

# DIABETES MELLITUS EN ZWANGERSCHAP

Versie 2.0

Verantwoording

NVOG

# Inhoudsopgave

<b><u>Omschrijving van het probleem</u></b> .....	1
<b><u>Analyse van de beschikbare kennis</u></b> .....	2
<u>Doel van de richtlijn</u> .....	2
<u>Definities</u> .....	2
<u>Kennisdomein</u> .....	2
<u>Controle van de glucoseregulatie</u> .....	2
<u>Counseling</u> .....	2
<u>Effect van diabetes mellitus type 1 en 2 op de zwangerschap</u> .....	3
<u>Effect van de zwangerschap op diabetes</u> .....	5
<u>Comorbiditeit</u> .....	6
<u>Graviditeit</u> .....	6
<b><u>Diabetes gravidarum (GDM)</u></b> .....	7
<u>Definitie</u> .....	7
<u>Screening, diagnostiek en behandeling</u> .....	7
<u>Screening</u> .....	7
<u>Diagnostiek</u> .....	8
<u>Behandeling</u> .....	8
<u>Partus</u> .....	9
<u>Neonaat</u> .....	9
<u>Neonatale hypoglykemie</u> .....	9
<u>Overige neonatale complicaties</u> .....	10
<u>Post partum</u> .....	10
<b><u>Conclusies, minimaal vereiste zorg en kernaanbevelingen</u></b> .....	11
<b><u>Referenties</u></b> .....	12
<b><u>Colofon</u></b> .....	15
<b><u>Disclaimer</u></b> .....	16

## Omschrijving van het probleem

Diabetes tijdens de zwangerschap gaat gepaard met een verhoogde kans op maternale, foetale en neonatale mortaliteit en morbiditeit, zoals prematuriteit, structurele afwijkingen, perinatale sterfte, foetale macrosomie en neonatale hypoglykemieën.<sup>1,2</sup> Een zo goed mogelijke glucoseregulatie, zowel preconceptioneel als gedurende de zwangerschap, is van groot belang voor vermindering van bovengenoemde complicaties.<sup>3,4</sup>

In Nederland worden jaarlijks circa 400 zwangere vrouwen met diabetes mellitus (DM) type 1 behandeld (incidentie 0,2%). Het aantal zwangere vrouwen met DM type 2 is vergelijkbaar of zelfs hoger dan dat met DM type 1.<sup>5</sup> Daarnaast zijn er vrouwen bij wie diabetes tijdens de zwangerschap wordt vastgesteld, dat wil zeggen zwangerschapsdiabetes/diabetes gravidarum (GDM). GDM komt in ongeveer 3-5% van alle zwangerschappen voor. Over screening en behandeling van GDM bestaat wereldwijd nog geen uniformiteit.

# Analyse van de beschikbare kennis

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op de subhoofdstuk- en/of paragraaftitel.

## Doel van de richtlijn

Deze richtlijn vervangt de NVOG-richtlijn 'Diabetes mellitus en zwangerschap' van november 2000. Hij is een praktische vertaling naar het NVOG-richtlijnenformat van de in 2006 verschenen multidisciplinaire richtlijn 'Diabetes en zwangerschap' van de Nederlandse Internisten Vereniging en de in 2008 verschenen Engelse NICE-richtlijn 'Diabetes in pregnancy', aangevuld met recente literatuurgegevens.<sup>6,7</sup> De hier gepresenteerde richtlijn beperkt zich tot de obstetrische aspecten en laat de glucoseregulatie voor een belangrijk deel buiten beschouwing.

## Definities

DM is een stofwisselingsziekte die ontstaat als gevolg van een insulinetekort. Bij DM type 1 is er een absoluut insulinetekort ten gevolge van een primaire aanmaakstoornis, terwijl bij DM type 2 een relatief insulinetekort samenhangend met een sterke receptoronvoeligheid op de voorgrond staat. Vrouwen met DM (type 1 of type 2) die zwanger worden, vallen in één groep, namelijk preconceptionele diabetes mellitus (PDM). Daarnaast zijn er vrouwen bij wie tijdens de zwangerschap diabetes wordt vastgesteld, diabetes gravidarum (GDM).

## Kennisdomein

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op de subhoofdstuk- en/of paragraaftitel.

## Controle van de glucoseregulatie

Het HbA1c geeft een globaal beeld van de gemiddelde glucosespiegel gedurende een voorafgaande periode van ongeveer twee maanden.<sup>8</sup> Nederlands onderzoek heeft laten zien dat de HbA1c-waarde alleen geen goede afspiegeling is van de complexiteit van de glucoseregulatie.<sup>9</sup> Bij een HbA1c tussen 6-7% (42-53 mmol/mol) kunnen gemakkelijk schommelingen voorkomen, te weten hyperglykemische pieken en hypoglykemieën.<sup>8</sup> Daarom moet naast de HbA1c-waarde de glucosedagcurve een even grote rol spelen bij de beoordeling van de glucoseregulatie. De toepassing van het continue glucosemonitorsysteem (CGMS) tijdens diabetische zwangerschappen dient bij voorkeur te worden uitgebreid. Recent onderzoek laat zien dat het additionele gebruik van het CGMS op een aantal momenten tijdens de zwangerschap leidt tot een betere glucoseregulatie en tot een vermindering van macrosome kinderen.<sup>10</sup>

## Counseling

De werkgroep is van mening dat preconceptionele advisering gewenst is. Punten van aandacht tijdens preconceptionele advisering:

- *effect van diabetes op de zwangerschap*

- kans op een miskraam
- kans op structurele afwijkingen
- de rol van prenatale diagnostiek
- risico's van foetale macrosomie
- kans op (plotselinge) intra-uteriene sterfte
- kans en risico's van pre-eclampsie
- kans en risico's van vroeggeboorte
- gebruik van glucoseverlagende medicatie en co-medicatie
- diabetische complicaties

- *effect van de zwangerschap op diabetes*

- nefropathie
- retinopathie
- neuropathie en macro-angiopathie

- comorbiditeit, zoals schildklierafwijkingen
- erfelijkheid

## Effect van diabetes mellitus type 1 en 2 op de zwangerschap

**Miskraam** De kans op een miskraam bij zwangeren met DM type 1 of type 2 is niet verhoogd ten opzichte van vrouwen zonder diabetes, tenzij de glucoseregulatie gestoord is (HbA1c  $\geq$  7,5% (58 mmol/mol), RR 4,0, 95%-CI 1,2-13,1).<sup>11-13</sup>

### Structurele afwijkingen

In de algemene zwangere populatie is de kans op een structurele afwijking 2-3%.<sup>14,15</sup> Bij zwangere vrouwen met PDM ligt deze kans tussen 2,7 en 16,8%.<sup>16,17</sup> De incidentie van structurele afwijkingen is gerelateerd aan de glucoseregulatie vroeg in de zwangerschap. Preconceptionele voorbereiding is dan ook van uitgesproken belang voor vrouwen met DM type 1 of type 2. De frequentie van (ernstige) hypoglykemieën bepaalt in hoeverre een optimale glucoseregulatie haalbaar maar ook veilig is voor de moeder. Een HbA1c-waarde  $<$  6,1% (43 mmol/mol) (dit is binnen twee standaarddeviaties (SD) van de gemiddelde HbA1c, afhankelijk van de HbA1c-assay) wordt als optimaal beschouwd en een HbA1c-waarde  $<$  7,0% (53 mmol/mol) ( $<$  4 SD) als acceptabel, om een zwangerschap aan te gaan. Er zijn geen aanwijzingen dat klinische hypoglykemieën geassocieerd zijn met het ontstaan van structurele afwijkingen. Deze worden mogelijk wel veroorzaakt door eventuele hyperglykemische episodes.<sup>9,20,21</sup>

Prospectief Nederlands onderzoek heeft aangetoond dat de kans op structurele afwijkingen 8,8% is (95%-CI 5,7-11,9), onderverdeeld in 5,5% ernstig en 3,3% mild.<sup>9</sup> De incidentie van structurele afwijkingen is hoger bij een hogere HbA1c-waarde in het eerste trimester; 6,3% bij HbA1c van 4,0-6,0% (20-42 mmol/mol), 6,4% bij een HbA1c van 6,1-7,0% (43-53 mmol/mol) en 12,9% bij een HbA1c  $>$  7,0% (53 mmol/mol). Het percentage ernstige structurele afwijkingen is 2,7% bij een HbA1c  $<$  7% (53 mmol/mol) versus 10% bij een HbA1c  $>$  7% (53 mmol/mol) (RR 0,27, 95%-CI 0,09-0,79). Ook hebben vrouwen met DM type 1 met een geplande zwangerschap een significant lagere kans op structurele afwijkingen dan die met een ongeplande zwangerschap, respectievelijk 4,2% versus 12,2% (OR 0,34, 95%-CI 0,13-0,88).

