
6. Lurie S, Insler V, Hagay ZJ. Induction of labor at 38-39 weeks of gestation reduces the incidence of shoulder dystocia in gestational diabetic patients A2. *Am J Perinatol* 1996;13:293-6.
7. Conway DL, Langer O. Elective delivery of infants with macrosomie in diabetic women reduced shoulder dystocia versus increased cesarean deliveries. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:922-5.
8. Peled Y, Perri T, Chen R, Pardo J, Bar J, Hod M. Gestational diabetes mellitus – implications of different treatment protocols. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004;17:847-52.
9. Sanchez-Ramos L, Bernstein S, Kaunitz AM. Expectant management versus labor induction for suspected fetal macrosomia: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2002;100:997-1002. Review.
10. Graziosi GC, Bakker CM, Brouwers HAA, Bruinse HW. Elective caesarean section is preferred after the completion of a minimum of 38 weeks of pregnancy. *Ned T Geneesk* 1998;142:2300-3.

## 4.2 Hoe is het insulinebeleid postpartum?

Bij patiënten met diabetes mellitus type 1 neemt de insulinegevoeligheid direct na de bevalling meestal sterk toe. Dit betekent dat de insulinedosis moet worden verlaagd, waarbij de mate van verlaging per individu sterk kan verschillen. Bij patiënten die een sectio hebben ondergaan en geen of weinig orale voeding mogen hebben, geldt dit in het bijzonder. De fenomenologie van de hypoglykemie kan veranderen in deze periode en borstvoeding per se geeft ook een groter risico van hypoglykemie. Vanwege het risico van hypoglykemie en het onvoorspelbare karakter van optreden wordt in de eerste weken tot maanden aangeraden de glucoseregulatie wat te laten vieren. Het risico van stricte regulatie is een maternale hypoglykemie, bijvoorbeeld ten tijde van het verzorgen en (borst)voeden van de neonat.

Voor patiënten met diabetes mellitus type 2 preconceptioneel op insuline gelden dezelfde overwegingen. Voor patiënten met diabetes mellitus type 2 die preconceptioneel met orale middelen werden behandeld of alleen met een dieet en die tijdens de zwangerschap met insuline werden behandeld, geldt dat na de bevalling de insuline kan worden gestopt. Bij plasmaglucozewaarden > 10 mmol/l kan worden gestart met glucoseverlagende behandeling: bij borstvoeding moet dit insuline zijn.

## 4.3 Moet borstvoeding worden gepromoveerd? Wanneer niet?

De risico's voor de neonat zijn het vertraagd op gang komen van de borstvoeding en hypoglykemie. De risico's voor de moeder zijn een hogere kans op mastitis en hypoglykemie. De meest voorkomende complicatie in de eerste twee dagen is neonatale hypoglykemie.<sup>1</sup>

Moeders met diabetes blijken minder succesvol met het geven van borstvoeding dan controlemoeders, waarschijnlijk omdat het normale intensieve contact tussen moeder en kind verstoord raakt door opname op de couveuseafdeling.<sup>2</sup> Het op gang komen van borstvoeding en de melkopname door de pasgeborenen zijn gecorreleerd met de kwaliteit van de glucoseregulatie.<sup>3</sup>

Nuchtere bloedsuikerspiegels zijn zes weken postpartum lager bij vrouwen die borstvoeding geven.<sup>1</sup> Er lijkt geen relatie tussen de maternale bloedsuikerspiegels en de glucoseconcentratie van moedermelk bij diabetische vrouwen en controlepersonen.<sup>1</sup>

Omdat beperkte klinische informatie bestaat over het blootstellen van pasgeborenen aan orale bloedglucoseverlagende middelen via moedermelk wordt, vanwege de potentieel ernstige bijwerking van neonatale hypoglykemie, geadviseerd om borstvoeding en gebruik van orale bloedglucoseverlagende middelen niet te combineren.<sup>4,5</sup>

## Conclusie

Niveau 2

Borstvoeding door vrouwen met diabetes mellitus gaat gepaard met een verhoogd risico van het niet goed op gang komen van de borstvoeding, neonatale hypoglykemie, maternale hypoglykemie en mastitis.

*B: Ferris<sup>1</sup>, Ferris<sup>2</sup>, Neubauer<sup>3</sup>*

‘Evidence’-tabel: *zie bijlage*

## Overige overwegingen

Voor de vrouw met diabetes zijn geen specifieke redenen om af te zien van het geven van borstvoeding.

## Aanbevelingen

- Om het vertraagd op gang komen van de borstvoeding en neonatale hypoglykemieën te voorkomen, moeten de moeders in de gelegenheid worden gesteld om zo spoedig mogelijk na de bevalling hun kind te voeden. Daarom moet de pasgeborene zo veel mogelijk bij de moeder blijven en pas op de couveuseafdeling worden opgenomen wanneer een specifieke medische indicatie optreedt. Vanwege het verhoogde risico van maternale hypoglykemieën in het kraambed is het niet aan te bevelen in deze periode een scherpe glucoseregulatie na te streven.
- Geadviseerd wordt om borstvoeding en gebruik van orale bloedglucoseverlagende middelen niet te combineren.

## Literatuur

1. Ferris AM, Neubauer SH, Bendel RB, Green KW, Ingardia CJ, Reece EA. Perinatal lactation protocol and outcome in mothers with and without insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 1993;58:43-8.
2. Ferris AM, Dalidowitz CK, Ingardia CM, et al. Lactation outcome in insulin-dependent diabetic women. *J Am Diet Assoc* 1988;88:317-22.
3. Neubauer SH, Ferris AM, Chase CG, et al. Delayed lactogenesis in women with insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 1993;58:54-60.
4. Merlob P, Levitt O, Stahl B. Oral antihyperglycemic agents during pregnancy and lactation: a review. *Paediatr Drugs* 2002;4:755-60.
5. Farmacotherapeutisch Kompas. [www.cvzkompassen.nl/fk](http://www.cvzkompassen.nl/fk)

#### 4.4 Welke adviezen moeten ten aanzien van anticonceptie worden gegeven?

Er is weinig ‘evidence’ over de keuze van een specifieke anticonceptiemethode. In het algemeen zijn er geen argumenten om vrouwen met diabetes anders te adviseren dan vrouwen zonder diabetes.<sup>1-3</sup>

Een IUD (‘intra uterine device’) is ook voor een vrouw met diabetes een goede vorm van anticonceptie.

Omdat een infectie bij diabetes fulminanter kan verlopen, is het van belang het IUD onder aseptische omstandigheden in te brengen, eventueel antibioticaprofylaxe toe te passen en bij een mogelijke infectie deze adequaat te behandelen.<sup>4</sup>

Het enige onderzoek dat iets zegt over glucoseregulatie en orale anticonceptiva is van Petersen.<sup>1</sup> Orale anticonceptiva met 30 microg ethinylestradiol en 75 microg gestodeen hebben geen effect op de glucoseregulatie en geen effect op het atherosclerosegeassocieerde lipoproteïenmetabolisme.<sup>1</sup>

#### Conclusie

Niveau 3

In het algemeen zijn er geen argumenten om vrouwen met diabetes ten aanzien van anticonceptie anders te adviseren dan vrouwen zonder diabetes.

*B: Petersen<sup>1</sup>, D: Petersen<sup>2</sup>, Kjos<sup>4</sup>*

‘Evidence’-tabel: zie bijlage

#### Overige overwegingen

Specifieke literatuur over de invloed van de verschillende versies van de combinatiepil of het progesteron-‘only’-preparaat op de glucoseregulatie en vasculaire complicaties bij vrouwen met diabetes is niet beschikbaar.

#### Aanbevelingen

- Met alle vrouwen met diabetes in de reproductieve leeftijd moet anticonceptie worden besproken. Voor vrouwen met diabetes die ouder zijn dan 35 jaar en/of vasculaire afwijkingen hebben, is het wellicht veiliger om geen orale combinatiepil voor te schrijven. In plaats daarvan een progesteron-‘only’-preparaat.<sup>5</sup>
- Ernstige diabetes die al langer dan 20 jaar bestaat en/of aanwezig is in combinatie met nefropathie, retinopathie, neuropathie en/of vaatziekten vormt een absolute contra-indicatie voor de combinatiepil.<sup>6,7</sup>

## Literatuur

1. Petersen KR, Skouby SO, Vedel P, Haaber AB. Hormonal contraception in women with IDDM. Influence on glycometabolic control and lipoprotein metabolism. *Diabetes Care* 1995;18:800-6.
2. Petersen KR, Skouby SO, Jespersen J. Contraception guidance in women with pre existing disturbances in carbohydrate metabolism. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 1996;1:53-9.
3. Gupta S. Clinical guidelines on contraception and diabetes. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 1997;2:167-71.
4. Kjos SL. Contraception in diabetic women. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1996;23:243-58.
5. ACOG Committee on Practice Bulletins-Gynecology. The use of hormonal contraception in women with coexisting medical conditions. *ACOG Practice Bulletin*. Number 18, July 2000. *Int J Gynaecol Obstet* 2001;75:93-106.
6. Orale anticonceptie: de combinatiepil. NVOG-richtlijn nr 40. Januari 2000. [www.nvog.nl](http://www.nvog.nl).
7. Medical eligibility criteria for contraceptive use. Third edition 2004. WHO. [http://www.who.int/reproductive-health/publications/MEC\\_3/mec.pdf](http://www.who.int/reproductive-health/publications/MEC_3/mec.pdf).

