

Samenvatting

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 schildklier substitutie.
- 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 α -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 α -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.

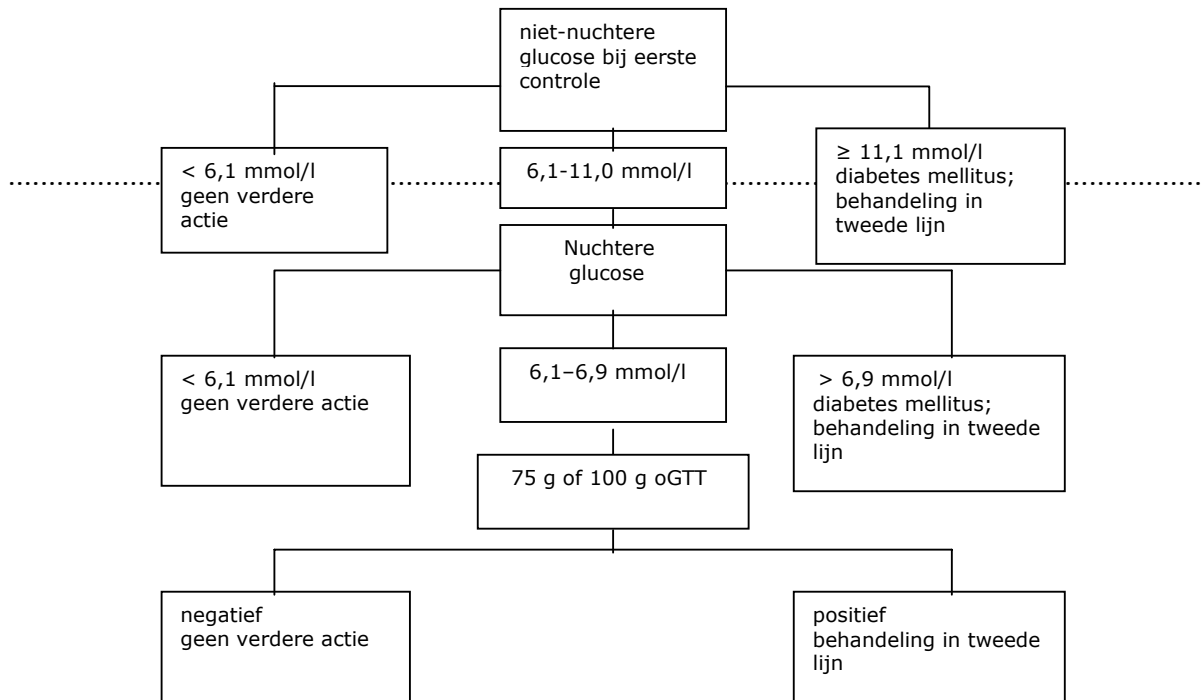
Er zijn geen gerandomiseerde studies naar het effect van screening op ZDM op de uitkomst en als zodanig kan universele of geselecteerde screening niet geadviseerd worden boven adequate diagnostiek.

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 uurs) 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^e percentiel aan het einde van het tweede trimester en milde hyperglykemie (nuchtere glucose ≤ 5.8 mmol/l en postprandiale glucose ≤ 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^e percentiel) kan bij een milde hyperglykemie (nuchtere glucose ≤ 5.8 mmol/l en postprandiale glucose ≤ 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 plasmagluucose 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.

