

STAND VAN ZAKEN

Diabetes gravidarum

BEHANDELING VERMINDERT KANS OP COMPLICATIES

Marsha van Leeuwen, Suzanne M. Prins, Harold W. de Valk, Inge M. Evers, Gerard H.A. Visser en Ben Willem J. Mol

- Recent is gebleken dat verhoogde bloedglucosewaarden na een orale glucosetolerantietest met 75 g glucose in de zwangerschap gerelateerd zijn aan een verhoogde kans op maternale en perinatale complicaties.
- Behandeling van diabetes gravidarum (hyperglykemie in de zwangerschap) reduceert de kans op deze complicaties.
- Diabetes gravidarum verloopt asymptomatisch. Screening is daarom de enige manier om deze zwangerschapsaandoening tijdig te diagnosticeren, zodat behandeling kan plaatsvinden.
- In Nederland was er tot voor kort geen uniform beleid ten aanzien van diagnostiek en behandeling van diabetes gravidarum, mogelijk doordat er in het verleden onvoldoende harde gegevens waren over de kans op complicaties en het nut van behandeling.
- Uit de resultaten van een aantal recente studies blijkt dat detectie en behandeling van diabetes gravidarum effectief zijn.
- Door een actiever screenings- en behandelbeleid zou het mogelijk moeten zijn om de perinatale en maternale complicaties als gevolg van diabetes gravidarum te verminderen.

Diabetes gravidarum is een stoornis in de koolhydraatstofwisseling die ontstaat of voor het eerst ontdekt wordt tijdens de zwangerschap. Hieronder vallen zowel niet eerder gediagnosticeerde, pre-existente diabetes mellitus, als hyperglykemie die voor het eerst ontstaat tijdens de zwangerschap.^{1,2}

De afgelopen jaren zijn de resultaten van een aantal grote onderzoeken gepubliceerd die meer duidelijkheid verschaft hebben over de kans op complicaties bij en de effectiviteit van behandeling van diabetes gravidarum. In dit artikel bespreken wij de resultaten deze onderzoeken en tevens de resultaten van een inventarisatie die we hebben verricht om het beleid ten aanzien van diabetes gravidarum in Nederland in kaart te brengen, met het oog op de adviezen van de nieuwe richtlijn 'Diabetes en zwangerschap' van de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG).

CRITERIA

Wereldwijd zijn er geen uniforme criteria voor diabetes gravidarum (tabel 1). Dit maakt vergelijking en het extrapoleren van onderzoeksresultaten gecompliceerd. Het gebrek aan uniforme criteria is deels het gevolg van het feit dat de oorspronkelijke criteria voor diabetes gravidarum meer dan 40 jaar geleden werden opgesteld om vrouwen met een risico op diabetes mellitus type 2 te identificeren.^{3,4} Tegenwoordig ligt de nadruk meer op de risico's van diabetes gravidarum tijdens de zwangerschap en de baring.

*Academisch Medisch Centrum, Afd. Verloskunde
en Gynaecologie, Amsterdam.*

*Drs. M. van Leeuwen, aios gynaecologie en
arts-onderzoeker; prof. dr. B.W.J. Mol,
gynaecoloog en epidemioloog.*

*Academisch Medisch Centrum / Universiteit
van Amsterdam, Amsterdam.*

*Mw. S.M. Prins, student geneeskunde
(thans: coassistent).*

Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht.

*Afd. Interne Geneeskunde:
dr. H.W. de Valk, internist.*

*Wilhelmina Kinderziekenhuis, afd. Obstetrie:
prof.dr. G.H.A. Visser, gynaecoloog.*

*Meander Medisch Centrum, afd. Gynaecologie en
Verloskunde, Amersfoort.*

Dr. I.M. Evers, gynaecoloog.

*Contactpersoon: drs. M. van Leeuwen
(marsha.vanleeuwen@amc.uva.nl).*

PATHOFYSIOLOGIE

In de zwangerschap wordt de werking van insuline deels geblokkeerd door hormonen die geproduceerd worden door de placenta, zoals progesteron, cortisol en humaan placentair lactogeen. Hierdoor ontstaat een relatieve insulinedeficiëntie. Veelal compenseert de pancreas deze relatieve deficiëntie door meer productie van insuline. Wanneer deze compensatie tekort schiet, ontstaat diabetes gravidarum.

