

# DIABETES MELLITUS IN DE ZWANGERSCHAP

Een toetsend onderzoek naar de resultaten van opsporing en behandeling  
in het AZR-Dijkzigt van 1973 tot 1982

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DE GRAAD VAN DOCTOR IN DE  
GENEESKUNDE  
AAN DE ERASMUS UNIVERSITEIT ROTTERDAM  
OP GEZAG VAN DE RECTOR MAGNIFICUS  
PROF. DR. J. SPERNA WEILAND  
EN VOLGENS BESLUIT VAN HET COLLEGE VAN DEKANEN.  
DE OPENBARE VERDEDIGING ZAL PLAATSVINDEN OP  
VRIJDAG 1 JULI 1983 DES NAMIDDAGS  
TE 3.45 UUR

DOOR

JOZEF PETRUS JOHANNES ANTONIUS KUIJKEN

GEBOREN TE EINDHOVEN

1983

DRUKKERIJ J.H. PASMANS B.V., 's-GRAVENHAGE

Promotor: Prof. Dr. H.C.S. Wallenburg

Co-referenten: Prof. Dr. J. Bennebroek Gravenhorst  
Prof. Dr. J.C. Birkenhäger

*Aan Edith, Iris en Hans*

Controlled diabetes is essential to  
fetal welfare (Dr. Priscilla White, 1928)

# Inhoudsopgave

Voorwoord	9
Hoofdstuk 1 Inleiding en vraagstellingen	11
Hoofdstuk 2 Diabetes mellitus en zwangerschap: Indeling en classificatie	14
2.1 Algemene indeling van diabetes mellitus	14
2.2 Diabetes mellitus in de zwangerschap	17
2.3 Classificatie van diabetes mellitus in de zwangerschap	18
Hoofdstuk 3 Verzameling en verwerking van de gegevens	21
3.1 Selectie van zwangeren met diabetes mellitus: de patiënten groep	21
3.2 Selectie van gezonde zwangeren: de referentiegroep	22
3.3 De registratie en statistische verwerking van de gegevens	22
3.4 Het aantal onderzochte zwangeren uit de patiëntengroep en de referentiegroep	23
Hoofdstuk 4 Het opsporen en de diagnostiek van diabetes mellitus in de zwangerschap: methoden en resultaten	24
4.1 Methoden van opsporen en diagnostiek van zwangerschapsdiabetes	24
4.1.1 Periode 1973-1977	24
4.1.2 Periode 1977-1982	26
4.1.3 Bespreking	29
4.1.3.1 De indicaties voor het testen van de glucozetolerantie	29
4.1.3.2 Het testen van de glucozetolerantie door middel van een orale glucozetolerantietest	30
4.1.3.3 Het testen van de glucozetolerantie door middel van een dag-nacht curve	31
4.2 Resultaten van opsporen en diagnostiek van zwangerschaps diabetes	32
4.2.1 De indicaties voor het verrichten van een glucozetolerantietest	32

4.2.1.1	Resultaten	32
4.2.1.2	Bespreking	32
4.2.2	De waarde van de orale glucosetolerantietest voor het opsporen van zwangerschapsdiabetes	35
4.2.2.1	Resultaten	35
4.2.2.2	Bespreking	37
4.2.3	De waarde van de dag-nacht curve voor het stellen van de diagnose zwangerschapsdiabetes	37
4.2.3.1	Resultaten	37
4.2.3.2	Bespreking	38
4.3	De samenstelling van de patiëntengroepen	38
4.3.1	Resultaten	38
4.3.2	Bespreking	39
Hoofdstuk 5 Metabole controle en behandeling van zwangeren met diabetes mellitus: methoden en resultaten		41
5.1	Methoden van de metabole controle	41
5.1.1	Metabole controle in de zwangerschap	41
5.1.2	Metabole controle tijdens de baring en in het kraambed	42
5.1.3	Bespreking	43
5.2	Methoden van de metabole behandeling	44
5.2.1	Metabole behandeling in de zwangerschap	44
5.2.2	Metabole behandeling tijdens de baring en in het kraambed	47
5.2.3	Bespreking	48
5.3	Resultaten van de metabole controle en behandeling van diabetes mellitus	52
5.3.1	Diabetes mellitus, groep A	53
5.3.1.1	De behandeling met dieet	53
5.3.1.2	De glucoseconcentratie tijdens de zwangerschap	53
5.3.1.3	Bespreking	54
5.3.2	Diabetes mellitus, groepen AID en B-H	54
5.3.2	De behandeling met dieet en insuline	54
5.3.2.2	De glucoseconcentratie tijdens de zwangerschap	55
5.3.2.3	De glucoseconcentratie tijdens de baring en in het kraambed	60
5.3.2.4	Bespreking	61
5.4	De duur van de klinische opname van zwangeren met diabetes mellitus	66
5.4.1	Gegevens betreffende de duur van de klinische opname	66
5.4.2	Bespreking	67

Hoofdstuk 6	Obstetrische zorg voor zwangeren met diabetes mellitus: methoden en resultaten	68
6.1	Methoden van de obstetrische zorg	68
6.1.1	Obstetrische zorg in de zwangerschap	69
6.1.2	Obstetrische zorg tijdens de baring en in het kraambed	70
6.1.3	Bespreking	72
6.2	Resultaten van de obstetrische zorg	74
6.2.1	Maternale complicaties	75
6.2.2	De baring	80
6.2.2.1	Bespreking	85
6.2.3	De neonatus	86
6.2.3.1	De gewichtsverdeling van de pasgeborenen en de placentae	86
6.2.3.2	Bespreking	88
6.3.4.3	Perinatale morbiditeit	89
6.3.4.4	Bespreking	93
6.3.4.5	Perinatale sterfte	97
6.3.4.6	Bespreking	100
Hoofdstuk 7	De betekenis van de bepaling van geglycosyleerd hemoglobine in de zwangerschap	103
7.1	Referentiewaarden van geglycosyleerd hemoglobine in de zwangerschap	104
7.1.1	Opzet en uitvoering van het onderzoek	105
7.1.2	Resultaten	105
7.1.3	Bespreking	107
7.2	Mogelijkheden voor klinische toepassing van de bepaling van geglycosyleerd hemoglobine in de zwangerschap	109
7.2.1	Bepaling van het percentage HbA <sub>1</sub> voor het opsporen van een gestoorde KH-stofwisseling in de zwangerschap	109
7.2.2	Bepaling van het percentage HbA <sub>1</sub> ter controle van de metabole behandeling	110
7.2.3	Bepaling van het percentage HbA <sub>1</sub> vóór de conceptie bij vrouwen met Type I diabetes mellitus	111
7.2.4	Bepaling van het percentage HbA <sub>1</sub> in relatie tot het geboortegewicht van het kind	111

Hoofdstuk 8	Follow-up van vrouwen met zwangerschapsdiabetes	113
8.1	Opzet en uitvoering	113
8.2	Resultaten	114
8.3	Bespreking	116
Hoofdstuk 9	Conclusies en aanbevelingen	118
Samenvatting		127
Summary		130
Literatuurlijst		133
Appendix		145
Curriculum vitae		151



## Voorwoord

Het in dit proefschrift beschreven onderzoek werd uitgevoerd in de afdeling Obstetrie en Gynaecologie van het Academisch Ziekenhuis Rotterdam-Dijkzigt onder leiding van Prof. Dr. H.C.S. Wallenburg. Zijn inmiddels spreekwoordelijk geworden optimisme was niet in alle gevallen invoelbaar maar betekende wel een grote stimulans en een uitdaging om stug door te gaan. Ondanks zijn "bezettingsgraad" van 100% deed ik nimmer vergeefs een beroep op hem.

Prof. Dr. J. Bennebroek Gravenhorst en Prof. Dr. J.C. Birkenhäger dank ik voor hun bereidheid als co-referent op te treden en voor de stimulerende discussies.

De staf van de afdeling Obstetrie en Gynaecologie van het AZR-D ben ik erkentelijk voor hun bijdrage aan mijn opleiding en voor de mij geboden gelegenheid om dit proefschrift te bewerken. In het bijzonder dank ik Dr. M. Jahoda voor haar bezielende begeleiding, niet alleen voor wat betreft de controle en behandeling van zwangeren met diabetes mellitus.

Aan de leden van de maatschap Gynaecologie van het Ikazia- en het Havenziekenhuis, Dr. H.F. Heins, A.W. van Cappellen, M.J.P.F. Straub en Dr. P.K. Flu ben ik veel dank verschuldigd. Niet alleen waren zij verantwoordelijk voor een belangrijk deel van mijn opleiding, maar ook stelden zij mij ruimschoots in de gelegenheid het proefschrift af te ronden.

Arlinke Bokhorst, Jeanne van Eeden en Peter Both waren behulpzaam bij het verzamelen van de patiëntengegevens.

De medewerkers van de afdeling Medische Registratie van het AZR-D honoreerden zonder problemen  $\pm$  1500 aanvragen voor het opzoeken van de ziektegeschiedenissen van zwangeren uit de patiëntengroep, de referentiegroep en van hun respectievelijke pasgeborenen.

Cor van Kooten schreef het computerprogramma voor het verwerken van de patiëntengegevens. Zijn bijdrage was significant.

W. Huisman, klinisch chemicus, dank ik voor zijn bijdrage aan het tot stand komen van de referentiecurve van het HbA<sub>1c</sub>.

Ed Janssen stelde de IBM schrijfmachine beschikbaar, waarop Edith op voortreffelijke wijze de eerste en de uiteindelijke versie van het manuscript heeft getypt.

Nel, Lena, Jos, Petra, Anneke, "Roos", Piet, Arie, Louis en Jan dank ik voor hun belangstelling, gezelligheid en medeleven.

Edith met jou als niet te onderschatten harde werker achter de schermen moest het wel lukken. Jouw aandeel is groter dan jij een ander zou doen geloven.



## Inleiding en vraagstellingen

De ontdekking van insuline in 1921 luidde voor de vrouw met diabetes mellitus een nieuw tijdperk in. Vóór dat jaar waren de meeste vrouwen met diabetes mellitus anovulatoir en dus steriel. Indien toch een zwangerschap ontstond was het risico van maternale sterfte 25-40% (Williams, 1920). De kans dat de foetus of de pasgeborene in leven bleef was klein, niet meer dan ongeveer 40% (Gellis en Hsia, 1959).

In de na de ontdekking van insuline verlopen ruim 60 jaar kan men, voor wat betreft de behandeling van zwangeren met diabetes mellitus, vier perioden onderscheiden. In de eerste periode, tot ongeveer 1940, was de aandacht vooral gericht op de zwangere vrouw. Dankzij behandeling met insuline kon tijdens deze periode de sterfte van vrouwen met diabetes mellitus tijdens de zwangerschap tot bijna nul worden gereduceerd. Ten gevolge daarvan nam ook de perinatale sterfte af, doch deze bleef toch nog in de orde van grootte van 30% (Peel, 1972). De perinatale sterfte werd voor een belangrijk gedeelte veroorzaakt door plotselinge en onverklaarde intrauteriene vruchtdood, laat in de zwangerschap, en door geboortetrauma bij foetale macrosomie (Gabbe, 1980).

In de tweede periode, van 1940 tot 1970, kwam langzamerhand ook de foetus en de pasgeborene van de vrouw met diabetes mellitus meer in de belangstelling te staan. De obstetricus raakte geleidelijk bij het probleem betrokken, wat zich uitte in een liberale toepassing van partus arte prematurus om de eerder genoemde late intrauteriene vruchtdood 'voor te blijven'. Aan de ene kant leidde deze handelwijze tot een reductie van de perinatale sterfte, anderzijds nam het aantal premature kinderen toe en daarmee het Respiratory Distress Syndrome en de neonatale sterfte ten gevolge van Hyaliene Membranen Ziekte (Driscoll et al., 1961). Later in deze periode werd ook een toenemend gebruik gemaakt van de sectio caesarea om geboortetrauma ten gevolge van macrosomie te voorkomen. Dit alles leidde tot een reductie van de perinatale mortaliteit tot ongeveer 15% (Delaney en Ptacek, 1970). Tenslotte schied de door Priscilla White ingevoerde klinische classificatie van diabetes mellitus in de zwangerschap betere mogelijkheden voor evaluatie van bij de behandeling bereikte resultaten.

De derde periode, van 1970 tot 1975 wordt gekenmerkt door de invoering van biochemische en biofysische methoden ter evaluatie van de toestand van de foetus in utero. Daarmee gepaard ging een verdere daling van de perinatale sterfte tot 10% of minder (Tyson en Hock, 1976).

In de laatste periode, vanaf 1975, worden in een aantal centra perinatale sterftecijfers bereikt, die bijna gelijk zijn aan die in een populatie gezonde

zwangeren. Deze resultaten kunnen in de eerste plaats worden toegeschreven aan een grotere bekendheid met de eerder genoemde obstetrische verworvenheden ter evaluatie van de toestand van de foetus. Daardoor is een individuele obstetrische benadering van de zwangere met diabetes mellitus mogelijk geworden en behoeft partus arte prematurus, met alle gevolgen van de prematuriteit voor de pasgeborene, veel minder vaak te worden toegepast. In de tweede plaats is duidelijk geworden dat de toestand van de foetus en de pasgeborene duidelijk kan worden verbeterd door de glucoseconcentraties in het bloed van de moeder strikt binnen normale, fysiologische, grenzen te houden. (Coustan et al. 1980; Jovanovic en Peterson, 1980; Mølsted Pedersen, 1980). In de derde, en zeker niet in de laatste, plaats kan de vermindering van de perinatale sterfte in de laatste jaren worden toegeschreven aan de snelle vooruitgang in de mogelijkheden voor intensieve zorg voor de pasgeborene en in de ontwikkeling van de 'centrum' en 'team' - benadering van het probleem. Behandeling van zwangeren met diabetes mellitus vindt in toenemende mate plaats in centra waarin met deze problematiek bijzondere ervaring bestaat en door een team, bestaande uit obstetricus, internist-diabetoloog en kinderarts.

Tenslotte is het in de laatste 20 jaar duidelijk geworden, dat vrouwen bij wie vóór de zwangerschap geen stoornis van de koolhydraatstofwisseling kan worden aangetoond, tijdens de zwangerschap diabetes mellitus kunnen krijgen, die na de zwangerschap weer verdwijnt. Intensieve screening van zwangeren op deze vorm van diabetes mellitus, de zogenaamde zwangerschapsdiabetes heeft geleid tot het opsporen van steeds meer zwangeren met deze stoornis. Ook voor deze groep geldt dat, hoe nauwkeuriger de gestoorde moederlijke koolhydraatstofwisseling wordt gereguleerd, des te beter de prognose is voor de foetus en de pasgeborene.

Binnen de afdeling Obstetrie van het Academisch Ziekenhuis Rotterdam - Dijkzigt heeft het probleem van de zwangere met diabetes mellitus in de afgelopen 9 jaar veel aandacht gekregen. De hierboven beschreven ontwikkelingen in de periode vanaf 1970 hebben ook hun weerslag gevonden in het beleid binnen onze afdeling Obstetrie. Dit beleid werd onderworpen aan een toetsend onderzoek, waarvan de resultaten in dit proefschrift worden beschreven.

Toetsing van het geneeskundig handelen, intercollegiale toetsing, moet worden gezien als een methode ter verbetering van de kwaliteit van de medische zorg (Caspari en Reerink, 1977). Dit gebeurt door criteria op te stellen waaraan de medische zorg zou moeten voldoen en die criteria vervolgens te toetsen aan de situatie, zoals die in werkelijkheid is. De doeltreffendheid en doelmatigheid van medische handelingen, zowel diagnostisch als therapeutisch, worden beoordeeld aan het resultaat ervan. Wanneer bij een dergelijk toetsend onderzoek verschillen naar voren komen tussen de nagestreefde doelstellingen en de praktijk, zal dit een reden moeten zijn om veranderingen aan te brengen. Dergelijke veranderingen kunnen van zeer verschillende aard zijn, bijvoorbeeld een beter gebruik van beschikbare middelen, doch ook gerichte nascholing van behandelende artsen en verpleging of een betere voorlichting aan de patiënt. De toetsing dient hierbij als een cyclisch proces te worden beschouwd, d.w.z. dat eventueel noodzakelijk gebleken verande-

ringen worden doorgevoerd en vervolgens wordt nagegaan of deze veranderingen het gewenste effect sorteren.

In een toetsingsproces kan men daarom de volgende stappen onderscheiden: in de eerste plaats de keuze van het onderwerp gevolgd door het vaststellen van de criteria, het verzamelen van de gegevens en de beoordeling ervan. Dit mondt uit in een voorstel tot verandering van beleid, gevolgd door een hernieuwd onderzoek.

Diabetes mellitus in de zwangerschap is een geschikt onderwerp voor toetsing. Het is een vrij frequent voorkomend ziektebeeld, goed afgrensbaar en met een duidelijke classificatie. Binnen de afdeling Obstetrie van het AZR-D werd dit ziektebeeld in de afgelopen 9 jaar protocollair gediagnostiseerd en behandeld. Op grond van argumenten ontleend aan de literatuur, werd het protocol in 1977 op verschillende punten gewijzigd en aangepast. Dit biedt de mogelijkheid om de resultaten van de twee protocollen met elkaar te vergelijken. De criteria, die in ons onderzoek worden gehanteerd, zijn gebaseerd op nauwkeurig onderzoek van de literatuur. Zij betreffen de structuur van de zorg, d.w.z. de voorzieningen en de organisatie, het proces, d.w.z. de verrichtingen en de handelingen en tenslotte de uitkomst, het resultaat van de medische zorg. De hoeveelheid literatuur over dit onderwerp is zeer groot. Er is in dit proefschrift niet naar gestreefd alle beschikbare literatuur te bespreken. Slechts op die literatuurgegevens wordt ingegaan, die voor het betreffende onderwerp naar onze mening relevant zijn. Voor wat betreft de structuur van de zorg is het onderzoek gebaseerd op bestaande protocollen. Voor wat betreft het proces en de uitkomst hebben wij ons gebaseerd op ziektegeschiedenissen van zwangeren met diabetes mellitus, behandeld in onze afdeling Obstetrie. Met dit toetsend onderzoek is getracht de volgende vraagstellingen te beantwoorden.

- In hoeverre voldoen de in het AZR-D gehanteerde methoden voor opsporing en diagnostiek van diabetes mellitus in de zwangerschap aan de, op grond van gegevens uit de literatuur, daaraan te stellen eisen.
- In hoeverre voldoen de obstetrische en metabole controle en behandeling van zwangeren met diabetes mellitus aan de daaraan te stellen eis, dat het verloop en de afloop van de zwangerschap voor moeder en kind gelijk moet zijn aan die van een gezonde zwangere.
- Indien de zorg voor zwangeren met diabetes mellitus in de bepaalde opzichten niet aan de daaraan te stellen eisen blijkt te voldoen, welke voorstellen kunnen dan worden geformuleerd om tot verbetering van die zorg te komen.
- Tenslotte wordt getracht d.m.v. een na-onderzoek van vrouwen met zwangerschapsdiabetes de vraag te beantwoorden, in hoeverre deze vrouwen een risico lopen om in een volgende zwangerschap weer zwangerschapsdiabetes te krijgen en om op latere leeftijd manifeste diabetes mellitus te ontwikkelen.

Op de hiergenoemde vraagstellingen wordt in de hoofdstukken 2 tot en met 8 van dit proefschrift nader ingegaan. In hoofdstuk 9 worden de vraagstellingen elk voor zich beantwoord en worden op grond daarvan aanbevelingen gedaan voor het te voeren beleid met betrekking tot het opsporen, de diagnostiek, de controle en behandeling van diabetes mellitus in de zwangerschap.

## Diabetes mellitus en zwangerschap: indeling en classificatie

Diabetes mellitus is een heterogeen ziektebeeld met een heterogene etiologie, een syndroom, dat een of alle van een reeks van symptomen en laboratoriumbevindingen omvat. Vier groepen afwijkingen zijn hierin vertegenwoordigd (Williams, 1981). Een stoornis in de koolhydraatstofwisseling, die leidt tot *hyperglycemie*, nuchter en/of na de maaltijd of na glucosebelasting, vaak in combinatie met een gestoorde vet- en eiwitstofwisseling. *Atherosclerose* van de grote vaten. *Microvasculaire aandoeningen*, zich uitend in een verdikking van de basaalmembraan met een afwijkende functie. *Neuropathie*, gekenmerkt door sensorische en motorische afwijkingen, stoornissen van het autonome zenuwstelsel, segmentale demyelinatie en afwijkingen aan de Schwanncellen.

### 2.1 Algemene indeling van diabetes mellitus

Op grond van nieuwe inzichten op etiologisch en pathofysiologisch gebied heeft de "National Diabetes Data Group" in 1979 een nieuwe indeling van diabetes mellitus voorgesteld, die in Tabel 2.1 is samengevat. Deze indeling werd reeds in 1980 door de W.H.O. overgenomen.

In deze indeling wordt onderscheid gemaakt tussen klinische groepen en statistische risicogroepen. De klinische groep I omvat twee hoofdvormen van manifeste diabetes mellitus, het insuline-afhankelijke Type I en het niet-insuline-afhankelijke Type II. Deze terminologie vervangt de vertrouwde benamingen "juvenile diabetes" en "maturity onset diabetes". In de klinische groep II worden patiënten ondergebracht met een afwijkende glucosetolerantie, bij wie echter geen sprake is van het syndroom diabetes mellitus. In de oude nomenclatuur wekten termen als chemische, asymptomatische en subklinische diabetes ten onrechte de indruk, dat er bij deze patiënten toch sprake is van een vorm van diabetes mellitus, met alle psychologische en sociale gevolgen van dien. Ook de individuen in de statistische risicogroepen hebben in de nieuwe terminologie het odium diabetes-latent, pre- of potentieel- verloren. Met name in de verloskundige literatuur worden deze benamingen vaak aangetroffen (Renaer en Mastboom, 1981). De klinische groep III omvat de zwangerschapsdiabetes. Op de omschrijving van dit ziektebeeld wordt in 2.2 nader ingegaan.

De klinische karakteristieken van de twee belangrijkste types van (manifeste)

Tabel 2.1. Indeling van diabetes mellitus en andere categorieën van glucose-intolerantie\*

Nieuwe terminologie		Oude terminologie
A.	Klinische groepen	
I	(Manifeste) Diabetes mellitus	
	Insuline-afhankelijk - Type I	Juvenile diabetes mellitus
	Niet-insuline-afhankelijk - Type II	Maturity onset diabetes
	(a) niet adipeus	
	(b) adipeus	
	(c) diabetes mellitus, voorkomend bij:	Secundaire Type diabetes
	1. pancreas aandoeningen	
	2. hormonale afwijkingen	
	3. medicijngebruik	
	4. afwijkingen van de insulinerceptoren	
	5. sommige genetische syndromen	
II	Afwijkende glucosetolerantie	Asymptomatische diabetes, chemische diabetes, subklinische
	(a) niet adipeus	
	(b) adipeus	
	(c) afwijkende glucosetolerantie voorkomend in samenhang met onder I(c) genoemde factoren	diabetes, borderline diabetes latente diabetes
III	Zwangerschapsdiabetes	Zwangerschapsdiabetes
B.	Statistische risicogroepen	
	Personen met een normale glucosetolerantie, maar aanzienlijk verhoogde kans op het ontwikkelen van diabetes mellitus	
IV	Afwijkende glucosetolerantie in de voorgeschiedenis	Latente diabetes of prediabetes
V	Potentiële afwijking van de glucosetolerantie	Prediabetes of potentiële diabetes

\*: Diabetes 28:1039 (1979).

diabetes mellitus worden schematisch weergegeven in Tabel 2.2 en zijn ontleend aan Bruining (1981), Williams (1981) en Hennemann (1982).

Wanneer het omschreven beeld van diabetes mellitus onvolledig of afwezig is en indien men vroegtijdig tracht vast te stellen of er een afwijkende glucosetolerantie bestaat is men aangewezen op een arbitraire indeling, die berust op de concentratie van glucose in het bloed (National Diabetes Data Group, 1979). Op grond van de mate van gestoord zijn van de glucosetolerantietest (GTT) wordt, eveneens op arbitraire gronden, de diagnose diabetes mellitus of die van afwijkende glucosetolerantie (zie Tabel 2.3) gesteld en eventueel behandeling toegepast. Volgens de meest recente richtlijnen van de National Diabetes Data Group dient een orale GTT (OGTT) met een belasting van 75 gram glucose onder standaard condities

(ADA, 1969) te worden gebruikt. De criteria, die worden gehanteerd voor het stellen van de diagnose diabetes mellitus of afwijkende glucosetolerantie, zijn samengevat in Tabel 2.3. Voor het onderscheid tussen diabetes mellitus en een afwijkende glucosetolerantie is de nuchtere glucoseconcentratie en de waarde, 2 uur na het toedienen van 75 g glucose, bepalend.

Tabel 2.2. Enkele kenmerken van diabetes mellitus

	Insuline-afhankelijke Diabetes Mellitus (Type I)	Niet insuline-afhankelijke Diabetes Mellitus (Type II)
Percentage van alle patiënten met D.M.	<10%	>90%
Leeftijd bij diagnose	meestal jonger dan 45 jaar	meestal ouder dan 45 jaar
Familieanamnese	vaak negatief	vaak positief
Seizoensinvloed op het ontstaan	herfst, winter	géén
Symptomen	treden vaak abrupt op	ontstaan langzaam
Vetzucht	ongewoon	vaak
Metabolisme	neigt tot ketose	neigt niet tot ketose
Associatie met HLA	aanwezig (B-8, BW-15, DW-3 en DW-4)	afwezig
Antilichamen tegen beta-cellen	aanwezig (80%)	afwezig
Insulinitis	aanvankelijk aanwezig	afwezig
Beta-cellen	verminderd	variabel
Behandeling	insuline	vermagering, orale bloedsuikerverlagende middelen of insuline

Tabel 2.3. Glucoseconcentraties in mmol/L bij de orale glucosetolerantietest, waarbij bij niet-zwangeren de diagnose diabetes mellitus of afwijkende OGTT wordt gesteld\*

	veneus vol bloed	capillair vol bloed	veneus plasma
Diabetes mellitus:			
Nuchter	$\geq 6.7$	$\geq 6.7$	$\geq 7.8$
en/of na 120 minuten	$\geq 10.0$	$\geq 11.1$	$\geq 11.1$
Afwijkende OGTT:			
Nuchter	$< 6.7$	$< 6.7$	$< 7.8$
60 minuten	$\geq 10.0$	$\geq 11.1$	$\geq 11.1$
120 minuten	$6.7 < x < 10.0$	$7.8 < x < 11.1$	$7.8 < x < 11.1$

\*: glucose belasting 75 gram. Diabetes 28: 1039 (1979).



## 2.2 Diabetes mellitus in de zwangerschap

Voor wat betreft het voorkomen van diabetes mellitus in de zwangerschap kan men vier mogelijkheden onderscheiden. *Manifeste diabetes mellitus*, reeds aanwezig voor de zwangerschap. *Manifeste diabetes mellitus*, ontstaan tijdens de zwangerschap. *Afwijkende glucosetolerantie*, reeds aanwezig voor de zwangerschap. *Zwangerschapsdiabetes*. De eerste drie genoemde mogelijkheden volgen uit de algemene indeling van diabetes mellitus (Tabel 2.1). De diagnose zwangerschapsdiabetes wordt, per definitie, retrospectief gesteld. De term dient uitsluitend te worden voorbehouden aan vrouwen met een gestoorde koolhydraatstofwisseling met hyperglycemie tijdens de zwangerschap, die na de ontzwingering niet meer kan worden aangetoond (Khojandi et al., 1974). Volgens de indeling gegeven in Tabel 2.1 vallen zij dan in groep IV. Als na die tijd nog steeds een gestoorde KH-stofwisseling blijkt te bestaan, worden zij ingedeeld in de klinische groep I of II. De "National Diabetes Data Group" adviseerde in 1979 om in de zwangerschap de OGTT als diagnostische test te gebruiken met de (arbitraire) criteria van O'Sullivan en Mahan (1964) en een belasting van 100 gram glucose (zie Tabel 2.4). Omdat

Tabel 2.4. Glucoseconcentraties in mmol/L bij de orale glucosetolerantietest, waarbij bij zwangeren de diagnose (zwangerschaps)diabetes mellitus wordt gesteld\*

	veneus vol bloed	capillair vol bloed	veneus plasma
nuchter	5.0	5.0	5.8
60'	9.5	9.5	10.6
120'	8.1	8.1	9.2
180'	7.0	7.0	8.1

\* glucose belasting 100 gram, volgens O'Sullivan en Mahan (1964).

tijdens de zwangerschap de glucosetolerantie door complexe en deels nog onbegrepen metabole en hormonale verschuivingen verandert (Mowat et al., 1970; O'Sullivan, 1970; Lind et al., 1973) en met name in het derde trimester lagere nuchtere en hogere postprandiale glucosewaarden worden gevonden ten opzichte van de niet zwangere situatie (Gillmer et al., 1975a; Persson en Lunell, 1975) moeten de screeningscriteria waarop de diagnose diabetes mellitus in de zwangerschap wordt gesteld aan de zwangerschap en de zwangerschapsduur worden aangepast. Bij de criteria van O'Sullivan en Mahan (1964) wordt echter geen rekening gehouden met de zwangerschapsduur. Bij de referentie-waarden gegeven door Coelingh Bennink (1980) is dat wel het geval. Deze criteria worden ook door ons gebruikt; hierop zal nader worden ingegaan in hoofdstuk 4.

### 2.3 Classificatie van diabetes mellitus in de zwangerschap

Het risico voor moeder en kind bij een zwangerschap gecompliceerd door diabetes mellitus hangt samen met de ernst en de duur van de ziekte (Gellis en Hsia, 1959; Delaney en Ptacek, 1970). Vooral ook om de resultaten van behandeling in verschillende centra te kunnen vergelijken is een klinische indeling van patiënten in groepen met minder en meer risico gewenst. De in 1949 geïntroduceerde en thans door velen gebruikte klinische classificatie van P. White is gebaseerd op de leeftijd waarop de ziekte begint, de duur van de ziekte, de behandeling met dieet en/of insuline en het aanwezig zijn van vasculaire complicaties. Deze indeling berust voor het grootste gedeelte op factoren die reeds voor de zwangerschap aanwezig zijn. De groepen worden aangeduid met letters, van A t/m F. Hoe verder in het alfabet, hoe slechter in het algemeen de prognose. Indien tijdens de zwangerschap therapie in de vorm van insuline noodzakelijk is of indien er vasculaire complicaties optreden wordt de classificatie gewijzigd (White, 1974).

Er heerst in de literatuur verwarring over de indeling van patiënten, bij wie de gestoorde koolhydraatstofwisseling zich beperkt tot de zwangerschap. Het is belangrijk dat deze groep duidelijk wordt afgegrensd, omdat hij 90% van alle patiënten met diabetes mellitus in de zwangerschap omvat (Gabbe, 1978).

In groep A volgens White zijn niet alleen patiënten opgenomen met zwangerschapsdiabetes, doch ook zwangeren met een manifeste diabetes mellitus, die al vóór de zwangerschap met dieet en/of orale bloedsuikerverlagende middelen werden behandeld. De groepen B en C omvatten bij de meeste onderzoekers niet alleen Type I diabetes mellitus, maar ook alle vrouwen met zwangerschapsdiabetes, behandeld met insuline. Omdat de prognose van zwangerschapsdiabetes behandeld met insuline gunstiger zou kunnen zijn dan die van Type I diabetes mellitus in de

Tabel 2.5. Classificatie volgens White (1978), gemodificeerd

klasse	leeftijd bij begin ziekte (jr)	duur in jaren	insuline insuline	angiopathie
A	(zwangerschaps)diabetes	—	—	—
AID	(zwangerschaps)diabetes	—	+	—
B	≥20	<10	+	—
C	10-20	10-20	+	—
D	<10	≥20	+	benigne retinopathie
F	—	—	+	diabetische nephropathie
R	—	—	+	proliferatieve retinopathie
T	—	—	+	niertransplantatie
H	—	—	+	ischemische hartziekte

zwangerschap, zouden de resultaten van behandeling van zwangeren met de classificatie B of C onevenredig gunstig kunnen uitvallen. Daarom werd de classificatie van White door ons gemodificeerd in die zin, dat vrouwen met zwangerschapsdiabetes, behandeld met insuline worden ondergebracht in een aparte groep AID ("A Insulin Dependent"). Een dergelijke indeling wordt in de literatuur slechts enkele malen aangetroffen (Gyves et al., 1977; Roversi et al., 1979; Coustan et al., 1980). In de meeste onderzoeken wordt dit onderscheid niet gemaakt, de zwangerschapsdiabetes behandeld met insuline wordt ondergebracht in de groepen B of C, al naar gelang de leeftijd van de zwangere. Daardoor worden de groepen B en C (waarin ook Type I diabetes mellitus is ondergebracht), te groot en komen de resultaten van behandeling van Type I diabetes mellitus in de zwangerschap in verhouding te gunstig over. De groepen R, T en H werden respectievelijk in 1965 (White), 1975 (Tagatz et al.) en 1977 (Hare en White) als aparte groepen aan de oorspronkelijke classificatie toegevoegd. De uiteindelijke indeling, door White in 1978 beschreven, is met inbegrip van de door ons toegevoegde groep AID samengevat in Tabel 2.5. Aangezien de classificatie tijdens de zwangerschap kan veranderen, is de uiteindelijke groep waarin een zwangere wordt ingedeeld die, welke overeenkomt met de toestand ten tijde van de bevalling.

Een uitbreiding van de classificatie volgens White, die berust op complicaties die tijdens de zwangerschap van een vrouw met diabetes mellitus kunnen optreden, is de zogenaamde PBSB (Prognostically Bad Signs in Pregnancy) classificatie van Pedersen en Mølsted-Pedersen (1965). De voorkomende complicerende factoren zijn:

Klinische pyelonefritis met een temperatuur hoger dan 39° en een positieve urine-kweek.

Precoma diabeticum met acidose en een veneuze standaard bicarbonaat concentratie van minder dan 17 mmol/L.

Ernstige toxicose (dat wil zeggen minstens twee van de volgende drie symptomen aanwezig):

- bloeddruk 150/100 gedurende minstens vijf dagen voor de partus,
- proteïnurie met een eiwitconcentratie in de urine van 1 g/L minstens 24 uur voor de partus,
- ernstig oedeem of een gewichtstoename van minstens 20 kg tijdens de zwangerschap.

Matige toxicose (dat wil zeggen minstens twee van de volgende symptomen):

- bloeddruk 140/90 gedurende minstens 3 dagen voor de partus,
- proteïnurie tussen 0.5 en 1 g/L, minstens 24 uur voor de partus,
- matig oedeem of een totale gewichtstoename tussen de 15 en 20 kg.

"Neglector", dat wil zeggen een zwangere met onvoldoende prenatale zorg, onafhankelijk van de oorzaak.

In 1974 toonden Pedersen et al. aan dat de prognostische betekenis van de classificatie van White voor wat betreft de afloop en het resultaat van de zwangerschap voor moeder en kind toenam, wanneer de bovengenoemde PBSB criteria daarbij werden betrokken.

De nieuwe indeling van diabetes mellitus in het algemeen (W.H.O, 1980) heeft bijgedragen tot het scheppen van orde in de chaos van termen, die werden gebruikt voor allerlei vormen van diabetes mellitus. De classificatie van White biedt de mogelijkheid om resultaten van behandeling van zwangeren met diabetes mellitus in verschillende centra te vergelijken. Naar onze mening kan de toevoeging van de groep AID daarbij niet worden gemist.

## Verzameling en verwerking van de gegevens

De toetsing van de opsporing, diagnose en behandeling van diabetes mellitus in de zwangerschap werd uitgevoerd bij vrouwen met (zwangerschaps)diabetes, onder controle en behandeling op de polikliniek obstetrie van het Academisch Ziekenhuis Rotterdam-Dijkzigt (AZR-D) in de periode van 1 januari 1973 tot en met 31 december 1981. Deze zwangeren vormen de patiëntengroep. Daarnaast werd een referentiegroep samengesteld van zwangeren uit dezelfde periode, bij wie er geen anamnestiche of klinische aanwijzingen waren voor het bestaan van diabetes mellitus.

In dit hoofdstuk wordt de procedure van selectie besproken van de zwangeren voor de twee te bestuderen groepen en wordt nader ingegaan op de registratie en de statistische verwerking van de gegevens. Tenslotte wordt de getalsmatige samenstelling van de patiëntengroep en de referentiegroep gepresenteerd.

### *3.1 Selectie van zwangeren met diabetes mellitus: de patiëntengroep*

De patiëntengroep omvat alle zwangeren met een vorm van diabetes mellitus in de zwangerschap, vastgesteld voor het begin van de baring, die zich voor prenatale zorg op de polikliniek hadden gemeld vóór het einde van de 28e zwangerschapsweek (196 dagen) en bovendien vóór 1 januari 1982 waren bevallen. Naast deze, zogenaamde representatieve, groep patiënten werd een kleine, niet-representatieve groep zwangeren in de patiëntengroep opgenomen. Deze zwangeren kwamen pas na de bovengenoemde zwangerschapsduur van 28 weken onder onze prenatale zorg.

Omdat ons beleid ten aanzien van de diagnostiek en de behandeling van diabetes mellitus in de zwangerschap in het eerste halfjaar van 1977 belangrijk werd gewijzigd, werd de patiëntengroep gesplitst in zwangeren uit de periode 1973 tot en met 1976 en patiënten uit de jaren 1977 tot en met 1981. De ziektegeschiedenissen werden door de afdeling Medische Registratie van het AZR-D opgezocht, nadat via computeranalyse van de code "diabetes mellitus in de zwangerschap" de juiste registratienummers waren verkregen. Als controle werden de gegevens van alle baringen in de jaren 1973-1982, bijgehouden door verpleging, secretaresses en artsen van de afdeling Verloskunde nagekeken om eventuele ontbrekende patiënten op te sporen.

### 3.2 *Selectie van gezonde zwangeren: de referentiegroep*

Om een aantal obstetrische resultaten van de metabole controle en behandeling alsmede van de obstetrische zorg voor zwangeren met diabetes mellitus te kunnen evalueren werd een referentiegroep samengesteld via de methode van "matched controls", op basis van de volgende vijf variabelen of voorwaarden.