# 5. Neonatale hypoglykemie

## 5.1 Wat is een goed diagnostisch en therapeutisch afkappunt voor de diagnose neonatale hypoglykemie?

### Wetenschappelijke onderbouwing

Het effect van hypoglykemie kan worden onderscheiden op basis van (1) de zichtbare klinische symptomen (o.a. spiertrekkingen, sloomheid, tremor, convulsie, apneu), (2) de 'normale' verdeling van neonatale bloedsuikers: 2 SD onder het gemiddelde, (3) de metabole niet altijd passagère effecten op de hersenen<sup>1</sup> en (4) de latere gevolgen voor de psychomotore ontwikkeling. Een plasmagluucose van 2,6 mmol/l wordt als ondergrens van normaal beschouwd.<sup>2</sup> Toch zijn er in de literatuur geen afdoende onderzoeken beschreven om wat betreft hypoglykemie een juiste scheiding aan te brengen tussen diegenen met een hypoglykemie die moeten worden behandeld en zij voor wie dit mogelijk niet schadelijk is, omdat bijvoorbeeld ketonlichamen en lactaat als een alternatief substraat kunnen worden gebruikt.<sup>3</sup> Daardoor is bij patiënten met diabetes tijdens de zwangerschap, alwaar onder de conditie van hyperinsulinisme de ketonlichaamproductie bij de neonat beperkt is, monitoring van bloedsuikers aangewezen. Indien er geen bijkomende klinische verschijnselen zijn kan een ondergrens van 2,0 mmol/l worden gehanteerd. Wel dient met extra voeding normoglykemie te worden nagestreefd. Bij deze neonaten is bij bloedsuikers lager dan 2,0 mmol/l, zeker bij het persisteren hiervan of in geval van klinische symptomen, altijd een meer invasieve interventie noodzakelijk.<sup>2</sup>

### Conclusie

Niveau 4

Bij neonaten van moeders met diabetes (gravidarum) kan een incidentele bloedsuiker van 2,0 tot 2,6 mmol/l waarschijnlijk wel worden geaccepteerd. Bij een gebrek aan ketonlichamen, zoals met name bij (perinataal) hyperinsulinisme en/of hypoglykemie is een ondergrens van 2,6 mmol/l het meest aangewezen.

*B: Kinnala<sup>1</sup>, C: Adam<sup>3</sup>, D: Cornblath<sup>2</sup>*

### Literatuur

1. Kinnala A, et al. Cerebral Magnetic Resonance Imaging and ultrasonography findings after neonatal hypoglycemia. *Pediatrics* 1999;103:724-9.
2. Cornblath M, et al. Controversies regarding definition of neonatal hypoglycemia: Suggested operational thresholds. *Pediatrics* 2000;105:1141-5.
3. Adam A, et al. Oxidation of glucose and D-B-OH-butyrate by the early human fetal brain. *Acta Paediatr Scand* 1975;64:17-24.

## 5.2 Wat is de incidentie van neonatale hypoglykemie bij de verschillende vormen van diabetes mellitus?

### Wetenschappelijke onderbouwing

Veelal wordt de incidentie van hypoglykemie weergegeven als percentage van alle neonaten, zonder nadere specificaties naar de grenswaarde van de bloedsuiker of het type van de diabetes mellitus. De gerapporteerde percentages wisselen tussen 1 en 50%.

Bij 323 zwangerschappen met diabetes mellitus type 1 worden bloedsuikers van < 2,6 mmol/l bij 64% en bloedsuikers van < 2,0 bij 44% van de neonaten gerapporteerd.<sup>1</sup>

Bij diabetes mellitus type 2 ligt dit in dezelfde range: 51% van alle neonaten.<sup>2</sup>

Bij zwangerschapsdiabetes zijn de conclusies in de literatuur niet eensluidend of bij deze neonaten een verhoogde incidentie van hypoglykemieën bestaat. Bij 143 opeenvolgende zwangerschappen met zwangerschapsdiabetes en 143 niet-diabetische controlezwangerschappen gepaard voor leeftijd, pariteit en BMI tijdens de zwangerschap werd neonatale hypoglykemie (hier < 2,0 mmol/l) bij 24% van de zwangerschapsdiabetesgroep vastgesteld. In de controlegroep werden de bloedsuikers echter niet standaard bepaald.<sup>3</sup> In een ander onderzoek<sup>4</sup> wordt geen verschil in de incidentie van hypoglykemie (hier < 2,2 mmol/l) vastgesteld; '24 out of 92 newborns (26%) of mothers with GDM versus 20 out of 68 (29%) in the control group'. Uit andere onderzoeken blijkt dat hypoglykemie ook bij gezonde neonaten (zonder maternale diabetes) frequent voorkomt.<sup>5</sup>

### Conclusie

Neonatale hypoglykemieën komen frequent voor bij diabetes tijdens de zwangerschap met name bij diabetes mellitus type 1 en type 2.

*Evers<sup>1</sup>, Watson<sup>2</sup>*

### Aanbeveling

Gezien de gevolgen van hypoglykemie in combinatie met de verwachte lage ketonlichaamproductie is het advies om bij met insuline behandelde zwangerschapsdiabetes neonaten te screenen op hypoglykemie (zie *figuur 2*).

### Literatuur

1. Evers I, et al. Risk of complications of pregnancy in women with type 1 diabetes: nationwide prospective study in the Netherlands. *BMJ* 2004;328:908-15.
2. Watson D, Rowan J, Neale L, Battin MR. Admissions to neonatal intensive care unit following pregnancies complicated by gestational or type 2 diabetes. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2003;43:429-32.
3. Jensen DM, Sorensen B, Feilberg-Jorgensen N, Westergaard JG, Beck-Nielsen H. Maternal and perinatal outcomes in 143 Danish women with gestational diabetes mellitus and 143 controls with a similar risk profile. *Diabet Med* 2000;17:281-6.



4. Sarkar S, et al. A prospective controlled study of neonatal morbidities in infants born at 36 weeks or more gestation to Women with diet-controlled gestational diabetes (GDM-class A1). *J Perinatol* 2003;23:223-8.
5. Kalhan S, et al. Hypoglycemia: What is it for the neonate? *Am J Perinatol* 2000;17:11-8.

### 5.3 Wat is het gevolg van neonatale hypoglykemie op korte en lange termijn?

#### Wetenschappelijke onderbouwing

Onder extreme omstandigheden, zoals bij congenitaal hyperinsulinisme, leiden frequente en diepe hypoglykemieën bij 44% tot psychomote retardatie en bij 25% tot epilepsie.<sup>1</sup> Late gevolgen van langdurige of herhaalde hypoglykemieën zijn bijna nooit monocausaal te herleiden op de neonatale hypoglykemie. Veranderingen ten gevolge van ernstige hypoglykemie zijn zichtbaar op MRI, maar zijn vaak morfologisch passagère. Hoewel de ‘power’ om een verschil te kunnen aantonen van veel onderzoeken gering is, bestaan in de conditie van een normale glucoseregulatie bij de moeder, waarbij alternatieve energiebronnen als ketonlichamen normaal beschikbaar zijn, geen aanwijzingen voor cerebrale schade.

#### Diabetes mellitus type 1 en type 2 en zwangerschapsdiabetes behandeld met insuline

Essentieel is dat naast hypoglykemie onder de conditie van relatief hoge insulinespiegels bij de neonaat de vorming van ketonen als alternatief substraat voor de hersenen inadequate is. Kinderen van moeders met (zwangerschaps)diabetes met ernstige neonatale hypoglykemie (< 1,6 mmol/l) hebben een significant slechtere score bij de screening naar ‘minimal brain dysfunction’ dan controlepersonen.<sup>2</sup>

#### Zwangerschapsdiabetes behandeld met dieet

Het is niet duidelijk wat de langetermijngevolgen zijn. Pathofysiologisch is te verwachten dat macrosome neonaten geboren uit deze zwangerschappen (bij het vermoeden van macrosomie ten gevolge van intra-uterien hyperinsulinisme is het hoofdje relatief klein ten opzichte van de forse thorax- en schouderomvang) een verhoogd risico kunnen hebben van neonatale hypoglykemieën zonder alternatief substraat.

#### Conclusie

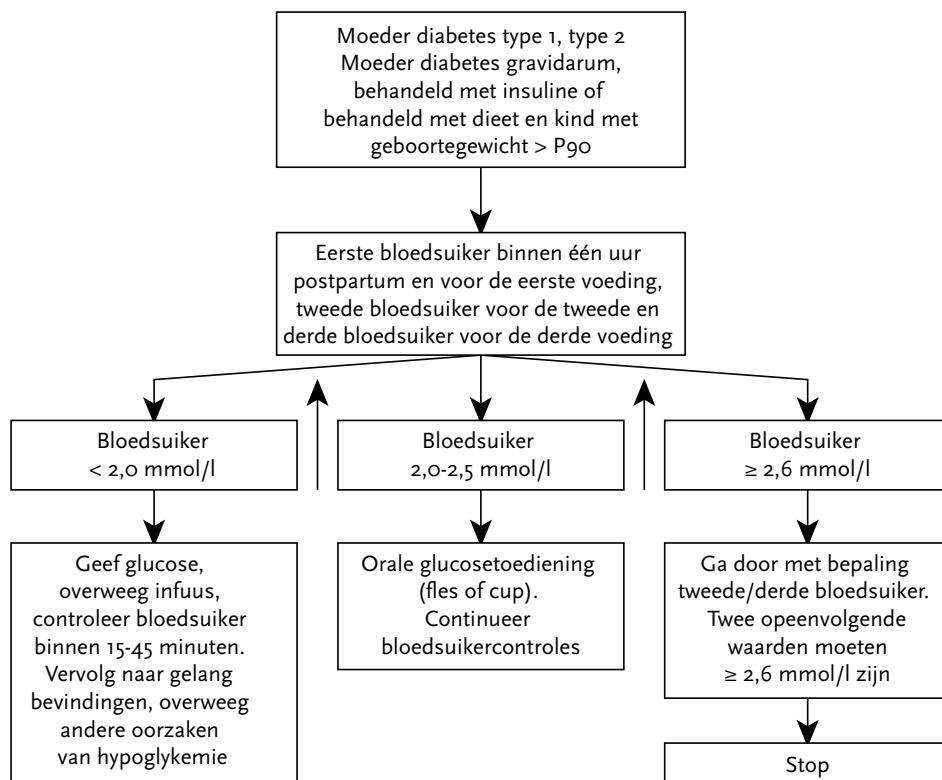
Niveau 3

Diabetes tijdens de zwangerschap, behandeld met insuline en geassocieerd met uitgesproken hyperinsulinisme bij de neonaat, vormt een risico voor cerebrale schade. Onder deze conditie treedt hypoglykemie op, potentieel in combinatie met het ontbreken van ketonlichamen, die dienen als alternatief substraat voor de hersenen.

