

**Richtlijnen behandeling**  
**Diabetes en zwangerschap**

Rapport van de Werkgroep Diabetes en Zwangerschap van de Nederlandse Diabetes Federatie  
Postbus 329  
3830 AJ LEUSDEN  
Tel.: 033 - 434 19 80  
Fax: 033 - 434 19 81  
E-mail: [Diabetesfederatie@tip.nl](mailto:Diabetesfederatie@tip.nl)  
Leusden, april 2000

# Diabetes mellitus en zwangerschap

<b>Inleiding</b>	pag. 3
<b>Pre-existente diabetes</b>	3
Algemeen	3
Risico's voor moeder en kind	3
Foetale/neonatale complicaties	3
Maternale complicaties	5
Pré-conceptionele begeleiding	6
Algemeen	6
Counseling vóór de zwangerschap	6
Anticonceptie	7
Vastleggen basisgegevens	7
Bloedglucoseregulatie optimaliseren	9
Hypertensie behandeling	10
Verwijzen oogarts	10
Verwijzen gynaecoloog	10
Vorbereiding van de zwangerschap	10
Begeleiding in de zwangerschap	11
Beleid tijdens de bevalling	14
Insulinebeleid postpartum	15
<b>Zwangerschapsdiabetes</b>	16
Samenstelling van de werkgroep	25
Literatuurlijst	26

## Inleiding

Deze richtlijn behandelt het medisch beleid rond zwangerschap en bevalling bij vrouwen met diabetes mellitus. T.a.v. diabetes mellitus ten tijde van zwangerschap onderscheidt de WHO de volgende twee categorieën:

1. **pré-existente diabetes:** een vóór de zwangerschap reeds bekende diabetes mellitus
2. **zwangerschapsdiabetes:** diabetes mellitus tijdens de zwangerschap vastgesteld (kan dus ook een al langer bestaande, maar niet eerder opgemerkte type 2 zijn; de diagnose dient dan ook altijd 6-8 weken na de partus te worden heroverwogen)

Deze twee categorieën verlangen ieder hun eigen benadering; in deze richtlijn worden pre-existente - en zwangerschapsdiabetes dan ook separaat behandeld.

## Pre-existente diabetes

### 1. Algemeen

De door diabetes mellitus type 1 of type 2 gecompliceerde zwangerschap gaat gepaard met extra risico's voor moeder en foetus/neonaat. Perinatale mortaliteit is naast maternale morbiditeit en mortaliteit lange tijd de belangrijkste bedreiging geweest voor een zwangerschap bij een vrouw met diabetes. Met het verbeteren van glucose-regulatie en obstetrische en neonatale zorg zijn de meeste complicaties de laatste decennia echter drastisch afgenomen.<sup>1</sup> Voorwaarde voor een goede uitkomst van de zwangerschap is een intensieve, goed gecoördineerde begeleiding door internist, diabetesverpleegkundige, diëtiste, obstetricus en neonatoloog vanaf het moment dat sprake is van zwangerschapswens tot en met het kraambed.

### 2. Risico's voor moeder en kind

#### *Foetale/neonatale complicaties*

Tot de belangrijkste bedreigingen voor de foetus/neonaat behoren congenitale afwijkingen, perinatale morbiditeit /mortaliteit en abortus (de laatste alleen bij zeer slechte regulatie)<sup>2 3</sup>. Daarnaast is er een sterk verhoogd risico op macrosomie. Hieronder worden deze complicaties besproken; de neonatologische problemen worden kort genoemd, evenals het herhalingsrisico op diabetes bij het nageslacht.

#### Congenitale afwijkingen

Het risico op ernstige congenitale afwijkingen (o.a. neurale buisdefecten en hartafwijkingen) lag tot voor kort vele malen hoger dan in de algemene populatie (6-13% vs 1-3%)<sup>4 5</sup>.

Dit verhoogde risico bleek met name samen te hangen met de glucose-regulatie in de periode rond de conceptie<sup>6 7 8 9</sup>. Bij (bijna) normoglycemie in deze periode is de incidentie van congenitale anomalieën (vrijwel) gelijk aan die in de algemene populatie<sup>10 11</sup>. Een en ander impliceert dat de conceptie idealiter pas plaatsvindt als sprake is van een zeer strikte metabole regulatie (HbA1c liefst minder dan 2SD maar beslist niet meer dan 4SD boven normale gemiddelde)<sup>9</sup>. Het verhoogde risico op neuraalbudefecten wordt verkleind door gebruik van foliumzuur rond de conceptie.

## Abortus

De incidentie van abortus is verhoogd indien sprake is van een slechte glucoseregulatie in het eerste trimester<sup>12, 9</sup>. Bij redelijke tot goede bloedglucoseregulatie is de abortus-incidentie niet hoger dan die in de normale populatie<sup>13</sup>.

## Perinatale mortaliteit

De perinatale mortaliteit is door de sterk verbeterde medische zorg in de afgelopen jaren afgenomen tot 2-4%<sup>14</sup>. Deze afname wordt voor een belangrijk deel verklaard door een lagere incidentie van congenitale afwijkingen. Intra-uteriene vruchtdood (IUVD) komt met name voor na de 34<sup>e</sup> week, ook hier weer vooral bij vrouwen die minder goed zijn ingesteld; andere risicofactoren voor IUVD zijn macrosomie, pre-eclampsie, diabetes-gerelateerde vaat-aandoeningen en keto-acidose<sup>15</sup>. Pathofysiologisch is veelal sprake van een vertraagde uitrijping van de placenta, waardoor de diffusie-afstand tussen moederlijke intervillieuze ruimte en placentaire foetale capillairen te groot blijft en gemakkelijk foetale hypoxaemie optreedt; tezamen met een verhoogd glucose-aanbod kan dit in korte tijd leiden tot een lactaatacidose.

## Macrosomie

Macrosomie (gewicht van foetus of neonaat > 97<sup>e</sup> gewichtspersentiel, voor de neonaat wordt wel 4500 gram als grens aangehouden) compliceert nog steeds een aanzienlijk deel van de diabetische zwangerschappen (8-43%<sup>16, 2</sup> en is geassocieerd met IUVD, hypertrofische cardiomyopathie, thrombose, geboortetrauma's en neonatale hypoglycemie<sup>17</sup>. Macrosomie wordt gedacht het gevolg te zijn van foetaal hyperinsulinisme a.g.v. hyperglycemie bij de moeder<sup>2</sup>. Hoewel er inderdaad een relatie bestaat tussen maternale hyperglycemie en geboortegewicht van het kind<sup>18</sup>, blijken ook andere factoren een rol te spelen (gewicht van de moeder, maternale gewichtstoename tijdens de zwangerschap, pariteit en erfelijke aanleg)<sup>19</sup>. Macrosomie is daarom ook bij (bijna) normoglycemie niet altijd te voorkomen.

Aan de andere kant van het spectrum bevindt zich **intra-uteriene groeiretardatie**; predisponerende factoren hiervoor zijn maternale vaatpathologie, pre-eclampsie, nierinsufficiëntie, hypertensie en een slechte glucoseregulatie rond de organogenese<sup>14</sup>.

## Neonatologische complicaties

Al kort na de geboorte kan de neonaat in problemen komen. Acute bedreigingen vormen hypoglycemie, hyperbilirubinemie, respiratory distress syndrome, hypocalciemie, hypertrofische cardiomyopathie en polycythemia<sup>20</sup>. Deze complicaties zijn voor een belangrijk deel te voorkómen door een zo scherp mogelijke diabetesregulatie in tweede en derde trimester, een nauwgezette bewaking van de foetus in het derde trimester en adekwate neonatale opvang<sup>21</sup>.

## Herhalingsrisico van diabetes bij het nageslacht

Het risico voor het kind van een moeder met diabetes mellitus type 1 om zelf op enig moment in het leven diabetes mellitus type 1 te krijgen bedraagt 3%; bij een vader met diabetes mellitus is dat 6%. Indien vader en moeder beiden diabetes hebben is het risico ong. 30%. Op dit moment zijn geen interventies bekend waarmee het herhalingsrisico omlaag kan worden gebracht.

## ***Maternale complicaties***

Risico's voor de moeder bestaan uit ontregeling van de diabetes (hypo-, hyperglycemie) en het verergeren van evt. chronische complicaties. Bij het bestaan van diabetische nefropathie bijv. komen zwangerschapshypertensie en pre-eclampsie aanzienlijk vaker voor dan in de normale populatie.

### Ontregeling van de glucoseregulatie

In het eerste trimester is er vaak een geleidelijk afnemende insulinebehoefte resulterend in een verhoogd risico op hypoglycemieën, met name 's nachts. Als gevolg daarvan kan ongevoeligheid voor de hypoglycemie-begeleidende verschijnselen ("hypoglycemia-unawareness") ontstaan. Rond 20 weken zwangerschapsduur zorgen oestrogenen, progesteron en HPL (human placental lactogen) voor een geleidelijk toenemende insulineresistentie waardoor keto-acidotische ontregeling op de loer ligt. De insulinebehoefte neemt naar het eind van het derde trimester geleidelijk toe om rond de 38<sup>e</sup> week een plateau te bereiken of zelfs weer iets te gaan dalen (cave hypo's). Met de huidige bloedglucose controlemiddelen kunnen ernstige hypo- en hyperglycemische ontregeling doorgaans voorkomen worden.

