



Christine Kirkpatrick

# Zwangerschapsdiabetes: voordelen van behandeling

Christine Kirkpatrick

Dienst Gynaecologie-Verloskunde, UZ Erasmus, ULB, Brussel

KEYWORDS: DIABETES – PREGNANCY – SCREENING – TREATMENT

Er is al verschillende jaren controverse over de behandeling van glucose-intolerantie; in deze review willen we de voordelen van de behandeling van zwangerschapsdiabetes in 2006 duidelijk maken.

## Aanbevelingen van het KCE

In 2004 heeft het KCE (1) de volgende richtlijnen opgesteld voor de opvolging van normale zwangerschappen: *"Er is onvoldoende evidentie om routinematige opsporing van zwangerschapsdiabetes aan te bevelen. De arts die beslist om deze screening wel voor te stellen, moet weten dat geen enkele strategie als gouden standaard kan worden beschouwd, aangezien we niet beschikken over voldoende bewijzen dat één strategie doeltreffender zou zijn dan een andere. Ook moet men goed letten op de specifieke kenmerken van de gebruikte test, om overdiagnose (vals positieve resultaten) en overbehandeling te voorkomen."* Deze richtlijnen lijken niet meer aanvaardbaar in het licht van recente literatuurgegevens (2). De vraag naar de ideale screeningstest wordt aangekaart door J. Lepercq in een artikel elders in dit nummer.

## Definitie

Zwangerschapsdiabetes wordt gedefinieerd als glucose-intolerantie van wisselende ernst, die voor het eerst optreedt of wordt vastgesteld tijdens de zwangerschap, onafhankelijk van het feit of er na de bevalling insulinetherapie nodig is of de glucose-intolerantie blijft bestaan. Dat sluit de mogelijkheid niet uit dat de diabetes reeds bestond voor de zwangerschap, maar nog niet werd gediagnosticeerd.

De enige prospectieve, gerandomiseerde en placebogecontroleerde studie die wijst op een verhoogde perinatale mortaliteit in geval van zwangerschapsdiabetes is de studie van O'Sullivan en die is meer dan 20 jaar oud (3). Na deze studie werd het als onethisch beschouwd om zwangere vrouwen met zwangerschapsdiabetes niet te behandelen, maar ook om nieuw onderzoek te

starten naar de doeltreffendheid van de behandeling, want daarvoor moest de helft van de vrouwen met zwangerschapsdiabetes een behandeling worden ontzegd.

Latere, vaak kleinschalige en niet-gerandomiseerde studies doen vermoeden dat de perinatale mortaliteit niet verhoogd is in geval van glucose-intolerantie, maar dat kinderen van moeders met diabetes wel een hoger risico op obesitas vertonen (4). En dat leidt tot een hogere mortaliteit op lange termijn; obesitas zorgt voor een hoger risico van type II-diabetes en bij meisjes voor een hoger risico van zwangerschapsdiabetes. Zo ontstaat een echte vicieuze cirkel (5). Bovendien stijgt de incidentie van zwangerschapsdiabetes door de hogere leeftijd van zwangere vrouwen en door de toename van obesitas in de bevolking.

## Gevolgen van zwangerschapsdiabetes

### Perinatale gevolgen

Glucose, aminozuren en ketonlichamen worden niet tegengehouden door de placentabarrière, in tegenstelling tot insuline; in geval van maternel hyperglykemie zien we een preferentiële stroom van glucose naar de foetus en dat leidt tot hyperinsulinemie bij de foetus.

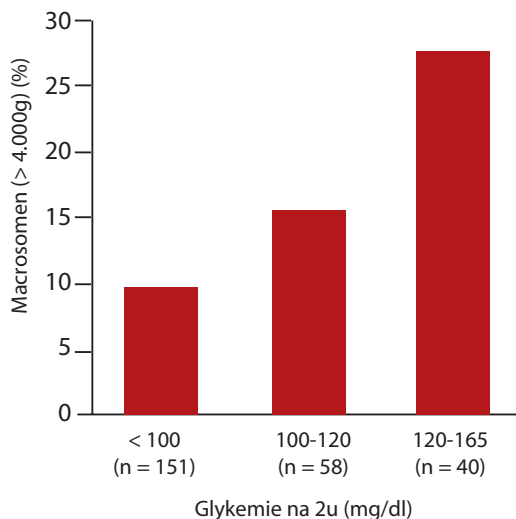
Deze hyperinsulinemie is in theorie verantwoordelijk voor de foetale morbiditeit: macrosomie en risico van schouderdystocie, risico van overlijden in utero, risico van respiratoir stressyndroom of neonatale hypoglykemie en, op lange termijn, obesitas en glucose-intolerantie.