C: Steninger<sup>2</sup>

## Aanbevelingen

- Risicogroepen voor hypoglykemie zijn pasgeborenen van moeders met diabetes mellitus type 1, type 2 of zwangerschapsdiabetes. Voor patiënten met zwangerschapsdiabetes geregeld met een dieet is de kans op langetermijnschade bij het kind als gevolg van hypoglykemie minder evident. Voor deze groep kan het geboortegewicht > P90 als aanvullende risicofactor worden genomen alvorens tot screenen over te gaan.
- Bepalingen van neonatale bloedsuikers hebben een spoedeisend karakter, omdat met interventies zonodig direct moet kunnen worden gestart. In het algemeen is opname van de risicogroepen op een kinder-/kraamafdeling van een ziekenhuis dus noodzakelijk. Voor de met insuline behandelde diabetespatiënten geldt dat zij in ieder geval in een ziekenhuis dienen te bevallen waar neonatale glucosecontroles gemakkelijk te realiseren zijn. In de thuissituatie is bloedsuikermeting bij neonaten niet aangewezen. Neonatale bloedsuikermetingen zijn door de hoge hematocrietwaarden alleen betrouwbaar uit te voeren door een laboratorium-‘assay’ of door een glucosemeter die voldoet aan de eisen van de Stichting Kwaliteitscontrole Medische Laboratoria.<sup>3</sup> Glucosemetingen in de eerste lijn worden daarom niet aanbevolen. In de eerste lijn dient men alert te zijn op het vroegtijdig starten met voeding. Bij verdenking op symptomen van hypoglykemie is het advies om door te sturen naar de tweede lijn voor diagnostiek en behandeling.
- Screening van genoemde risicogroepen door bepaling van drie neonatale bloedsuikers (eerste binnen één uur postpartum en vóór de eerste voeding, die zo spoedig mogelijk na de geboorte wordt gegeven, tweede en derde bloedsuiker voor de tweede respectievelijk derde voeding).  
Bij bloedsuiker < 2,0 mmol/l wordt in principe invasief behandeld. Bij bloedsuikers  $\geq 2,0$  mmol/l en < 2,6 mmol/l wordt wel extra voeding gegeven per speen in geval van flesvoeding of met cup in geval van borstvoeding. In geval van bloedsuikers  $\geq 2,0$  en < 2,6 wordt de screening verlengd totdat er ten minste twee achtereenvolgende normale bloedsuikers zijn vastgesteld.
- Buiten beschouwing zijn gelaten eventueel bijkomende condities waarbij neonatale bloedsuikers dienen te worden bepaald (pre- en dysmaturiteit, sepsis, asfyxie, hyperviscositeit e.d.). In geval van klinische symptomen (o.a. spiertrekkingen, sloomheid, tremor, convulsie, apneu) wordt altijd met spoed een bloedsuiker bepaald en direct een kinderarts geconsulteerd. Tevens dient men op andere comorbiditeit bedacht te zijn, waaronder macrosomie, hyperbilirubinemie, congenitale afwijkingen, hypocalciëmie en polycythemie.



**Figuur 2** Strategie voor de diagnostiek en behandeling van neonatale hypoglykemie

## Literatuur

1. Meissner T, et al. Long-term follow-up of 114 patients with congenital hyperinsulinism. *Eur J Endocrinol* 2003;149:43-51.
2. Steninger E, et al. Long term neurological dysfunction and neonatal hypoglycaemia after diabetic pregnancy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1998;79:F174-9.
3. Houweling ST, Kleefstra N, van Ballegooie E, Miedema K, Rischen R, Heeg J. Diagnostiek van diabetes mellitus: beperkte plaats voor draagbare glucosemeters. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005;149:694-7.



# Bijlage 'Evidence'-tabellen

Tabel bij vraag 1.3: Relatie tussen periconceptionele  $HbA_{1c}$  en congenitale malformaties

Auteur, jaar	Onderzoeksoepzet	Patiënten	Eindpunten	Controlegroep	Resultaten	Opmerkingen
Evers, 2003	Prospectief landelijk cohort gedurende 1 jaar	Alle vrouwen met diabetes type 1 (n=324), zwanger in een periode van 12 maanden	Congenitale afwijkingen (CA) (alle, licht, ernstig); perinatale mortaliteit Onderzoek naar determinanten	Algemene gegevens uit de landelijke registratie	Alle CA: 8,8% (Normaal: 2,6%) (p<0,05) Ernstige CA: 5,5%; lichte: 3,3% CA namen toe met toename eerste trimester $HbA_{1c}$ : $HbA_{1c}$ 4-6,0%: 6,3% $HbA_{1c}$ 6,1-7,0%: 6,4% $HbA_{1c}$ > 7,0%: 12,9% Ernstige CA: $HbA_{1c}$ $\leq$ 7,0: 2,7% $HbA_{1c}$ > 7,0%: 10,0%	In deze goed voorbereide groep met een $HbA_{1c}$ < 7,0% bij 75% van de vrouwen nog steeds een hoog percentage CA Hier geen verschil bij een $HbA_{1c}$ 4-6% vs. 6-7%, maar de aantallen patiënten zijn beperkt ('power' van de vergelijking tussen subgroepen beperkt)
Jensen, 2004	Prospectief multicentrumonderzoek	Alle vrouwen met diabetes type 1 uit academische centra en geïnteresseerde centra	Congenitale afwijkingen (CA): 'major' en 'minor'	Gegevens van de algemene bevolking	Alle CA: 5,0% bij DM type 1, 2,8% in bevolking. RR: 1,7 (BI: 1,3-2,2). Bij DM type 1: 55% van de CA waren 'major'	Selectie van patiënten (niet alle centra deden mee)
French study group, 2003	Prospectief database-onderzoek	Vrouwen met diabetes type 1 in tertiaire centra	Congenitale afwijkingen: 'major'	Geen	Alle 'major' CA: 4,5%	Hier alleen de gegevens van diabetes type 1 Selectie van centra en dus van patiënten. $HbA_{1c}$ aangegeven onder en boven 8%, alleen 'major' congenitale afwijkingen
Penney, 2003	Prospectief multicentrumonderzoek	260 vrouwen met diabetes type 1 in 12 maanden	Congenitale afwijkingen	Algemene bevolkingsdata	Alle CA: 6,0% (BI: 3,2-10,1)	
Casson, 1997	Regionaal cohort, multicentrum, retrospectief	Alle vrouwen met diabetes type 1 1990-1994: 462	Congenitale afwijkingen	Algemene gegevens uit de bevolking	CA 9,4%; algemene bevolking 0,9%	Operationele definitie van de congenitale afwijkingen niet helemaal duidelijk beschreven (EUROCAT); auteurs melden later dat alleen 'major' CA werden geïnccludeerd. Zwangerschapsduur bij eerste antenatale controle niet genoemd