PREVALENTIE

De prevalentie van diabetes gravidarum is de afgelopen jaren toegenomen en wordt wereldwijd geschat op 2 tot 9%.^{5,6} De prevalentie is afhankelijk van de populatie en de gehanteerde criteria. De exacte prevalentie van diabetes gravidarum in Nederland is niet bekend, maar wordt geschat op 2 tot 5%. De toename van het aantal zwangerschappen dat gecompliceerd wordt door diabetes gravidarum wordt onder andere veroorzaakt door veranderingen in levensstijl en de daarmee gepaard gaande toename in de prevalentie van overgewicht en obesitas.⁵

COMPLICATIES EN BEHANDELING

Pre-existente diabetes mellitus leidt in de zwangerschap tot een verhoogde kans op maternale en foetale complicaties.⁷⁻⁹ Verschillende studies hebben aangetoond dat ook diabetes gravidarum en mildere vormen van hyperglykemie in de zwangerschap leiden tot een verhoogde kans op complicaties.^{10,11} Daarnaast hebben vrouwen met diabetes gravidarum een verhoogd risico op het ontwikkelen van diabetes type 2 in de toekomst. Dit risico kan oplopen tot ongeveer 50%.

Tot voor kort was er onduidelijkheid over de mate van glucose-intolerantie waarbij de kans op complicaties is verhoogd. Tevens was er geen bewijs dat behandeling de

kans op eventuele complicaties zou verminderen.^{12,13} Mede hierdoor bestaan er nationaal en internationaal aanzienlijke verschillen in het beleid voor screening, diagnostiek en behandeling. Hieronder beschrijven wij 3 recente onderzoeken die meer duidelijkheid verschaft hebben over de kans op complicaties en de effectiviteit van behandeling.

RECENTE STUDIES

DE KANS OP COMPLICATIES BIJ DIABETES GRAVIDARUM

De 'Hyperglycaemia and adverse pregnancy outcome' (HAPO)-studie is een internationale cohortstudie waarin de relatie tussen glucosespiegels in de zwangerschap en de kans op perinatale en maternale complicaties is onderzocht.¹⁴ Ruim 25.000 vrouwen met een eenlingzwangerschap ondergingen een orale glucosetolerantietest (OGTT) met 75 g glucose bij een amenorroeduur tussen 24 en 32 weken. Vrouwen met pre-existente diabetes werden geëxcludeerd.

Doel van het onderzoek was de relatie te onderzoeken tussen de nuchtere, 1-uurs- en 2-uursglucosewaarde van de OGTT en de perinatale en maternale uitkomst. Hierbij werd gecorrigeerd voor mogelijke versturende factoren ('confounders') zoals BMI, leeftijd, familieanamnese, roken, alcoholconsumptie, pariteit en ziekenhuisopname.

De primaire uitkomstmaten waren geboortegewicht boven het 90e percentiel, primaire sectio caesarea, klinische neonatale hypoglykemie en een waarde van C-peptide uit het navelstrengserum boven het 90e percentiel. Secundaire uitkomstmaten waren vroeggeboorte, schouderdystocie of geboortetrauma, intensieve neonatale zorg, hyperbilirubinemie en pre-eclampsie.

De uitkomsten van de OGTT hingen samen met de kans op het optreden van bijna alle perinatale en maternale uitkomsten. Hoe hoger de gemeten glucosewaarden, des te groter de kans op het optreden van de uitkomst (tabel 2). Deze onderzoeksresultaten laten zien dat hogere maternale glucosewaarden significant vaker gepaard gaan met de kans op complicaties, ook als de glucosewaarden binnen de aangehouden referentiespreiding vallen.

BEHANDELING VAN DIABETES GRAVIDARUM EFFECTIEF

Het doel van het onderzoek 'Australian carbohydrate intolerance study in pregnant women' was te onderzoeken of behandeling van diabetes gravidarum leidt tot minder perinatale complicaties.¹⁵ De studiekenmerken, uitkomstmaten, en berekening van de groepsgrootte zijn weergegeven in tabel 3. Zwangeren met risicofactoren voor diabetes gravidarum, of met een afwijkende uitslag van een glucosebelastingtest met 50 g glucose, ondergingen een

TABEL 1 Verscheidene criteria voor diabetes gravidarum

criteria	bloedglucosewaarde (mmol/l)			
	nuchter	na 1 h	na 2 h	na 3 h
American Diabetes Association ^{2*}				
100 g glucosebelasting	≥ 5,3	≥ 10,0	≥ 8,6	≥ 7,8
75 g glucosebelasting	≥ 5,3	≥ 10,0	≥ 8,6	nvt
World Health Organisation ^{1†}				
75 g glucosebelasting	< 7,0	nvt	≥ 7,8	nvt

* De diagnose 'diabetes gravidarum' wordt gesteld indien 2 van de 3 of 4 metingen afwijkend zijn.

