

# **Richtlijn Diabetes & Zwangerschap**

Inhoudsopgave

VOORWOORD.....

SAMENSTELLING WERKGROEP .....

SAMENVATTING EN AANBEVELINGEN.....

**HOOFDSTUK 1. Preconceptionele voorbereiding bij type 1 en type 2 diabetes .....**

1.1. (Beschrijving): Welke onderdelen zijn belangrijk bij de preconceptionele voorbereiding van en de voorlichting aan de vrouw en haar partner bij type 1 en bij type 2 diabetes?

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

1.3. Wat is de incidentie van congenitale afwijkingen bij kinderen van een moeder met diabetes, hoe is de relatie met de glucoseregulatie en kan een 'veilige waarde' voor deze regulatie aangegeven worden?

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

1.5. Welke bloeddruk moet preconceptioneel worden behandeld en waarmee?

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

**HOOFDSTUK 2. Zwangerschap bij type 1 en type 2 diabetes .....**

2.1. (Beschrijving): Wat is de indicatie voor prenatale diagnostiek bij vrouwen met preconceptionele diabetes mellitus type 1 of 2? Wat zijn de consequenties?

2.2. (Beschrijving): Welke obstetrische monitoring moet minimaal verricht worden c.q. aangeboden worden?

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

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, macroangiopathie) en wat zijn de consequenties voor het beleid?

2.4A. Wat is het risico van zwangerschapscomplicaties bij vrouwen met een type 1 diabetes en een nefropathie?

2.4B. Wat is het risico van een zwangerschap voor een vrouw met diabetes mellitus en een klinische manifestatie van coronaire angiopathie in het verleden?

2.4C. Wat is het risico van een zwangerschap bij een vrouw met diabetes mellitus die een CVA heeft doorgemaakt?

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

2.5A. 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?

2.5B. Wat is het risico voor het kind bij een zwangerschap bij diabetes type 1 met een diabetische nefropathie?

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

2.6A. Wat is de invloed van zwangerschap op diabetische nefropathie?

2.6B. Wat is de invloed van zwangerschap op diabetische retinopathie?

2.7. Is er bezwaar tegen het gebruik van analoge insulines in de zwangerschap?

**HOOFDSTUK 3. Zwangerschapsdiabetes/Diabetes gravidarum .....**

3.1. Is screening op zwangerschapsdiabetes zinvol? Deelvragen:

3.1A. Wat zijn de gevolgen van onbehandelde zwangerschapsdiabetes voor de maternale en neonatale morbiditeit en mortaliteit?

3.1B. Welke invloed heeft behandeling op deze gevolgen?

3.1C. Welke testen zijn het meest geschikt voor het opsporen van diabetes in de zwangerschap?

3.2. Therapie bij zwangerschapsdiabetes.

3.2A. Is er reden om meteen met insuline te starten?

3.2B. Is er voorkeur voor een bepaald insuline-regime?

3.2C. Wat zijn de streefwaarden en hoe moet de monitoring zijn?

3.2D. Is er een rol voor alternatieve strategieën: 'Fetal size-based approach'? Analoge insulines? Andere interventies?

3.2E. Is er een rol voor orale glucoseverlagende therapie?

- 3.3 (Beschrijving): Wat is het beleid voor glucosemonitoring na de bevalling en wat is het advies voor de lange termijn follow-up.

**HOOFDSTUK 4. Bevalling en kraambed**.....

- 4.1 Wat is het beleid ten aanzien van het inleiden van de baring?  
4.2 (Beschrijving): Hoe is het insulinebeleid postpartum?  
4.3 Moet borstvoeding gepropageerd worden? Wanneer niet?  
4.4 Welke adviezen moeten ten aanzien van anticonceptie gegeven worden?

**HOOFDSTUK 5. Neonatale hypoglykemie**.....

- 5.1. Wat is een goed diagnostisch en therapeutisch afkappunt voor de diagnose neonatale hypoglykemie?  
5.2. Wat is de incidentie van neonatale hypoglykemie bij de verschillende vormen van diabetes; type I, II, zwangerschapsdiabetes (met insuline, met dieet)?  
5.3. Wat is het gevolg van neonatale hypoglykemie op de korte en lange termijn?

**BIJLAGEN** .....

EVIDENCE TABELLEN

## VOORWOORD

De richtlijn Diabetes & Zwangerschap maakt deel uit van een serie richtlijnen die over diabetes mellitus en de complicaties daarvan tot stand zijn gekomen. De richtlijn is ontwikkeld in het kader van het EBRO (Evidence Based Richtlijn Ontwikkeling) programma, financieel mogelijk gemaakt door de Orde van Medisch Specialisten. Op initiatief van de NIV, het CBO en de NDF is een multidisciplinaire werkgroep geformeerd waarin de bij diabetes en zwangerschap betrokken disciplines vertegenwoordigd zijn. Het multidisciplinaire karakter van de werkgroep moet de acceptatie van deze richtlijnen door de verschillende beroepsgroepen vergemakkelijken zodat beroepsgroepen 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 van fertiliteit, periconceptionele begeleiding, begeleiding tijdens de verdere zwangerschap, beleid tijdens en na de bevalling en het beleid ten aanzien van de neonat bestrijken.

### Inleiding

Drie groepen van patiënten worden onderscheiden.

- Vrouwen met type 1 diabetes die zwanger worden,
- vrouwen met type 2 diabetes die zwanger worden en tenslotte
- vrouwen bij wie tijdens de zwangerschap diabetes wordt vastgesteld (zwangerschapsdiabetes (ZDM)).

Bij veel aspecten in de richtlijn worden type 1 en type 2 diabetes 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 voor PDM en ZDM zodat deze onderwerpen onder één noemer worden besproken.

De preconceptionele voorbereiding is van groot belang voor patiënten met type 1 of 2 diabetes gezien het toegenomen risico van congenitale afwijkingen bij een slechtere glucoseregulatie. De preconceptionele counseling betekent echter meer dan alleen nadruk leggen op een zo goed mogelijke glucoseregulatie en omvat ook zaken zoals co-morbiditeit, co-medicatie, 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 versus 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 de 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 het navolgende document 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 richtlijnen zijn bedoeld voor alle disciplines die zich met de behandeling van zwangeren met diabetes bezighouden.

### Onafhankelijkheid van werkgroepleden

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

### **Werkwijze van de werkgroep**

De richtlijnen zijn 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 t.a.v. aspecten van de medische en psychosociale begeleiding van de zwangere vrouw met diabetes of de diabetische patiënte met zwangerschapswens. Een aantal uitgangsvragen worden 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 te vinden is van hoog niveau en dat het ook niet waarschijnlijk is dat dit zal gaan veranderen. Het gegeven dat er weinig gerandomiseerde trials zijn betekent niet dat geen advies of aanbeveling gegeven kan worden wanneer niet te verwachten is dat dergelijke trials binnen afzienbare tijd uitgevoerd gaan worden. De richtlijnen zijn gebaseerd op de "best available evidence".

De werkgroep heeft vanaf december 2003 aan de totstandkoming van de richtlijn gewerkt.

In subgroepjes van 2 werkgroepleden is de beantwoording van de uitgangsvragen voorbereid en hebben de werkgroepleden de concepten voor de hoofdstukken geschreven. Alle concepten zijn plenair uitgebreid door de werkgroep besproken.

### **Wetenschappelijk 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 studies en publicaties over diagnostiek en therapie wordt de bewijskracht aangegeven volgens de indeling van het CBO.

### **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 beargumenteerd en gedocumenteerd te worden.

### **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 deze richtlijn voor de termijn van vijf jaar.

### **Implementatie**

Om de implementatie van de richtlijnen diabetes mellitus te bewerkstelligen is een aparte werkgroep ingesteld die adviezen voor het bevorderen van de naleving van de richtlijnen zal uitbrengen.

INDELING VAN DE LITERATUUR NAAR MATE VAN BEWIJS, VOLGENS CBO

VOOR ARTIKELEN BETREFFENDE: INTERVENTIE (PREVENTIE OF THERAPIE)	
A1	systematische reviews die tenminste 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 trials) van voldoende omvang en consistentie
B	gerandomiseerde klinische trials van matige kwaliteit of onvoldoende omvang of ander vergelijkend onderzoek (niet-gerandomiseerd, vergelijkend cohortonderzoek, patiënt-controle-onderzoek)
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 gevolgd goed gedefinieerde patiëntengroep met een tevoren gedefinieerd beleid op grond van de te onderzoeken testuitslagen, of beslistkundig 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 gemaakt zijn van tevoren gedefinieerde afkapwaarden en de resultaten van de test en de 'gouden standaard' moeten onafhankelijk zijn beoordeeld. Bij situaties waarbij multipiele, 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
NIVEAU VAN BEWIJS VAN DE DAAROP GEBASEERDE CONCLUSIES	
1	1 systematische review (A1) of tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A1 of A2
2	tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B
3	1 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**

(personen en beroepsverenigingen)

Dr. H.W. de Valk, voorzitter	Internist, UMC 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 a/d IJssel	NVK
Prof. Dr G.H.A. Visser	Gynaecoloog, UMC 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, commissie richtlijnontwikkeling	NIV

## 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 aan dat in de specifieke setting vorm gegeven moet worden.

### *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 in de zwangerschap diabetes mellitus wordt ontdekt, zwangerschapsdiabetes (ZDM). De eerste twee groepen worden waar mogelijk samen genomen 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 samen worden genomen.

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

Goede counseling voorafgaande aan de zwangerschap aan patiënten met 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 1.

Tabel 1: Belangrijke elementen ter bespreking met de vrouw met zwangerschapswens en haar partner

#### Invloed van de 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 de glucoseregulatie
- Glucoseverlagende medicatie en co-medicatie

#### Invloed van de zwangerschap op de 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 macro-angiopathie

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

### *Aanbeveling:*

- o Gezien de mogelijke afwijkingen bij 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 aangetekend worden dat het risico van type 1 diabetes bij het kind een zeer belangrijke vraag voor de toekomstige ouders is. Dit herhalingsrisico is goed bekend. Voor een moeder met type 1 diabetes is het cumulatieve risico van type 1 diabetes bij haar kind 3% en voor een vader met type 1 diabetes 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:*

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

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

De incidentie van congenitale afwijkingen is een belangrijke kwestie. Deze incidentie is gerelateerd aan de glucoseregulatie. Prospectieve studies hebben laten zien dat het risico al begint te stijgen bij een HbA1c-waarde van meer dan 2 standaarddeviaties (SD) boven het gemiddelde HbA1c bij zwangere vrouwen zonder diabetes. Daarenboven heeft recent Nederlands onderzoek laten zien dat de HbA1c-waarde geen hele goede afspiegeling is van de complexiteit van de glucoseregulatie. Schommelingen en hyperglykemische pieken kunnen gemakkelijk voorkomen bij een goed HbA1c. De frequentie en het bedreigende karakter van (ernstige) hypoglykemie begrenzen voor de vrouw de mogelijkheid om een optimale glucoseregulatie te bereiken. Een streefwaarde tot 2 SD boven het gemiddelde HbA1c van zwangeren zonder diabetes is om deze reden geen praktisch advies en moet naar een werkbaar compromis vertaald worden. In het algemeen wordt een waarde binnen 4 SD van het gemiddelde als veilig beschouwd en voldoende om een zwangerschap te beginnen.

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

*Aanbevelingen:*

- o Bij vrouwen met type 1 diabetes mellitus moet met het oog op preventie van een verhoogd risico van congenitale afwijkingen gestreefd worden naar een HbA1c-waarde binnen 4 standaarddeviaties van het gemiddelde bij zwangeren zonder diabetes.
- o De dagcurve blijft een belangrijke wijze van monitoren van de glucoseregulatie, samen met het HbA1c.
- o 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 HbA1c 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 2006 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 gescreend worden op het bestaan van TSH-receptor antistoffen. Deze antistoffen worden over de placenta getransporteerd en kunnen een foetale en neonatale hyperthyreoïdie induceren. Ook postpartum thyreoïditis komt frequent voor bij vrouwen met type 1 diabetes. Aangeraden wordt 3 maanden na de bevalling de schildklierparameters te meten alsmede TPO-antilichamen. Zijn deze laatste positief bij een normale schildklierfunctie, dan dient de schildklierfunctie 6 en 9 maanden na de bevalling opnieuw te worden gemeten.

*Aanbevelingen (onder voorbehoud):*

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

De bloeddruk die nagestreefd moet worden 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-/macro-albuminurie met een ACE-remmer en/of een AT1-blokker worden

behandeld en dat deze middelen de foetus kunnen beschadigen. Antihypertensiva, die bij zwangeren gebruikt kunnen worden zijn  $\alpha$ -methyl-dopa, 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 zwangerschap vervangen te worden door antihypertensivum dat in de zwangerschap veilig is.

*Aanbeveling:*

- o 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  $\alpha$ -methyl-dopa en 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 studies nimmer enig verband aan kunnen tonen tussen kortwerkende analoge insulines en een verhoogde kans op congenitale afwijkingen. En congenitale afwijkingen komen voor bij hoegenaamd acceptabele HbA1c-waarden omdat de HbA1c-waarde de complexiteit van de glucoseregulatie niet altijd goed weergeeft. Vandaar de volgende aanbeveling.

*Aanbeveling:*

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

### Zwangerschap bij type 1 en type 2 diabetes

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

*Aanbeveling:*

- o Artikel 2 echoscopisch onderzoek wordt gezien als het meest zinvolle diagnostische onderzoek voor het opsporen van foetale misvormingen. Hoewel de patiënt gewezen moet worden 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 2.

Tabel 2: Obstetrische monitoring bij patiënten met preconceptionele diabetes mellitus

Preconceptionele stadium

- Voorschrijven foliumzuur
- Vervangen antihypertensiva indien nodig

Eerste trimester

- Monitoren maternale bloeddruk
- Monitoren optreden van micro-albuminurie
- Diagnostiek asymptomatische bacteriurie
- Counseling mogelijkheden en indicaties prenatale diagnostiek

Tweede trimester

- Foetale gewichtsschatting door middel van echoscopie (elke 4 weken)
- Doppler navelstrengarterie bij 24 en 28 weken bij diabetes met vasculaire complicaties

Derde trimester

Foetale gewichtsschatting door middel van echoscopie (elke 2 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 ontstaan en 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 micro-albuminurie als teken van diabetische nefropathie (bij een normale kreatinineklaring) gaat gepaard met een versterkte toename van de eiwituitscheiding in vergelijking met 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 kreatinineklaring kan de proteïnurie toenemen tot vele grammen per dag maar ook dit zal weer herstellen na de bevalling. De meest belangrijke parameter is de kreatinineklaring. 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 een diabetische nefropathie en een verminderde kreatinineklaring, maar alles wijst erop dat de kans op een zwangerschapperelateerde verslechtering van de nefropathie omgekeerd gerelateerd is aan de preconceptionele kreatinineklaring. 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 postpartum periode, hetgeen consequenties heeft voor de monitoring. Meestal treedt later in de postpartum periode 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 in de zwangerschap.

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

Deze bevindingen kunnen kort worden samengevat in de volgende aanbevelingen.

#### *Aanbevelingen:*

- o Preconceptionele meting van de eiwituitscheiding is van groot belang. Wanneer dit nog onder ACE-remming of AT1-receptorblokkade gemeten is, moet een meting herhaald worden na staken van de middelen..
- o Nog belangrijker is het bepalen van de kreatinineklaring.
- o Evaluatie van retinopathie dient in de 6 maanden voorafgaande aan de zwangerschap gedaan te zijn, met bij afwezigheid van retinopathie minimaal herhaling aan het eind van het tweede trimester en binnen 6 maanden na de bevalling. Bij bestaande of ontstane afwijkingen moet het schema geïntensiveerd worden op individuele basis.

#### Invloed van bestaande complicaties op de zwangerschapsuitkomst

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

Dit geldt niet voor de tweede groep waar er een hoge incidentie is van intra-uteriene groeivertraging, 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:*

- o Extra aandacht moet geschonken worden aan de detectie en behandeling van pre-eclampsie bij nefropathie. De kans op pre-eclampsie en vroeggeboorte en sectio caesarea is toegenomen bij elke vorm van nefropathie. De incidentie neemt toe met vermindering van de nierfunctie.

- o Pre-existente macro-angiopathie 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 overwogen worden.

### 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 mellitus is elke vorm van hyperglykemie die tijdens de zwangerschap ontdekt wordt, 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 er onderscheid gemaakt werd tussen een genuïne zwangerschapsdiabetes (verdwijnt na de bevalling) en een situatie waarbij er 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 gemaakt worden tussen *screening* en *diagnostiek*. *Screening* op ZDM wil zeggen dat zonder te letten op klachten of symptomen vrouwen die zwanger zijn getest worden 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 Glucose Tolerantie Test (oGTT). Is deze afwijkend, dan is de diagnose gesteld.

*Diagnostiek* wil zeggen dat onderzoek gedaan wordt 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 vertroebeld worden 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 gekeken worden naar het lange termijn-effect en een groot deel van deze letsels genezen restloos. Weinig is bekend over de lange termijn-effecten van ZDM voor het kind. Meer informatie is dringend gewenst.

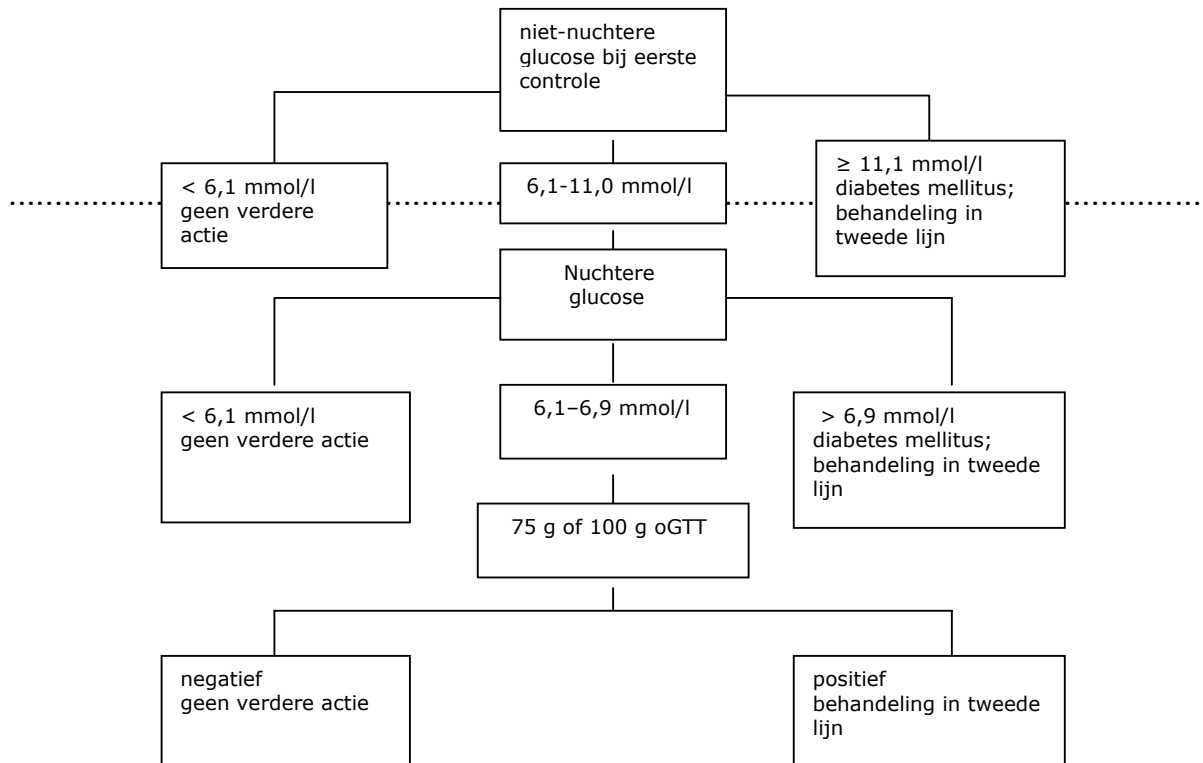
Er zijn geen gerandomiseerde studies naar het effect van screening op ZDM op de uitkomst en als zodanig kan universele of geselecteerde screening niet geadviseerd worden boven adequate diagnostiek.

ZDM is een complexe aandoening. Er tekent zich een subgroep af die waarschijnlijk een verhoogd risico heeft op 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.

Op basis van 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 glucose te bepalen. Om diabetes op te sporen die al voor de zwangerschap bestond, lijkt het zinvol aan te sluiten bij het beleid dat de huisartsen hanteren voor het opsporen van diabetes buiten de zwangerschap (zie figuur 1).

*Aanbeveling:*

Figuur 1: Stappenplan indien bij de eerste controle plasma glucose bepaald wordt.