## Vervolg tabel bij vraag 1.3

Auteur, jaar	Onderzoeksoepzet	Patiënten	Eindpunten	Controlegroep	Resultaten	Opmerkingen
Hawthorne, 1997	Regionaal retrospectief cohort	Alle vrouwen met pre-existente diabetes: 113	Congenitale afwijkingen	Algemene gegevens uit de bevolking	CA bij DM: 8,3% niet-DM: 2,1%	CA-definitie niet gedetailleerd gegeven
Temple, 2002	Prospectief cohort, 9 jaar, 'single centrum	Vrouwen met diabetes type 1, HbA <sub>1c</sub> ≤ 7,5% vs. > 7,5% bij eerste antenatale controle	Ernstige congenitale afwijkingen	Geen	Ernstige CA: 3%; HbA <sub>1c</sub> ≤ 7,5%: 1%; HbA <sub>1c</sub> > 7,5%: 8% (p=0,03); RR: 9,3 (BI: 1,1-79,9)	'Single'-centrum (selectie niet uitgesloten), normale waarde niet genoemd, tijdstip van meting tijdens de zwangerschap niet genoemd
Suhonen, 2000	Follow-up	709 patiënten DM type 1 1988-97	Incidentie 'major' CA, 'minor' CA en elke CA Relatie met HbA <sub>1c</sub> -waarde	729 niet-diabetische controles	CA met DM: 4,2%; niet-DM: 1,2%; p<0,05; 'minor' CA: DM: 6,1%; niet-DM: 3,0%; p<0,05 Elke CA: DM: 10,3%; niet-DM 4,4%; (p<0,05) Risiko 'major' DM neemt toe boven 2 SD boven de gemiddelde HbA <sub>1c</sub> -waarde van niet-diabetische zwangere	Duidelijk onderzoek
Steel, 1990	Vergelijkend retrospectief onderzoek	239 patiënten 143 goede voorbereiding 96 late presentatie	Incidentie van ernstige CA HbA <sub>1c</sub>	Geen	Goede voorbereiding: 1,4% Slechte voorbereiding: 10,4% (p<0,005); RR 7,4 (BI: 1,7-33,2) HbA <sub>1c</sub> goede voorbereiding: 8,4%; slechte voorbereiding: 10,5% (p<0,05)	Normale waarde HbA <sub>1c</sub> : 5,9-8,0% Goede voorbereiders waren significant jonger, vaker een stabiele relatie en rookten minder
Goldman, 1986	Vergelijkend retrospectief onderzoek	75 patiënten met diabetes type 1: 44 met voorbereiding; 31 zonder voorbereiding	Incidentie van alle CA	Geen	Goede voorbereiding: 0/44 (0%); slechte voorbereiding: 3/24 (9,6%)	HbA <sub>1c</sub> beter met goede voorbereiding vergeleken met slechte voorbereiding Determinanten slechte voorbereiding: jonger, kortere duur van diabetes en lagere pariteit; 11/31 (35%) van de zwangerschappen ongepland
Fuhrmann, 1983	Niet-gerandomiseerd onderzoek	292 patiënten met uitgebreide pre- en periconceptionele zorg	Ernstige CA	128 patiënten met gebruikelijke zorg	'Major' CA in interventie-groep: 1/292 = 0,8% 'Major' CA in controle-groep: 22/128 = 7,5% p<0,01	

### Vervolg tabel bij vraag 1.3

Auteur, jaar	Onderzoeksoepzet	Patiënten	Eindpunten	Controlegroep	Resultaten	Opmerkingen
French study group, 2003	Prospectief database-onderzoek	146 vrouwen met diabetes type 2	Ernstige CA	Geen	CA bij DM type 2: 3,5%	Selectie van centra en dus van patiënten HbA <sub>1c</sub> aangegeven onder en boven 8%, alleen 'major' congenitale afwijkingen
Clausen, 2004	Retrospectief cohort, 'single'-centrum	61 patiënten met diabetes type 2; 240 met diabetes type 1	Ernstige CA; relatie met eerste HbA <sub>1c</sub> van de zwangerschap	Geen	CA bij type 2: 6,6% CA bij type 1: 2,9% associatie tussen HbA <sub>1c</sub> en incidentie CA	HbA <sub>1c</sub> ook bij type 2 een belangrijke determinant van de incidentie van CA. De incidentie CA en de perinatale mortaliteit was hoger bij non-Kaukasische groepen, hoewel niet-statistisch significant. Dit kan te maken hebben met de kleine groepsgrootte. Eerste contact bij gemiddeld de 13 <sup>e</sup> zwangerschapsweek; 5% van de zwangerschappen was gepland
Dunne, 2003	Retrospectief cohort, multicentrum	182 vrouwen met diabetes type 2	CA (niet gedefinieerd); relatie met glucose-regulatie gemeten aan de glucosewaarden	Geen	18/182 (9,9%); toenemend met slechtere glucoseregulatie	Slechtere glucoseregulatie gerelateerd aan stijgende incidentie van CA
Farrell, 2002	Retrospectief cohort, 'single'-centrum	317 diabetes type 2	Ernstige CA	DM type 1 (221) en ZDM (1822)	Type 2: 4,4%; type 1: 7,2%; ZDM: 1,4% ZDM persisterende hyperglykemie postpartum: 4,6% (= type 2); ZDM normoglykemie postpartum: 0,9%	
Towner, 1995	Prospectief cohort, 'single'-centrum	332 zwangerschappen bij diabetes type 2	Alle CA, 'major' en 'minor'	Geen	Alle CA: 16,9%; 'minor' CA: 5,1%; 'major' 11,7%	
DCCT, 1996	Prospectief niet-gerandomiseerd	DM type 1: intensief: 135; conventioneel: 135; preconceptioneel: 52; conventioneel postconceptioneel: 83	'Major' CA	Geen	Intensief: 1,1% Conventioneel: 8,1% Conventioneel → intensief preconceptioneel: 5,9% Conventioneel → intensief postconceptioneel: 7,0%	De therapeutische abortus wordt niet meegerekend; drie in de intensieve groep en drie in de conventionele groep



Tabel bij vraag 2.4 A: Wat is het risico voor de moeder bij een zwangerschap bij diabetes mellitus type 1 en diabetische nefropathie?

Auteur, jaar	Onderzoeksofzet	Patiënten	Controlegroep	Eindpunten	Resultaten	Opmerkingen
Ekborn, 2001	Prospectief cohort-onderzoek	DM type 1 Normo-albuminurie (203), micro-albuminurie (26) of macro-albuminurie (11); GFR > 90	Geen	Prematuriteit 34 weken; 37 weken, pre-eclampsie	Norm-albuminurie → microalbuminurie → macroalbuminurie Prematuur 34 weken: 6%, 23% 45%; Prematuur 37 weken: 35%, 62%, 91%; pre-eclampsie: 6%, 42%, 64%	Geen gegevens over percentage sectio
Biesenbach, 1994	Retrospectief cohort-onderzoek	DM type 1 Normo-albuminurie (30); microalbuminurie (12); GFR > 90	Geen	Prematuriteit 34 weken; pre-eclampsie, sectio	Normo-albuminurie → microalbuminurie: pre-matuur 34 weken: 0%, 8,3%; pre-eclampsie: 6,6%, 16%; sectio: 46,6%, 66,6%	Klein cohortonderzoek
Kimmerle, 1995	Retrospectief cohort-onderzoek	DM type 1 met nefropathie (1982-1992): proteinurie (n=40 zwangerschappen; 33 vrouwen) (nefrogroep: NG)	DM type 1 zonder nefropathie (n=110; CTR)		4/40 zwangerschappen getermineerd wegens nefropathie en hypertensie Klaring was normaal in 26/36 van de zwangerschappen NG: derde trimester: HbA <sub>1c</sub> binnen normale 'range' trimester: 81%; pre-eclampsiebeeld: 19%; tijdelijke toename retinopathie: 53%; proteinurie > 3 gr/dag: 55% Prematuriteit 34 wk significant hoger bij NG 31% vs. CTR: 2,7%	Kleine groepsofmeting met retrospectieve data, maar een aantal aandachtspunten wordt onderstreept

## Vervolg tabel bij vraag 2.4 A

Auteur, jaar	Onderzoeksofzet	Patiënten	Controlegroep	Eindpunten	Resultaten	Opmerkingen
Gordon, 1996	Retrospectief cohort-onderzoek	DM type 1 en macroalbuminurie (45 vrouwen en zwangerschappen): GFR > 90 (A:34); GFR 60-90 (B:7); GFR < 60 ml/min (C:4) Proteinurie ≤ 1gr/dag (D: 20); proteinurie > 1gr/dag (E: 25)	Geen	Geboorteweek; pre-eclampsie prematuuriteit 34 weken; sectio	Prematuriteit: 16% Inverse relatie tussen klaring of proteinurie en zwangerschapsduur bij geboorte Geboorteweek: 35,8 ± 2,3; A: 37,5 ± 2,3; B: 36,4 ± 1,0; C: 34,5 ± 3,5; niet-significant Pre-eclampsie: 53%; A: 47%; B: 57%; C: 65% (niet-significant) D: 30% vs. E: 74% (p=0,01) Sectio: 80%	Gegevens aan de hand van de CFR binnen de groep van diabetische nefropathie en proteinurie Vergelijkingen tussen subgroepen worden gehinderd door de geringe 'power' gezien de beperkte groepsgrootten Zeiker wanneer zowel naar klaring als mate van proteinurie wordt ingedeeld
Miodovnik, 1996	Retrospectief cohort-onderzoek	DM type 1 en proteinurie (n=56; 46 met adequate data, n)	DM type 1 zonder nefropathie (GN)	Geboorteweek; prematuuriteit 34 weken; 37 weken; pre-eclampsie; sectio	Geboorteweek: N: 35,3 ± 3,8; GN: 37,2 ± 2,7; prematuuriteit 34 weken: N: 22%; GN: 10%; prematuuriteit 37 weken; N: 57%; GN: 25%; pre-eclampsie; N: 65%; GN: 19%; allen significant; sectio: N: 76%; GN: 69% (niet-significant)	Retrospectief onderzoek uit de periode 1979-1988
Purdy, 1996	Retrospectief cohort-onderzoek	DM type 1 en verminderde klaring (n=11)	Geen	Geboorteweek, prematuuriteit 37 weken, 'major' congenitale afwijkingen (CA)	Geboorteweek: 34,3 (24,2-38,1); prematuuriteit 37 weken: 78,6%; CA: 14,3%	Klein, retrospectief onderzoek

Tabel bij vraag 2.4 C: Wat is het risico van zwangerschap bij een vrouw die een CVA heeft doorgemaakt?