Hoewel structurele afwijkingen vaker voorkomen bij DM, worden deze minder vaak prenataal gedetecteerd. Dit lijkt gerelateerd aan de body mass index (BMI) van de zwangere vrouw.<sup>22</sup>

De meest voorkomende structurele afwijkingen bij diabetische zwangeren zijn hartafwijkingen, urogenitale afwijkingen en neuralebuisdefecten. Vooral bij het caudaal regressiesyndroom moet primair gedacht worden aan maternale DM.

In het derde trimester kan een cardiale hypertrofie bij 15-40% van de foetussen optreden, vooral bij macrosome kinderen. Het overgrote deel is reversibel postpartum.<sup>23</sup>

### Rol van prenatale diagnostiek

Geavanceerd ultrageluidonderzoek wordt gezien als het meest zinvolle diagnostische onderzoek voor het opsporen van structurele afwijkingen bij de foetus. De vrouw heeft formeel recht op een amniocentese bij een zwangerschapsduur rond 16 weken voor het bepalen van het  $\alpha_1$ -foetoproteïne (AFP) in vruchtwater. Het is de vraag of het risico op een punctiecomplicatie (een miskraam, immatuur gebroken vliezen) opweegt tegen het voordeel (detectie van neuralebuisdefecten naast diagnostiek van het syndroom van Down). De detectie van neuralebuisdefecten met behulp van echoscopisch onderzoek is gelijk aan AFP-bepaling in vruchtwater en ligt rond de 90%.<sup>24</sup>

DM geeft geen verhoogd risico op chromosomale afwijkingen.

### Foetale macrosomie

In Nederland heeft circa 50% van de pasgeborenen van vrouwen met DM type 1 een geboortegewicht boven de  $P_{90}$ , 25% een gewicht boven de  $P_{97,7}$  en weegt 20% meer dan 4000 gram.<sup>5</sup> HbA1c-waarden voorspellen slechts een deel van het optreden van macrosomie (verklaarde variantie  $<$  5%).<sup>25-27</sup>

Bij continue glucoseregistraties blijkt dat bijna alle moeders van kinderen met een geboortegewicht van boven de  $P_{97,7}$  bij een zwangerschapsduur rond de 24 weken een verhoogde glucosespiegel overdag hebben (en geen verhoogd HbA1c) in vergelijking met moeders van niet-macrosome kinderen.<sup>8,28,29</sup> Striktere glucoseregulatie, vooral in het tweede trimester van de zwangerschap, lijkt dus bij te dragen aan een normale foetale groei.<sup>30</sup> Een andere risicofactor voor foetale macrosomie is de geboorte van een eerder kind met een

geboortegewicht boven de  $P_{90}$ . Circa 85% van deze vrouwen blijkt in een volgende zwangerschap opnieuw een macrosoom kind te krijgen.<sup>29</sup>

Zwangeren met ernstige vasculaire complicaties hebben juist een verhoogde kans op intra-uteriene groeirestrictie.<sup>31-33</sup> Hierbij kan het gaan om een gemaskeerde intra-uteriene groeirestrictie bij een ogenschijnlijk normaal gegroeide foetus. In Nederland heeft 3% van de pasgeboren van vrouwen met DM type 1 een geboortegewicht  $< P_{10}$  en 1%  $< P_{2,3}$ .

### Intra-uteriene sterfte

Zwangerschappen van vrouwen met DM type 1 zijn geassocieerd met het optreden van plotselinge onbegrepen intra-uteriene sterfte. In twee bevolkingsonderzoeken in Engeland uit de jaren negentig bedroeg de incidentie hiervan circa 2%.<sup>34,35</sup> In een meer recent Nederlands cohort bedroeg dit slechts 1 van de 323 kinderen.<sup>9</sup> Mogelijk had deze ogenschijnlijk betere uitkomst te maken met een betere glucoseregulatie en een hoge incidentie van electieve vroeggeboorte bij macrosome kinderen.

Plotselinge intra-uteriene sterfte betreft vooral macrosome kinderen en het is aannemelijk dat hierbij hoge en/of sterk fluctuerende maternale glucosewaarden een rol spelen. Andere factoren die geassocieerd zijn met intra-uteriene sterfte zijn diabetische nefropathie, roken en een lagere sociale status.<sup>36</sup>

Histologisch onderzoek van de placenta laat een grote diffusieafstand tussen maternale intravilleuze ruimte en foetoplacentaire capillairen zien (onrijpe placenta) en veelal is er een lage placenta-index (foetus groot ten opzichte van placentagewicht).<sup>35</sup>

Vóór een zwangerschapsduur van 35 weken is een intra-uteriene sterfte zeldzaam, terwijl het risico lijkt toe te nemen vanaf 38 weken.<sup>37</sup>

Veelal is het dopplerbloedstroomprofiel van het bloed in de navelstrengarterie niet afwijkend voorafgaand aan een plotselinge intra-uteriene sterfte, zodat dit onderzoek geen voorspellende waarde heeft.<sup>38</sup> Indien de doorbloeding van de navelstrengarterie afwijkend is bij een ogenschijnlijk normale groei, is er mogelijk sprake van een gemaskeerde intra-uteriene groeirestrictie of afbuigende groei. Waakzaamheid is geboden bij alle gevallen van intra-uteriene groeirestrictie; hiervoor wordt verwezen naar de NVOG-richtlijn 'Foetale groeibeperking'.<sup>39</sup>

### Pre-eclampsie

Vrouwen met DM type 1 hebben ongeveer 12% kans om pre-eclampsie te ontwikkelen, vooral late pre-eclampsie (zwangerschapsduur  $> 34$  weken).<sup>9</sup> Naarmate de diabetes met meer vaatcomplicaties gepaard gaat, is de kans op pre-eclampsie hoger. De streefwaarde (140/90 mm Hg) voor de bloeddruk is tijdens de zwangerschap gelijk aan die van zwangere vrouwen zonder diabetes.<sup>6</sup>

### Vroeggeboorte

In Nederland wordt circa een derde van de kinderen van vrouwen met DM type 1 prematuur geboren (zwangerschapsduur  $< 37$  weken). Meestal betreft dit een iatrogene vroeggeboorte.<sup>9,40</sup> Bij zwangere vrouwen met diabetische vasculopathie is de kans op pre-eclampsie, intra-uteriene groeirestrictie en daaraan gerelateerde vroeggeboorte verhoogd.<sup>31,32</sup>

Het voordeel van een versnelde longrijping weegt op tegen het nadeel van de verstoring van de glucoseregulatie door de corticosteroïden. Daarom dienen ook bij diabetes met een dreigende vroeggeboorte bij een zwangerschapsduur  $< 34$  weken corticosteroïden te worden gegeven ter bevordering van de foetale longrijping. Men kan anticiperen op de optredende hyperglykemie. Weeënremming kan worden bewerkstelligd met de oxytocinereceptorantagonist atosiban, evenals met nifedipine; dat laatste middel lijkt zelfs de insulinegevoeligheid te verbeteren.<sup>41</sup>