Talrijke studies hebben deze verhoogde foetale morbiditeit bij zwangerschapsdiabetes aangetoond, vooral macrosomie (6).

Het aantal macrosomen is toegenomen, zelfs bij patiënten met een normale nuchtere glykemie en glucose-intolerantie; deze macrosomie is veel belangrijker dan een verhoogde glykemie in het tweede uur na een OGTT op 28 weken zwangerschap (7) (Figuur 1).

**Figuur 1: Verband tussen glucosetolerantie en complicaties tijdens de zwangerschap bij niet-diabetische vrouwen.**

249 patiënten zonder zwangerschapsdiabetes, op basis van een OGTT met 100g glucose die werd uitgevoerd op 28 ± 2 weken zwangerschap.



Tallarigo, et al. N Engl J Med 1986;315:989-92.

Kinderen met een hoog geboortegewicht hebben een verhoogd risico van schouderdystocie. Deze gevreesde verloskundige complicatie is in verband te brengen met een hoger geboortegewicht, maar komt vooral voor bij vrouwen met diabetes. Het kan leiden tot paralyse van de plexus brachialis, maar deze is gelukkig vaak van voorbijgaande aard (8).

Door deze macrosomie komt bij deze patiënten een hoger percentage voor van inductie van de arbeid, van forcepsverlossingen of zuigextracties en van keizersneden; ze leiden ook, door de risicofactoren voor zwangerschapsdiabetes (leeftijd van de moeder en obesitas), vaker aan hypertensie.

### Gevolgen op langere termijn

Naast deze perinatale gevolgen lijkt zwangerschapsdiabetes voor het kind ook gevolgen te hebben op lange termijn, namelijk ontstaan van diabetes tijdens de adolescentie (9).

Dat risico geldt ook voor de moeder, aangezien tot 60% van de vrouwen met zwangerschapsdiabetes, diabetes zullen ontwikkelen in de 15 jaar die daarop volgen (10).

Samenvattend kunnen we zeggen dat er controverse is over de te volgen strategie voor screening, maar dat er een relatieve consensus is over het belang van behandeling (dieet of insuline) om foetale morbiditeit te voorkomen; er lijkt geen risico te bestaan van overlijden in utero. Enkel in het geval van verhoogde nuchtere glykemiewaarden is meestal een behandeling met insuline nodig. In de meeste gevallen is een dieet echter voldoende. Toch blijft er onzekerheid over het percentage glykemiestoornissen dat aanleiding geeft tot perinatale complicaties, zoals wordt aangetoond in de studie van Moses et al (11). In die studie stelden men een geleidelijke stijging vast van de morbiditeit, met de

**Tabel 1: Percentage LGA (> percentiel 90) en ziekenhuisopnames van baby's (morbiditeit), afhankelijk van de glykemie.**

Glykemie (mg/dl)	LGA (%)	Morbiditeit	
		Nee	Ja
≤ 70	6,7	76	24
71-90	8,1	71,6	28,4
91-110	11,6	71,3	28,7
111-130	10,6	67	33
131-150	13,7	63	36,8

Moses, 1995.

stijging van de gemiddelde glykemie die wordt gemeten tijdens de zwangerschap. Dat maakt de definitie van een risicodrempel moeilijk (Tabel 1).

## Voordeel van behandeling?

Geen enkele studie heeft duidelijk kunnen bewijzen dat de behandeling een voordeel biedt; in de Cochranereview van 2003 (12) kon een behandeling enkel het aantal gevallen van neonatale hypoglykemie doen dalen. Men vond geen verschil tussen de intensief behandelde groep (dieet en/of insuline) en de niet-behandelde groep voor het percentage keizersneden, opnames op de neonatale afdeling, daling van het aantal kinderen met een geboortegewicht boven percentiel 90, schouderdystocie, forceps- of vacuüm-extracties, inductie van de arbeid, respiratoire stress of geboortetraumata; maar er werden te kleine en te weinig studies in de review opgenomen om overtuigende conclusies te kunnen trekken.

Er blijft controverse over de strategie die men moet volgen voor screening, maar er is een relatieve consensus over het belang van behandeling (dieet of insuline) om foetale morbiditeit te voorkomen.

## Wat met screening?

In 2000 raadde de ACOG een algemene screening aan, ondanks de afwezigheid van een gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie over het nut van screening voor zwangerschapsdiabetes sinds 1973. Ze geeft wel toe dat de evidentie daarvoor zwak is (13).