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

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

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 gebruik maken 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 beheerd wordt, zijn betrouwbaar genoeg voor de diagnostiek. De werkgroep is zich bewust dat dit implicaties heeft voor de verloskundige bedrijfsvoering.

**Aanbevelingen:**

- o 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.
- o Bij vermoeden van ZDM tijdens de zwangerschap (met name bij versnelde foetale groei) wordt diagnostiek verricht door middel van een oGTT.
- o Meting van de plasma glucosewaarde bij de eerste antenatale controle kan overwogen worden.

- o Meting van de plasma glucosewaarde voor diagnostische doeleinden moet geschieden in een laboratorium of met een 'point-of-care' glucosemeter, die door het laboratorium beheerd wordt en niet met hand-bloedsuikermeters.

Wanneer de diagnose ZDM gesteld is, moet behandeling volgen. Behandeling vindt plaats in de tweede lijn. Deze behandeling bestaat in eerste instantie uit een dieetadvies. Wanneer dit niet leidt binnen 2 tot uiterlijk 4 weken tot een verbetering van de glucoseregulatie met bereiken van de streefwaarden (voor de nuchtere glucose maximaal 5.3 mmol/l en voor de postprandiale waarde (2 uren) 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 kortwerkend insuline bij de maaltijd. Analoge insulines hebben mogelijk een biochemisch voordeel. Bij een verhoogde nuchtere waarde moet een langwerkend insuline worden toegevoegd. De dosis kortwerkende insuline moet worden aangepast op basis van de postprandiale waarden. Recente studies hebben laten zien dat de keus voor insuline mede bepaald kan worden door de mate van foetale groei, waarbij insulinebehandeling minder geïndiceerd is bij een foetale abdominale circumferentie <75<sup>e</sup> percentiel aan het einde van het tweede trimester en milde hyperglykemie (nuchtere 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 gestaakt worden en een expectatief beleid gevoerd worden. Is toch glucoseverlagende medicatie aangewezen, dan is bij de borstvoedende vrouw insuline de enig mogelijke keuze aangezien orale middelen in de moedermelk worden uitgescheiden.

*Aanbevelingen:*

- o Vrouwen met ZDM worden behandeld in de tweede lijn.
- o Bij de diagnose ZDM moet direct met dieetbehandeling begonnen worden met behulp van een diëtiste.
- o Na 2 en maximaal 4 weken moet glucoseverlagende medicatie gestart worden wanneer de streefwaarden niet gehaald worden.
- o Insulinebehandeling is de behandeling van keuze. Deze bestaat uit kortwerkend insuline bij de maaltijd en bij een verhoogde nuchtere glucosewaarde ook langwerkend insuline voor de nacht. De dosis wordt bepaald op basis van de postprandiale waarde.
- o Er is geen bezwaar tegen analoge kortwerkende insuline.
- o Behandeling met glibenclamide in de tweede helft van de zwangerschap kan als alternatief overwogen worden bij zwangerschap zonder andere obstetrische risico's. Andere SU-derivaten, metformine en thiazolidinedionederivaten kunnen niet als veilig worden beschouwd en dienen niet gebruikt te worden tijdens de zwangerschap.
- o 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 (nuchtere glucose  $\leq 5.8$  mmol/l en postprandiale glucose  $\leq 6.7$  mmol/l) aanleiding zijn voorlopig af te zien van behandeling met insuline.
- o 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 er geen verschillen gevonden werden tussen etnische groepen. Een belangrijk gegeven is dat de prevalentie van type 2 diabetes 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 geëvalueerd moet worden ten einde te voorkomen dat een preconceptionele type 2 diabetes niet gedetecteerd wordt. Naast een verhoogde kans op type 2 diabetes, is er een driemaal verhoogde kans op het ontwikkelen van het metabole syndroom. Hoewel

er geen studies over zijn, lijkt herhaalde monitoring aangewezen in de jaren na een zwangerschap die gecompliceerd is geweest door ZDM.

*Aanbevelingen:*

- o Aangezien de incidentie van type 2 diabetes fors verhoogd is in de jaren na een zwangerschap gecompliceerd door ZDM, moet de glucosehuishouding geëvalueerd worden voor een volgende zwangerschap.
- o In overweging wordt gegeven bij vrouwen na een doorgemaakte ZDM, met name gedurende de eerste 10 jaar, eenmaal per 1-2 jaar een nuchtere 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 studies die een duidelijk antwoord geven wat te doen bij patiënten met preconceptionele diabetes mellitus. Gegevens zijn wel voorhanden voor patiënten met een insuline-behoefte ZDM waarbij er 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 hypoglycaemie zo klein mogelijk te maken. Verschillende schema's zijn mogelijk (glucose 5% infusie met kortwerkend insuline in zak of fles dan wel alleen glucose 5% infusie met zonodig kortwerkende insuline subcutaan; beide methoden wel samen met regelmatige plasma glucosemeting (eenmaal per uur tot 2 uur).

*Aanbeveling:*

- o Tijdens de bevalling dient de plasma glucosewaarde 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 voorkomen van hypoglykemie in deze periode heel erg belangrijk is.

*Aanbeveling:*

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

Anticonceptie is een belangrijk aandachtspunt, ook wanneer nog borstvoeding gegeven wordt. 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 en 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 gehouden (kan) worden en vormt met name een probleem bij patiënten die met insuline behandeld worden, 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 neonat extra kwetsbaar. Bij patiënten met een dieetbehandelde ZDM zijn de glucoseschommelingen en de

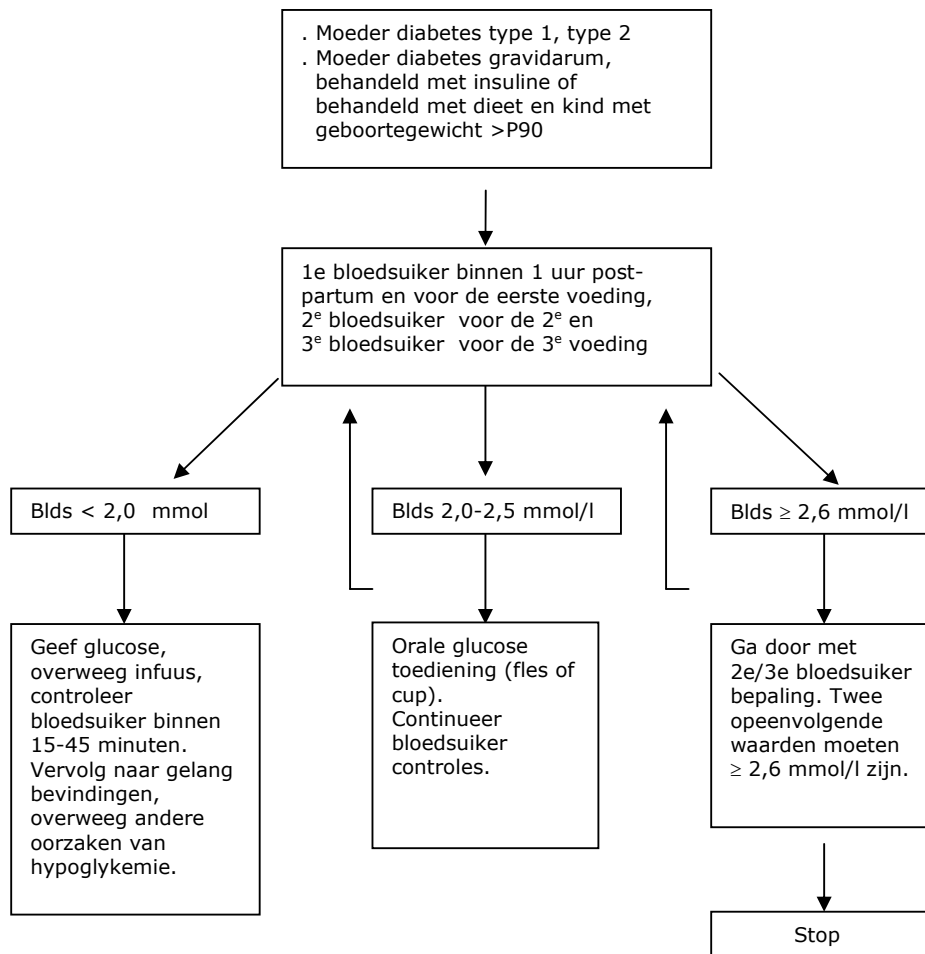
hyperglykemie zeer beperkt, is neonatale hypoglykemie een minder groot probleem en kunnen de neonaten ook nog beschermd worden door een minder geremde ketogenese.

Op basis van 'best available evidence' wordt een grenswaarde voor het plasmaglucose 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 aangehouden worden.

Bij een glucose <2.0 mmol/l moet intraveneus glucose overwogen worden, bij een glucose tussen de 2.0 en 2.6 mmol/l orale glucosetoediening.

Deze overwegingen hebben tot gevolg dat screening op neonatale hypoglykemie aangewezen is bij neonaten van moeders met PDM en insulinebehandelde ZDM. In tegenstelling hiermee kan bij patiënten met dieetbehandelde ZDM afgezien worden van screening. Bij een dieetbehandelde ZDM met additionele factoren, zoals macrosomie, moet screening en dus ziekenhuisbevalling sterk overwogen worden. 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.



## HOOFDSTUK 1. PRECONCEPTIONELE VOORBEREIDING BIJ TYPE 1 EN TYPE 2 DIABETES

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

De voorlichting moet zich richten op een aantal mogelijke problemen die een rol spelen bij zwangerschap bij vrouwen met een 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 de inhoud van hetgeen met patiënte en haar partner besproken wordt, is daar terug te vinden.

#### Aanbeveling

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

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.[1,3] 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 5 jaar 10.9% vergeleken met een risico van 0.8% wanneer één van de ouders is aangedaan. De leeftijd van diagnose van de moeder heeft geen invloed op de incidentie. Eén studie liet zien dat het risico bij een diagnose bij de vader  $\leq 17$  jaar hoger was dan bij een diagnose  $>17$  jaar met een relatief risico van 2.3.[1]

#### Conclusie:

	Het risico van het ontwikkelen van type 1 diabetes is verhoogd wanneer één of beide ouders type 1 diabetes 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.
--	---

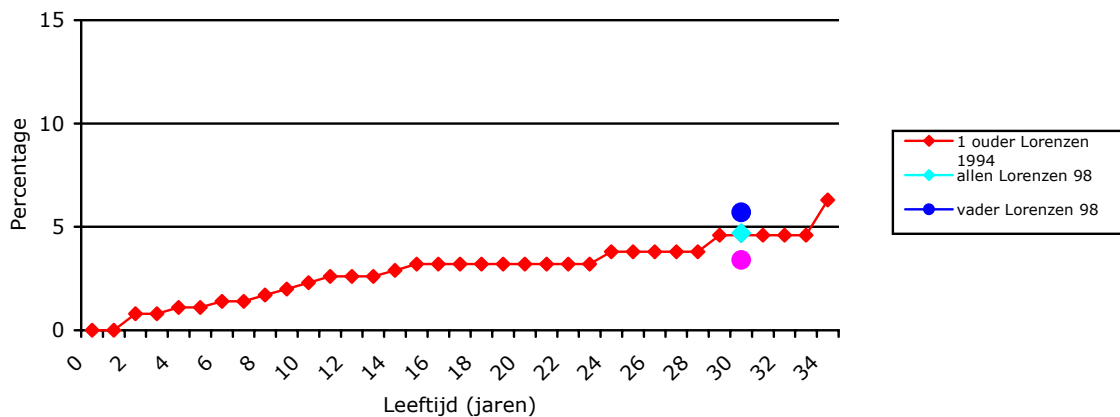
**Aanbeveling**

- o Bespreking van het verhoogde risico van ontwikkeling van type 1 diabetes mellitus 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.

**Referenties**

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 type1 diabetes combine to identify neonates at high risk for type 1 diabetes. Diabetes Care 2004;27:2695-700.

**Fig 1. Kans op type 1 diabetes bij kinderen van ouder(s) met type 1 diabetes mellitus**



**1.3. Wat is de incidentie van congenitale afwijkingen bij kinderen van een moeder met type 1 diabetes, hoe is de relatie met de glucoseregulatie en kan een 'veilige waarde' voor deze regulatie aangegeven worden?**

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 aangetekend moet worden dat de impact van een 'lichte' congenitale afwijking voor kind en ouders groot kan zijn. In de verschillende studies 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 verzameld moeten worden zodat dit meestal langjarige studies moeten zijn met een multicentrisch karakter. Alle studies, maar zeker de kleinere, monocentrische studies hebben het risico van een selectie van patiënten. Retrospectieve studies 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. Tenslotte moet ook nog bedacht worden dat de huidige diabetologische en obstetrische behandeling alsmede de kennis en participatie van de patient een separaat positief effect gehad kunnen hebben op de uitkomsten ten opzichte van vroegere jaren. Dit maakt de relevantie van oude studies op dit punt minder. Op basis

van deze overwegingen is gekozen voor het in de eerste plaats gebruiken van de meest recente prospectieve studies en zullen alleen waar relevant oudere studies worden meegenomen.

*Risico van congenitale afwijkingen bij vrouwen met type 1 diabetes*

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 beïnvloed worden door selectie van patiënten, beperkte groepsgrootte met brede betrouwbaarheidsintervallen en ook door gebrek aan uniformiteit van beoordeling en criteria, dit laatste met name bij retrospectieve studies.

Belangrijke informatie komt uit recente prospectieve studies en een belangrijke bron vormt de prospectieve landelijke studie van Evers et al.[1], 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. Studies in Frankrijk, Engeland, Schotland, Finland en Denemarken lieten ook verhoogde incidenties van congenitale afwijkingen zien.[2-8] De bovenstaande studies laten ondubbelzinnig het belang van goede glucoseregulatie gedurende het eerste trimester zien met betrekking tot het voorkomen van het ontstaan van congenitale afwijkingen. Ray et al. hebben een meta-analyse uitgevoerd naar het effect van periconceptionele counseling, waaruit het positieve effect van counseling op de periconceptionele glucoseregulatie en de incidentie van congenitale afwijkingen bleek.[9]

Door de beperkte groepsgrootte van de verschillende subgroepen in de studie van Evers et al. kon geen verschil worden aangetoond tussen vrouwen met een HbA1c 4-6.0% (normale gebied), met een HbA1c 6.1-7.0% en een HbA1c >7.0%. Dit is van belang wanneer we een streefgrens voor de HbA1c-waarde zouden willen aanleggen die bereikt moet worden voordat een vrouw zwanger 'mag' worden. Het antwoord op deze vraag wordt geleverd door de eerdergenoemde studie van Suhonen et al.[5] Deze studie laat zien dat het risico van congenitale afwijkingen toeneemt bij een HbA1c boven de bovengrens van de normale waarde (gemiddelde + 2 SD) en dat er een gradueel toenemend risico is naarmate de HbA1c-waarde hoger is. Continue glucosemetingen met de glucosesensor hebben de waarnemingen bevestigd die bij analyse van de opgeslagen waarden in glucosezelfmeters gevonden zijn dat er een aanzienlijk percentage hyperglykemie (en hypoglykemie) voorkomt bij een HbA1c tussen 6 en 7%.[10,11] 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.[12,13] Een verhoogde incidentie van congenitale afwijkingen gerelateerd aan het optreden van klinische hypoglykemie is bij de mens niet aangetoond.[14] 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 de studie van Evers et al. was de maternale mortaliteit 2/324 (6/1000) waarbij één sterfte toegeschreven kon worden aan hypoglykemie.[1,12]

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

**Conclusies:**

	<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 HbA1c-waarde staat buiten kijf.</p> <p>Type 1 diabetes: Evers [1], Hawthorne [2], Casson [3], Temple [4], Suhonen [5], French study group [6], Jensen [7], Penney [8]                  Type 2 diabetes: French study group [6] Clausen [15], Dunne [16], Farrell [17], Towner [18]</p>
--	--

Niveau 2	Preconceptionele counseling en begeleiding is essentieel voor een optimale glucoseregulatie en vermindering van de incidentie van congenitale afwijkingen. Ray [9]
	Er zijn goede aanwijzingen dat het risico van congenitale afwijkingen gelijk is aan het achtergrond(populatie-)risico wanneer het HbA1c-waarde binnen het normale gebied ligt (gemiddelde + 2 SD). Er is geen veilig gebied boven de normale HbA1c-waarde van niet-zwangeren. Suhonen [5],
Niveau 4	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 compromis-streefwaarde van 4 SD aangenomen worden (afhankelijk van de HbA1c-assay, de waarde zal gebruikelijk $\approx$ 7.0% zijn).
	Er zijn geen aanwijzingen dat klinisch herkende hypoglykemieën geassocieerd zijn met het ontstaan van congenitale afwijkingen. Evers [1], Evers [12], Steel [14]

Evidence tabel: zie bijlage

#### Aanbevelingen

- o Bij patiënten met diabetes mellitus type 1 en type 2 moet gestreefd worden naar een optimale glucoseregulatie ter voorkoming van een extra risico van congenitale afwijkingen. Uit praktisch oogpunt dient gestreefd te worden naar een HbA1c binnen 4SD van de gemiddelde HbA1c-waarde ( $\approx$  7,0%).
- o Dit moet al voor de conceptie geëffectueerd zijn.
- o De dagcurve dient minimaal een even grote rol te spelen bij de beoordeling van de glucoseregulatie als de HbA1c-waarde.

#### Referenties

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 glycemic control in early pregnancy in type 1 diabetes: population based study. *BMJ* 2002;325:1275-6.
5. Suhonen L, Hülesmaa 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, Moelsted-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. Kerssen A, de Valk HW, Visser GHA. Do HbA1c-levels adequately reflect glycemic 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. Kimmerle 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, Ekblom 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 type 2 diabetes 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 thiazolidine-derivaten 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.[1] Deze studie zal bij de behandeling van zwangerschapsdiabetes besproken worden. 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 genomen worden dat twee factoren een rol spelen: het effect van het medicament en de mate van glucoseregulatie in die periode. In veel studies zijn de gegevens over deze laatste factor beperkt of afwezig. Tenslotte hoeven resultaten van studies bij proefdieren niet extrapoleerbaar te zijn naar de menselijke situatie.

##### *Sulfonylureumderivaten*

Sulfonylureum(SU)derivaten verlagen de plasma glucosewaarde door stimulering van de insulinesecretie door interactie van het ATP-afhankelijke K<sup>+</sup>-kanaal in de  $\beta$ -cel. Uit de literatuur blijkt dat er geen argumenten zijn SU preparaten als veilig te beschouwen in het 1<sup>e</sup> trimester.[2,3] Eerste generatie SU-derivaten lijken meer schadelijk te zijn dan tweede generatie preparaten, 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 studies met menselijke placentas hebben aannemelijk gemaakt dat er een minimaal transport van glibenclamide is over de placenta.[4] Ook in de studie van Langer bij de mens werd geen glibenclamide in het navelstrengbloed aangetroffen. Tolbutamide wordt wel over de placenta getransporteerd.[1]

##### *Metformine*

Metformine passeert de placenta. [4,5] 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. [6] 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 gemiddeld HbA1c van 8.3%.

De congenitale afwijkingen zouden hun oorsprong kunnen vinden in zowel de slechte glucoseregulatie als in het gebruik van metformine. Kleine historische studies konden geen aanwijzingen voor een teratogeen effect van metformine aantonen. Additionele informatie kan verkregen worden wanneer gekeken wordt naar het gebruik van metformine bij patiënten met een polycysteus ovarium syndroom (PCOS), dat gekenmerkt wordt 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.[7] In principe betekent dit dat deze vrouwen bij een geslaagde bevruchting aan metformine zijn blootgesteld in de periconceptionele periode. Studies van Glueck et al. laten bij vrouwen die in de periconceptionele periode metformine hebben gebruikt geen evidente teratogeniciteit zien.[8]

Samenvattend is er gereede twijfel over het teratogene effect van metformine op zich maar laten de gegevens zien dat er onder metformine nog een hoge incidentie congenitale afwijkingen is die ook toegeschreven kan worden aan de onder die omstandigheden heersende onvoldoende

glucoseregulatie. Er zijn geen gegevens over het toevoegen van metformine aan insuline-medicatie in deze periode ten einde de glucoseregulatie te verbeteren.

*Thiazolidinedione-derivaten (TZD)*

Rosiglitazone werd aangetoond in foetaal weefsel verkregen van vrouwen die een abortus arte provocatus ondergingen en in het kader van dit onderzoek twee tabletten rosiglitazone voorafgaande aan de abortus innamen.[9] Het percentage foetussen waarin het middel aangetoond kon worden steeg naarmate de duur van de zwangerschap (van 8 tot 12 weken amenorroeduur) toenam. Er zijn geen gegevens over pioglitazone.

