

DIABETES EN ZWANGERSCHAP

Diabetes tijdens de zwangerschap houdt een aantal risico's in voor moeder en kind, en strikte controle van de glykemie vóór de conceptie en gedurende de zwangerschap laat toe het risico van complicaties te verminderen. Wanneer tijdens de zwangerschap een hypoglykemiërende behandeling noodzakelijk is, blijft insuline gewoonlijk de eerste keuze; orale hypoglykemiërende middelen zijn in principe gecontra-indiceerd. Volgens de laatste NICE-aanbevelingen kunnen, tijdens de zwangerschap, metformine en glibenclamide gebruikt worden als alternatief voor insuline. Dit gebruik blijft evenwel onderwerp van discussie, en dient bedachtzaam te gebeuren, in afwachting van langetermijngegevens.

Diabetes tijdens de zwangerschap houdt een aantal risico's in voor moeder en kind, zoals miskraam, pre-eclampsie, vroeggeboorte, macrosomie, schouderdystocie en verhoogde perinatale mortaliteit. Er dient een onderscheid gemaakt te worden tussen diabetes (type 1 of type 2) die reeds vóór de zwangerschap aanwezig is, en zwangerschapsdiabetes (d.w.z. glucose-intolerantie die tijdens de zwangerschap optreedt en na de zwangerschap dikwijls verdwijnt). Dit artikel berust o.a. op de aanbevelingen van het *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) over de aanpak van diabetes tijdens de zwangerschap [via www.nice.org.uk/CG063].

Diabetes die reeds vóór de zwangerschap aanwezig is

Vrouwen met diabetes moeten geïnformeerd worden over de mogelijke gevolgen van diabetes op de zwangerschap, evenals over de effecten van de zwangerschap op diabetes en de complicaties ervan. Een strikte controle van de glykemie vóór de conceptie en gedurende de zwangerschap vermindert (maar elimineert niet volledig) het risico van complicaties. Men dient dus, in de mate van het mogelijke, ervoor te zorgen dat een zwangerschap bij een vrouw met diabetes zo optimaal mogelijk kan verlopen, en dat de vrouw gevolgd

wordt door een pluridisciplinair team in een diabetesconventie-centrum. Een zwangerschap zou in principe alleen mogen overwogen worden indien het HbA1c-gehalte de normaalwaarden benadert (bij voorkeur < 6,5 %). In de NICE-aanbevelingen wordt inname van foliumzuur in hoge doses (5 mg per dag) ook aangeraden tot de 12^{de} zwangerschapsweek ter preventie van neuraalbuisdefecten [n.v.d.r.: een specialiteit op basis van 4 mg foliumzuur (Folavit®) is in België beschikbaar voor de preventie van neuraalbuisdefecten bij hoog-risicopatiënten].

In verband met de hypoglykemiërende behandeling wordt klassiek aanbevolen om vóór de conceptie over te schakelen op insuline. Bepaalde gegevens wijzen er echter op dat bij vrouwen met type 2-diabetes de voordelen van metformine in termen van glykemiecontrole opwegen tegen de risico's van gebruik tijdens de zwangerschap, en volgens de NICE-aanbevelingen kan metformine gebruikt worden in associatie met insuline of als alternatief voor insuline gedurende de periode vóór de conceptie en gedurende de ganse duur van de zwangerschap [n.v.d.r.: in de huidige bijsluiters van de specialiteiten op basis van metformine wordt zwangerschap vermeld als contra-indicatie]. Alle andere orale hypoglykemiërende middelen moeten vóór de zwangerschap

gestopt en vervangen worden door insuline. Metformine wordt eveneens gebruikt voor de behandeling van het polycystisch ovarium syndroom bij niet-diabetische vrouwen, o.a. om de fertiliteit te verhogen. In deze indicatie wordt de behandeling met metformine voortgezet tot wanneer de patiënte zwanger wordt.

Zwangerschapsdiabetes

De resultaten van een recente studie [HAPO-studie: *NEJM* 2008;358:1991-2002] bij vrouwen met zwangerschapsdiabetes tonen dat het risico van complicaties direct evenredig is met de glykemie bij de moeder, ook wanneer de glykemiewaarden lager zijn dan de diagnostische criteria van zwangerschapsdiabetes. Dit betekent dat er geen glykemiedrempelwaarde is onder dewelke het risico niet-significant wordt.

Naast de complicaties ten gevolge van diabetes (zie hoger), hebben vrouwen die zwangerschapsdiabetes ontwikkelen, ook een verhoogd risico om later type 2-diabetes te ontwikkelen. In een recente observationele studie werd dit risico geschat op ongeveer 20 % na 9 jaar [*CAMJ* 2008;179:229-34].