### Glucoseverlagende medicatie en comedicatie

- *Insuline*. Analoge kortwerkende insulines kunnen veilig in de zwangerschap worden gebruikt. De ervaring met langwerkende analoge insulines is nog beperkt, zodat deze middelen vooralsnog niet als veilig genoeg kunnen worden beschouwd.
- *Orale glucoseverlagende medicatie*. Metformine en glibenclamide. Beide geneesmiddelen zijn niet geregistreerd voor gebruik in de zwangerschap, maar lijken vooralsnog veilig.
- *Antihypertensiva*. Remmers van het angiotensine-converting enzyme (ACE-remmers) en angiotensinereceptorblokkers (ARB's) zijn zowel teratogeen als foetotoxisch en moeten daarom worden gestaakt. De kans op structurele afwijkingen bij het gebruik van ACE-remmers in het eerste trimester is verhoogd (RR 2,7).<sup>42</sup> Veelgebruikte antihypertensiva zijn methyldopa, labetalol en nifedipine.
- *Statines*. Er is weinig bekend over het gebruik van statines in de zwangerschap en eventuele schadelijke effecten. In een review lijkt er, indien er rekening wordt gehouden met andere predisponerende factoren zoals overgewicht en diabetes, geen verhoogde kans op structurele

afwijkingen.<sup>43</sup> Het staken van statines in de zwangerschap moet worden overwogen, aangezien een lipidestijging in de zwangerschap fysiologisch is. Uitzondering hierop vormt de groep vrouwen met familiale hypercholesterolemie waarbij continueren van de medicatie mogelijk een positief effect heeft op het voorkomen van atherosclerose in het nageslacht.<sup>44</sup>

- *Foliumzuur*. Bij voorkeur preconceptioneel starten in een dosering van 0,5 mg/dag tot een zwangerschapsduur van 10 weken ter preventie van neuralebuisafwijkingen.<sup>45</sup>

### Diabetische complicaties

Preconceptionele bepaling van de eiwituitscheiding en creatinineklaring is van belang om een diabetische nefropathie aan te tonen dan wel uit te sluiten. Bij een creatinineklaring van  $\geq 80$  ml/min. met of zonder proteïnurie zijn er geen redenen om een zwangerschap af te raden. Bij een creatinineklaring van  $< 80$  ml/min. moet rekening worden gehouden met een afname van de nierfunctie tijdens de zwangerschap en is strikte monitoring en behandeling van een eventueel aanwezige hypertensie geboden. Diabetische retinopathie dient bij voorkeur in de zes maanden voorafgaand aan een zwangerschap geëvalueerd te worden. Bij afwijkingen moet een controleschema worden opgesteld op individuele basis.

- *Nefropathie*. Microproteïnurie (30-300 mg/24 uur) gaat gepaard met een verhoogde kans op pre-eclampsie en vroeggeboorte.<sup>46</sup> Bij een ernstige nefropathie is de kans op hypertensieve complicaties, placenta-insufficiëntie en vroeggeboorte hoger naarmate de creatinineklaring lager is en draagt de mate van eiwitverlies hieraan niet aantoonbaar bij.<sup>47,48</sup> De aanwezigheid van preëxistente hypertensie potentieert dit effect. Bij 26% van alle zwangeren met diabetische nefropathie is een vroeggeboorte ( $< 34$  weken) noodzakelijk, meestal vanwege de ontwikkeling van een ernstige pre-eclampsie. Een (gesuperponeerde) pre-eclampsie ontwikkelt zich overigens bij 53% van deze patiënten. Bij 9% van deze vrouwen is er ook sprake van intra-uteriene groeirestrictie.<sup>46</sup>
- *Retinopathie*. Er is geen onafhankelijke relatie vastgesteld tussen retinopathie en de zwangerschapsuitkomst.<sup>49</sup>
- *Neuropathie*. Er is geen relatie vastgesteld tussen neuropathie en zwangerschapsuitkomst.
- *Coronaire angiopathie*. Er zijn alleen casusbeschrijvingen beschikbaar over de zwangerschapsuitkomst bij vrouwen met DM type 1 met een doorgemaakte klinische manifestatie van coronaire angiopathie. Uit (oudere) publicaties blijkt een goede prognose voor de zwangerschap bij diabetische vrouwen die vóór de zwangerschap een myocardinfarct doormaakten en/of coronaire bypasschirurgie ondergingen. Een myocardinfarct tijdens de zwangerschap gaat gepaard met een slechtere zwangerschapsuitkomst.<sup>50,51</sup>

### Effect van de zwangerschap op diabetes

**Nefropathie** De zwangerschap bij vrouwen met een preëxistente microproteïnurie, als teken van beginnende diabetische nefropathie (bij een normale creatinineklaring), gaat gepaard met een versterkte toename van de eiwituitscheiding in vergelijking tot de fysiologische toename. Bij een deel van de patiënten ontstaat in het derde trimester een nefrotisch syndroom, dat na de partus verdwijnt.

De (beperkte) literatuurgegevens over patiënten met een ernstige diabetische nefropathie (proteïnurie en/of verminderde creatinineklaring) suggereren dat de kans op een zwangerschapsgelateerde verslechtering van de nefropathie toeneemt naarmate de preconceptionele creatinineklaring lager is. Met andere woorden, een preconceptioneel verminderde creatinineklaring predisponert tot verdere verslechtering van de nierfunctie.<sup>6</sup>

### Retinopathie

Zwangerschap kan het ontstaan of de verergering van diabetische retinopathie veroorzaken. Het effect is het meest uitgesproken bij bestaande retinopathie. Snelle verbetering van de glucoseregulatie tijdens het eerste trimester verhoogt de kans op het ontstaan dan wel het verslechteren van retinopathie. Ook het tweede trimester en de postpartumperiode zijn belangrijke monitoringsmomenten. Op de lange termijn heeft de zwangerschap geen negatief effect op de ontwikkeling van retinopathie.

Preconceptioneel, eind tweede trimester en binnen zes maanden postpartum dient het aanwezig zijn van retinopathie geëvalueerd te worden.<sup>6</sup> Bij bestaande of ontstane afwijkingen moet het schema geïntensiveerd worden op individuele basis. Het aanwezig zijn van diabetische retinopathie is geen indicatie voor een primaire sectio.

### Neuropathie

Er zijn geen consistente effecten beschreven van zwangerschap op neuropathie.



## Comorbiditeit

**Schildklierafwijkingen** Bij vrouwen met DM type 1 is de prevalentie van auto-immuun schildklierandoeningen twee- tot driemaal hoger dan in algemene populatie. De meest voorkomende schildklierandoeningen tijdens de zwangerschap zijn de auto-immuun hypothyreoïdie en postpartum thyreoiditis.<sup>52,53</sup>

Preconceptioneel kan men volstaan met het bepalen van TSH. In het eerste trimester moeten het TSH en het FT<sub>4</sub> worden bepaald in verband met onderdrukking van het TSH. Een adequate behandeling van een (subklinische) hypothyreoïdie is belangrijk voor de psychomotorische ontwikkeling van het kind.<sup>54</sup>

### Erfelijkheid

DM type 1 erft multifactorieel over (<http://www.erfocentrum.nl/>). Dit betekent dat zowel erfelijke aanleg als omgevingsfactoren een rol spelen bij het ontstaan van diabetes. De rol van erfelijkheid is minder van toepassing bij DM type 1 dan bij type 2 (zie tabel 1).