**Conclusies:**

Niveau 3	Orale glucoseverlagende medicatie moet per afzonderlijke groep beoordeeld worden. Het is mogelijk dat SU-derivaten een teratogeen effect hebben. Metformine heeft waarschijnlijk geen eigen teratogene effecten aangezien de verhoogde incidenties congenitale afwijkingen ook gerelateerd kunnen zijn aan de onvoldoende mate van glucoseregulatie in de betreffende studies. Rosiglitazone werd in jonge embryo's aangetoond na orale inname door de moeder en TZD's zijn vooralsnog gecontra-indiceerd in de zwangerschap. Over het effect van metformine toegevoegd aan insuline in deze periode zijn geen gegevens bekend. Onafhankelijk van de wijze van behandeling dient de vrouw in de tweede of derde lijn behandeld te worden.
----------	---

**Aanbevelingen:**

- o SU-derivaten, metformine en TZD's moeten voor de conceptie gestopt worden en de patiënt moet zonodig voor en tijdens de zwangerschap met insuline behandeld worden.
- o Wanneer deze medicatie toch gebruikt werd in de periconceptionele periode, is geavanceerd ultrageluidonderzoek van de foetus in een daartoe geëquipeerd ziekenhuis aangewezen, maar er is geen a priori reden voor zwangerschapsafbreking.
- o Er zijn geen gegevens over het effect van toevoeging van metformine aan insulinebehandeling in deze periode. Gezien het ontbreken van aanwijzingen voor een eigen teratogeen effect van metformine kan deze combinatie niet a priori afgewezen worden. 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 (toekomstige) zwangere vrouw bespreken.

**Referenties**

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, Moelsted-Pedersen L. Congenital malformations in offspring of diabetic women treated with oral hypoglycaemic agents during embryogenesis. *Diab Med* 1994; 11: 471-4.
3. Piacquadio 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 behandeld worden en waarmee?**

Wetenschappelijke onderbouwing

Hypertensie wordt gedefinieerd als de conditie, waarbij de gemiddelde bloeddruk hoger is dan 140/90 mmHg.[1] 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).[1,2] Bij patiënten met type I diabetes 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 micro-angiopathie bij hypertensie en diabetes groot is. Dit laatste heeft ertoe geleid dat er - bij aanwezigheid van meerdere risicofactoren - zelfs gestreefd wordt naar een nog scherpere instelling met als bloeddrukstreefwaarden 130 mmHg systolisch en 80 mmHg diastolisch.[1,3]

Hypertensie bij patiënten met diabetes wordt vaak behandeld met ACE-remmers of AT1-receptor-blokkers, omdat deze het meest renoprotectief zijn. In het geval van micro- of macro-albuminurie is er een harde indicatie voor deze middelen. Omdat deze klassen van antihypertensiva foetotoxisch zijn [4], dienen zij het liefst voor de zwangerschap of anders vroeg in de zwangerschap vervangen te worden door zwangerschaps"vriendelijke" antihypertensiva zoals  $\alpha$ -methyldopa en labetalol (of calciumantagonisten).

Voor  $\alpha$ -methyldopa en  $\beta$ -blokkers (labetalol) geldt dat tot op heden geen embryotoxiciteit werd aangetoond.[2,5-7] Als 2<sup>de</sup> keus 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.[8] Omdat  $\alpha$ -methyldopa langer op de markt is, zijn over dit medicament de meeste gegevens over veiligheid in de zwangerschap beschikbaar. De aangetoonde nefroprotectie van labetalol [1] betekent dat dit medicament eerste keus 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  $\beta$ -blokkers zoals atenolol is aangetoond, dat zij in de zwangerschap geassocieerd zijn met foetale groeivertraging.[7,9]

**Conclusies:**

	Bij de behandeling van hypertensie bij niet-zwangere diabetespatiënten wordt gestreefd naar scherpe grenswaarden ( $\leq 130/80$ mmHg). Er zijn geen onderzoeken bekend die het aannemelijk maken dat er in de zwangerschap andere (hogere) bloeddrukstreefwaarden gehanteerd zouden moeten worden.  ADA [3]
Niveau 2	Middelen van voorkeur zijn $\alpha$ -methyldopa en labetalol.  NIV/ Europ Guidelines Hypertension [1], Abalos [7], Magee [6], Sibai [5]
	Alhoewel de behandeling met antihypertensiva de kans op het ontwikkelen van ernstige hypertensie in de zwangerschap significant vermindert, hebben deze medicamenten geen aantoonbaar preventief effect op het ontstaan van pre-eclampsie resp. andere ernstige zwangerschapscomplicaties.  Sibai [2]

**Referenties:**

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. 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.
6. Magee LA, Abdullah S The safety of antihypertensives for treatment of pregnancy hypertension. Expert Opin Drug Saf 2004 Jan;3(1):25-38.
7. 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.

8. 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.
9. Montán S. Drugs used in hypertensive diseases in pregnancy. Curr Opin Obstet Gynecol 2004;16:111-5.

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

**NB. Richtlijn onder voorbehoud**

**(Dit onderwerp wordt ook behandeld door de werkgroep richtlijn schildklierfunctiestoornissen; zwangerschap en hyperthyreoïdie, resp. hypothyreoïdie en postpartum-thyreoiditis). Onderstaande paragraaf geeft de mening van de werkgroep weer.**

Bij vrouwen met DM type 1 is de prevalentie van auto-immuun schildklieraandoeningen twee- tot driemaal zo hoog als in de algemene populatie.[1,2] De meest voorkomende schildklieraandoeningen gedurende de zwangerschap en in de postpartum periode zijn een auto-immuun hypothyreoïdie en een postpartum thyreïditis. Daar schildklieraandoeningen, in het bijzonder een (subklinische) hypothyreoïdie belangrijke gevolgen kunnen hebben voor de zwangere (o.a. verhoogde kans op zwangerschapshypertensie, abruptio placentae, postpartum bloeding) en voor de psychomotorische ontwikkeling van het kind adviseert de werkgroep om vrouwen met DM type 1 bij voorkeur preconceptioneel of anders in het eerste trimester te screenen op schildklieraandoeningen.[3,4]

**Screening op schildklieraandoeningen:** Preconceptioneel kan men volstaan met het bepalen van TSH (en evt. TPO-antistoffen). In het eerste trimester dient men naast het TSH ook een FT4 te bepalen. In het eerste trimester is het TSH nl. onderdrukt. Bij zwangeren dient men te streven naar een hoog normaal FT4. Verder valt te overwegen om vrouwen met DM type 1 te screenen op het ontwikkelen van een postpartum thyreïditis. Hoe hoger de titer aan TPO-antistoffen is des te groter is de kans op een postpartum thyreïditis. Voor het screenen van een postpartum thyreïditis 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 6 en 9 maanden postpartum herhaald.[5]

**Substitutie hypothyreoïdie:** Bij vrouwen, die gesubstitueerd worden voor een hypothyreoïdie dient men bij voorkeur reeds preconceptioneel te zorgen voor een goede substitutie (laag TSH, hoog normaal FT4). 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 dag doses te nemen per week).[6] De werkgroep adviseert om tijdens substitutie iedere 6-8 weken de schildklierwaarden (FT4 en TSH) te bepalen en na iedere dosisverandering de metingen na 4-6 weken te herhalen.[3]

**Referenties:**

1. Umpierrez GE, Latif KA, Murphy MB, Lambeth HC, Stenz F, Bush A, Kitabchi AE. 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(2):213-24.
4. Lazarus JH, Premawardhana LDKE. Screening for thyroid disease in pregnancy. J Clin Pathol 2005;58:449-52.
5. A Stagnaro-Green. Postpartum Thyroiditis. Best Practice & Research Clin Endocrinol & Metab 2004;18(2):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.

## HOOFDSTUK 2. ZWANGERSCHAP BIJ TYPE 1 EN TYPE 2 DIABETES

### 2.1. Wat is de indicatie voor prenatale diagnostiek bij vrouwen met preconceptionele diabetes mellitus type 1 of 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 krijgen en de bloedglucoseregulatie dient geoptimaliseerd te worden. Ook dienen zij geïnformeerd te worden 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 wk) 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 wk) en het alfa-1-foetoproteïne in maternaal bloed (15-17 wk). 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 beschouwd worden als marker voor een verhoogde kans op hartafwijkingen. Hetzelfde geldt voor een verhoogd alfa-1-foetoproteïne in maternaal bloed, dat geassocieerd is met een verhoogde kans op foetale neuralebuis defecten. De betrouwbaarheid van de triple test is echter lager bij vrouwen met slecht gereguleerde diabetes. Bij een goede instelling gelden dezelfde normaalwaarden.[1]

#### Diagnostische testen:

- Chorionvillusbiopsie (vlokkentest; 11-13 wk) en vruchtwaterpunctie ( $\geq 16$  wk). Deze testen zijn primair bedoeld voor het vaststellen van het foetaal karyogram. Bij de vruchtwaterpunctie wordt ook het alfa-1-foetoproteïne bepaald en een verhoogde waarde wijst sterk op de aanwezigheid van een foetaal neuralebuis defect. Om deze reden hebben vrouwen met diabetes formeel recht op een vruchtwaterpunctie.[2] 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 miskraam, geïnduceerd door de invasieve diagnostiek (circa 0.5%).

- Echoscopische diagnostiek foetale afwijkingen (18-20 wk). Met de toegenomen resolutie van de hedendaagse echoscopie apparatuur zijn in ervaren handen de meeste – ernstige – foetale morfologische afwijkingen goed op te sporen. Dit betreft o.a. de neuralebuis defecten 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 zgn officiële artikel-2 centra. Negentig tot 95% van de neuralebuis defecten kan met behulp van echoscopisch onderzoek opgespoord worden. Hiermee vervalt de indicatie tot amniocentese. Temeer daar bij onvoldoende mogelijkheden tot echoscopische visualisatie van de rug alsnog een vruchtwaterpunctie verricht kan worden. In de praktijk blijkt dat inderdaad de meeste zwangeren met diabetes afzien van invasieve prenatale diagnostiek. Dit dient echter wel met hen overlegd te worden, omdat ze er formeel recht op hebben.

#### Samenvatting

Vrouwen met een vóór de zwangerschap bestaande diabetes mellitus hebben een verhoogde kans op het krijgen van een kind met een structurele afwijking. Hen dient dan ook prenatale diagnostiek aangeboden te worden. Primair komen zij in aanmerking voor echoscopische diagnostiek (artikel-2; 18-20 wk). Formeel hebben ze ook recht op een vruchtwaterpunctie bij 16<sup>+</sup> wk voor het bepalen van het alfa-1-foetoproteïne-gehalte in het vruchtwater, ter detectie van neuralebuis defecten. De meerwaarde van dit onderzoek is echter beperkt en invasieve prenatale diagnostiek heeft een klein abortusrisico (0.5%). De indicaties voor prenatale screenings (kansbepalende) testen zijn niet wezenlijk anders dan bij de overige zwangerenpopulaties. De zgn triple test is minder betrouwbaar bij vrouwen met een slecht gereguleerde diabetes.

**Aanbevelingen:**

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

**Referenties:**

1. Peled Y, Gilboa Y, Perri T et al. Strict glycemie control in diabetic pregnancy – implications for second-trimester screening for Down syndrome. *Prenatal Diag* 2003;23:888-890.
2. Planningsbesluit Klinisch Genetisch Onderzoek, jan 2003

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

De zwangerschapscontroles bij vrouwen met type 1 en type 2 diabetes dienen tenminste 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 aangedragen kan worden.

**Ad pre-eclampsie / foetale groeivertraging**

Vrouwen met type 1 diabetes mellitus 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 2.5). Doppler onderzoek 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.[1]

**Ad foetale macrosomie**

Het lijkt zinnig foetale macrosomie tijdig te diagnostiseren, omdat dit

- a) mogelijk kan leiden tot aanpassing van de bloedsuikerregulatie.
- b) mogelijk foetussen identificeert met een verhoogde kans op intra-uteriene sterfte. "Plotselinge" intra-uteriene sterfte komt meer voor bij macrosome kinderen (zie 2.5). Het is aannemelijk dat bij een dergelijke sterfte hoge maternale glucosespiegels een rol spelen.[2-4] 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).[5] Voor dit beleid is geen harde bewijsvoering aanwezig. De lage incidentie van 'onbegrepen' vruchtdood (1:323 in het landelijk onderzoek; zie 2.5), vormt wel een aanwijzing voor enige effectiviteit. Bij een geschat foetaal gewicht >4500 g wordt geadviseerd om bij vrouwen met type 1 diabetes de zwangerschap te termineren door middel van een keizersnede (zie 2.5). Bij de overige vrouwen wordt een partus nagestreefd bij 38-39 weken. Bij afwezigheid van risicofactoren zou nog gewacht kunnen worden (zie 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.[6] De beste indruk omtrent foetale groei en gewicht kan verkregen worden door het longitudinaal echoscopisch vervolgen van deze groei (expert opinion).

**Ad foetale asfyxie / risico intra-uteriene vruchtdood**

Doppler onderzoek van de navelstrengarterie is zinvol bij een verhoogde kans op intra-uteriene groeivertraging, zoals bij patiënten met diabetes vasculaire complicaties. Er is geen bewijs dat routine Doppler onderzoek zinvol is bij alle vrouwen met diabetes. De waarden verschillen niet van die van controle zwangerschappen en er is geen bewijs dat de perinatale sterfte gunstig wordt beïnvloed, noch bij type 1 en type 2 diabetes noch bij zwangerschapsdiabetes.[7-9] Ook bij 'plotselinge' intra-

uteriene vruchtdood is de Doppler in de navelstrengarterie kort tevoren normaal (casuïstiek). Onderzoek naar de diagnostische betekenis van Doppler bloedstroomprofielen van de art. cerebri media (redistributie circulatie bij foetale hypoxemie) is beperkt en toont vooralsnog geen additionele waarde[8,9]. Onderzoek met betrekking tot de ductus venosus (tekenen van decompensatie bij obstructieve cardiomyopathie) ontbreekt.

In de USA is het gebruikelijk bij maternale diabetes de foetale conditie te bewaken door middel van antepartum cardiotocografie, 1 tot 2 maal per week vanaf 32 weken zwangerschapsduur.[10,11]. 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 risico-subpopulatie en nauwgezet vragen naar 'het voelen van kindsbewegingen' door de zwangere.

### Samenvatting

Additionele obstetrische bewaking bij vrouwen met type 1 en type 2 diabetes 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 Doppler onderzoek van de navelstrengarterie zinvol. Tezamen met de adviezen gegeven in de hoofdstukken 2.1, 2.2 en 3.1, leidt dit tot het volgende advies:

### Aanbeveling

Periode	Onderzoek/advies	Motivatie
Preconceptioneel	-advies tot strikte glucoseregulatie bij voorkeur HbA1c binnen de normale range -foliumzuur 0,5 mg van conceptie tot 10 weken -zodanig aanpassen antihypertensiva (ACE-remmers)	-beperking risico aangeboren afwijkingen
1 <sup>e</sup> trimester	-vastleggen maternale bloeddruk (bij voorkeur bij herhaling)  -diagnostiek albuminurie  -diagnostiek asymptomatische bacteriurie  -bepaling schildklierfuncties  -counseling prenatale diagnostiek (met nadruk op echoscopisch onderzoek bij 18-20 weken)	-risico-inschatting latere pre-eclampsie, foetale groeivertraging -voor onderscheid t.a.v. eventueel later optredende pre-eclampsie -preventie pyelitis (en diab.ontregeling). -frequentie associatie met diabetes -opsporing eventuele structurele afwijkingen
≥ 24 weken	-echoscopische foetale gewichtsschatting (iedere 4 weken, vanaf 32 weken iedere 2 weken) -Doppler navelstrengarterie (+ event. art. uterina) bij 24 en 28 weken bij diabetes vasculopathie	-detectie macrosomie  -identificatie risico intra-uteriene groeivertraging
≥ 30 weken	-wekelijkse controle. Nauwgezet vragen naar 'leven voelen'. Nadere beleidsbepaling bij macrosomie (vooral bij niet-optimale glucoseregulatie)	-preventie/detectie foetale asfyxie
≥ 36 weken	-overleg omtrent eventuele inleiding c.q. sectio, aan de hand van foetaal gewicht en bloedglucoseregulatie	-preventie geboortetrauma en mogelijk sterfte

**Referenties**

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 Ballegoie 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, Nicolaides 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 Apr 17;328(7445):915. Epub 2004 Apr 5.
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, Nicolaides 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 type 1 en type 2 diabetes en wat zijn eventuele determinanten?**

Werenschappelijke onderbouwing

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

**Conclusie:**

	Er is geen verhoogd risico van spontane abortus bij patiënten met type 1 diabetes tenzij er een sterk verhoogde HbA1c-waarde (>7SD boven het gemiddelde) is.
	Rosenn [3] Mills [4]

**Referenties**

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, Platt MJ, Stanistreet M, van Velszen D, Walkinshaw S. 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, Metzger B, Bieber FR, Knopp RH, Holmes LB, 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?**

**2.4A: Wat is de kans op zwangerschapscomplicaties bij vrouwen met een type 1 diabetes en een 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 gegeven worden voor vrouwen met een beginnende nefropathie (dat wil zeggen alleen een pathologische micro-albuminurie en een normale kreatinineklaring) en patiënten met een gevorderde nefropathie (proteïnurie c.q. macro-albuminurie en/of een verminderde kreatinineklaring).

**Wetenschappelijke onderbouwing**

Er is maar één prospectieve studie. Deze studie laat duidelijk zien dat de kans op premature geboorte en pre-eclampsie toegenomen is bij micro-albuminurie en proteïnurie.[1] De incidentie van de zwangerschapscomplicaties is hoger bij patiënten met macro-albuminurie vergeleken met patiënten met micro-albuminurie. Deze gegevens komen overeen met die van vroegere retrospectieve studies [2-5]. Speciale aandacht wordt gevraagd voor de tijdelijke toename van de retinopathie bij patiënten met nefropathie, ook wanneer de kreatinineklaring >80 ml/min is.[3]. Het percentage sectio's is verhoogd: bij nefropathie 86% (met verminderde kreatinineklaring zelfs 100%), terwijl zonder nefropathie dit gebeurt in 64% in de studie van Kimmerle.[2] De studie van Gordon et al. en van Kimmerle et al. geven indicaties aan dat binnen de groep patiënten met diabetische nefropathie en proteïnurie, de incidentie van zwangerschapscomplicaties toeneemt bij daling van de kreatinineklaring en stijging van de mate van proteïnurie.

Tenslotte heeft 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.[6]

**Samenvatting**

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

**Conclusies:**

	Elke mate van verhoogde eiwituitscheiding gaat gepaard met een stijging van de incidentie van pre-eclampsie  Ekbom [1],
	Patiënten met een diabetische nefropathie (macroproteïnurie met of zonder verminderde kreatinineklaring) hebben een sterk verhoogde kans op pre-eclampsie en premature geboorte  Ekbom [1], Kimmerle [2], Gordon [3], Miodovnik [4]

Evidence tabel: zie bijlage

**Aanbevelingen**

- o Patiënten met diabetische micro-albuminurie hebben een verhoogde incidentie van pre-eclampsie en behoeven frequente controle van de bloeddruk.
- o Patiënten met een diabetische nefropathie (proteïnurie met of zonder verminderde kreatinineklaring) hebben een sterk verhoogde kans op pre-eclampsie en premature geboorte en 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.

### Referenties

1. Ekblom 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. 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. 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, 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.
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.

### 2.4B: 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.[1] 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 cardio-vasculaire risicofactoren.

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

#### Conclusie:

	<p>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 er speciale aandacht moet zijn voor de ejectiefractie en klinische aanwijzingen voor coronaire problematiek.</p> <p>Darias, Hare, Silfen, Gast, Reece, Pombar [1-6]</p>
--	---

#### Aanbeveling

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

### Referenties

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.

**2.4C: 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 studies gevonden die deze vraag konden beantwoorden voor patiënten met diabetes mellitus type 1 of 2. Wel zijn een aantal studies 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 studies van Coppage et al. was het recidief percentage 0%, waarbij sommige patiënten wel en sommige patiënten geen anticoagulantia kregen en waarbij de antistollingsregime per patiënt nogal eens verschilde.[1] Diabetes als (mede-)oorzaak van het CVA werd nimmer genoemd.

In een grotere studie in Frankrijk van Lamy et al. met 441 patiënten was bij slechts 3% diabetes een oorzakelijke factor van het CVA.[2] Van de totale groep had 42% geen restsymptomatologie en slechts 62% van hen nam antistollingsmiddelen bij follow-up contact. 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 postpartum periode dat wel was (relatief risico 9.68, p=0.03). Trad het originele CVA tijdens de zwangerschap op, dan werd in 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 postpartum periode.