### Retinopathie

Zowel achtergrondretinopathie als proliferatieve retinopathie kunnen verergeren in de zwangerschap<sup>22</sup>, waarschijnlijk t.g.v. de abrupt ontstane euglycemische toestand (een fenomeen dat ook buiten de zwangerschap wel gezien wordt); dit kan zoveel mogelijk worden voorkómen door ruim vóór de beoogde conceptie een geleidelijke verscherping van de instelling na te streven. Bij toename van achtergrondretinopathie tijdens de zwangerschap treedt na de partus i.h.a. herstel op naar de uitgangssituatie; achteruitgang van proliferatieve retinopathie kan worden voorkomen door lasercoagulatie (het liefst vóór maar evt. ook tijdens de zwangerschap<sup>23</sup>). Een en ander houdt in dat ruim vóór een evt. conceptie een bezoek aan de oogarts wordt gepland; oogheelkundige follow-up tijdens de zwangerschap dient minimaal ééns per trimester plaats te vinden. Bij recente behandeling dient een hogere frequentie te worden aangehouden.

### Nefropathie

*(zie ook de richtlijn diabetische nefropathie)*

*Effect van zwangerschap op nefropathie:*

Tijdens de normale zwangerschap neemt de glomerulaire filtratie en eiwituitscheiding toe. Ook de eiwitexcretie bij vrouwen met nefropathie stijgt tijdens de zwangerschap (tot waarden van 5-20 gram/24 uur); na de partus treedt doorgaans weer herstel op naar de uitgangssituatie<sup>24</sup>. Uit het tot dusverre beschikbare onderzoek (i.h.a. retrospectieve studies) kan niet worden geconcludeerd dat zwangerschap leidt tot het eerder ontstaan van diabetische nefropathie. Evenmin zijn er duidelijke aanwijzingen voor een versnelde progressie van een reeds bestaande nefropathie door de zwangerschap, hoewel enkele recente (kleine) prospectieve studies hierover niet geheel eensluidend zijn<sup>25</sup> <sup>26</sup>. Toch dient men zich te realiseren dat de prognose van een diabetische moeder met nefropathie beduidend slechter is dan die van een leeftijdsgenote zonder diabetes. Uit een recent overzichtsartikel van de literatuur van 1981 tot 1996 (185 moeders met diabetische nefropathie) blijkt 17% van de moeders bij een gemiddelde follow-up van 3 jaar

dialysebehoefstig te zijn; de overall mortaliteit is 5%<sup>27</sup>. In een andere follow-up studie blijken deze getallen na 8 jaar te zijn opgelopen naar 25% (dialysebehoefte) resp. 13% (mortaliteit)<sup>28</sup>. De aanwezigheid van nefropathie heeft daardoor mogelijk wel implicaties van ethische aard (in hoeverre zal de moeder in staat zijn haar kind te verzorgen), en behoeft aandacht bij het "counselen" van de vrouw en haar partner.

#### *Effect van nefropathie op zwangerschap*

Pre-existente nefropathie (gedefinieerd als proteinurie van > 300 mg/24 u) heeft een uitgesproken negatief effect op de zwangerschap (zowel voor de moeder als voor de foetus). Bij een substantieel percentage van de vrouwen met proteinurie treedt **hypertensie** op (30% in het eerste trimester, oplopend tot 75% bij de partus)<sup>23</sup>. Hypertensie c.q. vasculaire afwijkingen vergroten de kans op **pre-eclampsie** en foetale (intra-uteriene) groeivertraging). De incidentie van pre-eclampsie bij vrouwen met beginnende nefropathie (micro-albuminurie) bedraagt 40%, bij vrouwen met klinische nefropathie (proteinurie > 300 mg/24 u) 47%<sup>29</sup>. I.h.a. geldt dat de risico's voor moeder en foetus met de ernst van de nefropathie toenemen. Vrouwen met een ernstig gestoorde nierfunctie zal een zwangerschap moeten worden ontraden.

### Neuropathie

#### *Hyperemesis gravidarum*

Bij het bestaan van gastroparesis diabetorum o.b.v. autonome neuropathie<sup>30</sup> kan hyperemesis een ernstiger beloop hebben. Opname zal in sommige gevallen noodzakelijk zijn, met name indien sprake is van keto-acidose of gewichtsverlies; met intraveneuze vochttoediening en evt. metoclopramide (oraal of i.v.) kan de situatie doorgaans worden gecontroleerd. Een enkele keer is totale parenterale voeding noodzakelijk.

### Vaatlijden

Vrouwen met klinische manifestaties van gegeneraliseerd vaatlijden en met name coronairsclerose lopen grote risico's tijdens een zwangerschap (hoge mortaliteit)<sup>31 32</sup>. Een zwangerschap dient deze vrouwen dan ook te worden ontraden.

## **3. Pré-conceptionele begeleiding**

### **Algemeen**

De begeleiding van een vrouw met diabetes en zwangerschap(swens) zal in het algemeen in teamverband geschieden. Hierbij is een centrale, coördinerende rol voor de internist weggelegd. Tot de andere leden van het team behoren gynaecoloog, diabetesverpleegkundige, diëtiste en evt. psycholoog en/of maatschappelijk werkster. Het team zorgt voor de educatie, medische en psychologische begeleiding van de vrouw vanaf het moment van zwangerschapswens tot en met de bevalling.

### **Counseling vóór de zwangerschap**

De risico's van een evt. zwangerschap voor moeder en kind en de maatregelen om deze te reduceren (zie boven) dienen met iedere geslachtsrijpe vrouw met diabetes te worden besproken. Een en ander dient tijdig ter sprake worden gebracht, ook al is er nog geen sprake van

zwangerschapswens. Is er definitief zwangerschapswens dan verdient het aanbeveling de counseling opnieuw door te nemen, liefst in het bijzijn van de partner. Hetgeen in ieder geval nadrukkelijk aan de orde dient te komen is de noodzaak van een strikte metabole regulatie ten tijde van de conceptie ter voorkoming van congenitale afwijkingen. Het gegeven dat de organogenese al voor een belangrijk gedeelte voltooid is op het moment dat een vrouw i.h.a. bemerkt zwanger te zijn maakt het noodzakelijk dat een evt. zwangerschap ruim van tevoren wordt gepland. Idealiter vindt een evt. conceptie pas plaats als een scherpe instelling is gerealiseerd (HbA1c < 7%). Tot die tijd dient voor adequate anticonceptie te worden gezorgd. Vrouwen met type 2 diabetes die worden behandeld met orale middelen moeten worden overgezet op insuline. Foliumzuurtoediening (0.5 mg per dag) ter preventie van neuraalbuis-defecten dient bij voorkeur 2-3 maanden vóór de conceptie te beginnen (tot ongeveer 10 weken na de conceptie). Bij vrouwen met lange termijn complicaties dienen de extra risico's te worden besproken inclusief de eventueel te nemen maatregelen. Tenslotte dient aandacht gegeven te worden aan het beleid ten tijde zwangerschap en bevalling:

- behandeling met flexibel (4dd) s.c. insulineschema of insulinepomp
- de grotere kans op (en het omgaan met) acute complicaties: hypoglycemia-unawareness, alertheid bij verkeersdeelname!
- de noodzaak van frequente glucosemetingen en frequente polikliniekbezoeken
- klinische partus
- opvang van het kind na de partus

### **Anticonceptie**

Er bestaat geen voorkeur voor een bepaalde vorm van anticonceptie bij vrouwen met diabetes. Orale anticonceptie middelen of IUD's zijn niet gecontraïndiceerd.<sup>33</sup>

### **Vastleggen basisgegevens**

Gegevens die voorafgaande aan een zwangerschap, of zo vroeg mogelijk na een evt. conceptie bekend dienen te zijn:

- type en duur van de diabetes
- neiging tot hypoglycemie? (unawareness?)
- neiging tot hyperglycemische ontregeling (keto-acidose)?
- chronische complicaties
- insuline regiem, dieet, fysieke inspanning ("lifestyle")
- andere medische problemen
- schildklierziekte?

Lichamelijk onderzoek:

- ◆ bloeddruk, orthostase?
- ◆ retinopathie? (oogarts!)
- ◆ indien > 10 jaar diabetes en additionele risicofactoren: cardiovasculaire aandoeningen?
- ◆ neuropathie?

Laboratoriumonderzoek:

- ❖ geglycosyleerd Hb
- ❖ kreatinine
- ❖ albumine/kreatinine ratio in de urine
- ❖ TSH
- ❖ zonodig andere tests op indicatie

## Bloedglucoseregulatie optimaliseren

In samenspraak met patiënte, de diabetesverpleegkundige en diëtiste wordt een plan opgesteld om de glucoseregulatie te optimaliseren.

Insulineschema:

De meest optimale resultaten worden behaald met een insulinepompje (continue subcutane insuline infusie (CSII)) of met een intensief insulineschema (basaal-bolus regiem, te weten 1dd langwerkende insuline vóór het slapen gaan en 3dd kortwerkende insuline vóór iedere maaltijd). Behandeling met twee maal daags gemengde insulines zoals gebruikelijk bij type 2 diabetes leidt niet tot optimale resultaten en wordt daarom afgeraden. Patiënten die met orale middelen behandeld worden dienen overgezet te worden op insuline.