Tabel 1. Erfelijkheid van diabetes mellitus

kans op DM (%)	type 1	type 2
als een broer of zus diabetes heeft	1-8	15-20
als een van de ouders diabetes heeft	1-4	10-20
als beide ouders diabetes hebben	20-40	40
als een neef of nicht diabetes heeft	1-2	6-10
bij eeniïge tweelingen	23-50	70-90

## Graviditeit

**Echoscopisch onderzoek** Naast de routine prenatale controles is er een indicatie voor geavanceerd echoscopisch onderzoek (type I) in het eerste en tweede trimester. De werkgroep is van mening dat in het eerste trimester (11-14 weken) naast het uitsluiten van grote neuralebuisdefecten (anencefalie, spina bifida, caudaal regressiesyndroom) ook meting moet plaatsvinden van de nuchal translucency (NT) vanwege de associatie met foetale hartafwijkingen.<sup>55</sup> Dit staat los van het al dan niet berekenen van de kans op het downsyndroom. Foetussen met een verdikte NT (> P<sub>95</sub>) komen in aanmerking voor foetale echocardiografie. Hierdoor zal de detectie van congenitale hartafwijkingen toenemen.<sup>22</sup>

### CTG-bewaking

Het is onduidelijk of reguliere CTG-bewaking aan het einde van de zwangerschap beter is dan bewaking die beperkt blijft tot de subpopulatie van risicopatiënten, aangevuld met nauwgezet vragen naar het voelen van kindsbewegingen.

Risicopatiënten zijn onder andere vrouwen met suboptimale glucoseregulatie (glucoseschommelingen) en een foetale macrosomie. Prospectief gerandomiseerd onderzoek naar de toegevoegde waarde van deze bewaking is er echter niet.<sup>56</sup>

# Diabetes gravidarum (GDM)

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op de subhoofdstuk- en/of paragraaftitel.

## Definitie

**Definitie** GDM is elke vorm van hyperglykemie die tijdens de zwangerschap wordt ontdekt, onafhankelijk van het feit of deze afwijking na de zwangerschap weer verdwijnt.<sup>57</sup> Zwangerschappen gecompliceerd door GDM worden gekenmerkt door een hogere kans op perinatale en maternale complicaties, zoals macrosomie, schouderdystocie (neonatale fracturen of plexusletsel), neonatale hypoglykemie en neonatale hyperbilirubinemie.<sup>58</sup> Tevens hebben vrouwen met een doorgemaakte GDM 50% kans om binnen vijf jaar diabetes te ontwikkelen.<sup>59</sup>

Vrouwen bij wie aan het eind van het eerste trimester c.q. bij de eerste prenatale controle de glucosewaarde verhoogd is, hebben een groter risico op een gecompliceerde zwangerschap (o.a. structurele afwijkingen).<sup>57</sup> Meest waarschijnlijk is hier sprake van een (niet eerder ontdekte) DM type 1 of type 2, die al voor de zwangerschap bestond. Hoeveel vrouwen dit jaarlijks in Nederland betreft, is niet bekend.

## Screening, diagnostiek en behandeling

Bij de opsporing van GDM moet onderscheid worden gemaakt tussen screening en diagnostiek. Screening wil zeggen dat, zonder te letten op klachten of symptomen, vrouwen die zwanger zijn worden getest op GDM. Diagnostiek wil zeggen dat onderzoek wordt gedaan op indicatie wanneer een symptoom (zoals macrosomie en/of polyhydramnion) tijdens de zwangerschap verdenking geeft op GDM. Recent zijn de eerste resultaten van de Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) studie gepubliceerd.<sup>60</sup> Dit is een observationeel onderzoek naar de relatie tussen milde hyperglykemie in de zwangerschap (dus nog geen diabetes) en de kans op perinatale en maternale complicaties. Er werd een lineaire relatie gevonden tussen hogere nuchtere, 1-uurs, en 2-uursglucosewaarde (van de 75 grams orale glucosetolerantietest (OGTT)) en een grotere kans op perinatale complicaties (o.a. macrosomie, geboortetrauma, neonatale hypoglykemie). Het blijkt echter vooralsnog moeilijk om een afkapwaarde van de 75 grams OGTT vast te stellen waarboven de kans op complicaties verhoogd is.

Het is lang onduidelijk geweest of behandeling van GDM de kans op perinatale complicaties zou verminderen. In 2005 is een gerandomiseerd onderzoek (ACHOIS-studie) gepubliceerd naar de gevolgen van behandeling van GDM voor moeder en kind.<sup>58</sup> Dit onderzoek laat zien dat behandeling van GDM het aantal ernstige perinatale complicaties verlaagt (1% versus 4%, RR 0,33, 95%-CI 0,14-0,75, NNT = 34). Een recent verschenen gerandomiseerd onderzoek naar de behandeling van milde GDM bevestigt dit.<sup>61</sup> Opsporing en behandeling van vrouwen met GDM lijkt dus zinvol.

## Screening

De screening vindt plaats zowel in het eerste als in het tweede trimester. De werkgroep is van mening dat dit alleen gebeurt bij vrouwen met risicofactoren. De risicofactoren zijn:

- GDM in voorgeschiedenis
- een BMI > 30 (kg/m<sup>2</sup>) bij de eerste prenatale controle
- een eerder kind met een geboortegewicht > P<sub>95</sub> of > 4500 gram
- eerstegraads familielid met diabetes
- bepaalde etnische groepen waarin diabetes veel voorkomt (Zuid-Aziaten, o.a. Hindoestanen, Afro-Caribiërs, vrouwen uit het Midden-Oosten, Marokko en Egypte)
- onverklaarde intra-uteriene vruchtdood in de voorgeschiedenis
- polycysteus-ovariumsyndroom

### *Screening eerste trimester (bij de eerste prenatale controle)*

De screening bij vrouwen met bovengenoemde risicofactoren wordt gedaan met een random, maar bij voorkeur met een nuchtere glucose, gevolgd door een OGTT indien afwijkend, (zeker bij vrouwen met een GDM in de voorgeschiedenis) om een niet eerder ontdekte pre-existente DM op te sporen (zie [figuur 1](#)).<sup>57</sup> Hoewel het in formele zin om GDM gaat, is het duidelijk dat het een andere vorm is met andere consequenties dan een later in de zwangerschap ontdekte milde hyperglykemie.

### Screening tweede trimester (zwangerschapsduur 24-28 weken)

In de praktijk worden bij vrouwen met bovengenoemde risicofactoren vaak nuchtere of random glucosewaarden en/of dagcurves bepaald. De reproduceerbaarheid, sensitiviteit en specificiteit van deze testen voor screening in het tweede trimester zijn niet bewezen.<sup>62</sup>

In de literatuur wordt de een- of de tweestapsmethode gebruikt om GDM op te sporen.<sup>7,9,57</sup> Het is met de huidige evidence niet duidelijk welke methode te prefereren is.<sup>63</sup> De werkgroep geeft voorsnog de voorkeur aan de eenstapsmethode, gezien de praktische uitvoerbaarheid.

- Eenstapsmethode: het opsporen van GDM bij zwangere vrouwen met een of meerdere risicofactoren voor GDM door middel van een 75 grams OGTT.<sup>64</sup> De diagnose GDM wordt gesteld bij tenminste één afwijkende waarde, zie tabel 2.<sup>6</sup>
- Tweestapsmethode: een 50 grams glucose-challengetest (GCT), indien afwijkend, gevolgd door een 75 of 100 grams OGTT. Een GCT is afwijkend indien één uur na belasting de glucosewaarde > 7,8 mmol/l is. De diagnose GDM bij een 100 grams OGTT wordt gesteld bij ten minste twee afwijkende waarden, zie tabel 2.<sup>57,61</sup>

Tabel 2. Afwijkende glucosewaarden

75 grams OGTT	veneus plasma (mmol/l)	capillair volbloed (mmol/l)
nuchter	≥ 7,0	≥ 6.1
na 2 uur	≥ 7,8	≥ 7.8
De diagnose GDM wordt gesteld bij ten minste één afwijkende waarde		
100 grams OGTT	veneus plasma (mmol/l)	
nuchter	≥ 5,3	
na 1 uur	≥ 10,0	
na 2 uur	≥ 8,6	
na 3 uur	≥ 7,8	
De diagnose GDM wordt gesteld bij ten minste twee afwijkende waarden		

Bij vrouwen met een GDM in de voorgeschiedenis wordt geadviseerd om ook bij een zwangerschapsduur van 16 weken al een OGTT te verrichten. Is de uitslag normaal, dan dient een OGTT alsnog te worden herhaald bij een zwangerschapsduur 24-28 weken.<sup>7</sup>

## Diagnostiek

Diagnostiek naar GDM wordt verricht op indicatie indien in het tweede trimester (of later in de zwangerschap) een symptoom, zoals macrosomie en/of polydramnion, verdenking geeft op GDM. Diagnostiek wordt verricht door middel van een 75 grams OGTT.