**Conclusie:**

	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 postpartum periode (6 weken) kunnen bestaan.  Coppage [1], Lamy [2]
--	---

Evidence tabel: zie bijlage

**Aanbevelingen**

- o Er zijn onvoldoende gronden om alle patiënten met een type 1 of type 2 diabetes en een doorgemaakt CVA een zwangerschap op voorhand categorisch te ontraden.
- o Zwangerschap zou overwogen kunnen worden wanneer risicofactoren (hypertensie, lipidenafwijkingen, trombofilie factoren) goed te behandelen zijn en voor adequate antistolling gezorgd kan worden en wanneer ook goede antistolling gewaarborgd kan worden in het kraambed (3 maanden).

**Referenties**

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?**

**2.5A 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 type 1 diabetes mellitus en type 2 diabetes mellitus in de tweede helft van de zwangerschap zijn macrosomie, hypertrofische cardiomyopathie, intra-uteriene

sterfte en preterme geboorte.[1-7] Patiënten met ernstige vasculaire problematiek hebben een hogere kans op foetale groeivertraging.[7,8,9]

### Macrosomie

In ons land heeft circa 50% van de pasgeborenen van vrouwen met type 1 diabetes mellitus een gewicht boven de 90<sup>e</sup> percentiel, 25 procent een gewicht boven de 97.7<sup>e</sup> percentiel en weegt 20% meer dan 4000 gram.[1,2] HbA1c waarden hebben slechts een geringe voorspellende waarde (verklaarde variantie <5%) met betrekking tot het optreden van macrosomie.[2,3,10-12]

Continue glucoseregistraties hebben aangetoond dat HbA1c onvoldoende de complexiteit weergeeft vande bloedglucoseregulatie bij zwangeren met type 1 diabetes mellitus.[13] Ook is met deze registraties aangetoond dat bijna alle moeders van kinderen geboren met een gewicht  $\geq$  P 97.7 rond 24 weken zwangerschapsduur hogere bloedglucosewaarden overdag hebben (en geen verhoogd HbA1c) vergeleken met moeders van niet-macrosome kinderen.[14] 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 > P 90. Circa 85 procent van deze vrouwen blijkt in een volgende zwangerschap opnieuw een macrosoom kind te krijgen.[15]

### Intra-uteriene sterfte

Intra-uteriene sterfte kan optreden als gevolg van de hogere kans op ernstige congenitale afwijkingen, 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.[16]

Zwangerschappen van vrouwen met type 1 diabetes mellitus zijn berucht vanwege het optreden van 'plotselinge onbegrepen' vruchtdood. In twee populatie-onderzoeken uit de jaren '90 bedroeg de incidentie hiervan circa 2%.[1,17] In een meer recent Nederlands landelijk cohort bedroeg dit slechts 1 van de 323 kinderen.[2] 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 diffusie-afstand tussen maternale intra-villeuze ruimte en foetale-placentaire capillairen) en veelal is sprake van een lage placenta-index (foetus te groot in relatie tot placentagewicht).[18] Intra-uteriene sterfte is zeldzaam vóór 35 weken zwangerschapsduur, met mogelijk een piek rond 37-39 weken.[19]

### Preterme geboorte

In ons land wordt circa 1/3 van de kinderen van vrouwen met type 1 diabetes preterm geboren (<37 weken). Meestal betreft dit een electieve vroeggeboorte, maar ook de incidentie van spontane vroeggeboorte (circa 10%) is verhoogd.[1,2] 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%).[2] Weeënremming met betamimetica (zoals ritodrine) is relatief gecontra-indiceerd omdat dit gepaard gaat met een hogere kans op hyperglykemie en keto-acidose door toegenomen glucoseproductie in de lever en toegenomen insulineresistentie. De oxytocine-antagonist atosiban is een goed alternatief. Ook corticosteroiden kunnen tot hyperglykemie aanleiding geven. 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.[7,8] Circa 50% van de vrouwen met een nefropathie ontwikkelt pre-eclampsie, met een vroeggeboorte < 34 weken en intra-uteriene groeivertraging in 25%.[9] Ook een diabetische retinopathie is gecorreleerd aan intra-uteriene groeivertraging en neonatale morbiditeit.[20,21]

### 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, Dunne, Rosenn [7-9], McElvy [20], Klein [21]

Evidence tabel: zie bijlage

### Aanbevelingen

- o De adviezen met betrekking tot de obstetrische bewaking bij deze risico-zwangerschappen worden besproken in paragraaf 2.2.

### Referenties

1. Evers IM, Bos AM, Aalders AL, van Ballegooie E, de Valk HW, van Doormaal JJ, ter Brugge HG, Visser GHA. Pregnancy in women with diabetes mellitus type I: maternal and perinatal complications, in spite of good blood glucose control. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000;144(17):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(7445):915. Epub 2004 Apr 5.
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(9):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(7):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(9):703-7.
6. Platt MJ, Stanisstreet M, Casson IF, Howard CV, Walkinshaw S, Pennycook S, McKendrick O. St Vincent's Declaration 10 years on: outcomes of diabetic pregnancies. *Diabet Med* 2002;19(3):216-20.
7. Jensen DM, Damm P, Moelsted-Pedersen L, Ovesen P, Westergaard JG, Moeller M, Beck-Nielsen H. Outcomes in type 1 diabetic pregnancies: a nationwide, population-based study. *Diabetes Care* 2004;27(12):2819-23.
8. Dunne FP, Chowdhury TA, Hartland A, Smith T, Brydon PA, McConkey C, Nicholson HO. Pregnancy outcome in women with insulin-dependent diabetes mellitus complicated by nephropathy. *QJM* 1999;92(8):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 glycaemic 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 HbA1c-levels adequately reflect glycaemic control during pregnancy in women with type-I diabetes mellitus? *Diabetologia*, 2006;49(1):25-8. Epub 2005 dec 9
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(5 Pt 2):925-7.
17. Casson IF, Clarke CA, Howard CV, McKendrick O, Pennycook S, Pharoah PO, Platt MJ, Stanisstreet M, van Velszen D, Walkinshaw S. Outcomes of pregnancy in insulin dependent diabetic women: results of a five year population cohort study. *BMJ* 1997;315(7103):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.

**2.5B: Wat is het risico voor het kind bij een zwangerschap bij diabetes type 1 met een diabetische nefropathie?**

Wetenschappelijke onderbouwing

Als laatste wordt het effect van een diabetische nefropathie op de foetus en de neonat besproken. In het algemeen geldt dat de zwangerschapsduur korter is dus een hogere incidentie van premature geboorte en een lager geboortegewicht heeft. [1-4] Kimmerle et al. hebben geprobeerd te beschrijven wat de lange termijnuitkomst van de kinderen is van moeders met een nefropathie.[2] Het bleek dat 9 van de 36 kinderen een vorm van cerebrale handicap hadden; 6 van deze 9 waren prematuur geboren, maar bij 3 van deze 9 was er een in één of andere vorm gestoorde ontwikkeling zonder dat zij prematuur geboren waren. Hoewel de groep klein is geeft dit toch te denken en betekent het dat lange termijnuitkomsten van het kind een belangrijk evaluatiecriterium zijn.

**Conclusie:**

	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, Kimmerle, Miodovnik, Purdy, Dunne [1-5] Ontwikkeling: Kimmerle [2]
--	--

Evidence tabel : bijlage

**Referenties**

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, Mollitz 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?**

**2.6A 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 een diabetische nefropathie bij type 1 diabetes, moeten twee aspecten van elkaar onderscheiden worden:

- Aanwezigheid van micro- of macro-albuminurie
- Mate van vermindering van de kreatinineklaring

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

Eiwuitscheiding tijdens de zwangerschap

In de zwangerschap bij een vrouw zonder diabetes neemt de eiwuitscheiding toe, het meest uitgesproken in het derde trimester met een piekwaarde in de vroege postpartum periode.[1] 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 controles, terwijl na de bevalling geen significante verschillen meer gezien worden.[1] 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.[2] Ook hier was dit effect 3 maanden postpartum weer verdwenen.

Dunne et al. analyseerden retrospectief 21 zwangerschappen bij 18 vrouwen met diabetische nefropathie en proteïnurie.[3] 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 deze studie niet betrouwbaar omdat er maar bij 9 van de 18 patiënten gegevens waren. Ook in de vroege studie van Reece et al. was er een sterke toename van het percentage patiënten met een eiwituitscheiding van meer dan 3 gram per dag van 25% naar 88%. [4] In hoeverre de eiwituitscheiding weer terugkwam op de uitgangswaarde is niet goed af te leiden omdat de eiwituitscheiding voorafgaand aan de zwangerschap niet gegeven werd. 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. [5] De follow-up tijd 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 een diabetische nefropathie in de zin van een versnelde vermindering van de kreatinineklaring en een snellere noodzaak tot niervervangende therapie. Deze discussie wordt ook nog beïnvloed doordat een aantal studies werd verricht in een tijd dat er geen orale antihypertensieve middelen waren die het renine-angiotensine systeem onderdrukten en renoprotectie gaven. Daarom werd er vaak een therapieresistente afname van de nierfunctie gezien. Deze situatie is nu drastisch veranderd door de komst van de ACE-remmers en AT1-receptorblokkers. Daarnaast zijn tegenwoordig de streefwaarden buiten de zwangerschap voor de bloeddruk, lipiden- en koolhydraatregulatie veel scherper geworden. In een ongeselecteerde patiëntengroep wat betreft de nierfunctie lieten Rossing et al. in een case-control onderzoek met 93 patiënten en een minimale follow-up van 3 jaar zien dat zwangerschap geen invloed had op progressie van nefropathie. [6] Een studie 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. [7] 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 een ernstige nierfunctievermindering. In een kleine studie van Reece et al. leek er geen duidelijk effect van zwangerschap op het beloop van de nierfunctie op de langere termijn te zijn. [4] Hierbij moet bedacht worden 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 is in deze oude studies dat het beloop van de kreatinineklaring tijdens de zwangerschap individueel erg verschillend kan zijn. Zowel in de studie van Mackie et al. met 6 patiënten met diabetische nefropathie en een verlaagde klaring en 11 met een normale klaring, als in de studie van Gordon et al. met respectievelijk 11 en 34 patiënten, als in de studie van Miodovnik et al. met 56 en 173 patiënten, bleek dat bij een normale kreatinineklaring de afname van de kreatinineklaring in de daaropvolgende jaren minimaal is. [5,7,8] Dit in tegenstelling tot de situatie wanneer de kreatinineklaring 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 AT1-receptorblokkers en het nastreven van striktere haemodynamische en metabole parameters.

Purdy et al. onderzochten retrospectief het effect van zwangerschap bij 11 vrouwen met diabetische nefropathie en een verminderde nierfunctie (plasma kreatinine  $\geq 124$   $\mu\text{mol/l}$ ) en lieten zien dat bij allen deze waarde steeg in de zwangerschap en dat bij 5 van de 11 er een blijvende afname van de nierfunctie optrad. [9] In deze studie werd de afname van de klaring in de groep vrouwen met zwangerschap vergeleken met een groep vrouwen zonder zwangerschap. De afnamesnelheid in de zwangere groep was gelijk aan die van de niet-zwangere groep tijdens de periode voorafgaande aan en volgende op de zwangerschap, maar was significant toegenomen tijdens de zwangerschap. In de zwangere groep werden geen ACE-remmers gebruikt (bij twee patiënten in de 5<sup>e</sup> week gestopt), terwijl deze middelen wel werden gebruikt bij 8 van de 11 patiënten uit de niet-zwangere controlegroep.

Kimmerle et al. beschreven retrospectief het beloop bij 29 vrouwen met diabetische nefropathie, waarbij ook in deze studie de snelheid van daling groter was bij een gestoorde kreatinineklaring dan bij een normale kreatinineklaring ( $\geq 80$  ml/min): 29 vs 2.2 ml/min/jaar ( $p < 0.05$ ). [10] Hoewel de meerderheid van deze vrouwen een goede kreatinineklaring had ( $\geq 80$  ml/min), ontwikkelden 8 van de gehele groep van 29 patiënten nierfalen dat noopte tot niervervangende behandeling (28%). Vier van hen waren gestorven in de follow-up periode. [10] Deze gegevens laten zien dat de prognose voor de moeder wat betreft de nierfunctie bepaald wordt door de mate van nierfunctievermindering bij het begin van de zwangerschap

Het mechanisme dat leidt tot nierbeschadiging is onduidelijk. Men neemt aan dat de 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 kreatinineklaring dan 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 met meer verlies van nefronen.

**Conclusies:**

	De kreatinineklaring en de eiwituitscheiding vertonen een fysiologische toename in de zwangerschap.  McCance [1], Biesenbach [2]
	Bij een kreatinineklaring $\geq 80$ ml/min en een proteïnurie is er weinig kans dat de zwangerschap zelf een negatief effect heeft op het verdere beloop van de nefropathie in de daarop volgende jaren.  Gordon [5], Rossing [6], Mackie [8]
	Bij een kreatinineklaring $<50-60$ ml/min is er 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.  Mackie [8], Purdy [9]

Evidence tabel: zie bijlage

**Aanbevelingen:**

- o Bij een kreatinineklaring van  $\geq 80$  ml/min met of zonder proteïnurie zijn er geen redenen om een zwangerschap af te raden.
- o Bij een kreatinineklaring van  $< 80$  ml/min moet rekening gehouden worden met een vermindering van de nierfunctie tijdens en na de zwangerschap en is strikte monitoring en behandeling van een eventueel aanwezige hypertensie aangewezen en moet na de bevalling de behandeling met ACE-remming en/of AII-blokkade zo snel mogelijk worden hervat.
- o De preconceptionele hypertensiebehandeling dient overgezet te worden op zwangerschaps“vriendelijke” medicatie ( $\alpha$ -methyldopa of labetalol).
- o Bij een zwangerschap of zwangerschapswens bij een patiënte met diabetische nefropathie en een verlaagde kreatinineklaring ( $<80$  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.

**Referenties**

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.

## 2.6B 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 overgenomen worden. 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 type 1 diabetes. Cohort studies hebben inzicht gegeven in de incidentie van nieuwe retinopathie en progressie van bestaande retinopathie, vermeld in de evidence tabel. Binnen de Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) werd ook gekeken naar de invloed van zwangerschap.[1] Uit deze studie bleek dat hoewel het effect tot 1 jaar postpartum gezien kan worden, het geen effect heeft op de langetermijnsontwikkeling 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 in de (vroeg) zwangerschap gerelateerd aan sterkere progressie van de retinopathiegraad. Gedetailleerde incidenties worden in deze studie niet gegeven. Ernstige progressie werd gezien in 5/135 zwangerschappen (3.7%) op intensieve therapie en bij 8/135 (5,9%) met conventionele therapie. Drie patiënten (2.2%) moesten lasertherapie ondergaan, allen in de conventionele groep.

De studie van Temple et al. geeft meer inzicht in incidenties.[2] Bij het begin van de zwangerschap was de prevalentie van retinopathie 9.0%; exudatieve retinopathie 5.6% en (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 bij het begin van de zwangerschap hadden.[3] In DCCT was de incidentie van ernstige retinopathie 1.3%,[1] de gegevens over alle vormen van retinopathie zijn niet bekend. In de studie van Temple et al. was de progressie bij uiterst milde afwijkingen bij het begin 3.7%, met noodzaak tot lasertherapie in 1.2%.[2]

Het effect van de mate van glucoseregulatie voor en tijdens de zwangerschap wordt nog eens aangegeven in de recente publicatie van Lauszus et al.[3] In deze studie van 112 zwangerschappen blijkt er een progressie te zijn bij 19 patiënten (17.0%); de HbA1c was fors hoger dan in de studie van Temple et al. Ook hier was er een duidelijke progressie in de postpartum periode, de HbA1c-waarde was toen ook weer sterk toenemend.

In de eerder uitgevoerde Diabetes in Early Pregnancy Study werden patiënten met type 1 diabetes gevolgd vanaf het begin van de zwangerschap (maximaal binnen 3 weken na conceptie) tot aan de bevalling.[3] Bij deze patiëntengroep was er bij baseline meting bij 101/140 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.[1,2,4] Andere determinanten die geassocieerd zijn met een hogere kans op ontstaan of progressie van retinopathie zijn: langere duur van de diabetes,[2,3,4] hogere HbA1c-waarden bij start van de zwangerschap,[2,4] een snelle daling van de HbA1c-waarde tijdens het eerste deel van de zwangerschap,[1,2,4] en hypertensieve zwangerschapsafwijkingen.[5] Met deze determinanten kan een inschatting gemaakt worden van de kans op progressie van retinopathie en een individuele monitoringstrategie ontworpen worden met een algemeen monitoringsadvies als minimum. Ook wordt gewezen op de mogelijkheid van het ontstaan van macula oedeem als vorm van visusverminderende non-proliferatieve retinopathie die in de loop van de zwangerschap kan ontstaan.[6]

Analyse van de verschillende case reports in de literatuur die een snelle progressie beschrijven van retinopathie tijdens de zwangerschap laat zien dat er meerdere van de bovenstaande risicofactoren aanwezig waren die deze snelle progressie konden verklaren.[6-8]

Zowel in de cohortstudies 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 plaats vinden.[1,2,6-8]

Samenvattend laten deze studies zien dat ontwikkeling en progressie van retinopathie tegenwoordig wel mee lijken te vallen en dat met name het tweede trimester en de postpartum periode 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 HbA1c-waarden bij het begin van de zwangerschap, sterke daling van de HbA1c-waarde in de zwangerschap en hypertensieve afwijkingen (zowel chronische hypertensie als zwangerschapsgerelateerde hypertensieve syndromen).

**Conclusies:**

	Er zijn geen negatieve effecten op de lange termijn van zwangerschap op de ontwikkeling van retinopathie. DCCT [1]
	Het tweede trimester en de postpartum periode zijn belangrijke monitoringsmomenten. DCCT [1], Temple [2]; Agardh, Chatterjee, Joseph [6-8]
	Determinanten van progressie van retinopathie zijn de aanwezigheid van meer dan minimale afwijkingen bij het begin van de zwangerschap, duur van de diabetes, hoge HbA1c-waarden bij het begin van de zwangerschap, sterke daling van de HbA1c-waarde in de zwangerschap en hypertensieve afwijkingen (zowel chronische hypertensie als zwangerschapsgerelateerde hypertensieve syndromen). DCCT [1], Temple [2], Chew [4]

Evidence tabel: zie bijlage

**Aanbevelingen**

- o In geval van zwangerschapswens moet de retinale conditie bepaald worden door een oogarts.
- o In het eerste trimester dient de retinale situatie bekend te zijn en dient de vrouw door de oogarts onderzocht te worden indien de periode tussen de laatste oogcontrole en de huidige zwangerschap meer dan 6 maanden is.
- o Bij snelle verbetering van de glucoseregulatie in het eerste trimester moet de vrouw altijd door de oogarts gezien worden.
- o Bij ontbreken van een retinopathie kan de volgende controle geschieden aan het eind van het tweede trimester.
- o 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 HbA1c-waarde bij conceptie (>6 SD boven het niet-zwangere gemiddelde) en snelle daling van het HbA1c in het eerste trimester (>1.5%), hypertensie) moet de controle frequenter zijn.
- o Dit geldt ook wanneer er een diabetische nefropathie bestaat.
- o Met de mogelijkheid van macula oedeem moet rekening gehouden worden.
- o Patiënten moeten, ook bij afwezigheid van retinopathie tijdens de zwangerschap, in de eerste 6 maanden postpartum opnieuw beoordeeld worden.
- o Minimale monitoring voor retinopathie
  - Preconceptioneel en in het eerste trimester, indien het laatste onderzoek naar retinopathie langer dan 6 maanden tevoren is uitgevoerd
  - Aan het einde van het tweede trimester
  - Binnen 6 maanden na de partus

**Referenties**

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, Kranias 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 in 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, voorkomen worden. Tevens hebben analoge insulines het voordeel dat ze direct voor demaaltijd gespoten kunnen worden 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 in de zwangerschap (betere glucoseregulatie, betere zwangerschapsuitkomsten) en of er ook risico's aan verbonden zijn voor het kind (congenitale afwijkingen). Dit nog los van de mening van de zwangere wat betreft voordelen in het gebruik.

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

### Glucoseregulatie

Er is één gerandomiseerde studie bij 33 vrouwen met diabetes type 1 waarbij in week 15 gerandomiseerd werd tussen insuline lispro (16 patiënten) of humane kortwerkende insuline (17 patiënten).[4] Aan het eind van de zwangerschap werd geen verschil in gemiddeld HbA1c gevonden maar de postprandiale pieken na het ontbijt waren significant lager met insuline lispro dan met humane insuline. Ernstige hypoglykemie kwam bij 2/17 patiënten op humane insuline voor maar bij geen van de patiënten op insuline lispro.

