



Diabetes mellitus en zwangerschap

1 OMSCHRIJVING VAN HET PROBLEEM

Bij de combinatie diabetes en zwangerschap kunnen aan diabetes gerelateerde complicaties optreden bij:

- *de moeder*: ontregeling van de diabetes, verslechtering van een pre-existente vaatafwijking, baringstrauma,
- *de foetus*: structurele afwijkingen, macrosomie, vruchtdood, asfyxie, geboorteproblemen,
- *de neonatus*: hypoglykemie, ademhalingsproblemen, icterus, polycytemie, geboortetrauma.

voor diabetes mellitus en die voor (impaired) of gestoorde glucosetolerantie (IGT) wordt vermeld in tabel 1; hierbij moet men zich wel realiseren dat de WHO, in tegenstelling tot de American Diabetes Association en de American College of Obstetricians and Gynecologists, bij de diagnostiek een glucosebelasting van 75 gram in plaats van 100 gram hanteert. De (klassieke) (zespunts) oGTT staat als (gouden standaard) voor het stellen van de diagnose diabetes mellitus ter discussie vanwege de lage gevoeligheid en reproduceerbaarheid, gekoppeld aan de relatief hoge belasting voor de patiënt en het zorg-systeem.

Als bij een zwangere op basis van de WHO-criteria diabetes mellitus of gestoorde glucosetolerantie wordt vastgesteld, heeft zij per definitie een (zwangerschapsdiabetes). Dit impliceert dat een klein deel van deze zwangeren zal lijden aan nog niet eerder ontdekte diabetes type I of II.

2 ANALYSE VAN DE BESCHIKBARE KENNIS

2.1 Definitie

Diabetes mellitus (DM) is een stofwisselingsziekte die ontstaat ten gevolge van een insulinetekort. Bij een absoluut insulinetekort is de aanmaakstoornis primair, *type I*, bij een relatief insulinetekort staat een sterke receptorongevoeligheid op de voorgrond, *type II*. De WHO-definitie

Tabel 1

Glucosespiegels, nuchter en na een glucosebelasting (75 g) op basis waarvan de WHO (1998) DM en IGT definieert

glucose (in mmol/l)	veneus (vol bloed)	capillair (vol bloed)	veneus (plasma)
<i>diabetes mellitus</i>			
- nuchter en/of	≥ 6,1	≥ 6,1	≥ 7,0
- 2 u. na belasting	≥ 10,0	≥ 11,1	≥ 11,1
<i>gestoorde glucosetolerantie</i>			
- nuchter én	< 6,1	< 6,1	< 7,0
- 2 u. na belasting	6,7 ≤ gluc. < 10,0	7,8 ≤ gluc. < 11,1	7,8 ≤ gluc. < 11,1

Alle glucosewaarden in deze richtlijn hebben betrekking op capillair verkregen volbloed. Bij afwijkende glucosewaarden in een dagcurve is de diagnose zwangerschapsdiabetes als werkdiagnose aannemelijk. Men dient zich wel te realiseren dat er geen internationaal aanvaarde standaard voor een normale dagcurve is. In veel ziekenhuizen wordt een dagcurve als afwijkend beschouwd als ten minste één 1-uurs postprandiale glucosewaarde hoger is dan 7,0 mmol/l.

2.2 Epidemiologie

De prevalentie van diabetes type I en II in de populatie bedraagt resp. 1% en 2%, waarbij diabetes type II vooral voorkomt bij adipeuze en oudere patiënten. De prevalentie van zwangerschapsdiabetes varieert tussen de 1% en 15%, afhankelijk van de onderzochte verloskundige populatie, de gebruikte screeningsmethode en/of de gehanteerde criteria.

2.3 Indeling van diabetes

In de verloskunde wordt veelvuldig de classificatie volgens White gehanteerd ter inschatting van de kans op aan diabetes gerelateerde complicaties tijdens de zwangerschap. De klassen A, B, C en D berusten op de duur van de diabetes mellitus, terwijl de klassen F, R, T, en H vooral uitgaan van verschillende vormen van vaatschade (zie tabel 2). Aangezien de uitsplitsing van deze twee groepen in vier aparte klassen geen aantoonbaar voordeel biedt, staat de White-classificatie binnen de verloskunde ter discussie.