## Behandeling

Behandeling van GDM vindt plaats in de tweede lijn en begint met een dieetadvies. Het advies is om minimaal 2x per week een dagcurve te bepalen. Wanneer dit dieet binnen 1-2 weken na starten niet leidt tot een verbetering van de glucoseregulatie, weerspiegeld in de streefwaarden (nuchter glucose ≤ 5,3 mmol/l, de postprandiale eenuurswaarde ≤ 7,8 mol/l en/of de tweeuurswaarde ≤ 6,7 mmol/l, capillair) moet glucoseverlagende medicatie worden voorgeschreven.<sup>6,7</sup> Behandeling met insuline is nog steeds het middel van eerste keus, zeker in het eerste trimester van de zwangerschap. In het tweede trimester kan ook worden overwogen om eerst orale antidiabetica te starten.

Er zijn twee gerandomiseerde studies verricht waarbij óf metformine óf glibenclamide is vergeleken met insuline als behandeling voor GDM.<sup>65,66</sup> De orale middelen lieten vergelijkbare glucoseregulatie en zwangerschapsuitkomsten zien.<sup>67</sup> Langetermijn-follow-up-gegevens van het gebruik van beide middelen in de zwangerschap bestaan nog niet en bovendien zijn deze middelen niet geregistreerd voor gebruik tijdens de zwangerschap. Eventueel zou voor een specifieke patiëntenpopulatie (beperkte geestelijke vermogens, sterke niet-compliance of taalbarrière) het gebruik van orale medicatie kunnen worden overwogen als eerste keuze

of als additief middel bij hoge insulinebehoefte. Vooral nog heeft glibenclamide de voorkeur boven metformine aangezien glibenclamide (voor zover bekend) de placenta niet passeert.<sup>66</sup>

Recente studies laten zien dat bij de keuze voor insuline ook het al dan niet bestaan van foetale macrosomie meeweegt. Als aan het eind van het tweede trimester de foetale buikomvang  $< P_{75}$  en daarnaast ook de mate van hyperglykemie beperkt is, is er minder reden om met insulinebehandeling te starten. Bij een foetale buikomvang  $> P_{75}$  is strikte insulinebehandeling geboden.<sup>28</sup> In het algemeen wordt tot een zwangerschapsduur van 36 weken gestart met insuline. Tegelijkertijd moet terughoudendheid worden betracht bij een foetale buikomvang  $< P_{30}$  om een intra-uteriene groeirestrictie te voorkomen.

## Partus

**Tijdstip en wijze van bevallen** Specifieke risico's van zwangerschappen bij vrouwen met DM type 1 en 2 zijn gerelateerd aan een hogere incidentie van intra-uteriene sterfte bij voortduren van de zwangerschap en de kans op een schouderdystocie bij een macrosoom kind.<sup>6,57</sup> De zogenoemde plotselinge intra-uteriene sterfte komt vooral voor bij macrosome foetussen en een zwangerschapsduur  $> 35$  weken, met mogelijk een piek rond 38 weken.<sup>58</sup>

Er is slechts één gerandomiseerde studie met betrekking tot inleiding (bij zwangerschapsduur 38 weken) of een afwachtend beleid.<sup>68</sup> Dit onderzoek betreft 200 met insuline behandelde vrouwen, van wie 187 met GDM. In de ingeleide groep was bij geboorte minder vaak een macrosoom kind (10% versus 23%) en een schouderdystocie (0% versus 3%). In beide groepen werd even vaak een keizersnede verricht.

Het advies is om bij vrouwen met DM bij wie geen macrosoom kind wordt verwacht de partus na te streven bij een zwangerschapsduur van 38-39 weken.<sup>68</sup> Bij afwezigheid van risicofactoren (macrosomie, intra-uteriene groeirestrictie, matige glucoseregulatie) zou nog afgewacht kunnen worden tot een zwangerschapsduur van 40 weken. Er is geen harde bewijsvoering aanwezig om excessief macrosome foetussen eerder geboren te laten worden,<sup>9,69,70</sup> hoewel bij DM type 1 een duidelijk verhoogde incidentie op schouderdystocie wordt gerapporteerd bij geboortegewicht  $> 4500$  gram (circa 25%).<sup>70,71</sup> Het is onduidelijk of op basis van deze gegevens deze incidentie kan worden teruggebracht met het verrichten van een electieve sectio bij een geschat foetaal gewicht van  $> 4500$  gram. Een dergelijk beleid leidt waarschijnlijk tot een toename van sectio's en foutpositieve resultaten, maar is bij zwangeren met PDM verdedigbaar, gelet op de hoge incidentie van macrosomie en schouderdystocie in vergelijking met de algemene populatie.<sup>72</sup> Zwangerschappen van vrouwen met GDM eindigen in ongeveer 30% in een sectio, bij vrouwen met DM type 1 of type 2 kan dit zelfs oplopen tot 45% (normale populatie 12% sectio's).

Ook bij een zwangerschapsduur  $> 34$  weken kan men overwegen om voorafgaand aan het (vaginaal) prematuur termineren van de zwangerschap de longrijpheid van het kind na te gaan door middel van een amnionpunctie in het vruchtwater om de lecithine/sfingomyeline-ratio (L/S-ratio) of de lamellar body count (LBC, een sneltest) te bepalen, gezien de verhoogde kans op een vertraagde longrijping (o.a. bij matige glucoseregulatie, extreme foetale macrosomie en polyhydramnion); dit geldt ook in het geval van een geplande sectio  $< 39$  weken zwangerschapsduur. Zowel de L/S-ratio als de LBC is betrouwbaar bij diabetische zwangerschappen. Bij een polyhydramnion is de LBC verlaagd.<sup>73</sup> Een alternatief is om corticosteroïden te geven voorafgaand aan het termineren van de zwangerschap.<sup>37,74</sup>

Tijdens de bevalling moet de glucose frequent worden gecontroleerd en moet worden gestreefd naar glucosewaarden tussen 4 en 8 mmol/l, capillair) ter voorkoming van zowel maternale ketoacidose als neonatale hypoglykemie. Zo nodig kan gebruik worden gemaakt van een continue infusie van glucose 5% samen met kortwerkend insuline, waarvan de dosering via een infusiepomp getitreerd wordt op geleide van de om de 1 à 2 uur gemeten plasmaglucosespiegels.

## Neonaat

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op de subhoofdstuk- en/of paragraaftitel.

### Neonatale hypoglykemie

**Neonatale hypoglykemie** Neonatale hypoglykemieën komen frequent voor bij pasgeborenen van moeders met DM type 1 (64%) en type 2 (51%).<sup>9,75</sup> Neonatale hypoglykemie komt vaker voor wanneer de glucoseregulatie tijdens de bevalling suboptimaal is. De hypothese is dat maternale hyperglykemie leidt tot foetale hyperglykemie met als gevolg foetaal hyperinsulinisme.<sup>76</sup> Dit laatste zal direct postnataal leiden tot neonatale hypoglykemie als reactie op het onderbreken van de chronisch verhoogde transplacentaire glucoseaanvoer. Dit hyperinsulinisme zorgt ook voor onderdrukking van de productie van ketonlichamen als alternatief substraat en maakt de neonaat extra kwetsbaar. De pasgeborene moet in de eerste uren na de

geboorte worden vervolgd op het ontstaan van hypoglykemie. Een plasmagluucose van 2,6 mmol/l wordt als ondergrens van normaal beschouwd. Indien er geen bijkomende klinische verschijnselen zijn, kan een ondergrens van 2,0 mmol/l worden gehanteerd.