### *Gemodificeerde insulines*

Gemodificeerde insulines (Humalog, Novorapid) zijn (nog) niet geregistreerd voor behandeling tijdens zwangerschap i.v.m. mogelijke nadelige effecten op embryo of foetus. Tot op heden zijn er geen teratogene effecten bekend van gemodificeerde insuline. Insuline passeert de placenta niet en er is daarom ook theoretisch geen reden om teratogeniteit te veronderstellen. Uit oogpunt van maximale veiligheid verdient het voorlopig toch de voorkeur een vrouw met zwangerschapswens, ook al is zij met gemodificeerde insuline beter geregeld dan met ongemodificeerde insuline, terug te zetten op ongemodificeerde insuline. Een alternatief vormt behandeling met CSII.

De beoogde scherpe regulatie gepaard met een hoger risico op het doormaken van (ernstige) hypoglycemie. De manifestatie van hypoglycemie kan veranderen tijdens de zwangerschap en de "awareness" kan verminderen. Dit betekent dat deze complicatie extra onder de aandacht van vrouw en partner moet worden gebracht; glucagon dient aanwezig te zijn en het gebruik bekend. Wanneer de vrouw 's nachts alleen is, kan gekozen worden voor wat hogere glucosewaarden voor de nacht.

Extra aandacht dient te worden besteed aan:

- techniek zelfcontrole (techniek, materiaal, accuratesse)
- spuittechniek, injectieplaatsen (lipohyper of-dystrofie?)
- omgaan met ziektedagen

### *Dieet*

- Evt. aanpassing van koolhydraatverdeling al naar gelang het gekozen insulineschema.
- Evt. vitamine-suppletie
- Evt. ijzersuppletie
- Foliumzuur 1 dd 0.5 mg van ruim 8 weken vóór de conceptie tot tenminste 2 maanden na de conceptie (i.v.m. risico op neuraalbuis defecten)

## Hypertensie behandeling

Bij een in de zwangerschap bij herhaling gemeten bloeddruk van > 130/80 mm Hg dienen maatregelen te worden genomen.

*Conservatieve maatregelen:*

Natriumbeperving is niet effectief en verhoogt mogelijk zelfs de kans op pre-eclampsie.<sup>34</sup>

*Anti-hypertensieve medicatie:*

Methyl-dopa en prazosine lijken veilig te kunnen worden voorgeschreven. Bij labetolol-gebruik is intra-uteriene groeiretardatie beschreven, evenals bij andere beta-blokkers. Beschikbare gegevens betreffende calciumantagonisten leveren geen aanwijzingen voor teratogeniciteit, maar er is nog onvoldoende bekend om alle terughoudendheid te laten varen. ACE-remmers zijn gecontra-indiceerd vanwege embryopathie en neonatale nierfunctiestoornissen<sup>35</sup>.

*Vetstofwisselingsstoornissen*

Vanwege het risico op teratogene effecten moeten hypolipidaemica gestaakt worden. Monitoring van de lipiden kan eenmaal per trimester geschieden. Aangezien de insuline-resistentie toeneemt in het derde trimester, kan in die periode een stijging van de triglyceride-waarde en een daling van het HDL-cholesterol verwacht worden. Evt. aanscherpen diëtistische adviezen.

## Verwijzen oogarts

Aangezien de ervaring leert dat een evt. bestaande retinopathie kan verergeren ten tijde van de zwangerschap, al dan niet als gevolg van de plotselinge sterke verbetering van de glucoseregulatie dient patiënte tijdig verwezen te worden naar een oogarts zodat zonodig laserbehandeling kan worden ingesteld.

## Verwijzen gynaecoloog

Het verdient aanbeveling patiënte al vóór een eventuele zwangerschap een afspraak te geven bij de gynaecoloog, zodat de obstetrische gang van zaken tijdens zwangerschap en partus kan worden doorgesproken. Daarbij komen o.a. aan de orde eventuele prenatale diagnostiek, opname-indicaties en de (kortdurende) opname van de pasgeborene op de couveuse afdeling.

## Voorbereiding van de zwangerschap

Als het HbA1c lager is dan 6,5 % kan de anti-conceptie gestaakt worden. Met patiënte wordt afgesproken dat zij zodra de zwangerschapstest positief is een afspraak maakt op het spreekuur. Aangezien de periode tot een zwangerschap soms lang kan duren is het verstandig patiënte regelmatig, met korte tussenpozen te blijven zien, zodat de motivatie voor een scherpe instelling gehandhaafd blijft.

## 4. Begeleiding in de zwangerschap

### Eerste trimester:

#### *Internistische controles:*

De insulinebehoefte daalt in het eerste trimester met daardoor een grotere kans op hypoglycemiën, met name 's nachts. Als gevolg daarvan kan ongevoeligheid voor de hypoglycemie-begeleidende verschijnselen ("hypoglycemia-unawareness") ontstaan. Patiënte en partner dienen daar op voorbereid te zijn (insulinehoeveelheid naar beneden bijstellen o.g.v. de bloedglucosewaarden, glucagon-instructie!).

Gestreefd dient te worden naar de volgende bloedglucosewaarden:

nuchter en pré-prandiaal: 4-7 mmol/l

postprandiaal: < 8 mmol/l

(dagcurves minimaal één maal per twee dagen)

Bij verhoogde bloedglucosewaarden (> 11 mmol/l) extra kortwerkende insuline spuiten; bij onvoldoende reactie telefonisch overleggen (24 uren telefoonservice onontbeerlijk!)

Braken = bellen!

HbA1c 1 x per zes weken: streven naar HbA1c < 6,5 %

Laboratoriumonderzoek 1<sup>e</sup> bezoek:

- HbA1c
- plasma creatinine, urine albumine/creatinine ratio
- TSH
- cholesterol, triglyceriden, HDL

Nefropathie:

Hypertensiebehandeling als vermeld bij pré-conceptionele begeleiding.

Polikliniek controles 1 maal per 2 à 3 weken.

#### *Obstetrische controles:*

- Counseling prenatale diagnostiek:
  - verhoogde kans op structurele aangeboren afwijkingen vooral bij verhoogd HbA1c en bij vroege groeiachterstand; indien prenatale diagnostiek door de ouders gewenst, dan verdient een artikel 2-echo rond 18 weken de voorkeur. Evt. vruchtwaterpunctie.
- vroege Echo voor termijn bepaling
- poliklinische controles om de 4 á 6 weken
- bij iedere controle bloeddrukmeting en routine bloedonderzoek

#### *Oogheelkundige controle:*

Indien dit pré-conceptioneel nog niet is gebeurd

## **Tweede trimester:**

### *Internistische controles:*

In het tweede trimester (vanaf 18 tot 24 weken) neemt de insulinebehoefte a.g.v. hormonale veranderingen sterk toe met een grotere kans op keto-acidotische ontregeling. Keto-acidose is geassocieerd met een hoge foetale mortaliteit (20%) (2142) en kan optreden bij een lagere glucose-waarde dan bij niet-zwangere patiënten. Dit betekent dat een test op ketonen in de urine en een bloedgas-analyse reeds bij geringe verdenking moeten worden uitgevoerd.

Op geleide van de bloedglucosespiegels zal de hoeveelheid insuline i.h.a. geleidelijk opgehoogd worden.

Controles 1 maal per twee à drie weken.

Hba1c 1 maal per zes weken.

### *Obstetrische controles*

- artikel 2 echo bij ca. 18 weken (indien door patiënt en haar partner gewenst)
- echoscopisch vervolgen van foetale groei per 2 weken
- bloeddrukmeting bij iedere controle
- zwangerschapscontroles in zelfde frequentie als de controles door de internist (bij voorkeur controles aansluitend aan elkaar)

### *Oogheekkundige controle*

Rond de 20<sup>e</sup> week dient een tweede retinacontrole plaats te vinden.

## Derde trimester:

De insulinebehoefte neemt naar het eind van het derde trimester geleidelijk toe om rond de 38<sup>e</sup> week een plateau te bereiken of zelfs weer iets te gaan dalen (cave hypo's).

### *Internistische controles:*

Beleid als in tweede trimester.

Controlefrequentie na 32<sup>e</sup> week naar 1 maal per week.

### *Obstetrische controles:*

- controles gelijk op met internist
- extra aandacht voor foetale groei en hoeveelheid vruchtwater (echoscopie); cave macrosomie. Bij vasculaire afwijkingen grote kans op foetale groeivertraging (echo + Doppler)
- opname  $\geq$  34 weken overwegen bij (sterke) macrosomie en hoge resp. fluctuerende bloedglucosewaarden. Opname doet bloedglucosewaarden veelal stabiliseren. Foetale bewaking d.m.v. dagelijkse cardiotocografie (CTG). Bij een erg groot kind termineren van de graviditeit vanaf ca. 36 weken overwegen (na vruchtwaterpunctie voor L/S bepaling).
- Bij min of meer normale groei en goede bloedglucosewaarden: ingeleide baring tussen 38 en 40 weken
- Bij preterme weeënactiviteit geen bètamimetica (geven sterke ontregeling van de diabetes); wel calciumantagonisten of evt. indocid. Vóór 34 weken ook corticosteroiden (ondanks risico op ontregeling van de diabetes).

### *Oogheelkundige controle:*

Op indicatie.