Auteur, jaar	Onderzoeksoptype	Patiënten	CTRL	Eindpunten	Resultaten	Opmerkingen
Coppage, 2004	Retrospectief cohortonderzoek	23 (35 zwangerschappen)	Geen	Nieuw CVA	0% recidief	Kleine groep DM kwam weinig voor
Lamy, 2000	Retrospectief cohortonderzoek	489 patiënten en 489 zwangerschappen	Geen	Nieuw CVA	Recidief: 1% in 1 jaar, 2,3% in 5 jaar, 11% in 14 jaar; relatief risico verhoogd in postpartumperiode en bij 'definite cause'	Geen gegevens over patiënten met DM

Tabel bij vraag 2.5 A: Foetale morbiditeit en mortaliteit in de tweede helft van de zwangerschap

Auteur, jaar	Mate van bewijs	Aantal patiënten	Aantal controles	Gegevensverzameling	Uitkomsten
Casson, 1997	B1	462 zwangerschappen bij 355 vrouwen met IDDM	Alle geboorten geregistreerd in de landelijke registratie	Populatie cohortonderzoek in 1 regio in 1990-1994	Gemiddeld geboortegewicht was 1,3 SD hoger dan bij de controles IUID-ratio 25/1000 geboorten 95%-CI 8,9-41,4 Regionaal 4,7-5,0/1000
Dunne, 1999	C	21 zwangerschappen bij 18 patiënten		Retrospectief statusonderzoek in de periode 1990-1997	Bij 83% hypertensie en bij 47% albuminurie > 3 g/24 uur aan het eind van de zwangerschap; 57% prematuur; 'take home baby rate' 90%
Dunne, 2003	C	182 eenlingzwangerschappen bij vrouwen met diabetes type 2	Regionale en nationale gegevens van het nationale bureau voor statistiek	Gegevens over 1990 t/m 2002 uit 5 klinieken werden prospectief geregistreerd in een database	16 (8,8%) miskramen, 2 (1,2%) IUID's, 28% geboortegewicht > P <sub>90</sub> , 53% keizersnede, 37% opname op couveuseafdeling
Hanson, 1998	B1	491 zwangerschappen bij vrouwen met DM type 1	Alle zwangerschappen geregistreerd in de landelijke registratie	Landelijk onderzoek van 1983 t/m 1985	Zwangerschapshypertensie en pre-eclampsie in 20,6% van de type 1 diabetische zwangerschappen vs. 5% in de landelijke populatie Nefropathie (p<0,001) en retinopathie (p<0,01) zijn onafhankelijke risicofactoren
Hawthorne, 1994	C	113 zwangerschappen bij 111 vrouwen met DM	Geen	Prospectieve verzameling van gegevens in 1 regio in 1994	35% macrosoom (> P <sub>95</sub> )
Jensen, 2004	B1	1218 zwangerschappen > 24 weken bij 990 vrouwen met DM type 1	70,089 bevallingen in 1995 geregistreerd door de 'Danish Health Board'	Prospectief landelijk multicentrum-onderzoek van 1993 t/m 1999	IUID-ratio 21/1000 geboorten vs. 4,5/1000 bij de controles; RR 4,7, 95%-CI 3,2-7,0
Platt, 2002	B2	547 zwangerschappen bij vrouwen met DM	Regionale en nationale gegevens van het nationale bureau voor statistiek	Retrospectieve gegevensverzameling via verschillende bronnen in 10 klinieken van 1995 t/m 1999	IUID-ratio 30,1/1000 geboorten 95%-CI 16,6-50,0 vs. 5,1-5,4/1000 bij de controles
Sardesai, 2001	C	1 adipeuze diabetes type 2	Geen	Statusonderzoek, casus	Foetale sterfte t.g.v. hypertrofische cardiomyopathie
Taylor, 2002	C	107 vrouwen met IDDM	Geen	Statusonderzoek bij patiënten die in de periode 1-1-1994 tot 31-01-1999 in 1 ziekenhuis bevielen Maandelijks bepaling van HbA <sub>1c</sub>	Geen relatie tussen gemiddelde HbA <sub>1c</sub> en geboortegewicht

Vervolg tabel bij vraag 2.5 A

Auteur, jaar	Mate van bewijs	Aantal patiënten	Aantal controles	Gegevensverzameling	Uitkomsten
Väärasmäki, 2000	B1	296 opeenvolgende bevalingen bij 210 patiënten met diabetes type 1 in 1986-1995 in Noord-Finland	Alle eenlingzwangerschappen (44-678) geregistreerd in de regionale registratie van 1991-1995	'Population based birth cohort', prospectieve gegevensverzameling volgens een standaardprotocol	Slechte glucoseregulatie in het begin van de zwangerschap en diabetesse complicaties waren de belangrijkste risicofactoren voor langdurige couveuseopname en perinatale sterfte
Väärasmäki, 2002	B1	954 eenlingzwangerschappen bij patiënten met diabetes type 1 in 1986-1995 in Noord-Finland	31.8560 niet-diabetische eenlingbevallingen in het Finse medisch geboorteregister	'Population based birth cohort', prospectieve gegevensverzameling volgens een standaardprotocol in Finland van 1991 t/m 1995	IUVD 0,94%, OR 2,4; 95%-CI 1,2-4,7
Wood, 2003	C	913 zwangeren met diabetes	10.000 'random' gekozen controles	Retrospectief cohort en 'nested case-control' onderzoek van eind jaren '80 t/m augustus 1999	IUVD na 20 weken zwangerschap of met geboortegewicht > 500 g: 3,37% OR 4,39; 95%-CI 2,22-8,64

Tabel bij vraag 2.5 B: Wat is het risico voor het kind bij een zwangerschap bij diabetes mellitus type 1 en diabetische nefropathie?

Auteur, jaar	Mate van bewijskracht	Onderzoeksoepzet	Patiënten	Controles	Eindpunten	Resultaten	Opmerkingen
Biesenbach, 1994	C	Cohort, retro- of prospectief; ± 1990	12 patiënten met DM type 1 en micro-albuminurie (MI); GFR normaal	30 patiënten met DM type 1 en normo-albuminurie (NO); GFR normaal	Geboortegewicht SGA/AGA/LGA	Geboortegewicht: MI: $3083 \pm 707$ ; NO: $3277 \pm 690$ (niet-significant) SGA/AGA/LGA: MI: 16,6/75,1/8,3 NO: 0/96,7/3,3 (niet-significant)	Klein onderzoek, laat goede resultaten zien in de normo-albuminurie-groep
Kimmerle, 1995	B2	Cohort retrospectief 1989-1992	10 patiënten met DM type 1, proteinurie en verlaagde klaring (A); 26 patiënten met DM type 1, macroproteinurie met normale klaring (B)	110 patiënten met DM type 1 zonder nefropathie (C)	Geboortegewicht SGA	Geboortegewicht: A: $1640 \pm 607$ ; B: $2670 \pm 776$ ; C: $3565 \pm 748$ (significan verschillend) SGA: A: 30%; B: 19%; C: 1,8% (C vs. A + B: significant) Cebebrale uitkomst afwijkend bij 9 van de 8/35 kinderen (1 overleed aan 'sudden infant death syndrome') Bij 2 van de 8 was er geen prematuriteit, 1 werd geboren bij 35 wk en 5 vroeger dan 34 wk	Retrospectief onderzoek bij een beperkte patiëntengroep Belangrijke eerste gegevens over de langetermijntontwikkeling van de kinderen
Miodovnik, 1996	B2	Cohort retrospectief 1979-1988	46 patiënten met DM type 1 en proteinurie en normale of verlaagde klaring (A)	136 patiënten met DM type 1 zonder macroproteinurie (B)	Geboortegewicht LGA	Geboortegewicht: A: $2745 \pm 809$ ; B: $3401 \pm 710$ (significan verschil) LGA: A: 22%; B: 40% (p=0,05)	Groot retrospectief onderzoek uit jaren '80
Purdy, 1996	C	Cohort retrospectief	11 patiënten met DM type 1, proteinurie en verlaagde klaring	Geen	Geboortegewicht	Geboortegewicht: 2125 (540-3575)	Klein retrospectief onderzoek

Vervolg tabel bij vraag 2.5 B

Auteur, jaar	Mate van bewijskracht	Onderzoeksoptype	Patiënten	Controles	Eindpunten	Resultaten	Opmerkingen
Dunne, 1999	C	Cohort retrospectief	21 patiënten met DM type 1, proteinurie en normale of verlaagde klaring	Geen	Geboortegewicht SGA/AGA/LGA	Geboortegewicht: 2429 (985-4140) SGA/AGA/LGA: 14/76/10%	Klein retrospectief onderzoek

SGA: 'small for gestational age'; LGA: 'large for gestational age'; AGA: 'appropriate for gestational age'

Tabel bij vraag 2.6 A: Invloed van zwangerschap op diabetische nefropathie

Auteur, jaar	Onderzoeksofzet	Patiëntengroep	Controlegroep	Eindpunten	Resultaten	Opmerkingen
McCance, 1989	Prospectief cohort-onderzoek	DM type 1 met normo-albuminurie	Vrouwen zonder DM	Eiwuitscheiding	Toename in derde trimester en postpartum; DM > non-DM in derde trimester; postpartum geen verschil meer	Geen
Biesenbach, 1994	Retrospectief cohort-onderzoek	DM type 1 met normo-albuminurie (30) of microalbuminurie (12) bij normale klaring	Geen	Beloop proteïnurie en GFR	Toename eiwuitscheiding microalbuminurie > normo-albuminurie; allen naar 'baseline' in postpartumperiode; microalbuminurie: 27% passagere nefrotisch syndroom Toename GFR tijdens de zwangerschap gelijk in beide groepen	Geen
Dunne, 1999	Retrospectief cohort-onderzoek	DM type 1 (18 patiënten en 21 zwangerschappen) met macroalbuminurie en nefropathie: mild (17), matig (3) en ernstig (1)	Geen	Beloop proteïnurie en GFR	Proteinurie neemt toe; nefrotisch syndroom: 19% naar 47% (significant) GFR niet te beoordelen (50% follow-up en daardoor erg kleine groep (n=9))	Klein retrospectief onderzoek
Reece, 1992	Retrospectief cohort-onderzoek	DM type 1 (10) met macroalbuminurie en normale tot milde gestoorde nierfunctie	Geen	Beloop proteïnurie en GFR	Proteinurie neemt toe; nefrotisch syndroom van 25% naar 88%; GFR-verloop als passend bij beloop zonder zwangerschap	Klein retrospectief onderzoek met patiënten uit de periode 1970-1985