Het Amerikaanse onderzoek *US preventive Services Task Forces* (14) vindt een zwakke tot goede evidentie voor de combinatie van screening en behandeling met insuline ter vermindering van de incidentie van macrosomie bij zwangerschapsdiabetes. Er is onvoldoende bewijs dat screening de prognose zou verbeteren voor moeder en foetus (keizersnede, hypoglykemie, verloskundige letsels of mortaliteit); in hun conclusie vermelden ze ook dat screening vaak vals positieve resultaten oplevert en dat de

diagnose van zwangerschapsdiabetes de patiënt angstig maakt en zorgt voor een slechter beeld van haar gezondheidstoestand.

De houding van gezondheidswerkers ten overstaan van screening is dus wisselend en gaat van algemene screening tot helemaal geen screening, met daartussen screening afhankelijk van risicofactoren. Er is dus duidelijk nood aan een prospectieve, gerandomiseerde studie om de doeltreffendheid van screening, diagnosestelling en behandeling te bepalen.

## De studie van C.A. Crowther

De studie van C.A. Crowther (2) kan een gedeeltelijk antwoord geven op deze vragen. Hij bestudeerde zwangere vrouwen met een risico van zwangerschapsdiabetes en met een zwangerschapsleeftijd tussen 16 en 30 weken. Deze vrouwen hadden minimaal één risicofactor voor zwangerschapsdiabetes of hadden een glucosechalengetest (GCT) > 140 mg/dl na 50g glucose. Bij deze patiënten werd een orale glucosetolerantietest (OGTT) uitgevoerd tussen 24 en 34 weken zwangerschap: de patiënten met een nuchtere glykemie tussen 110 en 126 en een glykemie na 2 uur tussen 149 en 200 werden gerandomiseerd voor de studie. Patiënten met duidelijke diabetes, een normale OGTT, reeds behandelde zwangerschapsdiabetes of een chronische algemene aandoening, met uitzondering van hypertensie, werden uitgesloten. Aan de studie namen achttien centra deel (veertien Australische en vier Engelse). In de studie werden duizend vrouwen opgenomen tussen 1993 en 2003. De vrouwen met glucose-intolerantie werden at random verdeeld in een *intervention*-groep en een *routine care*-groep; de patiënten uit de behandelde groep (*intervention*) werden op de hoogte gebracht van hun glucose-intolerantie en kregen een behandelingsplan aangeboden. Aan de patiënten in de groep zonder behandeling (*routine care*)

gedurende 2 weken normaal was (nuchter 63-99, preprandiaal  $\leq 99$ , 2 uur postprandiaal  $\leq 126$ ) en daarna 1 keer/dag op wisselende uren. Een behandeling met insuline werd gestart als 2 metingen op 15 dagen tijd afwijkend waren: ofwel een glykemie nuchter > 99, > 126 postprandiaal (< 35 weken) of > 144 (> 35 weken) of wanneer 1 waarde > 162 was. De follow-up was dezelfde als die van andere zwangere vrouwen in centra waar algemeen wordt gescreend en waar zwangerschapsdiabetes kan worden behandeld.

In de **niet-behandelde groep** waren de patiënten en hun behandelende arts niet op de hoogte van het bestaan van de glucose-intolerantie; de follow-up was identiek aan die van zwangere vrouwen in centra waar geen screening voor zwangerschapsdiabetes gebeurt.

Er is duidelijk nood aan een prospectieve, gerandomiseerde studie om de doeltreffendheid van screening, diagnosestelling en behandeling te bepalen.

De **primaire eindpunten** waren voor de kinderen: ernstige perinatale complicaties (mortaliteit, schouderdystocie, fracturen, Erbsparalyse) en opnames op de neonatale afdeling; en voor de moeders: inductie van de arbeid en keizersnede, de gezondheidstoestand van de moeder (algemeen, mentaal, sociaal, fysiek, emotioneel, pijn en vitaliteit). De **secundaire eindpunten** waren voor de kinderen: zwangerschapsleeftijd bij geboorte, gewicht en andere gezondheidsparameters; en voor de moeders: het aantal prenatale raadplegingen, de wijze van bevalling, de gewichtstoename, het aantal ziekenhuisopnames, hypertensie naar aanleiding van de zwangerschap en andere complicaties.

Het **aantal ernstige neonatale complicaties** lag significant lager in de behandelde groep. Men berekende dat het aantal patiënten dat moet worden behandeld om één ernstige neonatale complicatie te voorkomen, 34 was. In de behandelde groep werd een groter percentage pasgeborenen opgenomen op de neonatale afdeling. De arbeid werd vaker geïnduceerd in de behandelde groep en het aantal keizersnedes was vergelijkbaar in de twee groepen.