Opname indicaties tijdens de zwangerschap:

- ❖ Problemen met koolhydraat-regulatie (hypoglycemie, hyperglycemie)
- ❖ Hyperemesis gravidarum
- ❖ Obstetrische problematiek (foetale groeivertraging, foetale macrosomie)
- ❖ (gesuperponeerde) zwangerschapshypertensie of pré-eclampsie
- ❖ premature weeënactiviteit

NB

Bij hypertensie en/of nefropathie dient het beleid te worden aangepast. Frequentere controles, regelmatig proteinurie en kreatinineklaring bepalen. Cave foetale groeivertraging. Termineren van de graviditeit overwegen bij sterke toename van de albuminurie of sterke stijging van de bloeddruk (alleen bij voldoende foetale maturiteit).

## 5. Beleid tijdens de bevalling

Ook bij een diabetische zwangerschap wordt gestreefd naar een normale, spontane vaginale partus. Toch is er vaak reden een bevalling in te leiden of via een sectio caesarea te beëindigen i.v.m. foetale problemen als macrosomie of asfyxie. Evt. ontregelingen kunnen worden gedetecteerd door ieder uur een bloedglucosewaarde te bepalen en vervolgens gecorrigeerd worden met extra insuline s.c. of glucosetoediening i.v.

Gestreefd wordt naar bloedglucose-waarden (BG) < 10 mmol/l. Hogere waarden gaan gepaard met een neiging tot acidose bij de neonat.

Spontane bevalling:

- \* Controle BG ieder uur; bij BG > 10 mmol/l, kleine dosis kortwerkende insuline (KWI); bij lagere/hogere waarden frequentere controle
- \* Infuus glucose 5% 500 cc/24 uur (100 mg glucose /uur); dit infuus dient ervoor hypoglycemieën te voorkomen en snel intraveneus te kunnen corrigeren wanneer zich toch een hypoglycemische episode voordoet

Ingeleide bevalling:

- \* De avond voor de bevalling de gebruikelijke dosering NPH-insuline
- \* De nuchtere BG dient < 7 mmol/l te zijn; zo niet: lage dosis KWI subcutaan
- \* Controle BG iedere twee uur; bij glucose > 10 mmol/l, kleine dosis KWI; bij lagere/hogere waarden frequentere controle
- \* Infuus glucose 5% 500 ml/24 uur (100 mg glucose/uur); dit infuus dient ervoor hypoglycemieën te voorkomen en snel intraveneus te kunnen corrigeren wanneer er toch een hypoglycemische episode optreedt.

sectio caesarea:

- \* De avond voor de bevalling de gebruikelijke dosis NPH-insuline
- \* Kortwerkende insuline via pomp, start op de ochtend van de ingreep
- \* Infuus glucose 5% + 10 mmol KCl à 6 uur op separate lijn
- \* Direct post-operatief beleid op geleide obstetricus en anaesthesist

Bij CSII-behandeling: pompje afkoppelen en beleid als boven

## 6. Insulinebeleid postpartum

Onmiddellijk na de partus daalt de insulinebehoefte sterk als gevolg van de plotselinge uitval van de door de placenta geproduceerde insuline-antagonerende hormonen (oestrogenen, HPL). Waarschijnlijk spelen ook andere factoren (tijdelijk onderdrukte groeihormoonsecretie?) een rol want de insulinebehoefte valt nogal eens terug naar hoeveelheden die liggen onder het pré-conceptionele niveau. Een enkele keer kunnen vrouwen zelfs enkele dagen geheel zonder insuline. Het is gezien deze veranderende insulinegevoeligheid, maar ook gelet op andere wijzigende omstandigheden (voedselinname, slaappatroon) i.h.a. af te raden vrouwen postpartum scherp in te stellen.

### Beleid na vaginale bevalling:

BG préprandiaal > 8mmol/l: 4<sup>E</sup> kortwerkende (al dan niet gemodificeerde) insuline s.c..

BG nuchter of rond bedtijd > 8 mmol/l: 6<sup>E</sup> NPH insuline s.c. vóór het slapen.

Als de BG-waarden gaan stijgen: insulinehoeveelheid geleidelijk opvoeren (na ongeveer twee weken stabiliseren de BG-waarden doorgaans).

Indien patiënt terug wil op 2dd gemengde insuline: start met de helft van de pré-conceptionele dosis.

### Beleid na sectio caesarea:

Glucose 5% en insuline op pomp; z.s.m. over op insuline s.c.

### **Borstvoeding:**

Borstvoeding is niet gecontra-indiceerd; wel dient de jonge moeder extra calorieën tot zich te nemen (ong. 500 kcal per dag)<sup>36</sup>.

Het effect van borstvoeding op de BG-waarden is onvoorspelbaar; de kans op (nachtelijke) hypoglycemieën lijkt wat verhoogd (verlagen avonddosis NPH). Soms doen hypo's zich voor ongeveer één uur na het geven van borstvoeding (snack vóór de borstvoeding).

### **Verdere aandachtspunten:**

Retinacontrole oogarts na twee maanden.

Vrouwen met diabetes mellitus type I hebben een verhoogde kans op het ontwikkelen van een postpartum thyroiditis<sup>37</sup>; TSH controle na drie maanden.

# Zwangerschapsdiabetes

## Diabetes gravidarum

### Definitie en algemene inleiding

Diabetes gravidarum wordt gedefinieerd als een stoornis in de koolhydraat-stofwisseling met begin of eerste ontdekking tijdens de zwangerschap.<sup>38</sup> Meestal gaat het om een stoornis waarbij de hyperglycemie na de bevalling weer verdwijnt, doch in een aantal gevallen gaat het om een tijdens de zwangerschap ontdekte diabetes mellitus type 1 of diabetes mellitus type 2. Deze diabetes mellitus type 2 kan al voor de conceptie aanwezig geweest zijn. Ondanks veel studies en discussie over verschillende screenings-schema's en behandelingsstrategieën, is er nog geen eenduidige en uniform geaccepteerde mening over de te volgen handelswijze. Er zijn derhalve geen dwingende richtlijnen te beschrijven maar wel een aantal modellen en elementen ter overweging.

### Doel van detectie en behandeling

Het doel van de detectie en behandeling van diabetes gravidarum is het verminderen van de maternale en foetale/neonatale morbiditeit en mortaliteit. Hierbij moet niet alleen naar de korte termijn, maar ook naar de lange termijn gekeken worden. Een onderscheid moet gemaakt worden tussen diagnostiek en screening.<sup>39</sup> Bij diagnostiek wordt op basis van klachten of manifestaties (bijvoorbeeld snelle foetale groei) naar diabetes gravidarum gezocht. Bij screening wordt een detectie-strategie uitgevoerd zonder dat er noodzakelijkerwijs klachten of manifestaties bestaan die aan diabetes gravidarum zijn toe te schrijven.

### Geschiedenis en achtergrond

De klassieke studie van O'Sullivan liet zien dat een afwijkende orale glucose tolerantie test (oGTT) tijdens de zwangerschap geassocieerd was met een verhoogde kans op het ontwikkelen van diabetes mellitus type 2 in de jaren volgend op de zwangerschap.<sup>40</sup> Al eerder was gebleken dat vrouwen met diabetes mellitus type 2 een verhoogde frequentie hadden van voorgaande obstetrische problematiek.<sup>41</sup> Deze perinatale mortaliteit en morbiditeit kon te maken hebben met tijdens die eerdere zwangerschappen bestaande maar niet gedetecteerde hyperglycemie. In de studie van O'Sullivan werden de afsnijpunten van de tijdens de zwangerschap gevonden waarden van de OGTT bepaald als 2 SD boven de normale waarde. In de daarop volgende jaren werden de eerste observationele studies verricht waarbij er een positieve relatie werd gevonden tussen (de mate van) hyperglycaemie tijdens de zwangerschap en perinatale morbiditeit en mortaliteit (intra-uteriene vruchtdood, doodgeboorte, neonatale problemen als hypoglycaemie, hyperbilirubinemie en respiratoire problemen)<sup>42 43 44</sup>. Deze bevindingen hebben er toe geleid dat vervolgens studies werden verricht waarbij naar het effect van interventie (behandelen van de hyperglycaemie) werd bekeken. Hierbij werden geen formeel gerandomiseerde studies verricht, maar werd het resultaat van interventie vergeleken met een controle-groep van zwangere vrouwen zonder diabetes gravidarum. Bij goed uitgevoerde behandeling bleek de mortaliteit en morbiditeit niet meer te verschillen en dit werd als onderbouwing gebruikt om detectie en behandeling van diabetes gravidarum te adviseren.<sup>45 46</sup> Deze ontwikkeling betekent ook dat een gerandomiseerde studie naar het effect van behandeling van patiënten met diabetes gravidarum niet meer zal gebeuren. Ook is de neonatale uitkomst alleen al verbeterd door verbetering in de obstetrische en neonatale zorg.

## Overwegingen bij pathofysiologie, screening, diagnostiek, behandeling en follow-up

### **Pathofysiologie**

Tijdens de zwangerschap is er een fysiologische toename van de insuline-resistentie, met name in het derde trimester.<sup>47 48</sup> Er zijn aanwijzingen dat de insuline-resistentie bij patiënten met diabetes gravidarum sterker is dan bij vrouwen zonder deze aandoening.<sup>49</sup> Deze toename in de insuline-resistentie leidt tot een compensatoire hyperinsulinemie door toegenomen insuline-secretie door de  $\beta$ -cellen. Bij patiënten met diabetes gravidarum zijn defecten gevonden in de insuline-secretie, zodat diabetes gravidarum veroorzaakt wordt door een tekort schieten van de  $\beta$ -celfunctie om aan de tijdelijk verhoogde vraag te voldoen.<sup>50 51 52</sup> Daarnaast kunnen de stoornissen in de glucose- en insuline-huishouding hun weerslag hebben op de vet- en eiwitstofwisseling.