† De diagnose 'diabetes gravidarum' wordt gesteld indien de nuchter gemeten glucosewaarde < 7,0 en 2-uurswaarde ≥ 7,8 mmol/l.

75 g-OGTT tussen 24 en 34 weken zwangerschapsduur. De diagnose 'diabetes gravidarum' werd gesteld bij een nuchtere glucosewaarde < 7,8 mmol/l en een glucosewaarde van 7,8-11,0 mmol/l 2 h na de OGTT (tabel 3).

Vrouwen met diabetes gravidarum werden gerandomiseerd tussen een interventiegroep en een controlegroep. Vrouwen in de interventiegroep werden intensief gecontroleerd, bepaalden zelf dagelijks hun bloedglucosewaarden, kregen dieetadviezen en werden behandeld met insuline indien geïndiceerd. Vrouwen in de controlegroep kregen standaard obstetrische zorg, volgens lokaal protocol. Zij waren niet op de hoogte dat bij hen de diagnose 'diabetes gravidarum' was gesteld.

Er werden 1000 vrouwen geïncludeerd. De resultaten voor de uitkomstmaten zijn weergegeven in tabel 4. In de interventiegroep kwamen ernstige perinatale complicaties, zoals sterfte, schouderdystocie, fracturen en zenuwletsel, minder vaak voor. Om 1 slechte perinatale uitkomst te voorkomen moesten 34 vrouwen behandeld worden. In de interventiegroep werden meer vrouwen ingeleid en werden meer pasgeborenen opgenomen op de afdeling Neonatologie. Er was geen verschil in het aantal geplande sectio's, en ook niet in het aantal spoedsectio's. Pasgeborenen in de interventiegroep werden gemiddeld bij een kortere zwangerschapsduur geboren. Ook hadden zij een significant lager geboortegewicht en lag het geboortegewicht minder vaak boven het 90e gewichtspercentiel. Daarnaast werden zwangerschappen minder

vaak gecompliceerd door pre-eclampsie. In de interventiegroep hadden vrouwen 3 maanden post partum een gunstigere score op een vragenlijst voor depressie dan vrouwen in de controlegroep.

De onderzoeksresultaten van deze studie laten zien dat behandeling van diabetes gravidarum door middel van intensieve begeleiding, dieetadviezen, en indien nodig met insuline, het aantal ernstige perinatale complicaties vermindert. Dit beleid leidt tot meer inleidingen van de bevalling en vaker tot opname van de pasgeborene op de afdeling Neonatologie, maar niet tot meer sectio's.

BEHANDELING VAN MILDE VORM DEELS EFFECTIEF

Het doel van de 'Multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes' was te onderzoeken of behandeling van milde diabetes gravidarum leidt tot minder perinatale en obstetrische complicaties.¹⁶ De studiekeurmerken, uitkomstmaten en berekening van de groepsgrootte zijn weergegeven in tabel 3. Vrouwen met een eenlingzwangerschap en een afwijkende 50 g-glucosebelastingstest (een glucosewaarde van 7,5-11,1 mmol/l 1 h na de test) ondergingen bij een amenorroeduur tussen 24 en 31 weken een 100 g-OGTT. De diagnose 'milde diabetes gravidarum' werd gesteld op basis van de resultaten van de OGTT (zie tabel 3). Vrouwen met milde diabetes gravidarum werden gerandomiseerd tussen een interventiegroep en een controlegroep. De behandeling in de interventiegroep bestond uit frequente zelfmeting

TABEL 2 Resultaten van de 'Hyperglycaemia and adverse pregnancy outcome'-studie; gecorrigeerde oddsratio's (OR) en 95% betrouwbaarheidsintervallen (95% BI) voor de samenhang tussen maternale glucosewaarden (continue variabele) en de primaire en secundaire uitkomsten¹⁴