- Leeftijd ten tijde van de partus, met een spreiding van één jaar.
- Pariteit, zodanig dat nulliparae en multiparae tot en met drie voldragen zwangerschappen zo goed mogelijk vergelijkbaar waren. Om praktische redenen bleek het niet mogelijk te zijn ook te matchen op zwangerschap inclusief abortus.
- Ethnische groep, dat wil zeggen van hetzelfde ras en met een overeenkomstige culturele achtergrond als de bijbehorende patiënten. In het incidentele geval dat aan alle voorwaarden kon worden voldaan maar geen ethnische bijpassende zwangere kon worden gevonden, werd een Nederlandse controle zwangere gekozen.
- Zwangerschapsduur ten tijde van de partus, met een spreiding van één week.
- Geen anamnestiche of klinische aanwijzingen voor het bestaan van diabetes mellitus in de huidige zwangerschap of op grond waarvan de zwangere in een statistische risicogroep kon worden geplaatst (zie 4.1). Indien dit wel het geval was, werd een ongestoorde OGTT in het tweede of derde trimester van de zwangerschap vereist.

Bij elke zwangere met diabetes mellitus werd vanaf de datum van de bevalling de eerstvolgende bevallen zwangere gezocht, die voor wat betreft de genoemde variabelen met de zwangere met diabetes mellitus overeenkwam. Kon in het betreffende jaar op deze wijze geen passende controle worden gevonden, dan werd de eerste passende controle genomen, bevallen vóór de datum van bevalling van de zwangere met diabetes mellitus. Voor de zogenaamde niet-representatieve patiënten werden géén controle zwangeren gezocht.

### 3.3 *De registratie en statistische verwerking van de gegevens*

Van alle zwangeren in de patiëntengroep en de referentiegroep werden de maternale en foetale variabelen genoteerd, die in relatie met het onderzoek van belang werden geacht. De gegevens van 665 zwangerschappen werden op deze wijze verzameld, gerangschikt en geschikt gemaakt voor automatische verwerking. Een voor dit onderzoek geschreven computerprogramma werd gebruikt om alle gegevens via een videoterminal (VT 100) te kunnen invoeren in een P.D.P. 11/70 mini-computer onder RSX-11Mplus. De noodzakelijke statistische toetsen werden uitgevoerd met behulp van de statistische pakketten SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) en SCSS (Conversational System) op een Dec-20 computer.

De (twee-steekproeven-)toets van Wilcoxon werd toegepast voor het toetsen van de nulhypothese, dat twee onafhankelijke steekproeven met kwantitatieve waarnemingen afkomstig zijn uit populaties met dezelfde verdeling (de Jonge, 1963).

De toets van Fisher voor een 2x2 tabel werd toegepast om de nulhypothese te toetsen, dat twee onafhankelijke steekproeven met dichotome kwalitatieve waarnemingen afkomstig zijn uit populaties met gelijke relatieve frequenties. In een aantal gevallen werd, wanneer de verwachte frequenties onder de nulhypothese groter waren dan vier, de  $\chi^2$ -benadering met continuïteitscorrectie gebruikt (de Jonge, 1963).

De toets van Spearman werd toegepast om de nulhypothese te toetsen, dat twee kwantitatieve variabelen in de populatie waaruit de steekproef van waarnemingsparen afkomstig is onderling onafhankelijk verdeeld zijn (de Jonge, 1963).

Alle toetsen werden uitgevoerd bij een tweezijdige onbetrouwbaarheidsdrempel met  $\alpha = 0.05$ . Dat wil zeggen, dat een nulhypothese wordt geacht in strijd te zijn met de gegevens als een tweezijdige overschrijdingskans  $p < 0.05$  wordt gevonden. Als dat het geval is, wordt steeds gesteld dat het verschil, respectievelijk de correlatie, (statistisch) significant is.

Bij de presentatie van de resultaten in de tekst, de tabellen en de grafieken worden de volgende symbolen gebruikt:

$\bar{X}$  = rekenkundig gemiddelde  
 n = aantal elementen in de steekproef  
 SD = standaarddeviatie

### 3.4 *Het aantal onderzochte zwangeren uit de patiëntengroep en de referentiegroep*

In Tabel 3.1 worden de aantallen van de zwangeren uit de patiëntengroep en referentiegroep vermeld. Bovendien wordt in deze Tabel een overzicht gegeven van de mediaan en de range van de verschillende "matching" criteria in deze groepen. Voor de niet-representatieve patiëntengroep (n=23) werd geen referentiegroep samengesteld (zie 3.2). Zoals te verwachten is, zijn er nauwelijks verschillen tussen de variabelen van de patiëntengroep en de referentiegroep. Wel blijkt uit deze Tabel dat er op correcte wijze "gematched" is.

Tabel 3.1. Verdeling van de variabelen voor "matching" in de representatieve patiëntengroep en de referentiegroep

	patiëntengroep n=321		referentiegroep n=321	
	N.L.*	N.N.L.*	N.L.	N.N.L.
Ethnische groep	198	123	206	115
	Mediaan	Range	Mediaan	Range
Leeftijd ten tijde partus (jr)	28.1	16-46	27.6	16-46
Pariteit	1.0	0-11	1.0	0-11
Zwangerschapsduur ten tijde van de partus (wk)	38.9	31-42	39.4	31-43

\* N.L.: Nederlands, N.N.L.: Niet Nederlands.

# Het opsporen en de diagnostiek van diabetes mellitus in de zwangerschap: methoden en resultaten

In dit hoofdstuk worden de methoden en resultaten besproken van het opsporen en de diagnostiek van diabetes mellitus in de zwangerschap in de afdeling Obstetrie van het AZR-Dijkzigt, over de periode van 1973 tot en met 31 december 1981. Zoals in hoofdstuk 2 is beschreven, kan men de situatie in de zwangerschap onderverdelen in vier mogelijkheden. Een manifeste diabetes mellitus of een afwijkende OGTT vóór de zwangerschap is een eenvoudig anamnestic gegeven. Een manifeste diabetes mellitus die tijdens de zwangerschap ontstaat kan, op grond van klinische en anamnestiche symptomen, bijvoorbeeld door middel van een (afwijkende) nuchtere bloedsuikerwaarde worden opgespoord. Na de zwangerschap moet de diagnose manifeste diabetes mellitus op de gebruikelijke wijze (zie 2.1) worden bevestigd. Het opsporen en diagnostiseren van zwangerschapsdiabetes komt hierna uitgebreid ter sprake.

## *4.1 Methoden van opsporen en diagnostiek van zwangerschapsdiabetes*

De wijze van opsporen van zwangeren met een gestoorde koolhydraatstofwisseling en de criteria, waarop de diagnose zwangerschapsdiabetes werd gesteld, waren in de periode 1973 tot 1977 anders dan in de periode daarna. De gegevens uit deze tijdvakken zullen daarom apart worden besproken, waar nodig aan de hand van de relevante literatuur.

### *4.1.1 Periode 1973-1977*

De opsporing en de diagnose van zwangerschapsdiabetes vond in deze periode plaats door middel van een orale glucosetolerantietest. Om alle zwangeren met een gestoorde koolhydraattolerantie op te sporen zou bij iedere zwangere tenminste eenmaal in het derde trimester een GTT moeten worden verricht. Dit is economisch en praktisch niet haalbaar en zal ook slechts een gering rendement opleveren, gezien de lage incidentie van zwangerschapsdiabetes (zie 4.3.2). Het onderzoek naar een stoornis van de koolhydraatstofwisseling werd daarom uitgevoerd op grond van gegevens uit de algemene en de obstetrische anamnese en/of omdat het verloop van de huidige zwangerschap daartoe aanleiding gaf.



De door ons in de periode 1973-1977 gehanteerde indicaties voor het verrichten van een glucosetolerantietest tijdens de zwangerschap zijn vermeld in Tabel 4.1. Deze lijst werd opgesteld op grond van aanbevelingen uit de literatuur van die tijd (Chen et al., 1972; O'Sullivan et al., 1973; Macafee en Beischer, 1974). Van habituele abortus werd gesproken, indien er 3 of meer opeenvolgende keren een spontane abortus was opgetreden. De grens van partus immaturus en prematurus lag achtereenvolgens bij 28 en 37 complete weken zwangerschapsduur. Glucosurie werd bepaald met behulp van de Clinistix® methode in een door de zwangere meegebracht urinemonster. De indicaties genoemd onder het hoofd "Huidige zwangerschap" zijn uiteraard afhankelijk van het inzicht en de oplettendheid van de arts-verloskundige.

Tabel 4.1. Indicaties voor een orale glucosetolerantietest tijdens de zwangerschap in de periode 1973-1977

Anamnese	Huidige zwangerschap	
Familie	Verloskundig	
Diabetes mellitus bij eerstegraads familieleden.	Onverklaarde perinatale sterfte; Geboortegewicht vorig kind $\geq$ 4500 gram of $\geq$ 95e percentiel; Zwangerschapsdiabetes; Congenitale afwijking vorig kind; Grande multipariteit ( $\geq$ 5 voldragen zwangerschappen); Habituele abortus; Partus immaturus en prematurus.	Glucosurie; Adipositas, gewicht $>$ 120% doorsnee lichaamsgewicht; Positieve dyscongruentie; Dreigende partus immaturus/prematurus; Hydramnion; Ernstige hypertensie Preëclampsie; Pyelonefritis; Polydipsie/urie; Jeuk.

Op grond van de in Tabel 4.1 genoemde indicaties werd een OGTT onder standaard condities (gedurende een periode van minstens 8 en hoogstens 16 uur nuchter, weinig of geen lichamelijke activiteit tijdens de test, rookverbod) uitgevoerd met een belasting van 50 gram glucose na voorbereiding gedurende 3 dagen met een tenminste 150 gram KH bevattend dieet (Meinert, 1972). Als routine werd een korte OGTT verricht met bepaling van de nuchtere glucosewaarde en de glucoseconcentratie na 120 minuten. De glucosebepalingen werden uitgevoerd in capillair vol bloed volgens de hexokinase methode (Boehringer Mannheim). Als bovengrens van normaal werden waarden genomen van respectievelijk 5.6 mmol/L en 6.7 mmol/L (van Riet et al., 1974). Indien de gevonden glucoseconcentraties hoger waren dan deze referentiewaarden werd de diagnose "zwangerschapsdiabetes" gesteld en werd de zwangere dienovereenkomstig behandeld. Wanneer

slechts één waarde te hoog uitviel of gelijk was aan de grenswaarde werd een drie-uurs OGTT uitgevoerd, onder dezelfde condities als boven beschreven. In totaal 7 bloedsuikerwaarden, nuchter en ieder half uur bepaald, vormden een curve die aan de voorwaarden vermeld in Tabel 4.2 werd getoetst (van Riet et al., 1974). Indien twee of meer grenswaarden werden overschreden werd de diagnose "zwangerschapsdiabetes" gesteld. Na een normale OGTT werd de glucosetolerantie in een volgend trimester opnieuw getest met behulp van een korte of een 3-uurs OGTT. De urine werd nuchter, na 1, 2 en 3 uur onderzocht op glucose en aceton.

Tabel 4.2. Grenswaarden voor de 50 g OGTT\*

Tijdstip	Glucoseconcentratie in capillair vol bloed (mmol/L)
nuchter	5.6
0.5 uur	8.9
1 uur	8.9
2 uur	6.7
3 uur	5.6

\*volgens van Riet et al. (1974).

#### 4.1.2 Periode 1977-1982

De opsporing van zwangerschapsdiabetes in de periode 1977-1982 vond plaats door middel van een 50 g OGTT, aanvankelijk volgens de criteria van Van Riet et al. (1974), doch in de loop van 1979 volgens die van Coelingh Bennink (zie Tabel 4.4). De diagnose zwangerschapsdiabetes werd gesteld op een afwijkende, zogenaamde dag en nachtcurve (D/N curve). Tijdens een opname in het ziekenhuis werd 7 keer om de 3 à 4 uur een bloedsuikerconcentratie bepaald (capillair, vol bloed, hexokinase methode), met nadruk op de glucoseconcentraties 1½ à 2 uur na de maaltijd.

Er werden twee belangrijke veranderingen in de indicaties voor de OGTT aangebracht. In de eerste plaats werd de risicofactor leeftijd aan de reeds bestaande lijst toegevoegd. Volgens de literatuur zou deze factor in belangrijke mate de kans op het krijgen van zwangerschapsdiabetes doen toenemen (Chen et al., 1972; O'Sullivan et al., 1973; Macafee en Beischer, 1974; Granat et al., 1979). In de tweede plaats werd de glucosetolerantie slechts éénmaal getest wanneer er sprake was van een indicatie, gericht op het opsporen van manifeste diabetes mellitus (Coelingh Bennink, 1980). Bij voorkeur werd in deze gevallen eerst een nuchtere of willekeurige bloedsuikerwaarde bepaald. Als deze in een aanzienlijke mate was verhoogd ( $> 7$  mmol/L) werd van het verrichten van een OGTT afgezien, om onnodige en eventueel gevaarlijke hyperglycemieën te voorkomen. Bovendien was er sprake van enkele kleine veranderingen, zoals een verlaging van de grens van het

geboortegewicht van een te groot kind en de toevoeging van de indicaties neonatale hypoglycemie, intrauteriene groeivertraging, gebruik van beta-mimetica en recidiverende candida infecties (zie Tabel 4.3).

Tabel 4.3. Indicaties voor een orale glucozetolerantietest tijdens de zwangerschap in de periode 1977-1982

	Anamnese		Huidige zwangerschap
	Familie	Verloskundig	
Herhaald	Diabetes mellitus bij eerstegraads familieleden.	Leeftijd $\geq 35$ jaar; Onverklaarde perinatale sterfte; Geboortegewicht vorig kind $\geq 4000$ gram of $\geq 90$ e percentiel; Zwangerschapsdiabetes; Neonatale hypoglycemie; Congenitale afwijking vorig kind; Grande multipariteit.	Glucosurie; Adipositas; Positieve dyscongruentie; Gebruik beta-mimetica.
Eenmaal		Habituele abortus; Partus immaturus en prematurus; Hydramnion; Ernstige hypertensie; Preëclampsie; Pyelonefritis; Intra-uteriene groei-vertraging.	Dreigende partus immaturus/prematurus; Hydramnion; Ernstige hypertensie; Preëclampsie Pyelonefritis; Intra-uteriene-groeivertraging; Recidiverende candida infecties; Polydipsie/urie; Jeuk.

In april 1979 deed Coelingh Bennink in een vergadering van de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie mededelingen over nieuwe referentiewaarden voor de 50 g OGTT. De bovengrenswaarden werden verkregen door in een groep van 87 nauwkeurig geselecteerde gezonde zwangeren bij iedere vrouw driemaal een 50 g OGTT te verrichten bij een zwangerschapsduur die niet meer dan twee weken afweek van 16, 28 en 34 weken. Per tijdstip van de OGTT werden bovengrenswaarden berekend door de gemiddelde glucose spiegel te verhogen met tweemaal de standaardafwijking (97.5 e percentiel) (zie Tabel 4.4). De grenswaarde 1, 2 en 3 uur na glucosebelasting bij een zwangerschapsduur van 28 en 34 weken blijken hoger te liggen dan bij een zwangerschapsduur van 16 weken, geheel in overeenstemming met wat eerder (2.2) werd gezegd over de veranderingen in de KH-stofwisseling met het vorderen van de zwangerschapsduur bij normale

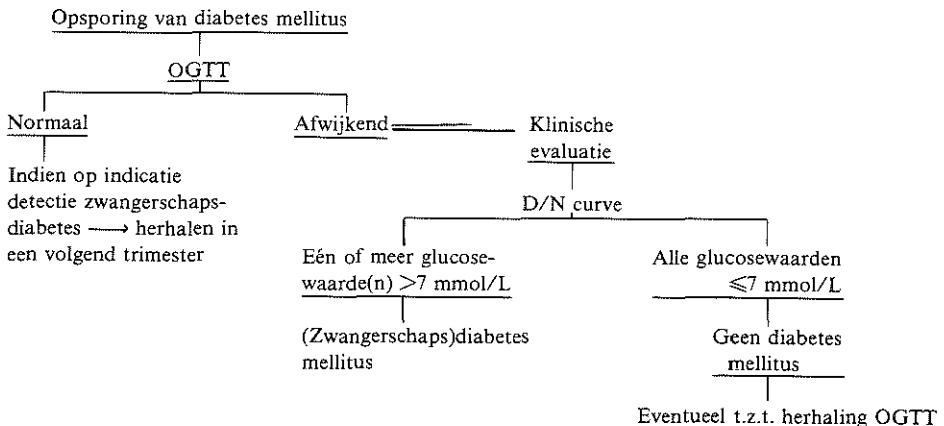
zwangeren. Omdat de grenswaarden bij 28 en 34 weken vrijwel niet verschillen, werd de grens arbitrair gelegd bij 28 weken. Indien een of meer grenswaarde(n) van de OGTT (Tabel 4.4) werd(en) overschreden, werd een D/N curve bepaald. Als een van de glucoseconcentraties van de D/N curve de waarde van 7 mmol/L overschreed, werd de diagnose zwangerschapsdiabetes gesteld.

Tabel 4.4. Grenswaarden voor de 50 g OGTT\*

Tijdstip	Glucoseconcentratie in capillair vol bloed (mmol/L)	
	Zwangerschapsduur <28 weken	Zwangerschapsduur $\geq$ 28 weken
nuchter	5.3	5.5
0.5 uur	9.1	8.4
1 uur	8.7	9.2
2 uur	7.0	7.7
3 uur	5.8	6.1

\*volgens Coelingh Bennink (1980).

De OGTT werd dus als screeningstest gehanteerd, terwijl de D/N curve diende om de diagnose zwangerschapsdiabetes al dan niet te bevestigen. De hierboven geschetste wijze van diagnostiek is schematisch weergegeven in Figuur 4.1.



Figuur 4.1. Opsporing en diagnose van diabetes mellitus in de zwangerschap in de periode vanaf 1977.

### 4.1.3 Bespreking

#### 4.1.3.1 De indicaties voor het testen van de glucosetolerantie

De meeste informatie over de waarde voor de opsporing van een gestoorde KH-stofwisseling van alle risicofactoren apart of als groep is te vinden in de prospectieve studies van Chen et al. (1972), Guttorm (1974), Macafee en Beischer (1974), Granat et al. (1979) en Mestman (1980). Coelingh Bennink heeft in 1980 het gebruik van de indicaties duidelijk gemotiveerd.

De voornaamste conclusie uit het onderzoek van Chen et al. (1972) is, dat de kans op een gestoorde GTT toeneemt met het aantal indicaties per patiënt, met het stijgen van de leeftijd en met het optreden van glucosurie vroeg in de zwangerschap. Granat et al. (1979) stelden vast, dat de factoren obesitas ( $\geq 90$  kg), zwangerschapsdiabetes, een positieve familieanamnese voor diabetes mellitus en een leeftijd  $\geq 30$  jaar positief waren gecorreleerd met de kans op een gestoorde KH-stofwisseling. Er kon echter geen verband worden aangetoond met foetale macrosomie, die op zich wel een significant grotere kans gaf op een groot kind in de volgende zwangerschap.

Guttorm (1974) verrichtte onderzoek bij 514 vrouwen in het derde zwangerschapstrimester. Hij maakte onderscheid tussen zwangeren met of zonder nuchtere glucosurie en onderzocht deze risicofactor apart van de andere indicaties. Een gestoorde OGTT vond hij het meest bij vrouwen met een positieve familieanamnese, een te groot kind in de voorgeschiedenis, adipositas en nuchtere glucosurie. Hij vond slechts in 0.3% van de gevallen een afwijkende OGTT bij vrouwen zonder glucosurie en zonder risicofactor. De leeftijdsindicatie werd in dit onderzoek niet vermeld. Mestman (1980) verrichtte bij in totaal 652 zwangeren in het tweede of derde trimester van de zwangerschap een 100 g OGTT. In de groep met één of meer risicofactoren, zonder de leeftijdsfactor  $\geq 30$  jaar, was de frequentie van een gestoorde OGTT driemaal en inclusief de leeftijdsfactor bijna viermaal zo groot als in de groep zonder indicaties.

Macafee en Beischer (1974) verrichtten bij 1000 niet geselecteerde zwangeren een OGTT bij een zwangerschapsduur van 32 weken. Zij vonden 10 gevallen van zwangerschapsdiabetes. Zeven van deze 10 vrouwen waren ouder dan 30 jaar en bij 2 anderen was er sprake van adipositas, waarvan eenmaal in combinatie met een positieve familieanamnese voor diabetes mellitus en eenmaal met glucosurie. Slechts één patiënte had een gestoorde OGTT zonder dat er een risicofactor aanwezig was.

Voor al een combinatie van indicaties en de factoren leeftijd en adipositas lijken, gezien de resultaten uit bovengenoemde onderzoeken, een verhoogde kans te geven op het ontstaan van zwangerschapsdiabetes.

Een aparte bespreking verdient het symptoom glucosurie, van oudsher de meest bekende screeningsfactor voor het opsporen van een gestoorde KH-stofwisseling. Glucosurie treedt op wanneer de glomerulaire filtratie van glucose de reabsorptie capaciteit van de proximale tubuli te boven gaat (Sims, 1968). In minstens 50% van de gevallen is bij normale, gezonde zwangeren de uitscheiding van glucose

verhoogd en de hoeveelheid en het patroon van excretie vertonen een grote inter- en intra-individuele variatie (Lind en Hytten, 1972). Glucosurie komt in de zwangerschap frequent voor. Het al dan niet aantonen van glucosurie is afhankelijk van de testmethode, de tijd waarop het urinemonster is verkregen, de zwangerschapsduur, de frequentie van testen en van de voorafgaande maaltijd of glucosebelasting (Soler en Malins, 1971a; Zarowitz en Newhouse, 1973; Chen et al., 1976). Glucosurie op een willekeurig tijdstip bij een zwangere gevonden is meer een teken van tengevolge van de zwangerschap veranderde renale fysiologie dan een aanwijzing voor een abnormale KH-stofwisseling in de zwangerschap (Lind en McDougall, 1981).

Sutherland et al. (1970) verrichtten bij zwangeren met glucose in de 2e nuchtere urineportie en zwangeren met toevallig gevonden glucosurie een intraveneuze GTT (IVGTT). De IVGTT was in 15% van de gevallen gestoord wanneer de nuchtere glucosurie als enige indicatie voor het testen van de KH-stofwisseling aanwezig was en in 17% wanneer er sprake was van andere risicofactoren in combinatie met nuchtere glucosurie. Voor zwangeren met toevallig gevonden glucosurie waren deze percentages respectievelijk 0 en 4%. Soler en Malins (1971b) verrichtten bij 100 zwangeren met glucosurie als enige indicatie een OGTT in het 3e trimester. Het is onduidelijk of er in deze gevallen sprake was van nuchtere of toevallig gevonden glucosurie. In twee van de 100 gevallen werd een gestoorde OGTT gevonden. De leeftijd van deze twee zwangeren was 30 en 39 jaar. Uit de studies van Sutherland et al. (1970) en Soler en Malins (1971b) mag worden geconcludeerd dat toevallig gevonden glucosurie, als enige indicatie aanwezig, een zeer gering rendement zal opleveren voor het opsporen van zwangerschapsdiabetes.

#### *4.1.3.2 Het testen van de glucosetolerantie door middel van een orale glucose-tolerantietest*

Uit de literatuur blijkt, dat de meeste auteurs tegenwoordig de voorkeur geven aan de orale GTT, die meer fysiologisch is dan de intraveneuze GTT (IVGTT), omdat de OGTT de gastrointestinale factoren meetest, die bij de insulinesecretie zijn betrokken (McIntyre et al., 1965; Unger en Eisentraut, 1969; Gabbe, 1979b). Door het werk van O'Sullivan en Mahan (1964), Macafee en Beischer (1974) en Abell en Beischer (1976 a en b) is de OGTT beter gestandaardiseerd dan de IVGTT. Coelingh Bennink is in 1980 in zijn proefschrift uitvoerig op de voor- en nadelen van de OGTT en de IVGTT ingegaan.

Toch zijn er twee belangrijke bezwaren in te brengen tegen het gebruik van de OGTT. In de eerste plaats is de OGTT matig reproduceerbaar, zowel tijdens de zwangerschap (O'Sullivan en Mahan, 1966; Lind et al., 1968) als bij niet-zwangeren (McDonald et al., 1965; Harding et al., 1973; Ganda et al., 1978). Zelfs als de OGTT onder strikte standaardcondities wordt uitgevoerd, bestaat er een niet te verwaarlozen intra-individuele variabiliteit (O'Sullivan en Mahan, 1966; Olefsky et al., 1974). Een tweede bezwaar is het feit dat, hoewel meer fysiologisch dan de IVGTT, ook het testen van de KH-stofwisseling met een orale belasting van 50 gram of meer glucose betrekkelijk onfysiologisch is. Na een gemengde maaltijd, bestaande uit koolhydraten, eiwitten en vetten wordt een hogere insuline spiegel bereikt dan na

glucosebelasting alleen, omdat glucose en aminozuren elkaar in hun effect op de insulinesecretie versterken (Floyd et al., 1970). Deze overwegingen hebben ertoe geleid dat wij de glucoseconcentraties in bloed na gemengde maaltijden, weergegeven in een zogenaamde dag-nachtcurve, zijn gaan gebruiken voor het stellen van de diagnose zwangerschapsdiabetes.

#### *4.1.3.3 Het testen van de glucosetolerantie door middel van een dag-nacht curve*

De veranderingen in de koolhydraatstofwisseling tijdens de normale zwangerschap zijn in de laatste 20 jaren intensief bestudeerd (Pedersen, 1977). De meeste studies berusten op belastingtesten, waarbij aan de moeder intraveneus of per os glucose wordt toegediend (Hadden, 1975). Pas na 1975 werd ook aandacht geschonken aan de fysiologische veranderingen in de koolhydraat- en vetstofwisseling tijdens de zwangerschap bij een normaal dieet en bij normale lichamelijke activiteit (Gillmer et al., 1975 a en b en 1977; Persson en Lunell, 1975; Lewis et al., 1976; Cousins et al., 1980; Phelps et al., 1981).

Gillmer et al. (1975a) stelden de diagnose zwangerschapsdiabetes op een gestoorde 50 g OGTT en onderzochten zwangeren met en zonder zwangerschapsdiabetes. Zij vergeleken de concentratie van glucose en insuline in plasma tijdens een 50 g OGTT met de concentraties gedurende 24 uur bij gebruik van normale maaltijden. Tijdens de 3-uurs OGTT werd elk half uur een bloedsuikerconcentratie bepaald en voor het 24-uurs glucose profiel overdag om het uur en 's nachts om de twee uur. De insuline-glucose ratio 60 minuten na de maaltijd bij vrouwen met zwangerschapsdiabetes was significant hoger dan na hetzelfde interval na glucose belasting. Dit is een bevestiging van het eerder genoemde onderzoek van Floyd et al. (1970), dat de beta-cellen van het pancreas relatief ongevoeliger zijn voor glucose alleen dan voor een maaltijd bestaande uit zowel eiwitten als koolhydraten. Het is eveneens de verdienste van Gillmer et al. (1975b) geweest dat zij het resultaat van een onder standaard voorwaarden bepaalde 50 g OGTT en van het 24-uurs glucose profiel in verband brachten met de glucose- en insulineconcentratie in het plasma van de pasgeborene. Bij patiënten met een gestoorde OGTT was de insulineconcentratie in plasma van de pasgeborene twee uur post partum significant hoger dan bij kinderen van normale zwangeren. Zij constateerden ook dat, met het toenemen van de maximale waarden van het 24-uurs glucose profiel en de 2 uurs OGTT waarde, de neonatale twee-uurs glucoseconcentratie daalde. Tenslotte vonden Gillmer et al. (1975a) gemiddelde ( $\pm$  SD) maximale glucoseconcentraties in plasma laat in de zwangerschap van  $6.35 \pm 0.44$  mmol/L bij negen zwangeren met een normale OGTT. De gemiddelde waarde van het 24-uurs profiel in dezelfde groep was  $4.73 \pm 0.29$  mmol/L. Uit de onderzoeken van Persson en Lunell (1975), Lewis et al. (1976), Cousins et al. (1980) en Phelps et al. (1981) bleek eveneens dat bij niet-diabetische zwangeren zelden glucosewaarden in plasma hoger dan 5.5 mmol/L werden gevonden, met uitzondering van de waarden één à twee uur na de maaltijd. Bovengenoemde onderzoeken zijn van belang omdat ze "normale" waarden hebben opgeleverd en een referentie vormen voor de fysiologische glucosespiegels die men moet nastreven bij de behandeling van diabetes mellitus in de zwanger-

schap. Met het oog op de bovenstaande gegevens over het fysiologische 24-uurs bloedsuikerniveau en de genoemde bezwaren tegen de OGTT als enig diagnosticum (zie 4.2.3.2) zijn wij er vanaf 1977 toe overgegaan de diagnose diabetes mellitus in de zwangerschap pas te stellen na zowel een afwijkende OGTT als een gestoorde D/N curve bij een normaal dieet. De bovengrens van normaal werd op grond van de onderzoeken van Gillmer et al. (1975a), Persson en Lunell (1975) en Lewis et al. (1976) op 7 mmol/L gesteld. Zwangeren met uitsluitend een afwijkende OGTT, bij wie de diagnose zwangerschapsdiabetes dus niet werd gesteld, werden ingedeeld in een zogenaamde groep "O". Deze groep zal apart worden besproken.

#### *4.2. Resultaten van opsporen en diagnostiek van zwangerschapsdiabetes*

In het volgende worden de resultaten gegeven van de toepassing van de hiervoor besproken methoden van opsporen en diagnostiek van zwangerschapsdiabetes van de zwangerenpopulatie van het AZR-D. In het bijzonder wordt aandacht geschonken aan de waarde van de OGTT en de D/N curve voor het stellen van de diagnose zwangerschapsdiabetes.

##### *4.2.1 De indicaties voor het verrichten van een orale glucosetolerantietest*

Zoals besproken in 4.1 waren er verschillen tussen de indicaties gehanteerd voor het verrichten van een OGTT in de periode voor en vanaf 1977. De resultaten, verkregen in deze twee perioden, zullen dan ook gescheiden worden gepresenteerd.

###### *4.2.1.1 Resultaten*

In Tabel 4.5 wordt de frequentie weergegeven van het voorkomen van de indicaties, gebruikt voor het opsporen van zwangerschapsdiabetes in de verschillende periodes (Kolom 1 en 2), van een afwijkende OGTT (Kolom 3) en, voor de referentiegroep, van een normale OGTT (Kolom 4). Tussen haakjes staat het aantal keren vermeld dat de bewuste risicofactor als enige indicatie voor het verrichten van een OGTT aanwezig was. In Tabel 4.6 is weergegeven hoe vaak één of een combinatie van twee of meer indicaties werd gevonden in de verschillende tijdvakken voor dezelfde groepen als in Tabel 4.5. In de periode 1973-1977 werd bij 56 patiënten de diagnose zwangerschapsdiabetes gesteld. In de periode daarna 188 keer waarvan tweemaal op grond van een gestoorde D/N curve zonder voorafgaande OGTT. Groep O in de periode 1977-1982 bevat 55 afwijkende OGTT's en in de referentiegroep werd 115 keer een (uiteraard) ongestoorde OGTT gevonden.

###### *4.2.1.2 Bespreking*

Uit Tabel 4.5 blijkt dat er verschillende indicaties zijn die niet, of bijna niet, als enige indicatie voor het verrichten van een OGTT aanwezig waren. Bij de factor leeftijd ligt dat voor de hand, omdat oudere zwangeren op grond van eventuele eerder



Tabel 4.5. Frequentie van voorkomen van indicaties voor het verrichten van een OGTT

Indicaties	Classificatie			Referentie- groep
	A+AID	O		
	1973-1977	1977-1982	1977-1982	1973-1982
I Diabetes mellitus bij eerstegraads familieleden	20 (6)	46 (6)	12 (2)	12 (10)
II Verloskundige Anamnese:				
zwangerschapsdiabetes	6 (2)	25 (6)	5 (2)	2 (1)
te hoog geboortegewicht vorig kind	13 (2)	33 (4)	5 (2)	17 (16)
onverklaarde perinatale sterfte	9 (2)	15 (4)	1 (1)	9 (9)
partus immaturus/ prematurus	1	7 (2)	4	2
grande multipariteit	3	7	2 (1)	3
intra-uteriene groei- vertraging	—	5	3 (1)	—
habituele abortus	2	5 (2)	1	1
congenitale afwijking vorig kind	1	7	1	3
III Bevindingen tijdens de zwangerschap:				
glucosurie	16 (4)	68 (17)	15 (8)	24 (22)
positieve dyscongruentie	9 (2)	40 (10)	15 (5)	18 (14)
adipositas	20 (1)	60 (8)	8 (2)	38 (6)
leeftijd	—	38	10 (2)	8 (6)
ernstige hypertensie	7	8	2	—
beta-mimetica	1 (1)	5	1	—
candida infecties	—	2	1 (1)	—
intra-uteriene groei- vertraging	4 (1)	4 (1)	1	5 (3)
hydramnion	—	3	1 (1)	1
jeuk	1	1	1	2 (1)
pyelonefritis	—	1	—	—
polydipsie/urie	—	3 (1)	—	1 (1)
Totale aantal indicaties	113 (21)	383 (61)	89 (28)	146 (89)

Tussen haakjes het aantal keren dat de bewuste risicofactor als enige indicatie voor het verrichten van een OGTT aanwezig was.

doorgemaakte zwangerschappen meer kans hebben op een belaste obstetrische anamnese dan een jonge (primi)gravida. In de groep A+AID kwam de indicatie multipariteit niet als enige risicofactor voor en in 8 van de 10 gevallen in combinatie met factoren als maternale leeftijd en adipositas. Bij afwezigheid van beide laatste factoren lijkt grande multipariteit dan ook geen reden te zijn om de glucose-tolerantie te testen (Granat et al., 1979). Andere, niet frequent voorkomende, indicaties kwamen in de meeste gevallen voor in combinatie met andere risicofactoren en hebben slechts in geringe mate bijgedragen aan het opsporen van zwangerschapsdiabetes. Omdat het echter niet bekend is hoe vaak en op welke indicatie er in de totale zwangeren populatie een niet afwijkende OGTT is verricht mag er geen uitspraak worden gedaan over de sensitiviteit en de specificiteit van de afzonderlijke indicaties. De resultaten weergegeven in Tabel 4.6 suggereren wel dat de kans op een gestoorde OGTT stijgt met het toenemen van het aantal indicaties per te verrichten OGTT. Uit tabel 4.5 is duidelijk dat de indicaties diabetes mellitus bij eerstegraads familieleden, zwangerschapsdiabetes in de voorgeschiedenis, een te hoog geboortegewicht bij een vorig kind, onverklaarde perinatale sterfte, glucosurie, adipositas, positieve dyscongruentie en maternale leeftijd voornamelijk verantwoordelijk zijn geweest voor het opsporen van zwangeren met een gestoorde OGTT. Wanneer er sprake was van glucosurie kwam dit symptoom in 25% (21 van de 84) van de gevallen als enige indicatie voor. Omdat aan de zwangeren niet uitdrukkelijk werd verteld welke urineportie ter controle moest worden ingeleverd, is het niet bekend of er in die 21 gevallen sprake was van nuchtere dan wel van postprandiale glucosurie.

Tabel 4.6. Combinaties van indicaties voor het verrichten van een OGTT

	classificatie			referentiegroep
	AID	O		
Aantal indicaties per verrichte OGTT	1973-1977	1977-1982	1977-1982	1973-1982
1	21	61	28	89
2	18	69	20	21
3	12	40	7	5
4	5	16	—	—
Totale aantal OGTT's	56	186	55	115

#### 4.2.2 De waarde van de orale glucosetolerantietest voor het opsporen van zwangerschapsdiabetes

Alleen gedurende de laatste vijf jaar van de onderzoeksperiode 1973-1982 werd de diagnose zwangerschapsdiabetes gesteld op een afwijkende D/N curve, verricht wegens een afwijkende OGTT. Voor een evaluatie van de waarde van de OGTT voor de opsporing van zwangerschapsdiabetes werden daarom uitsluitend de resultaten van de OGTT's uit de periode vanaf 1977 onderzocht. Bij zwangeren met een normale OGTT werd geen D/N curve gemaakt; het aantal "fout-negatieve" OGTT's is daarom niet bekend. Het aantal "fout-positieve" OGTT's is wel bekend; zwangeren met een afwijkende OGTT en een normale D/N curve werden immers ondergebracht in groep "O". Om deze reden kan de gevoeligheid en de specificiteit van de OGTT voor de opsporing van zwangerschapsdiabetes niet worden bepaald. Wel kan een schatting worden gemaakt van de voorspellende waarde van een afwijkende OGTT, dat wil zeggen het aantal afwijkende OGTT's waarbij tevens een afwijkende D/N curve werd gevonden, ten opzichte van het totale aantal afwijkende OGTT's.