### **Overwegingen**

Naast de historische ontwikkeling van detectie en behandeling van diabetes gravidarum, spelen een aantal methodologische vragen en problemen, naast klinische overwegingen, een rol.

1. Klinische relevantie:  
Wat is het risico van een diabetes gravidarum voor het kind en voor de moeder op de korte en op de lange termijn
2. Wat is het positieve effect van behandeling
3. Welke patiënten komen voor screening in aanmerking en welke test-methodologie wordt gebruikt voor deze diagnostiek en screening
4. Wat is het beleid na een positieve uitkomst bij diagnostiek en screening
5. Wat is het obstetrisch beleid in het laatste deel van de zwangerschap en bij de bevalling
6. Wat is het beleid na de bevalling: op korte termijn, op lange termijn en bij hernieuwde zwangerschapswens

#### Ad 1: Klinische relevantie van diabetes gravidarum

Door de huidige obstetrische en neonatale zorg is er geen verschil in perinatale mortaliteit; de nadruk ligt dan ook op de neonatale morbiditeit. De Toronto Tri-Hospital Study heeft laten zien dat er een gradueel toenemend risico is op morbiditeit met toename van de afwijkingen in de orale provocatie test tijdens de zwangerschap.<sup>53</sup> De verstoring in de koolhydraat-stofwisseling is een gradueel fenomeen en ook binnen het gebied dat klassiek als "normaal" wordt gezien is er een positieve relatie tussen de glucose-waarde en de verschillende neonatale complicaties. Zo wordt er geen drempelwaarde voor macrosomie gevonden binnen het normale gebied van een oGTT. De frequentie van perinatale morbiditeit bij een patiënte met een oGTT met één afwijkende waarde is verhoogd; deze groep behoeft volgens de Amerikaanse richtlijnen geen behandeling en benadert het meest een "onbehandelde" groep.<sup>54</sup>

Casey et al. analyseerden de maternale en neonatale uitkomst bij patiënten met een afwijkende oGTT.<sup>55</sup> Er was in de groep met diabetes gravidarum een hogere frequentie zwangerschap-geïnduceerde hypertensie, sectio caesarea, schouder dystocie, macrosomie en LGA en fracturen van de clavicula. Een onderzoek van Thompson laat geen verschillen meer zien tussen vrouwen met een behandelde diabetes gravidarum en vrouwen zonder deze aandoening.<sup>45</sup> Mogelijke

verklaringen kunnen naast locale verschillen in populatie ook verschillen in streefwaarden en het succes in bereiken daarvan zijn.

Diabetes gravidarum kan voor het kind een aantal nadelige gevolgen hebben. Er is een verhoogde kans op het ontstaan van:

- macrosomie
- hypoglycemie postpartum
- hyperbilirubinemie
- polycythemie
- respiratory distress syndrome
- hypocalciemie

De grootte van het kind wordt in verschillende studies verschillend gedefinieerd, waarbij òf het absolute gewicht van het kind ( 4000 gr, 4500 gr) wordt gebruikt òf de gewichtspersentiel ten opzichte van de foetale leeftijd. Bij deze large-for-gestational-age (LGA) maat wordt de 90<sup>e</sup> persentiel aangehouden. Bedacht moet worden dat deze macrosomie gerelateerd kan zijn aan meerdere factoren waarvan maternale hyperglycemie er maar één van is. De kans op een macrosoom kind neemt ook toe bij hogere leeftijd, hoger lichaamsgewicht, hogere pariteit en bij Aziatische/Spaanse afkomst.

Macrosomie voor het kind kan een verhoogde kans op een aantal complicaties betekenen:

- verhoogde kans op intra-uteriene vruchtdood (in de oude klassieke studies)
- verhoogde kans op schouderdystocie met risico op een clavicula-fractuur of letsel van de plexus brachialis (Erbse parese, Klumpke parese).

Macrosomie van het kind betekent voor de moeder een verhoogd risico op een gecompliceerde baring met een verhoogde frequentie van schouder dystocie en van primaire of secundaire (bij niet-vorderende baring) sectio caesaria.<sup>55</sup>

Dit verhoogd risico op het ontwikkelen van deze complicaties betekent dat er een verhoogd risico is op perinatale morbiditeit. Hierbij moet in ogenschouw genomen worden dat bij de huidige stand van de obstetrische en paediatrische zorg, dit risico gereduceerd kan worden. Dit neemt niet weg dat macrosomie als een high-risk entiteit gezien kan worden.

In hoeverre macrosomie op langere termijn een risico betekent voor het kind is niet duidelijk. .

Er zijn aanwijzingen dat een verstoorde koolhydraat-stofwisseling tijdens de zwangerschap gepaard gaat met een grotere kans voor het kind om in de loop van het leven obesitas te ontwikkelen en met een grotere kans op het ontwikkelen van diabetes mellitus type 2.<sup>56 57</sup>

Interpretatie van de - overigens beperkte - gegevens uit besloten gemeenschappen worden sterk bemoeilijkt door de complexe interactie tussen genetische factoren en omgevingsfactoren.

Deze bovenstaande gegevens betekenen dat diabetes gravidarum een klinisch relevante aandoening is, maar detectie is dan vooral belangrijk wanneer behandeling zou leiden tot vermindering van deze complicaties. En hier wringt zich de schoen.

Ad 2: Effecten van behandeling

Hoewel studies die laten zien dat onbehandelde diabetes gravidarum geassocieerd is met een hogere perinatale mortaliteit.<sup>42,43,44</sup> en dat bij agressieve behandeling van patiënten met diabetes gravidarum een verbetering in de uitkomst geeft die vergelijkbaar is met die van vrouwen zonder

diabetes gravidarum,<sup>8,9,58</sup> is het ontbreken van formeel gerandomiseerde studies waarbij het effect van behandeling getoetst wordt op het optreden van relevante foetale en maternale eindpunten een groot probleem. De literatuur laat wel een aantal studies zien die de waarde van een bepaalde strategie van handelen toetst, waarbij factoren vòòr interventie de aard van deze interventie bepalen, bijvoorbeeld het begin van insuline-behandeling boven een bepaalde grenswaarde van de plasma glucose concentratie. De uitkomst is dan zowel afhankelijk van deze factoren vòòr interventie als van de interventie zelf. Deze handelswijze wordt ingegeven door de huiver om in de controle-groep de diabetes gravidarum niet te behandelen met alle potentieel nadelige gevolgen voor moeder, foetus en arts/onderzoeker. Zo laten Langer et al. zien dat bij een plasma glucose waarde van de diagnostische oGTT tussen de 5.3 en 5.8 mmol/l er een hoge incidentie van LGA is bij dieetbehandeling maar een veel lagere bij insuline-behandeling.<sup>59</sup> Echter, deze insuline-behandeling wordt gestart nadat de patiënt met dieet niet goed behandelbaar meer was.

Zoals al eerder vermeld hebben Thompson et al. laten zien dat in een groep van 150 patiënten met een diagnose diabetes gravidarum, een strategie van dieet-advies gevolgd door insuline-behandeling indien de dagcurve te hoge waarden laat zien, resulteert in perinatale mortaliteit en morbiditeit die vergelijkbaar is met die van een controle-groep.<sup>45</sup> Opvallend was dat er een verhoogde frequentie van SGA in de groep met diabetes gravidarum was; dit is iets wat ook door anderen werd gevonden.<sup>46 60</sup> De auteurs suggereren dat de koolhydraat-regulatie met behandeling misschien bij een aantal patiënten wel te streng is. De klinische relevantie van SGA op de korte en lange termijn is echter niet bekend.

Langer et al. publiceerden een studie waarbij twee verschillende manieren van glucose-monitoring werden vergeleken: intensief (7-punts dagcurve met een digitale meter) vs conventioneel (4-punts dagcurve met een kleuraflezing).<sup>61</sup> De doelen voor de glucose-regulatie was in beide groepen hetzelfde. Opmerkelijk was dat intensieve monitoring leidde tot een hoger percentage behandeling met insuline, maar dat de mate van regulatie (gemeten aan de gemiddelde glucose-waarde) hetzelfde was. Deze gemiddelde glucose-waarde werd in beide groepen berekend op basis van de voorliggende meetresultaten en werden dus voor beide groepen niet op dezelfde wijze verkregen. Intensive monitoring ging gepaard met een betere maternale uitkomst (gecompliceerde bevalling inclusief sectio caesarea) en minder perinatale morbiditeit. Ook opmerkelijk was dat macrosomie meer voorkwam bij conventionele dan bij intensieve monitoring, bij overigens gelijke mate van instelling (gemiddelde glucose-waarde op verschillende wijze verkregen). Tenslotte was er geen formele randomisatie maar werden patiënten ingedeeld naar gelang er op die dag een digitale meter beschikbaar was. Deze studie geeft geen goede informatie over het effect van monitoring en behandeling, waarbij het nog zou kunnen zijn dat andere metabole factoren (lipiden, aminozuren) een rol zouden kunnen spelen die niet of anders door insuline gereguleerd worden.