2.4 De glucosestofwisseling vóór, tijdens en na de zwangerschap

Naarmate de bloedsuikerspiegel tijdens en direct na de conceptie hoger is, stijgt de kans op congenitale afwijkingen. Een goede instelling rond de conceptie (glucosespiegels variërend tussen 3,0 en 7,0 mmol/l) brengt een verhoogd risico op een congenitaal afwijkend kind vrijwel geheel omlaag tot de norm. Het HbA1c-gehalte geeft daarbij een redelijk betrouwbare indruk van de gemiddelde glucosespiegel in de afgelopen ca. 2 maanden.

Tabel 2

White-classificatie met betrekking tot diabetes in de zwangerschap

klasse A	zwangerschapsdiabetes (A0/A1 = resp. niet/wel insuline-afhankelijk)
klasse B	diabetes mellitus, ontstaan na het 20e levensjaar, duur < 10 jaar, geen vaataandoening
klasse C	diabetes mellitus, ontstaan in het 10e-19e levensjaar, duur 10-19 jaar, geen vaataandoening
klasse D	diabetes mellitus, ontstaan voor het 10e levensjaar, langer bestaand dan 20 jaar, óf diabetes mellitus, gecompliceerd door benigne retinopathie
klasse F/R/T/H	diabetes mellitus, gecompliceerd door resp. pre-existente nefropathie, proliferatieve retinopathie, post-niertransplantatie en een ischemische myocardaandoening

Omdat een versnelde bloedaanmaak (b.v. bij ijzergebreksanemie) of hemoglobinopathie een verlagend effect op het HbA1c heeft, is de interpretatie van het HbA1c onder die omstandigheden bemoeilijkt. De referentiewaarde van HbA1c kan per ziekenhuis variëren, afhankelijk van de gehanteerde meetmethode. Bij alle zwangeren, dus ook bij diabetici, wordt de insulinebehoefte in het tweede trimester groter (soms wel drievoudig) vanwege een toenemende insulineresistentie. Dit is met name het gevolg van de perifere stijging van de serumspiegel van placentaire hormonen met een insuline-antagoniserend effect (progesteron, hPL, cortisol, prolactine). Als gevolg van renale hyperfiltratie is tijdens de zwangerschap de nierdrempel voor glucose verlaagd. Dit verklaart waarom bij wel 40% van de normale zwangeren incidenteel glucosurie kan optreden. Het geeft echter ook aan dat het gebruik van dit (symptoom) in de diagnostiek of voor screenings- doeleinden weinig betekenis heeft.

Vanaf ongeveer de 32e week daalt de insulinebehoefte weer. Men neemt wel aan dat dit het gevolg is van een daling van de perifere spiegels van een aantal van de genoemde insuline-antagoniserende hormonen in combinatie met een progressieve toename van het foetoplacentaire glucoseverbruik. Omdat de zwangere met diabetes mellitus moeilijk kan anticiperen op deze niet-lineair afnemende insulinebehoefte, stijgt na de 32e week de kans op ontregeling en hypoglykemie. Hypoglykemie is vooral gevaarlijk voor de moeder, terwijl ontregeling vooral riskant is voor het kind, omdat grote schommelingen in de moederlijke glucosespiegel kunnen leiden tot intra-uteriene sterfte. Dit gegeven in combinatie met de toenemende kans - met het vorderen van de zwangerschapsduur - op macrosomie en daarmee een geboortetrauma, heeft geleid tot het wijdverbreide gebruik bij zwangere diabetici bij ongeveer 38 weken de bevalling electief in te leiden. De wetenschappelijke onderbouwing van dit beleid wordt momenteel (2000) binnen de Cochrane Pregnancy and Childhood Group getoetst op soliditeit. Post partum is de insulinebehoefte meestal binnen twee dagen weer terug op het niveau van voor de zwangerschap. Er bestaat geen bezwaar tegen borstvoeding.