##### 4.2.2.1 Resultaten

Uitgaande van het totale aantal afwijkende OGTT's in de zwangerschap in de periode 1977-1982 in de groepen O, A en AID (n=241) en het totale aantal malen dat de diagnose zwangerschapsdiabetes werd gesteld op grond van een afwijkende D/N curve na een voorafgaande afwijkende OGTT (n=186; tweemaal werd de diagnose gesteld zonder voorafgaande OGTT, zie 4.2.1.1) is de voorspellende waarde van een abnormale OGTT voor het opsporen van zwangerschapsdiabetes 77%, met een 95%-betrouwbaarheidsinterval van 71-81%. Vervolgens werd een onderzoek gedaan naar de voorspellende waarde van afwijkingen in de vier afzonderlijke waarden van de OGTT. Het aantal onderzochte OGTT's bedroeg voor de groepen O, A en AID respectievelijk 47, 85 en 70. Deze aantallen zijn niet gelijk aan het aantal malen dat de diagnose O en de diagnose zwangerschapsdiabetes in de klassen A en AID is gesteld. In totaal konden 39 OGTT's niet bij het onderzoek naar de voorspellende waarde worden betrokken, omdat één (of meer) van de vier glucosewaarden (nuchter, 30, 60 en 120 minuten) niet was genoteerd of omdat er in de overgangperiode van 1976-1979 nog enkele zogenaamde "korte" OGTT's waren verricht (n=37) en tenslotte omdat tweemaal de diagnose zwangerschapsdiabetes op grond van een afwijkende D/N curve werd gesteld, zonder voorafgaande OGTT. In Tabel 4.7 is de frequentie vermeld van het aantal malen dat de bovengrenswaarde van de OGTT op één bepaald tijdstip of op een combinatie van twee of meer tijdstippen werd overschreden met, waar dat zinvol is, de berekende voorspellende waarde en het 95%-betrouwbaarheidsinterval daarvan. In Tabel 4.8 is weergegeven hoe vaak de nuchtere, de half-uurs- de één-uurs en de twee-uurswaarde als afwijkende waarde in combinatie met één of meer andere afwijkende waarden voorkwam. In geen enkel geval was de nuchtere glucosewaarde als enige afwijkend. Wel werd de nuchtere waarde te hoog gevonden in

Tabel 4.7. De verdeling van de afwijkende waarden van de OGTT in de groepen O, A en AID, met de berekende voorspellende waarde

Afwijkende glucosewaarden	classificatie			Voorspellende waarde (95%-betrouwbaarheids- interval)
	O	A	AID	
Uitsluitend nuchtere waarde	—	—	—	—
Uitsluitend half-uurswaarde	9	15	10	73% (56-87)
Uitsluitend één-uurswaarde	18	34	15	73% (61-83)
Uitsluitend twee-uurswaarde	3	4	—	—
Combinatie van twee afwijkende waarden	15	25	26	77% (65-87)
Combinatie van drie afwijkende waarden	2	6	12	—
Combinatie van vier afwijkende waarden	—	1	7	—
Totale aantal combinaties	17	32	45	82% (74-89)
Totale aantal afwijkende OGTT's	47	85	70	77% (70-83)

combinatie met andere afwijkende waarden. Een afwijkende twee-uurswaarde kwam slechts in enkele gevallen als enige afwijkende waarde voor en een te hoge nuchtere waarde, alleen in combinatie met een afwijkende twee-uurswaarde, slechts éénmaal in groep A (respectievelijk 5.4 mmol/L en 7.8 mmol/L). Een te hoge half-uurs en één-uurswaarde kwamen vaak als enige afwijkende waarden voor in de groepen O, A en AID. De toenemende ernst van de gestoorde KH-stofwisseling blijkt uit de toename van de frequentie waarmee een nuchtere en een twee-uurswaarde in een combinatie waren betrokken en tevens uit de verschillen in frequenties van het totale aantal combinaties van afwijkende waarden op de verschillende tijdstippen in de groepen O, A en AID (17, 32 en 45). Tussen de groepen O en A en tussen A en AID is dit verschil niet significant, wel tussen O en AID ( $p < 0.01$ ). Naarmate meer punten van de OGTT afwijkend zijn neemt de voorspellende waarde van de OGTT toe.

Tabel 4.8. Verdeling van combinaties van afwijkende waarden van de OGTT in de groepen O, A en AID

Combinaties van afwijkende waarden	classificatie		
	O	A	AID
Inclusief nuchtere waarde	4	12	18
Inclusief half-uurswaarde	15	26	34
Inclusief één-uurswaarde	15	29	43
Inclusief twee-uurswaarde	2	6	21

#### 4.2.2.2 *Bespreking*

De gepresenteerde schatting van de voorspellende waarde van een afwijkende OGTT voor het opsporen van zwangerschapsdiabetes moet met het nodige voorbehoud worden geïnterpreteerd. Het relatieve aantal zwangeren met een normale OGTT, die toch een afwijkende D/N curve zouden hebben gehad ("fout-negatieve" OGTT) is immers niet bekend. Over de drie variabelen die de voorspellende waarde van de positieve OGTT bepalen, de gevoeligheid, de specificiteit en de prevalentie van diabetes mellitus in de populatie waaruit de steekproef is genomen, kan dus in ons onderzoek geen uitspraak worden gedaan. Uit de selectie van de patiënten bij wie een OGTT werd uitgevoerd kan wel worden aangenomen, dat de kans op het bestaan van diabetes mellitus in deze groep aanzienlijk is. De vrij hoge voorspellende waarde van 77% voor het bestaan van zwangerschapsdiabetes bij een abnormale OGTT wordt hierdoor zeker beïnvloed.

De betekenis van de nuchtere en de twee-uurswaarde bij onze wijze van opsporen van zwangerschapsdiabetes lijkt betrekkelijk gering. De half-uurs- en de één-uurswaarde daarentegen spelen daarbij wel een belangrijke rol. Omdat een te hoge nuchtere glucoseconcentratie in het bloed op zichzelf al als een uiting van een belangrijke stoornis in de KH-stofwisseling wordt beschouwd (Gabbe et al., 1977a), is de bepaling van de nuchtere glucoseconcentratie tijdens de 50 g OGTT toch zinvol. Het bepalen van de twee-uurswaarde tijdens de 50 g OGTT heeft weinig rendement en overwogen zou kunnen worden deze bepaling weg te laten om de zwangere – en het laboratorium – minder te belasten. Op grond van resultaten van dit onderzoek moet ook de gevoeligheid van de tot 1977 frequent gebruikte korte OGTT, met uitsluitend een nuchtere en een twee-uurswaarde, ernstig worden betwijfeld.

#### 4.2.3 *De waarde van de dag-nacht curve voor het stellen van de diagnose zwangerschapsdiabetes*

Om na te gaan aan welke waarde of combinatie van waarden van de D/N curve het meeste gewicht kan worden toegekend voor het stellen van de diagnose zwangerschapsdiabetes, werden de D/N curves, waarop de diagnose zwangerschapsdiabetes in de periode na 1976 werd gesteld, geëvalueerd.

##### 4.2.3.1 *Resultaten*

De 10.00-uurswaarde was in 47% van de gevallen als enige waarde afwijkend ( $> 7$  mmol/L). Voor de 19.00-uurs- en de 14.00-uurswaarde gold dit in, respectievelijk, 35% en 4% van de gevallen. Een combinatie van deze 3 postprandiale dagwaarden, een enkele keer samen met een afwijkende 22.00-uurs- of 2.00 uurs bepaling, werd in 14% van de gevallen gevonden. Nooit zou de diagnose zwangerschapsdiabetes op de 22.00-uurs, de 2.00-uurs of de 6.00-uurswaarde alléén zijn gesteld. De nuchtere waarde van de D/N curves bij zwangeren met OGTT's met een afwijkende nuchtere waarde waren, met de bovengrens waarde van de OGTT als

criterium, in groep O niet afwijkend, in groep A van de 12 keer viermaal marginaal (range: 5.4-5.7 mmol/L) en in groep AID van de 18 keer tienmaal (range: 5.5-8.6 mmol/L). Men moet zich, gezien de geringe reproduceerbaarheid van de afwijkende nuchtere waarde afvragen, of de zwangeren vóór de uitvoering van de OGTT op de polikliniek wel lang genoeg nuchter waren geweest.

#### 4.2.3.2 *Bespreking*

Uit deze resultaten blijkt dat de D/N curve, als diagnostische test, kan worden vervangen door een dagcurve met uitsluitend postprandiale waarden. Onze bevinding, dat vooral de glucoseconcentratie na het ontbijt het meest frequent gestoord bleek te zijn, is in overeenstemming met gegevens uit de literatuur (Molnar et al., 1974; Gillmer et al., 1975a; Persson en Lunell, 1975; Lewis et al., 1976; Phelps et al., 1981).

### 4.3 *De samenstelling van de patiëntengroepen*

In deze paragraaf wordt de samenstelling van de patiëntengroepen beschreven en de frequentie van voorkomen van zwangerschapsdiabetes in de door ons onderzochte populatie zwangeren wordt vergeleken met gegevens uit de literatuur.

#### 4.3.1 *Resultaten*

Het aantal zwangerschappen, gerangschikt naar jaar van behandeling en gemodificeerde classificatie volgens White is weergegeven in Tabel 4.9. Tussen haakjes zijn de aantallen vermeld van die zwangeren, die reeds vóór de zwangerschap bekend waren met een afwijkende OGTT of met manifeste diabetes mellitus behandeld met dieet. Zoals werd uiteengezet in hoofdstuk 2.3 zijn dit de classificaties, waarin de zwangere op het tijdstip van de bevalling was ingedeeld. In totaal was er sprake van 344 zwangerschappen bij 303 verschillende vrouwen. In de onderzoeksperiode van 9 jaar maakten 35 vrouwen ieder twee zwangerschappen en 3 vrouwen ieder drie zwangerschappen door. Vijfmaal was er sprake van een gemellizwangerschap, respectievelijk één in 1975 in groep A, één in 1978 in groep AID en in 1979 één in groep AID en twee in groep A. De groepen A en AID samen bestaan uit 261 zwangerschappen, waarbij in 17 gevallen reeds vóór de zwangerschap sprake was van een afwijkende OGTT of diabetes mellitus, behandeld met dieet. In de periode 1973-1977 werd tijdens de zwangerschap 56 maal op grond van een gestoorde OGTT de diagnose zwangerschapsdiabetes gesteld. Dit is 1.2% van het totale aantal partus onder eigen beheer met een zwangerschapsduur van meer dan 28 complete weken. De diagnose zwangerschapsdiabetes werd in deze periode bij zwangeren met de uiteindelijke classificatie A en AID gesteld bij een gemiddelde zwangerschapsduur ( $\pm$  SD) van respectievelijk  $28.2 \pm 6.6$  weken en  $24.6 \pm 8.2$  weken; het verschil is niet significant. In de vijf jaar vanaf 1977 stelden wij 188 maal de diagnose zwangerschapsdiabetes. Dit is 2.9% van het aantal partus  $\geq 28$  weken.

Tabel 4.9. Samenstelling van de patiëntengroepen

Jaar	classificatie							
	O	A	AID	B	C	D	R	H
1973	—	3	5 (1)	—	—	1	—	—
1974	—	13 (1)	3 (1)	1	—	—	—	—
1975	—	15 (2)	2	3	—	—	—	—
1976	—	12	8	2	2	—	—	—
1977	3	4	19 (4)	—	—	—	2	—
1978	8	12 (2)	22 (1)	2	—	1	—	—
1979	15	36	21 (3)	2	—	1	—	—
1980	14	27 (1)	11 (1)	2	5	—	2	—
1981	15	28	20	—	1	—	—	1
Totale aantal zwangerschappen	55	150 (6)	111 (11)	12	8	3	4	1

De toeneming van 1.7% in vergelijking met de periode 1973-1977 is significant ( $p < 0.001$ ). De diagnose zwangerschapsdiabetes werd in de periode 1977-1982 bij zwangeren met de uiteindelijke classificatie A en AID gesteld bij een gemiddelde zwangerschapsduur ( $\pm$  SD) van respectievelijk  $28 \pm 7.1$  weken en  $24.8 \pm 6.7$  weken; het verschil tussen groep A en AID is significant ( $p < 0.0001$ ).

De manier waarop de diagnose vanaf 1977 werd gesteld weerspiegelt zich in het toenemende aantal zwangeren met slechts een afwijkende OGTT, groep "O", in de respectievelijke jaren nl.: 3, 8, 15, 14 en 15, dat wil zeggen 15.6%, 25.8%, 27.7%, 40% en 31.3% van het aantal zwangeren met zwangerschapsdiabetes. Het totale aantal zwangerschappen gecompliceerd door Type I diabetes mellitus, reeds bekend vóór de zwangerschap en behandeld met dieet en insuline, was 28.

#### 4.3.2 Bespreking

Omdat de diagnostische criteria, waarop de OGTT werd beoordeeld in de loop van de jaren werden gewijzigd, in die zin, dat na april 1979 een hogere bovengrens van de normale bloedsuikerwaarden werd gehanteerd (van Riet et al., 1974 respectievelijk Coelingh Bennink, 1980) en omdat vanaf 1977 een afwijkende D/N curve nodig was om de diagnose zwangerschapsdiabetes te stellen, kan de toeneming van het aantal zwangeren met zwangerschapsdiabetes met 1.7%, vooropgesteld dat de aard en het aantal van indicaties waarop een OGTT werd verricht niet wezenlijk is veranderd, worden toegeschreven aan de grotere aandacht voor het probleem diabetes mellitus in de zwangerschap, waardoor een groter aantal vrouwen werd gescreend. Bovendien is het niet onmogelijk dat door het verrichten van zogenaamde "korte" OGTT's met uitsluitend een nuchtere en een twee-uurswaarde, vóór 1977, gevallen van zwangerschapsdiabetes zijn gemist (zie 4.2.2.2). Het percentage niet-nederlandse patiënten met zwangerschapsdiabetes was in de respectievelijke periodes 24.6 en 42. Dit verschil is significant ( $p=0.01$ ) De stijging

van het relatieve aantal niet-nederlandse gezonde zwangeren was echter in deze periode even groot, zodat de toeneming van het voorkomen van zwangerschapsdiabetes in ons materiaal niet lijkt te worden veroorzaakt door de verandering in de samenstelling van de patiëntenpopulatie.

De prevalentie van zwangerschapsdiabetes wordt in de literatuur verschillend opgegeven. Hij is afhankelijk van de definitie, de testmethode, de diagnostische criteria, de zwangerschapsduur ten tijde van de test, de samenstelling van de populatie te testen zwangeren en van het aantal indicaties dat per patiënt voor het verrichten van de OGTT aanwezig is (Mestman, 1980; Chen et al., 1972). De percentages variëren tussen 1% (Macafee en Beischer, 1974), 2.5% (O'Sullivan et al., 1973) en 13.6% (Mestman et al., 1971). Vooral de verschillende definities die worden gebruikt voor zwangerschapsdiabetes, maken het onmogelijk om resultaten van grote centra onderling te vergelijken. Het uitzonderlijk hoge percentage van 13.6, door Mestman et al. in 1971 gevonden, wordt door de auteurs zelf toegeschreven aan het feit, dat de onderzochte populatie voor 70-80% bestond uit Mexicaanse vrouwen, behorend tot de laagste sociale klasse. Coelingh Bennink (1980) stelde in een groep van 614 zwangeren 38 keer (6.2%) de diagnose zwangerschapsdiabetes. Daarbij maakte hij gebruik van de bovengrens waarden aangegeven in Tabel 4.4. De diagnose zwangerschapsdiabetes werd pas gesteld, wanneer minstens 2 van de 4 glucosewaarden (nuchter, een, twee en drie uur na 50 g glucose belasting) verhoogd waren. Omdat dit percentage hoger is dan meestal in de literatuur wordt gevonden, stelt hij voor de diagnose zwangerschapsdiabetes te stellen op een reproduceerbaar gestoorde OGTT. Het door ons gevonden percentage van 2.9 in de jaren na 1976 is, gezien de literatuurgegevens, zeker niet uitzonderlijk hoog te noemen.



## **Metabole controle en behandeling van zwangeren met diabetes mellitus: methoden en resultaten**

Het resultaat voor de zwangere en voor de foetus en neonatus van een zwangerschap, gecompliceerd door diabetes mellitus, wordt in positieve zin beïnvloed door het handhaven van zo fysiologisch mogelijke glucoseconcentraties in het bloed van de zwangere (zie Hoofdstuk 1). Om dit te bereiken is een intensieve controle van de bloedsuikerwaarden van de zwangere noodzakelijk met, daaraan gekoppeld, een goede regulatie van de glucoseconcentraties in het bloed. De controle van de bloedsuikerwaarden zal worden aangeduid met de term "metabole controle"; voor wat betreft de regulatie wordt gesproken van "metabole behandeling". De metabole controle en behandeling dient te zijn geïntegreerd in de obstetrische zorg (Gabbe, 1979b). Terwille van de duidelijkheid worden deze beide aspecten van de zorg voor de zwangere met diabetes mellitus in dit proefschrift apart behandeld.

In dit hoofdstuk wordt ingegaan op de metabole controle en behandeling, terwijl de obstetrische zorg in het volgende hoofdstuk aan de orde komt.

### *5.1 Methoden van de metabole controle*

In deze paragraaf wordt de uitvoering van de metabole controle van patiënten met een vorm van diabetes mellitus in de zwangerschap, tijdens de onderzoeksperiode van 1973 tot 1982, beschreven en besproken.

#### *5.1.1 Metabole controle in de zwangerschap*

Er zijn enkele verschillen tussen de periode van 1973-1977 en die vanaf 1977 voor wat betreft de controle van de glucoseconcentraties in het bloed tijdens de zwangerschap bij vrouwen met een vorm van diabetes mellitus. In de eerste plaats werden in de periode vóór 1977 patiënten met classificatie A poliklinisch gecontroleerd door middel van een dagcurve, terwijl zwangeren met classificatie B t/m R op gezette tijden werden opgenomen en gecontroleerd door middel van een D/N curve. Bij zwangeren met zwangerschapsdiabetes AID werden meestal, doch niet in alle gevallen, poliklinische dagcurves gemaakt; een klein aantal van deze zwangeren werd geheel of gedeeltelijk met behulp van klinische D/N curves

gecontroleerd. In de periode vanaf 1977 werden alle patiënten, dus ook die met classificatie A en AID, opgenomen voor het bepalen van een D/N curve.

Het tweede verschil betreft de tijdstippen, waarop de glucoseconcentraties in het bloed tijdens de dag- en D/N curve werden bepaald. In de periode vóór 1977 werden de glucoseconcentraties bij de poliklinische dag-curve bepaald om 9.00 uur, 12.00 uur, 14.00 uur, 15.30 uur en die voor de D/N curve om 18.00 uur, 22.00 uur, 24.00 uur, 3.00 uur, 6.00 uur, 9.00 uur, 12.00 uur, 15.00 uur, 18.00 uur. De voornaamste verschillen met de D/N curve uit de periode vanaf 1977 – 10.00 uur, 14.00 uur, 19.00 uur, 22.00 uur, 2.00 uur, 6.00 uur en 10.00 uur – zijn het voorkomen van extra preprandiale waarden om 12.00 uur en 15.00 uur, het tijdstip waarop met de D/N curve werd begonnen (18.00 uur i.p.v. 10.00 uur) en het ontbreken van de postprandiale lunchwaarde (14.00 uur).

Het laatste verschil betreft de grenswaarde van 8 mmol/L van de maternale glucoseconcentratie in het bloed waarboven in de periode vóór 1977 de dieettherapie werd aangevuld met insuline en de grenswaarde van 7 mmol/L waarboven in de periode vanaf 1977 dieettherapie werd gegeven, al dan niet aangevuld met insuline. Hierop wordt in 5.2.1 nader ingegaan.

De frequentie, waarmee bij een zwangere dag(-nacht)-curves werden bepaald was afhankelijk van de ernst van de diabetes mellitus, de stabiliteit van de regulering en van de zwangerschapsduur. Wanneer de diabetes mellitus goed was gereguleerd werd tot aan het 3e trimester in principe om de 2 tot 4 weken een dag(-nacht)curve gemaakt. Bij patiënten met zwangerschapsdiabetes groep A werd in het derde trimester eens per 2-3 weken een dag(-nacht)curve gemaakt. Bij zwangeren die met insuline werden behandeld, liep de frequentie in het derde trimester op naar eens in de 10 dagen tot eens per week. Wanneer de diabetes mellitus was ontregeld werden tijdens de D/N curve ook op tussenliggende tijdstippen bloedsuikerwaarden bepaald.

Vanaf 1977 werden de verkregen bloedsuikerwaarden op een speciaal daarvoor bestemd formulier in de ziektegeschiedenis van de betreffende patiënt genoteerd.

Tijdens de dagcurve, zoals die werd bepaald vóór 1977, werd de urine viermaal (nuchter, 12.00 uur, 14.00 uur en 15.30 uur) onderzocht op glucose en aceton. Tijdens de D/N curves gebeurde dit kwalitatief en zonodig kwantitatief in vier urineporties verzameld van 0.00-6.00 uur, 6.00-12.00 uur, 12.00-18.00 uur en 18.00-24.00 uur.

### *5.1.2 Metabole controle tijdens de baring en in het kraambed*

Tijdens de baring werden bij vrouwen met zwangerschapsdiabetes groep A als regel geen glucosewaarden bepaald. Bij patiënten die gedurende de zwangerschap met insuline waren behandeld, werd om de een à twee uur de glucoseconcentratie in capillair, vol bloed gemeten. De urine werd kwalitatief onderzocht op glucose en aceton.

Uitsluitend bij patiënten uit de groepen AID t/m H werden in het kraambed de glucoseconcentraties in het bloed gecontroleerd door middel van één of meer D/N

curves. Bij zwangeren met de diagnose A of AID werd in het kraambed géén OGTT verricht. De urine werd in combinatie met de D/N curve, als in 5.1.1 beschreven, onderzocht.

### 5.1.3 *Bespreking*

De metabole controle van zwangeren met diabetes mellitus wordt in het algemeen uitgevoerd door middel van het meten van glucoseconcentraties in het bloed. De tijdstippen, waarop de glucosewaarden worden bepaald en de bepalingmethoden in capillair dan wel veneus vol bloed of plasma worden echter in de literatuur zeer verschillend opgegeven (Seeds en Knowles, 1981). Enerzijds is voor het zo constant mogelijk houden van de glucosespiegel informatie over de postprandiale piekwaarden onmisbaar (Persson, 1974). Anderzijds bestaat er een zeker gevaar voor overbehandeling als uitsluitend postprandiale glucosewaarden, zonder preprandiale waarden, bekend zijn (Gyves et al., 1977). Bepaling van een aantal glucoseconcentraties vóór, zowel als ná de maaltijden, lijkt daarom tijdens de zwangerschap de voorkeur te verdienen (Jovanovic en Peterson, 1982).

Wanneer de diabetes is ontregeld en er sprake zou kunnen zijn van overbehandeling, kan men door frequente glucosebepalingen op tussenliggende tijdstippen een eventueel aanwezig Somogyi effect opsporen (Bloom et al., 1969). Onder het Somogyi effect verstaat men een reactieve hyperglycemie na een voorafgaande hypoglycemie (Somogyi, 1959).

In de meeste centra worden zwangeren met Type I diabetes mellitus regelmatig klinisch geëvalueerd. Door sommige auteurs worden tijdens het derde zwangerschapstrimester vaste regels gehanteerd voor klinische opname van zwangeren met Type I diabetes mellitus tot aan de baring (Essex et al., 1973; Gugliucci et al., 1976; Gabbe et al., 1977a; Jervell et al., 1979; Martin et al., 1979). Anderen (Cassar et al., 1978a; Roversi et al., 1979) voeren, evenals wij, geen routinematig beleid, maar laten de beslissing over het al dan niet opnemen voor metabole controle afhangen van de mate waarin de diabetes mellitus is geregeld of ontregeld. Voor wat betreft zwangeren met classificatie A worden in de literatuur geen vaste regels voor hospitalisatie met betrekking tot de metabole controle gevonden (Posner et al., 1971; Stallone en Ziel, 1974; Gabbe et al., 1977b). Tegenwoordig wordt nadrukkelijk gewezen op de mogelijkheden om zwangeren zelf hun bloedsuikers te laten controleren (Gabbe, 1981b). In de door ons besproken onderzoeksperiode werd dit niet toegepast. Op de voor- en nadelen van zelfcontrole en behandeling wordt in het kort in Hoofdstuk 9 ingegaan.

Het is niet mogelijk om de glucoseconcentraties in het bloed bij zwangeren, behandeld voor diabetes mellitus, te controleren aan de hand van glucoseconcentraties in de urine (Gabbe et al., 1979b). Een aanzienlijke, kortdurende verhoging van de glucoseconcentratie in het bloed behoeft niet gepaard te gaan met glucosurie (Lind en Hytten, 1972). Aan de andere kant is postprandiale glucosurie in de zwangerschap vaak fysiologisch (zie 4.1.3.1).

De aanwezigheid van glucose – en vooral van ketonlichamen – in nuchtere urine

of in 24-uursurine, is wel een waarschuwingssignaal dat de diabetes mogelijk ontregeld is (Gabbe et al., 1979b; Coustan, 1980). Ketonurie op basis van een slecht geregleerde diabetes mellitus moet dan wel worden gedifferentieerd van ketonurie op grond van onvoldoende opname van calorieën (Persson, 1974; Tyson en Hock, 1976). Dit is vooral van belang in het tweede en derde trimester van de zwangerschap, wanneer de zwangere zeer gevoelig is voor vasten (Metzger en Freinkel, 1975). Hongerketose kan worden onderscheiden van ketose tengevolge van ontregeling van de diabetes mellitus door middel van glucosebepalingen in het bloed. Er bestaat in de literatuur geen overeenstemming over de vraag, of ketose op zichzelf een nadelige invloed heeft op de ontwikkeling van de foetus, in het bijzonder van de hersenen. Hoewel Churchill et al. (1969) en Stehbens et al. (1977) een dergelijke mening zijn toegedaan, wordt dit door anderen bestreden (Naeye, 1979; Coetzee et al., 1980).

De uitvoering van de metabole controle tijdens de baring in het AZR-D wijkt niet af van de opvattingen beschreven in de recente literatuur (Tyson en Hock, 1976; Soler en Malins, 1978). Dit onderdeel van de metabole controle is dan ook aan weinig discussie onderhevig (Coustan, 1980; Gabbe, 1981b).

De in het AZR-D uitgevoerde metabole controle in het kraambed bij patiënten die tijdens de zwangerschap met insuline zijn behandeld, is in overeenstemming met gegevens uit de literatuur.

Voor het uitsluiten van Type I diabetes mellitus bij patiënten met een diagnose zwangerschapsdiabetes groep AID is de OGTT in het kraambed niet geschikt (Khojandi et al., 1974; Coustan en Lewis, 1978). In het kraambed kan van een gestandaardiseerde OGTT met de juiste voorbereiding geen sprake zijn (Meinert, 1972). De kans op fout-negatieve en fout-positieve uitslagen is in het kraambed groot (Coelingh Bennink, 1980).

## *5.2 Methoden van de metabole behandeling*

In deze paragraaf wordt de uitvoering van de metabole behandeling van patiënten met een vorm van diabetes mellitus in de zwangerschap, tijdens de onderzoeksperiode van 1973 tot 1982, beschreven en besproken.

### *5.2.1 Metabole behandeling in de zwangerschap*

In de periode 1973-1977 werd de waarde van 8 mmol/L als bovengrens van fysiologische glucoseconcentraties in het bloed tijdens de zwangerschap gehanteerd; als één of meer glucosewaarden hoger waren dan 8 mmol/L werd de zwangere behandeld met dieet en, indien dan de dag- of D/N curve nog waarden van meer dan 8 mmol/L opleverden, met insuline. Er werd naar gestreefd de glucoseconcentraties tussen 4 en 8 mmol/L te houden. Vanaf 1977 werd een kritische grens van 7 mmol/L aangehouden. Wanneer, ondanks een diabetes dieet, nog glucoseconcentraties werden gevonden van meer dan 7 mmol/L, werd

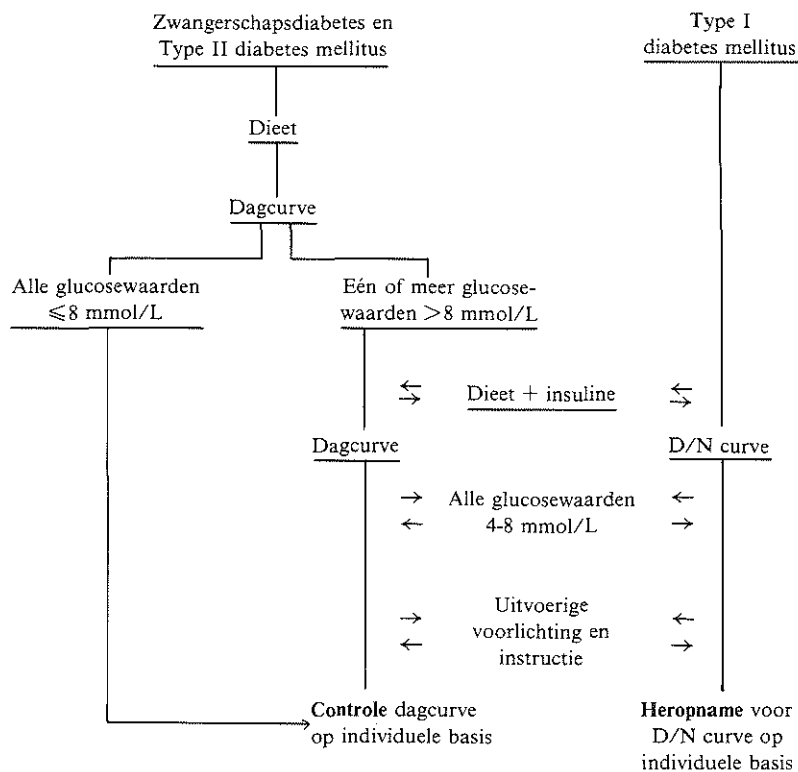
begonnen met behandeling met insuline. Daarbij werd ernaar gestreefd de glucosewaarden tussen 2 en 6 mmol/L te houden.

Tijdens de periode van opname voor het maken van een D/N curve werd de zwangere uitvoerig voorgelicht over haar ziekte en behandeling daarvan, over de invloed van lichamelijke activiteiten en maaltijden, over het belang van het aanhouden van een stipt tijdschema voor eten en voor het spuiten van insuline, alsmede over de symptomen van dreigende hypoglycemie en wat te doen in dat geval.

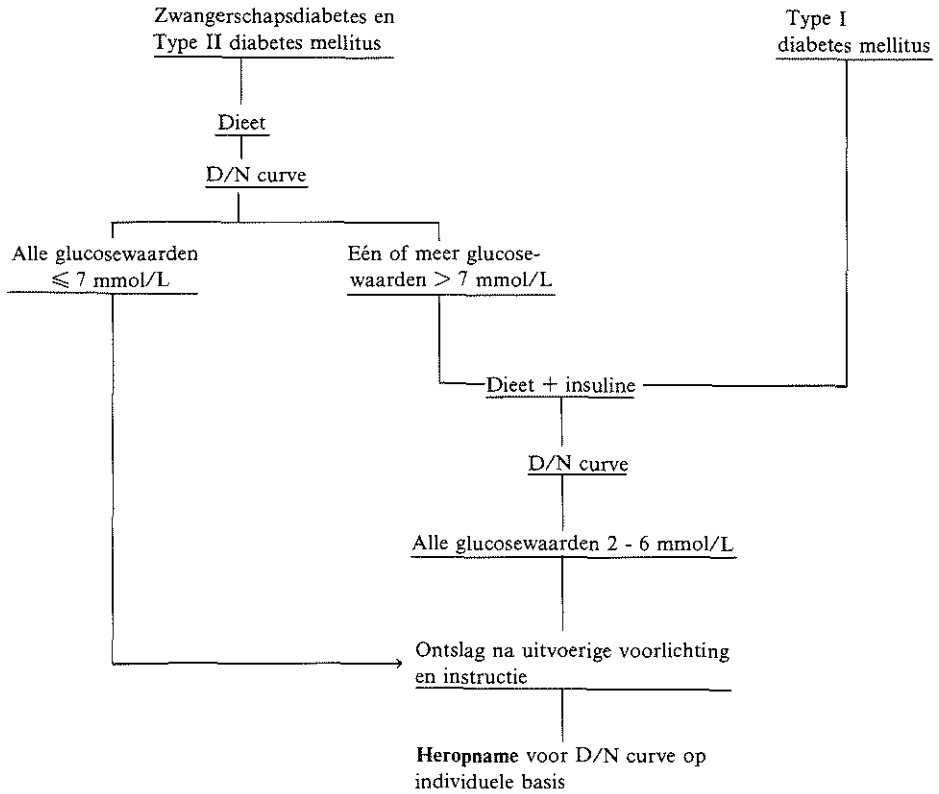
Bij het door ons aan mobiele, actieve zwangeren voorgeschreven diabetes dieet werd gestreefd naar een calorische waarde van ongeveer 125 kJ/kg (ongeveer 30 kcal/kg) actueel lichaamsgewicht voor de zwangere met een normaal gewicht en ongeveer 125 kJ/kg ideaal gewicht (naar lengte en leeftijd) voor de adipeuze zwangere. Het diabetes dieet is erop gericht een normoglycemische toestand te bewerkstelligen bij een adequate gewichtstoename en daarbij ketonurie te vermijden. Het dieet wordt door een diëtiste in overleg met de patiënte samengesteld, rekening houdend met de eetgewoonte van de zwangere, socio-culturele eisen en zonodig aangepast aan de lichamelijke activiteit. Het calorische gedeelte van het dieet bestaat voor 45 à 50% uit koolhydraten (minstens 200 gram), alleen in de vorm van niet snel resorbeerbare suikers, 20-25% eiwit (100-120 gram), en voor de resterende 25-35% uit vet. Daarnaast wordt erop gelet, dat het dieet voldoende ijzer, foliumzuur, mineralen en vitamines bevat. De voeding wordt verdeeld over 3 hoofdmaaltijden en drie of vier "tussendoortjes", met in ieder geval een snack voor het slapen gaan.

In principe werd één à twee weken nadat de diagnose zwangerschapsdiabetes was gesteld en behandeling met een diabetes dieet was begonnen, een dag-curve (vóór 1977) of D/N curve (vanaf 1977) bepaald. Als behandeling met insuline noodzakelijk bleek te zijn werd op geleide van de tijdstippen, waarop de glucosewaarden gestoord waren een-, twee- of in sommige gevallen driemaal per dag insuline subcutaan in het bovenbeen toegediend. Wij gebruikten kortwerkende en semi-langwerkende, sterk gezuiverde varkensinsuline. De insuline werd in de meeste gevallen 's morgens om 7.30 uur en aan het einde van de middag om 16.30 uur toegediend. Tijdens de periode van opname voor het maken van een D/N curve kreeg de zwangere instructie in het zelf spuiten van insuline.

In Figuur 5.1 en 5.2 is de controle en de behandeling van diabetes mellitus in de zwangerschap, zoals die in beide onderzoeksperiodes is geweest, schematisch samengevat.



Figuur 5.1. Controle en behandeling van diabetes mellitus in de zwangerschap in de periode vóór 1977.



Figuur 5.2. Controle en behandeling van diabetes mellitus in de zwangerschap in de periode vanaf 1977.

### 5.2.2 Metabole behandeling tijdens de baring en in het kraambed

Voor patiënten met zwangerschapsdiabetes groep A werden tijdens de baring geen speciale maatregelen getroffen. Bij patiënten uit de groepen AID t/m H werd de baring in principe op een tevoren afgesproken dag (electief) ingeleid, vooropgesteld dat het echtpaar daarin had toegestemd. De avond voorafgaande aan deze dag kreeg de zwangere haar gebruikelijke hoeveelheid insuline. Op de ochtend van de inleiding bleef zij nuchter en kreeg geen insuline. In plaats daarvan werd zij aangesloten op een intraveneus infuus met 500 ml glucose 5% met daarin 8 E gewone, kortwerkende insuline met een loopsnelheid van minimaal vier uur per kolf. Om de een à twee uur werd een bloedsuikerwaarde bepaald (zie 5.1.2) en werd de insuline dosering aangepast.

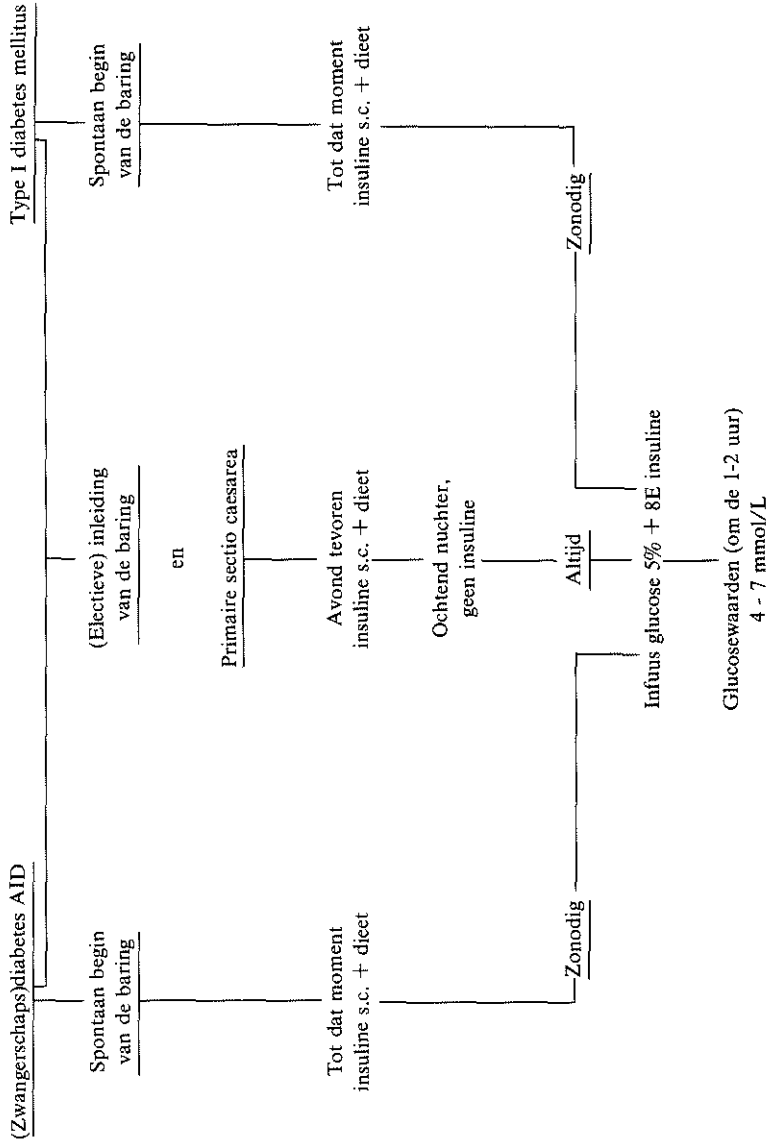
Wanneer een primaire sectio caesarea werd verricht, gebeurde dit in principe 's morgens om 8.00 uur. De zwangere bleef nuchter, kreeg 's morgens geen insuline subcutaan toegediend en werd om 7.30 uur aangesloten op het bovengenoemde infuus. Bij patiënten uit de groepen AID en B-H die spontaan in partu kwamen en meestal tot de opname op de verloskamer hun normale dieet en insuline dosering hadden gebruikt, werd op geleide van de glucoseconcentraties in het bloed zonodig intraveneus glucose en insuline toegediend. Gestreefd werd naar bloedsuikervwaarden tussen de 4 en 7 mmol/L.

In het kraambed werd bij patiënten met een Type I diabetes mellitus, wanneer er sprake was geweest van een vaginale baring en zij niet nuchter behoeften te blijven, begonnen met 2/3 van de hoeveelheid insuline, die zij voor de zwangerschap gebruikten. De glucoseconcentraties in het bloed van zwangeren met Type I diabetes mellitus, die primair of secundair per sectionem caesaream waren bevallen, werden, zolang parenterale vocht toediening noodzakelijk was, constant gehouden door middel van hetzelfde principe van titreren van de insuline hoeveelheid in glucose infusie vloeistof als tijdens de baring. Gestreefd werd naar bloedglucosewaarden lager dan 11 mmol/L. Bij patiënten uit groep AID werd de insuline toediening direct post partum gestaakt. Wanneer de glucoseconcentraties in het bloed hogere waarden bereikten dan 11 mmol/L werd weer begonnen met insuline. Het tijdens de zwangerschap aan patiënten uit de groepen A en AID voorgeschreven diabetes dieet werd tijdens het kraambed veranderd in een dieet naar vrije keuze. In Figuur 5.3 is de controle en behandeling van diabetes mellitus tijdens de baring schematisch samengevat.