Er zijn 3 niet-gerandomiseerde studies. Bhattacharya et al. vonden in een retrospectieve observationele studie geen verschil in prepartum HbA1c of het optreden van hypoglykemie.[5] In een vergelijkbare niet-gerandomiseerde studie van Cypyk et al., waarbij patiënten de preconceptionele soort insuline bleven gebruiken, werden geen verschillen gevonden in gemiddelde HbA1c-waarde bij de bevalling.[6] Alleen in de niet-gerandomiseerde, prospectieve studie van Luokvaaraa et al. werd een gemiddeld lager HbA1c gevonden met insuline lispro vergeleken met humane kortwerkende insuline.[7]

### Congenitale afwijkingen

Wat betreft congenitale afwijkingen werd in 1997 voor het eerst melding gemaakt van het optreden van congenitale afwijkingen bij het gebruik van lispro.[8] Gebruik van lispro als oorzakelijke factor kon niet hard worden gemaakt. Optreden van congenitale afwijkingen bij patiënten met type 1 diabetes en een goed HbA1c zijn een bekend fenomeen. Latere studies hebben geen verband hard kunnen maken,[4,9,10] zodat lispro insuline niet om deze reden gestopt zou hoeven worden bij preconceptionele of zwangere vrouwen.

### Retinopathie

Wat betreft de kans op ontstaan of progressie van retinopathie werden in 1999 door Kitzmiller 3 patiënten gepubliceerd waarbij de retinopathie verband zou kunnen houden met het gebruik van lispro.[11] Naast het gegeven dat de genoemde patiënten andere risicofactoren hadden, hebben latere studies met grotere aantallen dit verband niet kunnen leggen.[5,7,12] Ook hier geldt dat er geen aannemelijk verband is tussen gebruik van insuline lispro en retinopathie.

### Andere overwegingen

Los van de biologische overwegingen moet vermeld worden dat 'patiënttevredenheid' groter was met insuline lispro dan met humane insuline.[4,8] Bovenstaande laat zien dat er gegevens voor handen zijn over Humalog. Hoewel insuline aspart inmiddels veel gebruikt wordt, is er nog geen literatuur die de veiligheid in de zwangerschap op een gelijke wijze laat zien. In 2005 is een grote studie afgesloten

waarbij humaan kortwerkende insuline werd vergeleken met insuline aspart bij zwangere vrouwen met type 1 diabetes. Hierbij werden een aantal biomedische, biochemische en klinische parameters onderzocht. Publikatie wordt in 2006 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.[13-16] 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 studies die gedaan zijn, zijn echter klein.  Battacchryrya [5], Idama [9], Masson [10]
Niveau 3	Er is (in kleine studies) geen verhoogde kans op progressie van retinopathie gezien in relatie met het gebruik van insuline lispro.  Luokvaaraa [7], Battacchryrya [12]
	Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van langwerkende analoge insulines, zodat het gebruik van deze middelen in de zwangerschap moet worden afgeraden.

Evidence tabel: zie bijlage

**Aanbevelingen**

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

**Referenties**

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. Bhattacharyya 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, Pertyńska-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. Loukvaaraa S, Immonen I, Teramo KA, Kaaja R. Progression of retinopathy during pregnancy in type 1 diabetic women treated with insulin lispro. *Diabetes Care* 2003;26:1193-98.
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.



## HOOFDSTUK 3. ZWANGERSCHAPSDIABETES MELLITUS

### 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.[1]

Fysiologische veranderingen in de zwangerschap hebben invloed op de plasma glucosewaarden. De nuchtere waarde daalt gering, de waarden na glucosebelasting (postprandiale waarden) nemen toe en deze effecten nemen toe gedurende de zwangerschap.[2]

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 ontdekt was, als voor het ontstaan van verhoogde glucosewaarden tijdens de zwangerschap.[2] Op de tweede plaats worden verschillende afkappunten gebruikt. Sommige auteurs bespreken vrouwen met matig en extreem verhoogde glucosewaarden als één homogene groep.[1] Anderen beschouwen matig verhoogde waarden als 'echte' zwangerschapsdiabetes en hoge waarden als diabetes mellitus.[3] Sommige auteurs zijn van mening dat onderzoek naar bijvoorbeeld screening op zwangerschapsdiabetes zich zou moeten beperken tot opsporing van de groep met hoge waarden.[4]

Tenslotte moet een onderscheid gemaakt worden tussen diagnostiek en screening. Bij diagnostiek wordt op basis van klachten (bijvoorbeeld polydypsie) 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 beantwoord worden door de onderliggende vragen te bestuderen.

3.1A Wat zijn de gevolgen van onbehandelde ZDM voor de maternale en neonatale morbiditeit en mortaliteit?

3.1B En welke invloed heeft behandeling op deze gevolgen?

3.1C Welke testen zijn het meest geschikt voor het opsporen van diabetes in de zwangerschap?

De beste evidence voor het beantwoorden van deze vragen werd gevonden in vier studies. Een systematische review [2] en een evidence based richtlijn [5] bestudeerden alle drie vragen om te bepalen of er evidence is voor screening op ZDM. Een Cochrane review van RCT's en een grote RCT onderzochten het nut van behandeling van ZDM.[6,7]

#### 3.1A: Wat zijn de gevolgen van onbehandelde ZDM voor de maternale en neonatale morbiditeit en mortaliteit?

Naarmate de plasma glucosewaarden 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 zwangerschapsuitkomst zodanig toeneemt dat dit klinisch relevant is.[2] 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 studies werd aangetoond is dat in de recentere studies uit de review niet het geval.[2,5]

#### *Macrosomie en schouderdystocie*

Er werd een verband gevonden tussen hyperglykemie en macrosomie.[2,5] De gevonden incidentie van macrosomie varieert afhankelijk van de studie en de gehanteerde definitie (gewicht groter dan 4000 g, 4500 g of boven de 90<sup>ste</sup> percentiel) tussen 10 en 44%. [2] In de algemene populatie is het percentage geboorten met een gewicht boven de 4000 g ongeveer 10% en boven de 4500 g ongeveer 1,5%. In absolute zin worden meer macrosome kinderen geboren uit vrouwen zonder ZDM dan uit vrouwen met ZDM. Veel andere factoren vergroten de kans op macrosomie en 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 claviculafacturen. De beste maar minimale data

toonden geen verschil in incidenties aan bij kinderen van vrouwen met onbehandelde zwangerschapsdiabetes vergeleken met vrouwen zonder diabetes.[2] Enkele studies in de review suggereerden dat de incidenties wel verhoogd zijn bij vrouwen met sterk verhoogde glucosewaarden die behandeld worden voor zwangerschapsdiabetes (plexus brachialis beschadiging 2% verhoogd, claviculafractuur 6% verhoogd). Drie grote observationele studies rapporteerden een incidentie van plexus brachialis beschadigingen bij kinderen boven de 4000 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 plexus brachialis beschadigingen.

#### *Neonatale hypoglykemie*

Een verband tussen zwangerschapsdiabetes en neonatale hypoglykemie werd ook gevonden.[2] Dit kan een werkelijke associatie zijn maar het is ook mogelijk dat de diagnose zwangerschapsdiabetes geleid heeft tot meer alertheid bij hulpverleners waardoor hypoglykemie vaker ontdekt werd. 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:[2] 22-30% bij vrouwen met zwangerschapsdiabetes versus 17% bij vrouwen zonder zwangerschapsdiabetes. In sommige studies werd niet gecorrigeerd voor obesitas of voor de impact van de diagnose zwangerschapsdiabetes op het klinisch beleid. Observationele data suggereren dat tenminste 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 en door de toename in monitoring van de zwangerschap neemt de kans op vals-positieve uitslagen van testen toe.

#### *Andere eindpunten*

De relatie tussen zwangerschapsdiabetes en andere uitkomsten, zoals partus prematurus, hyperbilirubinemie, hypocalciëmie of polycythemie was niet duidelijk.[2] De gevolgen voor neonatale morbiditeit ten gevolge van deze problemen zijn daarom onbekend maar waarschijnlijk gering. Lange termijn effecten voor het kind zoals obesitas, diabetes mellitus en neuro-psychologische gevolgen zijn onvoldoende onderzocht: interpretaties van mogelijke associaties werden gehinderd door vele potentiële versturende factoren. De associatie met totaalrupturen is weinig onderzocht en de uitkomsten van studies spreken elkaar tegen. Ook het verband tussen zwangerschapsdiabetes en pre-eclampsie was onduidelijk als gecorrigeerd zou worden voor andere factoren zoals BMI.

### **3.1B: Welke invloed heeft behandeling op deze gevolgen?**

In een Cochrane review werden verschillende behandelingen van zwangerschapsdiabetes vergeleken.[6] De drie geïncludeerde studies vergeleken behandeling van zwangerschapsdiabetes met dieet of met dieet en insuline versus 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) en in twee van de drie studies werden vrouwen in de controle groep zo nodig met insuline behandeld.

In Brody's review varieerden de opzet en de effecten van behandeling in de verschillende studies. De auteurs concluderen dat intensieve behandeling met insuline waarschijnlijk tot een lager geboortegewicht leidt en met name bij hoge glucosewaarden 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. Tenminste 70% van vrouwen met zwangerschapsdiabetes heeft matig verhoogde glucosewaarden.

De auteurs hebben geen gerandomiseerde onderzoeken gevonden waarin de nadelen van diagnosticeren, monitoren en behandelen van zwangerschapsdiabetes zijn onderzocht.[2] 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 over hun gezondheid hebben tijdens en na de zwangerschap,[2] andere studies 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.[7] 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 versus 5), schouderdystocie (7 versus 16), humerusfractuur (0 versus 1) en plexus brachialisbeschadiging (0 versus 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% versus 31%), wel werd in de interventiegroep vaker ingeleid (relatieve risico 1,36 (1,15 – 1,62)). Pre-eclampsie (RR 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 de studie 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 geleid hebben tot grotere alertheid, eerder ingrijpen en mogelijk sneller rapporteren van subjectieve uitkomsten zoals schouderdystocie.

Onder de 5 overleden kinderen waren 2 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 1 kind stierf durante partu ten gevolge van asfyxie. Opvallend is dat bij tenminste 4 van de 5 kinderen macrosomie geen rol speelde in 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 de studie niet is gescreend in het eerste trimester.

Deze studie wijst op verbeterde uitkomsten bij behandeling van zwangerschapsdiabetes. Wel blijft het voornamelijk onduidelijk of screening in het tweede trimester op zwangerschapsdiabetes zinvol is en bij welke glucose afkappunten behandeling betere uitkomsten geeft. Mogelijk verschaffen de resultaten van 2 grote lopende studies hierover binnenkort meer duidelijkheid.[8,9]

### **3.1C: Welke testen zijn het meest geschikt voor het opsporen van diabetes in 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 gebruikt zouden moeten worden.

De gouden standaard voor het stellen van de diagnose zwangerschapsdiabetes (eventueel na een positieve screeningstest) is de orale glucose tolerantie test (oGTT). Er worden echter verschillende hoeveelheden glucose toegediend (75 g of 100 g) en verschillende afkappunten gehanteerd (zie tabel 1).[2,5] Bij gebruik van de WHO criteria (75 g 2 uur oGTT) worden twee keer zoveel vrouwen gediagnosticeerd als bij de NDDG criteria (100 g 3 uur oGTT). De ADA criteria (100 g 3 uur oGTT met lagere afkappunten) zitten hier tussen in. Ongeacht welke criteria worden gebruikt, lijkt een afwijkende oGTT macrosomie en mogelijk een sectio caesarea te voorspellen.

De oGTT is echter maar matig reproduceerbaar.[2] Twee studies onder zwangeren vonden een reproduceerbaarheid van de 100 g oGTT van 76-78%.[10,11] Er zijn geen onderzoeken gevonden naar de reproduceerbaarheid van andere oGTT's in 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.[12,13] De handglucosemeters, die gebruik maken 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: Is screening op zwangerschapsdiabetes zinvol?**

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.[2,5] In de review werd geschat hoeveel vrouwen gescreend zouden moeten worden om één geval van beschadiging aan de plexus brachialis (ten gevolge van een schouderdystocie) te voorkomen.[2] Afhankelijk van het verschil in aannames in prevalentie van zwangerschapsdiabetes varieerde dit van 3300 tot 8900 vrouwen. Tenminste 80% van deze beschadigingen herstelt binnen het eerste levensjaar. In de studie van Crowther kwam 1 geval van perinatale sterfte minder voor per 4000 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 op morbiditeit en mortaliteit hebben.

**Conclusies:**

Niveau 2	Uit observationele data blijkt een verband tussen hyperglykemie enerzijds en macrosomie, schouderdystocie en plexusbeschadigingen anderzijds. B Brody (systematische review)
Niveau 2	De klinische relevantie van de neonatale hypoglykemieën ten gevolge van diabetes gravidarum is onduidelijk. B Brody (systematische review)
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 glucose afkappunt behandeling zinvol is. A2 Crowther, B Tuffnell, B Brody
Niveau 2	Er is onvoldoende evidence dat screening op zwangerschapsdiabetes de maternale en neonatale morbiditeit en mortaliteit vermindert. B Brody, B NICE

Evidence tabel: zie bijlage

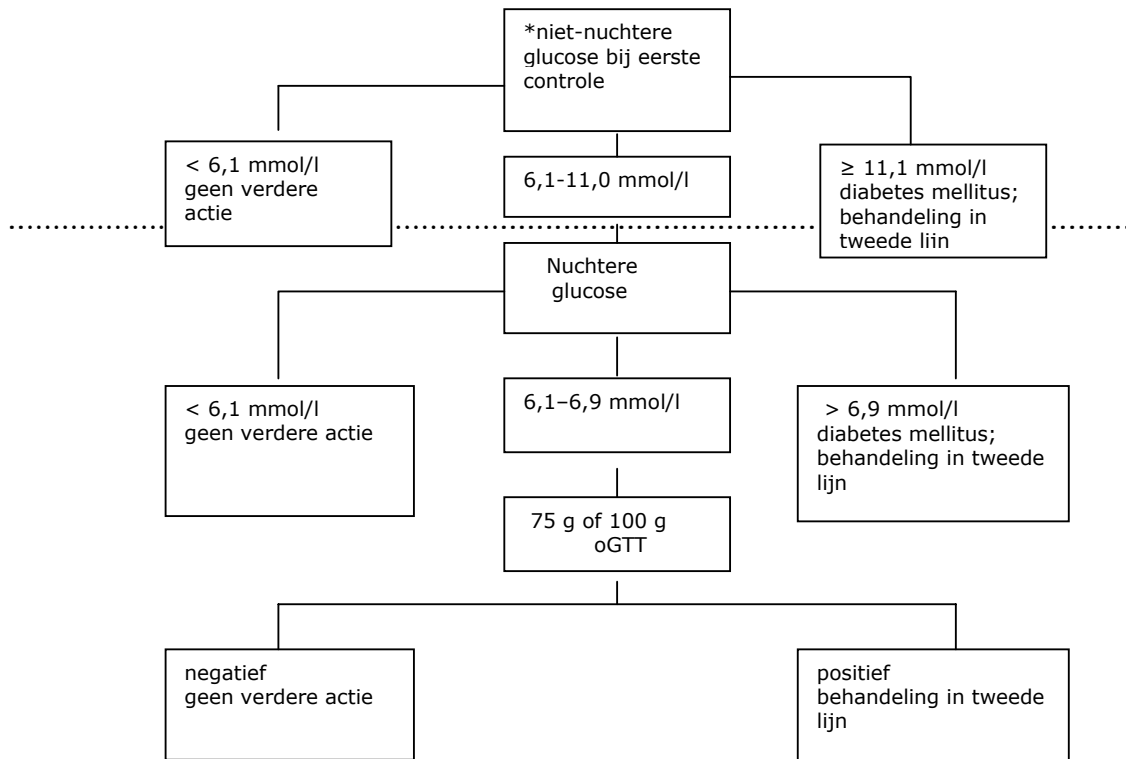
**Overige overwegingen**

De kleine groep vrouwen bij wie al in het eerste trimester van de zwangerschap verhoogde glucosewaarden gevonden worden, heeft een grotere kans op slechte zwangerschapsuitkomsten.[14] Een aantal van deze vrouwen had al diabetes voor de zwangerschap, die nog niet eerder was gediagnosticeerd.[2,14,15] 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.[16]

Overall 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.[17,18]

Vrouwen bij wie vroeg in de zwangerschap diabetes ontdekt wordt, hebben waarschijnlijk eenzelfde kans op complicaties als vrouwen bij wie diabetes al vóór de zwangerschap bekend was.[2,15] Verwacht mag worden dat de gezondheidswinst van behandeling groter is dan wanneer de diagnose later in de zwangerschap gesteld wordt. 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 afsnijpunten voor het opsporen van diabetes buiten de zwangerschap. (zie figuur 1)[19]

Figuur 1: Stappenplan indien bij de eerste controle plasma glucose bepaald wordt.



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

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 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-nuchtere 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 de 6,1 en 11,0 wordt vervolgens een nuchtere glucose bepaald. De meeste vrouwen hebben niet-nuchtere waarden onder de 6,1. Op deze manier hoeven slechts enkele vrouwen een nuchtere 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 nuchtere 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 studies die de incidentie opgeven van een afwijkende waarde (diabetes) met de methode die hier beschreven wordt, en die geënt is op en bedoeld is voor de Nederlandse situatie. In de studie 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%. [15]

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 matig verhoogde glucosewaarden. Het nut van het opsporen en behandelen van matig verhoogde glucosewaarden is discutabel. Testen op zwangerschapsdiabetes lijkt

met name zinvol om vrouwen met sterk verhoogde glucosewaarden op te sporen. Het is waarschijnlijk dat sterk verhoogde 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 een extreme hyperglykemie tot intra-uteriene sterfte kunnen leiden.

**Aanbevelingen**

- o De aanbevelingen in internationale richtlijnen lopen uiteen van niet-screenen op zwangerschapsdiabetes tot screenen bij elke prenatale controle.[5,20] 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.
- o Het screenen van vrouwen bij het eerste consult op niet eerder ontdekte diabetes mellitus kan overwogen worden.
- o 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 polydypsie. 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.[21,22] Ook is alertheid geboden naarmate vrouwen ouder zijn, meer overgewicht hebben, bij diabetes in de familie en bij een glucosewaarde tussen de 6.1-6.9 mmol/l bij meting in het eerste trimester zoals boven beschreven.[2] Als diagnostische test wordt een 75 g of 100 g GTT verricht. De verschillende oGTT's en de afkappunten staan vermeld in Tabel 1. 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 plaatselijk of regionaal laboratorium.
- o Glucosewaarden ten behoeve van diagnostiek worden bepaald in het laboratorium of met een point of care glucosemeter die door het laboratorium wordt beheerd.
- o Vrouwen die de diagnose zwangerschapsdiabetes krijgen, worden in de tweede lijn behandeld. Immers, behalve de zwangerschapsdiabetes hebben deze vrouwen ook een positieve dyscongruentie of polyhydramnion. Intensieve monitoring en behandeling in de tweede lijn is bij deze combinatie van risicofactoren gerechtvaardigd.

Tabel 1: Glucose tolerantie tests (GTT 's) afkappunten[2,23]				
3-uur 100 g GTT veneus plasma				
	NDDG/ ACOG/ O'Sullivan & Mahan (mmol/l) (mg/dl)		ADA/ Carpenter & Coustan (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 tenminste 2 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 tenminste 1 afwijkende waarde				

**Referenties**

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. 1999. Geneva, World Health Organization.
2. Brody, S., Harris, R. P., Whitener, L., Lux, C. K. L. J., Sutton, S. F., and Lohr, K. N. Screening for Gestational Diabetes Mellitus. Systematic Evidence Review. 26. 2003. Rockville, Agency for Healthcare Research and Quality.

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. 96-99. 2003. London, RCOG Press.
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. Type 2 diabetes 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 U.S.: 1990-1998. *Diabetes Care* 2000;23:1278-83.
19. Rutten GEHM, De Grauw WJC, Nijpels G, Goudswaard AN, Uitewaal PJM, Van der Does FEE, Heine RJ, Van Ballegooie E, Verduijn MM, Bouma M. NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2: tweede herziening. Huisarts en Wetenschap 2006; 49(3): 137-152.
20. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of diabetes in pregnancy. In: Management of Diabetes. A national clinical guideline. 2001. Edinburgh: SIGN Executive.
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. 2005. Oslo: Oslo Academic Press.
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):72-77.
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 gesteld is, moeten er beslissingen genomen worden 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 worden een aantal vragen besproken:

- Is er reden om meteen met insuline te starten?
- Heeft een bepaald insuline-regime de voorkeur?
- Wat zijn de streefwaarden en hoe moet de monitoring zijn?
- Is er een rol voor alternatieve strategieën: Fetal size-based approach, analoge insulines, andere strategieën?
- Is er een rol voor orale glucose-verlagende therapie?