Opsporen van zwangerschapsdiabetes is aanbevolen wanneer minstens een van volgende risicofactoren aanwezig is: leeftijd > 25 jaar, obesitas (BMI > 25 kg/m²), meerlingzwangerschap, antecedenten van zwangerschapsdiabetes, een macrosome baby (geboortegewicht 4,5 kg of meer) in het verleden, familiale antecedenten van diabetes. Dit opsporen gebeurt door middel van een glucosetolerantietest, gewoonlijk tussen de 24^{ste} en 28^{ste} zwangerschapsweek, of tussen de 16^{de} en 18^{de} zwangerschapsweek bij antecedenten van zwangerschapsdiabetes. De test is positief als de glykemie, gemeten 60 minuten

na inname van 50 g glucose, ≥ 140 mg/dl bedraagt. In dat geval dient de diagnose van zwangerschapsdiabetes door OGTT (*oral glucose tolerance test*) bevestigd te worden.

Bij zwangerschapsdiabetes zijn dieetmaatregelen meestal voldoende om de glykemie te controleren. Bij onvoldoende controle van de glykemie wordt aangeraden om snel een hypoglykemiërende behandeling te associëren. Volgens de NICE-aanbevelingen kan deze behandeling bestaan uit de toediening van insuline en/of metformine of glibenclamide [n.v.d.r.: in de huidige bijsluiters van de specialiteiten op basis van metformine of glibenclamide wordt zwangerschap vermeld als contra-indicatie].

Discussie

De NICE-aanbevelingen doen vragen rijzen in verband met het gebruik van metformine en glibenclamide tijdens de zwangerschap. Orale hypoglykemiërende middelen zijn immers in principe gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap, en de hypoglykemiërende behandeling bij de zwangere vrouw berust vooral op aanpassingen van de levensstijl, eventueel geassocieerd aan een behandeling met insuline. Gebruik van insuline heeft echter belangrijke praktische implicaties, en gaat o.a. gepaard met een risico van hypoglykemie en gewichtstoename. Er werd daarom gesuggereerd dat bepaalde orale hypoglykemiërende middelen tijdens de zwangerschap voordelen zouden bieden, vergeleken met insuline.

De resultaten van een recente open gerandomiseerde studie bij 751 vrouwen met zwangerschapsdiabetes tussen de 20^{ste} en 33^{ste} zwangerschapweek geven aan dat gebruik van metformine (alleen of in associ-

atie met insuline) niet geassocieerd was aan een verhoogd risico van complicaties bij de moeder en het kind, vergeleken met vrouwen die alleen met insuline waren behandeld [*N Engl J Med* 2008;258:2003-15 met editoriaal 2061-3].

De gegevens van een recent systematisch overzicht van de beschikbare studies (de meeste studies waren niet gerandomiseerd of waren observationele studies) wijzen niet op een toename van de perinatale risico's bij kinderen waarvan de moeder behandeld werd met glibenclamide [*Ann Pharmacother* 2008;42:483-90].

Hoewel deze resultaten suggereren dat metformine en glibenclamide doeltreffende en veilige behandelingen kunnen zijn bij zwangerschapsdiabetes, blijft hun gebruik tijdens de zwangerschap op dit ogenblik nog onderwerp van discussie. Bijkomende gegevens zijn nodig om hun doeltreffendheid en onschadelijkheid op lange termijn te bepalen, en het gebruik van deze geneesmiddelen tijdens de zwangerschap dient bedachtzaam te gebeuren. Op dit ogenblik zijn er geen studies waarin metformine en glibenclamide vergeleken werden bij de behandeling van zwangerschapsdiabetes.

Goed om te weten

ROSIGLITAZON NIET LANGER AANBEVOLEN DOOR DIABETESVERENIGINGEN

[Reeds verschenen in de rubriek « Goed om te weten » op onze website op 7/11/08]

“Rosiglitazone no longer recommended” is de titel van een recent verschenen editoriaal in *The Lancet* [2008;372:1520] naar aanleiding van de publicatie van een consensus van de *American Diabetes Association* (ADA) en de *European Association for the Study of Diabetes* (EASD) over de aanpak van type 2-diabetes. Volgens de ADA en de EASD heeft rosiglitazon (Avandia®; in associatie met metformine: Avandamed®) geen plaats meer bij de aanpak van type 2-diabetes gezien zijn ongunstige risico-batenverhouding en het bestaan van therapeutische alternatieven. Dit advies berust vooral op de resultaten van de ACCORD-studie waarin een verhoging van de mortaliteit gezien werd bij de patiënten onder zeer intensieve behandeling (ten opzichte van intensieve behandeling); 91 % van de patiënten onder zeer intensieve behan-

deling nam rosiglitazon [in verband met de ACCORD-studie, zie Folia oktober 2008]. Volgens dezelfde consensus zou pioglitazon (Actos®), een ander glitazon, alleen nog als derde keuze mogen gebruikt worden.

Hoewel de beschikbare gegevens geen definitieve besluiten toelaten in verband met het risico van cardiovasculaire complicaties met de verschillende glitazonen, dient gebruik van glitazonen met de grootste terughoudendheid te gebeuren gezien het bewezen risico van zout- en waterretentie en hartfalen, en het risico van fractures [zie Folia juni 2004 et juli 2008].

Dit advies van de ADA en de EASD versterkt de terughoudendheid die meerdere malen in de Folia werd vermeld in verband met het gebruik van de glitazonen bij de aanpak van type 2-diabetes [zie Folia april 2007 en juli 2007].