Vervolg tabel bij vraag 2.6 A

Auteur, jaar	Onderzoeksofzet	Patiëntengroep	Controlegroep	Eindpunten	Resultaten	Opmerkingen
Gordon, 1996	Retrospectief cohort-onderzoek	DM type 1 (45) met macroalbuminurie en GFR > 90 (34), 60-90 (7) en < 60 (4)	Geen	Beloop proteinurie en GFR	Proteinurie neemt toe; nefrotisch syndroom van 13% naar 56% met regressie naar uitgangswaarde na bevalling Significante daling van de GFR voor de gehele groep; dit berust met name op de groep met klaring < 60 ml/min; 3 van de 4 waren bij follow-up getransplanteerd Weinig effect op GFR als GFR vooraf > 90 was	Retrospectief onderzoek Tijdstip van follow-up niet gespecificeerd en individueel verschillend
Rossing, 2000	Retrospectief 'case-control'	DM type 1 met nefropathie en zwangerschap (26)	DM type 1 met nefropathie zonder zwangerschap (67)	Effect zwangerschap op GFR	Geen verschil gevonden	Geen
Miodovnik, 1996	Retrospectief vergelijkend cohort-onderzoek	DM type 1 met nefropathie (56); GFR normaal (F)	DM type 1 zonder nefropathie (173); GFR normaal (NF)	Effecten op GFR van pariteit; incidentie nieuwe diabetische nefropathie in NF en van terminaal nierfalen in F	Normale klaring; geen significante verandering GFR Risicofactoren ontwikkelen diabetische nefropathie in NF afhankelijk van glucoseregulatie, ethnische achtergrond, zwangerschapshypertensie of pre-eclampsie en ontwikkelen van proteinurie tijdens de zwangerschap Risicofactoren terminaal nierfalen niet te bepalen gezien de kleine groepsgrootte	Retrospectief onderzoek uit de periode 1978-1988 Geen ACE-remmers nog
Mackie, 1996	Retrospectief vergelijkend cohort-onderzoek	DM type 1 en nefropathie en verlaagde GFR (6)	DM type 1 en nefropathie en normale GFR (11)	Effecten op GFR	Normale GFR; geen significante verandering GFR	Klein retrospectief onderzoek met patiënten uit 1985-1993

Vervolg tabel bij vraag 2.6 A

Auteur, jaar	Onderzoeksofzet	Patiëntengroep	Controlegroep	Eindpunten	Resultaten	Opmerkingen
Purdy, 1996	Retrospectief cohort-onderzoek	DM type 1, zwangerschap en nefropathie met plasmacreatinine $\geq 124 \mu\text{mol/l}$ (11)	DM type 1 en nefropathie met plasmacreatinine $\geq 124 \mu\text{mol/l}$	Effecten op GFR en proteinurie	Afname GFR tijdens de zwangerschap 72% en blijvende afname bij 45% Hypertensieve ziekte bij 79% Dialyse bij 64% 7 patiënten; bij 5 van de 7 toegeschreven aan de zwangerschap Zwangerschap doet de achteruitgang van de nierfunctie versnellen tijdens de zwangerschap, maar niet na de zwangerschap in vergelijking met de controlegroep	Klein vergelijkend onderzoek In de groepen zwangeren werden geen ACE-remmers gebruikt tijdens de zwangerschap, bij 2 patiënten werden deze bij 5 weken amenorrhoeë gestopt 8 van de 11 patiënten uit de controlegroep gebruikten ACE-remmers
Kimmerle, 1995	Retrospectief cohort-onderzoek	DM type 1 en macroalbuminurie met GFR $> 80$ of $< 80$	Geen	Effecten op GFR	Daling GFR alleen bij verlaagde GFR (29,0 vs. 2,2 ml/min/jaar)	Retrospectief onderzoek

GFR: 'glomerular filtration rate'

Tabel bij vraag 2.6 B: Invloed van zwangerschap op diabetische retinopathie

Auteur, jaar	Onderzoeksoptype	Patiëntengroep	Eindpunten	CTRL	Resultaten	Opmerkingen
DCCT, 2000	Bij-onderzoek binnen RCCT	Conventioneel: 86 vrouwen met 135 ZS (22 vrouwen/ZS pas na conceptie beter ingesteld) Intensief: 95 vrouwen met 135 ZS	Progressie retinopathie: $\geq 1-3$ stappen op schaal; gedurende de zwangerschap en tot 1 jaar postpartum	Progressie in de groep niet-zwangere vrouwen	IT: $\geq 1$ stap: OR 1,63 (p=0,05) CT: $\geq 1$ stap: OR 2,48 (p<0,001) Prevalentie van $\geq 3$ stap: IT: 1,37 (NS) CT: 2,90 (p<0,003) Alleen in CT een associatie tussen mate van verbetering HbA1c en progressie retinopathie	Aantallen in de intensieve groep (IT) te laag voor analyse per trimester In de conventionele groep (CT) is de OR-toename in het tweede trimester 4,26 (p<0,0001) In beide groepen toegenomen retinopathie in de eerste 6 maanden postpartum Verbetering van de glucose-regulatie tijdens de zwangerschap is geassocieerd met verergering van retinopathie in de conventionele groep
Temple, 1990-1998	Prospectief cohortonderzoek	179 ZS bij 139 vrouwen	Ontstaan of verergering van retinopathie	Geen	'Baseline': 5,6% minimaal matige retinopathie; PDR 3,4% (9%) Progressie: 5,0%; IT: 2,2% Nefropathie: macula retinae oedeem Risicofactoren: > minimale DRP, duur > 10 jaar, initieel HbA <sub>1c</sub> hoger en daling groter (NS)	Progressie meestal aan het einde van het tweede trimester Dit zijn data uit de huidige tijd en relevant voor de huidige aanbevelingen, dit in tegenstelling tot de oude onderzoeken

Vervolg tabel bij vraag 2.6 B

Auteur, jaar	Onderzoeksofzet	Patiëntengroep	Eindpunten	CTRL	Resultaten	Opmerkingen
Chew, 1995	Cohort	386 patiënten met diabetes type 1	Toename schaal retinopathie of ontstaan proliferatieve retinopathie; begin en eind zwangerschap	'Baseline' non-diabetische groep	Progressie bij geen retinopathie op 'baseline': 10,3%, alleen micro-aneurysmata 21,1%, milde exudatieve RP: 18,8% en ernstige exudatieve RP: 54,8%; overgang naar proliferatieve RP alleen bij milde exudatieve RP (6,3%) en ernstige exudatieve RP 29,0%	Alleen 140 sets foto's beschikbaar: 189 alleen één of geen foto; 15 pre-existente proliferatieve retinopathie of eerdere lasertherapie
Rosemann, 1992	Follow-up	154 DM type 1; periode 1978-max 1990	Effect van hypertensieve ziekte op progressie retinopathie	Geen	Risicofactoren: HbA <sub>1c</sub> , daling HbA <sub>1c</sub> , 'baseline' RP, duur DM Onafhankelijk: 'baseline' RP en HbA <sub>1c</sub>	Wel data uit een vroegere periode 1978 tot eind jaren '80. Geen specifieke identificatie van patiënten met pre-eclampsie.
Lauszus, 2000	Follow-up	112 patiënten DM type 1 1993-1997	Progressie van retinopathie en determinanten	Geen	Progressie bij 33% van de patiënten. Risicofactoren: RP bij 'baseline', duur DM, hoogte HbA <sub>1c</sub> , mate van daling HbA <sub>1c</sub> , 'White'-klasse Meer progressie bij zwangerschapshypertensie en chronische hypertensie; onafhankelijk van andere risicofactoren	Progressie

ZS: zwangerschap; IT: intensieve therapie; CT: conventionele therapie; RP: retinopathie

Tabel bij vraag 2.7: Analoge insulines

Auteur, jaar	Onderzoeksoepzet	Patiëntengroep	Controlegroep	Eindpunten	Resultaten	Opmerkingen
Persson, 2002	RCT start na 15 weken zwangerschap	DM type 1 met insuline lispro (16)	DM type 1 met humane insuline (17)	HbA <sub>1c</sub> ; glucose-dagcurve	HbA <sub>1c</sub> geen verschil; glucose na ontbijt lager met insuline lispro; geen verschil hypoglykemie	Kleine groep; start na de embryogenetische periode
Battacchiarra, 2001	Retrospectief vergelijkend cohort-onderzoek	DM type 1 met insuline lispro (27)	DM type 1 met humane insuline (70)	HbA <sub>1c</sub> ; glucose-parameters	Geen verschil in HbA <sub>1c</sub> aan eind zwangerschap, geen verschil in hypoglykemie; congenitale afwijkingen niet hoger met insuline lispro	Beperkte groepsgrootte
Cypyk, 2004	Retrospectief vergelijkend cohortonderzoek	DM type 1 met insuline lispro (25)	DM type 1 met humane insuline (46)	HbA <sub>1c</sub>	Geen verschil tussen beide groepen	
Luokvaara, 2003	Prospectief cohort-onderzoek	DM type 1 met insuline lispro (36)	DM type 1 met humane insuline (33)	HbA <sub>1c</sub> ; glucose-regulatie, retinopathie	HbA <sub>1c</sub> significant lager met insuline lispro dan met humane kortwerkende insuline; geen verschil in hypoglykemie of progressie van retinopathie	
Diamond, 1997	'Case reports'	DM type 1 met insuline lispro (2)	Geen	Congenitale afwijking	Congenitale afwijkingen bij redelijk tot goed HbA <sub>1c</sub>	Relatie met insuline lispro speculatief Normaal HbA <sub>1c</sub> gaat ook gepaard met congenitale afwijkingen
Idama, 2001	'Case reports'	DM type 1 met insuline lispro (7)	Geen	Congenitale afwijkingen	Geen congenitale afwijkingen	
Masson, 2003	Retrospectief cohortonderzoek	DM type 1 met insuline lispro (71)	Geen	Congenitale afwijkingen	Incidentie 5,6%	Niet hoger dan met humane insuline
Kitzmler, 1999	'Case reports'	DM type 1 (1)	Geen	Retinopathie	Progressie van geen naar proliferatieve retinopathie	
Battacchiarra, 1999	Retrospectief cohort-onderzoek	DM type 1 met insuline lispro (16)	DM type 1 met humane insuline (21)	Retinopathie	Geen verschil tussen beide groepen	