### 5.2.3 *Bespreking*

Wanneer men er in slaagt om de maternale glucoseconcentraties tijdens de zwangerschap binnen fysiologische grenzen te houden (zie 4.1.3.3), zullen de gevolgen van de stoornis in de moederlijke KH-stofwisseling voor de foetus en pasgeborene gering zijn (Gabbe, 1981a; Jovanovic en Peterson, 1982). Dit is in overeenstemming met de klassieke maternale hyperglycemie-foetale hyperinsulinemie theorie van Pedersen (1952). Volgens deze hypothese leidt de moederlijke hyperglycemie tot foetale hyperglycemie, waardoor de foetale insulinesecretie wordt gestimuleerd. De verhoogde insulineproductie door de beta-cellen van het foetale pancreas leidt bij de foetus tot verhoging van de eiwitsynthese, de lipogenese en de glycogeensynthese in lever en spieren (Hill, 1980). Foetale macrosomie kan daarvan het gevolg zijn en aanleiding geven tot moeilijkheden tijdens de baring. Tengevolge van het foetale hyperinsulinisme zou de foetale longrijping worden vertraagd, omdat insuline de stimulerende werking van cortisol op de longrijping zou tegenwerken (Smith et al., 1975). Hierdoor zou het Respiratory Distress Syndrome (R.D.S.) ongeveer vijfmaal vaker voorkomen bij kinderen van moeders met diabetes mellitus dan bij kinderen van moeders met een normale KH-stofwisseling (Robert et al., 1976). Tenslotte bestaat na de geboorte, wanneer de





Figuur 5.3. Controle en behandeling van diabetes mellitus tijdens de baring.

neonatus geheel op zijn eigen KH-stofwisseling is aangewezen, tengevolge van het secundaire hyperinsulinisme het gevaar van neonatale hypoglycemie, met eventuele neurologische schadelijke gevolgen (Jovanovic en Peterson, 1982).

De in de diverse gepubliceerde onderzoeken gehanteerde bovengrenswaarden voor de metabole regulatie variëren nogal. Oorzaken hiervoor zijn de verschillende tijdstippen waarop de glucoseconcentraties worden bepaald (alleen nuchter en/of preprandiale waarden en/of één tot twee uur postprandiale waarden) en de bepalingmethode (enzymatisch of reducerend) in capillair dan wel in veneus vol bloed of plasma (Seeds en Knowles, 1981). In veel publicaties uit de afgelopen 10 jaar wordt geadviseerd om bij patiënten met zwangerschapsdiabetes insuline-therapie te geven wanneer, ondanks dieet, nuchter, respectievelijk 2 uur postprandiaal, plasmaglucozewaarden worden bereikt, die groter dan of gelijk zijn aan 5.8 mmol/L en 6.7 mmol/L (Freinkel en Josimovich, 1980).

Over de hoeveelheid calorieën/kg lichaamsgewicht en de samenstelling van het diabetes dieet (rijk aan KH, zonder snel resorbeerbare suikers zoals glucose, maltose en sucrose, rijk aan eiwit en relatief arm aan vet) is men het in de literatuur wel eens (Felig, 1977; Miller et al., 1983). De samenstelling van het diabetes dieet is erop gericht bij voldoende voeding voor de zwangere en de foetus een stabiele, normoglycemische situatie, met zo gering mogelijke hypo- en hyperglycemische schommelingen, te realiseren (Gabbe, 1979b). Omdat het niet zeker is of ketosis, behalve schadelijk voor de moeder, ook nadelig is voor het foetale zenuwstelsel verdient het aanbeveling de calorische waarde van het diabetes dieet tijdens de zwangerschap zodanig te doen zijn, dat hongerketose wordt vermeden (Gugliucci et al., 1976; Kalkhoff, 1979). Een zwangere dient dan ook niet te vermageren. Caloriebeperking bij adipeuze zwangeren leidde echter volgens Borberg et al., (1980) over het algemeen niet tot ketonurie of verhoogde ketonemie, ondanks het feit dat de zwangere hiertoe laat in de zwangerschap meer geneigd is (Felig, 1973). Bij adipeuze zwangeren berekenen wij daarom de benodigde hoeveelheid kJ/kg ideaal lichaamsgewicht (gewicht naar geslacht, lengte en leeftijd) en niet per kg actueel lichaamsgewicht.

Omdat de glucosetolerantie in de ochtend het laagst is (Gillmer en Persson, 1979; Jovanovic en Peterson, 1982) wordt de calorieopname tijdens het ontbijt beperkt. Om 's nachts de periode van vasten zo goed mogelijk te overbruggen is de snack vóór het slapen gaan, met ongeveer 25 g koolhydraten en enkele grammen eiwit, van groot belang.

Voor het instellen en handhaven bij zwangeren van zo constant mogelijke, fysiologische glucoseconcentraties in het bloed worden in de literatuur frequente (twee of meer injecties van kortwerkende insuline (voor het compenseren van de postprandiale piekglucozewaarden) eventueel in combinatie met (semi)-langwerkende insuline (voor een basale insulinespiegel) aanbevolen (Persson en Lunell, 1975; Drury et al., 1977; Peters en Roemer, 1977; Gabbe, 1981b; Jovanovic en Peterson, 1982). De spuittechniek en de injectieplaats zijn belangrijk voor een evenwichtige metabole behandeling (Gabbe, 1981b). Wanneer sommige insulines in één spuit worden opgezogen en niet direct subcutaan worden toegediend

verandert de resorptiesnelheid van insuline (Berger et al., 1982). Bovendien is de resorptiesnelheid afhankelijk van de injectieplaats (Koivisto en Felig, 1980). Insuline wordt het snelst geresorbeerd vanuit de subcutis van de buik, minder snel uit de arm en het meest traag uit het been (Koivisto en Felig, 1980). Verandering van injectieplaats kan daardoor leiden tot ontregeling van een goed ingestelde diabetes.

Men geeft zowel voor patiënten met zwangerschapsdiabetes die met insuline worden behandeld als ook voor zwangeren met Type I diabetes mellitus de voorkeur aan sterk gezuiverde varkensinsuline (Gabbe, 1981b). Deze insulines zouden minder antigeen werkzaam zijn dan minder gezuiverde runderinsuline (Jovanovic en Peterson, 1982; Jacobs, 1983; Mylvaganam et al., 1983). Omdat de maternale insuline antilichamen de placenta passeren (Spellacy en Goetz, 1963) zouden zij een nadelige invloed kunnen hebben op de KH-stofwisseling van de foetus (Heding et al., 1980; Jovanovic en Peterson, 1982).

Het gebruik van orale bloedsuikerverlagende middelen, zoals chlorpropamide en tolbutamide, in de zwangerschap wordt door de meeste auteurs ontraden, hoewel sommigen goede resultaten zien van deze therapie (Sutherland et al., 1973). Deze middelen passeren de placenta (Adam en Schwartz, 1968). Daardoor kan bij de foetus de eventueel aanwezige hyperplasie van de beta-cellen van het pancreas worden verstrekt (van Assche, 1975). Ernstige neonatale hypoglycemie kan hiervan het gevolg zijn (Kemball et al., 1970). Het is daarbij ook niet zeker of orale bloedsuikerverlagende middelen niet teratogeen zouden kunnen zijn (Larsson en Sterky, 1960; Campbell, 1961; Schiff et al., 1970).

Ook tijdens de baring is een nauwkeurige instelling van de maternale bloed-glucosespiegel van belang (Soler en Malins, 1978). Maternale hyperglycemie tijdens de baring kan leiden tot foetale hyperglycemie en vervolgens tot neonatale hypoglycemie (Light et al., 1972). Voor het reguleren van de glucoseconcentraties in het bloed tijdens de baring worden verschillende methoden toegepast. Bij de traditionele methode van White (1965) wordt op de ochtend van de inleiding van de baring 1/3-1/2 van de hoeveelheid insuline, die normaal vóór de zwangerschap werd gebruikt, subcutaan toegediend (Gugliucci et al., 1976). Als er een primaire sectio caesarea wordt verricht, krijgt de patiënte deze dosis na de operatie. De zwangere wordt tevens aangesloten op een infuus met 5% glucose (dextrose). Tegenwoordig geven veel onderzoekers de voorkeur aan een continue intraveneuze toediening van insuline en glucose (Tyson en Hock, 1976; West en Lowy, 1977; Natrass et al., 1978; Yeast et al., 1978; Caplan et al., 1982). Glucosetoediening is noodzakelijk als energiebron, omdat de zwangere tijdens de baring nuchter blijft (Kayshyap et al., 1976). De bloedsuikerspiegels kunnen op deze wijze nauwkeurig worden gereguleerd en de behandeling kan worden geïndividualiseerd (Gabbe en Quilligan, 1981).

Met de toediening van glucose tijdens de baring moet wel enige voorzichtigheid worden betracht. Lucas et al. (1980) bepaalden bij pasgeborenen van 40 vrouwen, zonder een afwijkende KH-stofwisseling tijdens de zwangerschap, de insulineconcentratie in het plasma van het navelstrengbloed en de glucoseconcentratie in het navelstrengbloed. Zij vonden in het plasma van pasgeborenen van de 10 vrouwen,

die tijdens de baring gedurende meer dan 4 uur 10-20 gram glucose per uur intraveneus hadden gekregen, een significant hogere insulineconcentratie, dan bij kinderen van 15 moeders, die minder dan 10 gram per uur hadden toegediend gekregen. De laagste insulineconcentraties werden gevonden bij de 15 pasgeborenen, waarvan aan de moeders tijdens de baring geen glucose was gegeven. Er werd geen significant verschil gevonden tussen de glucoseconcentraties in het navelstrengbloed in de 3 verschillende groepen. Bij geen van deze 40 pasgeborenen was er sprake van hypoglycemie. Wel wijzen de auteurs op de onevenredig hoge plasmainsulineconcentratie in de eerstgenoemde groep, zodat een eventueel hyperinsulinisme bij pasgeborenen van moeders met diabetes mellitus zou worden verstrekt. Zij adviseren dan ook om tijdens de baring niet meer dan 10 gram glucose per uur toe te dienen. Mendiola et al. (1982) concluderen op grond van een retrospectief onderzoek bij 56 "normale" vrouwen tijdens de baring, dat moet worden gestreefd naar een glucoseconcentratie in het bloed van de barenden van minder dan 6.7 mmol/L. Bij 6 van de 56 babies was er sprake van een neonatale hypoglycemie een uur na de geboorte. De aanwezigheid van lage neonatale bloedsuikerwaarden was significant gecorreleerd met een maternale glucoseconcentratie in het bloed tijdens de baring van 6.7 mmol/L of hoger.

Bij vrouwen met Type I diabetes mellitus wordt na de bevalling, wanneer door het wegvallen van hormonale invloeden het "diabetogene effect" van de zwangerschap snel afneemt (Felig, 1975), door de meeste auteurs begonnen met dezelfde hoeveelheid insuline of iets minder dan de hoeveelheid die de vrouw vóór de zwangerschap gebruikte (Tyson en Felig, 1971). In het kraambed bestaat bij veel vrouwen een verhoogde gevoeligheid voor insuline, die ongeveer 4-6 weken aanhoudt (Tyson en Hock, 1976). Dit wordt toegeschreven aan een voorbijgaand, secundair hypopituitarisme (Mintz et al., 1968). Daardoor is de secretie van groeihormoon verminderd. Groeihormoon speelt een rol bij het constant houden van de glucoseconcentratie in het bloed door een verhoogde lipolyse, wanneer er sprake is van een door insuline geïnduceerde hypoglycemie (Merimee en Rabin, 1973).

De door ons uitgevoerde behandeling tijdens het kraambed van patiënten met zwangerschapsdiabetes behandeld met dieet en of insuline komt overeen met wat daarover in de literatuur is vermeld (Coustan en Lewis, 1978; Roversi et al., 1979).

### *5.3 Resultaten van de metabole controle en behandeling van zwangeren met diabetes mellitus*

De resultaten van de metabole controle zijn uiteraard direct afhankelijk van de behandeling. In de angelsaksische literatuur worden deze twee begrippen dan ook meestal samengevat onder de term "metabolic control" (Molnar, 1979; Seeds en Knowles, 1981); het metabolisme wordt "gecontroleerd", gereguleerd, door middel van de behandeling. In de volgende paragrafen zullen de resultaten van controle en behandeling dan ook als een geheel worden besproken, eerst de resultaten in groep A en vervolgens apart die in de groepen AID en B-H.

Voor alle groepen geldt, dat de kwalitatieve en kwantitatieve urinegegevens over het algemeen onvolledig in de ziektegeschiedenissen waren vermeld. Op deze gegevens, die voor wat betreft de metabole controle en behandeling een ondergeschikte rol speelden, wordt dan ook niet ingegaan.

### 5.3.1 *Diabetes mellitus, groep A*

#### 5.3.1.1 *De behandeling met dieet*

Volgens de in Tabel 4.1 gegeven definitie van adipositas was er in groep A in de perioden vóór 1977 en vanaf 1977 respectievelijk in 34.1% en 31.4% van de gevallen sprake van adipositas. Het verschil is niet significant. De gemiddelde lichaamsgewichten ( $\pm$ SD) van de 43 zwangeren uit groep A in de periode vóór 1977 en van de 107 zwangeren in de periode daarna waren respectievelijk  $68.3 \pm 11.4$  kg en  $67.3 \pm 16.0$  kg. Het verschil is niet significant. Daarentegen is het verschil tussen de gemiddelde calorische waarde van het diabetes dieet, voorgeschreven aan bovengenoemde zwangeren, namelijk gemiddeld ( $\pm$  SD)  $7000 \pm 448$  kJ ( $1672 \pm 107$  kcal) in de periode vóór 1977 en  $7830 \pm 820$  kJ ( $1870 \pm 196$  kcal) in de periode daarna, wel significant ( $p < 0.0001$ ).

#### 5.3.1.2 *De glucoseconcentratie tijdens de zwangerschap*

In de periode vóór 1977 werd op grond van een gestoorde OGTT bij 61 zwangeren de, voorlopige, diagnose diabetes mellitus groep A gesteld, waarna met behandeling met dieet werd begonnen. Bij 18 zwangeren uit deze groep werden, ook met dieet, glucoseconcentraties van meer dan 8 mmol/L gevonden, zodat de behandeling werd uitgebreid met toediening van insuline. Deze 18 zwangeren gingen dus over naar groep AID.

De spreidingsbreedte en de mediane waarde van het aantal weken dat voorbijging, voordat deze zwangeren in groep AID werden geplaatst waren, respectievelijk, 1 tot 16 weken en 0.3 weken. De spreidingsbreedte en de mediane waarde van het aantal weken dat voorbijging, voordat zwangeren met classificatie A tijdens de zwangerschap in de periode vanaf 1977 in een hogere risicogroep (AID) werden geplaatst ( $n=93$ ) was respectievelijk 1 tot 23 weken en 2.6 weken. Het verschil tussen de twee periodes is significant ( $p < 0.01$ ).

Per definitie waren alle verkregen bloedsuikerwaarden van zwangeren met de uiteindelijke classificatie A, nadat zij met een diabetes dieet werden behandeld, lager of gelijk aan de in de verschillende periodes gestelde bovengrenswaarden (zie 5.2.1). Van de 93 zwangeren uit de periode vanaf 1977 waren van 86 patiënten de volledige D/N curves ten tijde van het stellen van de diagnose AID beschikbaar. Nagegaan werd op welke tijdstippen de glucosewaarden in groep A "ontspoorden" en aanleiding gaven tot additionele insulinoth therapie. De 10.00-uurswaarde was in 44% van de gevallen als enige waarde afwijkend ( $>7$  mmol/L). Voor de 19.00-uurs en de 14.00-uurswaarde gold dit in, respectievelijk, 21% en 2% van de gevallen. In 33% van de gevallen was er sprake van een combinatie van afwijkende postprandiale

waarden een enkele keer samen met de 22.00-uurs, 2.00-uurs- of 6.00-uurswaarde. Nooit was een van de 3 laatstgenoemde waarden als enige afwijkend.

### 5.3.1.3 *Bespreking*

Uit de gegevens over de dieettherapie in de verschillende tijdvakken, kan worden geconcludeerd, dat vanaf 1977 het streven naar een calorische waarde van het dieet van ongeveer 125 kJ/kg lichaamsgewicht beter werd gerealiseerd dan in de periode daarvoor.

Voor wat betreft de resultaten van de glucoseconcentraties in het bloed in groep A mag worden geconcludeerd, dat in de periode vanaf 1977 de diagnose AID niet zou zijn gemist wanneer bij zwangeren met dieettherapie uitsluitend dag-curves zouden zijn bepaald. De avond- en nacht-glucosewaarden hebben wel zin als maat en richtlijn voor eventuele veranderingen van het diabetes dieet en/of voor de aanpassing van de lichamelijke activiteit van de betreffende zwangere.

## 5.3.2 *Diabetes mellitus, groepen AID en B-H*

### 5.3.2.1 *De behandeling met dieet en insuline*

In de groepen AID vóór en vanaf 1977 was er in respectievelijk 50% en 42.4% sprake van adipositas. Deze percentages zijn voor de groepen B-D vóór 1977 en B-H vanaf 1977 respectievelijk 22.2 en 23.5. De gevonden verschillen zijn in de overeenkomstige groepen niet significant.

In de periode vóór 1977 waren de gemiddelde lichaamsgewichten ( $\pm$  SD) van de 18 zwangeren in de groep AID en 9 zwangeren in de groepen B-H respectievelijk  $73.7 \pm 18.5$  kg en  $66.4 \pm 13.6$  kg. In de periode vanaf 1977 was dat  $68.0 \pm 14.1$  kg bij de 93 zwangeren in groep AID en  $64.6 \pm 9.8$  kg bij de 19 zwangeren in de groepen B-H. De verschillen tussen de overeenkomstige groepen in de verschillende periodes zijn niet significant. De gemiddelde calorische waarde ( $\pm$  SD) van het dieet, voorgeschreven aan de zwangeren in groep AID was  $7222 \pm 645$  kJ ( $1725 \pm 154$  kcal) vóór 1977 en  $7884 \pm 622$  kJ ( $1883 \pm 158$  kcal) vanaf 1977. Dit verschil is significant ( $p < 0.01$ ). Aan zwangeren in de groepen B-H werd vóór 1977 gemiddeld  $7021 \pm 475$  kJ ( $1677 \pm 109$  kcal) voorgeschreven, in de periode daarna  $7545 \pm 549$  kJ ( $1802 \pm 131$  kcal). Ook dit verschil is significant ( $p < 0.02$ ).

De mediane waarden en de spreidingsbreedte van het aantal eenheden insuline, dat aan het einde van de zwangerschap per dag werd toegediend aan de zwangeren in de groepen AID en B-H in de periode vóór en vanaf 1977 zijn weergegeven in Tabel 5.1. Bovendien is in deze Tabel, voor wat betreft de groepen B-H, de spreidingsbreedte en de mediane waarde vermeld van het aantal eenheden insuline, dat aan het begin van de door ons ingestelde behandeling werd gebruikt. In de groep AID was dit per definitie 0 eenheden. In de groepen B-H, in de periode vanaf 1977, ontbreken 3 patiënten van wie de insuline gegevens niet werden verwerkt. Eén patiënte (R) kwam 2 weken vóór de partus bij ons onder controle en twee patiënten (2xC) werden durante partu ingestuurd. Het verschil tussen de eind-dosering van

Tabel 5.1. De mediane waarden en de spreiding van het aantal eenheden (E) insuline gebruikt voor behandeling van zwangeren met diabetes mellitus

	AID		B-H	
	1973-1977 n=18	1977-1982 n=93	1973-1977 n=9	1977-1982 n=16
<i>Begin van de behandeling</i>				
Mediaan	0	0	44E	56E
Spreidingsbreedte	0	0	8 - 88E	24 - 92E
<i>Einde van de behandeling</i>				
Mediaan	30E	49E	77E	116E
Spreidingsbreedte	12 - 152E	8 - 248E	52 - 168E	52 - 360E

n = het aantal patiënten

insuline in de groepen AID vóór en vanaf 1977 is significant ( $p < 0.02$ ). Het verschil tussen de hoeveelheden insuline toegediend aan het begin van de behandeling in de groepen B-D vóór 1977 en B-H vanaf 1977 is niet significant. Het verschil tussen deze groepen voor wat betreft de uiteindelijke dosering insuline in de verschillende perioden is significant ( $p < 0.02$ ). De gemiddelde hoeveelheid ( $\pm$  SD) van het aantal eenheden (E) insuline, dat aan het einde van de zwangerschap per dag werd toegediend aan patiënten in groep B ( $n=6$ ), C ( $n=2$ ) en D ( $n=1$ ) in de periode vóór 1977 was respectievelijk  $71 \pm 16E$ ,  $144 \pm 34E$ , en  $104E$ . In de periode vanaf 1977 waren deze gemiddelde hoeveelheden voor de groepen B ( $n=6$ ), C ( $n=4$ ), D ( $n=2$ ) en R-H ( $n=4$ ) respectievelijk  $166 \pm 90E$ ,  $116 \pm 40E$ ,  $109 \pm 24E$  en  $176 \pm 122E$ . Dit betekent in de periode vóór 1977 een toeneming van de gemiddelde hoeveelheid insuline in de zwangerschap in de groepen B, C en D van 108%, 161% en 140%. In de periode vanaf 1977 zijn deze percentages voor de groepen B, C, D en R-H respectievelijk 383%, 110%, 62% en 158%.

Tenslotte werd onderzocht of er bij de met insuline behandelde patiënten gedurende de laatste twee weken van de zwangerschap sprake was geweest van een daling van de benodigde hoeveelheid insuline van meer dan 10% van de maximaal benodigde hoeveelheid insuline. Dit bleek niet het geval te zijn.

### 5.3.2.2 De glucoseconcentratie tijdens de zwangerschap

Omdat in de periode vóór 1977 de metabole controle in groep AID vrijwel uitsluitend door middel van dagcurves werd uitgevoerd (zie 5.1.1) en vergelijking met de periode vanaf 1977 daarom niet mogelijk is, werden de in de eerste periode verkregen glucosewaarden niet verder bewerkt.

Voor wat betreft de periode vanaf 1977 waren in groep AID van 72 van de in totaal 93 patiënten de gegevens over de glucoseconcentraties in het bloed geschikt voor bewerking. De groep van 21 ontbrekende patiënten wordt gevormd door

zwangeren die twee weken vóór de partus voor het eerst insuline kregen voorgeschreven (n=14), door vrouwen die in de overgangperiode van 1976 tot 1977 nog werden gecontroleerd door middel van dag-curves en door zwangeren waarvan de gegevens over de bloedsuikerwaarden onvolledig in de ziektegeschiedenissen waren vermeld (n=7). Van patiënten uit de groepen B-H waren de gegevens over de glucoseconcentraties in het bloed uit de periode vóór 1977 volledig beschikbaar. Uit de periode daarna ontbreken de gegevens van 3 patiënten. Twee zwangeren kwamen durante partu- en één patiënte kwam 2 weken ante partum bij ons onder controle. Het aantal onderzochte patiënten is niet voor iedere zwangerschapsperiode gelijk, omdat sommige patiënten later dan in het eerste trimester onder onze controle kwamen (groep B-H) dan wel later in de zwangerschap in een hogere risicogroep werden geplaatst (groep AID) (zie 5.3.1.2).

De zwangerschap werd voor de groep AID verdeeld in een periode vóór en een vanaf 28 weken en voor de groepen B-H in 3 perioden, een vóór 16 weken, een tussen 16 en 28 weken en een vanaf 28 weken. Omdat in groep AID slechts 7 patiënten vóór de 17e zwangerschapsweek als AID werden geclassificeerd leek het niet zinvol om ook voor groep AID onderscheid te maken tussen het eerste en tweede trimester van de zwangerschap.

De resultaten van de glucoseconcentraties in het bloed werden op verschillende manieren berekend. Allereerst werd van elke patiënte, apart voor iedere zwangerschapsperiode en classificatie, het gemiddelde ( $\pm$  SD) van alle bloedsuikerwaarden, verkregen tijdens de D/N curves, berekend. De som van deze gemiddelden werd per groep, per zwangerschapsperiode en voor wat betreft de groep B-H per apart tijdvak, gedeeld door het aantal patiënten. Van het zo verkregen nieuwe gemiddelde werd eveneens de standaardafwijking berekend (Tabel 5.2 en 5.3). De

Tabel 5.2. Gemiddelden van alle glucoseconcentraties in mmol/L ( $\pm$ SD) in groep AID van 1977 tot 1982

Zwangerschapsduur (weken)	
Vóór 28 n=14	Vanaf 28 n=72
5.3 $\pm$ 0.6	5.1 $\pm$ 0.5

n = het aantal patiënten

Tabel 5.3. Gemiddelden van alle glucoseconcentraties in mmol/L ( $\pm$ SD) in groep B-H

1973-1977			1977-1982		
Zwangerschapsduur (weken)			Zwangerschapsduur (weken)		
Vóór 16 n=7	16-28 n=9	Vanaf 28 n=9	Vóór 16 n=10	16-28 n=14	Vanaf 28 n=16
7.2 $\pm$ 0.9	6.2 $\pm$ 1.0	5.9 $\pm$ 0.7	5.7 $\pm$ 1.0	5.4 $\pm$ 1.0	4.9 $\pm$ 0.5

n = het aantal patiënten



verschillen tussen de glucoseconcentraties bij een overeenkomstige zwangerschapsduur in de periode vóór en na 1977 zijn significant ( $p < 0.05$ ). Verder blijkt uit Tabel 5.3 en, in mindere mate, uit Tabel 5.2, dat met het vorderen van de zwangerschap een lagere gemiddelde glucosewaarde wordt bereikt. De verschillen tussen het eerste en tweede en het tweede en derde trimester in de groepen B-D vóór 1977 en B-H vanaf 1977 zijn significant ( $p < 0.05$ ). Het verschil tussen de twee periodes van de zwangerschap in de groep AID is niet significant.

In Tabel 5.4 en 5.5 is het gemiddelde ( $\pm$  SD) en de spreiding van alle individuele standaarddeviaties, verkregen bij bovengenoemde berekening, weergegeven. Op deze wijze kan een indruk worden verkregen van de variabiliteit van alle glucoseconcentraties, voor en na de maaltijden, fysiologische en afwijkende, binnen de groepen behandelde zwangeren. Uit Tabel 5.4 blijkt, dat er geen verschil is tussen de gemiddelde standaarddeviaties in de groep AID in de verschillende periodes van de zwangerschap. De in Tabel 5.5 weergegeven verschillen tussen gemiddelde standaarddeviaties in de zwangerschapsperiodes zijn vóór 1977 alle significant ( $p < 0.05$ ). In de periode vanaf 1977 is er alleen een significant verschil tussen de gemiddelde standaarddeviaties in de periode vóór 16 weken en vanaf 28 weken

Tabel 5.4. Gemiddelde standaarddeviaties en spreiding van de individuele standaarddeviaties van alle glucoseconcentraties in mmol/L ( $\pm$ SD) in groep AID van 1977 tot 1982

	Zwangerschapsduur (weken)	
	Vóór 28 n=14	Vanaf 28 n=72
$\bar{X} \pm$ SD	1.2 $\pm$ 0.6	1.2 $\pm$ 0.3
Spreidingsbreedte	0.7 - 2.9	0.6 - 1.9

n = het aantal patiënten

Tabel 5.5. Gemiddelde standaarddeviaties en spreiding van de individuele standaarddeviaties van alle glucoseconcentraties in mmol/L ( $\pm$ SD) in groep B-H

	1973-1977			1977-1982		
	Zwangerschapsduur (weken)			Zwangerschapsduur (weken)		
	Vóór 16 n=7	16-28 n=9	Vanaf 28 n=9	Vóór 16 n=10	16-28 n=14	Vanaf 28 n=16
$\bar{X} \pm$ SD	2.8 $\pm$ 1.0	2.3 $\pm$ 0.9	1.9 $\pm$ 0.4	2.6 $\pm$ 0.7	2.6 $\pm$ 0.8	2.1 $\pm$ 0.5
Spreidingsbreedte	1.4 - 4.1	0.8 - 3.5	1.5 - 2.9	1.9 - 3.8	1.3 - 3.9	1.3 - 2.8

n = het aantal patiënten

( $p < 0.05$ ). Er is geen verschil tussen de gemiddelde standaarddeviaties voor en vanaf 1977 bij een bepaalde zwangerschapsduur.

Tevens werd nagegaan hoe de variatie was van de nuchtere glucoseconcentraties en die na de maaltijden. Omdat sommige patiënten gemakkelijk en andere moeilijk instelbaar waren, zijn er aanzienlijke verschillen tussen het aantal D/N curves per patiënt per week. Daarom werd per patiënte, na een aanloopperiode van één week na het begin van de behandeling met insuline, iedere week waarin één of meer D/N curves werden verricht tot aan de bevallingsdatum als rekeneenheid gebruikt. Aparte gemiddelden werden berekend van de nuchtere (6.00 u) waarden, de postprandiale (vóór 1977 een combinatie van 18.00 uur, 9.00 uur, 18.00 uur en vanaf 1977 van 10.00 uur, 14.00 uur, 19.00 uur en 10.00 uur) waarden en van alle waarden van de D/N curve. De som van al deze gemiddelden werd gedeeld door het aantal weken. De resultaten van deze berekeningen zijn samengevat in Tabel 5.6 en 5.7. Hieruit blijkt dat, naarmate de zwangerschap vordert, er sprake is van een zeer duidelijke daling van de gemiddelde waarden van zowel de nuchtere als de

Tabel 5.6. Gemiddelden van de nuchtere, postprandiale en van alle glucoseconcentraties in mmol/L ( $\pm$ SD) in groep AID van 1977 tot 1982

	Zwangerschapsduur (weken)	
	Vóór 28 n=55	Vanaf 28 n=305
Nuchter	4.8 $\pm$ 0.8	4.4 $\pm$ 0.6
Postprandiaal	6.1 $\pm$ 1.1	5.6 $\pm$ 0.7
Alle waarden	5.4 $\pm$ 0.8	5.1 $\pm$ 0.6

n = het aantal voor de berekening gebruikte weken

Alle verschillen tussen de glucoseconcentraties op hetzelfde tijdstip zijn significant ( $p < 0.01$ ).

postprandiale, als ook van alle bloedsuikerwaarden tezamen. In groep AID zijn de verschillen tussen de glucoseconcentraties op hetzelfde tijdstip in de periode vóór en vanaf 28 weken significant ( $p < 0.01$ ). In de groepen B-H zijn alle verschillen tussen de glucoseconcentraties op hetzelfde tijdstip in de beide onderzochte periodes significant ( $p < 0.01$ ), behalve die in Tabel 5.7 met een \* zijn aangegeven.

Als maat voor de stabiliteit van de regulatie van de glucosewaarden binnen de gestelde grenzen werd per patiënte een gemiddelde overschrijding berekend. Daartoe werd de som van het aantal mmol/L waarmee de grenswaarde van 8 mmol/L in de periode vóór 1977 en van 6 mmol/L in de periode vanaf 1977 werd overschreden, gedeeld door het aantal malen dat de waarden werden overschreden. De resultaten van deze procedure zijn weergegeven in Tabel 5.8 en 5.9. De verschillen tussen de gemiddelde overschrijding in de groepen B-D vóór 1977 en B-H vanaf 1977 zijn, voor wat betreft de vergelijkbare periode van de zwangerschap, significant ( $p < 0.01$ ). De verschillen tussen de gemiddelde overschrijding in de zwangerschapsperiodes vóór 16, tussen 16-28 en vanaf 28 weken zijn, noch in de

Tabel 5.7. Gemiddelden van de nuchtere, postprandiale en van alle glucoseconcentraties in mmol/L ( $\pm$ SD) in groep B-H

	1973-1977			1977-1982		
	Zwangerschapsduur (weken)			Zwangerschapsduur (weken)		
	Vóór 16 n=20	16-28 n=52	Vanaf 28 n=50	Vóór 16 n=38	16-28 n=101	Vanaf 28 n=113
Nuchter	7.6 $\pm$ 2.6	6.2 $\pm$ 1.7	4.9 $\pm$ 1.2	6.2 $\pm$ 2.4	5.6 $\pm$ 2.1	4.6 $\pm$ 1.4
Postprandiaal	8.0 $\pm$ 1.4	6.6 $\pm$ 1.3*	6.3 $\pm$ 1.4*	6.3 $\pm$ 1.6	5.9 $\pm$ 1.5	5.4 $\pm$ 1.0
Alle waarden	6.7 $\pm$ 1.5	6.1 $\pm$ 1.2*	5.7 $\pm$ 0.9*	5.6 $\pm$ 1.3*	5.4 $\pm$ 1.0*	4.9 $\pm$ 0.9

n = het aantal voor de berekening gebruikte weken.

\*Alle verschillen tussen de glucoseconcentraties op hetzelfde tijdstip in de beide onderzochte perioden zijn significant ( $p < 0.01$ ) behalve die met een \* zijn aangegeven.

periode vóór 1977, noch daarna significant. Het verschil tussen de gemiddelde overschrijding in groep B-H vanaf 1977 en in groep AID (zie Tabel 5.8) is, voor wat betreft de periode van de zwangerschap vanaf 28 weken, significant ( $p < 0.01$ ).

Slechts enkele malen kwamen in de AID groep bloedsuikerwaarden voor, lager dan de ondergrenswaarde van 2 mmol/L. Bij drie patiënten was dit een of meer malen het geval. Bij de eerste patiënte bij een zwangerschapsduur van minder dan 28 weken van de 214 waarnemingen 10 keer en vanaf 28 weken van de 88 waarnemingen viermaal. Bij de andere twee patiënten bij een zwangerschapsduur van meer dan 28 weken respectievelijk 3 van de 73 en 3 van de 92 waarnemingen. In groep B-H was het aantal malen dat tijdens de D/N curves een waarde lager dan 2 mmol/L werd gemeten aanzienlijk groter dan in de AID groep. Vóór 1977 waren daar, in de drie periodes van de zwangerschap, respectievelijk één, drie en twee zwangeren bij betrokken. Vanaf 1977 waren dat respectievelijk zes, acht en negen zwangeren. Van de in totaal 364, 945 en 768 waarnemingen in de drie zwangerschapsperiodes vóór 1977 was er respectievelijk twee (0.6%), negen (1%) en drie

Tabel 5.8. De gemiddelde overschrijding ( $\pm$ SD) van de glucoseconcentraties in mmol/L in groep AID van 1977 tot 1982

	Zwangerschapsduur (weken)	
	Vóór 28 n=14	Vanaf 28 n=72
Totaal aantal glucosewaarden	763	3240
Percentage waarden hoger dan 6 mmol/L	23.7	22.8
Gemiddelde overschrijding	1.4 $\pm$ 0.4	1.5 $\pm$ 0.5

n = het aantal patiënten

(0.4%) maal sprake van een glucosewaarde lager dan 2 mmol/L. In de periode vanaf 1977 was dat in de drie opeenvolgende periodes van de zwangerschap bij een totaal van 545, 1290 en 1400 waarnemingen, respectievelijk 17 (3.1%), 48 (3.7%) en 27 (1.9%) maal het geval. Bij de door ons beschreven patiënten kwam maternale hypoglycemie in de periode vóór 1977 minder frequent voor dan in de periode daarna. Meestal was het nuttigen van een glas (karne)melk genoeg om de subjectieve verschijnselen van de hypoglycemie te doen verdwijnen en het bloedsuikergehalte in voldoende mate te laten stijgen.

Er kwamen echter ook zodanige hypoglycemiën voor, dat intraveneuze glucose toediening noodzakelijk was. In de periode na 1977 raakten drie patiënten uit de groep B-H thuis in een hypoglycemisch coma. In een geval was er sprake van een electriciteitsstoring waardoor de betreffende patiënte, die na het spuiten van de hoeveelheid ochtendinsuline in slaap was gevallen, niet werd gewekt door haar elektrische wekker en zodoende niet had gegeten. Twee andere patiënten hadden het ontbijt overgeslagen en toch de gebruikelijke insulinedosering gespoten.

Tabel 5.9. De gemiddelde overschrijding ( $\pm$ SD) van de glucoseconcentraties in mmol/L in groep B-H

	1973-1977			1977-1982		
	Zwangerschapsduur (weken)			Zwangerschapsduur (weken)		
	Vóór 16 n=7	16-28 n=9	Vanaf 28 n=9	Vóór 16 n=10	16-28 n=14	Vanaf 28 n=16
Totaal aantal glucosewaarden	364	945	768	545	1290	1400
Percentage waarden hoger dan 8 mmol/L respectievelijk 6 mmol/L	35.7	16.0	13.2	36.1	31.2	23.2
Gemiddelde overschrijding	2.7 $\pm$ 1.2	2.6 $\pm$ 0.9	2.0 $\pm$ 0.9	3.2 $\pm$ 0.7	2.8 $\pm$ 0.9	2.4 $\pm$ 0.7

n = het aantal patiënten

### 5.3.2.3 De glucoseconcentratie tijdens de baring en in het kraambed

Alleen uit de jaren 1980 en 1981 konden volledige gegevens over de glucoseconcentraties in het bloed tijdens de baring van patiënten uit de groepen AID en B-H worden teruggevonden. In de jaren daarvoor werd vaak volstaan met op te geven "glucose normaal" of "glucose < 7 mmol/L". Er ontbraken zodoende te veel waarden om een zinvolle bewerking mogelijk te maken.

Drie van de in totaal 31 zwangeren uit groep AID in de jaren 1980 en 1981 (zie

Tabel 4.9) bevielen per sectionem caesaream. Van de 28 patiënten die een vaginale baring doormaakten, was de gemiddelde glucoseconcentratie in het bloed ( $\pm$  SD) tijdens de baring:  $5.3 \pm 1.3$  mmol/L ( $n=90$ ). Elfmaal overschreed de bloedsuikerwaarde de streefgrens van 7 mmol/L: viermaal tussen 7 en 8 mmol/L en zevenmaal tussen 8 en 9 mmol/L met een maximale waarde van 8.8 mmol/L. Vijftien keer werd een glucosewaarde van minder dan 4 mmol/L gevonden, waarvan 13 keer tussen 3 en 4 mmol/L en eenmaal 2.4 respectievelijk 2.9 mmol/L.