In een andere studie werd gekeken naar het effect van behandeling bij een patiëntengroep die volgens de richtlijnen niet behandeld zouden hoeven worden: patiënten bij wie er één waarde van de oGTT afwijkend was.<sup>62</sup> In deze gerandomiseerde werden de vrouwen gerandomiseerd tussen wel en geen behandeling. Wat betreft de maternale uitkomst, was bij behandeling alleen de gewichtstoename tijdens de zwangerschap; wat betreft de neonatale uitkomst was er bij behandeling een lagere frequentie LGA, neonatale hypoglycemie en polycythemie vergeleken met de groep die niet behandeld werd. De frequenties van de groep met behandeling waren gelijk aan die van een controle-groep van vrouwen met een negatieve screening op diabetes gravidarum. Er was een positieve relatie tussen de gemiddelde glucose-waarde in de zwangerschap en het geboortepercentage (gewicht). Deze studie past bij de constructie dat er een graduele relatie is

tussen de koolhydraat-stofwisseling en zwangerschapsuitkomst en dat in deze groep interventie een positief effect heeft op de neonatale uitkomst in de zin van postpartum morbiditeit.

Een bijkomend probleem dat zich bij studies naar neonatale uitkomst voordoet is dat de neonaten van moeders met diabetes gravidarum wel structureel nagekeken worden (glucose, bilirubine en calcium) terwijl dit bij neonaten van moeders zonder diabetes gravidarum niet gebeurt.<sup>45, 62</sup>

Garner et al. hebben een pilot-studie verricht waarbij patiënten met de diagnose diabetes gravidarum gerandomiseerd werden tussen interventie (voedingsadvies en zonodig insuline) en een controle-groep zonder interventie.<sup>63</sup> Bij een sterk afwijkende screening- en diagnostiek waarde (oGTT) werd wel behandeld. Deze studie was vooral bedoeld om de recruterings van patiënten te testen, maar ook om een idee te krijgen van de percentages van mortaliteit en morbiditeit in beide groepen. Uit deze studie bleek er geen verschil te zijn in maternale en neonatale eindpunten tussen de twee behandelingsarmen. Beide groepen omvatten 150 patiënten.

Ad 3: Welke patiënten komen voor screening in aanmerking?

Een aantal methodologische problemen steken hier de kop op.

Veel studies zijn verricht in populaties waar er een relatief hoge achtergrondfrequentie van diabetes mellitus type 2 of diabetes gravidarum is. Dit heeft voor screening tot gevolg dat de positief voorspellende waarde van een afwijkende uitslag van de screening ook relatief hoog is. In populaties met een relatief lage achtergrondfrequentie van diabetes, is de positief voorspellende waarde ook lager. De overwegingen voor screening bij een high-risk populatie kunnen dan ook niet direct doorvertaald worden naar andere populaties.

De “diagnose” diabetes gravidarum moet een relatie hebben met de uitkomst van moeder en/of kind. Een statistische drempel hoeft niet per se een klinisch-biologische relevantie te hebben.<sup>64</sup>

Een ander probleem is dat de drempelwaarde voor een afwijkende screeningsuitslag voor verschillende eindpunten verschillend zijn: de drempelwaarde voor het ontwikkelen van diabetes mellitus type 2 bij de moeder na de zwangerschap kan verschillend zijn van de drempelwaarde voor neonatale macrosomie.<sup>47, 64</sup> De huidige waarden zijn afgeleid van een waarde van 2SD boven gemiddelde bij zwangere of niet-zwangere vrouwen.

Ondanks alle overwegingen en onzekerheden, moet er wel een praktische benadering beschreven worden. Hierbij worden fysiologische en pathofysiologische overwegingen die gecombineerd met een aantal vormen van screening. De voorgestelde strategie hangt af van de periode van de zwangerschap.

#### *Eerste trimester*

Om het bestaan van een diabetes vroeg in de zwangerschap te kunnen detecteren wordt aangeraden om een nuchtere glucose (veneus bloed) te bepalen bij de eerste antenatale visite (bijv. 10 weken). Gezien de wisselende niere drempel is een bepaling van glucose in de urine niet geschikt. Bij een waarde van het plasma glucose  $> 6.8$  mmol/l wordt de test als positief gezien en moet verdere actie worden ondernomen. Wanneer er inderdaad een gestoorde koolhydraat-stofwisseling op dit moment in de zwangerschap gevonden wordt, moet worden aangenomen dat de stoornis al bij het begin van de zwangerschap bestaan heeft en moet met een verhoogde kans op congenitale afwijkingen rekening gehouden moeten worden. De diagnostische test –zo deze nog nodig geacht wordt- kan een OGTT zijn of een andere glucose-provocatie test dan wel een dagcurve. Wanneer de diagnostische test negatief is, is er wel reden voor strikte biochemische follow-up in het verdere beloop van de zwangerschap (nuchtere en/of niet-nuchtere glucose).

### *Tweede trimester*

Ook hier wordt om dezelfde reden aangeraden om één keer een nuchtere glucose waarde te bepalen met dezelfde interpretatie en consequenties.

### *Derde trimester*

Dit is het klassieke moment voor de screening op zwangerschapsdiabetes. In navolging van de recente “Clinical Practice Recommendations” van de American Diabetes Association” wordt gekozen voor een selectief model: screening alleen bij vrouwen met een verhoogd risico.<sup>65</sup>

Screening kan achterwege blijven bij vrouwen die aan de volgende criteria voldoen:

- leeftijd < 25 jaar
- Normaal gewicht voor de zwangerschap (BMI < 27)
- Geen diabetes in een eerste graads familielid (ouder, broer of zuster)
- Geen voorgeschiedenis met een verminderde glucose tolerantie
- Geen eerdere zwangerschap gecompliceerd door macrosomie, intra-uteriene groeivertraging, intra-uteriene vruchtdood of pre-eclampsie
- Niet behorend tot een bevolkingsgroep met een verhoogd risico (bijv. Hindoestaans)

De hier beschreven groep behoeft niet gescreend te worden (het mag natuurlijk wel, maar de a-priori kans is laag met daardoor een lage positief voorspellende waarde)

Bij de andere vrouwen kan gekozen worden uit een aantal modellen:

- geen screening; alleen diagnostische tests bij indicatieve ontwikkelingen in de zwangerschap (versnelde groei van het kind, polyhydramnion)
- screening door middel van at random waarden
- screening door lunchtest
- screening door 50 g glucose provocatie test: Landy et al. beschrijven dat bij een screeningswaarde van > 10.3 mmol/l, de oGTT ook overgeslagen kan worden.<sup>58</sup>

Bij positieve test volgt –tenzij de uitslag of de klinische context anders dicteren- een 75gr OGTT. Houdt rekening met een niet-onbelangrijke intra-individuele variatie in OGTT. Er is een kleine kans dat bij herhaling van de GTT deze als nog positief is (11%).<sup>66</sup> Om dit risico te kunnen volgen worden maternale en foetale indices van diabetes gravidarum in het verdere verloop van de zwangerschap gevolgd:

- at random glucose
- foetale groei

Wanneer deze klinische indices buiten het normale patroon vallen, wordt aangeraden bij de vrouw een nieuwe oGTT te verrichten of dagcurves te laten verrichten. Op basis van deze waarden wordt de diagnose diabetes gravidarum aangenomen of verworpen met de hieraan gekoppelde behandeling.

Op basis van deze overweging moeten er ter verdere evaluatie van de maternale metabole conditie door de vrouw dagcurves maken: nuchtere waarde en de waarde 90 minuten na de maaltijd. Bij verhoogde waarden wordt de behandeling ingezet. Bij normale waarden wordt aangeraden in een lage frequentie een dagcurve te maken en/of at random waardes te meten bij polikliniek bezoeken. Bij stijgen van de glucose waarden wordt als nog behandeling ingesteld.

#### Ad 4: Wat is het beleid na een positieve test?

Bij een afwijkende orale koolhydraat-provocatie test of sterk verhoogde glucose-waarde(n), wordt begonnen met bloedglucose-zelfmeting en wordt een afspraak gemaakt met de diëtist voor voedingsadviezen. Vaak zullen vrouwen zelf al een verandering in hun voedingspatroon aanbrengen na het horen van de "diagnose". Hebben deze adviezen geen succes, dan wordt bij een afwijkende dagcurve insuline gegeven. Bij een verhoogde at random waarde voor de 24<sup>e</sup> week kan ervan uitgegaan worden dat er een ernstige koolhydraat-stoornis is en dat insuline-behandeling heel waarschijnlijk noodzakelijk zal zijn.

#### Hoe te behandelen met insuline:

Bij de behandeling met insuline kunnen verschillende insuline-schema's gekozen worden, mede ingegeven door de dagcurve en door de mogelijkheid tot coöperatie van de patiënt (taal-/begripsbarrière).

- alleen kortwerkende insuline bij de relevante maaltijden
- alleen langwerkende insuline
- combinatie langwerkend insuline met 1-3dd kortwerkend insuline
- tweemaal daags insuline Mixtard insuline

In deze periode worden de patiënten minimaal eenmaal per week tot eenmaal per twee weken gezien.