uitkomst	plasmawaarde glucose, OR (95%-BI)*		
	nuchter	na 1 h	na 2 h
primaire uitkomst			
geboortegewicht > 90e percentiel	1,38 (1,32-1,44)	1,46 (1,39-1,53)	1,38 (1,32-1,44)
primaire sectio caesarea†	1,11 (1,06-1,15)	1,10 (1,06-1,15)	1,08 (1,03-1,12)
klinische neonatale hypoglykemie	1,08 (0,98-1,19)‡	1,13 (1,03-1,26)	1,10 (1,00-1,12)
C-peptidewaarde uit navelstrengserum > 90e percentiel	1,55 (1,47-1,64)	1,46 (1,38-1,54)	1,37 (1,30-1,44)
secundaire uitkomst			
vroeggeboorte (vóór 37 weken)	1,05 (0,99-1,11)	1,18 (1,12-1,25)	1,16 (1,10-1,23)
schouderdystocie of geboortetrauma	1,18 (1,04-1,33)	1,23 (1,09-1,38)	1,22 (1,09-1,37)
intensieve neonatale zorg	0,99 (0,94-1,05)	1,07 (1,02-1,13)	1,09 (1,03-1,14)
hyperbilirubinemie	1,00 (0,95-1,05)	1,11 (1,05-1,17)	1,08 (1,02-1,13)
pre-eclampsie	1,21 (1,13-1,29)	1,28 (1,20-1,37)	1,28 (1,20-1,37)

*De oddsratio's zijn voor een toename in glucosewaarde van 1 SD (0,4 mmol/l voor de nuchtere glucosewaarde, 1,7 mmol/l voor de glucosewaarde na 1 h, en 1,3 mmol/l voor de glucosewaarde na 2 h). Het model voor pre-eclampsie werd niet gecorrigeerd voor ziekenhuisopname of 'mean arterial pressure' (de som van de diastolische druk en 1/3 van de polsdruk). Voor aan- of afwezigheid van hypertensie in de familieanamnese of van prenatale urineweginfectie werd alleen gecorrigeerd in het model voor pre-eclampsie.

†Data van vrouwen met een sectio caesarea in de anamnese werd geëxcludeerd.

‡De p-waarde van de quadratische (non-lineaire) associatie was 0,013.

van bloedglucosewaarden, dieetadviezen en insuline indien geïndiceerd. Vrouwen in de controlegroep kregen standaard obstetrische zorg. Aan de controlegroep werd een groep vrouwen met een niet-afwijkende OGTT toegevoegd, om blindering te waarborgen.

Er werd geen significant verschil gevonden tussen de 2 groepen in het optreden van de samengestelde primaire uitkomst, namelijk perinatale mortaliteit, intra-uteriene vruchtdood, neonatale hypoglykemie, hyperbilirubinemie, hyperinsulinemie en geboortetrauma. Wel was het percentage schouderdystocieën, sectiones caesareae en pasgeborenen met een geboortegewicht > 4000 g of > 90e gewichtspersentiel significant lager in de interventiegroep (tabel 5). Er trad significant minder vaak zwangerschaps-

hypertensie en pre-eclampsie op in de interventiegroep. Hoewel het in deze studie ging om vrouwen met een lichtere vorm van diabetes gravidarum dan in de hiervoor beschreven studie,¹³ blijkt uit dit onderzoek dat behandeling van milde diabetes gravidarum niet leidt tot minder perinatale mortaliteit, neonatale hypoglykemie, hyperbilirubinemie, hyperinsulinemie en geboortetrauma. Wel was in de interventiegroep sprake van minder vaak vóórkomen van schouderdystocie, sectio caesarea, macrosomie, zwangerschapshypertensie en pre-eclampsie.

BESCHOUWING LITERATUUR

De hierboven beschreven 3 studies laten zien dat hogere glucosewaarden in de zwangerschap samenhangen met

TABEL 3 Kenmerken van 2 studies naar het effect van behandeling van diabetes gravidarum^{15,16}