Bij GDM is de literatuur niet eensluidend over de vraag of er bij de neonaten een verhoogde incidentie van hypoglykemieën bestaat. Gezien de gevolgen van hypoglykemie in combinatie met de verwachte lage ketonlichaamproductie is het advies om bij een met insuline behandelde GDM te screenen op hypoglykemie. Voor vrouwen met een GDM en dieet is de kans op langetermijnschade bij het kind als gevolg van hypoglykemie minder evident. Bij een geboortegewicht  $> P_{90}$  wordt echter geadviseerd wel te screenen

## Overige neonatale complicaties

Schouderdystocie (inclusief claviculafractuur en/of laesie van de plexus brachialis), hyperbilirubinemie, ademhalingsproblemen, hypertrofische cardiomyopathie en asfyxie komen frequenter voor bij pasgeborenen van moeders met DM type 1 <sup>6,9</sup> Deze neonatale complicaties komen vaker voor bij macrosome en/of preterm geboren kinderen, maar ook bij meer dan 50% van de niet-macrosome kinderen.<sup>9</sup>

## Post partum

Bij patiënten met DM type 1 neemt de insulinegevoeligheid direct na de bevalling meestal sterk toe. Dit betekent dat de insulinedosis kan worden verlaagd, waarbij de mate van verlaging per individu sterk kan verschillen. Vaak wordt gestart met de insulinedosis van voor de zwangerschap. Bij patiënten die een sectio hebben ondergaan en geen of weinig orale voeding hebben, geldt dit in het bijzonder. Ook borstvoeding geeft een groter risico op hypoglykemie. Borstvoeding moet, net als bij vrouwen zonder diabetes, gestimuleerd worden. Voor patiënten met DM type 2, preconceptioneel op insuline, gelden dezelfde overwegingen. Voor patiënten met DM type 2 die preconceptioneel met orale middelen werden behandeld of alleen met een dieet en die tijdens de zwangerschap met insuline werden behandeld, geldt dat na de bevalling de insuline kan worden gestopt. Bij plasmagluucosewaarden  $> 10$  mmol/l kan weer worden gestart met glucoseverlagende behandeling. Metformine en glibenclamide zijn toegestaan bij borstvoeding.

Vrouwen met GDM kunnen post partum hun glucoseverlagende medicatie staken. Zij dienen zes weken post partum een nuchtere glucosecontrole te verrichten ter uitsluiting van persisterende hyperglykemie. Vanwege een verhoogde kans op DM type 2 na een GDM- 50% in de volgende vijf jaar - is jaarlijkse controle op diabetes geïndiceerd.

Er zijn geen argumenten om vrouwen met diabetes ten aanzien van anticonceptie anders te adviseren dan vrouwen zonder diabetes. De combinatiepil is gecontra-indiceerd bij vrouwen met een ernstige diabetes in combinatie met orgaanschade (nefropathie, retinopathie, neuropathie en/of vaatziekten).<sup>9,77</sup>

Vrouwen met DM of een GDM moeten gewezen worden op de noodzaak van een preconceptioneel consult bij hernieuwde zwangerschapswens.

# Conclusies, minimaal vereiste zorg en kernaanbevelingen

## Diabetes mellitus type 1 en 2

1. De werkgroep is van mening dat vrouwen met diabetes mellitus preconceptioneel gecounseld moeten worden over de gevolgen van de diabetes voor de zwangerschap en vice versa (bewijskrachtniveau D).
2. Het is belangrijk dat zowel preconceptioneel als tijdens de zwangerschap de bloedglucoseregulatie optimaal is, mits veilig voor de moeder (bewijskrachtniveau B).
3. De HbA1c-waarde is geen goede afspiegeling van de complexiteit van de glucoseregulatie. De glucosedagcurve en eventueel een continu glucosemonitorsysteem spelen een grote rol bij de beoordeling van de glucoseregulatie (bewijskrachtniveau C).
4. Bij vrouwen met diabetes mellitus wordt geadviseerd preconceptioneel de eiwituitscheiding en de creatinineklaring te bepalen (bewijskrachtniveau C) en retinopathie te evalueren (bewijskrachtniveau B).
5. Zwangeren met diabetes mellitus dienen geïnformeerd te worden over de verhoogde kans op structurele afwijkingen en op de mogelijkheden van prenatale diagnostiek. De meest zinvolle diagnostiek vormt het geavanceerd ultrageluidonderzoek (type I) bij een zwangerschapsduur van 20 weken. Gewezen moet worden op het formele recht op een amniocentese rond een zwangerschapsduur van 16 weken gezien het verhoogde risico op een neuralebuisdefect (bewijskrachtniveau A).
6. De werkgroep is van mening dat bij zwangeren met diabetes mellitus in het eerste trimester ook de nuchal translucency (NT) gemeten moet worden, gezien de associatie met foetale hartafwijkingen (bewijskrachtniveau D).
7. Preëxistente schildklierafwijkingen en postpartum-thyreoiditis komen frequent voor bij vrouwen met diabetes mellitus type 1 (bewijskrachtniveau A). Preconceptioneel moet het TSH worden bepaald, in het eerste trimester het TSH en FT<sub>4</sub>.

## Diabetes gravidarum

1. De werkgroep is van mening dat bij alle zwangere vrouwen met risicofactoren voor diabetes gravidarum een random, of bij voorkeur een nuchtere glucose wordt bepaald in het eerste trimester, gevolgd door een OGTT indien afwijkend, ter opsporing dan wel uitsluiting van een mogelijk preëxistente diabetes mellitus (bewijskrachtniveau D).
2. Het opsporen van diabetes gravidarum bij een zwangerschapsduur van 24-28 weken wordt aanbevolen bij zwangeren met risicofactoren (bewijskrachtniveau B). De werkgroep geeft vooralsnog de voorkeur aan de eenstapsmethode met een 75 grams OGTT (bewijskrachtniveau D).
3. Bij vrouwen met een diabetes gravidarum in de voorgeschiedenis wordt geadviseerd om al bij een zwangerschapsduur van 16 weken een 75 grams OGTT te verrichten (bewijskrachtniveau B).
4. Diagnostiek naar diabetes gravidarum door middel van een 75 grams OGTT wordt geadviseerd bij symptomen als macrosomie of polyhydramnion (bewijskrachtniveau B).
5. Diabetes gravidarum wordt behandeld in de tweede lijn; eerst met een dieet en eventueel daarna met glucoseverlagende medicatie (bewijskrachtniveau C).
6. Vanwege een verhoogde kans op DM type 2 na een GDM - 50% in de volgende vijf jaar - is jaarlijkse controle op diabetes geïndiceerd (bewijskrachtniveau A).

## Algemeen diabetes mellitus type 1, type 2 en diabetes gravidarum

1. CTG-bewaking aan het einde van de zwangerschap kan worden beperkt tot een subpopulatie van (risico)patiënten (bewijskrachtniveau D).
2. De werkgroep is van mening dat gestreefd moet worden naar een baring bij een zwangerschapsduur van 38-39 weken, hoewel er op basis van de beschikbare kennis ruimte is om in individuele gevallen (optimale instelling, geen foetale macrosomie) een spontane baring af te wachten tot een zwangerschapsduur van 40 weken (bewijskrachtniveau D).