Tabel bij vraag 3.1 B: Effect van behandeling van zwangerschapsdiabetes

Onderzoek, jaar	Mate van bewijs	Opzet	Inclusiecriteria	Interventie/control	Uitkomstmaten	Belangrijkste resultaten interventie vs. controle
Crowther, 2005	A2	RCT	Vrouwen met risicofactoren of positieve 50 g oGTT screenings-test kregen 75 g oGTT tussen 24-34 weken am duur; 1000 vrouwen met positieve oGTT gerandomiseerd in interventie/controlegroep	Interventie: dieetadvies, glucosemonitoring, insulinetherapie Controle: routine prenatale zorg	Ernstige perinatale complicaties (perinatale sterfte, schouderdystocie, fracturen, zenuwbeschadigingen), opname op kinderafdeling, hyperbilirubinemie, inleidingen, sectio's caesarea, maternale onrust, depressie en gezondheidsbeleving	RR 0,33 0,14-0,75 voor 1 van de perinatale complicaties (perinatale sterfte (0 vs. 5), schouderdystocie (7 vs. 16), humerusfractuur (0 vs. 1), plexusbrachialisbeschadiging (0 vs. 3) Opname nicu RR 0,49 1,13 1,02-1,23 Inleidingen RR 1,36 1,15-1,62 Sectio caesarea RR 0,97 0,81-1,16 Na 3 maanden lagere EPDS-score en betere algemene gezondheid (gemeten met SF 36)
Tuffnell, 2004	B	Meta-analyse: 3 RCT's, in totaal 223 patiënten	75 g GTT, glucose: diabetes nuchter: > 7 of 2 uur na belasting > 11 mmol/l IGT: 2 uur na belasting tussen 7,8 en 11 mmol/l 100 g GTT, 1 glucose: nuchter > 105 mg/l, 1 uur na belasting > 190 mg/dl, 2 uur na belasting > 165 mg/dl, 3 uur na belasting > 145 mg/dl (1 afwijkende waarde IGT, 2 afwijkende waarden: diabetes)	Dieetadvies en insuline vs. dieetadvies Dieetadvies vs. geen interventie Dieetadvies en insuline vs. geen interventie	Maternaal: amenorroeduur bij de bevalling, gewichtstoename, sectio caesarea, hypertensieve aandoening, geboortegewicht, prematuriteit, neonatale hypoglykemie, neonatale hyperbilirubine, neonatale polycythemie, opname neonaat couveuseafdeling	Sectio caesarea RR 0,86 0,51-1,45 (3 onderzoeken) Geboortegewicht > 90 <sup>e</sup> percentiel RR 0,55 0,19-1,61 (3 onderzoeken) Opname nicu RR 0,49 0,19-1,24 (2 onderzoeken) Neonatale hypoglykemie RR 0,25 0,07-0,86 (2 onderzoeken)

Vervolg tabel bij vraag 3.1 B

Onderzoek, jaar	Mate van bewijs	Opzet	Inclusiecriteria	Interventie/controle	Uitkomstmaten	Belangrijkste resultaten interventie vs. controle
Brody, 2003	B	Systematische 'review', 9 RCT's Geen meta-analyse verricht	RCT's die effect van normalisering van glucosewaarden bestuderen	Dieet en/of insuline- en glucosecontroles vs. routine zorgverlening of alleen dieet of dieet en insuline, met of zonder glucose-controles	Gezondheidsuitkomsten: met name maternale traumata, plexusbrachialisbeschadiging, neonatale hypoglykemie met behandelingsdeling Daarnaast intermediaire uitkomsten (macroscemie, operatieve bevalling, neonatale hypoglykemie/hyperbilirubine)	Zie tekst
Brody, 2003	B	Systematische 'review', 5 RCT's Geen meta-analyse verricht	RCT's van prenatale surveillancemethoden	Bewaking d.m.v. 'amniotic fluid insulin'-concentratie of insuline starten n.a.v. echoscopische bepaling 'abdominal circumference' of behandeling afhankelijk van nuchtere glucoses vs. postprandiale glucoses	Gezondheidsuitkomsten: met name maternale traumata, plexusbrachialisbeschadiging, neonatale hypoglykemie met behandelingsdeling Daarnaast intermediaire uitkomsten (macroscemie, operatieve bevalling, neonatale hypoglykemie/hyperbilirubine)	Zie tekst

Tabel bij vraag 3.2: Behandelingsregimes bij zwangerschapsdiabetes

Auteur, jaar	Mate van bewijs	Onderzoeksofzet	Patiëntengroep	Controle	Eindpunt	Resultaten	Opmerkingen
Thompson, 1990	A2	RCT Dieetadvies vs. dieetadvies en insuline	Dieetadvies en insuline (45)	Dieetadvies (50)	Bereiken streefwaarde	Dieetadvies + insuline: 76% Dieetadvies: 68%	Ook bij adequate glucose-regulatie is het percentage macrosomie lager bij dieetadvies + insuline dan bij dieetadvies alleen: 6% vs. 26%
Nachum, 1999	A2	RCT 2 dd gemengde insuline (CT) vs. intensieve therapie (IT)	IT: 196	CT: 196	Maternaal Neonataal	ZDM: HbA <sub>1c</sub> beter en een hoger percentage goed gereguleerd Geen verschil	Gemengde populatie Deze gegevens zijn geëxtraheerd
De Veciana, 1995	A2	RCT Preprandiale vs. postprandiale glucosewaarden als bepalend voor de insulinetherapie	Preprandiaal 33	Postprandiaal 33	Maternaal Neonataal	Postprandiaal vs. preprandiaal: lagere HbA <sub>1c</sub> , minder macrosomie of LGA en minder neonatale hypoglykemie, meer insuline nodig	
Buchanan, 1994	A2	RCT: FAC ≥ 75: dieet (D) vs. dieet en insuline (DI) Nuchter glucose < 5.8 mmol/l	FAC ≥ 75: alleen dieet (D)	FAC ≥ 75: dieet en insuline (DI)	Maternaal Neonataal	98 in het onderzoek; 25 weigerden: 73 over; 14 uitvallers: 59 over: DI 30 en 29 D; DI: LGA 13%; D: LGA 45%	Dit onderzoek omvatte twee onderzoeken die na elkaar in de tabel komen Met dieet alleen is er behoorlijke incidentie van LGA, ondanks strikte glykemische richtlijnen. Met DI wordt bij een FAC ≥ 75 incidentie gehaald die gelijk is aan die bij FAC < 75
Buchanan, 1994	C	Cohortonderzoek bij FAC < 75; nuchter glucose < 5,8 mmol/l	Alleen dieet (D)		Maternaal Neonataal	73% alsnog naar insuline LGA 14%	Bij een FAC < 75 is de kans op indicatie voor insuline gering
Kjos, 2001	A2	RCT insuline + dieet (DI) vs. gedifferentieerde benadering met FAC en glucosewaarden	Experiment (49) Dieetadvies en alleen insuline bij een FAC ≥ 70 of een nuchter glucose ≥ 6.7 mmol/l	Standaard (49) Altijd dieet + insuline	Maternaal Neonataal	Gelijke uitkomsten Insuline minder nodig in experimentele groep: -39%	Nuchter glucose: 5.8-6.7 mmol/l bij inclusie