studiekenmerken	omschrijving	
	'Australian carbohydrate intolerance study in pregnant women' ¹⁵	'Multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes' ¹⁶
selectie voor deelname	risicofactoren voor diabetes gravidarum, of: afwijkende 50 g glucosebelastingtest bij een amenorroeduur van 16-30 weken	afwijkende 50 g glucosebelastingtest bij een amenorroeduur van 24-30 weken (universele screening)
orale glucosetolerantietest (OGTT) amenorroeduur ten tijde van OGTT criteria voor diagnose 'diabetes gravidarum'	met 75 g glucose; glucosewaarde bepaald na 0, 1 en 2 h 24-34 weken nuchtere waarde < 7,8 mmol/l en 2-uurswaarde OGTT 7,8-11,1 mmol/l	met 100 g glucose; glucosewaarde bepaald na 0, 1, 2 en 3 h 24-30 weken nuchtere waarde < 5,3 mmol/l, en: 2 van 3 waarden afwijkend: 1 h ≥ 10,0 mmol/l; 2 h ≥ 8,6 mmol/l; 3 h ≥ 7,8 mmol/l
ontvangen zorg controlegroep interventiegroep	standaard zorg volgens lokaal protocol dieetadvies, zelfmonitoring van glucosewaarden, insuliner therapie indien nodig	standaard zorg volgens lokaal protocol dieet advies, zelfmonitoring glucosewaarden, insuliner therapie indien nodig
criteria voor insuliner therapie	2x nuchtere glucosewaarde > 5,5 mmol/l, of: 1x capillaire glucosewaarde > 9,0 mmol/l, of: 1x postprandiale glucosewaarde > 8,0 mmol/l	≥ 50% van de nuchtere glucosewaarden ≥ 5,3 mmol/l, of: postprandiale glucosewaarde > 6,7 mmol/l na 1 week dieet
uitkomsten		
primaire uitkomsten	samengesteld: perinatale mortaliteit, schouderdystocie, fractuur, plexuslaesie; en daarnaast: opname neonatologie; icterus met fototherapie; inleiding baring; sectio caesarea (primair of secundair); maternale gezondheidsstatus*	samengesteld: perinatale mortaliteit, intra-uteriene vruchtdood, neonatale hypoglykemie, hyperbilirubinemie, hyperinsulinemie en geboortetrauma
secundaire uitkomsten	amenorroeduur bij baring; geboortegewicht; aantal prenatale controles; aantal antenatale opnames; wijze van bevallen; zwangerschapshypertensie; andere zwangerschapscomplicaties	geboortegewicht > 90e of < 10e percentiel; neonatale vetmassa; respiratoire distresssyndroom; opname op de neonatale intensivereenheid; neonatale behandeling met glucose intraveneus; partus prematurus; sectio caesarea; schouderdystocie; maternale gewichtstoename; pre-eclampsie of hypertensie; opnameduur ziekenhuis
berekening groeps grootte	hypothese: behandeling reduceert risico samengestelde uitkomst van 5,2 naar 2,0%, power van 80%, type 1-fout van 5%; benodigde groeps grootte: n = 1000	hypothese: behandeling reduceert risico samengestelde uitkomst van 25 naar 17%, power van 80%, type 1-fout van 5%; benodigde groeps grootte: n = 950
aantal geïncludeerde patiënten	1000	958

* Maternale gezondheidsstatus werd beoordeeld met behulp van een vragenlijst waarbij algemene en mentale gezondheid, lichamelijk, sociaal en emotioneel functioneren, pijn en vitaliteit werden geëvalueerd.

een aantal belangrijke perinatale en maternale uitkomsten (zie tabel 2). Behandeling van (lichte) diabetes gravidarum (vastgesteld met een 75 g- of 100 g-OGTT) reduceert de kans op ernstige perinatale complicaties (samengestelde uitkomst van schouderdystocie, geboortetrauma en sterfte), pre-eclampsie en de geboorte van kinderen met een geboortegewicht > 4000 g of > 90e percentiel.

SCREENING EN BELEID IN NEDERLAND

NIEUWE RICHTLIJN

Omdat diabetes gravidarum zelden leidt tot symptomen of klachten, lijkt screening de enige manier om patiënten

op te sporen. In 2006 is de multidisciplinaire richtlijn 'Diabetes en zwangerschap' verschenen. In deze richtlijn werd aangeraden om bij de eerste zwangerschapscontrole een glucosemeting zonder gespecificeerde glucosebelasting op een willekeurig tijdstip ('random' glucosetest) of een nuchtere glucosewaarde te laten bepalen om hyperglykemie vroeg in de zwangerschap (pre-existente diabetes mellitus) op te sporen. Screening in het tweede trimester (tussen 24 en 28 weken zwangerschap) werd niet aanbevolen, omdat er ten tijde van het opstellen van deze richtlijn onvoldoende bewijs was dat dit effectief zou zijn.¹⁷ Met het oog op de resultaten van de hierboven beschreven onderzoeken is dit laatste advies heroverwogen. In de nieuwe richtlijn van de NVOG 'Diabetes en