### 3.2A. Is er reden om meteen met insuline te starten?

#### 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 dat de streefwaarden niet haalt bij patiënten die meteen na diagnose behandeld worden met dieetadvies en insuline (24%) niet significant beter is dan bij behandeling met alleen een dieetadvies (32%).[1]

#### Conclusie:

Niveau 3	Vroege start van insulinebehandeling is niet geassocieerd met een biochemisch beter resultaat dan wanneer insulinebehandeling begonnen wordt wanneer de glykemische streefwaarden niet gehaald worden.  A2 Thompson [1]
----------	---

#### Aanbeveling

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

### 3.2B Heeft een bepaald insulineregime de voorkeur?

#### 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 de zwangerschapsdiabetes met een viermaaldaags schema leidde tot een lager HbA1c, lagere capillaire glucosewaarden en een hoger percentage goed gereguleerde patiënten dan met een tweemaaldaags schema.[2] 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 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 [2]
----------	---

#### Aanbeveling

- o Bij patiënten met zwangerschapsdiabetes kan gestart worden met preprandiaal kortwerkend insuline, eventueel in combinatie met een langwerkend insuline voor de nacht bij nuchtere hyperglykemie.

### 3.2C Wat zijn de streefwaarden en hoe moet de monitoring zijn?

#### 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: nuchtere glucose  $\leq 5.3$  mmol/l, de 1-uurswaarde  $\leq 7.8$  mol/l en de 2-uurswaarde  $\leq 6.7$  mmol/l.[3,4] Wanneer gekozen wordt voor behandeling met insuline, is de volgende vraag welke biochemische parameters van belang zijn bij de monitoring van de behandeling. Hier levert de studie van de Veciana belangrijke informatie.[5] In deze studie 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 HbA1c-waarde significant meer daalt. De maximaal geaccepteerde postprandiale waarde was 7.8 mmol/l. In een eerdere studie van Langer et al. werd onderzocht of intensieve zelfmeting van de bloedsuikerwaarden een voordeel zou hebben ten opzichte van minder frequente meting.[6] Hierbij ging het zowel om patiënten die alleen met een dieetadvies werden behandeld als om patiënten die met dieetadvies en insuline behandeld werden. Hieruit bleek dat intensieve metingen leidden tot meer insulinebehandeling en tot een beter resultaat wat betreft het geboortegewicht.

**Conclusie:**

Niveau 3	Insulinebehandeling die gebaseerd is op postprandiale glucosewaarden liet betere neonatale resultaten zien dan wanneer deze op preprandiale waarden was gebaseerd. A2 De Veciana [5]
	Intensieve zelfmeting van de bloedsuikers heeft ook een beter effect dan meer summiere monitoringschema's. C Langer [6]

**Aanbeveling**

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

**3.2D 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 studie bij vrouwen met zwangerschapsdiabetes waarbij de behandeling afhankelijk was van de AC bij 29 tot 33 weken.[7] 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 insuline-behandeling 13% ( $p < 0.05$ ). Deze strategie identificeerde patiënten met een laag risico van macrosomie via AC die waarschijnlijk niet met insuline behandeld behoeften te worden. In totaal hadden 205 van de 303 vrouwen (68%) een AC  $< P75$  en waarvan 7.3% op basis van de glucose-regulatie toch insuline kregen. Belangrijk is ook dat een AC  $\geq P75$  een hoog risico betekende van macrosomie waarbij insulinebehandeling dit risico significant reduceerde. In de dieetadvies-arm bij een AC  $\geq P75$  werd slechts 1 patient op insuline gezet vanwege de glucoseregulatie (1.4%) maar het percentage macrosomie was groter en de plasma glucosewaarden toch gemiddeld iets hoger.

Een latere studie werd uitgevoerd bij Kaukasische vrouwen in Duitsland, in tegenstelling tot de voornamelijk Latino-groep van de vorige studie uit de VS.[8] Hierbij werden vrouwen met zwangerschapsdiabetes en ook hier een nuchtere 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 glucose-grenzen niet overschreden waren, dan was de incidentie macrosomie ook 5.9%. Small-for-gestational-age kwam voor bij 35.3% van de vrouwen met AC  $< P75$  en insuline-behandeling op basis van de glucose-waarden. 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.[9] Blijkbaar speelt de foetale grootte een belangrijke rol, SGA werd bijna niet gezien bij insuline-behandeling bij AC  $\geq P75$ . Bij een AC  $\geq P75$  was er 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. Deze complexe studie liet zien dat een AC  $< P75$  niet altijd met insuline behandeld hoeft te worden en dat er een evident risico op groeiemming is en het liet zien dat door strikte streefwaarden, insulinebehandeling geassocieerd kan zijn met een lage incidentie van macrosomie bij een AC  $\geq P75$ .

In een derde studie werden patiënten (nu weer voornamelijk Latino-vrouwen) met zwangerschapsdiabetes en een nuchtere glucose tussen de 5.8-6.7 mmol/l (dus hoger dan bij de vorige studies) lag, gerandomiseerd in twee groepen.[10] 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 nuchtere 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 met beide strategieën. Deze studie liet zien dat er een subgroep van patiënten is die bij een nuchtere glucose ≤6.7 mmol/l en afwezigheid van een AC >70e percentiel, geen insulinebehandeling behoeft die zij anders wel gekregen zouden hebben. Dit was het geval bij 19/49 patiënten (39%). Dit betekent dat 39% van de patiënten die aan de inclusiecriteria voldeden, insuline bespaard kon worden zonder een negatief effect op de zwangerschapsuitkomst.

De optimale tijd voor deze bepaling van de AC is rond de 28<sup>e</sup> week.[11] Dit waren vrouwen met een milde, dieetbehandelde ZDM. Hieruit bleek dat bij evaluatie bij 28 weken er minder macrosome kinderen geboren werden dan bij een eerste evaluatie bij 32 weken. Ook in deze studie bleek dat bij een AC <P75 er een lage incidentie macrosomie was (4.5%).

### Samenvatting

De studies 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 wel dat bij een AC <P70-75 er een lage incidentie is van macrosomie en is terughoudendheid met insuline zeker verdedigbaar. 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.

### Conclusie:

	Een AC <P75 bij het begin van het derde trimester betekent een lage incidentie van macrosomie bij patiënten met een nuchtere glucose <5.8 mmol/l. Bij een AC ≥P75 bij het begin van de derde trimester, doet insulinebehandeling het percentage macrosomie sterk dalen.  C Buchanan [7]
	Een AC <P75 bij patiënten met een initiële nuchtere glucose ≤5.8 mmol/l, leidt in een klein percentage tot macrosomie; insuline-behandeling heeft het risico van foetale groeiremming. Een AC ≥P75 heeft een groot risico van macrosomie, strikte insuline-behandeling kan de incidentie van macrosomie doen afnemen.  A2 Schaefer-Graf [8]
	Bij patiënten met een nuchtere glucose ≤6.7 mmol/l kan insuline-behandeling onthouden worden bij een persisterende nuchtere glucose ≤6.7 mmol/l en een AC <P70.  A2 Kjos [10]

### Analoge insulines

Met de komst van de analoge insulines kwam ook de vraag over de veiligheid en effectiviteit van kortwerkende analoge insulines bij de behandeling van patiënten met zwangerschapsdiabetes. Een eenmalige toediening in een cross-over studie bij 15 patiënten van Pettitt et al. liet zien dat een dosis analoge insuline aspart een iets beter postprandiaal biochemisch profiel gaf dan eenzelfde dosis kortwerkend humane insuline.[12] De studie van Meccacci et al. liet in een kleine groep patiënten met zwangerschapsdiabetes zien dat insuline lispro een iets vlakker glucose-profiel had dan humane kortwerkende insuline en dat het profiel bij lispro niet significant verschilde van dat bij patiënten zonder zwangerschapsdiabetes, in tegenstelling tot het profiel bij gebruik van humane insuline.[13] 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 doch er zijn nog onvoldoende gegevens over de zwangerschapsuitkomst om eenduidig voor een analoge insuline te kiezen, los van argumenten van gebruiksgemak.

**Conclusie:**

	Gebruik van analoge kortwerkende insuline heeft een biochemisch voordeel maar klinische voordelen zijn nog niet aangetoond.
	B Pettitt [12], B Meccacci [13]
	Argument voor het gebruik is vooral het gebruiksgemak voor de patiënt.

**Andere interventies**

Wetenschappelijke onderbouwing

Een vroege studie van Jovanovich et al. heeft laten zien dat geregelde forse armarbeid gedurende een periode van 6 weken een statistische significante verlaging gaf van de nuchtere glucosewaarde, van de glucosewaarde na belasting met 50 gram glucose en van de HbA1c-waarde.[14] In een veel latere studie liet García-Patterson zien dat simpele inspanning (lopen gedurende het eerste uur na de maaltijd) de postprandiale glucosewaarde significant verlaagde in een cross-over studie in vergelijking met rust in dezelfde periode.[15] De studie van Avery et al. die 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.[16] De drie studies lieten wel zien dat de inspanningen veilig voor moeder en kind waren.

**Samenvatting**

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

**3.2E Is er een rol voor orale glucoseverlagende therapie?**

Wetenschappelijke onderbouwing

De sleutelpublicatie is die van Langer et al.[17] In deze studie 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 aangetoond is 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 2½ 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 in 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 met beide behandelingen. Glibenclamide werd niet gevonden in navelstrengbloed. Deze resultaten zijn beperkt tot het gebruik van glibenclamide omdat dit middel specifiek gebruikt werd en er verschillen in transplacentair transport kunnen bestaan tussen verschillende SU-derivaten. Bij een nadere analyse van de studie werd gevonden dat de dosis glibenclamide of insuline gerelateerd was aan het pregravide gewicht.[18] 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 liet Yogev et al. zien dat de incidentie van hypoglykemie groter was bij behandeling met insuline dan bij behandeling met glibenclamide.[19] Deze hypoglykemische episoden waren alle asymptomatisch.

Na deze 'landmark'-studie 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 studies onderzocht. Kremer en Duff behandelden 197 patiënten met zwangerschapsdiabetes zonnodig met glibenclamide bij dieetfalen.[20] 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 verkregen worden vergelijkbaar met de studie van Langer. Conway et al. beschreven de resultaten van 73 patiënten met zwangerschapsdiabetes die in het instituut waar de studie van Langer werd uitgevoerd, werden behandeld ná de publicatie van die studie.[21] Van deze 73 patiënten konden 63 (84%) adequaat behandeld worden met glibenclamide.

Mislukken van de glibenclamide-therapie 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.[22] Hellmuth et al. vergeleken de maternale, foetale en neonatale uitkomsten wanneer de moeder tijdens de zwangerschap op enig tijdstip metformine had gebruikt.[23]. Het betrof 50 patiënten waarvan 31 patiënten in de periode 1966-1984 werden behandeld en bij wie metformine gegeven werd 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 type 2 diabetes en waren onverhoeds zwanger geworden op metformine. De groep werd als één geheel geanalyseerd en vergeleken met een synchrone groep patiënten (type 2 diabetes en zwangerschapsdiabetes) die behandeld werd 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 metformine-groep (4 patiënten (8%)) vs de SU-groep (0%) en de insuline-groep (1 patiënt (2.3%)). Twee van de vier patiënten op metformine hadden type 2 diabetes, twee zwangerschapsdiabetes. Zoals ook vermeld in een reactie op deze studie, hadden de vier patiënten waar het om ging bijkomende redenen voor foetale sterfte: 2 hadden een slechte regulatie, 1 had een ernstige pre-eclampsie en placentaire insufficiëntie en 1 een polyhydramnion.[24] Pre-eclampsie kwam significant meer voor in de metformine-groep, maar hier kan ook de obesitas een belangrijke pathogenetische rol hebben gespeeld. Obesitas kan overduidelijk een confounder zijn in de metformine-groep; de BMI was significant hoger in de metformine-groep vergeleken met de SU-groep en de insuline-groep. 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 hoog-risico-groep zwangeren op basis van obesitas, prevalentie van hypertensie en -in de setting van zwangerschap- gevorderde leeftijd. Gebruik van metformine kan overwogen worden, maar er is geen bewijs van effectiviteit. Het gebruik moet op basis van bovenstaande overwegingen in dat licht met de zwangere vrouw besproken worden.

**Conclusie:**

Niveau 3	Glibenclamide kan een aantrekkelijk en verdedigbaar alternatief voor insulinebehandeling bij patiënten met zwangerschapsdiabetes zijn A2 Langer [17], C Langer [18], C Yogev [19]
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 beoordeeld worden en met de zwangere vrouw besproken worden. C Hellmuth [23]

**Aanbeveling**

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

**Referenties**

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, Ballsells 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, Yogeve Y, Xenakis EMJ, Rosenn B. Insulin and glyburide therapy: dosage, severity level of gestational diabetes, and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:134-9.6.
19. Yogeve 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 lange termijn follow-up van de moeder?

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 er geen verschillen gevonden werden tussen etnische groepen. Een belangrijk gegeven is dat de prevalentie van type 2 diabetes 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 geëvalueerd moet worden ten einde te voorkomen dat een preconceptionele type 2 diabetes niet gedetecteerd wordt. Naast een verhoogde kans op type 2 diabetes, is er een driemaal verhoogde kans op het ontwikkelen van het metabole syndroom (hypertensie, adipositas en dyslipidemie).[2] Hoewel er geen studies over zijn, lijkt herhaalde monitoring aangewezen van bloeddruk, gewicht/BMI/buikomvang en lipidenparameters (nuchter triglyceriden en HDL cholesterol) in de jaren na een zwangerschap die gecompliceerd is geweest door ZDM.

**Aanbevelingen**

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

**Referenties**

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 syndrome in a danish population of women is three-fold higher than in the general population. *J Clin Endocrin Metab* 2005;90:4004-10

## HOOFDSTUK 4. BEVALLING EN KRAAMBED

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

#### Onderbouwing

Specifieke risico's van zwangerschappen bij vrouwen met type 1 en 2 diabetes zijn gerelateerd aan een hogere incidentie van antepartum sterfte 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 controle kinderen met een vergelijkbaar gewicht (> 4500 g, respectievelijk 22 en 7.5%).[1,2]

De zogenaamde "plotselinge" intra-uteriene sterfte komt vooral voor bij macrosome foetussen na 35 weken zwangerschapsduur, met mogelijk een piek rond 37-39 weken.[3]

Er is slechts 1 RCT met betrekking tot inleiding (bij 38 weken) of expectief beleid.[4,5] Dit onderzoek betreft 200 met insuline behandelde vrouwen, waarvan 187 met zwangerschapsdiabetes. In de ingeleide groep was bij geboorte er minder vaak een macrosome foetus (10 versus 23%) en schouderdystocie (0 versus 3%). In beide groepen werd even vaak een keizersnede verricht. Observationale onderzoeken bij zwangeren die met insuline werden behandeld tonen eveneens een afname van macrosomie en schouderdystocie, [6,7,8] bij electieve inductie van de bevalling rond 38-39 weken, met al [8] dan niet [6,7] een stijging van het aantal keizersnedes.

#### Conclusie:

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

Evidence tabel: zie bijlage

#### Overige overwegingen

Bij type 1 diabetes mellitus wordt in de literatuur een electieve keizersnede aanbevolen indien het door longitudinaal echoscopisch onderzoek geschatte foetale gewicht > 4250-4500 g bedraagt, omdat de incidentie van schouderdystocie daarbij circa 25% bedraagt [1,2]. Een dergelijk beleid leidt waarschijnlijk tot een toename van keizersnedes en fout positieve resultaten (foute echoschatting, toch normaal gewicht), maar lijkt bij zwangeren met type 1 diabetes verdedigbaar gelet op de hoge incidentie van macrosomie en schouderdystocie, in vergelijking met de algemene populatie [9].

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 [10]. Bij onvoldoende longrijpheid corticosteroiden en/of indicatie tot termineren zwangerschap opnieuw afwegen. Corticosteroiden hebben ook een bewezen gunstig effect op de incidentie van respiratory distress/"wet lung" na 36 weken.

#### Aanbeveling

- o 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.
- o Overwegen primaire keizersnede bij geschat foetaal gewicht > circa 4500 g.
- o Bepaling foetale longrijpheid bij primaire keizersnede < 39 weken.

## Referenties

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;165:831-837.
2. I.M. Evers, 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 455-459.
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 Sep;169(3):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 Jul;13(5):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 May;178(5):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 Jun;17(6):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 Nov;100(5 Pt 1):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 een diabetes mellitus type 1 neemt de insulinegevoeligheid direct na de bevalling meestal sterk toe. Dit betekent dat de insulinedosis verlaagd moet worden, 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 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 behandeld werden, geldt dat na de bevalling de insuline gestopt kan worden. Bij plasma glucosewaarden >10 mmol/l kan gestart worden met glucoseverlagende behandeling: bij borstvoeding moet dit insuline zijn.

### 4.3 Moet borstvoeding gepropageerd worden? 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.[1] 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 couveuse-afdeling.[2] Het op gang komen van borstvoeding en de melkopname door de pasgeborenen zijn gecorreleerd met de kwaliteit van de glucoseregulatie.[3] Nuchtere bloedsuikerspiegels zijn 6 weken postpartum lager bij vrouwen die borstvoeding geven.[1] Er lijkt geen relatie tussen de maternale bloedsuikerspiegels en de glucoseconcentratie van moedermelk, bij diabetische vrouwen en controles.[1] Omdat er beperkte klinische informatie bestaat over het blootstellen van pasgeborenen via moedermelk aan orale bloedglucoseverlagende middelen wordt, vanwege de potentieel ernstige bijwerking van neonatale hypoglykemie, geadviseerd om borstvoeding en gebruik van orale bloedglucoseverlagende middelen niet te combineren.[4,5]

**Conclusie:**

Niveau 2	Borstvoeding door vrouwen met diabetes mellitus gaat gepaard met verhoogd risico van het niet goed op gang komen van de borstvoeding, neonatale hypoglykemie, maternale hypoglykemie en mastitis
	B Ferris [1], B Ferris[2], B Neubauer[3]

Evidence tabel: zie bijlage

**Overige overwegingen**

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

**Aanbeveling**

- o 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 zoveel mogelijk bij de moeder blijven en pas op de couveuse-afdeling worden opgenomen wanneer er 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.
- o Geadviseerd wordt om borstvoeding en gebruik van orale bloedglucoseverlagende middelen niet te combineren.

**Referenties**

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 Jul;58(1):43-8
2. Ferris AM, Dalidowitz CK, Ingardia CM, Reece EA, Fumia FD, Jensen RG, Allen LH. Lactation outcome in insulin-dependent diabetic women. J Am Diet Assoc. 1988 Mar;88(3):317-22.
3. Neubauer SH, Ferris AM, Chase CG, Fanelli J, Thompson CA, Lammi-Keefe CJ, Clark RM, Jensen RG, Bendel RB, Green KW. Delayed lactogenesis in women with insulin-dependent diabetes mellitus. Am J Clin Nutr. 1993 Jul;58(1):54-60
4. Merlob P, Levitt O, Stahl B. Oral antihyperglycemic agents during pregnancy and lactation: a review. Paediatr Drugs. 2002;4(11):755-60
5. Farmacotherapeutisch Kompas. www.fk/cvz/nl.

**4.4. Welke adviezen moeten ten aanzien van anticonceptie gegeven worden?**

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.[1-3] 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.[4]

De enige studie die iets zegt over glucoseregulatie en orale anticonceptiva (oac) is van Petersen.[1] Oac met 30 microg ethinyl estradiol en 75 microg gestodeen hebben geen effect op de glucoseregulatie en geen effect op het atherosclerose geassocieerde lipoproteïenmetabolisme.[1]

**Conclusie:**

Niveau 3	In het algemeen zijn er geen argumenten om vrouwen met diabetes t.a.v. anticonceptie anders te adviseren dan vrouwen zonder diabetes.
	B Petersen[1], D Petersen[2], D Kjos[4]

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 diabetes is niet beschikbaar.

**Aanbeveling**

- o 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.[5]
- o 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.[6,7]

**Referenties**

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 Jun;18(6):800-6
2. Petersen KR, Skouby SO, Jespersen J. 1996 Contraception guidance in women with pre existing disturbances in carbohydrate metabolism. *European Journal of Contraception & Reproductive Health Care* 1, 53-59
3. Gupta S. Clinical guidelines on contraception and diabetes. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 1997 Sep;2(3):167-71
4. Kjos SL. Contraception in diabetic women. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 1996 Mar;23(1):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 Oct;75(1):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)

## HOOFDSTUK 5. NEONATALE HYPOGLYKEMIE

### 5.1. Wat is een goed diagnostisch en therapeutisch afsnijpunt 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, apnoe), (2) op basis van de 'normale' verdeling van neonatale bloedsuikers: 2SD onder het gemiddelde, (3) de metabole niet altijd passagère effecten op de hersenen [1] en (4) de latere gevolgen voor de psychomotore ontwikkeling. Een plasma glucose van 2,6 mmol/l wordt als ondergrens van normaal beschouwd.[2] Desalniettemin zijn er in de literatuur geen afdoende studies beschreven om wat betreft hypoglykemie een juiste scheiding aan te brengen tussen diegenen die met een hypoglykemie behandeld moeten worden en zij voor wie dit mogelijk niet schadelijk is omdat bijvoorbeeld ketonlichamen en lactaat als een alternatief substraat gebruikt kunnen worden.[3] Dientengevolge is bij patiënten met diabetes tijdens de zwangerschap, alwaar onder de conditie van hyperinsulinisme de ketonlichaamproductie bij de neonaat beperkt is, monitoring van bloedsuikers aangewezen. Zonder bijkomende klinische verschijnselen kan een ondergrens van 2,0 mmol/l gehanteerd worden. 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.[2]

#### Conclusie:

Niveau 4	In 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[1], C Adam[3], D Cornblath[2]
----------	---

#### Referenties

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?

