

Diabetes gravidarum

Joni Dollee, Tobias Bonten, Rebecca Painter, Just Eekhof

Diabetes gravidarum (zwangerschapsdiabetes) is een stoornis in de koolhydraatstofwisseling die ontstaat of voor het eerst ontdekt wordt tijdens de zwangerschap. De aandoening geeft meestal geen klachten, maar is gerelateerd aan perinatale en maternale complicaties, dus screening is noodzakelijk. Dieet- en beweegadviezen volstaan bij 80% van de patiënten.

ETIOLOGIE EN PATHOGENESE

Aan het begin van de zwangerschap ontstaat onder invloed van oestrogenen en progestagenen hyperplasie van de bèta-cellen in de alvleesklier en neemt de insulinesecretie toe. Dit stimuleert dat de moeder glucose opslaat om later de groei van de foetus te ondersteunen. Normaal gesproken stijgt de insulineproductie tot 200-250% van normaal.

In de loop van de zwangerschap neemt de gevoeligheid voor insuline af onder invloed van placentale hormonen. Bij diabetes gravidarum daalt die gevoeligheid extra sterk en slaat de moeder minder glucose op, zodat er meer glucose via de placenta naar de foetus gaat en de foetale insulinesecretie toeneemt. Als gevolg hiervan neemt de kans op overmatige groei van de foetus toe, met macrosomie en mogelijk orgaanbeschadiging tot gevolg [kader].

In het bloed van vrouwen met diabetes gravidarum stijgt de concentratie inflammatoire cytokines en daalt de adiponecinespiegel. Daardoor neemt de lipolyse toe en stijgt de

MOGELIJKE COMPLICATIES VAN DIABETES GRAVIDARUM

Moeder:

- hypertensieve aandoeningen, inclusief pre-eclampsie
- sectio caesarea
- langetermijnrisico op diabetes type 2 en op hart- en vaatziekten

Kind:

- *large for gestational age* (LGA) > P90
- structurele afwijkingen
- prematuriteit
- macrosomie
- schouderdystocie
- hypoglykemie na de geboorte
- hyperbilirubinemie na de geboorte
- langetermijnrisico op overgewicht en diabetes type 2

Bronnen: Zondag 2018;¹ NVOG-richtlijn 2018;³ Martis 2018.⁶

ANAMNESE EN ONDERZOEK

Diabetes gravidarum geeft over het algemeen geen klachten. Vraag in de anamnese naar risicofactoren die een indicatie zijn voor een orale glucosetolerantietest (OGTT):

- diabetes gravidarum in de voorgeschiedenis
- BMI > 30
- eerder kind met geboortegewicht > P95 of > 4500 g
- eerstegraads familielid met diabetes mellitus
- migratieachtergrond uit landen met hoge prevalentie van diabetes mellitus [Zuid-Aziaten, Hindoestanen, Afro-Caribiërs, vrouwen uit het Midden-Oosten of Noord-Afrika]
- onverklaarde intra-uteriene vruchtdood in de voorgeschiedenis
- polycysteusovariumsyndroom³

concentratie vetzuren in het bloed. Deze passeren de placenta en zorgen, los van de glucoseopname, voor foetale adipositas. Daarom hebben vrouwen met diabetes gravidarum, zelfs als deze goed behandeld is, een verhoogde kans op een macrosom kind.²

EPIDEMIOLOGIE

De prevalentie van diabetes gravidarum bij zwangeren is wereldwijd naar schatting 2-9%, in Nederland 3-5%.⁴ Het aantal verwijzingen naar de tweede lijn wegens diabetes gravidarum stijgt: in 2011 werd 1% van de zwangeren verwezen, in 2015 2%. Redenen zijn onder andere de gestegen prevalentie van overgewicht en obesitas bij zwangere vrouwen en verruiming van de diagnostische criteria.¹

Bepaal bij het lichamelijk onderzoek lengte en gewicht om het BMI te berekenen. Het is belangrijk dat de verloskundige de groei van de foetus en hoeveelheid vruchtwater controleert op symptomen van diabetes gravidarum. Als eenmaal diabetes gravidarum is vastgesteld, is regelmatige bloeddrukcontrole belangrijk vanwege een verhoogd risico op hypertensie en pre-eclampsie.

De gouden standaard voor de diagnose is een OGTT in het tweede trimester (24-28 weken). De test houdt in dat de zwangere na het bepalen van de nuchtere plasma- of bloedglucosewaarde een drankje met 75 g glucose inneemt en dat de glucosewaarde 2 uur later opnieuw wordt bepaald [tabel 1].

DE KERN

- Diabetes gravidarum is gerelateerd aan perinatale en maternale complicaties.
- De aandoening geeft meestal geen klachten, dus screening is noodzakelijk.
- Stel de diagnose in het tweede trimester met de orale glucosetolerantietest (OGTT).
- Een koolhydraatarm dieet is bij 80% van de patiënten voldoende.
- Bij medicamenteuze behandeling is insuline eerste keus.
- Na de zwangerschap is er levenslang 50% kans op het ontstaan van diabetes mellitus type 2.