De streefwaarden voor de parameters voor de koolhydraat-regulatie zijn:<sup>67</sup>

Nuchtere glucose:	maximaal	5.3 mmol/l
Niet-nuchtere glucose:	maximaal	6.7-7.8 mmol/l

Wanneer tot behandeling met insuline wordt besloten hebben verschillende interventie trials laten zien dat een 4dd insuline schema voordelen heeft boven een 2dd Mixtard schema: bij een intensiever schema is er minder kans op neonatale morbiditeit met minder neonatale hypoglycaemie en hyperbilirubinemie.<sup>68</sup> Onderzoek van de Veciana heeft laten zien dat bij aanpassing van de dosis insuline op basis van de postprandiale waarde de uitkomst beter is dan wanneer dit gebeurt op basis van de preprandiale waarde.<sup>69</sup>

#### Ad 5:

##### Beleid bij de bevalling

Ook bij een diabetes gravidarum, ook al wordt geen insuline gebruikt, is er een indicatie voor een klinische bevalling vanwege het risico op hypoglycemie bij het kind in de neonatale periode. Bij insuline-gebruikende patiënten wordt hetzelfde beleid voorgestaan als bij patiënten met een insuline-afhankelijke diabetes.

#### Ad 6:

##### Beleid na de bevalling op korte en langere termijn

Diabetes gravidarum voor de moeder betekent een verhoogd risico voor het ontwikkelen van een diabetes mellitus type 2 in de daaropvolgende jaren.<sup>70 71 72 73 74</sup> Dit betekent dat er reden is voor een gestructureerde follow-up van deze patiëntengroep in de jaren volgend op de zwangerschap met diabetes gravidarum. De vorm hiervan is een punt van discussie aangezien er weinig ervaring hiermee is in de "gewone" patiëntenpopulatie (dwz. niet in onderzoeksverband). Belangrijk in dit opzicht is dat de hernieuwde NHG-Standaard "Diabetes mellitus" aangeeft dat het doorgemaakt hebben van een diabetes gravidarum een reden voor screening is.<sup>75</sup> Aangeraden wordt dat tweejaarlijks een nuchtere of niet-nuchtere glucose gemeten wordt door de huisarts en beoordeeld volgens de in de herziene NHG-standaard neerlegde criteria.<sup>75</sup> De verantwoordelijkheid voor

deze screening wordt in principe aan de patiënt gelaten, tenzij anders met de huisarts afgesproken.

Deze follow-up heeft een extra belang wanneer het gezin nog niet voltooid is na de zwangerschap met de diabetes gravidarum. Immers, de kans bestaat dat patiënte een niet-ontdekte diabetes mellitus type 2 heeft op het moment dat zij weer zwanger wordt. Dit betekent dat dit onderwerp besproken moet worden bij de obstetrische na-controle en heeft als praktisch gevolg dat de koolhydraat-regulatie geëvalueerd moet worden voor de volgende zwangerschap.

## **Samenstelling werkgroep Diabetes en Zwangerschap**

Prof. dr. G.H.A. Visser, gynaecoloog (voorzitter)

H.B. de Valk, internist (secretaris)

dr. E. van Ballegooie, internist

mw. M.E.A. Buijsse, diëtist

dr. P.R.J. Gallas, internist

mw. H. Israël-Bultman, diabetesverpleegkundige

mw. A.G.M. Kleinherenbrink, diëtist

dr. L.L.H. Peeters, gynaecoloog

## Literatuurlijst

---

- <sup>1</sup> Kalter H: Perinatal mortality and congenital malformations in infants born to women with insulin-dependent diabetes mellitus: United States, Canada and Europe, 1940-1988. *MMWR* 39: 363-365, 1990
- <sup>2</sup> Garner P: Type I diabetes mellitus and pregnancy (review). *Lancet* 346: 157-161; 1995
- <sup>3</sup> Kitzmiller JL, Davidson MB: Diabetes and pregnancy. In: *Diabetes mellitus: diagnosis and treatment*. W.B. Saunders Company, 1998.
- <sup>4</sup> Molsted-Pedersen L, Tygstrup I, Pedersen J: Congenital malformations in newborn infants of diabetic women. *Lancet* I: 1124-1126; 1964
- <sup>5</sup> Mills JL: Malformations in infants of diabetic mothers. *Teratology* 25: 385-394; 1982
- <sup>6</sup> Lips JP: Het aantal kinderen met aangeboren afwijkingen van vrouwen met diabetes mellitus type I in verband met het percentage geglycosyleerd hemoglobine vroeg in de zwangerschap. *Ned T Geneesk* 132: 357-360; 1988
- <sup>7</sup> Hanson V, Persson B, Thunell S. Relationship between HbA1c in early type I diabetic pregnancy and the occurrence of spontaneous abortion and fetal malformation. *Diabetologia* 33: 100-105; 1990
- <sup>8</sup> Rosenn BB, Miodovnik M, Combs CA et al. Glycemic thresholds for spontaneous abortion and congenital malformations in insulin-dependent diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 84:515-520; 1994
- <sup>9</sup> Kitzmiller JL, Buchanan TA, Kjos S et al: Preconception care of diabetes, congenital malformations, and spontaneous abortions. *Diabetes Care* 19: 514-541; 1996
- <sup>10</sup> Kitzmiller JL, Gavin LA, Gin GD et al: Preconception care of diabetes: glycemic control prevents congenital anomalies. *JAMA* 265: 731, 1991
- <sup>11</sup> Damm P, Molsted-Pedersen L: Significant decrease in congenital malformations in newborn infants of an unselected population of diabetic women. *Am J Obstet Gynecol* 161: 1163-1167; 1989
- <sup>12</sup> Miodovnik M, Mimouni F, Tsang RC et al: Glycemic control and spontaneous abortion in insulin-dependent diabetic women. *Am J Obstet Gynecol* 68: 366-369; 1986
- <sup>13</sup> Mills JL, Simpson JL, Driscoll SG 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* 319: 1617-1623; 1988
- <sup>14</sup> Reece EA, Homko CJ. Infant of the diabetic mother. *Sem Perinatol* 18: 459-469; 1994
- <sup>15</sup> Warram JH, Krolewski AS, Kahn CR. Determinants of IDDM and perinatal mortality in children of diabetic mothers. *Diabetes* 37: 1328-1334; 1988
- <sup>16</sup> Hanson U, Persson B. Outcome of pregnancies complicated by type I insulin-dependent diabetes in Sweden: acute pregnancy complications, neonatal mortality and morbidity. *Am J Perinatol* 10(4): 330-333; 1993
- <sup>17</sup> Kitzmiller JL. Macrosomia in infants of diabetic mothers: characteristics, causes, prevention. In: Jovanovic L, Peterson CM, Fuhrmann K (eds): *Diabetes and pregnancy: teratology, toxicology, and treatment*. New York, Praeger. Pp 85-120, 1986
- <sup>18</sup> Jovanovic-Peterson L, Peterson CM, Reed G et al. Maternal postprandial glucose levels and infant birthweight: the diabetes in early pregnancy study. *Am J Obstet Gynecol* 164: 103-111; 1991
- <sup>19</sup> Campanaro J, Okun N, Stenstrom R, Garner PR. Macrosomia: the relative importance of diabetes as a predisposing factor. *Am J Obstet Gynecol* 164: 136-137; 1991
- <sup>20</sup> Cousins L. The California Diabetes and Pregnancy Program: a statewide collaborative program for the preconception and prenatal care of diabetic women. *Baillière's Clinical Obstet Gynecol* 5:443; 1991
- <sup>21</sup> Steel JM, Johnstone FD, Hepburn DA, Smith AF. Can prepregnancy care of diabetic women reduce the risk of abnormal babies? *BMJ* 301: 1070-1074; 1990
- <sup>22</sup> Klein BEK, Moss SE, Klein R. Effect of pregnancy on progression of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 13: 34-40; 1990
- <sup>23</sup> Lowy C. Management of diabetes in pregnancy. *Diabetes Metab Rev* 9: 147; 1993