TABEL 4 Uitkomsten van de 'Australian carbohydrate intolerance study in pregnant women', waarin onderzocht werd of behandeling van zwangerschapsdiabetes leidt tot minder perinatale complicaties¹⁵

kenmerken	interventiegroep, n (%)	controlegroep, n (%)	gecorrigeerde RR (95%-BI)	gecorrigeerde p-waarde
neonaten	506	524		
ernstige complicaties	7 (1)	23 (4)	0,33 (0,14-0,75)	0,01
sterfte	0 (0)	5 (1)		0,07
schouderdystocie	7 (1)	16 (3)	0,46 (0,19-1,10)	0,08
fractuur	0 (0)	1 (< 1)		0,38
zenuwletsel	0 (0)	3 (1)		0,11
opname op afdeling Neonatologie	357 (71)	321 (61)	1,13 (1,03-1,23)	0,01
icterus of fotherapie	44 (9)	48 (9)	0,93 (0,63-1,37)	0,72
geboortegewicht > 90e percentiel	68 (13)	115 (22)	0,62 (0,47-0,81)	< 0,001
maternaal	490	510		
inleiding baring	189 (39)	150 (29)	1,36 (1,15-1,62)	< 0,001
sectio caesarea	152 (31)	164 (32)	0,96 (0,80-1,16)	0,70
electief	72 (15)	61 (12)	1,17 (0,85-1,60)	0,33
spoedindicatie	80 (16)	103 (20)	0,87 (0,68-1,13)	0,31
pre-eclampsie	58 (12)	93 (18)	0,70 (0,51-0,95)	0,02

TABEL 5 Uitkomsten van de 'A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes'-studie, waarin onderzocht werd of behandeling van milde diabetes gravidarum leidt tot minder perinatale en obstetrische complicaties¹⁶

	interventiegroep, n (%)	controlegroep, n (%)	relatief risico (97%-BI)	p-waarde
neonatale uitkomst				
samengestelde uitkomst	149 / 460 (32,4)	163 / 440 (37,0)	0,87 (0,73-1,05)	0,14
hypoglykemie	62 / 381 (16,3)	55 / 357 (15,4)	1,06 (0,76-1,47)	0,75
schouderdystocie	7 / 476 (1,5)	18 / 455 (4,0)	0,37 (0,16-0,88)	0,02
geboortetrauma	3 / 476 (0,63)	6 / 455 (1,32)	0,48 (0,12-1,90)	0,33
hyperinsulinemie	75 / 423 (17,7)	92 / 403 (22,8)	0,78 (0,59-1,02)	0,07
geboortegewicht > 90e percentiel	34 / 477 (7,1)	66 / 454 (14,5)	0,49 (0,33-0,73)	< 0,01
maternale uitkomst				
sectio caesarea	128 / 476 (26,9)	154 / 455 (33,8)	0,79 (0,65-0,97)	0,02
pre-eclampsie	12 / 476 (2,5)	25 / 455 (5,5)	0,46 (0,22-0,97)	0,02
hypertensie of pre-eclampsie	41 / 476 (8,6)	62 / 455 (13,6)	0,63 (0,42-0,96)	0,01

zwangerschap' die in juni 2010 is verschenen, wordt ook screening in het tweede trimester geadviseerd.¹⁸

SCREENINGSMETHODE

Uit een inventarisatie die wij onder Nederlandse gynaecologen en verloskundigen uitvoerden vóór het verschijnen van de nieuwe NVOG-richtlijn, bleek dat screening in het eerste trimester door een groot deel van de gynaecologen (46/68; 68%) en verloskundigen (75/92; 82%) verricht werd. Screening in het tweede trimester werd verricht door ongeveer de helft van de gynaecologen (36/68; 53%) en door meer dan de helft van de verloskundigen (60/92; 65%), meestal bij zwangeren met risicofactoren.

De inventarisatie werd verricht met een onlinevragenlijst (via www.questionpro.com) met vragen over screening en behandeling. De vragenlijst werd per email verstuurd naar 1 gynaecoloog per ziekenhuis met een obstetrische afdeling (n = 93) en naar 129 willekeurige verloskundigenpraktijken. De respons was 73% (68/93) onder gynaecologen en 71% (92/129) onder verloskundigen. De resultaten van de enquête zijn weergegeven in tabel 6 en 7.

Uit de inventarisatie blijkt een grote verscheidenheid aan strategieën, waarbij de random glucosemeting het meest wordt toegepast. De meest gebruikte test om diabetes

gravidarum vast te stellen was de ontbijt- of lunchtest, waarbij de glucosewaarde 1 en 2 h na ontbijt of lunch bepaald wordt (29/68; 43%), gevolgd door de 75 g-OGTT (21/68; 31%), en de glucosedagcurve (13/68; 19%).

BESCHOUWING

Diabetes gravidarum gaat gepaard met verhoogde morbiditeit en behandeling ervan leidt tot betere uitkomsten.¹⁴⁻¹⁶ Tijdige opsporing is van belang, maar wordt gecompliceerd doordat diabetes gravidarum vaak asymptomatisch verloopt. De enige manier om patiënten op te sporen, is daarom door middel van screening.