2.5 De waarde van screening

Hoewel screening op zwangerschaps-diabetes veelvuldig plaatsvindt, is de waarde controversieel, omdat prospectief gerandomiseerd onderzoek naar het nut van screening op resp. de behandeling van zwangerschaps-diabetes ontbreekt. De (opbrengst) van screening met betrekking tot de reductie van moederlijke en kinderlijke morbiditeit is uiterst beperkt: om macrosomie bij één kind te voorkomen, moeten 500-2000 zwangeren met zwangerschaps-diabetes worden opgespoord en behandeld. Screening van zwangeren vanwege een verhoogd risico voor de vrouw (20-40%) en/of het kind dat op latere leeftijd diabetes mellitus ontwikkelt, is niet zinvol zolang de gezondheidswinst daarvan niet is aangetoond of ten minste aannemelijk is gemaakt. Systematische screening van alle zwangeren houdt een aanzienlijke belasting in voor de mens (ongerustheid, medicalisering) en het zorgstelsel, en de gezondheidswinst weegt daar niet tegenop. In de meest recente Cochrane Review ter zake (februari 1998) wordt geadviseerd screening op zwangerschapsdiabetes en alle vormen van behandeling, inclusief dieetadvies, alleen toe te passen in het kader van een voldoende omvangrijk gerandomiseerd onderzoek naar reductie van ongunstige uitkomsten.

De belangrijkste reden om selectief onderzoek op zwangerschapsdiabetes uit te voeren bij zwangeren met risicofactoren voor diabetes mellitus is de tijdige opsporing van vrouwen die in de loop van de zwangerschap behandeling met insuline nodig hebben. Bij deze subpopulatie is de kans op een positieve testuitslag enige malen hoger dan bij screening van alle zwangeren. Hoewel op deze wijze slechts de helft van alle (zwangerschapsdiabetici) wordt opgespoord, hoeft slechts een beperkt deel van de zwangeren (ongeveer 20%) onderzocht te worden. Dit vormt in een aantal invloedrijke consensus-rapporten een belangrijk argument om deze selectieve screening te propageren. Ook hiervoor geldt echter dat het nut ervan niet aangetoond is door middel van prospectief gerandomiseerd onderzoek. Op basis van de consensusrapporten is men van mening dat de optimale testperiode tussen de 24e en de 28e week ligt, waarbij men zich om praktische redenen kan beperken tot het bepalen van óf een nuchtere glucosespiegel (6,1 mmol/l is afwijkend) óf een op een willekeurig tijdstip afgenomen glucosespiegel (7,0 mmol/l is afwijkend). Deze laatste vorm heeft

een hogere opbrengst en doet bovendien beter recht aan de pathogenese van zwangerschapsdiabetes, namelijk een zwangerschapsafhankelijke overschrijding van de glucosetolerantie als direct gevolg van de toegenomen insulineresistentie. De diagnose wordt vervolgens gesteld aan de hand van een twee-uurs glucosebepaling na standaardbelasting, zoals vermeld staat in tabel 1.

Een verhoogd risico op zwangerschapsdiabetes hebben vrouwen met:

- familiair voorkomen van diabetes,
- zwangerschapsdiabetes of macrosomie (geboortegewicht > 97,7%) dan wel een onbegrepen vruchtdood in de voorgeschiedenis,
- een progressieve positieve discongruentie (> 4 wk), dan wel een polyhydramnion,
- adipositas (gewicht > ca. 80-90 kg bij (normale) lengte; Body Mass Index > 27 kg/m²),
- een bepaalde etnische achtergrond (o.a. Hindoestaan en mediterraan).

2.6 Verhoogd risico

- Zwangeren met *diabetes type I* hebben een verhoogd risico op:
 - a Ontregeling van de instelling.
 - b Congenitale afwijkingen bij de foetus (vooral defecten aan hart, nieren, urinewegen, neurale buis). De kans hierop is groter naarmate de diabetesinstelling tijdens de embryogenese slechter is, d.w.z. naarmate het HbA1c-gehalte in het eerste trimester sterker afwijkt. Bij een HbA1c < 8% is dit risico vrijwel gelijk aan het populatierisico (3-4%), bij een HbA1c tussen de 8 en 10% is dat risico ongeveer 14%, bij een HbA1c > 10% zelfs 28%. De (structurele) afwijkingen treden op zonder dat er vaker (numerieke) chromosoomafwijkingen voorkomen. Men kan dus voor de opsporing ervan volstaan met structurele echoscopie bij 18-20 weken. Daarnaast kan, in het kader van de opsporing van neuraalbuisdefecten, de mogelijkheid van een vruchtwaterpunctie ter sprake worden gebracht. Dit laatste behoort tot de mogelijkheden, omdat diabetes een wettelijk geaccepteerde indicatie vormt voor vruchtwater-onderzoek.
 - c Verslechtering, meestal tijdelijk, maar soms ook blijvend, van preëxistente vaatafwijkingen, retinopathie en nefropathie. De kans op verslechtering van de retinopathie neemt toe naarmate een scherpere instelling van de

diabetes in kortere tijd gerealiseerd wordt.