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 van <2,0 bij 44% van de neonaten gerapporteerd.[1] Bij DM type 2 ligt dit in dezelfde range: 51% van alle neonaten.[2]

Bij zwangerschapsdiabetes zijn de conclusies in de literatuur niet eensluidend of er in deze neonaten een verhoogde incidentie van hypoglykemieën bestaat. Bij 143 opeenvolgende zwangerschappen met ZDM en 143 niet-diabetische controle zwangerschappen gepaard voor leeftijd, pariteit en BMI in de zwangerschap werd neonatale hypoglykemie (hier < 2,0 mmol/l) in 24% van de zwangerschapsdiabetes groep vastgesteld. In de controlegroep werden de bloedsuikers echter niet standaard bepaald.[3] In een andere studie [4] 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 studies blijkt dat hypoglykemie ook bij gezonde neonaten (zonder maternale diabetes) frequent voorkomt.[5]

#### Conclusie:

	Neonatale hypoglykemieën komen frequent voor bij diabetes in de zwangerschap met name bij diabetes mellitus type 1 en 2.  Evers [1], Watson [2]
--	---

### Aanbeveling

- o 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 schema hieronder)

### Referenties

1. Evers I et al. Risk of complications of pregnancy in women with type 1 diabetes: nationwide prospective study in the Netherlands. *BMJ* 2004;328:1-6.
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 Dec;43(6):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 Apr;17(4):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 Apr-May;23(3):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 de korte en lange termijn?

#### Wetenschappelijke onderbouwing

Onder extreme omstandigheden zoals bij congenitaal hyperinsulinisme leiden frequente en diepe hypoglykemieën bij 44% tot psychomotore retardatie en bij 25% tot epilepsie.[1]

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 van vele en ook van deze studie om een verschil te kunnen aantonen gering is, bestaan er in de conditie van een normale glucoseregulatie bij de moeder geen aanwijzingen voor cerebrale schade.

*Diabetes Mellitus type 1 en 2 en zwangerschapsdiabetes behandeld met insuline:*

Essentieel is dat naast de hypoglykemie onder de conditie van relatief hoge insuline bij de neonat de vorming van ketonen als alternatief substraat voor de hersenen inadequaat 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 controles.[2]

*Zwangerschapsdiabetes behandeld met dieet:*

Het is niet duidelijk wat de lange termijn gevolgen zijn. Bij het vermoeden op macrosomie ten gevolge van intrauterien hyperinsulinisme is het hoofd relatief klein ten opzichte van de forse thorax- en schouderomvang. Pathofysiologisch is te verwachten dat deze neonaten een verhoogd risico hebben om naast een neonatale hypoglykemie geen beschikking te hebben over alternatief substraat in de vorm van ketonlichamen.

#### Conclusie:

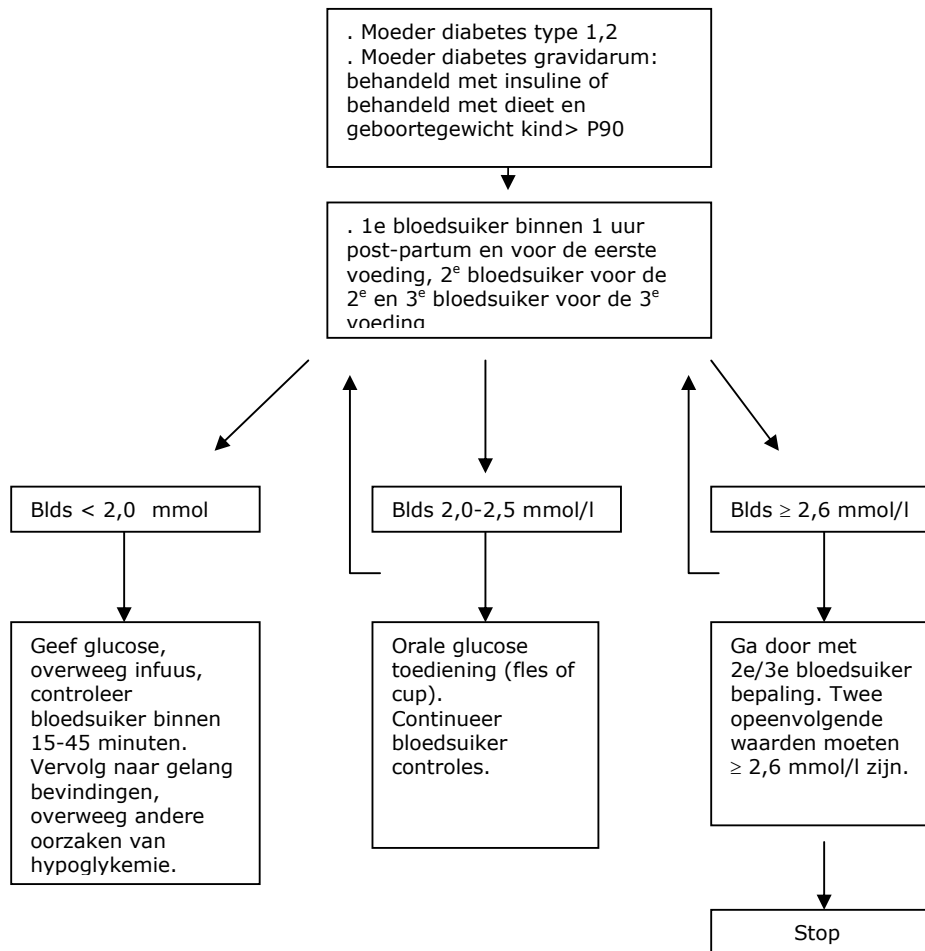
Niveau 3	Diabetes in de zwangerschap, behandeld met insuline en geassocieerd met uitgesproken hyperinsulinisme bij de neonat, vormt een risico voor cerebrale schade. Onder deze conditie treedt hypoglykemie op, potentieel in combinatie met het ontbreken van ketonlichamen welke dienen als alternatief substraat voor de hersenen.  C Steninger [2]
----------	---

#### Aanbevelingen

- o Risicogroepen voor hypoglykemie zijn pasgeborenen van moeders met diabetes mellitus type 1, 2 of zwangerschapsdiabetes. Voor patiënten met zwangerschapsdiabetes geregeld met een dieet is de kans op lange termijnschade bij het kind als gevolg van hypoglykemie minder evident. Voor deze groep kan het geboortegewicht >P 90 als aanvullende risicofactor genomen worden alvorens tot screenen over te gaan.
- o Bepalingen van neonatale bloedsuikers hebben een spoedeisend karakter omdat met interventies zondig direct gestart moet kunnen worden. In het algemeen is dus opname van de risicogroepen op een kinder/kraamafdeling van een ziekenhuis 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 laboratoriumassay, of door een glucosemeter die voldoet aan de eisen van de Stichting Kwaliteitscontrole Medische Laboratoria.[3] Glucosemetingen in de 1<sup>e</sup> 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 in te sturen naar de 2<sup>e</sup> lijn voor diagnostiek en behandeling.

- o Screening van genoemde risicogroepen door bepaling van 3 neonatale bloedsuikers (1<sup>e</sup> binnen 1 uur post-partum en vóór de eerste voeding welke zo spoedig mogelijk na de geboorte wordt gegeven, 2<sup>e</sup> en 3<sup>e</sup> bloedsuiker voor de 2<sup>e</sup> respectievelijk 3<sup>e</sup> voeding).
- o Bij bloedsuiker <2,0 mmol/l wordt in principe invasief behandeld. Bij bloedsuikers ≥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 ≥2,0 en <2,6 wordt de screening verlengd totdat er tenminste 2 achtereenvolgende normale bloedsuikers zijn vastgesteld. Buiten beschouwing zijn gelaten eventueel bijkomende condities waarbij neonatale bloedsuikers bepaald dienen te worden (pre- en dysmaturiteit, sepsis, asfyxie, hyperviscositeit ed). In geval van klinische symptomen (o.a. spiertrekkingen, sloomheid, tremor, convulsie, apnoe) wordt altijd met spoed een bloedsuiker bepaald en direct een kinderarts geconsulteerd. Tevens dient men op andere co-morbiditeit bedacht te zijn waaronder macrosomie, hyperbilirubinemie, congenitale afwijkingen, hypocalciëmie en polycythemie.



**Referenties**

1. Meissner T, et al. Long-term follow-up of 114 patients with congenital hyperinsulinisme. 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:F174-179.
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.

## EVIDENCE TABELLEN

Tabel bij vr 1.3: Relatie tussen periconceptionele HbA1c en congenitale malformaties

Auteur, jaar	Studie type	Patiënten	Eindpunten	Controle groep	Resultaten	Opmerkingen
Evers 2003	Prospectief landelijk cohort gedurende 1 jaar	Alle vrouwen met type 1 diabetes (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 1 <sup>e</sup> trimester HbA1c: HbA1c 4-6.0%: 6.3%; HbA1c 6.1-7.0%: 6.4%; HbA1c >7.0%: 12.9%. Ernstige CA: HbA1c ≤7.0: 2.7%; HbA1c >7.0%: 10.0%.	In deze goed voorbereide groep met een HbA1c <7.0% bij 75% van de vrouwen nog steeds een hoog percentage CA. Hier geen verschil bij een HbA1c 4-6% vs 6-7% doch de aantallen patiënten zijn beperkt (power van de vergelijking tussen subgroepen beperkt).
Jensen 2004	Prospectief multicentre onderzoek	Alle vrouwen met type 1 diabetes 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	Prospectief database onderzoek	Vrouwen met type 1 diabetes in tertiaire centra	Congenitale afwijkingen (major)	Geen	Alle 'major' CA: 4.5%	Hier alleen de gegevens van type 1 diabetes. Selectie van centra en dus van patiënten. HbA1c aangegeven onder en boven 8%, alleen 'major' congenitale afwijkingen
Penney 2003	Prospectief multicentre onderzoek	260 vrouwen met type 1 diabetes in 12 maanden	Congenitale afwijkingen	Algemene bevolkings-data	Alle CA: 6.0% (BI: 3.2-10.1).	Originele artikel nog doen.
Casson 1997	Regionaal cohort, multi-centre retrospectief	Alle vrouwen met type 1 diabetes 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.
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 centre,	Vrouwen met type 1 diabetes, HbA1c≤7.5% vs >7.5% bij eerste antenatale controle	Ernstige congenitale afwijkingen	Geen	Ernstige CA: 3%; HbA1c≤7.5%: 1%; HbA1c>7.5%: 8% (p=0.03); RR: 9.3 (BI: 1.1-79.9).	Single centre (selectie niet uitgesloten), normale waarde niet genoemd, tijdstip van meting in 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 HbA1c-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). Risico 'major' DM neemt toe boven 2 SD boven de gemiddelde HbA1c-waarde van niet-diabetische zwangere.	Duidelijke studie.
Steel	Vergelijkende	239 patiënten	Incidentie van	Geen	Goede voorbereiding: 1.4% Slechte	Normale waarde HbA1c: 5.9-8.0%. Goede

1990	retrospectieve studie	143 goede voorbereiding; 96 late presentatie	ernstige CA HbA1c		voorbereiding: 10.4% (p<0.005); RR 7.4 (BI: 1.7-33.2). HbA1c goede voorbereiding: 8.4%; slechte voorbereiding: 10.5% (p<0.05)	voorbereiders waren significant jonger, vaker een stabiele relatie en rookten minder.
Goldman 1986	Vergelijkende retrospectieve studie	75 patiënten met type 1 diabetes: 44 met voorbereiding; 31 zonder voorbereiding	Incidentie van alle CA	Geen	Goede voorbereiding: 0/44 (0%); slechte voorbereiding: 3/24 (9.6%)	HbA1c beter met goede voorbereiding vergeleken met slechte voorbereiding. Determinanten slechte voorbereiding: jonger, kortere duur van de diabetes en lagere pariteit; 11/31 (35%) van de zwangerschappen ongepland.
Fuhrmann 1983	Niet-gerandomiseerde studie	292 patiënten met uitgebreide pre- en periconceptionele zorg	Ernstige CA	128 patiënten met gebruikelijke zorg	Major CA in interventiegroep: 1/292 = 0.8% Major CA in controlegroep: 22/128 = 7.5% P< 0,01	
French study	Prospectief database onderzoek	146 vrouwen met type 2 diabetes	Ernstige CA	Geen	CA bij DM type 2: 3.5%	Selectie van centra en dus van patiënten. HbA1c aangegeven onder en boven 8%, alleen 'major' congenitale afwijkingen
Clausen 2004	Retrospectief cohort, single center	61 patiënten met type 2 diabetes; 240 met type 1 diabetes	Ernstige CA; relatie met eerste HbA1c van de zwangerschap	Geen	CA bij type 2: 6.6%. CA bij type 1: 2.9%; associatie tussen HbA1c en incidentie CA	HbA1c 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, multi-centre	182 vrouwen met type 2 diabetes	CA (niet gedefinieerd); Relatie met glucoseregulatie gemeten aan de glucosewaarden.	Geen	18/182 (9.9%); toenemend met slechtere glucose-regulatie	Slechtere glucose-regulatie gerelateerd aan stijgende incidentie van CA.
Farrell 2002	Retrospectief cohort single – centre	317 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 centre	332 zwangerschappen bij 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; Conv precon: 52; conv postconc: 83;	'major'CA	Geen	Intensief: 1.1% Conventioneel: 8.1% Conv -> intensief preconceptioneel: 5.9% Conv -> Intensief postconceptioneel: 7.0%	De therapeutische abortus wordt niet meegerekend; 3 in de intensieve groep en 3 in de conventionele groep,

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

Auteur, jaar	Studie-opzet	Patienten	Controle groep	Eindpunten	Resultaten	Opmerkingen
Ekbom 2001	Prospectieve cohortstudie	Type 1 DM Normo-alb, (203) micro-alb (26) of macro-alb (11); GFR >90	Geen	Prematuriteit 34 wk; 37 wk, pre-eclampsie	Norm-alb → micro-alb → Macro-alb. Prem 34wk: 6%, 23% 45%; Prem 37wk: 35%, 62%, 91%; pre-eclampsie: 6%, 42%, 64%	Geen gegevens over percentage sectio.
Biesenbach, 1994	Retrospectieve cohortstudie	Type 1 DM Normo-alb (30) ; micro-alb (12); GFR>90.	Geen	Prematuriteit 34 wk; pre-eclampsie, sectio	Normo-alb → micro-alb: prem 34 wk: 0%, 8.3%; pre-eclampsie: 6.6%, 16%; sectio: 46.6%, 66.6%	kleine cohortstudie
Kimmerle, 1995	Retrospectieve cohortstudie	Type 1 DM met nefropathie (1982-1992): proteinurie (n=40 zwangerschappen; 33 vrouwen) (Nefrogroep: NG)	Type 1 DM zonder nefropathie (n=110; CTR)s CTR		4/40 zwangerschappen getermineerd wegens nefropathie en hypertensie. Klaring was normaal in 26/36 van de zwangerschappen. NG: derde trimester: HbA1c binnen normale range trimester: 81%; pre-eclampsie-beeld: 19%, tijdelijke toename retinopathie: 53%; proteinurie >3 gr/dag: 55%. Prematuriteit 34 weken significant hoger bij NG 31% vs CTR: 2.7% .	Kleine groepsomvang met retrospectieve data, maar een aantal aandachtspunten worden onderstreept.
Gordon 1996	Retrospectieve cohortstudie	Type 1 DM en macro-alb. (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 prematuriteit 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 GFR binnen de groep van diabetische nefropathie en proteinurie. Vergelijkingen tussen subgroepen worden gehinderd door de geringe power gezien de beperkte groepsgrootten. Zeker wanneer zowel naar klaring als mate van proteinurie wordt ingedeeld.
Miodovnik 1996	Retrospectieve cohortstudie	Type 1DM en proteinurie (n=56; 46 met adequate data, N)	Type 1DM zonder nefropathie (GN)	Geboorteweek; prematuriteit 34 wk; 37 wk; pre-eclampsie; sectio.	Geboorteweek: N: 35.3±3.8, GN: 37.2±2.7; prematuriteit 34 wk: N: 22%, GN: 10%; prematuriteit 37 w: N: 57%, GN: 25%; preeclampsie: N: 65%, GN: 19%; allen significnat. Sectio: N: 76%; GN: 69% (niet significant).	Retrospectieve studie uit de periode 1979-1988.
Purdy 1996	Retrospectieve cohortstudie	Type 1 DM en verminderde klaring (n=11).	Geen	Geboorteweek, prematuriteit 37 wk, major congenitale afw (CA).	Geboorteweek: 34.3 (24.2-38.1); prematuriteit 37 wk: 78.6%; CA: 14.3%.	Kleine, retrospectieve studie.

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

Auteur, jaar	Studieopzet	Patientengroep	CTRL	Eindpunten	Resultaten	Opmerkingen
Coppage 2004	Retrospectieve cohortstudie	23 (35 zwangerschappen)	Geen	Nieuw CVA	0% recidief	Kleine groep DM kwam weinig voor
Lamy 2000	Retrospectieve Cohortstudie	489 patiënten en 489 zwangerschappen	Geen	Nieuw CVA	Recidief: 1% in 1 jaar, 2.3% in 5 jaar, 11% in 14 jaar; rel risico verhoogd in postpartum periode en bij 'definite cause'	Geen gegevens over patiënten met DM

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

Auteur, jaar	Mate van bewijs	Aantal patiënten	Aantal controles	Gegevensverzameling	Uitkomsten
Casson 1997	B	462 zwangerschappen bij 355 vrouwen met IDDM	Alle geboorten geregistreerd in de landelijke registratie	Populatie cohort onderzoek in 1 regio in 1990-1994	Gemiddelde geboortegewicht was 1.3 standaardafwijkingen hoger dan bij de controles. IUVD ratio 25 / 1000 geboorten. 95% CI 8.9-41.4. Regionaal 4.7-5.0 / 1000
Dunne 1999	B	21 zwangerschappen bij 18 patiënten		Retrospectief statusonderzoek in de periode 1990-97	Bij 83% hypertensie en bij 47% albuminurie > 3 g/24 u aan het eind van de zwangerschap. 57% prematuur. Take home baby rate 90%
Dunne 2003	B	182 eenlingzwangerschappen en bij vrouwen met type 2 diabetes	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%) IUVD's, 28 % geboortegewicht > P90, 53% keizersnede, 37% opname op couveuse
Hanson 1998	B	491 zwangerschappen bij vrouwen met type 1 IDDM	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 versus 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 (> P95)
Jensen 2004	B	1218 zwangerschappen > 24 weken bij 990 vrouwen met type 1 IDDM	70089 bevallingen in 1995 geregistreerd door de Danish Health Board	Prospectief landelijk multicenter onderzoek van 1993 t/m 1999	IUVD ratio 21 / 1000 geboorten versus 4.5 / 1000 bij de controles; RR 4.7, 95% CI 3.2-7.0
Platt 2002	B	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	IUVD ratio 30.1 / 1000 geboorten. 95% CI 16.6-50.0 versus 5.1 - 5.4 / 1000 bij de controles
Sardesai 2001	C	1 type 2 adipeuze diabeet	Geen	Statusonderzoek, casus	Foetale sterfte tgv hypertrofische cardiomyopathie

Taylor 2002	C	107 vrouwen met IDDM	Geen	Statusonderzoek bij patiënten die in de periode 1-1-94 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
Väärämäki 2000	B	296 opeenvolgende bevallingen bij 210 patiënten met type 1 diabetes in 1986-1995 in Noord Finland	Alle eenlingzwangerschappen (44.678) geregistreerd in de regionale registratie van 1991-95	Population based birth cohort, prospectieve gegevensverzameling volgens een standaard protocol	Slechte glucoseregulatie in het begin van de zwangerschap en diabetische complicaties waren de belangrijkste risicofactoren voor langdurige couveuseopname en perinatale sterfte
Väärämäki 2002	B	954 eenling zwangerschappen bij patiënten met type 1 diabetes in 1986-1995 in Noord Finland	318560 niet-diabetische eenling bevallingen in de Finse medisch geboorteregister	Population based birth cohort, prospectieve gegevensverzameling volgens een standaard protocol in Finland van 1991 t/m 1995	IUVD 0,94%, OR 2.4; 95% CI 1.2 – 4.7
Wood 2003	B	913 zwangeren met diabetes	10000 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 vr 2.5B: Wat is het risico voor het kind bij een zwangerschap bij diabetes type 1 en een diabetische nefropathie