Van de 11 patiënten uit de groepen B-H in de jaren 1980 en 1981 (zie Tabel 4.9) bevielen er acht per sectionem caesaream. Eén patiënte werd durante partu ingestuurd en bij opname was er sprake van volkomen ontsluiting. Bij twee patiënten werd de baring ingeleid. Van de in totaal 11 bloedsuikerwaarden die tijdens de baring werden bepaald, waren er twee hoger dan 7 mmol/L (7.3 en 9.0 mmol/L) en was er geen enkele waarde lager dan 4.0 mmol/L.

In drie van de in totaal 100 zwangerschappen met classificatie AID in de onderzoeksperiode 1973-1982 waarbij voorafgaande aan de zwangerschap de KH-stofwisseling niet (bekend) afwijkend was (zie Tabel 4.9), leek, op grond van glucoseconcentraties in het bloed bepaald in het kraambed, sprake te zijn van een Type I diabetes mellitus.

Van de 11 patiënten uit de groepen B-H in de jaren 1980 en 1981 (zie Tabel 4.9) werden er twee direct post partum naar de kliniek overgeplaatst, waarin zij de gehele prenatale periode onder controle waren geweest. Van deze zwangeren zijn dus geen glucosewaarden in het kraambed bekend. Van de resterende negen patiënten werden alle bloedsuikerwaarden, bepaald in het kraambed vanaf de dag dat de therapie met glucose/insuline infuus was gestaakt tot de dag van ontslag uit het AZR-D, verzameld ( $n=310$ ). De gemiddelde bloedsuikerwaarde ( $\pm$  SD) was  $10.9 \pm 6.0$  mmol/L met een spreiding van 2.1-25.3 mmol/L en een mediane waarde van 8.6 mmol/L.

#### 5.3.2.4 *Bespreking*

Uit de opgaven van de gemiddelde lichaamsgewichten van patiënten met zwangerschapsdiabetes en met Type I diabetes mellitus blijkt, dat vrouwen uit de eerstgenoemde groep gemiddeld iets zwaarder waren dan die uit de laatste groep. Het verschil is echter niet significant. Voor wat betreft de gegevens over de calorische waarde van het dieet in de groepen AID en de groepen B-H in de verschillende tijdvakken geldt dezelfde conclusie, die voor wat betreft de groepen A in de periode vóór en vanaf 1977 is getrokken, namelijk dat wij ons vanaf 1977 beter hebben gehouden aan onze richtlijnen.

De toeneming van de insulinebehoefte van zwangeren met diabetes mellitus (Tabel 5.1) kan deels worden verklaard door een toenemende, fysiologische insulineresistentie met het vorderen van de zwangerschap (Burt en Davidson, 1974; Coelingh Bennink, 1980). Ook een agressieve behandeling op basis van postprandiale in plaats van preprandiale glucosewaarden zal hierbij een rol hebben gespeeld (Persson, 1974; Gyves et al., 1977; Stangenberg et al., 1981). In de literatuur worden voor wat betreft de stijging van de insulinebehoefte van zwangeren met diabetes

mellitus verschillende percentages opgegeven. Coustan et al. (1980) geven aparte getallen voor de groepen B, C, D en F, in de vorm van een spreiding van de maximale insuline dosering uitgedrukt in eenheden van respectievelijk 32-370E, 51-215E, 120-212E en 26-292E. Dit betekent een toeneming van de insulinebehoefte ten opzichte van het begin van de zwangerschap van 253%, 172%, 157% en 148%. Zij vonden, net als wij, relatief een sterkere toeneming van de insulinebehoefte in de lager geclassificeerde groepen van White (B en C).

De gemiddelde ( $\pm$  SD) maximale einddosering van insuline in de publicatie van Leveno et al. (1979) voor de groep B-R was  $81 \pm 51$ E. Martin et al. (1979) vonden bij in totaal 37 zwangeren met Type I diabetes mellitus achtmaal een stijging van de insulinebehoefte van 50%, elf keer 50-100%, zevenmaal meer dan 100% en acht keer meer dan 200%. Zij streefden daarbij naar glucosewaarden van minder dan 7.2 mmol/L, twee uur postprandiaal bepaald. Twee patiënten hadden 10E minder nodig en één 2E minder. Tenslotte kregen acht patiënten, buiten de zwangerschap behandeld met dieet en/of orale bloedsuikerverlagende middelen, tijdens de zwangerschap insuline toegediend. Er wordt echter niet vermeld met welke hoeveelheden insuline dit gebeurde. Artner et al. (1981) zagen bij een groep van 20 zwangeren met Type I diabetes mellitus een gemiddelde toeneming van de insulinebehoefte van 75%. Een vermindering van de benodigde hoeveelheid insuline laat in de zwangerschap zou volgens Weingold (1978) in 15% van de gevallen voorkomen, overigens zonder een prognostisch slechte betekenis. Weiss en Winter (1982) bevestigen deze conclusie en Gabbe et al. (1976a) beschrijven zelfs dat remissie van Type I diabetes mellitus tijdens de zwangerschap mogelijk is.

Uit het significante verschil tussen de gemiddelde einddosering insuline gebruikt in de periode vóór en vanaf 1977 blijkt, dat voor het bereiken van lagere streef-glucosewaarden hogere insulinedoseringen noodzakelijk waren. Ook het gebruik van meer preprandiale glucosewaarden in de periode voor 1977 kan een "negatieve" invloed op de insulinedosering hebben gehad. Zoals hierboven beschreven, komen insulinedoseringen, zoals die door ons werden gebruikt, ook voor in de literatuur.

Hoewel wij bij de door ons behandelde patiënten in geen enkel geval een daling van 10% of meer van de insulinebehoefte aan het einde van de zwangerschap hebben gevonden wijzen enkele publicaties (Weingold, 1978; Weiss en Winter, 1982) nadrukkelijk op het feit, dat een dergelijke daling niet zonder meer moet worden geïnterpreteerd als een prognostisch ongunstig teken. Wellicht zou het glucose verlies in de urine door een toenemende verlaging van de nierempel voor glucose en de toenemende overgang van glucose van de zwangere naar de foetus bij de soms voorkomende daling van de insulinebehoefte aan het einde van de zwangerschap een rol kunnen spelen.

Het doel van de metabole behandeling van de groepen AID en B-H was het handhaven van een zo stabiel mogelijke, fysiologische, glucosespiegel (zie inleiding Hoofdstuk 5). Voor wat betreft de groepen B-D in de periode vóór en de groepen AID en B-H vanaf 1977 blijkt uit Tabel 5.2 en 5.3 dat een gemiddelde glucosewaarde van minder dan 8 mmol/L respectievelijk 6 mmol/L in alle trimesters van

de zwangerschap werd gerealiseerd. Gezien onze bevinding dat de gemiddelde standaardafwijking van de glucoseconcentraties bij zwangeren met Type I diabetes mellitus in het derde trimester significant kleiner was dan in het eerste trimester (Tabel 5.5) mag worden geconcludeerd dat het reguleren van de KH-stofwisseling bij deze patiënten gemakkelijker wordt naarmate de zwangerschap vordert. Dit is in overeenstemming met gegevens uit de literatuur (Lev-Ran et al., 1977; Weingold, 1978). Uit Tabel 5.6 en 5.7 blijkt dat de dalende tendens van de gemiddelde glucosewaarden met het vorderen van de zwangerschap (Tabel 5.2 en 5.3) zowel geldt voor de nuchtere en de postprandiale waarden als voor de hele curve. De gemiddelde glucosewaarden, berekend over de hele curve, weergegeven in Tabel 5.7 zijn in het algemeen iets lager dan de vergelijkbare waarden in Tabel 5.3. Dit komt waarschijnlijk door de andere procedure van berekening van deze gemiddelde waarden.

In verrassend weinig publicaties uit de laatste 10 jaar zijn de bereikte resultaten van de glucoseconcentraties in het bloed van patiënten met diabetes mellitus in de zwangerschap uitvoerig beschreven. Door de verschillende criteria, volgens welke een vrouw met diabetes mellitus in de zwangerschap wordt geclassificeerd (zie 2.3), door de manier waarop de glucoseconcentraties door middel van een reducerende of enzymatische methode in veneus dan wel capillair vol bloed of plasma worden bepaald op verschillende tijdstippen en door verschillende streefglucosewaarden zijn de gegevens uit de literatuur zowel onderling als met de onze slecht te vergelijken. Resultaten van gemiddelde glucosewaarden in onderzoeken, die min of meer met het onze vergelijkbaar zijn, zijn gepubliceerd door Coustan et al. (1980) en Artner et al. (1981). Eerstgenoemden bepaalden wekelijks vanaf de 28e zwangerschapsweek op verschillende tijdstippen (nuchter, twee uur na het ontbijt, 16.00 uur en eventueel 21.00 uur) de plasmaglucozewaarde bij 71 zwangeren met diabetes mellitus. Alle vrouwen met insuline-afhankelijke zwangerschapsdiabetes werden ingedeeld in klasse B. Er werd gestreefd naar plasmaglucozewaarden  $< 6.6$  mmol/L. Artner et al. (1981) bepaalden minstens éénmaal per week zeven keer (nuchter, 9.30 uur, 12.00 uur, 15.00 uur, 17.00 uur, 19.30 uur en 24.00 uur) het glucosegehalte in vol bloed bij zwangeren met Type I diabetes mellitus. Zij streefden naar glucosewaarden van  $\leq 7$  mmol/L. De resultaten van deze studies zijn samengevat in Tabel 5.10. Dat Artner et al. (1981) ongeveer dezelfde gemiddelde glucosewaarden vonden als wij bij een hogere streefglucosewaarde is niet verwonderlijk, gezien de tijdstippen waaruit de D/N curve is samengesteld in vergelijking met die van het AZR-D. Hun gemiddelde hoeveelheid benodigde insuline was 72E. In vier studies, die bij de bespreking van hoofdstuk 6 (obstetrische resultaten) nader ter sprake zullen komen, zijn de resultaten van de metabole behandeling onvolledig vermeld. Leveno et al. (1979) berekenden over vier preprandiale waarden een gemiddelde plasmaglucozewaarde en kwamen uit op een gemiddelde van 8.3 mmol/L bij 122 patiënten met Type I diabetes mellitus. Aan het einde van de zwangerschap was de gemiddelde maximale hoeveelheid benodigde insuline  $81 \pm 51$ E. Bij Kitzmiller et al. (1978) varieerde bij 134 patiënten met Type I diabetes mellitus de gemiddelde nuchtere waarde van de glucoseconcentratie in

Tabel 5.10. In twee onderzoeken gepubliceerde gemiddelden van de nuchtere, postprandiale en alle glucoseconcentraties in mmol/L ( $\pm$ SD)

	Coustan et al. (1980)*		Artner et al. (1981)**		
	Zwangerschapsduur (weken)		Zwangerschapsduur (weken)		
	Vanaf 28 n=71		Vóór 16 n=20	16-28 n=20	Vanaf 28 n=20
Nuchter	5.5		—	—	—
2 uur na het ontbijt	6.6		—	—	—
Alle waarden	6.0 $\pm$ 1.0		5.9 $\pm$ 0.9	5.4 $\pm$ 0.7	5.0 $\pm$ 0.6

\*Zwangeren met zwangerschapsdiabetes en Type I diabetes mellitus.

\*\*Zwangeren met Type I diabetes mellitus.

n = het aantal patiënten.

plasma tussen 5.8 en 6.7 mmol/L en de gemiddelde 15.00-uurswaarde tussen 7.6 mmol/L en 8.8 mmol/L. De hoeveelheid insuline, die door deze patiënten werd gebruikt, wordt niet vermeld. De gemiddelde nuchtere glucosewaarde in plasma in de studie van Gabbe et al. (1977a) was 6.0 mmol/L in klasse B (inclusief de groep met insuline afhankelijke zwangerschapsdiabetes) tot 7.7 mmol/L in klasse D. Ook in deze publicatie worden de toegediende hoeveelheden insuline niet vermeld. De metabole behandeling in de drie eerstgenoemde studies heeft dus in het algemeen niet de resultaten opgeleverd, waarnaar volgens de huidige inzichten moet worden gestreefd (Freinkel en Josimovich, 1980).

Uit de resultaten weergegeven in Tabel 5.8 blijkt, dat het reguleren van de glucoseconcentraties in het bloed met insuline in de AID groep met minder schommelingen gepaard gaat dan in groep B-H (Tabel 5.9). Alleen om deze reden al dient onderscheid te worden gemaakt tussen de groep zwangerschapsdiabetes behandeld met dieet en insuline en de groep Type I diabetes mellitus.

Dat de waarde van de gemiddelde overschrijding in de periode vanaf 1977 significant hoger was dan in de periode daarvoor, is voor een deel te verklaren door de lagere glucosewaarden waarnaar werd gestreefd (6 mmol/L respectievelijk 8 mmol/L) en door de verschillen in de tijdstippen, waarop de glucoseconcentraties werden bepaald. Mogelijk is er ook in een aantal gevallen sprake geweest van een te agressieve behandeling, waardoor de kans op Somogyi effecten wordt vergroot (Unger, 1982).

Essex et al. (1973), die ná de 32e zwangerschapsweek streefden naar bloedglucosewaarden  $<$  5.6 mmol/L, vonden bij zwangeren met Type I diabetes mellitus na de 32e zwangerschapsweek in 17% van de 1674 waarnemingen een bloedsuikerwaarde hoger dan 8.3 mmol/L. Dit percentage is ongeveer gelijk aan dat van ons, gevonden in de periode vóór 1977 en lager dan ons percentage waarden hoger dan 6 mmol/L in de periode vanaf 1977. Zij streefden naar glucosewaarden lager dan 5.6 mmol/L, maar zij berekenden het aantal overschrijdingen pas bij een waarde van 8.3 mmol/L. Hun dagcurve bestond uit waarden bepaald op 7.00 uur, 12.00 uur,



18.00 uur en 21.00 uur. Berekend over alle glucosewaarden bedroeg hun gemiddelde bloedglucosespiegel 6.2 mmol/L. De benodigde hoeveelheid insuline werd niet vermeld.

In de literatuur wordt door een aantal auteurs de MAGE (Mean Amplitude of Glycemic Excursions) gebruikt als maat voor de instabiliteit (Service et al., 1970; Jovanovic et al., 1980). Deze maat bestaat uit het gemiddelde van de schommelingen van de bloedsuikerwaarde groter dan één standaardafwijking van het gemiddelde bloedsuikergehalte bepaald gedurende 24 uur over 24 glucosebepalingen. In ons materiaal werd deze methode niet toegepast omdat wij meestal "slechts" zeven bloedsuikerwaarden per 24 uur bepaalden. De studies van Gillmer et al. (1975a) hebben aangetoond, dat ook bij een insulinedosering van twee maal per dag de metabole controle van de zwangere met diabetes mellitus soms verre van ideaal is. De glucosespiegel blijkt vaak onderhevig te zijn aan grote schommelingen met hoge waarden in de ochtend en lage in de avond en nacht. Zonder een strikte behandeling zijn deze schommelingen nog meer uitgesproken en dit is schadelijk voor de foetus (Gyves et al., 1977).

Een nadeel van een zeer strikte controle is, dat deze onvermijdelijk zal leiden tot maternale hypoglycemiën (Persson en Lunell, 1975; Drury et al., 1977; Felig, 1977). Haukkamaa et al. (1980) streefden naar postprandiale plasmaglucosewaarden van 6.7 mmol/L en vonden bij 16 van de 45 patiënten met manifeste diabetes minimaal éénmaal en bij negen van die 16 frequent een hypoglycemie (plasmaglucose  $< 2$  mmol/L), overigens zonder foetale complicaties. Artner et al., 1981 vonden in het 1e, 2e en 3e trimester respectievelijk in 4.5%, 2.7% en 3.5% van de waarnemingen een lichte maternale hypoglycemie. Over het feit dat maternale hyperglycemiën slechter zijn voor de foetus dan maternale hypoglycemiën is men het in de literatuur wel eens (Brudenell en Beard, 1972; Felig, 1977; Weingold, 1978). Drury et al. (1977) vonden elfmaal een intrauteriene vruchtdood bij 13 vrouwen met een ketoacidotisch coma bij ernstige hyperglycemie. In drie van de 34 zwangerschappen waarin een ernstige hypoglycemisch coma optrad overleefde het kind niet. De intrauteriene vruchtdood trad echter in alle gevallen enkele maanden na het coma op en de beide gebeurtenissen lijken daarom niet duidelijk met elkaar in verband te staan. Pathofysiologisch zou de intrauteriene vruchtdood bij hyperglycemie en acidose gedeeltelijk kunnen worden verklaard door de reductie van het gehalte aan 2-3 diphosphoglyceraat (2-3-DPG) in de moederlijke erythrocyten, waardoor de erythrocyten hun zuurstof minder goed afstaan en de foetale oxygenatie wordt verminderd (Bleicher en Pang, 1975). In ons materiaal kwam geen enkel geval van hyperglycemisch coma voor en trad geen intrauteriene vruchtdood op. Over de eventuele schadelijke effecten op langere termijn na maternale hypoglycemiën op de foetus in utero is weinig bekend. Churchill et al., (1969) toonden aan dat er geen nadelige effecten waren van maternale hypoglycemiën op de mentale of motorische test scores op een leeftijd van acht maanden of vier jaar.

Uit de resultaten van de bloedsuikerwaarden tijdens de baring, zowel van de patiënten uit groep AID als ook van de patiënten uit groep B-H blijkt, dat continue

glucose/insuline infusie een goede methode is om tijdens de baring een constante glucosespiegel in het bloed te verkrijgen. Op de gevaren van toediening van teveel glucose tijdens de baring werd hiervoor reeds gewezen (zie 5.2.3).

De resultaten van de bloedsuikerwaarden in het kraambed bij patiënten met Type I diabetes mellitus geven aan dat tijdens de periode van het kraambed het reguleren van de KH-stofwisseling niet altijd optimaal is verlopen. Dit is ook niet verwonderlijk gezien de grote fysiologische veranderingen die in het kraambed plaatsvinden.

#### 5.4 De duur van de klinische opname van zwangeren met diabetes mellitus

Zwangeren uit de groepen A, AID en B-H werden regelmatig opgenomen voor metabole controle en bovendien werd vanaf 1977 de diagnose zwangerschapsdiabetes door middel van een klinische D/N curve gesteld. In het kader van de toetsing van het beleid met betrekking tot de diagnostiek en de behandeling van diabetes mellitus in de zwangerschap werden daarom ook de gegevens verzameld over de duur van de klinische opname van de zwangeren.

##### 5.4.1 Gegevens betreffende de duur van de klinische opname

Omdat bij zwangeren uit groep A de metabole behandeling per definitie voldeed aan de door ons gestelde bovengrenswaarden en vóór 1977 vergelijkbare patiënten niet voor metabole controle en/of behandeling werden opgenomen, wordt op de gegevens betreffende de duur van de klinische opname van zwangeren uit groep A niet verder ingegaan.

De gemiddelde opnameduur, de mediane waarde en de spreiding van het aantal dagen dat representatieve (zie 3.1) patiënten uit de groepen AID en B-H tijdens de zwangerschap waren opgenomen in de periodes vóór en vanaf 1977 zijn samengevat in Tabel 5.11. De mediane opnameduur van zwangeren uit de groep AID was vanaf 1977 zes dagen langer dan in de periode daarvoor. In de groep B-H was het verschil nog veel duidelijker, namelijk 55 dagen vóór 1977 en 124 dagen in de periode daarna. Waarschijnlijk wegens de grote spreiding en het kleine aantal patiënten zijn deze verschillen echter statistisch niet significant.

Tabel 5.11. De duur van de klinische opname (dagen) van zwangeren uit de groepen AID en B-H

Klasse	1973-1977		1977-1982	
	AID n=15	B-D n=9	AID n=91	B-H n=14
$\bar{X} \pm SD$	26 $\pm$ 19	82 $\pm$ 64	35 $\pm$ 40	121 $\pm$ 56
Mediane waarde	19	55	25	124
Spreidingsbreedte	4 - 77	34 - 214	3 - 120	23 - 204

n = het aantal representatieve patiënten

### 5.4.2 *Bespreking*

De opnameduur in de periode vóór en vanaf 1977 lijkt sterk te verschillen. Om de hierboven genoemde redenen waren de verschillen desondanks statistisch niet significant. Een meer langdurige klinische opname in de groep Type I diabetes mellitus in de periode vanaf 1977 lijkt gedeeltelijk te kunnen worden verklaard door een minder stabiele metabole controle (zie Tabel 5.9). Mogelijk speelde ook een grotere voorzichtigheid van de behandelende artsen ten aanzien van de groep B-H een rol. De groep B-H was dan ook voor wat betreft de classificatie van White anders samengesteld dan de groep B-D vóór 1977, waarin slechts één patiënte met classificatie D was opgenomen (zie Tabel 4.9). Bovendien bestond vóór 1977 onze populatie zwangeren met diabetes mellitus voor 24.6% uit zwangeren, die niet oorspronkelijk uit Nederland afkomstig waren. Vanaf 1977 was dit percentage 42 (zie 4.3.2). Door taalmoeilijkheden en sociale en culturele verschillen wordt wederzijds onbegrip in de hand gewerkt. Tevens worden er in een zwangerschap gecompliceerd door diabetes mellitus strenge eisen gesteld aan een regelmatig leven van eten, drinken en lichamelijke activiteit. Dit kan de zwangere aanzienlijk in haar dagelijkse bezigheden beperken, zeker wanneer zij met insuline wordt behandeld en wordt gestreefd naar relatief lage bloedsuikerwaarden. Bovengenoemde factoren hebben waarschijnlijk in een niet geringe mate bijgedragen aan de veelal langdurige periode van klinische observatie.

## Obstetrische zorg voor zwangeren met diabetes mellitus: methoden en resultaten

Wanneer een zwangere voor het eerst voor controle op de polikliniek van het AZR-D komt, in de regel bij 10-12 weken amenorroe, wordt een algemene en obstetrische anamnese afgenomen. De anamnese kan belangrijke aanwijzingen opleveren voor het bestaan van diabetes mellitus en van risicofactoren voor het krijgen van zwangerschapsdiabetes (zie 4.1.1). De lengte, het gewicht en de bloeddruk worden genoteerd. Er wordt een algemeen lichamelijk en gynaecologisch onderzoek uitgevoerd, waarbij vooral wordt gelet op de grootte van de uterus. Het hemoglobinegehalte, de hematocrietwaarde, de bloedgroep, rhesusfactor, luesreacties en lever- en nierfuncties worden bij de eerste controle bepaald en, zonodig, in het verloop van de zwangerschap herhaald. Tevens wordt de urine onderzocht op asymptomatische bacteriurie, glucose en eiwit.

Bij elke volgende prenatale controle wordt het gewicht, de bloeddruk en de hoogte van de fundus uteri vastgelegd; tijdens elke controle wordt ook de urine onderzocht op glucose en eiwit.

Sinds het einde van 1979 wordt als routine vroeg in het tweede trimester van de zwangerschap een meting van de distantia biparietalis (D.B.P.) van de foetale schedel verricht om op betrouwbare wijze de juiste zwangerschapsduur vast te stellen (Sabbagha, 1974, Wladimiroff et al., 1978a). Door het grote aantal buitenlanders met taalproblemen dat onze polikliniek bezoekt en het gebruik van orale contraceptiva (de "pil"), tot kort voor het begin van de zwangerschap, is de menstruatiesanamnese vaak onbetrouwbaar.

Als er sprake bleek te zijn van diabetes mellitus in de zwangerschap, werd deze algemene obstetrische prenatale zorg op een aantal punten geïntensiveerd en uitgebreid. Hierop wordt in 6.1.1 nader ingegaan. Apart wordt de perinatale controle en behandeling van de foetus en de pasgeborene besproken. Tenslotte worden de obstetrische resultaten, verkregen in de patiëntengroep (zie 3.1) en de referentiegroep (zie 3.2) weergegeven, vergeleken en besproken. Hierbij wordt vooral aandacht gegeven aan de specifieke problemen, die bij diabetes mellitus in de zwangerschap kunnen voorkomen.

### 6.1 *Methoden van de obstetrische zorg*

In het volgende worden verschillende aspecten besproken van de obstetrische zorg voor de zwangere met diabetes mellitus, zowel in de zwangerschap als tijdens de

baring en in het kraambed, zoals die werd uitgevoerd in het AZR-D in de onderzoeksperiode van 1973 tot 1982. Vooral de door ons gebruikte methoden van foetale bewaking komen hierbij aan de orde.

### *6.1.1 Obstetrische zorg in de zwangerschap*

Het algemene onderzoek werd bij zwangeren met Type I diabetes mellitus uitgebreid met een fundoscopie en een onderzoek van de visus door de oogarts. Dit onderzoek werd zonodig in de loop van de zwangerschap herhaald. Bij patiënten uit de groepen D, R en H werd een ECG gemaakt.

De obstetrische controles werden vaker uitgevoerd, in het algemeen tijdens de klinische opname voor controle van de glucoseconcentraties in het bloed.

Het onderzoek met ultrageluid was gedurende de gehele onderzoeksperiode een belangrijk onderdeel van de prenatale controle van de foetale groei. In zwangerschappen, gecompliceerd door een vorm van diabetes mellitus, werd de groei van de foetus vervolgd door seriemetingen van de D.B.P., sinds de laatste 6 jaar gecombineerd met meting van het oppervlak van een doorsnede door de foetale thorax, juist onder de hartpunt (Wladimiroff et al. 1978a). De placenta werd gelocaliseerd, de hoeveelheid vruchtwater beoordeeld en er werd gezocht naar congenitale afwijkingen.

Gedurende de gehele onderzoeksperiode werd de toestand van de foetus na de 28 zwangerschapsweek met toenemende frequentie gecontroleerd via uitwendige cardiokografie. In alle gevallen werd gebruik gemaakt van de Corometrics Fetal Monitor, model 111; het cardiogram (CTG) werd afgeleid van het Dopplersignaal van de foetale hartkleppen. Als routine werd een spontaan ("non-stress") CTG geregistreerd, gedurende ongeveer 20 minuten met een papersnelheid van 3 cm per minuut. Het CTG werd vanaf 1977 meestal gemaakt tijdens de opname voor het bepalen van een D/N curve, dat wil zeggen eens per 1 à 2 weken in het begin van het 3e trimester en, bij met insuline behandelde zwangeren, eens per week vanaf een zwangerschapsduur van ongeveer 36 weken. Vóór 1977 werden de CTG's, met ongeveer dezelfde frequentie, poliklinisch gemaakt, tijdens de bepaling van de dagcurve. Bij het bestaan van of het vermoeden op obstetrische pathologie werd vaker uitwendige cardiokografie verricht, tot om de dag of zelfs dagelijks. Voor de beoordeling van het antepartum CTG hielden wij ons aan de criteria, opgesteld door Visser en Huisjes (1977). Vanaf 1977 werd ook de aan- of afwezigheid van acceleraties in het foetale tachogram, in samenhang met foetale bewegingen, in de beoordeling opgenomen (Flynn en Kelly, 1977).

Aanvankelijk werd de bepaling van oestrogenen in de 24-uurs-urine gebruikt als biochemische maat voor de functie van de foeto-placentaire eenheid. Een toenemende onvrede met de uitslagen van deze placentafunctie test, die vaak niet in overeenstemming waren met klinische bevindingen en met de beoordeling van het uitwendig afgeleide CTG, leidde tot een interne toetsing van de waarde van deze test voor het klinische beleid bij de individuele zwangere met een gecompliceerd verlopende zwangerschap. Op grond van de resultaten van deze toetsing, waarop

hier niet nader wordt ingegaan, werd de bepaling van oestrogenen in 24-uurs-urine als test voor de placentafunctie in het AZR-D in juli 1979 geheel afgeschaft.

Na uitvoerig onderzoek door Barentsen (1977) werd reeds in 1976 besloten om de bepaling van Human Placental Lactogen (H.P.L.) in serum niet als test voor de placentafunctie en de toestand van de foetus in te voeren.

In een aantal gevallen werd de Lecithine/Sphingomyeline ratio (L/S ratio) en/of het totale fosfolipiden gehalte bepaald in het door amniocentese in het 3e trimester verkregen vruchtwater, als maat voor de foetale longrijpheid.

### *6.1.2 Obstetrische zorg tijdens de baring en in het kraambed*

Bij vrouwen met zwangerschapsdiabetes werd altijd gestreefd naar een vaginale baring. Over het algemeen werd bij patiënten met zwangerschapsdiabetes groep A het spontane begin van de baring afgewacht. Aan goed ingestelde patiënten met zwangerschapsdiabetes groep AID werd meestal voorgesteld om de baring electief in te leiden. Daarbij werd erop gewezen, dat de electieve inleiding de organisatie van de metabole controle en behandeling tijdens de baring aanzienlijk vereenvoudigt (zie 5.2.2). Als het echtpaar toestemde in een electieve inleiding werd vanaf een zwangerschapsduur van 38 weken tijdens de prenatale controle de rijpheid van de cervix uteri door middel van een inwendig onderzoek beoordeeld. Als maat werd de gemodificeerde cervixscore volgens Burnhill (1962) gebruikt. Een score van  $\geq 5$  en  $\geq 6$  voor, respectievelijk, een multipara en nullipara werd voldoende geacht om de baring met succes te kunnen inleiden. Ook bij zwangeren met Type I diabetes mellitus, die tijdens de zwangerschap stabiel waren ingesteld, werd de baring doorgaans electief ingeleid. Bij zwangeren met een moeilijk instelbare Type I diabetes mellitus werd of dringend geadviseerd de baring te doen inleiden (d.w.z. niet-electief), ofwel werd op grond van de anamnese en/of de bevindingen bij obstetrisch onderzoek een primaire sectio caesarea uitgevoerd.

De in het AZR-D gebruikelijke wijze van (electieve) inleiding van de baring met behulp van het breken van de vliezen en intraveneuze toediening van oxytocine is uitvoerig beschreven door Vierhout (1983). In alle gevallen werd de uterusactiviteit en de foetale hartactie bewaakt via inwendige cardiotokografie. Na opname van de zwangere in de verloskamer om 8.00 uur 's morgens werd eerst een intraveneus infuus aangesloten met glucose 5% en daarin 8 E kortwerkende insuline (zie 5.2.2). Vervolgens werden bij de liggende patiënte de vliezen gebroken en werd een met gedestilleerd water gevulde, polyethyleen catheter met open uiteinde transcervicaal in de amnionholte ingebracht. De catheter werd verbonden met de druktransducer van de Corometrics Fetal Monitor, model 111 en de hoogte van de transducer werd nauwkeurig ingesteld op het niveau van de buikwand ter hoogte van de fundus uteri. Het foetale ECG werd opgenomen via een op de foetale schedel aangebrachte electrode (Corometrics spiral electrode B-2462), aangesloten op de Corometrics Fetal Monitor. De loopsnelheid van het papier was altijd 3 cm per minuut. De per infusiepomp toegediende hoeveelheid oxytocine werd getitreerd op de uterusactiviteit. Tijdens de baring werd, indien het foetale CTG daartoe aanleiding gaf, de

foetale zuur-base status bepaald in bloed, afgenomen uit de foetale hoofdhuid (microbloed onderzoek).

De toestand van de pasgeborene werd vastgelegd in de Apgar score na 1 en 5 minuten. Vanaf 1977 werd met toenemende frequentie ook de pH bepaald in het arteriële navelstrengbloed. Omdat deze bepaling vóór 1977 in het geheel niet werd uitgevoerd en daarna niet bij alle pasgeborenen, leek het niet zinvol om de resultaten hiervan in dit onderzoek te bewerken.

In het AZR-D, waar een assistent-kinderarts van het Sophia Kinder Ziekenhuis (S.K.Z.) in het kader van zijn/haar opleiding een stage van 3 maanden doorloopt en intensief bij de opvang van pasgeborenen is betrokken, worden sinds 1976 babies van vrouwen met diabetes mellitus in de zwangerschap gedurende één of meerdere dagen in de zogenaamde "medium care unit" geobserveerd en zonodig behandeld. Vóór 1976 was het soms noodzakelijk kinderen met neonatale problematiek over te plaatsen naar het S.K.Z.. Vanaf 1976 was dit slechts bij uitzondering nodig.

De glucoseconcentraties van de pasgeborene van moeders met diabetes mellitus in de zwangerschap werden gedurende de eerste 3 uur post partum elk uur, gewoonlijk met behulp van Dextrostix®, bepaald. Daarna werd de bepaling op indicatie uitgevoerd. Van kinderen uit de referentiegroepen gebeurde dit alleen op de algemeen gebruikelijke indicaties (macrosomie, prematuritas, overmatige prikkelbaarheid enz.). Vóór 1977 kreeg een aantal pasgeborenen van met insuline behandelde zwangeren, vooral die van vrouwen met Type I diabetes mellitus, direct na de geboorte uit voorzorg een infuus met 10% of 15% glucose (60 cc/kg/24 uur) met daarin opgelost extra calcium (4 cc/kg/24 uur, Calcium Sandoz 10%). Deze handelwijze werd vanaf begin 1977 niet meer toegepast.

Vanaf 1977 werd bij alle kinderen, dus ook die uit de referentiegroepen, op de 3e dag post partum een bilirubineconcentratie in het serum bepaald. Vóór 1977 was dit bij  $\pm 80\%$  van alle pasgeborenen het geval. Hyperbilirubinemie werd behandeld met fotherapie of eventueel wisseltransfusie. De richtlijnen voor fotherapie zijn in de onderzoeksperiode aan verandering onderhevig geweest. Prematuur geboren kinderen (vóór de 37e zwangerschapsweek) werden bij een bilirubineconcentratie van  $200 \mu\text{mol/L}$  of meer in ieder geval met fotherapie behandeld. Bij à terme geboren kinderen werd doorgaans een grens van  $250 \mu\text{mol/L}$  gehanteerd. Het beleid was daarbij ook afhankelijk van de snelheid van stijging van de bilirubineconcentratie. Door de behandelende neonatoloog werd echter niet zelden van deze richtlijnen afgeweken.

Het calciumgehalte in het serum van de pasgeborene werd niet routinematig bepaald, doch slechts op indicatie van het klinische beeld, mede ter differentiatie van een neonatale hypoglycemie.

Behalve een normaal uitwendig lichamenlijk onderzoek van de foetus werd er, voor wat betreft het opsporen van congenitale afwijkingen, geen speciaal aanvullend onderzoek verricht.

### 6.1.3 Bespreking

De obstetrische zorg voor zwangeren met diabetes mellitus onderscheidt zich, voor wat betreft de zwangerschap, van die voor vrouwen met een ongecompliceerde zwangerschap door een hogere frequentie van de prenatale controles en door een ruime toepassing van biofysische methoden van foetale bewaking. Deze gang van zaken wijkt niet af van die, welke wordt gevonden in de literatuur.

Door regelmatige meting met behulp van ultrageluid van de foetale D.B.P. en de doorsnede van de foetale thorax is men beter in staat de (abnormale) foetale groei te beoordelen (Wladimiroff et al., 1978a en 1978b). Ook is het in sommige gevallen mogelijk om congenitale afwijkingen zoals hydrocephalus, spina bifida, nier- en hartafwijkingen, omphalocèle, gastroschisis, oesofagusatresie en afwijkingen aan de extremiteiten te diagnostiseren (Queenan et al., 1981; Wladimiroff et al., 1982). Voor de bewaking van de toestand van de foetus maakten wij gebruik van het spontane, "non-stress" antepartum CTG (N.S.T.). In de Verenigde Staten wordt de oxytocine-stresstest (O.S.T.), dat wil zeggen antepartum cardiokografie, waarbij met behulp van intraveneus toegediend oxytocine uterusactiviteit wordt opgewekt, veel gebruikt (overzicht: Collea en Hollis, 1982). In Europa wordt echter meer gebruik gemaakt van de N.S.T. (overzicht: Lavery, 1982) temeer omdat de prognostische waarde van de N.S.T. niet veel zou verschillen van de O.S.T. (Rochard et al., 1976; Evertson en Paul, 1978). Verschijnselen als basale hartfrequentie, variabiliteit, nuldoorgangen, acceleraties en spontane deceleraties kunnen, onafhankelijk van het feit of er contracties aanwezig zijn, worden beoordeeld (van der Slikke, 1981). De O.S.T. is meer arbeidsintensief dan de N.S.T. en onaangener voor de zwangere. Bij gebruik van oxytocine bestaat, althans theoretisch, gevaar voor ongewenste weeënactiviteit.

Op de toepassing van biochemische methoden voor de bewaking van de placentafunctie en de toestand van de foetus bij zwangeren met een vorm van diabetes mellitus zal hier niet verder worden ingegaan. Zoals gezegd, werd de bepaling van oestrogenen in de 24-uurs-urine vanaf 1979 niet meer toegepast en werd de H.P.L. bepaling in het geheel niet gebruikt. Uitvoerige overzichtsartikelen over het gebruik van oestrogeenbepalingen in het bloed en/of in 24-uurs-urine, over de bepaling van H.P.L. en van de L/S ratio en tevens over de cardiokografie en de toepassing van ultrageluid, speciaal met betrekking tot de zwangerschap gecompliceerd door diabetes mellitus, zijn verschenen in het boek van Sutherland en Stowers (1979), van de hand van de Hertogh en Tchobroutsky.

Wanneer men er in slaagt om de maternale glucoseconcentratie tijdens de zwangerschap binnen fysiologische grenzen te houden, zal de stoornis in de moederlijke KH-stofwisseling voor de foetus en pasgeborene geen nadelige gevolgen hebben (zie 5.2.3). Wanneer dat dan het geval is, is het niet nodig om de zwangerschap voortijdig te beëindigen (Gabbe et al., 1977a, Jovanovic et al., 1981).