Derhalve is een consult door de oogarts vóór de zwangerschap meestal wenselijk.

- d (Gesuperponeerde) pre-eclampsie.
 - e Polyhydramnion, vroeggeboorte, onverwachte vruchtdood.
 - f Macrosomie, hetgeen gepaard gaat met een vertraagde longrijping en een grotere kans op foetale asfyxie, respectievelijk mechanische problemen bij de baring.
 - g Foetale groeivertraging, vooral in geval van vaatschade (White-klassen F, R, T en H).
 - h Neonatale morbiditeit.
 - i Labelere glucosespiegels tijdens de baring.
- Zwangeren met *diabetes type II* hebben een verhoogde kans op de problemen b, d, e, f, h en i als aangegeven bij diabetes type I. Bij hen dienen de orale antidiabetica voor de zwangerschap vervangen te worden door insuline, vanwege een mogelijk teratogeen effect van deze medicamenten (skeletafwijkingen).

Bij *zwangerschapsdiabetes* bestaat er alleen maar een aangetoond verhoogde kans op de problemen f en h; de kans op onverwachte vruchtdood is niet significant verhoogd.

2.7 Behandelingsmogelijkheden voor alle vormen van diabetes mellitus

Het streven is de glucosespiegel in te stellen tussen de 3,0 en 7,0 mmol/l, gebruikmakend van dieet, insuline en gedoseerde inspanning.

- Dieet

Per dag en per kg *ideaal* lichaamsgewicht: 30-35 kcal (126-147 kJ), met een minimum van 1800 en een maximum van 2800 kcal/dag. De voeding dient daarbij gelijkmatig over de dag verdeeld te worden met een verdeling van de energie voor 1/7, 2/7 en 4/7 deel in de vorm van resp. eiwitten, vetten en koolhydraten. Door de caloriebehoefte te baseren op het ideale lichaamsgewicht zullen adipeuze patiënten geconfronteerd worden met een matige energiebeperking (tot 30% beneden de norm), hetgeen een verlagend effect op de glucosespiegel heeft zonder dat er ketonurie ontstaat.

- **Insuline subcutaan**

Combinatie kort- en/of middellang-werkend insuline, intermitterend toe te dienen d.m.v. een injectie dan wel continu d.m.v. een insulinepompje.

- **Gedoseerde inspanning**

Inspanning vermindert de insulineresistentie en daarmee de insulinebehoefte. Glucosecontroles dienen bij voorkeur door de patiënte zelf uitgevoerd te worden, waarbij zij dient te streven naar 4-8 meetmomenten per dag: nuchter, één uur na de hoofdmaaltijden, vóór het slapen gaan en zo nodig vlak voor de maaltijden. Informatie over de controle over een langere periode wordt weergegeven door de concentratie HbA1c (zie boven).

Bij een d.m.v. dieet goed ingestelde (zwangerschapsdiabetica) is er geen verhoogd risico op complicaties (behalve macrosomie). De controles kunnen beperkt blijven tot intermitterende dagcurven (b.v. één per maand) in de tweede helft van de zwangerschap.

3 MINIMAAL VEREISTE ZORG

- 1 Zwangeren met diabetes mellitus dienen begeleid te worden door een specialist met kennis van, en ervaring met scherpe diabetesregulatie, hetzij obstetricus hetzij internist.
- 2 Reeds preconceptioneel dient de diabetesregulatie zo scherp te zijn als in de zwangerschap (glucosespiegels tussen de 3,0 en 7,0 mmol/l).
- 3 Bied zwangeren met diabetes type I en type II ten minste structurele echoscopie aan.
- 4 Zorg bij de met insuline behandelde diabetici voor CTG-bewaking tijdens de baring.
- 5 Controleer bij met insuline behandelde diabetici tijdens de baring regelmatig de bloedglucosespiegels.
- 6 Controleer postnataal de neonatale bloedsuikers.
- 7 Controleer bij *alle* patiënten met insuline-afhankelijke diabetes post partum de moederlijke bloedsuikers.