Auteur	Mate van bewijskracht	Studie-opzet	Patiënten	Controles	Eindpunt	Resultaten	Opmerkingen
Biesenbach 1994		Cohort, retro- of prospectief? ±1990	12 patiënten met type 1 DM en micro-albuminurie (MI) GFR normaal	30 patiënten met type 1 DM en normo-albuminurie (NO); GFR normaal	Geboortegewicht SGA/AGA/LGA	Geboortegewicht: MI: 3083±707; NO: 3277±690 (niet significant). SGA/AGA/LGA: MI: 16.6/75.1/8.3 NO: 0/96.7/3.3 (niet significant)	Kleine studie, laat goede resultaten in de normo-albuminure groep zien.
Kimmerle 1995		Cohort retrospectief 1989-1992	10 patiënten met type 1 DM, proteïnurie en verlaagde klaring (A); 26 patiënten met type 1 DM, macroproteïnurie met normale klaring (B)	110 patiënten met type 1 DM zonder nefropathie (C)	Geboortegewicht SGA	Geboortegewicht: A: 1640±607; B: 2670±776; C: 3565±748 (significant verschillend). SGA: A: 30%, B: 19%, C: 1.8% (C vs A+B: significant). Cerebrale 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 weken en 5 vroeger dan 34 weken	Retrospectieve studie bij een beperkte patiëntengroep. Belangrijke eerste gegevens over de lange termijnontwikkeling van de kinderen.
Miodovnik 1996		Cohort retrospectief 1979-1988	46 patiënten met type 1 DM en proteïnurie en normale of verlaagde klaring (A)	136 patiënten met type 1 DM zonder macroproteïnurie (B)	Geboortegewicht LGA	Geboortegewicht: A: 2745±809; B: 3401±710 (significant verschil). LGA: A: 22%; B: 40% (p=0.05).	Grote retrospectieve studie uit de jaren 80.
Purdy 1996		Cohort retrospectief	11 patiënten met type 1 DM, proteïnurie en verlaagde klaring	Geen	Geboortegewicht	Geboortegewicht: 2125 (540-3575)	Kleine retrospectieve studie
Dunne 1999		Cohort retrospectief	21 patiënten met type 1 DM, proteïnurie en normale of verlaagde klaring	Geen	Geboortegewicht SGA/AGA/LGA	Geboortegewicht: 2429 (985-4140) SGA/AGA/LGA: 14/76/10%	Kleine retrospectieve studie

\*SGA: small for gestational age  
LGA: large for gestational age  
AGA: appropriate for gestational age

5

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

Auteur, jaar	Studieopzet	Patientengroep	Controlegroep	Eindpunten	Resultaten	Opmerkingen
McCance 1989	Prospectieve cohortstudie	Type 1 DM met normo-albuminurie	Vrouwen zonder DM	Eiwit- uitscheiding	Toename in 3 <sup>e</sup> trimester en postpartum; DM>non-DM in 3 <sup>e</sup> trimester; postpartum geen verschil meer	Geen
Biesenbach 1994	Retrospectieve cohortstudie	Type 1 DM met normo-alb (30) of micro-alb (12) bij normale klaring	Geen	Beloop proteïnurie en GFR	Toename eiwituitscheiding micro- alb>normo-alb; allen naar baseline in postpartum periode; micro-alb: 27% passagere nefrotisch syndr Toename GFR in de zwangerschap gelijk in beide groepen.	Geen
Dunne 1999	Retrospectieve cohortstudie	Type 1 DM (18 patiënten en 21 zwangerschappen) met macro-alb en nefropathie: mild (17), matig (3) en ernstig (1)	Geen	Beloop proteïnurie en GFR	Proteïnurie neemt toe: nefrotisch syndroom: 19% naar 47% (significant). GFR niet te beoordelen (50% follow-up en daardoor erg kleine groep (n=9))	Kleine retrospectieve studie.
Reece 1992	Retrospectieve cohortstudie	Typ 1 DM (10) met macro-alb en normale tot mild gestoorde nierfunctie	Geen	Beloop proteïnurie en GFR	Proteïnurie neemt toe; nefrotisch syndroom van 25% naar 88%; GFR-verloop als passend bij beloop zonder zwangerschap:	Kleine retrospectieve studie met patiënten uit de periode 1970- 1985.
Gordon 1996	Retrospectieve cohortstudie	Type 1 DM (45) met macro-alb en GFR >90 (34), 60-90 (7) en <60 (4)	Geen	Beloop prteïnurie en GFR	Proteïnurie 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.	Retrospectieve studie. Tijdstiop van follow-up niet gespecificeerd en individueel verschillend.
Rossing 2000	Retrospectief case-control	Type 1 DM met nefropathie en zwangerschap (26)	Type 1 DM met nefropathie zonder zwangerschap (67)	Effect zwanger- schap op GFR	Geen verschil gevonden	Geen
Miodovnik 1996	Retrospectieve vergelijkende cohortstudie	Type 1 DM met nefropathie (56); GFR normaal (F)	Type 1 DM zonder nefropathie (173); GFR normaal (NF)	Effecten op GFR van pariteit; incidentie nieuwe diabetische nefropathie in NF en van terminaal	Normale klaring: geen significante verandering GFR. Risicofactoren ontwikkelen diabetische nefropathie in NF afhankelijk van glucose- regulatie, ethnische achtergrond, zwangerschapshypertensie of pre- eclampsie en ontwikkelen van proteïnurie tijdens de	Retrospectieve studie uit de periode 1978- 1988. Geen ACE- remmers nog.

				nierfalen in F.	zwangerschap. Risicofactoren terminaal nierfalen niet te bepalen gezien de kleine groepsgrootte	
Mackie 1996	Retrospectieve vergelijkende cohortstudie	Type 1 DM en nefropathie en verlaagde GFR (6)	Type 1 DM en nefropathie en normale GFR (11)	Effecten op GFR	Normale GFR: geen significante verandering GFR	Kleine retrospectieve studie met patiënten uit 1985-1993
Purdy 1996	Retrospectieve cohortstudie	Type 1 DM, zwangerschap en nefropathie met plasma kreatinine $\geq 124 \mu\text{mol/l}$ (11)	Type 1 DM en nefropathie met plasma kreatinine $\geq 124 \mu\text{mol/l}$	Effecten op GFR en proteinurie	Afname GFR in de zwangerschap 72% en blijvende afname in 45%. Hypertensieve ziekte in 79%. Dialyse in 64% (7 patiënten) In 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.	Kleine vergelijkende studie. In de zwangere groepen werden geen ACE-remmers gebruikt in de zwangerschap, bij 2 patiënten werden deze bij 5 weken amenorrhoeë gestopt. Acht van de 11 patiënten uit de controle-groep gebruikten ACE-remmers.
Kimmerle 1995	Retrospectieve cohortstudie	Type 1 DM en macro-alb met GFR >80 of <80	Geen	Effecten op GFR,	Daling GFR alleen bij verlaagde GFR (29.0 vs 2.2 ml/min/jaar)	Retrospectieve studie.

GFR: glomerular filtration rate.

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

Auteur, jaar	Studie	Patiënten	Eindpunten	CTRL	Resultaten	Opmerkingen
DCCT 2000	Bijstudie 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 niet-zwangere vrouwen groep	IT: $\geq$ 1 stap: OR 1.63 (0.05) CT: $\geq$ 1 stap: OR 2.48 (<0.001) IT: $\geq$ 1 stap: OR 1.63 (0.05) CT: $\geq$ 1 stap: OR 2.48 (<0.001) Prevalentie van $\geq$ 3 stap: IT: 1.37 (NS) CT: 2.90 (<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 (<0.0001). In beide groepen toegenomen retinopathie in de eerste 6 maanden postpartum. Verbetering van de glucoseregulatie tijdens de zwangerschap is gassocieerd met verergering van de retinopathie in de conventionele groep.
Temple 1990-98	Prospective Cohort studie	179 ZS in 139 vrouwen	Ontstaan of verergering van retinopathie	Geen	Baseline: 5.6% minimaal een matige retinopathie; PDR 3.4% (9%). Progressie: 5.0%; LT: 2.2%. Nefropathie: macula retinae oedeem Risico-factoren: >minimale DRP, duur >10 jaar, initieel HbA1c 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 studies.
Chew 1995	Cohort	386 patiënten met type 1 diabetes	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 exud RP: 18.8% en ernstige exud RP: 54.8% Overgang naar proliferatieve RP alleen bij milde exud RP (6.3%) en ernstige exud RP 29.0%. Risico-factoren: HbA1c, daling HbA1c, baseline RP, duur DM. Onafhank: baseline RP en HbA1c.	Alleen 140 sets van foto's beschikbaar: 189 alleen één of geen foto; 15 pre-existente proliferatieve retinopathie of eerdere lasertherapie.
Rosenn 1992	Follow-up	154 type 1 DM; periode 1978-max 1990	Effect van hypertensieve ziekte op progressie retinopathie	Geen	Progressie bij 33% van de patiënten. Risicofactoren: RP bij baseline, duur DM, hoogte HbA1c, mate van daling HbA1c, White klasse Meer progressie bij zwangerschapshypertensie en chronische hypertensie; onafhankelijk van andere risicofactoren	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 type 1 DM 1993-7	Progressie van retinopathie en determinanten	Geen	Progressie	

Tabel bij vr 2.7: **Analoge insulines**

Auteur	Studieopzet	Patienten	Controlegroep	Eindpunten	Resultaten	Opmerkingen
Persson 2002	RCT start na 15 wk zwangerschap	Type 1 DM met lispro (16)	Type 1 DM met humane insuline (17)	HbA1c ; Glucose-dagcurve	HbA1c geen verschil ; glucose na ontbijt lager met lispro ; geen verschil hypoglykemie	Kleine groep; start na de embryogenetische periode
Battaccherrya 2001	Retrospectieve vergelijkende cohortstudie	Type 1 DM met lispro (27)	Type 1 DM met humane insuline (70)	HbA1c ; glucose-parameters	Geen verschil in HbA1c aan eind zwangerschap, geen verschil in hypoglykemie; congenitale afw. niet hoger met lispro.	Beperkte groepsgrootte
Cypyk 2004	Retrospectieve vergelijkende cohortstudie	Type 1 DM met lispro (25)	Type 1 DM met humane insuline (46)	HbA1c	Geen verschil tussen beide groepen	
Luokvaaraa 2003	Prospectieve cohortstudie	Type 1 DM met lispro (36)	Type 1 DM met humane insuline (33)	HbA1c, glucose-regulatie, retinopathie	HbA1c significant lager met lispro dan met humaan kortwerkende insuline ; geen verschil in hypoglykemie of progressie van retinopathie	
Diamond 1997	Case reports	Type 1 DM met lispro (2)	Geen	Cong. afwijking	Congenitale afwijkingen bij redelijk tot goed HbA1c	Relatie met lispro speculatief. Normaal HbA1c gaat ook gepaard met congenitale afwijkingen
Idama 2001	Case reports	Type 1 DM met lispro (7)	Geen	Cong. Afwijkingen	Geen cong. afwijkingen	
Masson 2003	Retrospectieve cohortstudie	Type 1 DM met lispro (71)	Geen	Cong. Afwijkingen	Incidentie 5.6%	Niet hoger dan met humane insuline
Kitzmiller 1999	Case reports	Type 1 DM (1)	Geen	Retinopathie	Progressie van geen naar proliferatieve retinopathie	
Battaccherrya 1999	Retrospectieve cohortstudie	Type 1 DM met lispro (16)	Type 1 DM met humane insuline (21)	Retinopathie	Geen verschil tussen beide groepen	

Tabel bij vr 3.1B: Effect van behandeling van Zwangerschapsdiabetes

Studie, jaar	Mate van bewijs	Opzet	Inclusie criteria	Interventie/ Controle	Uitkomstmaten	Belangrijkste resultaten Interventie vs controle
Crowther 2005	A2	RCT	Vrouwen met risicofactoren of positieve 50g oGTT screeningstest kregen 75g oGTT tussen 24-34 wk am duur. 1000 vrouwen met positieve oGTT gerandomiseerd in interventie/ controle groep.	Interventie: dieetadvies, glucosemonitoring, insuline therapie. 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 vd perinatale complicaties (perinatale sterfte (0 vs 5), schouderdystocie (7 vs 16), humerusfractuur (0 vs 1), plexus brachialisbeschadiging (0 vs 3)). Opname kinderafdeling RR 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 100g 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)	Dieet advies en insuline vs dieet advies Dieet advies vs geen interventie Dieet advies 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 couveuse afdeling	Sectio caesarea RR 0,86 [0,51 - 1,45] (3 studies)  Geboortegewicht > 90th percentiel RR 0,55 [0,19 - 1,61] (3 studies)  Opname nicu RR 0,49 [0,19 - 1,24] (2 studies)  Neonatale hypoglykemie RR 0,25 [0,07 - 0,86] (2 studies)
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 glucose controles vs routine zorgverlening of alleen dieet of dieet en insuline, met of zonder glucose controles	Gezondheidsuitkomsten: Met name maternale traumata, plexus brachialis beschadiging, neonatale hypoglykemie met behandeling. Daarnaast ook intermediaire uitkomsten (macrosomie, operatieve bevalling, neonatale hypoglykemie/ hyperbilirubine)	Zie tekst

	B	Systematische review, 5 RCT's  Geen Meta-analyse verricht	RCT's van prenatale surveillance methoden	Bewaking dmv amniotic fluid insulin concentratie <i>of</i> insuline starten nav echoscopische bepaling abdominal circumference <i>of</i> behandeling afhankelijk van nuchtere glucoses vs postprandiale glucoses	Gezondheidsuitkomsten: Met name maternale traumata, plexus brachialis beschadiging, neonatale hypoglykemie met behandeling. Daarnaast ook intermediaire uitkomsten (macrosomie, operatieve bevalling, neonatale hypoglykemie/ hyperbilirubine)	Zie tekst
--	---	---	---	--	--	-----------

Tabel bij vraag 3.2: **Behandelingsregimes bij Zwangerschapsdiabetes**

Auteur	Mate van bewijs	Studieopzet	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 glucoseregulatie 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: HbA1c beter en een hoger percentage goed gereguleerd. Geen verschil	Gemengde populatie. Deze gegevens geëxtraheerd
De Veciana 1995	A2	RCT Preprandiale vs postprandiale glucosewaarden als bepalend voor de insuline-therapie	Preprandiaal 33	Postprandiaal 33	Maternaal Neonataal	Postprandiaal vs Preprandiaal: lagere HbA1c, minder macrosomie of LGA en minder neonatale hypoglykemie meer insuline nodig	
Buchanan 1994	A2	RCT: FAC $\geq$ 75: dieet (D) vs dieet en insuline (DI) Nuchtere glucose <5.8 mmol/l	FAC $\geq$ 75: alleen dieet (D)	FAC $\geq$ 75: dieet en insuline (DI)	Maternaal Neonataal	98 in de studie; 25 weigerden: 73 over; 14 uitvallers: 59 over: DI 30 en 29 D DI: LGA 13% D: LGA 45%	Deze studie omvatte twee studies die na elkaar in de tabel komen. Met dieet alleen is er een behoorlijke incidentie van LGA, ondanks strikte glykemische richtlijnen. Met DI wordt bij een FAC $\geq$ 75 een incidentie gehaald die gelijk is aan die bij FAC < 75.
Buchanan 1994	C	Cohortstudie bij FAC < 75; nuchtere glucose <5.8 mmol/l	Alleen dieet (D)		Maternaal Neonataal	7.3% als nog naar insuline LGA 14%	Bij een FAC < 75 is de kans op een 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 $\geq$ 70 of een nuchtere glucose $\geq$ 6.7 mmol/l.	Standaard (49) Altijd dieet+ insuline	Maternaal Neonataal	Gelijke uitkomsten. Insuline minder nodig in de experimentele groep: -39%	Nuchtere glucose: 5.8-6.7 mmol/l bij inclusie
Schaefer-Graf 2004	A2?	RCT: Insuline bij een afwijkende (niet-)nuchtere glucose (Exp) vs insuline bij FAC > 75 of sterk afwijkende glucose (ST)	Experimenteel (99)	Standaard (100)	Maternaal Neonataal	Gelijke uitkomsten maternaal en neonataal; experimentele groep niet minder insuline	Nuchtere 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)	L: 25 R: 24	N: 50	Biochem Neonataal	Nu gluc ZDM > N 1hr R > L = N	

		vs ZDM met lispro (L) or humaan kortwerkend (R)				2 hr R=L=N (behalve bij lunch)	
Garcia-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 studieduur, geen gestructureerde supervisie/interventie
Langer 2000	A2	RCT glyburide vs Insuline later in de Zwangerschap bij ZDM	Glyburide (201)	Insuline (203)	Maternaal Neonataal	Geen verschil	4% glyburide->Insuline
Kremer 2004	C	Cohort	197		Biochemisch LGA	Dieet: 62.9% Glyb: 31% (80% OK) LGA: 19%	
Conway 2004	C	Cohort	75	Glyburide	Biochemisch	Goed resultaat 84%	
Hellmuth 2000	C	Cohort; Behandeling Metformine of SU	50 patiënten op metformine gedurende een tijd in de zwangerschap 68 patiënten op SU gedurende een tijd in de zwangerschap. ZDM en type 2 diabetes	42 patiënten met type 2 diabetes of ZDM behandeld met insuline	Maternaal Neonataal	Metf meer pre-eclamp. Metf meer perinatale Mortaliteit	Terecht veel kritiek op studie gekomen wegens BMI als confounder en de resultaten worden niet apart gegeven voor ZDM en type 2 diabetes of voor start in of na het eerste trimester.

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

Studie	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) eenlingzwangerschappen $\geq 37$ 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 trials waarbij bij (zwangerschaps)-diabeten inleiding van de baring a.t. werd vergeleken met expectatief beleid	Slechts één gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek werd gevonden. Zie Kjos 1993 voor de resultaten. Meer gerandomiseerde gecontroleerde trials met hogere patiëntenaantallen zijn nodig om electieve baring bij zwangeren 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 type 2 diabetes.	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	105095 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 de diabeten bij wie de baring werd ingeleid dan bij de 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, leeftijd > 35 jaar, zwangerschapsduur > 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 expectatief beleid	Systematische review 11 artikelen werden geïncludeerd. Definitie macrosomie >P90 of > 4000 g	Patiënten bij wie een expectatief beleid werd gevolgd bevielen vaker spontaan vaginaal; 82.8% versus 72,8%; OR 2.07; 95% CI 1.34-3.19
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. Sectiopercentage na inleiding was 17,8% versus 11,9% na spontaan begin van de baring OR 1.6; 95% CI 1.3-1.9, p < 0.001.
Yogev 2004	B	105 prostaglandine-inleidingen bij vrouwen met diabetes, waarvan 21 type 1	1436 overige prostaglandine-inleidingen	Alle prostaglandine-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 vr 4.3: **Borstvoeding**

Studie, 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. BV werd eerder gestopt. 6 weken postpartum geen significant verschil in BV. 2 patiënten kregen mastitis. Patiënten die BV 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 $\pm$ 1, 14 $\pm$ 2, 42 en 84 $\pm$ 4 dagen postpartum. Gestandaardiseerde enquête bij elk bezoek	De groepen verschilden significant in het %-age 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 BV kreeg. Moeders met diabetes bleven significant langer opgenomen. Significant meer moeders met diabetes stopten BV < 42 dagen. De mediaan voor het aantal dagen BV 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 $\pm$ 1, 14 $\pm$ 2, 42 en 84 $\pm$ 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 er een vertraging in de lactogenese gereflecteerd door een lager melk lactose, hoger totaal stikstof bij 2-3 dagen postpartum, een vertraagd lactose/stikstof omslagpunt, een negatieve correlatie tussen lactose en stikstof en een geringe melkopname door de pasgeborene. Deze vertraging was gecorreleerd met slechte glucoseregulatie.

5 Tabel bij vr 4.4: **Anticonceptie**

Studie	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 oac	20 matched controls, > 2 jaar IDDM, White klassen B en C, > 6 maanden postpartum of > 3 maanden postabortem, normale cyclus, > 3 maanden geen oac	Bloedafname in de luteale fase en tijdens de laatste 10 dagen van de pilstrip in behandelingscycli 1, 3, 6 en 12	Na 1 jaar oac-gebruik geen effect op glucoseregulatie en geen effect op het met atherosclerose geassocieerde lipoproteïne metabolisme
Petersen 1996	D				Een opiniërend overzichtsartikel verwijzend naar eigen onderzoeken in de jaren 80
Kjos 1996	D				Review