Uit een inventarisatie onder verloskundigen en gynaecologen blijkt dat er in Nederland vóór het verschijnen van de NVOG-richtlijn zowel in de eerste lijn als in de tweede lijn grote diversiteit was in het beleid rond screening en diagnostiek. De meest gebruikte test voor screening in Nederland is de random glucosetest. Deze test kent een matige reproduceerbaarheid en accuratesse,¹⁹ en zou daarom niet in het tweede trimester gebruikt moeten worden. Bijna twee derde van de gynaecologen gebruikt doorgaans een ontbijt- of lunchtest of een glucosedagcurve om diabetes gravidarum vast te stellen. De

TABEL 6 Uitkomsten van een inventarisatie onder Nederlandse gynaecologen en verloskundigen ten aanzien van het uitgevoerde screeningsbeleid om diabetes gravidarum op te sporen

kenmerken screening	gynaecologen, n (%) (n = 68)	verloskundigen, n (%) (n = 92)	totaal, n (%) (n = 160)
tijdens eerste trimester			
wordt verricht	46/68 (67,6)	75/92 (81,5)	121/160 (75,6)
wordt niet verricht	22/68 (32,4)	17/92 (18,5)	39/160 (24,4)
tijdens tweede trimester			
wordt verricht	36/68 (52,9)	60/92 (65,2)	96/160 (60,0)
wordt niet verricht	32/68 (47,1)	32/92 (34,8)	64/160 (40,0)
deelnemers screening tijdens tweede trimester			
alle vrouwen	15/36 (41,7)	21/60 (35,0)	36/96 (37,5)
vrouwen met risicofactoren	21/36 (58,3)	39/60 (65,0)	60/96 (62,5)
methoden van screening toegepast in tweede trimester (meerdere antwoorden mogelijk)			
nuchtere glucosemeting	17/36 (47,2)	28/60 (46,7)	45/96 (46,9)
random glucosemeting	29/36 (80,6)	45/60 (75,0)	74/96 (77,1)
belastingtest met 50 g glucose	9/36 (25,0)	20/60 (33,3)	29/96 (30,2)
ontbijt- of lunchtest	15/36 (41,7)	19/60 (31,7)	34/96 (35,4)
glucosedagcurve	17/36 (47,2)	26/60 (43,3)	43/96 (44,8)
risicofactoren	32/36 (88,9)	51/60 (85,0)	83/96 (86,5)
meest gebruikte screeningsmethode in het tweede trimester			
nuchtere glucosemeting	1/36 (2,8)	3/60 (5,0)	4/96 (4,2)
random glucosemeting	18/36 (50,0)	26/60 (43,3)	44/96 (45,8)
belastingtest met 50 g glucose	2/36 (5,6)	1/60 (1,7)	3/96 (3,1)
ontbijt- of lunchtest	6/36 (16,7)	8/60 (13,3)	14/96 (14,6)
glucosedagcurve	3/36 (8,3)	9/60 (15,0)	12/96 (12,5)
risicofactoren	6/36 (16,7)	13/60 (21,7)	19/96 (19,8)

TABEL 7 Uitkomsten van een inventarisatie onder Nederlandse gynaecologen ten aanzien van het uitgevoerde beleid met betrekking tot diagnostische testen voor diabetes gravidarum

vervolgtest op aanwezigheid diabetes gravidarum	gynaecologen, n (%) (n = 68)
verricht bij (meerdere antwoorden mogelijk):	
positieve screeningstest	43/68 (63,2)
aanwezigheid van symptomen	37/68 (54,4)
vrouwen met risicofactoren	34/68 (50,0)
direct een orale glucosetolerantietest (OGTT) of diagnostische test	8/68 (11,7)
meest gebruikte vervolgtest	
OGTT met 75 g glucose	21/68 (30,9)
OGTT met 100 g glucose	4/68 (5,9)
ontbijt- of lunchtest*	29/68 (42,6)
glucosedaycurve	13/68 (19,1)

* Glucosemeting 1 en 2 h na ontbijt of lunch

betrouwbaarheid van deze testen zijn echter nauwelijks onderzocht. Zowel de HAPO-studie als de gerandomiseerde interventieonderzoeken sluiten aan op de OGTT.¹⁴

¹⁶ Hoewel de OGTT door sommigen als weinig fysiologisch wordt beschouwd, is de reproduceerbaarheid redelijk (75-79%).^{20,21}