## Referenties

1. Diabetes and Pregnancy Group. French multicentric survey of outcome of pregnancy in women with pregestational diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:2990-3.
2. Penney GC, Mair G, Pearson DW. Outcomes of pregnancies in women with type 1 diabetes in Scotland: a national population-based study. *BJOG* 2003;110:315-8.R
3. ay JG, O'Brien TE, Chan WS. Preconception care and the risk of congenital anomalies in the offspring of women with diabetes mellitus: a meta-analysis. *QJ Med* 2001; 94:435-44.
4. Suhonen L, Hülsmäa V, Teramo K. Glycaemic control during early pregnancy and fetal malformations in women with type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2000;43:79-82.
5. Valk HW de, Nieuwaal NHG van, Visser GHA. Pregnancy outcome in type 2 diabetes mellitus. A retrospective analysis from the Netherlands. *Rev Diabetic Stud* 2006;3:134-42.
6. Diabetes & Zwangerschap. NIV CBO multidisciplinaire richtlijn 2006.  
[www.diabetesfederatie.nl/zorg/richtlijnen-8.html](http://www.diabetesfederatie.nl/zorg/richtlijnen-8.html).
7. NICE guideline Diabetes in pregnancy: management of diabetes and its complications from pre-conception to the postnatal period Clinical guidelines CG63; Issued: March 2008.
8. Kerssen A, Valk HW de, Visser GHA. Do HbA1c-levels adequately reflect glycaemic control during pregnancy in women with type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2006;49:25-8.
9. Evers IM, Valk HW de, Visser GHA. Type 1 diabetic pregnancies are still at high risk for complications: outcome of a nationwide study. *BMJ* 2004;328:915-8.
10. Murphy HR, Rayman G, Lewis K, Kelly S, Johal B, Duffield K, Fowler D, Campbell PJ, Temple RC. Effectiveness of continuous glucose monitoring in pregnant women with diabetes: randomised clinical trial. *BMJ* 2008;337:a1680.
11. Temple R, Aldridge V, Greenwood R, Heyburn P, Sampson M, Stanley K. Association between outcome of pregnancy and glycaemic control in early pregnancy in type 1 diabetes: population based study. *BMJ* 2002;325:1275-6.
12. Hanson U, Persson B, Thunell S. Relationship between haemoglobin A1c in early Type 1 (insulin-dependent) diabetic pregnancy and the occurrence of spontaneous abortion and fetal malformation in Sweden. *Diabetologia* 1990;33:100-4.
13. Mills JL, Simpson JL, Driscoll SG, Jovanovic-Peterson L, Van Allen M, Aarons JH, et al. Incidence of spontaneous abortion among normal women and insulin-dependent diabetic women whose pregnancies were identified within 21 days of conception. *N Engl J Med* 1988;319(25):1617-23.
14. Kalter H, Warkany J. Medical progress. Congenital malformations: etiologic factors and their role in prevention (first of two parts). *N Engl J Med* 1983;308(8):424-31.
15. Kalter H, Warkany J. Congenital malformations (second of two parts). *N Engl J Med* 1983;308(9):491-7.
16. Macintosh MC, Fleming KM, Bailey JA, Doyle P, Modder J, Acolet D, Golightly S, Miller A. Perinatal mortality and congenital anomalies in babies of women with type 1 or type 2 diabetes in England, Wales, and Northern Ireland: population based study. *BMJ* 2006 Jul 22;333(7560):177.
17. Correa A, Gilboa SM, Besser LM, Botto LD, Moore CA, Hobbs CA, Cleves MA, et al. Diabetes mellitus and birth defects. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199(3):237.
18. Kitzmiller JL, Block JM, et al. Managing preexisting diabetes for pregnancy: summary of evidence and consensus recommendations for care. *Diabetes Care* 2008;31:1060-79.
19. [Jensen DM](#), [Korsholm L](#), et al. Peri-conceptual A1C and risk of serious adverse pregnancy outcome in 933 women with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009 Jun;32(6):1046-8.
20. Evers IM, Braak EWMT ter, Valk HW de, Schoot B van der, Janssen N, Visser GHA. Risk indicators for severe hypoglycemia during the first trimester of type 1 diabetic pregnancy. *Diabetes Care* 2002;25:554-9.
21. Steel JM, Johnstone FD, Hepburn DA et al. Can prepregnancy care of diabetic women reduce the risk of abnormal babies? *BMJ* 1990;301:1070-4.
22. Wong SF, Chan FY, Cincotta RB, Oats JJ, McIntyre HD. Routine ultrasound screening in diabetic pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002 Feb;19(2):171-6.
23. Abu-Sulaiman RM, Subaih B. Congenital heart disease in infants of diabetic mothers: echocardiographic study. *Pediatr Cardiol* 2004 Mar-Apr;25(2):137-40.
24. Kooper AJA, Bruijn D de, Ravenswaaij-Arts CMA van, Faas BHW, Creemers JWT, Thomas CMG, Smits APT. Fetal anomaly scan potentially will replace routine AFAFP assays for the detection of neural tube defects. *Prenat Diagn* 2007; 27: 29-33.
25. Small M, Cameron A, Lunan CB, MacCuish AC. Macrosomia in pregnancy complicated by insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1987;10:594-9.
26. Gold AE, Reilly R, Little J, Walker JD. The effect of glycemic control in the pre-conception period and early pregnancy on birth weight in women with IDDM. *Diabetes Care* 1998; 21: 535-8.

27. Johnstone FD, Mao JH, Steel JM, Prescott RJ, Hume R. Factors affecting fetal weight distribution in women with type 1 diabetes. *Br J Obstet Gynaecol* 2000;107:1001-6.
28. Kerssen A. Glucose control in pregnant women with type-I diabetes mellitus. Thesis Universiteit Utrecht, 2005. ISBN 90-393-3956-2.
29. Kerssen A, Valk HW de, Visser GHA. Sibling birth weight as predictor of macrosomia in women with type-I diabetes mellitus. *Diabetologica* 2005;48:1743-8.
30. Kerssen A, Valk HW de, Visser GH. Increased second trimester maternal glucose levels are related to extremely large-for-gestational-age infants in women with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2007 May;30(5):1069-74.
31. Jensen DM, Damm P, Moelsted-Pedersen L, et al. Outcomes in type 1 diabetic pregnancies. *Diabetes Care* 2004;27:2819-23.
32. Dunne FP, Chowdhury TA, Hartland A, Smith T, Brydon PA, McConkey C, Nicholson HO. Pregnancy outcome in women with insulin-dependent diabetes mellitus complicated by nephropathy. *QJM* 1999;92(8); 451-4.
33. Reece EA, Leguizamón G, Homko C. Stringent controls in diabetic nephropathy associated with optimization of pregnancy outcomes. *J Matern Fetal Med* 1998: 213-216.
34. Casson IF, Clarke CA, Howard CV, et al. Outcomes of pregnancy in insulin dependent diabetic women: results of a five year population cohort study. *BMJ* 1997;315: 275-8.
35. Evers IM, Nikkels PGJ, Sikkema JM, Visser GHA. Placental pathology in women with type-I diabetes and in a control group with normal and large-for-gestational age infants. *Placenta* 2003;24:819-25.
36. Lauenborg J, Mathiesen E, Ovesen P, Westergaard JG, Ekbom P, Mølsted-Pedersen L, Damm P. Audit on stillbirths in women with pregestational type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003 May;26(5):1385-9.
37. Visser GHA, Evers IM, Mello G. Management of the macrosomic fetus. In: Hod M et al, eds, *Diabetes & Pregnancy*. London: Taylor & Francis, 2003; pp 455-9.
38. Graves CR. Antepartum fetal surveillance and timing of delivery in the pregnancy complicated by diabetes mellitus. *Clin Obstet Gynecol* 2007;50(4):1007-13.
39. Wolf H. Foetale groeibeperking. NVOG richtlijn, 2008. [www.nvog.nl](http://www.nvog.nl).
40. Dunne F, Brydon P, Smith K, Gee H. Pregnancy in women with type 2 diabetes: 12 years outcome data 1990-2002. *Diabet Med* 2003;20:734-8.
41. Koyama Y, Kodama K, Suzuki M, Harano Y. Improvement of insulin sensitivity by a long-acting nifedipine preparation in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens* 2002;15:927-31.
42. Cooper WO, et al. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med* 2006 Jun 8;354(23):2443-51.
43. Petersen EE, Mitchell AA, Carey JC, Werler MM, Louik C, Rasmussen SA. Maternal exposure to statins and risk for birth defects: a case-series approach. *National Birth Defects Prevention Study*. *Am J Med Genet A* 2008 Oct 15;146A(20):2701-5.
44. Avis HJ, Hutten BA, Twickler MT, Kastelein JJ, Post JA van der, Stalenhoef AF, Vissers MN. Pregnancy in women suffering from familial hypercholesterolemia: a harmful period for both mother and newborn? *Curr Opin Lipidol* 2009 Sep 8. [Epub ahead of print].
45. Gezondheidsraad. Naar een optimaal gebruik van foliumzuur. Den Haag: Gezondheidsraad, 2008; publicatienr. 2008/02.
46. Ekbom P, Damm P, et al. Pregnancy outcome in type 1 diabetic women with microalbuminuria. *Diabetes Care* 2001;24:1739-44.
47. McElvy SS, Demarini S, Miodovnik M, et al. Fetal weight and progression of diabetic retinopathy. *Obstet Gynecol* 2001;97:587-92.
48. Klein BE, Klein R, Meuer SM, et al. Does the severity of retinopathy predict pregnancy outcome. *J Diab Complicat* 1988;2:179-84.
49. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of pregnancy on microvascular complications in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 2000; 23: 1084-91.
50. Darias R, Herranz L, Garcia-Ingelmo MT, et al. Pregnancy in a patient with type 1 diabetes mellitus and prior ischaemic heart disease. *Eur J Endocrinol* 2001;144:309-10.
51. Gordon MC, Landon MB, Boyle J, et al. Coronary artery disease in insulin-dependent diabetes mellitus of pregnancy (class H): a review of the literature. *Obstet Gynecol Rev* 1996;51:437-44.
52. Schildklierstoornissen. NIV-CBO multidisciplinaire richtlijn 2007. [www.internisten.nl/home/richtlijnen/niv/niv/schildklierfunctiestoornissen](http://www.internisten.nl/home/richtlijnen/niv/niv/schildklierfunctiestoornissen).
53. Bekedam D. Schildklier en zwangerschap. NVOG-richtlijn, 2001. [www.nvog.nl](http://www.nvog.nl).
54. Perros P; McCrimmon RJ; Shaw G; Frier BM. Frequency of thyroid dysfunction in diabetic patients: value of annual screening. *Diabet Med* 1995 Jul;12(7):622-7.
55. Wald NJ, Morris JK, Walker K, Simpson JM. Prenatal screening for serious congenital heart defects using nuchal translucency: a meta-analysis. *Prenat Diagn* 2008;28:1094-104.