Toch werd en wordt uit angst voor het optreden van plotselinge intrauteriene vruchtdood tegen het einde van de zwangerschap bij vrouwen met Type I diabetes mellitus door vele obstetrici de zwangerschap tussen de 35e en 38e zwanger-



schapsweek beëindigd (Brudenell en Beard, 1972). Dit veroorzaakt neonatale morbiditeit ten gevolge van prematuriteit, Respiratory Distress Syndrome (R.D.S) en Hyaliene Membranen Ziekte (H.M.Z.) (Gabbe, 1980). R.D.S. zou ongeveer vijfmaal vaker voorkomen bij kinderen van moeders met diabetes mellitus in de zwangerschap (Robert et al., 1976). Gedeeltelijk kan dit worden verklaard, doordat foetale hyperinsulinemie de stimulerende werking van cortisol op de longrijping tegenwerkt (Smith et al., 1975). Door de invoering van de bepaling van de L/S ratio (Gluck et al., 1971; Gluck en Kulovich, 1973) als maat voor de foetale longrijping werd het mogelijk het risico van hun optreden van R.D.S. bij het voortijdig beëindigen van de zwangerschap aanzienlijk te verkleinen. Toch vonden Dahlenburg et al. (1977) en Mueller-Heubach et al. (1978) bij zwangerschappen gecompliceerd door diabetes mellitus, wanneer er sprake was van een L/S ratio van meer dan 2, in respectievelijk 27% en 16% van de gevallen een vorm van R.D.S., echter altijd bij een zwangerschapsduur van minder dan 37 weken. Andere onderzoekers hebben de betrouwbaarheid van de L/S ratio in de zwangerschap, gecompliceerd door diabetes mellitus, aangetoond. Drury et al. (1977) behandelden 482 zwangeren met insuline en vonden geen R.D.S. bij een L/S ratio  $>1.8$ . Gabbe et al. (1977c) vermeldden slechts vier gevallen van R.D.S. en twee van H.M.Z. bij 210 insuline afhankelijke zwangeren met een L/S ratio  $\geq 2$ . Het percentage vals positieve uitslagen van drie vershilde niet significant van dat in een populatie vrouwen met een ongecompliceerde zwangerschap (Tchobroutsky et al., 1978). Curet et al. (1979) vonden bij nauwkeurige metabole controle en behandeling van zwangeren met Type I diabetes mellitus een normaal proces van foetale longrijping, zonder extra risico voor het optreden van R.D.S.. Kahlil et al. (1982) concludeerden dat een L/S ratio  $\geq 2$  bij een zwangerschapsduur van 36 weken of meer, een betrouwbare indicator is voor de foetale longrijping in de zwangerschap gecompliceerd door insuline afhankelijke diabetes mellitus. Factoren die aanleiding geven tot twijfel aan de betrouwbaarheid van de L/S ratio zijn de verschillende definities van het R.D.S. en de verschillende manieren waarop de L/S ratio wordt bepaald (Lowensohn en Gabbe, 1979).

De L/S ratio en/of het totale fosfolipidengehalte (Schreyer et al., 1974) werd door ons soms gebruikt om de foetale longrijping te beoordelen. Ons streven was echter iedere zwangerschap minstens tot aan de 38e zwangerschapsweek te laten voortduren. Indien het, om welke reden dan ook, werkelijk noodzakelijk was de zwangerschap te beëindigen, speelde de mate van longrijping geen beslissende rol. Met betrekking tot het al dan niet inleiden van de baring is men het in de literatuur over het algemeen wel eens. Voor zwangeren met classificatie A wordt meestal een spontane baring à terme afgewacht (Posner et al., 1971; Gabbe et al., 1977b; Adashi et al., 1979). Bij vrouwen met classificatie B t/m H wordt er, op voorwaarde dat de diabetes mellitus stabiel is ingesteld, de voorkeur aangegeven de baring bij een amenorroe van 38 weken of meer vaginaal te laten plaatsvinden (Gabbe et al., 1977a; Cassar et al., 1978a; Coustan et al., 1980; Artner et al., 1981). In de meeste gevallen wordt een L/S ratio bepaald. Het is ook gebruikelijk om de baring in te leiden en door middel van inwendig afgeleide registratie van de foetale hartactie en

maternale weeënactiviteit te bewaken (Hon, 1958; Saling, 1965; Ayromlooy et al., 1977). De houding ten opzichte van het verrichten van een sectio caesarea is, vooral wanneer er sprake is van een mogelijk te groot kind of een litteken-uterus, bij het merendeel van de auteurs vrij liberaal (Gabbe, 1979b; Coustan et al., 1980).

Onze opvang van de pasgeborenen van moeders met een vorm van diabetes mellitus in de zwangerschap wijkt slechts in details af van die van kinderen van gezonde moeders en komt overeen met wat daarover in de literatuur wordt vermeld (Farquhar, 1976; Cornblath en Schwartz, 1980). Het gevaar voor neonatale hypoglycemie is klein, wanneer de glucoseconcentraties in het bloed bij de moeder tijdens de zwangerschap en baring binnen fysiologische grenzen worden gehouden (Jovanovic en Peterson, 1981). De vraag is daarom gerechtvaardigd of profylactische toediening van glucose aan pasgeborenen van zwangeren met diabetes mellitus is geïndiceerd. Farquhar (1976) geeft als argumenten tegen een profylactisch infuus met 10% glucose het risico van infecties en thrombose als gevolg van de intraveneuze therapie en het gevaar voor reactieve neonatale hypoglycemieën op basis van extra stimulering van de foetale insulineproductie. Dit laatste zou in het bijzonder het geval kunnen zijn, wanneer er sprake is van een hyperplasie van de beta-cellen van het foetale pancreas op basis van een niet goed ingestelde diabetes mellitus van de moeder tijdens de zwangerschap.

Het tijdstip van optreden van hyperbilirubinemie bij kinderen van moeders met diabetes mellitus wijkt niet af van dat bij kinderen van gezonde moeders, namelijk de tweede of de derde dag na de geboorte (Oh, 1979). Daarom lijkt een bilirubinebepaling bij deze kinderen op de derde dag na de geboorte voldoende te zijn.

De calciumconcentratie in het serum van de pasgeborenen werd door ons uitsluitend bepaald bij kinderen met symptomen van verhoogde prikkelbaarheid. In dergelijke gevallen gebeurde dat samen met de bepaling van de neonatale bloedsuikerwaarde(n). In het algemeen wordt gesteld dat hypocalciëmie een belangrijk metabool probleem is bij kinderen van moeders met diabetes mellitus (Tsang et al., 1979). Over de eventuele schadelijke gevolgen van de asymptomatische vorm van hypocalciëmie bestaat in de literatuur geen overeenstemming (Oh, 1979).

## *6.2 Resultaten van de obstetrische zorg*

In de volgende paragrafen worden de resultaten gepresenteerd van de obstetrische zorg bij vrouwen met diabetes mellitus in de zwangerschap, gecontroleerd in het AZR-D in de periode 1973-1982. De resultaten worden, waar mogelijk, vergeleken met die, verkregen in de referentiegroep, samengesteld uit "matched controls" (zie 3.2). Evenals in de voorgaande hoofdstukken, worden de periodes van 1973-1977 en vanaf 1977 apart behandeld en onderling vergeleken. Zoals uiteengezet in hoofdstuk 3.4 werden bij de 23 niet-representatieve zwangeren geen "matched controls" gezocht. Om die reden is het aantal zwangeren in de referentiegroep behorend bij de patiënten met diabetes mellitus groep A 12 minder dan het aantal zwangeren in groep A. Het verschil met groep AID is vijf zwangeren en met groep O

en B-H – alleen voor de periode vanaf 1977 – respectievelijk één en vijf zwangere(n). De referentiegroep voor de patiëntengroepen B-H bevat, zowel vóór als vanaf 1977, eenmaal een tweelingzwangerschap. Allereerst zal aandacht worden besteed aan het verloop van de zwangerschap en daarin optredende complicaties. Vervolgens komt de baring aan de orde en tenslotte worden de gegevens met betrekking tot de toestand van de pasgeborene gepresenteerd en besproken. Aan het einde van dit hoofdstuk zijn een aantal relevante gegevens betreffende de zwangeren en de pasgeborenen gepresenteerd en besproken. Aan het einde van dit hoofdstuk zijn een aantal relevante gegevens betreffende de zwangeren en de pasgeborenen in de groepen B-D (vóór 1977) en B-H (vanaf 1977) in Tabel 6.12 en 6.13 samengevat. De periode 1973-1977 wordt in de tabellen en de tekst aangegeven met een Romeinse I en de periode vanaf 1977 met een Romeinse II. De referentiegroep herkent men aan de hoofdletter R, met als subscript de classificatie van de bijbehorende zwangeren met diabetes mellitus of classificatie O.

### 6.2.1 *Maternale complicaties*

Bij de maternale complicaties wordt onderscheid gemaakt tussen ziektebeelden, die reeds vóór de zwangerschap aanwezig waren en tijdens de zwangerschap eventueel verergerden en afwijkingen, ontstaan in en samenhangend met de zwangerschap. Van deze laatste categorie zijn de afwijkingen, die in onze groep zwangeren meer dan vijfmaal voorkwamen, weergegeven in Tabel 6.1. Afwijkingen die minder dan vijfmaal (“incidenteel”) werden gevonden zijn vermeld in Tabel 6.2. Het betreft vooral complicaties in het 2e en 3e trimester van de zwangerschap. Spontane abortus kwam in de groep zwangeren met Type I diabetes mellitus niet voor. Voor wat betreft de in Tabel 6.1 vermelde complicaties werden door ons de volgende definities gehanteerd.

*Benigne retinopathie:* bij fundoscopie dilatatie van de capillairwanden in de retina, het voorkomen van microaneurysmata en eventueel kleine bloedingen in de retina. *Proliferatieve retinopathie:* het voorkomen van vaatnieuwvorming in de retina. *Preëxistente hypertensie:* een diastolische bloeddruk van 90 mm Hg of meer, reeds vóór de zwangerschap bekend of bij een zwangerschapsduur van minder dan 16 weken geconstateerd. *Zwangerschapshypertensie:* een diastolische bloeddruk van 90 mm Hg of meer en/of een stijging van 15 mm Hg of meer ten opzichte van de diastolische bloeddruk aan het begin van de zwangerschap, ontstaan na een zwangerschapsduur van 16 weken. *Preëclampsie:* (zwangerschaps)hypertensie, met daarbij proteinurie met een uitscheiding van tenminste 500 mg eiwit per 24 uur. *Voortijdige weeënactiviteit:* met beta-mimetica onderdrukte weeënactiviteit, optredend na een zwangerschapsduur van 16 en vóór 37 complete weken. *Cystitis en pyelitis:* klinische symptomen met een positieve urinekweek (meer dan 10<sup>5</sup> microorganismen als reincultuur).

In de gehele onderzoeksperiode was er in de patiëntengroep (A t/m B-H) twaalfmaal sprake van preëxistente hypertensie, waarvan elf zwangeren behoorden tot de groepen A en AID en één patiënte tot groep H. In groep O was dit driemaal

Tabel 6.1. Bij meer dan vijf zwangeren met diabetes mellitus voorkomende maternale complicaties

	I 1973-1977					II 1977-1982								
	A n=43	R <sub>A</sub> n=38	AID n=18	R <sub>AID</sub> n=15	B-D n=9	R <sub>B-D</sub> n=9	A n=107	R <sub>A</sub> n=100	AID n=93	R <sub>AID</sub> n=91	B-H n=19	R <sub>B-H</sub> n=14	O n=55	R <sub>O</sub> n=54
Preëxistente hypertensie	1	2	3	1	—	—	3	2	4	2	1	1	3	2
Benigne of proliferatieve retinopathie	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	7	—	—	—
Zwangerschaps-hypertensie	5	1	1	1	—	—	3	3	2	6	—	1	2	1
Preëclampsie	1	—	—	—	—	1	1	1	2	1	1	—	1	—
Voortijdige weëcnactiviteit	1	—	1	—	—	—	4	3	2	2	1	—	4	1
Cystitis/pyelitis	1	—	1	—	—	—	2	1	3	1	—	—	—	—

n = het aantal zwangeren.

Tabel 6.2. Bij minder dan vijf zwangeren ("incidenteel") voorkomende maternale complicaties

	Patiëntengroep A t/m B-H n=289	Groep O n=55	Referentiegroep n=321
Hyperthyreoidie	—	1	—
Hypothyreoidie	1	—	1
Epilepsie	1	—	1
CARA	1	—	—
Psychotisch beeld	1	—	—
Fluxus eerste helft zwangerschap	2	—	1
Fluxus tweede helft zwangerschap	2	—	2
Solutio placentae	1	1	—
Placenta previa	1	—	—
Polyhydramnion	4	—	—
Thrombosebeen	—	1	2

n = het aantal zwangeren.

het geval. De betreffende patiënten werden tijdens de zwangerschap in het algemeen behandeld met methyldopa. Bij de ene patiënte met Type I diabetes mellitus verergerde de preëxistente hypertensie tijdens de zwangerschap en ontwikkelde zich een preëclampsie. In de referentiegroep was er negen keer sprake van een preëxistente hypertensie die tijdens de zwangerschap niet verergerde. De verschillen tussen het voorkomen van preëxistente hypertensie in de patiëntengroep en de referentiegroep zijn niet significant.

Vóór de zwangerschap was er in de groep B-D en B-H in totaal zevenmaal sprake van een vorm van retinopathie: viermaal een benigne vorm (groep D) en driemaal een proliferatieve retinopathie (groep R). Tijdens de zwangerschap werd bij één patiënte uit groep C voor de eerste maal een retinopathie gevonden en werd de classificatie gewijzigd in D. Zij was 29 jaar oud en 13 jaar bekend met een Type I diabetes mellitus. Twee patiënten, aanvankelijk ondergebracht in groep D (leeftijd respectievelijk 28 en 32 jaar, diabetes duur respectievelijk 13 en 17 jaar), werden op grond van proliferatieve afwijkingen in de retina, ontstaan tijdens de zwangerschap, uiteindelijk geclassificeerd in groep R. De oudste van deze twee patiënten werd tijdens de zwangerschap met laser-coagulatie behandeld. Bij de andere vier zwangeren uit groep R-H bleven de retina-afwijkingen stabiel of namen niet zodanig toe, dat behandeling noodzakelijk werd geacht. De enige patiënte uit groep H had, behalve proliferatieve retinopathie, 2 jaren voorafgaande aan de laatste zwangerschap een hartinfarct doorgemaakt en werd sinds 8 jaar wegens hypertensie behandeld. Ernstige nierfunctiestoornissen kwamen, noch in de groep zwangerschapsdiabetes, noch in de groep Type I diabetes mellitus voor.

Voor wat betreft het percentage voortijdige weeënactiviteit is het verschil tussen de patiëntengroep (3.1%) en de referentiegroep (1.9%) niet significant.

### 6.2.1.1 *Bespreking*

Hypertensie en zwangerschapshypertensie zouden bij zwangeren met diabetes mellitus in verhoogde frequentie voorkomen, vooral bij ernstige vormen van diabetes mellitus (Brudenell en Beard, 1972; Pedersen, 1977). Kitzmiller et al. (1978) vonden in een groep zwangeren met classificatie A t/m R in 14% van de gevallen een vorm van hypertensie. Daarvan was er in 5% sprake van preëclampsie. Gabbe et al. (1977b) vond bij 12% van de diabetische zwangeren klasse A preëclampsie (definitie wordt niet gegeven) en bij met insuline behandelde zwangeren een percentage van 25 (Gabbe et al., 1977a). Roversi et al. (1979) vonden in de groepen A t/m F in 11% van de gevallen "toxemia". Tenslotte werd door Heringa en Smorenberg-Schoorl (1983) bij 62 met insuline behandelde zwangeren, waaronder 7 vrouwen met Type II diabetes mellitus, in 43.6% (n=27) van de gevallen tijdens de zwangerschap een verhoogde bloeddruk gevonden, al dan niet in combinatie met proteïnurie. Bij twee van deze 27 vrouwen was er sprake van een preëxistente hypertensie, die niet verergerde tijdens de zwangerschap. De bloeddruk waarboven wordt gesproken van hypertensie wordt in dit artikel niet aangegeven.

Uit ons onderzoek blijkt dat een hypertensieve complicatie in de zwangerschap in de groepen A en AID voorkwam in 10% en in de referentiegroep in 8.2% van de gevallen. In de totale patiëntengroep vonden wij een percentage van 9.3, in de referentiegroep 8.2%. De groep patiënten met Type I diabetes mellitus is te klein om daaruit voor wat betreft het voorkomen van hypertensieve complicaties in de zwangerschap met enige zekerheid conclusies te kunnen trekken. Wel kan worden gesteld dat onze bevindingen er niet op wijzen, dat hypertensieve complicaties bij adequaat gecontroleerde en behandelde vrouwen met zwangerschapsdiabetes vaker voorkomen dan bij gezonde zwangeren.

Retinopathie en zelfs proliferatieve retinopathie wordt niet langer beschouwd als een absolute contraïndicatie voor zwangerschap (Hadden, 1982). Tot deze conclusie is men gekomen op grond van recente retrospectieve studies van Cassar et al. (1978b) bij 15 zwangeren met diabetische retinopathie en van Johnston (1980) bij 30 patiënten met een vorm van diabetische retinopathie. Horvat et al. (1980) verrichtten gedurende 12 jaar een prospectief onderzoek naar de gevolgen van doorgemaakte zwangerschappen bij 172 vrouwen met Type I diabetes mellitus. In 40 gevallen was er retinopathie, waarvan elfmaal een proliferatieve vorm. Slechts éénmaal ontstond de proliferatieve retinopathie tijdens de zwangerschap. Zij concludeerden, dat de zwangerschap niet verantwoordelijk kon worden gesteld voor progressie van veranderingen aan de retina en voor vermindering van de visus. Het enige directe verband, namelijk dat tussen de duur van de diabetes mellitus en het voorkomen van afwijkingen aan de retina (Rodman et al., 1979) werd in dit onderzoek bevestigd. Hercules et al. (1980) bestudeerden het verloop van de proliferatieve retinopathie bij 11 patiënten gedurende en na 13 zwangerschappen. Zij concludeerden, dat het selectief afbreken van de zwangerschap en sterilisatie niet meer gerechtvaardigd is op grond van het feit dat er proliferatieve afwijkingen in de retina aanwezig zijn. Intensieve controle en behandeling van de diabetes

mellitus, ook tijdens de zwangerschap, en frequent onderzoek van de retina met eventuele behandeling met fotocoagulatie of lasertherapie hebben de mogelijkheden voor een succesvolle afloop van de zwangerschap bij patiënten met diabetische retinopathie vergroot, zonder extra risico voor de visus van de vrouw (Rodman et al., 1979).

Bovenstaande gegevens zijn niet in strijd met onze bevindingen. Het feit dat, procentueel gezien, de groep B-H in ruime mate is samengesteld uit zwangeren met retina afwijkingen kan gedeeltelijk worden verklaard door het feit, dat in de jaren vanaf 1977 zwangeren met Type I diabetes mellitus intensief op het voorkomen van retina-afwijkingen werden onderzocht. Het bleek niet nodig te zijn de enige patiënte, bij wie tijdens de zwangerschap lasercoagulatie was verricht, in de 2½ jaar na deze zwangerschap nogmaals met lasercoagulatie te behandelen. Bij vijf van de overige zeven patiënten, van wie telefonisch dan wel schriftelijk via de haar behandelende oogarts informatie was verkregen, was het fundusbeeld ook niet in die mate veranderd, dat lasercoagulatie in de jaren na hun doorgemaakte zwangerschappen noodzakelijk was. Over de resterende twee patiënten konden noch telefonisch noch schriftelijk verdere gegevens worden verkregen.

De prognose voor wat betreft de levensduur van zwangeren met vasculaire complicaties is beperkt. Hare en White (1977) vermelden dat 22% van de moeders met vasculaire afwijkingen binnen 10 jaar overlijden. De maternale sterfte in groep H is hoog. In de studies van Hare en White (1977) en Silfen et al. (1980) was er in respectievelijk drie van de vier en acht van de 11 gevallen sprake van maternale sterfte. De enige patiënte in onze groep met classificatie H heeft de zwangerschap overleefd.

Voortijdige weeënactiviteit kwam in onze patiëntengroep in 3.1% van de gevallen voor, in de referentiegroep in 1.9%. In de totale populatie zwangeren, onder controle in het AZR-D in de periode 1973-1982, kwam voortijdige weeënactiviteit in 2.8% van de gevallen voor. Voortijdige weeënactiviteit is dus geen complicatie, die bij zwangeren met een behandelde vorm van diabetes mellitus vaker voorkomt dan bij gezonde zwangeren.

Het aantal gevallen van polyhydramnion is laag. De diagnose polyhydramnion werd primair door middel van uitwendig onderzoek gesteld. Daardoor is het mogelijk dat er een aantal gevallen van polyhydramnion werd gemist. In de literatuur variëren de percentages voor wat betreft het voorkomen van polyhydramnion van 1.5 tot 66% (Wallenburg en Wladimiroff, 1977). Het verband tussen de mate van hyperglycemie en de incidentie van polyhydramnion is onzeker (Kitzmilller et al., 1978). Pedersen (1959) vond geen duidelijk verband tussen het volume van het amnionvocht en de maternale glucoseconcentratie bij diabetische zwangeren. Andere onderzoekers stellen dat, ten gevolge van een verbeterde metabole behandeling het polyhydramnion vermindert (Essex et al., 1973; Tyson en Hock, 1976). Het is overigens ook goed mogelijk dat bedrust na hospitalisatie hierbij een rol speelt (Pedersen et al., 1973; Haukkamaa et al., 1980).

Een enkele maal was er bij onze patiënten sprake van een cystitis of pyelonefritis, terwijl hiervoor in de literatuur (Pedersen, 1977) een percentage van  $\pm 6\%$  wordt

opgegeven. Gabbe et al. (1976b) wijzen er tenslotte op dat de meest frequente oorzaak van maternale mortaliteit en morbiditeit gelegen is in de diabetes mellitus zelf en wel voornamelijk tengevolge van hypoglycemieën in het eerste trimester en postpartum en van (ernstige) ketoacidose in het 2e en 3e trimester.

### 6.2.2 De baring

In Tabel 6.3 is de zwangerschapsduur ten tijde van de baring weergegeven. De verschillen bij 37-38 weken tussen de referentiegroep en de patiëntengroep worden veroorzaakt door de moeilijkheid om bij deze zwangerschapsduur in alle gevallen een voor wat betreft de zwangerschapsduur precies passende "matched control" te vinden. Er zijn tussen de patiënten- en referentiegroepen uit de periode vóór en vanaf 1977 geen significante verschillen in zwangerschapsduur ten tijde van de partus.

In de literatuur wordt bij het weergeven van de resultaten van de zwangerschapsduur ten tijde van de partus de grens voor prematuriteit van 38 weken gehanteerd in plaats van de meer gebruikelijke grens van 37 weken. Omgerekend naar de grens van 37 voltooide weken zijn onze percentages van het aantal zwangeren dat vóór de 38e week is bevallen als volgt: A I: 14%, AID I: vijf van de 18 zwangeren; B-D vier van de negen patiënten; AII: 10%; AID II: 18%; B-H: 10 van de 19 patiënten. Van de in totaal 28 patiënten uit de groepen B-D en B-H bevielen er 14 vóór de 38e zwangerschapsweek. Eén patiënte beviel wegens niet met beta-mimetica te remmen weeënactiviteit bij 29 weken. Bij twee zwangeren werd de zwangerschap voortijdig beëindigd wegens foetale nood, gesignaleerd via uitwendige cardiotokografie. In vier gevallen bestond er een ernstige foetale groeivertraging. Viermaal werd de zwangerschap beëindigd wegens een moeilijk instelbare KH-stofwisseling. De L/S ratio in de laatstgenoemde zwangerschappen was in alle vier gevallen groter dan 2. Tweemaal vond een spontane partus plaats bij 37 weken en eenmaal een primaire sectio bij 37 weken. De indicatie om deze laatste ingreep bij deze zwangerschapsduur uit te voeren is achteraf niet duidelijk. Wel was er sprake van een absolute bekkenvernaauwing.

Vijf zwangeren in de totale patiënten- en referentiegroep bevielen bij een zwangerschapsduur van 32 weken of minder. Bij de eerste patiënte (groep H) werd een sectio caesarea verricht bij een zwangerschapsduur van 31 weken wegens een verontrustend CTG met een strak patroon en late deceleraties. Er werd een gezond meisje geboren van 1260 gram. De tweede patiënte (groep C) betreft de hierboven reeds genoemde zwangerschap met een niet te remmen partus prematurus. Een zwangere uit de referentiegroep B-H beviel na een overigens ongestoorde zwangerschap, nadat de vliezen vroegtijdig waren gebroken, bij een zwangerschapsduur van 31 weken van een jongen van 1950 gram met een Apgar score van 8 en 10 na 1 en 5 minuten. Dit kind werd post partum behandeld wegens R.D.S.

Bij een zwangere uit groep O werd bij een zwangerschapsduur van 16 weken een cervixcerclage verricht. Bij een zwangerschapsduur van 31 weken ontstond premature weeënactiviteit, die gedurende een week werd geremd met beta-



Tabel 6.3. Zwangerschapsduur ten tijde van de baring

Zwangerschapsduur (weken)	I 1973-1977					II 1977-1982						
	A		B-D		R <sub>B-D</sub>	A		B-H		R <sub>B-H</sub>	O	R <sub>O</sub>
	R <sub>A</sub> n=43	AID n=18	R <sub>AID</sub> n=15	B-D n=9	n=9	R <sub>A</sub> n=107	AID n=93	R <sub>AID</sub> n=91	B-H n=19	R <sub>B-H</sub> n=14	O n=55	R <sub>O</sub> n=54
≤32	—	—	—	—	—	—	—	—	2	1	1	1
33-34	—	1	—	—	2	—	2	—	1	—	—	—
35-36	3	3	—	3	3	4	3	4	4	3	2	1
37-38	13	6	9	6	3	24	11	47	26	8	3	10
≥39	27	29	8	9	—	3	79	85	41	61	4	7
n = het aantal zwangeren.												

Tabel 6.4. Het begin van de baring

Inleiding	I 1973-1977					II 1977-1982						
	A		B-D		R <sub>B-D</sub>	A		B-H		R <sub>B-H</sub>	O	R <sub>O</sub>
	R <sub>A</sub> n=43	AID n=18	R <sub>AID</sub> n=15	B-D n=9	n=9	R <sub>A</sub> n=107	AID n=93	R <sub>AID</sub> n=91	B-H n=19	R <sub>B-H</sub> n=14	O n=55	R <sub>O</sub> n=54
Inleiding	11	7	4	2	1	2	30	22	38	22	5	4
Spontaan	31	31	13	13	2	7	72	77	51	67	5	9
Primaire sectio caesarea	1	—	1	—	6	—	5	1	4	2	9	1
n = het aantal zwangeren.												

mimetica per pompinfusie. Bij 32 weken zette de baring toch door en werd per sectionem caesaream een jongen geboren van 2000 gram, met Apgar scores van 9/10. Het kind gaf problemen in de vorm van R.D.S., enterocolitis necroticans en hyperbilirubinemie, doch herstelde.

Een vrouw uit de referentiegroep O beviel na een zwangerschapsduur van 32 weken van een prematuur meisje van 1950 gram, Apgar score 3/9. Deze neonatus heeft uitsluitend hyperbilirubinemie gehad, die werd behandeld met fototherapie.

De wijze waarop de baring bij de zwangeren uit de patiënten- en de referentiegroepen begon – spontaan, na inleiding of primaire sectio caesarea – is weergegeven in Tabel 6.4. Wanneer men de primaire sectio caesarea en de inleiding van de baring als niet-spontaan begonnen baringen samen neemt, is het relatieve aantal zwangeren bij wie de baring in de periode vóór 1977 spontaan begon in de patiëntengroepen en de overeenkomstige referentiegroepen niet significant verschillend behalve in de groepen B-D en  $R_{B-D}$  ( $p < 0.01$ ); het verschil wordt veroorzaakt door het grote aantal primaire sectio's in groep B-D. In de periode 1977-1982 begon de baring in groep AID bij een significant ( $p < 0.02$ ) geringer aantal zwangeren spontaan dan in de referentiegroep. Hier wordt het verschil veroorzaakt door een groter aantal inleidingen in de groep AID dan in de referentiegroep. In deze periode is ook het aantal zwangeren uit groep B-H dat spontaan in partu kwam, significant ( $p < 0.03$ ) kleiner dan in de referentiegroep, tengevolge van het grote aantal primaire sectio's. Bij vergelijking van het relatieve aantal zwangeren, dat vóór en vanaf 1977 in de overeenkomstige patiëntengroepen spontaan in partu kwam, zijn er geen significante verschillen. Ondanks het feit dat het percentage inleidingen van de baring in de patiëntengroepen in de jaren vóór 1977 in alle groepen lager is dan in de overeenkomstige patiëntengroepen in de periode vanaf 1977, zijn deze verschillen niet significant. In Tabel 6.5 is weergegeven bij hoeveel zwangeren de baring eindigde in een spontane partus of een kunstverlossing, zoals een vacuümextractie (V.E.), forcipale extractie (F.E.), of een sectio caesarea. De verschillen tussen het aantal zwangeren bij wie de baring al dan niet spontaan eindigde in de patiëntengroepen en overeenkomstige referentiegroepen zijn, zowel vóór 1977 als in de periode daarna niet significant, behalve in de groepen B-D en  $R_{B-D}$  ( $p < 0.001$ ) en in de groepen B-H en  $R_{B-H}$  ( $p < 0.004$ ). De verschillen tussen het aantal zwangeren bij wie de baring al dan niet spontaan eindigde in de overeenkomstige patiëntengroepen in de periode vóór 1977 zijn niet significant. Dit geldt ook voor het verschil tussen het relatieve aantal sectio's in de overeenkomstige patiëntengroepen in de beide onderzoeksperiodes. In Tabel 6.6 zijn alle primaire indicaties voor de verrichte sectio's samengevat. Het is opvallend dat, in de groepen B-D en B-H, de diabetes mellitus in totaal slechts in 3 van de 20 gevallen de directe indicatie vormde voor de sectio caesarea.

Tabel 6.5. Het einde van de baring

	I					II										
	1973-1977					1977-1982										
	A	R <sub>A</sub> n=38	AID n=18	R <sub>AID</sub> n=15	groepen	B-D n=9	R <sub>B-D</sub> n=10*	A	R <sub>A</sub> n=109**	AID n=95**	R <sub>AID</sub> n=91	groepen	B-H n=19	R <sub>B-H</sub> n=15*	O n=55	R <sub>O</sub> n=54
Spontane partus	41	33	16	14	10	1	10	86	80	79	80	7	12	44	44	
Vacuum of for- cipale extractie	2	5	—	—	2	—	2	12	13	6	4	—	2	6	6	
Sectio caesarea	1	—	2	1	8	—	—	11	7	10	7	12	1	5	4	

n = het aantal pasgeborenen. \* = inclusief één tweeling. \*\* = inclusief twee tweelingen.

Tabel 6.6. Primaire indicaties voor het verrichten van een sectio caesarea

	I 1973-1977					II 1977-1982								
	A		B-D		R <sub>B-D</sub>	A		B-H		O	R <sub>O</sub>			
	n=43	R <sub>A</sub> n=38	AID n=18	R <sub>AID</sub> n=15	n=9	n=9	n=107	R <sub>A</sub> n=100	AID n=93	R <sub>AID</sub> n=91	B-H n=19	R <sub>B-H</sub> n=14	n=55	n=54
Mislukte proef- baring	—	—	—	—	—	2	1	—	—	—	—	—	—	—
Foetale nood	1	—	—	—	—	1	1	3	—	4	1	1	1	1
Moelijk instel- bare diabetes	—	—	—	—	1	—	—	—	—	2	—	—	—	—
Mislukte vacuüm/ forcipale extractie	—	—	—	—	—	1	—	—	1	—	—	—	—	—
Liggings- afwijking	—	—	1	—	—	3	3	—	2	2	—	—	1	2
Litteken in utero	—	—	—	—	3	1	1	4	—	2	—	—	1	—
Preëclampsie	—	—	—	—	—	1	—	—	1	—	—	—	1	—
Fluxus durante partu	—	—	—	—	—	1	1	—	—	—	—	—	—	1
Foetale groei- stijlstand	—	—	—	—	2	1	—	—	—	2	—	—	—	—
Bekken- vernaauwing	—	—	1	—	2	—	—	2	1	—	—	—	1	—
Geboorte trauma vorig kind	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—
Uitgezaakte navelstreng	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—
Rhesus- problematiek	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—	—	—

n = het aantal zwangeren.

### 6.2.2.1 Bespreking

Voor wat betreft de zwangerschapsduur ten tijde van de partus is vergelijking met de referentiegroep niet maatgevend voor het gevoerde beleid, omdat de referentiegroep mede op grond van het criterium zwangerschapsduur werd samengesteld. Daarom zijn wij voor een nadere bespreking aangewezen op de percentages, opgegeven in vergelijkbare studies in de literatuur.

Wanneer men in de literatuur de gegevens met betrekking tot de zwangerschapsduur ten tijde van de partus bestudeert, lijkt er verband te bestaan met de mate van metabole controle die tijdens de zwangerschap werd bereikt. Leveno et al. (1979) onderzochten twee groepen van zwangeren met Type I diabetes mellitus. In de eerste groep van 79 zwangeren was de gemiddelde plasmaglucozewaarde na de 32e zwangerschapsweek  $\leq 9.6$  mmol/L en in de tweede groep ( $n=24$ )  $> 9.6$  mmol/L. De gemiddelde zwangerschapsduur ( $\pm$  SD) ten tijde van de partus was in de eerste groep  $37.6 \pm 0.9$  en in de tweede groep  $35 \pm 2.0$  weken. Het verschil was significant ( $p < 0.001$ ). Vanaf de 37e zwangerschapsweek werd bij elke patiënte een L/S ratio bepaald. Bij een L/S ratio van 2 of meer werd de zwangerschap beëindigd. Uit de studie van Kitzmiller et al. (1978) blijkt, dat 65% van de zwangeren met classificatie A t/m R vóór de 38e zwangerschapsweek was bevallen. Deze groep zwangeren bestond uit 13 vrouwen met classificatie A, 30 x B, 57 x C, 37 x D, 8 x F en 2 x R. Uit hun gegevens kan verder worden berekend dat 71% van de zwangeren uit de groepen B-R vóór de 38e zwangerschapsweek was bevallen. Vanaf een zwangerschapsduur van 36 à 37 weken werd bij deze patiënten, op voorwaarde dat de L/S ratio groter was dan 2 en de cervix uteri voldoende "rijp" was, de zwangerschap beëindigd. Wanneer er sprake was van een litteken-uterus werd primair een sectio caesarea verricht. De door deze auteurs verkregen resultaten van de metabole behandeling zijn beschreven in 5.3.2.4. Hetzelfde geldt ook voor de studie van Gabbe et al. (1977a), waaruit blijkt, dat bij 65% van de met insuline behandelde zwangeren ( $n=260$ ), inclusief de vrouwen met zwangerschapsdiabetes, de zwangerschap voor de 38e zwangerschapsweek werd beëindigd. Voor wat betreft een groep zwangeren met classificatie A ( $n=261$ ) bedroeg het percentage zwangeren bij wie de zwangerschap voor de 38e zwangerschapsweek werd beëindigd 24 (Gabbe et al., 1977b). Roversi et al. (1979) behandelden alle zwangeren uit de klassen A t/m R ( $n=479$ ) volgens het principe van de maximaal getolereerde dosis insuline. Dat wil zeggen, dat zij stap voor stap zoveel insuline aan een zwangere met diabetes mellitus toedienden, tot symptomen van hypoglycemie optraden. De hoeveelheid insuline werd dan verminderd tot de symptomen verdwenen. Van de zwangeren met classificatie B-R, inclusief zwangeren met zwangerschapsdiabetes en een nuchtere glucosewaarde in het bloed van meer dan 7 mmol/L ( $n=242$ ) beviel 25% vóór de 38e zwangerschapsweek. In klasse A ( $n=237$ ) was dit 21%. Bij de in dit onderzoek beschreven patiënten werd een spontane baring à terme afgewacht. Onze resultaten steken bij bovengenoemde literatuurgegevens gunstig af, ondanks een vrij hoog percentage geboorten vóór de 38e zwangerschapsweek in de groep B-H (50%).

Voor wat betreft ons verloskundig beleid ten aanzien van het beëindigen van de

zwangerschap mag gezien de gegevens (zie 6.2.2) worden geconcludeerd, dat dit beleid in het verloop van de jaren 1973-1982 niet wezenlijk is veranderd.

Het significante verschil tussen het aantal kunstverlossingen in de groepen B-H en hun referentiegroepen wordt veroorzaakt door het grote aantal sectio's in de patiëntengroep. Het hoge percentage sectio's (71%, 20 van de 28) kan mede worden toegeschreven aan de vaak ernstig gestoorde obstetrische anamnese (zie Tabel 6.12 en 6.13), de littekenuterus, foetale nood en groeivertraging en de vaak bestaande wens om te worden gesteriliseerd.

Gezien de niet significante verschillen met betrekking tot de al dan niet spontane beëindiging van de baring tussen de overeenkomstige patiëntengroepen in de beide onderzoeksperiodes mag worden geconcludeerd, dat het obstetrische beleid met betrekking tot de wijze waarop de bevalling plaatsvond in het verloop van de onderzoeksperiode niet is veranderd.

Wanneer men de percentages van het aantal sectio's, opgegeven in verschillende publicaties, met elkaar en met onze gegevens wil vergelijken, stuit men op het reeds eerder genoemde bezwaar dat in sommige studies vrouwen met een met insuline behandelde zwangerschapsdiabetes ten onrechte zijn geclassificeerd als B of C. Omdat het percentage sectio's bij vrouwen met zwangerschapsdiabetes over het algemeen laag is kan dit het opgegeven percentage sectio's onevenredig laag doen uitvallen. De in de literatuur vermelde percentages sectio's, verricht bij zwangeren uit de groepen D t/m R, dus zonder de "gemengde" groepen B of C, zijn ongeveer gelijk aan ons percentage van 71: Artner et al. (1981): 79%; Gyves et al. (1977): 62%; Ayromlooy et al. (1977): 77%; Gabbe et al. (1977a): 69% en Kitzmiller et al. (1978): 72%. Een uitzondering vormt de publicatie van Heringa en Smorenberg-Schoorl (1983), waarin een percentage sectio's van slechts 25.9 wordt opgegeven. In het betreffende artikel kan geen duidelijke oorzaak voor dit, in vergelijking met de overige literatuurgegevens en met onze gegevens, zeer lage percentage sectio's worden gevonden.

### 6.2.3 *De neonatus*

In het volgende worden verschillende aspecten betreffende de toestand van de pasgeborene gepresenteerd. Achtereenvolgens komen de gewichtsverdeling, zowel van de neonatus als van de placentae, de perinatale morbiditeit en de perinatale mortaliteit ter sprake.