Het gebruik van inaccurate en inconsistente testmethoden kan leiden tot onderdiagnostiek en onderbehandeling van diabetes gravidarum, met daardoor potentieel vermijdbare complicaties. De NVOG-richtlijn adviseert screening in het eerste trimester van in ieder geval vrouwen met een risicofactor voor diabetes gravidarum, door middel van bepaling van de nuchtere glucosewaarde of door een random glucosetest. De richtlijn adviseert om bij vrouwen met risicofactoren voor diabetes gravidarum in het tweede trimester een 75 g-OGTT te verrichten. Bij vrouwen met diabetes gravidarum in de voorgeschiedenis is het advies om reeds bij 16 weken een OGTT te ver-

- **Diabetes gravidarum is gerelateerd aan een verhoogde kans op perinatale en maternale complicaties.**
- **Behandeling van diabetes gravidarum vermindert de kans op deze complicaties.**
- **Omdat behandeling de kans op complicaties vermindert en zwangerschapsdiabetes zelden gepaard gaat met symptomen, verdient opsporing door middel van screening aanbeveling.**
- **Het gebruik van inaccurate screeningsmethoden, zoals een glucosemeting zonder gespecificeerde glucosebelasting, moet worden vermeden.**
- **Het verdient de aanbeveling om diabetes gravidarum vast te stellen met een orale glucosetolerantietest met 75 g glucose.**

richten en deze bij een niet-afwijkende uitslag te herhalen bij 24 tot 28 weken zwangerschapsduur.¹⁸

CONCLUSIE

Verder onderzoek naar kosten en effecten van verschillende screeningstrategieën dient helder te maken wat de optimale strategie is om diabetes gravidarum tijdig op te sporen, om zo het aantal perinatale en maternale complicaties als gevolg van deze aandoening te verminderen. Tot die tijd zal getest en behandeld moeten worden volgens de richtlijn van de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie, die gebaseerd is op de best beschikbare evidence.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 29 november 2010

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2011;155:A2291

[Meer op www.ntvg.nl/klinischepraktijk](http://www.ntvg.nl/klinischepraktijk)

LITERATUUR

- Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus; Report of a WHO consultation. *Diabet Med.* 1998;15:539-53.
- American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 2009;32(Suppl 1):S62-S67.
- O'Sullivan JB, Mahan CM. Criteria for oral glucose tolerance test in pregnancy. *Diabetes.* 1964;13:278-85.
- Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, et al. Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 2007;30(Suppl. 2):S251-S260.
- Getahun D, Nath C, Ananth CV, Chavez MR, Smulian JC. Gestational diabetes in the United States: temporal trends 1989 through 2004. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;198:525.e1-5
- King H. Epidemiology of glucose intolerance and gestational diabetes in women of childbearing age. *Diabetes Care.* 1998;21(Suppl 2):B9-B13.
- 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.
- Evers IM, de Valk HW, Visser GH. Risk of complications of pregnancy in women with type 1 diabetes: nationwide prospective study in the Netherlands. *BMJ.* 2004;328:915.
- Cheung NW, McElduff A, Ross GP. Type 2 diabetes in pregnancy: a wolf in sheep's clothing. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2005;45:479-83.

- 10 Sermer M, Naylor CD, Gare DJ, et al. Impact of increasing carbohydrate intolerance on maternal-fetal outcomes in 3637 women without gestational diabetes. The Toronto Tri-Hospital Gestational Diabetes Project. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;173:146-56.
- 11 Yang X, Hsu-Hage B, Zhang H, Zhang C, Zhang Y, Zhang C. Women with impaired glucose tolerance during pregnancy have significantly poor pregnancy outcomes. *Diabetes Care.* 2002;25:1619-24.
- 12 Jarrett RJ. Gestational diabetes mellitus. *BMJ.* 1993;306:1065.
- 13 Greenberg JA. Gestational diabetes: what's the problem? *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194:299.
- 14 Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, et al; HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med.* 2008;358:1991-2002.
- 15 Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS; Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS) Trial Group. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med.* 2005;352:2477-86.
- 16 Landon MB, Spong CY, Thom E, et al. A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. *N Engl J Med.* 2009;361:1339-48.
- 17 Nederlandse Internisten Vereniging. Richtlijn 'Diabetes en zwangerschap'. 2006.
- 18 Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie. Richtlijn 'Diabetes en zwangerschap' Versie 2.0; 2010.
- 19 van Leeuwen M, Zweers EJ, Opmeer BC, et al. Comparison of accuracy measures of two screening tests for gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2007;30:2779-84.
- 20 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.
- 21 Harlass FE, Brady K, Read JA. Reproducibility of the oral glucose tolerance test in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;164:564-8.