56. Lagrew DC, Pircon RA, Towers CV, Dorchester W, Freeman RK. Antepartum fetal surveillance in patients with diabetes: When to start? *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:1820-6.
57. American Diabetes Association. 4th workshop Gestational Diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:S103-S105.
58. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *New Engl J Med* 2005;24:2477-86.
59. Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care* 2002;25(10):1862-8.
60. Metzger et al. Hyperglycaemia and Adverse Pregnancy Outcomes (HAPO). *N Eng J Med* 2008 May 8;358(19):1991-2002.
61. Landon MB, Spong CY, Thom E, Carpenter MW, Ramin SM, Casey B, Wapner RJ, Varner MW, et al; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. *N Engl J Med* 2009;361:1339-48.
62. Reece EA, Leguizamón G, Wiznitzer A. Gestational diabetes: the need for a common ground. *Lancet* 2009;373:1789-97.
63. [Leeuwen M van](#), [Zweers EJ](#), [Opmeer BC](#), [Ballegooie E van](#), [Brugge HG ter](#), [Valk HW de](#), [Mol BW](#), [Visser GH](#). Comparison of accuracy measures of two screening tests for gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2007 Nov;30 (11): 2779-84.
64. Health Organization Department of Noncommunicable Disease Surveillance. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO consultation. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva, World Health Organization, 1999.
65. Rowan JA, Hague WM, Gao W, Battin MR, Moore MP; MiG Trial Investigators. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med* 2008 May 8;358(19):2003-15.
66. Langer O, Conway DL, Berkus MD, Xenakis EM, Gonzales O. A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2000 Oct 19;343(16):1134-8.
67. [Nicholson W](#), [Bolen S](#), [Witkop CT](#), [Neale D](#), [Wilson L](#), [Bass E](#). Benefits and risks of oral diabetes agents compared with insulin in women with gestational diabetes: a systematic review. [Obstet Gynecol](#) 2009 Jan;113(1):193-205.
68. Kjos SL, Henry OA, Montoro M, Buchanan TA, Mestman JH. Insuline-requiring diabetes in pregnancy: a randomized trial of active induction of labor and expectant management. *Am J Obstet Gynecol* 1993 Sep;169(3):611-5.
69. Boulvain M, Stan C, Irion O. Elective delivery in diabetic pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(2):CD001997.
70. Sanchez-Ramos L, Bernstein S, Kaunitz AM. Expectant management versus labor induction for suspected fetal macrosomia: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2002 Nov;100(5 Pt 1): 997-1002.
71. Langer O, Berkus MD, Huff RW, Samneloft A. Shoulder dystocia: should the fetus weighing > 4000 g be delivered by cesarean section? *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 831-837.
72. Evers IM. Pregnancy outcome in women with type 1 diabetes mellitus. Thesis Universiteit Utrecht, 2002. ISBN 90-393-3142-1.
73. Wijnberger LD, Kleine M de, Voorbij HA, Arabin B, Leur JJ van de, Bruinse HW, Visser GH, Bossuyt PM, Mol BW. The effect of clinical characteristics on the lecithin/sphingomyelin ratio and lamellar body count: a cross-sectional study. [J Matern Fetal Neonatal Med](#) 2003 ;14:373-82.
74. Graziosi GC, Bakker CM, Brouwers HAA, Bruinse HW. Elective caesarean section is preferred after the completion of a minimum of 38 weeks of pregnancy. *Ned T Geneesk* 1998;142:2300-3.
75. Watson D, Rowan J, Neale L, Battin MR. Admissions to neonatal intensive care unit following pregnancies complicated by gestational or type 2 diabetes. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2003 Dec;43(6):429-32.
76. Freinkel N. Banting Lecture 1980. Of pregnancy and progeny. [Diabetes](#) 1980;29:1023-35.
77. Hawthorne G, Robson S, Ryall EA, Sen D, Roberts SH, PLatt MPW. Prospective population based survey of outcome in pregnancy in diabetic women: results of the Northern Diabetic Pregnancy Audit. *BMJ* 1997;315:279-81.

## Colofon

© 2010 Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie. Deze richtlijn, ontwikkeld door de Commissie Richtlijnen NVOG onder eindverantwoordelijkheid van het bestuur van de NVOG, is vastgesteld in de 603e ledenvergadering d.d. 4 juni 2010 te Breda. De richtlijn is namens de Obstetrische Werkgroep Otterlo samengesteld door J.P. Lips, G.H.A. Visser, L.L.H. Peeters, P.J. Hajenius, E. Pajkrt en I.M. Evers.

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 (volledige) lokale toepassing van een richtlijn niet mogelijk is. De geldigheid van een richtlijn eindigt uiterlijk vijf jaar na dagtekening.

Dagtekening, juni 2010

NVOG

Postbus 20075

3502 LB Utrecht

<http://nvog.nl/>

## Disclaimer

De NVOG sluit iedere aansprakelijkheid uit voor de opmaak en de inhoud van de voorlichtingsfolders of richtlijnen, alsmede voor de gevolgen die de toepassing hiervan in de patiëntenzorg mocht hebben. De NVOG stelt zich daarentegen wel open voor attentie op (vermeende) fouten in de opmaak of inhoud van deze voorlichtingsfolders of richtlijnen. Neemt u dan contact op met het Bureau van de NVOG (e-mail: [info@nvog.nl](mailto:info@nvog.nl)).