Vervolg tabel bij vraag 3.2

Auteur, jaar	Mate van bewijs	Onderzoeksoptype	Patiëntengroep	Controle	Eindpunt	Resultaten	Opmerkingen
Schaefer-Graf, 2004	A2?	RCT: Insuline bij afwijkend (niet-)nuchter glucose (Exp) vs. insuline bij FAC > 75 of sterk afwijkend glucose (ST)	Experimenteel (99)	Standaard (100)	Maternaal Neonataal	Gelijke uitkomsten maternaal en neonataal; experimentele groep niet minder insuline	Nuchter glucose 5,8-6,7 mmol/l bij inclusie Glykemische criteria en targets niet gelijk
Pettitt, 2001	B	'Cross-over' analoge vs. humane kortwerkende insuline	15 patiënten met zwangerschapsdiabetes		Biochemisch	Glucose 'exposure' met aspart minder dan met humane insuline	
Meccacci, 2003	B	RCTL: normale zwangerschap (N) vs. ZDM met insuline lispro (L) of huimaan kortwerkend (R)	L: 25 R: 24	N: 50	Biochemisch Neonataal	Nu glucose ZDM > N 1 uur R > L=N 2 uur R=L=N (behalve bij lunch)	
García-Peterson, 2001	B	'Cross over' bij 20 patiënten met ZDM	Inspanning	Geen inspanning	Biochemisch Hemodynamisch	Glucose-excursie lager met 'exercise'	Rustig wandelen gedurende 1 uur na eten
Jovanovich-Peterson, 1989	B	RCT bij 40 patiënten met ZDM	Inspanning (20)	Geen inspanning (20)	Biochemisch	Glucosewaarden lager met inspanning	Arm-ergonomisch werk
Avery, 1997	B	RCT bij 33 patiënten met ZDM	Inspanning	Geen inspanning	Biochemisch	Geen verschillen	Kleine groep, wisselende onderzoeksduur, geen gestructureerde super-visie/interventie
Langer, 2000	A2	RCT glyburide vs. insuline later in de zwangerschap bij ZDM	Glyburide (20)	Insuline (203)	Maternaal Neonataal	Geen verschil	4% glyburide -> insuline
Kremer, 2004	C	Cohort	197		Biochemisch LGA	Dieet: 62,9% Glyburide: 31% (80% OK) LGA: 19%	

Vervolg tabel bij vraag 3.2

Auteur, jaar	Mate van bewijs	Onderzoeksopzet	Patiëntengroep	Controle	Eindpunt	Resultaten	Opmerkingen
Conway, 2004	C	Cohort	75	Glyburide	Biochemisch	Goed resultaat 8,4%	
Hellmuth, 2000	C	Cohort; behandeling metformine of SU	50 patiënten met metformine gedurende een tijd in de zwangerschap; 68 patiënten met SU gedurende een tijd in de zwangerschap; ZDM en diabetes type 2	42 patiënten met diabetes type 2 of ZDM behandeld met insuline	Maternaal Neonataal	Metformine meer pre-eclampsie Metformine meer perinatale mortaliteit	Terecht veel kritiek op onderzoek wegens BMI als 'confounder' De resultaten worden niet apart gegeven voor ZDM en diabetes type 2 of voor start in of na het eerste trimester

Tabel bij vraag 4.1: Beleid ten aanzien van het inleiden van de baring

Onderzoek	Mate van bewijs	Aantal patiënten	Aantal controles	Gegevensverzameling	Uitkomsten
Blackwell, 2000	C	148 partus bij vrouwen met diabetes, eenling, hoofdligging, geen eerdere keizersnede, geen aangeboren afwijkingen	Geen	Retrospectief statusonderzoek van alle diabetische (inclusief diabetes gravidarum) eenlingzvangsterschapen $\geq 37$ weken in één ziekenhuis van 1991 t/m 1997	Bij logistische regressie bleken nullipariteit en de dokter risicofactoren voor keizersnede
Boulvain, 2001	B			Systematische 'review', update in 2004 Gezocht werd naar onderzoeken waarbij bij (zwangerschaps)diabetes inleiding van de baring a.t. werd vergeleken met expectatief beleid	Slechts één gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek werd gevonden (zie Kjos 1993 voor resultaten) Meer gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken met hogere patiëntenaantallen zijn nodig om electieve baring bij zwangere diabeten te evalueren
Kjos, 1993	B	100 zwangeren met DM, waarvoor tijdens de zwangerschap insuline	100 zwangeren met DM, waarvoor tijdens de zwangerschap insuline	Inleiding van de baring bij 38 weken vergeleken met expectatief beleid tot 42 weken bij 200 patiënten waarvan 187 met diabetes gravidarum en 13 diabetes type 2	Afwachten na 38 weken resulteert niet in minder keizersneden, maar wel in een hoger risico van macrosomie en schouderdystocie
Levy, 2002	B	3392 partus bij vrouwen met diabetes	105.095 overige partus	Retrospectief uit de geboortecertificaten in New Mexico van 1996 t/m 1999 Patiënten met diabetes gravidarum werden geïncludeerd	Het risico van een primaire sectio was lager bij diabeten bij wie de baring werd ingeleid, dan bij diabeten bij wie de baring niet werd ingeleid; 17,7% vs. 21,9%, OR 0,77; 95%-CI 0,50-0,89 Dit veranderde niet na controle voor geboortegewicht, stuitligging, tweeling, leef-tijd > 35 jaar, zwangerschapsduur $\geq 42$ weken
Sanchez-Ramos, 2002	B	1051 zwangeren (niet exclusief met diabetes) met verdenking macrosome foetus ondergingen inleiding van de baring	2700 zwangeren met verdenking macrosome foetus expectatiefbeleid	Systematische 'review' 11 artikelen werden geïncludeerd Definitie macrosomie > P90 of > 4000 g	Patiënten bij wie een expectatief beleid werd gevolgd, bevelen vaker spontaan vaginaal; 82,8% vs. 72,8%; OR 2,07; 95%-CI 1,34-3,19

Vervolg tabel bij vraag 4.1

Onderzoek	Mate van bewijs	Aantal patiënten	Aantal controles	Gegevensverzameling	Uitkomsten
Simhayoff, 2004	B	951 zwangeren bij wie de baring werd ingeleid	3894 zwangeren bij wie de baring niet werd ingeleid	Retrospectief database-onderzoek; 4755 opeenvolgende vrouwen met een eenling met een geboortegewicht > 4000 g/Alle bevallingen in één kliniek van 1988 t/m 1998, met uitsluiting van liggingsafwijkingen, placenta previa en geen prenatale zorg	Inleiding van de baring bij zwangeren met een macrosome foetus was een onafhankelijke risicofactor voor een keizersnede Sectio per partem na inleiding was 17,8% vs. 11,9% na spontaan begin van de baring; OR 1,6; 95%-CI 1,3-1,9, p < 0,001
Yogev, 2004	B	105 prosta-glandine-inleidingen bij vrouwen met diabetes, waarvan 21 met type 1	1436 overige prosta-glandine-inleidingen	Alle prosta-glandine-inleidingen van de baring bij onrijpe cervix in 1998 t/m 2000 in één ziekenhuis	Het sectiopercentage bij de diabetische zwangeren was gelijk aan de controlegroep, maar significant hoger dan in de niet-ingeleide populatie

Tabel bij vraag 4-3: Borstvoeding

Onderzoek, jaar	Mate van bewijs	Aantal patiënten	Aantal controles	Gegevensverzameling	Uitkomsten
Ferris, 1988	B	30 vrouwen met IDDM	30 'matched controls'	Statusonderzoek en telefonische enquête 1, 2 en 6 weken postpartum	Op gang komen van borstvoeding bij de patiënten vertraagd; borstvoeding werd eerder gestopt; 6 weken postpartum geen significant verschil in borstvoeding 2 patiënten kregen mastitis; patiënten die borstvoeding gaven, hadden significant lagere nuchtere glucoses
Ferris, 1993	B	33 vrouwen met IDDM	33 'matched controls'; 11 'reference subjects'	Bezoek op dag 2, 3, 7 ± 1, 14 ± 2, 42 en 84 ± 4 dagen postpartum Gestandaardiseerde enquête bij elk bezoek	De groepen verschilden significant in het percentage van de tijd waarin de pasgeborenen bij hun moeder waren, de perceptie van de moeders wanneer de zogsecretie op gang kwam, wanneer de baby voor het eerst werd gevoed en het aantal keren dat de baby in de eerste 12 levensuren borstvoeding kreeg; moeders met diabetes bleven significant langer opgenomen; significant meer moeders met diabetes stopten borstvoeding < 42 dagen De mediaan voor het aantal dagen borstvoeding was voor diabeten 22 dagen en voor controles 52 dagen
Neubauer, 1993	B	33 vrouwen met IDDM	33 'matched controls'; 11 'reference subjects'	Bezoek op dag 2, 3, 7 ± 1, 14 ± 2, 42 en 84 ± 4 dagen postpartum Bloed werd 80 min na ontbijt afgenomen Op dag 3 en 42 postpartum HbA <sub>1c</sub> Melkmonsters werden meteen na bloedafname verkregen met een elektrische pomp Laatste voeding was voor het ontbijt	Bij moeders met IDDM was een vertraging in de lactogene reflecteerd door een lagere melk-lactose, hoger totaal stikstof bij 2-3 dagen postpartum, een vertraagd lactose/stikstofomslagpunt, een negatieve correlatie tussen lactose en stikstof en geringe melkopname door de pasgeborene; deze vertraging was gecorreleerd met slechte glucoseregulatie

Tabel bij vraag 4-4: Anticonceptie

Onderzoek	Mate van bewijs	Aantal patiënten	Aantal controles	Gegevensverzameling	Uitkomsten
Petersen, 1995	B	22 vrouwen met > 2 jaar IDDM, 'White'-klassen B en C, > 6 maanden postpartum of > 3 maanden postabortem, normale cyclus, > 3 maanden geen orale anticonceptie	20 'matched controls' > 2 jaar IDDM, 'White'-klassen B en C, > 6 maanden postpartum of > 3 maanden postabortem, normale cyclus, > 3 maanden geen orale anticonceptie	Bloedafname in de luteale fase en tijdens de laatste 10 dagen van de pijstrip in behandelingscyclus 1, 3, 6 en 12	Na 1 jaar orale anticonceptie geen effect op glucoseregulatie en geen effect op het met atherosclerose geassocieerde lipoproteïnemeta-bolisme
Petersen, 1996	D				Een opiniërend overzichtartikel verwijzend naar eigen onderzoeken in de jaren '80
Kjos, 1996	D				'Review'