De **gezondheidstoestand van de moeder** op algemeen, psychologisch en sociaal vlak, werd nagegaan aan de hand van een vragenlijst die werd verstuurd 6 weken na aanvang van de studie en 3 maanden na de bevalling. De behaalde score (gaande van 0 tot 100) was in het voordeel van de behandelde groep, maar het verschil was niet altijd significant; 3 maanden na de bevalling hadden minder patiënten in de behandelde groep een score die depressie aangaf.

Tabel 2: Criteria voor diagnose van diabetes.

Glucosetolerantie	Normaal	Gestoord	Diabetes
Nuchtere glykemie (mg/dl)	< 110	110-126 <sup>1</sup>	> 126
Glykemie na 2 uur 75g glucose (mg/dl)	< 140	140-200 <sup>2</sup>	> 200

1. Wijziging van de nuchtere glykemie
2. Glucose-intolerantie

Diabetes care. 1997;20:1183-97.

werd verteld dat ze geen zwangerschapsdiabetes hadden, aangezien er nog steeds onzekerheid is over de risicoglykiedrempel.

In deze studie gebruikte men de criteria voor glucose-intolerantie van de WGO (Tabel 2).

De **behandelde groep** kreeg een gepersonaliseerd dieet (afhankelijk van het lichaamsgewicht voor de zwangerschap, de hoeveelheid lichaamsbeweging en de gewichtstoename) en een opleiding voor zelfmeting van de glykemie (4 keer/dag, totdat de glykemie

**De kinderen** die werden geboren in de behandelde groep hadden een significant lager geboortegewicht; minder kinderen waren macrosoom.

De vrouwen in de behandelde groep legden minder prenatale bezoeken af, maar ze werden vaker gezien door een arts, een diëtiste of een endocrinoloog. De gewichtstoename was minder groot. Er waren minder gevallen van pre-eclampsie in de behandelde groep.

## Conclusie

Deze studie toonde aan dat de behandeling van vrouwen met zwangerschapsdiabetes (dieet, zelfcontrole van de glykemie en behandeling met insuline) het aantal ernstige perinatale complicaties kan terugbrengen van 4 naar 1%. Men vond in deze studie een verhoogde incidentie van inductie van de arbeid en van het aantal opnames op de neonatale afdeling, maar het aantal keizersneden was niet gestegen. Deze studie wijst ook op een betere levenskwaliteit bij vrouwen die voor hun glucose-intolerantie worden behandeld.

Na deze studie, die een bevestiging betekent van de strategie die al in veel centra werd gebruikt, lijkt het niet ethisch om geen screening aan te raden en glucose-intolerantie tijdens de zwangerschap niet te behandelen.

## Referenties

1. Recommandation nationale relative aux soins prénatals: une base pour un itinéraire clinique de suivi de grossesse. KCE reports vol 6B p. XIV; Centre fédéral d'expertise des soins de santé, 2004.
2. Crowther CA et al., Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *NEJM* 2005;352:2477-86.
3. O' Sullivan, Gestational diabetes and perinatal mortality rate. *AJOG* 1973;116:901-4.
4. Metzger BE et al., Amniotic fluid insulin as a predictor of obesity. *Arch Dis Child* 1990;65:1050-2.
5. Pettit D et al., Gestational diabetes mellitus and impaired glucose tolerance during pregnancy: long term effects on obesity and glucose intolerance in the offspring. *Diabetes care* 1985;34 Suppl 2:119-22.
6. Hod M et al., Gestational diabetes mellitus. A survey of perinatal complications in the 1980s. *Diabetes care* 1991; 40 Suppl 2:74-8.
7. Tallarigo et al., Relations of glucose tolerance to complications of pregnancy in non diabetic women. *NEJM* 1986;315:989-92.
8. Rouse et al., The effectiveness and costs of elective cesarean delivery for fetal macrosomia diagnosed by ultrasound. *JAMA* 1996;276:1480-6.
9. Silverman BL et al., Impaired glucose tolerance in adolescent offspring of diabetes mothers. *Diabetes care* 1995;18:611-7.
10. Kim et al., Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes care* 2002;25:1862-8.
11. Moses et al., Pregnancy outcomes in women without gestational diabetes mellitus related to the maternal glucose level. Is there a continuum risk? *Diabetes care* 1995;18:1527-33.
12. Tuffnell DJ et al., Treatments for gestational diabetes and impaired glucose tolerance in pregnancy. *The Cochrane database of systematic reviews* 2003, issue 3.
13. ACOG practice bulletin Gestational diabetes n° 30, 2001. *Obstet Gynecol* 2001;98:525-38.
14. Brody SC et al. Screening for gestational diabetes: a summary of the evidence for the U.S. Preventive task force. *Obstet Gynecol* 2003; 101:380-92.