- 
- <sup>24</sup> Reece EA, Coustan DR, Hayslett JP et al: Diabetic nephropathy: pregnancy performance and fetomaternal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 159: 56; 1988
- <sup>25</sup> Macky AD, Doddridge MC, Gamsu HR et al. Outcome of pregnancy in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and nephropathy with moderate renal impairment. *Diab Med* 13: 90-96; 1996
- <sup>26</sup> Purdy LP, Hantsch CE, Molitch ME et al. Effect of pregnancy on renal function in patients with moderate -to-severe diabetic renal insufficiency. *Diab Care* 19: 1067-1074; 1996
- <sup>27</sup> Reece EA, Leguizamon G, Homko C. Pregnancy performance and outcomes associated with diabetic nephropathy. *Am J Perinatol* 15: 413-421; 1998
- <sup>28</sup> Miodovnik M, Rosenn BM, Khoury JC et al. Does pregnancy increase the risk for development and progression of diabetic nephropathy? *Am J Obstet Gynecol* 174: 180-191; 1996
- <sup>29</sup> Combs CA, Rosenn B, Kitzmiller JL et al. Early-pregnancy proteinuria in diabetes related to pre-eclampsia. *Obstet Gynecol* 82: 802-807; 1993
- <sup>30</sup> Maceold AF, Smith SA, Sonksen PH et al: The problem of autonomic neuropathy in diabetic pregnancy. *Diabetic Med* 7:80; 1990
- <sup>31</sup> Silfen SL, Wapner RJ, Gabbe SG. Maternal outcome in class H diabetes mellitus. *Obstet and Gynecol* 55: 749-751.
- <sup>32</sup> Hare JW. Complicated diabetes complicating pregnancy. *Baillière's Clin. Obstet Gynecol* 5(1); 349-367; 1991
- <sup>33</sup> Verschoor L, Wallenburg HCS. Anticonceptie bij vrouwen met diabetes mellitus. *Ned Tijdschr Geneesk* 130: 61-63; 1986
- <sup>34</sup> Delamarre FMC, Franx A, Knuist et al. Natriumgebruik tijdens de zwangerschap. *Ned Tijdschr Geneesk* 143; 2132-2137; 1999
- <sup>35</sup> GG Briggs, RK Freeman and SJ. *Drugs in Pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk.* Yaffe, Williams & Wilkins , 5th ed., 1998
- <sup>36</sup> American Diabetes Association: Nutritional management during pregnancy in pre-existing diabetes. In: Jovanovic-Peterson L (ed): *Medical management of pregnancy complicated by diabetes.* ADA, Alexandria, VA, 1993, pp. 47-56
- <sup>37</sup> Alvarez-Marfany M, Roman SH, Drexler AJ et al. Long term prospective study of postpartum thyroid dysfunction in women with insulin dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 79: 10-16; 1994
- <sup>38</sup> Metzger BE, Coustan DM, Organizing Committee. Summary and recommendations of the Fourth international Workshop-Conference on gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1998; 21 Suppl 2: B161-B167.
- <sup>39</sup> Heringa MP. Screening op zwangerschapsdiabetes, hoe.....zinnig? In: *Diabetes & Zwangerschap*; eds. Visser GHA, Bruinse HW. 1994; hoofdstuk 2: p.7-16.
- <sup>40</sup> O'Sullivan JB, Mahan CM. Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. *Diabetes* 1964; 13: 278-285.
- <sup>41</sup> Jackson WPU. Studies in pre-diabetes. *Brit Med J* 1952 ii: 690-696.
- <sup>42</sup> Hadden DR. Screening for abnormalities of carbohydrate metabolism in pregnancy 1966-77: the Belfast experience. *Diabetes Care* 1980; 3: 440-446.
- <sup>43</sup> O'Sullivan JB, Charles D, Mahan CM, Dandrow RV. Gestational diabetes and perinatal mortality rate. *Am J Obstet Gynecol* 1973; 116: 901-904.
- <sup>44</sup> Gabbe SG, Mestman JH, Freeman RK, Anderson GV, Lowensohn RI, Management and outcome of class A diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 127: 465-469.
- <sup>45</sup> Thompson DM, Dansereau J, Creed M, Ridell L. Tight glucose control results in normal perinatal outcome in 150 patients with gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 362-366.
- <sup>46</sup> Langer O, Levy J, Brustman L, Anyaegbunam A, Merkatz R, Divon M. Glycemic control in gestational diabetes mellitus – How tight is tight enough: Small for gestational age versus large for gestational age? *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 646-653.

- 
- <sup>47</sup> Agardh C-D, Åberg A, Nordén NE. Glucose levels and insulin secretion during a 75 g glucose challenge test in normal pregnancy. *J Intern Med* 1996; 240: 303-309.
- <sup>48</sup> Kühn C, Hornnes PJ. Endocrine pancreatic function in women with gestational diabetes. *Acta Endocrinologia* 1986; Suppl 277: 19-23.
- <sup>49</sup> Ryan EA, O'Sullivan MJ, Skyler JS. Insulin action during pregnancy Studies with the euglycemic clamp technique. *Diabetes* 1985; 34: 380-389.
- <sup>50</sup> Ryan EA, Imes S, Liu D, McManus R, Finegood DT, Polonsky KS, Sturis J. Defects in insulin secretion and action in women with a history of gestational diabetes. *Diabetes* 1995; 44: 506-512.
- <sup>51</sup> Damm P, Kühn C, Hornnes P, Mølsted-Pedersen L. A longitudinal study of plasma insulin and glucagon in women with previous gestational diabetes. *Diabetes Care* 1995; 18: 654-665.
- <sup>52</sup> Buchanan TA, Xiang A, Kjos SL, Trigo E, Nader I, Bergner A, Palmer JP, Peters RK. Gestational diabetes: antepartum characteristics that predict postpartum glucose intolerance and type 2 diabetes in Latino women. *Diabetes* 1998; 47: 1302-1310.
- <sup>53</sup> Sermer M, Naylor CD, Farine D, Kenshole AB, Ritchie JWK, Gare DJ, Cohen HR, McArthur K, Holzappel S, Biringer A for The Toronto Tri-Hospital Gestational Diabetes Investigators. The Toronto Tri-Hospital Gestational Diabetes Project: a preliminary review. *Diabetes care* 1998; 21 (Suppl 2): B33-B42.
- <sup>54</sup> Langer O, Brustman L, Aynaegbunam A. The significance of one abnormal glucose tolerance test value on adverse outcome in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157: 758-763
- <sup>55</sup> Casey BM, Lucas MJ, McIntire DD, Leveno KJ. Pregnancy outcome in women with gestational diabetes compared with the general obstetric population. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 869-873.
- <sup>56</sup> Pettitt DJ, Aleck KA, Baird HR, Carraher MJ, Bennett PH, Knowler WC. Congenital susceptibility to NIDDM Role of the intrauterine environment. *Diabetes* 1988; 37: 622-628.
- <sup>57</sup> Pettitt DJ, Knowler WC, Bennett PH, Aleck KA, Baird HR. Obesity in offspring of diabetic Pima Indian women despite normal birth weight. *Diabetes Care* 1987; 10: 76-80.
- <sup>58</sup> Landy HJ, Gómez-Marín, O'Sullivan M. Diagnosing gestational diabetes: use of a glucose screen without administering the glucose tolerance test. *Obstet Gynecol* 1996; 87: 395-400.
- <sup>59</sup> Langer O, Berkus M, Brustman L, Aynaegbunam A, Mazze R. Rationale for insulin management in gestational diabetes. *Diabetes* 1991; 40 (Suppl 2): 186-190.
- <sup>60</sup> García-Patterson A, Corcoy R, Balsells M, Altrirriba O, Adelantado JM, Cabero L, de Leiva A. In pregnancies with gestational diabetes and intensive therapy, perinatal outcome is worse in small-for-gestational-age newborns. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 481-485.
- <sup>61</sup> Langer O, Rodriguez DA, Xenakis EMJ, McFarland MB, Berkus MD, Arredondo F. Intensified versus conventional management of gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 1036-1047.
- <sup>62</sup> Langer O, Aynaegbunam A, Brustman L, Divon M. Management of women with one abnormal oral glucose tolerance test value reduces adverse outcome in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 593-595.
- <sup>63</sup> Garner P, Okun N, Keely E, Wells G, Perkins S, Sylvain J, Belcher J. 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: 190-195.
- <sup>64</sup> Keen H. gestational diabetes Can epidemiology help? *Diabetes* 1991; 40 (Suppl 12): 3-7.
- <sup>65</sup> Clinical Practice Recommendations 2000: Gestational diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23 (suppl 1): S77-S79.
- <sup>66</sup> Catalano PM, Avallone DA, Drago N, Amini SB. Reproducibility of the oral glucose tolerance test in pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 874-881.
- <sup>67</sup> Kjos SL, Buchanan T. Gestational diabetes mellitus. *New Engl J Med* 1999; 341: 1749-1756.

- 
- <sup>68</sup> Nachun Z, Ben-Shlomo I, Weiner E, Shalev E. Twice daily versus four times daily insulin dose regimens for diabetes in pregnancy: randomised controlled trial. *BMJ* 1999; 319: 1223-1227.
- <sup>69</sup> de Veciana M, Major CA, Morgan MA, Asrat T, Toohey JS, Lien JM, Evans AT. Postprandial versus preprandial blood glucose monitoring in women with gestational diabetes mellitus requiring insulin therapy. *New Engl J Med* 1995; 333: 1237-1241.
- <sup>70</sup> Kjos SL, Peters RK, Xiang A, Henry OA, Montoro M, Buchanan TA. Predicting future diabetes in Latino women with gestational diabetes. *Diabetes* 1995; 44: 586-591.
- <sup>71</sup> Damm P, Kühl C, Bertelsen A, Mølsted-Pedersen L. Predictive factors for the development of diabetes in women with previous gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 607-616.
- <sup>72</sup> Steinhart JR, Sugarman JR, Connell FA. Gestational diabetes is a herald of NIDDM in Navajo women. *Diabetes Care* 1997; 20: 943-947.
- <sup>73</sup> Stowers JM, Sutherland HW, Kerridge DF. Long-range implications for the mother. *Diabetes* 1985; 34 (Suppl 2): 106-110.
- <sup>74</sup> Kaufmann RC, Schleyhahn FT, Huffman DG, Amankwah KS. Gestational diabetes diagnostic criteria: Long-term maternal follow-up. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 182: 621-625.
- <sup>75</sup> Rutten GHEM, Verhoeven S, Heine RJ, de Grauw WJC, Reenders K, van Ballegoie E, Wiersma J. Diabetes mellitus type 2 NHG Standaard (herziene versie). *Huisarts Wet* 1999; 42: 67-84