#### 6.2.3.1 *De gewichtsverdeling van de pasgeborenen en de placentae*

In Tabel 6.7 is de gewichtsverdeling van de pasgeborenen weergegeven. De grens van onder- en overgewicht is gelegd bij respectievelijk de 10e en de 90e percentiel van de intrauteriene groeicurve volgens Kloosterman (1970). Wanneer het resultaat wordt beïnvloed door het voorkomen van gemellizwangerschap(pen) is dat in de Tabel aangegeven. Het relatieve aantal kinderen in de verschillende gewichtsklassen in de patiëntengroepen verschilt zowel vóór als vanaf 1977 niet van dat in de

Tabel 6.7. Gewichtsverdeling van de pasgeborenen

Percentiel	II 1977-1982													
	I 1973-1977					II 1977-1982								
	A n=44*	R <sub>A</sub> n=38	AID n=18	R <sub>AID</sub> n=15	B-D n=9	R <sub>B-D</sub> n=10*	A n=109**	R <sub>A</sub> n=100	AID n=95**	R <sub>AID</sub> n=91	B-H n=19	R <sub>B-H</sub> n=15*	O n=55	R <sub>O</sub> n=54
< 10	6*	2	1	—	—	2*	11	7	12	12	3	2*	2	6
10-90	34	31	12	14	6	8	87	86	75	75	15	11	44	44
≥ 90	4	5	5	1	3	—	11	7	8	4	1	2	9	4

n = het aantal pasgeborenen. \* = inclusief één tweeling. \*\* = inclusief twee tweelingen.

Tabel 6.8. Gewichtsverdeling van de placentae

Percentiel	II 1977-1982													
	I 1973-1977					II 1977-1982								
	A n=43	R <sub>A</sub> n=38	AID n=18	R <sub>AID</sub> n=15	B-D n=9	R <sub>B-D</sub> n=9	A n=107	R <sub>A</sub> n=100	AID n=93	R <sub>AID</sub> n=91	B-H n=19	R <sub>B-H</sub> n=14	O n=55	R <sub>O</sub> n=54
< 10	4	5	—	1	—	1	8	9	3	11	—	1	4	6
10-90	30	27	16	13	6	8	84	77	79	75	17	10	47	42
≥ 90	8*	6	2	1	3	—	15*	14	11**	5	1	3*	3	6
onbekend	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—	1	—

n = het aantal placentae. \* = inclusief één tweeling. \*\* = inclusief twee tweelingen.

overeenkomstige referentiegroepen. In de groepen AID I, B-D en O is het percentage te grote kinderen ( $\geq 90$ e percentiel) hoger dan het te verwachten percentage van 10; het verschil is echter niet significant. Het verschil tussen het percentage te grote kinderen in groep AID I en AID II is significant ( $p < 0.05$ ). Tussen de andere overeenkomstige patiëntengroepen in de twee onderzoeksperiodes worden geen significante verschillen gevonden.

Het percentage te kleine kinderen ( $< 10$ e percentiel) in de patiëntengroep verschilt niet significant van het percentage, gevonden in de overeenkomstige referentiegroepen. De drie patiënten met kinderen met een geboortegewicht onder de 10e percentiel in groep B-H hadden twee keer classificatie B en éénmaal C.

In Tabel 6.8 wordt de verdeling van de netto gewichten – zonder navelstreng en vliezen – van de placentae weergegeven. Ook hier is de grens van een te grote en een te kleine placenta gelegd bij de 90e en 10e percentiel volgens Kloosterman (1970). Het enige significante verschil tussen de placentagewichten in de patiëntengroepen en de referentiegroepen is het verschil gevonden in de groepen AID II en  $R_{AID}$  ( $p < 0.05$ ). Dit verschil blijkt te worden veroorzaakt door de 2 placentae van de 2 gemellizwangerschappen in groep AID II. In één groep, A I, is het percentage te grote placentae duidelijk groter dan het te verwachten percentage van 10, doch het verschil is niet significant.

### 6.2.3.2 Bespreking

Uit het significante verschil tussen het percentage macrosomie in de groepen AID I en AID II mag wellicht worden geconcludeerd, dat de strengere metabole behandeling, zoals die vanaf 1977 werd gerealiseerd, de kans op macrosomie verkleint. Een (te) hoog geboortegewicht behoeft uiteraard niet uitsluitend te worden toegeschreven aan een chronisch te hoge glucosespiegel bij de moeder (Modanlou et al., 1980). Genetische factoren, de uteroplacentaire circulatie en de placentafunctie spelen daarbij zeker ook een rol (Edwards et al., 1978; Gross et al., 1980; Harrison et al., 1980).

Voor wat betreft de macrosomie steken onze resultaten gunstig af bij die, welke in de literatuur worden gevonden. Meestal wordt voor het weergeven van het percentage macrosomie de grens van de 90e percentiel gebruikt. Heringa en Smorenberg-Schoorl (1983), die streefden naar bloedsuikerwaarden lager dan 8 mmol/L, vonden bij hun patiëntengroep van 62 met insuline behandelde zwangeren (Type II: 7; B: 14; C: 22; D: 18; F: 1) in 37.1% van de gevallen een geboortegewicht hoger dan de 90e percentiel. Bij 12 kinderen was er sprake van een geboortegewicht hoger dan de 97.7e percentiel. Adashi et al. (1979) vonden voor groep A ( $n=81$ ) 14.1% en voor de groep zwangeren met Type I diabetes mellitus ( $n=32$ ) 34.3% macrosomie (gedefinieerd als een geboortegewicht van meer dan 4000 gram). Roversi et al. (1979) vonden bij pasgeborenen van patiënten met Type I diabetes mellitus in 10.9% van de gevallen macrosomie (geboortegewicht  $\geq 90$ e percentiel). Leveno et al. (1979) en Kitzmiller et al. (1978) definieerden macrosomie als een geboortegewicht boven de 90e percentiel. Zij vonden respectievelijk een percentage macrosomie van 36.1 voor de pasgeborenen van zwangeren met



classificatie A t/m R en 37 voor kinderen van patiënten uit de groepen B t/m R. Gabbe et al. (1977a) vermelden een percentage macrosomie van 22 bij pasgeborenen van patiënten uit de groepen B t/m R (inclusief de met insuline behandelde zwangerschapsdiabetes). In het laatstgenoemde onderzoek wordt macrosomie gedefinieerd als het percentage kinderen met een geboortegewicht van meer dan 4000 gram, ongeacht de zwangerschapsduur, waardoor het resultaat gunstiger lijkt dan het mogelijk zou zijn geweest als het zou zijn uitgedrukt als het percentage kinderen met een gewicht boven de 90e percentiel. De groeibevorderende invloed van een minder geslaagde metabole behandeling in de laatstgenoemde studies (zie 5.3.2.4) is niet onwaarschijnlijk. Ook het hoge percentage macrosomie in het onderzoek van Heringa en Smorenberg-Schoorl zou wellicht door een minder geslaagde metabole behandeling bij een relatief (te) hoge streefglucosewaarde kunnen worden verklaard.

Het feit dat in de groepen met vaatafwijking in ons materiaal (D, R en H) geen kinderen werden geboren met een geboortegewicht kleiner dan de 10e percentiel kan wellicht worden verklaard door de veelal klinische behandeling met de daaraan gekoppelde volledige bedrust.

#### 6.3.4.3 Perinatale morbiditeit

De meest voorkomende vormen van perinatale morbiditeit zijn weergegeven in Tabel 6.9. Het betreft de *neonatale hypoglycemie*, gedefinieerd als een glucoseconcentratie in het bloed van de pasgeborene van minder dan 1.7 mmol/L, met of zonder klinische verschijnselen (Cornblath en Schwartz, 1980), de *hyperbilirubinemie*, wanneer behandeling door middel van fotherapie of eventueel wisseltransfusie door de behandelende neonatoloog noodzakelijk werd geacht (zie 6.2.1) en tenslotte het *Respiratory Distress Syndrome*, dat in het kader van dit onderzoek werd gedefinieerd als die vorm van ademhalingsproblemen, waarvoor op grond van klinische verschijnselen en/op afwijkingen op de X-thorax van de pasgeborene beademing noodzakelijk was.

Neonatale hypoglycemie kwam in ons materiaal achtmaal voor, uitsluitend in de patiëntengroepen. Eenmaal was er sprake van een symptomatische hypoglycemie bij een pasgeborene uit groep A II. In alle overige gevallen was de hypoglycemie asymptomatisch.

Hyperbilirubinemie kwam in de groepen AID I, AID II, B-D en B-H vaker voor dan in de overeenkomstige referentiegroepen. Het verschil is echter alleen tussen de groepen AID II en  $R_{AID}$  significant ( $p < 0.005$ ). Er was geen significant verschil tussen het percentage hyperbilirubinemie in de overeenkomstige patiëntengroepen in de periode vóór en die vanaf 1977. Wisseltransfusie was tweemaal noodzakelijk (groep  $R_{AID II}$  en  $R_{AI}$ ) eenmaal wegens ernstige rhesusproblematiek en bij het tweede kind wegens het bestaan van een ABO antagonisme.

Het Respiratory Distress Syndrome kwam vijfmaal voor: in de patiëntengroep eenmaal in groep A II bij een amenorroe van 34 weken (tweede kind van een tweelingzwangerschap), eenmaal bij 32 weken in groep O en in de referentiegroep eenmaal bij 31, 35 en 37 weken.

Tabel 6.9. Vaak voorkomende neonatale complicaties

	I 1973-1977					II 1977-1982							
	R <sub>A</sub> n=38	AID n=18	R <sub>AID</sub> n=15	B-D n=9	R <sub>B-D</sub> n=10*	A n=109**	R <sub>A</sub> n=100	AID n=95**	R <sub>AID</sub> n=91	B-H n=19	R <sub>B-H</sub> n=15*	O n=55	R <sub>O</sub> n=54
Hypoglycemie	—	1	—	2	—	1	—	2	—	2	—	—	—
Hyperbili- rubinemie	3	5	1	4	1	11	11	22	7	4	1	4	5
R.D.S.	—	—	—	—	1	1	1	—	—	—	1	1	—

n = het aantal pasgeborenen. \* = inclusief één tweeling. \*\* = inclusief twee tweelingen.

Tabel 6.10. Gegevens met betrekking tot de Apgar score

	I 1973-1977					II 1977-1982								
	A n=44*	R <sub>A</sub> n=38	AID n=18	groepen R <sub>AID</sub> n=15	B-D n=9	R <sub>B-D</sub> n=10*	A n=109**	R <sub>A</sub> n=100	AID n=95**	groepen R <sub>AID</sub> n=91	B-H n=19	R <sub>B,H</sub> n=15*	O n=55	R <sub>O</sub> n=54
Apgar score na 1 minuut														
< 7	5	3	4	1	2	2	10	3	7	4	4	2	2	4
≥ 7	39	35	14	14	7	8	97	97	88	87	15	13	53	50
onbekend	—	—	—	—	—	—	2	—	—	—	—	—	—	—
Apgar score na 5 minuten														
< 7	3	1	1	1	1	—	3	1	—	—	1	—	—	—
≥ 7	41	37	17	14	8	10	104	99	94	91	18	15	55	54
onbekend	—	—	—	—	—	—	2	—	1	—	—	—	—	—

n = het aantal pasgeborenen. \* = inclusief één tweeling, \*\* = inclusief twee tweelingen.

Neonatale hypocalciëmie, een complicatie die met betrekking tot diabetes mellitus in de zwangerschap in verhoogde frequentie zou voorkomen, werd in ons materiaal in het geheel niet gevonden.

Eenmaal was er sprake van een necrotiserende enterocolitis (groep O), eenmaal van meconiumaspiratie (groep A II), eenmaal van een clavicula fractuur (groep O) en twee kinderen werden ter observatie opgenomen in het S.K.Z. wegens febris e causa ignota.

In Tabel 6.10 zijn de Apgar scores na 1 en 5 minuten weergegeven. De grens van een "te lage" Apgar score werd gelegd bij 7. Tweemaal was er sprake van een intrauteriene vruchtdood durante partu. Twee kinderen overleden kort post partum en hadden een Apgar score na 5 minuten van 1 respectievelijk 3. De perinatale sterfte wordt in 6.3.4.5 nader besproken. Zevenmaal werd na 5 minuten een score van 6 en eenmaal een van 5 gevonden, die alle na 10 minuten boven de 7 lagen. Tweemaal werden deze lage Apgar scores gevonden na een moeizame stuitbevalling, driemaal bij een strakke omstrengeling van de navelstreng, eenmaal bij een tweede kind van een tweeling en tweemaal was de reden van de lage Apgar score niet duidelijk. Er werden geen significante verschillen tussen de verdeling van de Apgar scores in de patiëntengroepen en de referentiegroepen gevonden.

De congenitale afwijkingen, die na uitwendig onderzoek, na röntgendiagnostiek en eventueel tijdens autopsie zijn gevonden zijn samengevat in Tabel 6.11. Prenataal werden er geen congenitale afwijkingen ontdekt.

Bij de door ons behandelde patiënten vonden we één zogenaamde "minor congenital malformation" (hypospadie) in de groep B II. De drie gevallen waarin er sprake was van een "major" congenitale afwijking werden gevonden in de groepen A II (2x) en AID (1x).

Tabel 6.11. Congenitale afwijkingen

	Patiëntengroep A t/m B-H n=294	Groep O n=55	Referentiegroep n=323
Syndroom van Potter	1 (A II)	—	—
Syndroom van Potter en multi- ple afwijkingen aan de extremit- eiten	1 (A II)	—	—
Multi-ple congenitale afwij- kingen waaronder een VSD	1 (AID II)	—	—
Urethrale klap	1 (A I)	—	—
Hakvoet	1 (A I)	—	—
Congenitale heupluxatie	1 (A II)	—	—
Hypospadie	1 (B II)	1	—
Palatoschizis	—	—	1
Trisomie 21	—	—	1
Polydactylie	—	—	1

n = het aantal pasgeborenen.

- De eerste patiënte (groep A II) kreeg een meisje met een geboortegewicht van 2140 gram met het syndroom van Potter en multiële congenitale afwijkingen aan de extremiteiten. Het kind overleed een dag post partum (zie 6.3.4.5).
- De tweede patiënte (groep A II) beviel van een jongen met een geboortegewicht van 2170 gram met het syndroom van Potter. Het kind overleed een uur post partum (zie 6.3.4.5).
- De derde patiënte (groep AID II) beviel van een jongen met een geboortegewicht van 2000 gram met multiële congenitale afwijkingen, waaronder een ventrikel septum defect. Het kind is op 5 jarige leeftijd overleden aan de gevolgen van een hartoperatie.

#### 6.3.4.4 *Bespreking*

Dat neonatale hypoglycemie uitsluitend voorkomt in de patiëntengroep en niet in de referentiegroep kan gedeeltelijk worden verklaard door het feit, dat er in de patiëntengroep bij alle pasgeborenen naar is gezocht en bij kinderen uit de referentiegroep slechts incidenteel. De incidentie van hypoglycemie bij kinderen van zwangeren met Type I diabetes mellitus is in ons materiaal laag (4 van de 28 gevallen) in vergelijking met gegevens uit de literatuur. Dezelfde tendens als bij het voorkomen van te zware kinderen is aanwezig, namelijk dat onderzoeken, waarin bij de zwangere fysiologische gemiddelde bloedsuikerwaarden werden verkregen, lagere percentages van neonatale hypoglycemie vermelden dan onderzoeken met hogere gemiddelde moederlijke glucoseconcentraties. In de 3 reeds eerder genoemde onderzoeken, waarin sprake was van een, naar onze mening, niet optimale metabole behandeling werd in 39% van de gevallen in de groepen B t/m R (Gabbe et al., 1977a), 28% in de groepen B t/m R (Leveno et al., 1979) en 46% in de groepen A t/m R (Kitzmilller et al., 1978) neonatale hypoglycemie gevonden. Roversi et al. (1979) vonden 15% neonatale hypoglycemie bij kinderen van zwangeren met classificatie B t/m R. Dit komt overeen met het door ons gevonden percentage van 14.3% voor de groepen B t/m H. In deze vier studies wordt geen onderscheid gemaakt tussen de asymptomatische en symptomatische vorm van neonatale hypoglycemie. Leveno et al. (1979) zijn de enigen, die een definitie van neonatale hypoglycemie geven. Deze is gelijk aan die welke door ons wordt gebruikt. Het percentage neonatale hypoglycemie in het onderzoek van Leveno et al. (1979) kan zijn beïnvloed door de gemiddelde zwangerschapsduur ten tijde van de partus, die namelijk onder de prematuriteitsgrens lag (36.2 weken). Het is bekend, dat neonatale hypoglycemie bij premature kinderen vaker voorkomt, o.a. ten gevolge van de onrijpheid van de enzymsystemen die het mobiliseren van metabole brandstoffen mogelijk maken (Senior, 1973). Dat symptomatische neonatale hypoglycemieën hersenbeschadiging kunnen veroorzaken is aannemelijk gemaakt door Pildes et al. (1974). Of dit ook geldt voor de asymptomatische vorm is aan discussie onderhevig (Farquhar, 1976; Senior, 1973). Dit neemt niet weg, dat ook de asymptomatische neonatale hypoglycemie dient te worden behandeld, al was het alleen maar om de ontwikkeling van een symptomatische vorm te voorkomen.

Bij de vijf gevallen van hyperbilirubinemie in de groep AID I en de 22 gevallen in de groep AID II was er vier, respectievelijk 14 maal sprake van een spontane partus, zonder dat de baring met behulp van amniotomie en oxytocine infusie werd ingeleid. Het verschil tussen de zwangerschapsduur ten tijde van de partus in de groepen AID II en  $R_{AID}$  is niet significant. In groep AID was er in drie van de vijf gevallen van hyperbilirubinemie sprake van een geboorte bij een zwangerschapsduur van meer dan 38 weken. Een kind werd geboren bij 34 weken en een bij 36 weken. In groep AID II bevielen van de 22 zwangeren, van wie de kinderen met fototherapie werden behandeld er 17 bij een zwangerschapsduur van meer dan 38 weken, drie bij 37 weken, een bij 34 en een bij 36 weken. Zowel de factor inleiding van de baring met behulp van oxytocine als de prematuriteit zouden de incidentie van hyperbilirubinemie verhogen (Davies et al., 1973; Friedman en Sachtleben, 1976; Tsang et al., 1981). Gezien de hierboven beschreven gegevens betreffende de groepen AID I en AID II lijken deze factoren niet direct verantwoordelijk te zijn geweest voor de relatief hoge incidentie van hyperbilirubinemie in de groepen met insuline afhankelijke diabetes mellitus in de zwangerschap.

Hematologisch is er geen verklaring voor de hogere frequentie van hyperbilirubinemie bij kinderen van moeders met diabetes mellitus in de zwangerschap (Cornblath en Schwartz, 1980). In de literatuur wordt het voorkomen van hyperbilirubinemie minder vaak vermeld dan gegevens betreffende andere vormen van perinatale morbiditeit. Ook de definitie van hyperbilirubinemie verschilt van onderzoek tot onderzoek. Leveno et al. (1979) en Kitzmiller et al. (1978) hanteren een bovengrens die hoger is dan de door ons gebruikte  $200 \mu\text{mol/L}$  nl.  $260 \mu\text{mol/L}$ . Zij vonden percentages hyperbilirubinemie van 18 en 19. Karlsson en Kjellmer (1977) spreken pas van hyperbilirubinemie, wanneer wisseltransfusie noodzakelijk is en komen daardoor tot zeer lage percentages. Coustan et al. (1980), die dezelfde definitie hanteren als wij, vonden bij 10% van de pasgeborenen van met insuline behandelde zwangeren hyperbilirubinemie. Vooralsnog kan de hoge incidentie van hyperbilirubinemie in ons materiaal (AID I: 27.8%; AID II: 23.6%; B-D: 44.4%; B-H: 21%) niet worden verklaard. Het is mogelijk dat de intensieve neonatale observatie, met frequente bilirubinebepalingen, meer gevallen aan het licht heeft gebracht en ook dat de kinderarts bij deze kinderen sneller dan bij andere heeft besloten over te gaan tot fototherapie.

R.D.S. komt volgens sommigen in verhoogde frequentie voor na een zwangerschap gecompliceerd door diabetes mellitus (Smith et al., 1975; Robert et al., 1976). Door de verschillende definities van het R.D.S. is vergelijking met gegevens uit de literatuur niet goed mogelijk. Smith et al. (1975) concluderen, dat de productie van lecithine in de foetale long wordt geremd door hyperinsulinemie van de foetus. Cortisol bevordert de productie van lecithine (Farrel, 1977) en dit proces zou door insuline worden tegengewerkt. Wanneer men erin slaagt om de maternale glucoseconcentratie in het bloed te normaliseren, zou hyperinsulinemie van de foetus kunnen worden voorkomen (Pedersen, 1952). Daardoor zou het proces van de longrijping normaal kunnen verlopen (Curet et al., 1979). Onze resultaten ondersteunen deze veronderstelling en ondersteppen de stelling van Usher et al.

(1971) dat een hoog percentage R.D.S. bij zwangerschappen gecompliceerd door goed gecontroleerde en behandelde diabetes mellitus meer afhankelijk is van de prematuriteit, al dan niet iatrogeen bepaald, dan van de diabetes mellitus.

Gezien de geringe aantallen van lage Apgar scores, evenredig verdeeld over de patiëntengroep en de referentiegroep behoeft dit aspect van de perinatale morbiditeit geen verdere bespreking. Een verband met diabetes mellitus lijkt, gezien de genoemde oorzaken, niet waarschijnlijk.

De in de literatuur gerapporteerde incidentie van congenitale afwijkingen bij kinderen van zwangeren met diabetes mellitus is moeilijk op zijn juiste waarde te schatten. De opgegeven incidentie is namelijk sterk afhankelijk van het feit of men uitsluitend ernstige ("major") of ook geringe congenitale afwijkingen vermeldt. Bovendien is het van belang of de gegevens prospectief dan wel retrospectief zijn verzameld, welke methode wordt gebruikt om de afwijking vast te stellen – alleen lichamelijk onderzoek of ook röntgendiagnostiek en echografie – en het feit of selectieve afbreking van de zwangerschap plaatsvond en/of autopsie werd verricht (Gabbe, 1977).

Congenitale afwijkingen zouden twee- tot viermaal zo vaak voorkomen bij kinderen van zwangeren met Type I of Type II diabetes mellitus als bij kinderen van "gezonde" zwangeren (Bennet, 1979). De meest op de voorgrond tredende aangeboren afwijkingen zijn die van het hart, het skelet en de wervelkolom (sacraal-agenesie of caudale regressiesyndroom) en van het centrale zenuwstelsel en het urogenitale stelsel (Gabbe, 1977). Ernstige congenitale afwijkingen zijn verantwoordelijk voor ongeveer 50% van de perinatale mortaliteit bij zwangerschappen, gecompliceerd door Type I of Type II diabetes mellitus (Mølsted Pedersen, 1980). De incidentie van congenitale afwijkingen neemt toe met de ernst van de diabetes (Pedersen et al., 1964; Day en Insley, 1976). Of het hebben van zwangerschapsdiabetes een verhoogd risico op het krijgen van kinderen met congenitale afwijkingen oplevert is niet duidelijk.

Het relatieve belang voor het ontstaan van foetale afwijkingen van afzonderlijke factoren als het begin van de diabetes mellitus op jonge leeftijd, het langdurig bestaan van de ziekte, de behandeling met insuline, de eventueel voorkomende vasculaire afwijkingen, hyper- of hypoglycemieën en genetische factoren is niet duidelijk (Gabbe, 1977; The Lancet, 1980). Het bestaan van maternale hyperglycemie tijdens de periode van embryogenese lijkt een verklaring te kunnen vormen. De laatste jaren raakt men steeds meer er van overtuigd, dat de diabetes mellitus een abnormale biochemische situatie veroorzaakt, die de embryogenese van de foetus kan verstoren, temeer omdat de jonge foetus nog geen compensatie mechanisme bezit in de vorm van een eigen insuline productie (Obenshain et al., 1970). Op grond van deze overweging lijkt het aan te bevelen om de maternale glucoseconcentratie zo vroeg mogelijk in de zwangerschap – en het liefst al daarvóór – binnen fysiologische grenzen te houden. Een argument hiervoor levert de publicatie van Mølsted Pedersen (1980), die een lagere incidentie van congenitale afwijkingen vond bij kinderen van zwangeren, die in een speciale kliniek volgens bovengenoemd principe werden behandeld, dan bij kinderen van zwangeren bij wie

dat niet het geval was geweest. Miller et al. (1981) bepaalden in het eerste trimester van de zwangerschap de HbA<sub>1c</sub> concentratie bij 116 zwangeren met Type I diabetes mellitus. Bij de 15 zwangeren die kinderen kregen met congenitale afwijkingen was de gemiddelde HbA<sub>1c</sub> concentratie significant hoger dan bij de zwangeren die normale kinderen kregen. De concentratie van het HbA<sub>1c</sub> weerspiegelt de mate van maternale (hyper)glycemie gedurende de voorafgaande 4-8 weken (Bunn, 1981) (zie hoofdstuk 7). Uit dierexperimenteel onderzoek, verricht door Horii et al. (1966) en Deuchar (1979) bleek, dat bij muizen en ratten met door middel van alloxaan en streptozotocine geïnduceerde diabetes mellitus, de preïmplantatie- en de post-implantatie stadia van de embryonale fase gestoord waren. Hoet en Beard (1979) stellen, dat skelet afwijkingen nog relatief laat in de zwangerschap door foetale hyperinsulinemie kunnen worden veroorzaakt, omdat de ossificatie en resorptie van kraakbeen langzaam verlopende processen zijn. Duraiswami (1959) toonde dit aan door kippeëmbryo's met insuline in te spuiten. Bij dit alles moeten wij echter concluderen, dat er geen resultaten bekend zijn van biochemisch of morfologisch onderzoek bij kinderen met congenitale afwijkingen, geboren uit diabetische zwangeren, die de hyperglycemie theorie direct ondersteunen.

Ook genetische factoren zouden een rol kunnen spelen bij het vermeerderd voorkomen van congenitale afwijkingen bij kinderen van diabetische moeders (Simpson, 1979). Driscoll et al. (1961) stellen echter, dat het onwaarschijnlijk is dat er een eenvoudige genetische verklaring zou bestaan voor een zo'n heterogene groep van congenitale afwijkingen. Bovendien is de frequentie van congenitale afwijkingen bij kinderen van vaders met diabetes mellitus niet verhoogd (Bennet, 1979). Navarette et al. (1970) bestudeerden een groep van 349 "gezonde" vrouwen, die kinderen hadden gekregen met congenitale afwijkingen. Bij 30% van deze vrouwen was er binnen 25 jaar na de bewuste zwangerschap sprake van Type I diabetes mellitus. Slechts één vrouw uit een referentiegroep van 100 zwangeren ontwikkelde diabetes mellitus. Hoewel alle vrouwen in de eerstgenoemde groep tijdens de zwangerschap een normale nuchtere bloedsuikerwaarde hadden gehad, suggereren de auteurs dat er een "latente" stoornis van het KH-metabolisme aanwezig geweest zou zijn. De resultaten van dit retrospectieve onderzoek doen vermoeden, dat het ontstaan van congenitale afwijkingen zeker niet uitsluitend op rekening komt van aantoonbare moederlijke hyperglycemie tijdens de zwangerschap.

Goldman (1974) onderzocht 315 vrouwen, die waren bevallen van kinderen met "major" congenitale afwijkingen. Bij deze vrouwen werd 6 maanden of langer post partum zowel een OGTT als een IVGTT verricht. Abnormale bevindingen werden gevonden bij een significant groter aantal moeders van kinderen met congenitale afwijkingen dan bij moeders met normale kinderen. Of de glucosetolerantie bij de vrouwen uit de eerstgenoemde groep tijdens de zwangerschap al dan niet afwijkend was wordt niet vermeld.

Het percentage "major" en "minor" congenitale afwijkingen bedroeg in de totale zwangerenpopulatie van het AZR-D in de onderzoeksperiode van 1973-1982 1.8. In de patiëntengroep (A t/m H) was dit 2.4. Het verschil is niet significant. De



drie door ons gevonden "major" congenitale afwijkingen kwamen niet voor bij zwangeren met een bekende Type I diabetes mellitus.

Bij de eerste patiënte (groep A II) werd bij 25 en 32 weken wegens adipositas (101 kg) een korte OGTT verricht, die ongestoord was. Bij een zwangerschapsduur van 37 weken werd een volledige OGTT verricht omdat er sprake was van glucosurie. Van deze OGTT was de waarde na een half- en na één uur afwijkend (zie 6.3.4.5). De hoogste waarde van de D/N curve was echter 7.5 mmol/L. Tijdens haar tweede zwangerschap in 1982 werd zij elders met insuline behandeld. Volgens de haar behandelende gynaecoloog was er na deze zwangerschap geen sprake meer van een gestoorde KH-stofwisseling.

Bij de tweede patiënte (groep A II), de een kind kreeg met het syndroom van Potter, werd bij een zwangerschapsduur van 30 weken een OGTT verricht wegens macrosomie (4130 gram) van het eerste kind. Hierbij werd uitsluitend een te hoge één-uurswaarde van 9.3 mmol/L gevonden. De D/N curve was op één punt juist afwijkend (19.00 u: 7.1 mmol/L) en met dieet bleven de D/N curves steeds normaal, < 7 mmol/L. Enkele maanden na de partus werd patiënte op grond van afwijkende dagcurves behandeld met een diabetes dieet.

Bij de derde zwangere (groep AID II), die een kind kreeg met multipele congenitale afwijkingen, was de gemiddelde glucoseconcentratie in het bloed gedurende het 1e trimester (vanaf de 9e tot de 17e zwangerschapsweek) 8.2 mmol/L. Hier was er dus wel sprake van een duidelijk, hoewel niet ernstig, gestoorde KH-stofwisseling in het eerste trimester van de zwangerschap. De moeder, die vóór de zwangerschap bekend was met een afwijkende OGTT, ontwikkelde twee jaar na de zwangerschap en vier jaar na het vaststellen van de afwijkende OGTT een Type I diabetes mellitus.

Op grond van gegevens uit de literatuur en van onze resultaten is het niet duidelijk, welke rol de factor relatieve "hyper"glycemie, de overige bij diabetes mellitus voorkomende metabole stoornissen, dan wel de factor genetische predispositie speelt bij het krijgen van kinderen met congenitale afwijkingen. De onderliggende oorzaak van het aangetoonde verband tussen Type I en Type II diabetes mellitus van de moeder en het voorkomen van congenitale afwijkingen blijft vooralsnog onopgelost.

#### 6.3.4.5 Perinatale sterfte

In de patiëntengroep waren vier gevallen van perinatale sterfte, in de referentiegroep overleed een kind kort na de geboorte. Hieronder volgen de vijf ziektegeschiedenissen.

*Patiënte I*, primigravida, 1975, 21 jaar, 59 kg, zwangerschapsdiabetes klasse A. Bij een zwangerschapsduur van 30 weken werd een OGTT verricht wegens glucosurie, met de volgende uitslag: nuchter: 4.0 mmol/L; 30': 5.2 mmol/L; 1 uur: 9.7 mmol/L; 2 uur: 8.6 mmol/L; 3 uur: 4.2 mmol/L. Volgens de criteria van Van Riet et al. (1974) (zie 4.1.1) waren de een- en twee-uurswaarden te hoog. De diagnose zwangerschapsdiabetes werd gesteld en zij werd behandeld met een

diabetes dieet. De daarna bepaalde dagcurves toonden glucoseconcentraties van minder dan 8 mmol/L. Bij een zwangerschapsduur van 39 weken ontwikkelde zij een hypertensie (140/110), proteïnurie en lever- en nierfunctiestoornissen. Zij werd opgenomen onder de diagnose preëclampsie. De behandeling bestond uit bedrust en een lage dosering valium per pompinfusie. De dag na opname kwam zij spontaan in partu, bij amniotomie liep vers meconiumhoudend vruchtwater af. Van de in totaal 4 pogingen tot microbloed onderzoek lukte alleen de tweede (pH: 7.32; pCO<sub>2</sub>: 51 mmHg; BE: -2 meq/L). Cardiotokografisch was er sprake van zeer geringe beat-to-beat variatie en een foetale tachycardie tot 170 slagen/min. Zeven uur na amniotomie ontstond plotseling een persisterende bradycardie. Alles werd onmiddellijk in gereedheid gebracht voor een sectio caesarea, doch bij aankomst op de operatiekamer bleek de foetus reeds te zijn overleden. Uiteindelijk werd vaginaal een meisje geboren van 2670 gram. Pathologisch-anatomisch onderzoek leverde, behalve tekenen van meconiumaspiratie en van recente anoxemie, geen bijzonderheden op. De placenta, met een nettogewicht van 530 gram, vertoonde een oud en enkele recente infarcten. Een OGTT 6 weken post partum verricht, was niet afwijkend.

*Conclusie:* vermijdbare perinatale sterfte. Indien eerder en adequaat was gereageerd op het klinische beeld in combinatie met het abnormale cardiotokogram, rekening houdend met het feit dat herhaling van het microbloed onderzoek technisch niet mogelijk bleek te zijn, had deze sterfte waarschijnlijk kunnen worden voorkomen. Er is geen duidelijk verband met de zwangerschapsdiabetes groep A.

*Patiënte II, 1979, primigravida, 28 jaar, 101 kg, zwangerschapsdiabetes groep A.* Bij een zwangerschapsduur van 25 en 32 weken werd wegens adipositas en in tweede instantie wegens glucosurie een korte OGTT verricht, die normaal uitviel. Echoscopisch was er vanaf de 21e week van de zwangerschap steeds sprake van een lineaire groei onder de 10e percentiel. Bij een zwangerschapsduur van 37 weken werd, wegens glucosurie, een volledige OGTT verricht waarvan de waarde na 30 minuten (8.9 mmol/L) en die na één uur (11.7 mmol/L) te hoog uitvielen. De D/N curve leverde een 10.00-uurswaarde op van 7.5 mmol/L, de overige waarden lagen onder de 7 mmol/L. De diagnose zwangerschapsdiabetes werd hierop gesteld en zij kreeg een diabetes dieet voorgeschreven. De dag na opname voor het maken van een D/N curve werd wegens het bestaan van een stuitligging, de klinische groeiachterstand, oligohydramnion en een onrijpe cervix besloten tot het uitvoeren van een primaire sectio caesarea. Er werd een meisje geboren van 2140 gram met ernstige multipale congenitale afwijkingen aan het skelet en de geslachtsorganen. Het kind overleed een dag post partum. Bij pathologisch-anatomisch onderzoek werd de diagnose syndroom van Potter gesteld. De placenta, met een nettogewicht van 290 gram, vertoonde macroscopisch en microscopisch geen afwijkingen. De navelstreng bevatte slechts één arteria umbilicalis. Zes weken post partum werd geen OGTT verricht. In 1982 ontwikkelde deze patiënte tijdens haar tweede zwangerschap een insuline-afhankelijke zwangerschapsdiabetes.

*Conclusie:* perinatale sterfte bij niet met het leven verenigbare congenitale afwijkingen. Laat in de zwangerschap vastgestelde marginale zwangerschaps-

diabetes, die mogelijk eerder zou zijn opgespoord als, in plaats van een korte OGTT, een volledige OGTT was verricht. Het verband tussen de afwijkingen bij de foetus en de diabetes mellitus is niet duidelijk.

*Patiënte III*, 1978, gravida II para I, 28 jaar, 58 kg, zwangerschapsdiabetes klasse A. Bij een zwangerschapsduur van 30 weken werd een OGTT verricht wegens macrosomie (4130 gram) van het eerste kind. De één-uurswaarde was met 9.3 mmol/L juist afwijkend. De D/N curve was op één punt licht afwijkend (19.00 uur: 7.1 mmol/L). De diagnose zwangerschapsdiabetes werd gesteld en zij werd behandeld met een diabetes dieet. De D/N curve toonde daarna waarden van minder dan 7 mmol/L. Bij een zwangerschapsduur van 34 weken kwam zij spontaan in partu. Na een snelle ontsluitingsfase werd in stuitligging een jongen geboren van 2170 gram, die een uur post partum overleed. Pathologisch-anatomisch onderzoek bevestigde de reeds klinisch gestelde diagnose: syndroom van Potter. De placenta, met een nettogewicht van 300 gram, vertoonde macroscopisch en microscopisch geen afwijkingen.

*Conclusie:* perinatale sterfte bij niet met het leven verenigbare congenitale afwijkingen. Een verband met de marginale zwangerschapsdiabetes is niet duidelijk. Enkele maanden na de partus werd patiënte door de huisarts op grond van afwijkende dagcurves behandeld met een diabetes dieet.

*Patiënte IV*, 1980, gravida III para I (primaire sectio caesarea bij een zwangerschapsduur van 37 weken, meisje 3250 gram), abortus I, 29 jaar, gewicht onbekend, had sinds 14 jaar Type I diabetes mellitus. Zij werd hiervoor tijdens de zwangerschap, die elders werd gecontroleerd, behandeld met een diabetes dieet en 's ochtends 44 E langwerkende en 12 E kortwerkende insuline. Bij een zwangerschapsduur van 29 weken werd zij wegens een niet te remmen partus prematurus ingestuurd. Bij opname was er sprake van een onvolkomen stuitligging, volkomen ontsluiting en een septum vaginae, dat een belemmering vormde voor de uitdrijving. Foetale harttonen werden niet gehoord. Na klieven van het septum werd een levenloos jongetje geboren van 1150 gram. Sectie werd geweigerd. De placenta, met een nettogewicht van 335 gram vertoonde microscopisch enkele oude infarcten. Zij werd direct na de bevalling naar een ziekenhuis in haar woonplaats overgeplaatst. Glucoseconcentraties in het kraambed zijn niet bekend.

*Conclusie:* Perinatale sterfte, primair tengevolge van belemmering van de uitdrijving.

*Patiënte V*, 1981, primigravida, 23 jaar, 62 kg, werd bij een zwangerschapsduur van 30 weken opgenomen wegens voortijdige weeënactiviteit en daarbij een cystitis. De behandeling bestond uit het toedienen van beta-mimetica en antibiotica. Na 2 weken werd zij in goede toestand ontslagen. Bij een zwangerschapsduur van 41 weken werd zij in partu opgenomen. De ontsluitingsfase duurde  $\pm 5\frac{1}{2}$  uur. De foetale hartactie werd met de stethoscoop beoordeeld en was normaal. Wegens een persisterende bradycardie tijdens de uitdrijvingsfase werd een forcipale extractie verricht. Er werd een meisje geboren van 3380 gram, de Apgar score was 1 na 1 en 5 minuten. De pH van het arteriële navelstrengbloed bedroeg 6.78. Er was een drievoudige, zeer strakke, omstrengeling van de navelstreng aanwezig. Ondanks

reanimatiepogingen overleed het kind 30 minuten post partum. Pathologisch-anatomisch onderzoek leverde geen bijzonderheden op. De placenta, met een nettogewicht van 550 gram, vertoonde macroscopisch en microscopisch geen afwijkingen.