4 VUISTREGELS

- 1 De zorg voor type I/II diabetes begint voor de conceptie.
- 2 Een optimale glucose-instelling impliceert variaties in de glucose dagcurve tussen de 3,0 en 7,0 mmol/l.
- 3 Screening van alle zwangeren op zwanger-

schapsdiabetes is niet zinvol. Als men toch wil screenen, verdient het de voorkeur dit op basis van een postprandiale glucosebepaling te doen.

Literatuur

- 1 **Blumenthal A, Abdul-Karim RW.** Diagnosis, classification and metabolic management of diabetes in pregnancy. Therapeutic impact of self-monitoring of blood glucose and of newer methods of insulin delivery. *Obstet Gynecol Survey* 1987; 42: 593-604.
- 2 **Lips JP.** Zwangerschap en insuline-afhankelijke diabetes. Proefschrift, Nijmegen, 1988.
- 3 **Klein BEK.** Diabetic retinopathy during pregnancy (en andere hoofdstukken). In: Jovanovic L, ed. *Endocrinology and metabolism, vol 2: Controversies in diabetes and pregnancy.* New York: Springer, 1988; 77-89.
- 4 **Catalano PM, Avallone DA, Drago NM, et al.** Reproducibility of the oral glucose tolerance test in pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 874-81.
- 5 **Kjos SL, Henry OA, Montoro M, et al.** Insulin-requiring diabetes in pregnancy: a randomized trial of active induction of labor and expectant management. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 611-5.
- 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 **Visser GHA, Bruinse HW, eds.** Diabetes & zwangerschap. Vorden: Gravitel-Veldwijk, 1994.
- 8 **Greene MF.** Screening for gestational diabetes. *New Engl J Med* 1997; 337: 1625-6.
- 9 **Alberti KGMM, Zimmet PZ.** Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus, provisional report of the WHO consultation. *Diabet Med* 1998; 15: 539-53.
- 10 **Walkinson SA.** Dietary regulation for (gestational diabetes) (Cochrane Review). In the Cochrane Library (1998) issue 4. Oxford: Update Software.
- 11 **Krans HMJ.** Diabetes mellitus: nieuwe classificatie naar oorzaak en aangescherpte bloedglucosegrenzen voor diagnostiek. *Ned Tijdschr Geneesk* 1998; 143: 225-9.
- 12 **De Veciani M, Major CA, Morgan MA, et al.** Postprandial versus preprandial blood glucose monitoring in women with gestational diabetes mellitus requiring insulin therapy. *New Engl J Med* 1995; 333: 1237-41.

© 2001 Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie.

Deze richtlijn, in samenwerking met de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde ontwikkeld door de Commissie Kwaliteit NVOG onder eindverantwoordelijkheid van het Bestuur van de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie, is vastgesteld in de 567e ledenvergadering d.d 17 november 2000 te Papendal. De richtlijn is namens de Obstetrische Werkgroep Otterlo samengesteld door dr. L.L.H. Peeters. NVOG-richtlijnen beschrijven een minimum van zorg te verlenen door een gynaecoloog in gemiddelde omstandigheden. Zij hebben een adviserend karakter. Een gynaecoloog kan geargumenteed afwijken van een richtlijn wanneer concrete omstandigheden dat noodzakelijk maken. Dat kan onder meer het geval zijn wanneer een gynaecoloog tegemoet moet komen aan de objectieve noden en/of subjectieve behoeften van een individuele patiënt. Beleid op instellingsniveau kan er incidenteel toe leiden dat (voledige) lokale toepassing van een richtlijn niet mogelijk is. De geldigheid van deze richtlijn eindigt uiterlijk vijf jaar na dagtekening. Dagtekening maart 2001

Nederlandse Vereniging voor
Obstetrie en Gynaecologie
Lomanlaan 103
Postbus 20061, 3502 LB Utrecht