Screenen

Screenen op diabetes gravidarum is in Nederland de taak van de verloskundige. De Koninklijke Nederlandse Organisatie van Verloskundigen (KNOV) en de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG) adviseren niet standaard te screenen, maar wel bij alle vrouwen met risicofactoren. Voer bij deze groep in het eerste trimester een (bij voorkeur nuchtere) glucosebepaling uit om de vrouwen met een nog onbekende pre-existente diabetes op te sporen, en in het tweede trimester een OGTT. De NVOG adviseert bij vrouwen met diabetes gravidarum in de voorgeschiedenis of met een afwijkende glucosewaarde in het eerste trimester al bij 16 weken een OGTT te doen. Een OGTT is ook geïndiceerd als er tijdens de zwangerschap aanwijzingen zijn voor diabetes gravidarum, zoals macrosomie en/of polyhydramnion.³ Ondanks het duidelijke advies van de KNOV verschillen de afspraken over de screening per regio. Punten van discussie zijn het standaard screenen van alle zwangeren, de beste manier van screenen (nuchter glucose, random glucose, ontbijt-lunchtest, dagcurve, OGTT) en het moment van screenen (alleen in het tweede trimester of ook in het eerste).

BELEID EN VERWIJZING

De verloskundige brengt de huisarts op de hoogte van de diagnose en behandeling. Die verwijst in principe alle vrouwen met diabetes gravidarum naar de gynaecoloog. Regionaal kunnen de afspraken hierover afwijken; indien dieetmaatregelen voldoende zijn, kan de zwangere soms onder controle blijven

bij de verloskundige. In dat geval moeten er goede afspraken gemaakt zijn tussen verloskundige, diëtiste en tweede lijn. Als glucoseverlagende medicatie geïndiceerd is, is verwijzing naar de gynaecoloog altijd noodzakelijk.³

Dieet- en beweegadvies

De behandeling van eerste keus is dieetadvies op geleide van glucosedagcurves die minimaal tweemaal per week bepaald worden [tabel 2].¹ Na de diagnose wordt de patiënte binnen 1 week verwezen naar een diëtiste voor advies op basis van een koolhydraatarm dieet. Ze krijgt ook het advies voldoende te bewegen, bijvoorbeeld 30 minuten per dag wandelen. Dit beleid volstaat bij 80% van vrouwen met milde diabetes gravidarum.

Medicamenteuze behandeling

Als het dieet- en beweegadvies niet binnen 2 weken tot voldoende verbetering van de dagcurves leidt, is medicamenteuze behandeling geïndiceerd bij een nuchtere glucoseconcentratie > 5,3 mmol/l of een niet-nuchtere glucoseconcentratie > 6,7 mmol/l. Deze medicamenteuze behandeling is voorbehouden aan de tweede lijn. Eerste keus is insuline, tweede keus zijn orale antidiabetica. Metformine is acceptabel als behandeling met insuline niet mogelijk is doordat de vrouw niet wil of durft (het Farmacotherapeutisch Kompas vermeldt geen specifieke risico's). Metformine is niet de behandeling van eerste keus want het passeert de placenta en er is weinig bekend over de langetermijngevolgen voor kinderen. Glibenclamide wordt alleen overwogen bij vrouwen met diabetes gravidarum bij wie insuline niet mogelijk is en die met metformine alleen niet uitkomen. Glibenclamide passeert de placenta in geringe mate en er is een zeer kleine kans dat het bij het kind hypo's kan veroorzaken.

De bevalling en daarna

Wanneer diabetes gravidarum wordt behandeld met alleen dieetadviezen en de foetus zich normaal ontwikkelt, heeft het geen consequenties voor de bevalling. Het gebruik van insuline of andere glucoseregulerende medicatie is een indicatie om de bevalling in te leiden of een sectio te verrichten rond een zwangerschapsduur van 38 weken.⁴ Vrouwen met diabetes gravidarum kunnen post partum hun glucoseverlagende medicatie staken. Om persistenten-

Tabel 1

Afwijkende glucosewaarden bij de orale glucosetolerantietest*

Bepaling	Veneus plasma	Capillair volbloed
Nuchter	> 7,0 mmol/l	> 6,1 mmol/l
2 uur na inname van een 75-grams glucose-oplossing	> 7,8 mmol/l	> 7,8 mmol/l

* De diagnose 'diabetes gravidarum' wordt gesteld bij ten minste 1 afwijkende waarde. Bron: Zondag 2018.¹

Tabel 2

Streefwaarden voor dagcurve bij diabetes gravidarum met dieet

Dagcurve bij dieet	Capillair volbloed
Nuchter	≤ 5,3 mmol/l
1 uur postprandiaal	≤ 7,8 mmol/l
2 uur postprandiaal	≤ 6,7 mmol/l

Bron: Zondag 2018.¹



Behandeling verkleint de kans op een te groot kind, geboorteproblemen, een keizersnede of een te lage glucosespiegel bij de pasgeborene.

Foto: Shutterstock

WAT IS AANGETOOND?

- Er is wereldwijd geen consensus over de gouden standaard of de afkapwaarden om diabetes gravidarum vast te stellen. Voor de diagnostiek en behandeling volgen we in dit artikel de NVOG-richtlijn, die gebaseerd is op een combinatie van bewijs en consensus binnen Nederland.
- Het bewijs voor de voordelen en risico's van de verschillende behandelmethode is in 2018 samengebracht in een overzicht van cochrane reviews.⁶ Voor een groot aantal uitkomstmaten was gebrek aan bewijs.
- Leefstijlveranderingen kunnen LGA voorkomen [RR 0,60; 95%-BI 0,50 tot 0,71; 6 RCT's, n = 2994], maar vergroten waarschijnlijk ook het risico op het inleiden van de bevalling [RR 1,20; 95%-BI 0,99 tot 1,46; 4 RCT's, n = 2699].
- Insuline geeft vergeleken met orale diabetica waarschijnlijk een verhoogd risico op hypertensieve zwangerschapsaandoeningen [RR 1,89; 95%-BI 1,14 tot 3,12; 4 RCT's, n = 1214]. De invloed op het risico van sectio, LGA en perinatale sterfte was niet eenduidig.

de hyperglykemie uit te sluiten, moet 6 weken post partum een nuchtere glucosebepaling worden gedaan. Vanwege een verhoogde kans op diabetes type 2 (50% in de eerstvolgende 5 jaar) is jaarlijkse diabetescontrole geïndiceerd.³ Na 5 jaar kan de controlefrequentie verlaagd worden naar driejaarlijks.⁵ Pasgeboren kinderen van vrouwen die tijdens de zwangerschap diabetesmedicatie hebben gehad, worden in het ziekenhuis gescreend op hypoglykemie. Als de moeder alleen dieetadviezen heeft gehad, is de kans op langetermijnschade bij het kind minder evident, maar bij een geboortegewicht > P90 wordt geadviseerd het kind altijd te screenen.³

PREVENTIE EN VOORLICHTING

Bij de meeste vrouwen kan zwangerschapsdiabetes behandeld worden met een dieet- en beweegadvies, slechts een minderheid heeft glucoseverlagende medicijnen nodig zoals insuline. Na de diagnose zijn intensieve glucosecontroles nodig. Als de bloedglucosespiegel goed onder controle is, verkleint dat de kans op een te groot kind, geboorteproblemen, een keizersnede of een te lage glucosespiegel bij de pasgeborene.⁶ Na de zwangerschap is de zwangerschapsdiabetes meestal voorbij, maar de kans op zwangerschapsdiabetes bij volgende zwangerschappen blijft verhoogd. Ook de kans op het ontwikkelen van diabetes type 2 is verhoogd en daarvoor zijn extra diabetescontroles nodig. ■

LITERATUUR

1. Zondag L. Factsheet diabetes gravidarum. Utrecht: KNOV, 2018.
2. Brown J, Grzeskowiak L, Williamson K, Downie MR, Crowther CA. Insulin for the treatment of women with gestational diabetes. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;11:CD012037.
3. NVOG-richtlijn Zwangerschap en diabetes mellitus, versie 3.0. Utrecht: NVOG, 2018.
4. Multidisciplinaire richtlijn Diabetes en zwangerschap. Utrecht: Federatie Medisch Specialisten, 2018.
5. NHG-werkgroep Diabetes mellitus type 2. NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2, versie 5.1. Utrecht: NHG, 2018.
6. Martis R, Crowther CA, Shepherd E, Alsweiler J, Downie MR, Brown J. Treatments for women with gestational diabetes mellitus: an overview of Cochrane systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;8:CD012327.

Dollee J, Bonten T, Painter R, Eekhof J. Diabetes gravidarum. *Huisarts Wet* 2020;63; DOI: 10.1007/s12445-020-0831-2.
Den Haag: Joni Dollee, huisarts. Leids Universitair Medisch Centrum, afdeling Public health & Eerstelijngeneeskunde, Leiden: dr. Tobias Bonten, huisarts-epidemioloog; dr. Just Eekhof, huisarts-epidemioloog: j.a.h.eekhof@lumc.nl. UMC Amsterdam: dr. Rebecca Painter, gynaecoloog. Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven. Deze bijdrage in de serie Kleine kwalen is een bewerkte versie van het hoofdstuk dat eerder gepubliceerd is in het boek 'Kleine kwalen en alledaagse klachten tijdens de zwangerschap' onder redactie van Just Eekhof, Sjoerd Bruggink, Marissa Scherptong-Engbers, Annemarije Kruis en Tobias Bonten. Houten: Bohn Stafleu van Loghum, 2020. Publicatie gebeurt met toestemming van de uitgever.