*Conclusie:* miskende foetale nood tijdens de ontsluitingsfase. Perinatale sterfte tengevolge van ernstige asphyxie.

#### 6.3.4.6 *Bespreking*

Vier gevallen van perinatale sterfte op 289 zwangerschappen gecompliceerd door een vorm van diabetes mellitus (exclusief groep O) waarvan er één niet representatief was (groep C, 1980), twee gepaard gingen met niet met het leven verenigbare congenitale afwijkingen en één vermijdbaar was, leveren een percentage op van 1.4. Dit percentage is vrijwel gelijk aan het gemiddelde perinatale sterftcijfer in het AZR-D in de periode 1973-1981 (1.8%) en hoger dan dat in de referentiegroep exclusief groep R<sub>O</sub> (0.4%). Wanneer de twee sterftes tengevolge van niet met het leven verenigbare afwijkingen en de niet representatieve patiënte niet worden meegerekend is het aantal perinatale sterftes in patiëntengroep en referentiegroep gelijk. De percentages in studies met vergelijkbare (fysiologische) resultaten van de metabole behandeling variëren van 0% (Essex et al., 1973) tot 4.0% (Coustan et al., 1980). Uiteraard zijn de lage perinatale sterftcijfers van de laatste 10 jaar niet alleen dankzij een goede metabole behandeling tot stand gekomen. De rol van de moderne perinatale en neonatale zorg dient niet te worden onderschat, getuige de perinatale sterftcijfers uit de drie reeds vaker genoemde studies met de relatief minder geslaagde metabole behandelingsresultaten. Gabbe et al. (1977a) scoort nog het hoogst met 4.6%. De andere twee bereikten percentages van 3.4 en 4.1. Blijkbaar is voor het verminderen van de perinatale sterfte bij zwangerschappen gecompliceerd door diabetes mellitus, indien er sprake is van optimale obstetrische en neonatale zorg, het streven naar minstens even belangrijk als het realiseren van een fysiologische maternale bloedsuikerspiegel.

Tabel 6.12. Gegevens met betrekking tot de zwangeren en pasgeborenen uit groep B-D in de periode 1973-1977

	Classificatie									
	B	B	B	B	B	B	B	B	C	D
Leeftijd (jaren)	26	35	27	26	37	41	19	26	26	26
Diabetesduur (jaren)	4	7	5	3	4	2	2	10	14	14
Gewicht (kg)	79	55	83	37	74	67	67	68	68	68
Graviditeit	2	2	3	2	2	9	1	1	2	2
Pariteit	1	0	2	1	1	8	0	0	1	1
Abortus	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Aantal in leven zijnde kinderen	1	0	2	0	1	7	0	0	1	1
Zwangerschapsduur ten tijde van de partus (weken)	38	36	38	38	38	38	37	35	36	36
Geboortegewicht (gram)	3280	2260	3765	2480	4020	4050	4470	2170	2880	2880
Placentagewicht (gram)	495	470	690	355	785	720	580	400	500	500
Apgar score na 1 en 5 minuten	8/10	5/10	3/6	9/9	9/10	8/10	8/9	8/9	8/9	8/9

Tabel 6.13. Gegevens met betrekking tot de zwangren en pasgeborenen uit groep B-H in de periode 1977-1982

	Classificatie																							
	B	B	B*	B	B	B	B	C	C*	C	C	C	C	C*	C	D	D	D	R*	R	R	R*	R	H
Leeftijd (jaren)	33	26	30	33	31	31	31	35	24	22	19	29	29	29	21	29	21	29	30	25	32	28	32	32
Diabetesduur (jaren)	8	4	2	9	2	3	11	5	11	3	14	18	9	13	9	13	9	13	19	16	17	13	27	27
Gewicht (kg)	59	60	64	58	51	63	59	?	63	67	?	86	61	73	60	58	72	57	87	87	87	87	87	87
Graviditeit	1	2	2	3	3	3	4	3	2	3	3	3	3	1	2	2	1	8	3	4	4	4	4	4
Pariteit	0	1	1	2	2	2	3	1	1	2	1	1	0	1	1	0	2	1	1	0	2	1	3	3
Abortus	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0	5	1	0	0	5	1	0	0
Aantal in leven zijnde kinderen	0	1	1	0	1	2	1	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0	1	0	0
Zwangerschapsduur ten tijde van de partus (weken)	38	38	40	36	38	38	38	33	37	39	29	29	35	38	37	36	35	37	36	35	37	39	31	31
Geboortegewicht (gram)	3060	3110	2565	2180	2730	3810	2450	2080	2730	3660	1150	2330	2935	3260	2230	2185	2710	3440	1260	1260	1260	1260	1260	1260
Placentagewicht (gram)	580	620	425	355	550	930	580	?	500	650	335	490	535	560	600	520	600	600	280	280	280	280	280	280
Apgar score na 1 en 5 minuten	8/10	9/10	9/10	7/8	5/8	5/9	9/10	3/8	8/9	9/9	—	8/9	8/9	9/9	9/9	9/9	9/9	9/9	8/9	9/10	9/9	9/9	8/9	8/9

\* = niet representatief

## De betekenis van de bepaling van geglycosyleerd hemoglobine in de zwangerschap

In de afgelopen jaren is bekend geworden, dat tijdens het leven van de erythrocyt glucose en metabolieten uit de citroenzuurcyclus zoals fructose 1,6-diphosfaat (F D P) en glucose-6-phosfaat (G-6-P) worden gebonden aan de beta-keten van het hemoglobine HbA<sub>0</sub> (McDonald et al., 1978).

Bij volwassenen bestaat het hemoglobine voor ongeveer 98% uit HbA<sub>0</sub>, voor ongeveer 0.5% uit HbF en ongeveer 2% uit HbA<sub>2</sub> (Huisman en Dozy, 1962). Vooral glucose kan langzaam, niet-enzymatisch en irreversibel worden gebonden aan de beta-keten van het HbA<sub>0</sub> (Bunn et al., 1976). Hierdoor ontstaat het HbA<sub>1c</sub>. Ook F D P en G-6-P kunnen op deze wijze aan de beta-keten worden gebonden, wat resulteert in het zogenaamde HbA<sub>1a1</sub> en het HbA<sub>1a2</sub> (Bunn et al., 1978). Van het eveneens voorkomende HbA<sub>1b</sub> is de juiste structuur (nog) niet bekend (McDonald et al., 1978). Deze zogenaamde "minor" hemoglobins worden tezamen aangeduid met HbA<sub>1</sub>, geglycosyleerd hemoglobine of, kortheidshalve, glyco-Hb. HbA<sub>1</sub> bestaat voor ± 80% uit HbA<sub>1c</sub> (O'Shaughnessy, 1981).

De glycosylering van HbA<sub>0</sub> verloopt in twee fasen: een eerste fase waarin snel en reversibel een pre-HbA<sub>1c</sub>, de zogenaamde Schiffse base, wordt gevormd en een tweede fase waarin het glucose irreversibel aan het HbA<sub>0</sub> wordt gebonden (Svendsen et al., 1979, 1980; Bolli et al., 1981). De hoeveelheid Schiffse base die wordt gevormd, wordt sterk beïnvloed door kortdurende verhogingen van de glucoseconcentratie in het bloed; de hoeveelheid HbA<sub>1c</sub> die wordt gevormd is bepaald door de gemiddelde glucoseconcentratie over een periode van 4-8 weken (Koenig et al., 1976; Bunn et al., 1978; Gonen et al., 1979) en is niet afhankelijk van de tijd van de dag, van maaltijden, van de mate van inspanning van het individu, van de leeftijd, geslacht of van ras (O'Shaughnessy, 1981).

De Schiffse base en het stabiele HbA<sub>1c</sub> kunnen chromatografisch niet van elkaar worden gescheiden (Miedema, 1981). Wel kan het pre-HbA<sub>1c</sub> worden verwijderd door dialyse van het hemolysaat tegen een glucosevrij medium of, eenvoudiger, door incubatie van erythrocyten in een fysiologische zoutoplossing bij 37°C (Widness et al., 1980a). Het percentage instabiel HbA<sub>1c</sub> is klein bij individuen zonder een stoornis van de KH-stofwisseling; bij mensen met een gestoorde KH-stofwisseling kan het echter tot 30% bedragen (Goldstein et al., 1980; Huisman et al., 1982).

Uit het voorgaande blijkt dat het HbA<sub>1c</sub> een goede graadmeter zou kunnen zijn van de gemiddelde glucoseconcentratie in het bloed van patiënten met diabetes

mellitus. Aangezien het HbA<sub>1c</sub> de voornaamste fractie vormt van het glyco-Hb en de correlatie tussen het HbA<sub>1c</sub> en het HbA<sub>1</sub> goed is kan in de praktijk worden volstaan met de bepaling van het totale HbA<sub>1</sub> (Dunn et al., 1979; James et al., 1981; Miedema, 1981). HbA<sub>1</sub> wordt uitgedrukt als percentage van het totale hemoglobinegehalte en bedraagt bij gezonde mannen en vrouwen tussen de 4 en 8% (O'Shaughnessy, 1981).

Bij de beoordeling van de glyco-Hb waarde in de zwangerschap moet rekening worden gehouden met de mogelijke beïnvloeding van het percentage HbA<sub>1</sub> door andere oorzaken dan een verhoogde glucosespiegel in het bloed. Zowel "vals" hoge als "vals" lage HbA<sub>1</sub> waarden kunnen hiervan het gevolg zijn. Behalve door het meebepalen van het pre-HbA<sub>1c</sub>, kan een hoog percentage HbA<sub>1</sub> worden veroorzaakt door een te hoge concentratie aan HbF, omdat HbF bij de kolomchromatografische bepalingsmethode samenvalt met de HbA<sub>1c</sub>-piek (Garel et al., 1979; Bernstein, 1980). Door iso-electrische focussing kan de HbF fractie apart worden aangetoond. In 2-3% van de zwangerschappen kan het HbF als gevolg van een verandering in de moederlijke erythropoiese verhoogd zijn (Pollak, 1980). Het percentage glyco-Hb kan in negatieve zin worden beïnvloed door de aanwezigheid van abnormale hemoglobines, zoals HbC en HbS (Aleyassine, 1979) en door een relatief jonge erythrocyten populatie, die nog niet langdurig is blootgesteld aan een (verhoogde) glucosespiegel (Brooks et al., 1980; Sluiter et al., 1980). De laatste situatie treedt bijvoorbeeld op, wanneer een ijzeregebreksanemie op ijzertherapie reageert met een reticulocytencrise.

Recent zijn in Nederland twee proefschriften verschenen over het glyco-Hb (Miedema, 1981; van Essen, 1982), zodat op de achtergronden van de verschillende bepalingsmethoden en de algemene toepassingen ervan hier niet uitvoerig behoeft te worden ingegaan.

In dit hoofdstuk wordt aan de hand van resultaten van eigen onderzoek en van studies, gepubliceerd in de literatuur, nagegaan of de fysiologische zwangerschap invloed heeft op de vorming van geglycosyleerd hemoglobine. De klinische toepassing van de bepaling van het glyco-Hb in de zwangerschap, gecompliceerd door een vorm van diabetes mellitus, wordt hoofdzakelijk besproken aan de hand van gegevens uit de literatuur, omdat onze eigen gegevens beperkt zijn. Vóór 1981 werd de HbA<sub>1</sub> bepaling bij de door ons behandelde zwangeren met diabetes mellitus wel uitgevoerd, doch zonder incubatie van de erythrocyten, zodat ook het pre-HbA<sub>1c</sub> werd meebepaald. Gezien het zojuist besprokene leek bewerking van deze gegevens niet zinvol. Vanaf 1981 werd de bepaling van HbA<sub>1</sub> wel uitgevoerd na incubatie, doch niet routinematig bij alle vrouwen met (zwangerschaps)diabetes.

### *7.1 Referentiewaarden van geglycosyleerd hemoglobine in de zwangerschap*

Om de veranderingen in het percentage glyco-Hb bij zwangerschappen gecompliceerd door diabetes mellitus te kunnen interpreteren, is het allereerst noodzakelijk referentiewaarden vast te stellen in de fysiologische zwangerschap. Daartoe werd



door ons een prospectief onderzoek verricht, dat hierna wordt beschreven en besproken.

### *7.1.1 Opzet en uitvoering van het onderzoek*

Voor het bepalen van de referentiewaarden van het HbA<sub>1</sub> in de drie trimesters van de normale zwangerschap en 6 weken post partum werd bij een groep zwangeren, onder prenatale controle in de verloskundige polikliniek van het AZR-D, een prospectief, aanvankelijk longitudinaal en daarna transversaal onderzoek uitgevoerd. Anamnestic mochten bij de zwangeren geen aanwijzingen bestaan voor een gestoorde KH-stofwisseling en tevens mochten er geen indicaties zijn voor het verrichten van een OGTT voor het opsporen van zwangerschapsdiabetes (zie 4.1.1). Bij al deze zwangeren werd, in het kader van dit onderzoek, een OGTT verricht aan het einde van het tweede of in de loop van het derde trimester. Als alle waarden van de OGTT onder de door ons gehanteerde bovengrenzen vielen (zie 4.1.2) werd de zwangere definitief in de onderzoeksgroep opgenomen. De opzet van het longitudinale onderzoek was om bij dezelfde zwangere het percentage HbA<sub>1</sub> te bepalen aan het einde van ieder zwangerschapstrimester en 6 weken post partum. Tijdens deze onderzoeksperiode werd overgegaan van de niet geïncubeerde bepalingmethode op de bepaling na incubatie. Een van de problemen van een longitudinaal onderzoek is dat er gemakkelijk waarden kunnen uitvallen, waardoor de curve van de betreffende zwangere niet meer voor bewerking van de longitudinale curve in aanmerking komt. Daarom werd besloten tevens een transversaal onderzoek uit te voeren. Bij 10 vrouwen werd uiteindelijk een complete longitudinale curve verkregen. De waarden van het eerste trimester worden verder buiten beschouwing gelaten.

De groep vrouwen bij wie het transversale onderzoek werd uitgevoerd bestond uiteindelijk uit 116 zwangeren. Bij elk van deze zwangeren werd het HbA<sub>1</sub> éénmaal bepaald, bij een zwangerschapsduur tussen 10 en 16 weken (n=23), tussen 16 en 22 weken (n=21), tussen 26 en 32 weken (n=20), tussen 34 en 40 weken (n=25) of zes weken post partum (n=27). Het percentage HbA<sub>1</sub> werd kolomchromatografisch bepaald (Biorad-Hämoglobine A<sub>1</sub> bestelnr. 191700) na incubatie van de erythrocyten in fysiologisch zout bij 37°C voor verwijdering van de Schiffse base. Voor een nadere beschrijving van de bepalingmethode wordt verwezen naar de publicatie van Huisman et al. (1982) die als appendix is toegevoegd.

### *7.1.2 Resultaten*

De referentiecurve van het transversale onderzoek gevormd door de gemiddelde waarden  $\pm 2$  SD van het HbA<sub>1</sub> in de verschillende periodes is weergegeven in Figuur 7.1. Het verschil tussen de gemiddelde glyco-Hb waarden in het 1e en 3e trimester respectievelijk zes weken post partum is significant ( $p < 0.05$ ). Indien men de waarde van zes weken post partum als de niet-zwangere waarde beschouwt, vindt er dus een significante daling plaats in het eerste trimester, gevolgd door een

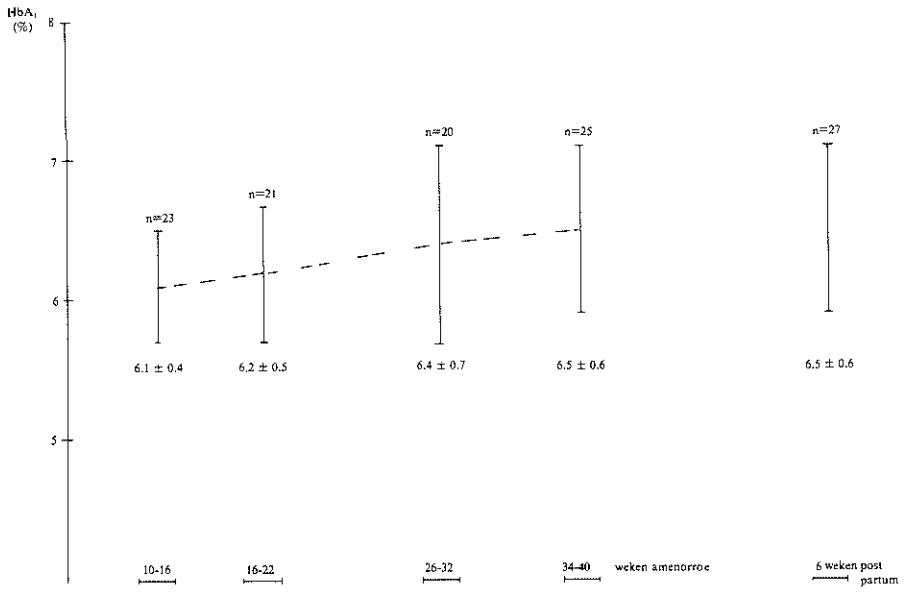


Fig. 7.1. Referentiewaarden voor het HbA<sub>1</sub> in de normale zwangerschap en 6 weken post partum, uitgedrukt als percentage van het totale hemoglobine (transversale curve).

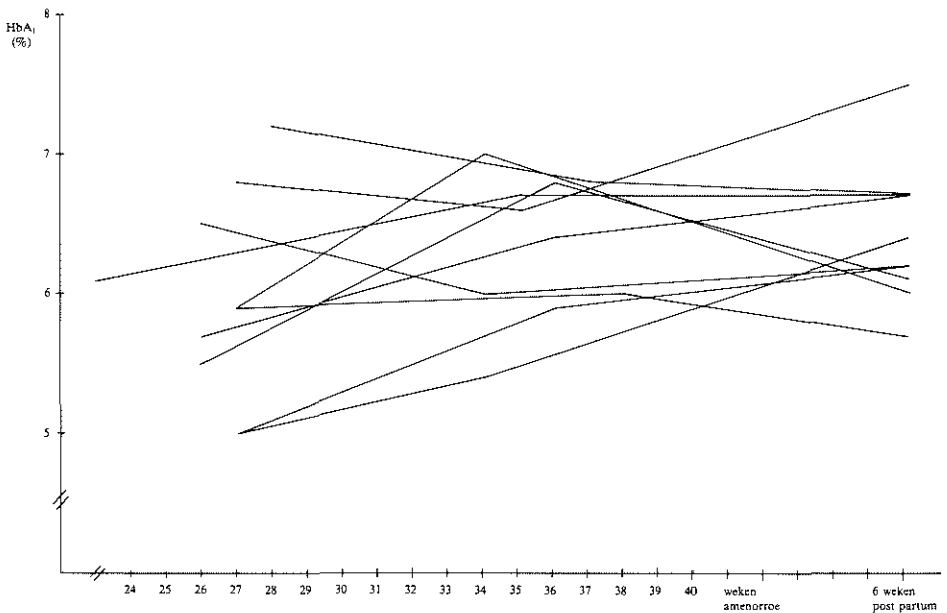


Fig. 7.2. Referentiewaarden voor het HbA<sub>1</sub> in de normale zwangerschap en 6 weken post partum, uitgedrukt als percentage van het totale hemoglobine (longitudinale curve).

stijging tot de niet-zwangere waarden in het tweede en derde trimester van de zwangerschap. De 10 curves van het longitudinale onderzoek zijn weergegeven in Figuur 7.2. Hieruit blijkt dat de uit de transversale curve berekende stijging vanaf het tweede trimester ook naar voren komt in zeven van de 10 longitudinale curves. Indien er sprake is van een zwangerschap gecompliceerd door Type I diabetes mellitus, zou een geconstateerde daling van het percentage glyco-Hb in het eerste trimester gedeeltelijk kunnen worden verklaard door een normale, fysiologische daling van deze waarde.

### 7.1.3 Bespreking

In de literatuur zijn vier transversale (Leslie et al., 1978; Lind en Cheyne, 1979; Davies en Welborn, 1980; Pollak, 1980) onderzoeken en één longitudinale studie (Widness et al., 1980b) bekend, waarin de invloed van de duur van de normale zwangerschap op de hoogte van de glyco-Hb waarde is onderzocht. De resultaten van deze onderzoeken zijn samengevat in Tabel 8.1. Tussen haakjes staat het aantal bepalingen. In twee studies werd bij de proefpersonen geen GTT verricht en uit de beschrijving van drie studies is niet duidelijk of het pre-HbA<sub>1c</sub> al dan niet werd meebepaald.

Leslie et al. (1978) vonden geen significante verschillen tussen de glyco-Hb waarden in de zwangerschap en die daarbuiten. Lind en Cheyne (1979) zagen een significante daling ten opzichte van de waarden buiten de zwangerschap met een minimum in het begin van het tweede trimester en daarna een gelijkblijven van de HbA<sub>1</sub> waarde. Davies en Welborn (1980) bepaalden geen normaalwaarden buiten de zwangerschap. Zij vonden geen verschil tussen de HbA<sub>1</sub> waarden in het tweede en in het derde trimester, maar de waarde in het eerste trimester was significant lager die in het tweede en derde trimester. Pollak (1980) zag geen verandering in het percentage HbA<sub>1</sub> ten gevolge van de zwangerschap. Widness et al. (1980b) vonden een significante daling van het HbA<sub>1c</sub> van het eerste tot het tweede en van het tweede tot het derde trimester.

Tenslotte zijn er nog twee transversale studies bekend waarin eveneens de invloed van de zwangerschap op het percentage glyco-Hb is beschreven, maar waarin niet exact is aangegeven bij welke zwangerschapsduur de glyco-Hb waarden werden bepaald. Fadel et al. (1979) vonden geen verschil tussen de glyco-Hb waarden tijdens de zwangerschap (n=53) en die daarbuiten (n=23). Zij bepaalden echter geen HbA<sub>1</sub> waarden in het eerste trimester. O'Shaughnessy et al. (1979) vonden wel lagere waarden tijdens de zwangerschap (n=29) dan daarbuiten (n=50) maar het verschil was niet significant. De zwangerschapsduur leek niet van invloed te zijn op de hoogte van de HbA<sub>1</sub> waarden.

Lind en Cheyne (1979), Davies en Welborn (1980) en Widness et al. (1980b) zijn de enigen die, zoals wij, een significante daling van de HbA<sub>1</sub> waarde in de eerste helft van de zwangerschap hebben gevonden. Een tijdelijke daling van het HbA<sub>1</sub> in het eerste trimester kan gedeeltelijk worden verklaard door het feit dat de gemiddelde glucose concentratie in het bloed tijdens de zwangerschap lager is dan

Tabel 7.1. Overzicht van studies betreffen de invloed van de zwangerschap op het percentage geglycosyleerd hemoglobine

	percentage geglycosyleerd hemoglobine ( $\bar{X} \pm SD$ )						GTT	incubatie --/+
	eerste trimester	tweede trimester	derde trimester	direct post partum	buiten de zwangerschap			
<b>Transversaal onderzoek</b>								
Leslie et al. (1978)	6.3 ± 1.0 (10)	5.9 ± 0.8 (10)	---	---	6.6 ± 1.0 (25)	---	---	?
Lind en Cheyne (1979)	7.4 ± 1.0 (20) <sup>o</sup>	6.7 ± 0.7 (20) <sup>+</sup> 6.7 ± 1.2 (20) <sup>†</sup>	6.5 ± 1.0 (20)	---	7.4 ± 1.0 (20)	---	---	?
Davies en Welborn (1980)	7.4 ± 1.5 (13)	8.8 ± 1.8 (14)	8.8 ± 1.5 (77)	---	---	---	---	?
Pollak (1980)	---	8.8 ± 0.5 (16)	8.9 ± 0.7 (48)	8.9 ± 0.6 (33)	8.8 ± 0.4 (15)	---	---	+
<b>Longitudinaal onderzoek</b>								
Widness et al. (1980b)*	5.2 ± 0.6 (8)	4.4 ± 0.3 (9)	4.0 ± 0.3 (8)	4.7 ± 0.8 (7)	5.0 ± 1.1 (7)	---	---	+

\*HbA<sub>1c</sub> waarden. <sup>o</sup>: 9-13 weken; <sup>+</sup>: 20-22 weken; <sup>†</sup>: 26-28 weken. Tussen ( ) het aantal onderzochte vrouwen.

erbuiten (Gillmer et al. 1975a). De lagere gemiddelde glucosespiegel wordt vooral veroorzaakt door de lagere nuchtere glucose concentratie in het bloed (Lind et al., 1973). Bovendien neemt het erythrocyten volume het het vorderen van de zwangerschap toe met  $\pm 250$  ml (18%) bij degenen die geen extra oraal ijzer gebruiken, tot 400 ml (30%) of meer bij vrouwen met ijzer suppletie (Hyttén en Lind, 1973).

Fitzgibbons et al., 1976) stelden vast dat het HbA<sub>1c</sub> gehalte van de jongste erythrocyten bij 15 gezonde, niet zwangere, vrouwen  $3.1 \pm 0.8\%$  was, terwijl het in de oudste erythrocyten, die dus gedurende langere tijd aan glucose waren blootgesteld, was opgelopen tot  $6.0 \pm 1.1\%$ . De toeneming van het relatieve aantal jonge erythrocyten, zoals die in de zwangerschap optreedt, zal dus een daling van het totale percentage glyco-Hb tot gevolg hebben. Met het vorderen van de zwangerschap worden deze jonge erythrocyten ouder en stijgt het percentage glyco-Hb om bovengenoemde redenen.

## *7.2 Mogelijkheden voor klinische toepassing van de bepaling van geglycosyleerd hemoglobine in de zwangerschap*

In de literatuur wordt gesuggereerd dat bepaling van het percentage geglycosyleerd hemoglobine zou kunnen worden gebruikt voor het opsporen van een gestoorde KH-stofwisseling bij zwangeren (Widness et al., 1978b). Ook zou het een aanvullende variabele kunnen zijn voor de controle van de behandeling van vrouwen met diabetes mellitus, niet alleen tijdens de zwangerschap maar ook vóór de conceptie (Kjaergaard en Ditzel, 1979; Miller et al., 1981). Op deze mogelijkheden voor klinische toepassing voor de bepaling van glyco-hemoglobine en op de mogelijke relatie van het percentage HbA<sub>1</sub> met het geboortegewicht wordt in deze paragraaf kort ingegaan.

### *7.2.1 Bepaling van het percentage HbA<sub>1</sub> voor het opsporen van een gestoorde KH-stofwisseling in de zwangerschap*

In 1981 werd in het AZR-D bij 18 patiënten met de diagnose zwangerschapsdiabetes ten tijde van het stellen van de diagnose een glyco-Hb bepaling verricht. Slechts één zwangere had een te hoge waarde, namelijk 9.0%, bij een zwangerschapsduur van 34 weken. De OGTT tijdens de zwangerschap van deze vrouw was als volgt: nuchter: 6.1 mmol/L, na 30 minuten: 8.8 mmol/L, na 60 minuten: 11.6 mmol/L en na 120 minuten: 7.3 mmol/L. De D/N curve was op het tijdstip van 10.00 uur afwijkend (7.6 mmol/L) en patiënte werd behandeld met een diabetes dieet. Daarna was de D/N curve normaal. Zes weken post partum werd er een OGTT verricht met de respectievelijke waarden 5.9, 9.6, 8.7 en 4.1 mmol/L op de bovengenoemde tijdstippen. Het betrof hier dus geen Type I of Type II diabetes mellitus maar uitsluitend een zwangerschapsdiabetes classificatie A.

Shah et al. (1982) deden een prospectief onderzoek bij 90 zwangeren, die wegens het bestaan van risicofactoren voor het testen van de glucosetolerantie in aanmerking kwamen. Uit hun gegevens kan worden berekend dat de sensitiviteit van de HbA<sub>1</sub> bepaling voor het opsporen van zwangerschapsdiabetes 22% was; de specificiteit van 90.2%. De voorspellende waarde van een te hoog percentage HbA<sub>1</sub> voor het hebben van zwangerschapsdiabetes was 36.4. De voorspellende waarde van een normaal percentage HbA<sub>1</sub> voor het niet hebben van zwangerschapsdiabetes was 82.3. Zij concludeerden dan ook dat de HbA<sub>1</sub> bepaling niet kan worden gebruikt als screening voor het opsporen van zwangerschapsdiabetes. De voorspellende waarde van een glyco-Hb bepaling is gering. Er moet eerst sprake zijn van een ernstig gestoorde KH-stofwisseling met hoge glucose concentratie in het bloed, voordat het HbA<sub>1</sub> pathologisch is verhoogd (O'Shaughnessy, 1981).

De OGTT en de bepaling van het glyco-Hb meten verschillende aspecten van de koolhydraatstofwisseling. Eerstgenoemde test meet de functionele reservecapaciteit van het pancreas (Pollak, 1980) terwijl het glyco-Hb de gemiddelde glucosewaarden over de voorafgaande 4-8 weken weerspiegelt. Het glyco-Hb loopt als het ware achter de feiten aan en is dus voor de opsporing van geringe stoornissen van de KH-stofwisseling in de zwangerschap niet geschikt (Miller et al., 1979; O'Shaughnessy, 1981).

### *7.2.2 Bepaling van het percentage HbA<sub>1</sub> ter controle van de metabole behandeling*

Als maat voor de metabole behandeling zijn glucosebepalingen in het bloed moment-opnames, waarop direct actie kan worden ondernomen in de vorm van verandering van dieet, insuline of lichamelijke activiteit. Een glyco-Hb waarde geeft echter een integraal beeld van de metabole controle over de voorafgaande 4-8 weken en heeft ten opzichte van de intensieve controle door middel van frequente glucosebepalingen het voordeel niet tijdrovend te zijn en meer onafhankelijk van de medewerking van de patiënt (Bunn, 1981). Op grond van een glyco-Hb waarde kan echter geen onderscheid worden gemaakt tussen een licht tot matig gestoorde KH-stofwisseling en een normaal KH-metabolisme (O'Shaughnessy et al., 1979; Davies en Welborn, 1980; Pollak, 1980). Wel zou de HbA<sub>1</sub> bepaling een waardevolle aanvulling kunnen zijn voor de metabole controle van de zwangere met Type I diabetes mellitus (Jovanovic en Peterson, 1981). De normale waarde van het glyco-Hb kan dan het doel aangeven, waarnaar moet worden gestreefd; te hoge waarden zijn een waarschuwing dat men niet de juiste therapeutische weg bewandelt (Kjaergaard et al., 1980). Anderzijds kunnen in de zwangerschap, waarin een fysiologische maternale bloedglucosespiegel dient te worden nagestreefd, normale of sub-normale HbA<sub>1</sub> concentraties niet worden opgevat als een bewijs van optimale metabole behandeling (O'Shaughnessy, 1981). Het onderscheidend vermogen van een glyco-Hb bepaling is daarvoor te gering.

### 7.2.3 *Bepaling van het percentage HbA<sub>1</sub> vóór de conceptie bij vrouwen met Type I diabetes mellitus*

Zoals in 6.3.4.4 werd beschreven, lijkt er verband te bestaan tussen een onvoldoende metabole behandeling van vrouwen met Type I diabetes mellitus rond de conceptie en tijdens het eerste trimester van de zwangerschap en het voorkomen van congenitale afwijkingen bij de pasgeborene. In dit kader zou het glyco-Hb als maatstaf kunnen dienen, of aan vrouwen Type I diabetes mellitus het advies kan worden gegeven om zwanger te worden. Dat zou het geval zijn, als met behandeling een nagenoeg normale glyco-Hb waarde is bereikt, die dan ook dient te worden gehandhaafd (Kjaergaard et al., 1980; Gabbe, 1981a; Miedema, 1981). Overigens is hierover in de literatuur (nog) geen prospectief onderzoek bekend. Om het nut van een glyco-Hb bepaling met betrekking tot het voorkómen van congenitale afwijkingen bij kinderen van vrouwen met Type I diabetes mellitus te kunnen aantonen is een prospectief onderzoek nodig waarbij een groot aantal vrouwen in de fertiele leeftijd met kinderwens en Type I diabetes mellitus moet worden betrokken. Omdat het glyco-Hb de gemiddelde bloedglucosespiegel reflecteert over de voorafgaande 4-8 weken is een bepaling vroeg in de zwangerschap ( $\pm 8$  weken) noodzakelijk. Het is duidelijk, dat hiervoor een hechte samenwerking tussen de patiënte, de huisarts, de internist en de gynaecoloog noodzakelijk is.

### 7.2.4 *Bepaling van het percentage HbA<sub>1</sub> in relatie tot het geboortegewicht van het kind*

Tussen de glyco-Hb waarden van zwangeren met een ongestoorde KH-stofwisseling in de periode 34-40 weken ( $n=25$ ) en zes weken post partum ( $n=27$ ) (zie 7.1) en de relatieve geboortegewichten, dat wil zeggen de verhouding tussen het werkelijke geboortegewicht en het geboortegewicht behorend bij de 50e percentiel van de normale gewichtscurve volgens Kloosterman (1970), werd door ons geen correlatie gevonden.

Slechts in twee van de acht publicaties waarin de relatie tussen het HbA<sub>1</sub> en het geboortegewicht van het kind werd onderzocht, was er sprake van een significante positieve correlatie (Widness et al., 1978a; Vintzileos en Thompson, 1980). In het eerstgenoemde onderzoek werd bij 45 vrouwen in het derde trimester van de zwangerschap tot 10 dagen post partum een glyco-Hb bepaling verricht. Deze groep van 45 vrouwen was samengesteld uit 13 "normale" zwangeren zonder risicofactoren voor een afwijkende KH-stofwisseling waarbij in zeven gevallen een ongestoorde IVGTT werd verricht, acht "waarschijnlijk normale" zwangeren zonder risicofactoren, behalve in vijf gevallen obesitas ( $>90$  kg) en géén IVGTT, 10 zwangeren met zwangerschapsdiabetes op grond van een afwijkende IVGTT en tenslotte 14 zwangeren met classificatie B en C volgens White. De tijd, waarop de HbA<sub>1</sub> bepaling werd verricht (vroeg of laat in het derde trimester of direct post partum) werd niet vermeld en bovendien werd voor het bepalen van de correlatie tussen de glyco-Hb waarde en het geboortegewicht de hele groep van 45 vrouwen

tezamen genomen. Om deze redenen kan aan de resultaten van dit onderzoek geen waarde worden gehecht. In het onderzoek van Vintzileos en Thompson (1980) werd bij een groep zwangeren met Type I diabetes mellitus (classificatie B: n=10, C: n=8, D: n=2 en R: n=1) en een groep zwangeren met een normale zwangerschap (n=20), overigens zonder dat bij deze vrouwen een glucosetolerantietest werd verricht, minstens driemaal in de zwangerschap een glyco-Hb waarde bepaald. In de groep zwangeren met Type I diabetes mellitus werd een significante correlatie gevonden tussen het geboortegewicht en de glyco-Hb waarde verkregen bij een zwangerschapsduur van 24-28 weken. In de "normale" groep werd geen significante correlatie gevonden. Dit was evenmin het geval in zes andere publicaties (Fadel et al., 1979; Miller et al., 1979; O'Shaughnessy et al., 1979; Coen et al., 1980; Burke et al., 1981; Niederau et al., 1981). Zowel groepen zwangeren met diabetes mellitus als zwangeren met een normale koolhydraatstofwisseling werden onderzocht. Dit laatste werd overigens niet altijd door middel van een GTT bevestigd. De periode waarin de HbA<sub>1</sub> bepaling werd verricht was in geen van bovengenoemde acht studies gelijk en varieerde van 17 weken zwangerschapsduur tot een week post partum. Omdat het HbA<sub>1</sub> een weerspiegeling is van de gemiddelde glucose waarde over de voorafgaande 4-8 weken lijkt het zinvol een eventueel verband tussen een hoog HbA<sub>1</sub> en macrosomie aan te tonen door middel van een HbA<sub>1</sub> bepaling laat in de zwangerschap of vroeg post partum. Een voorbeeld hiervan is de studie van Steel et al. (1981), die op de eerste of tweede dag post partum het glyco-Hb bepaalden bij 50 vrouwen, die kinderen hadden gekregen met een geboortegewicht boven de 95e percentiel van de normale gewichtcurve en bij 50 vrouwen bevallen van kinderen met een normaal geboortegewicht. Bij negen vrouwen uit de zogenaamde macrosomiegroep en bij één vrouw uit de groep met normale geboortegewichten was er sprake van een te hoog percentage HbA<sub>1</sub> afgemeten naar de voor hun laboratorium geldende normale waarde van het HbA<sub>1</sub>. Alle 100 vrouwen hadden zes weken post partum een normale OGTT.

De praktische consequenties voor het stellen van de waarschijnlijkheidsdiagnose zwangerschapsdiabetes door middel van een te hoge HbA<sub>1</sub> waarde post partum lijken niet groot. In een volgende zwangerschap zal, als er sprake is geweest van een kind met een geboortegewicht van hoger dan de 90e percentiel, toch moeten worden gezocht naar (zwangerschaps)diabetes.



## Follow-up van vrouwen met zwangerschapsdiabetes

Het doel van het in dit hoofdstuk beschreven na-onderzoek van vrouwen, bij wie door ons in de periode 1973-1982 een zwangerschapsdiabetes werd vastgesteld, was na te gaan, hoeveel van deze vrouwen in een eventuele latere zwangerschap weer zwangerschapsdiabetes ontwikkelden en bij hoeveel er tot en met het jaar 1982 sprake was van een aangetoonde diabetes mellitus.

### *8.1 Opzet en uitvoering*

De 261 zwangerschappen met classificatie A en AID (zie 4.3.1) kwamen tot stand bij in totaal 234 zwangeren. In de onderzoeksperiode van 1973-1982 maakten 209 vrouwen ieder één, 23 vrouwen ieder twee en 2 vrouwen ieder drie zwangerschappen door met bovengenoemde classificatie. In de groepen A en AID komen ook patiënten voor met een bekende gestoorde KH-stofwisseling voorafgaande aan de zwangerschap (zie 4.3.1). In enkele gevallen werd bij een vrouw met twee of drie zwangerschappen een gestoorde KH-stofwisseling ontdekt in de tijd tussen de eerste en de tweede of tussen de tweede en de derde zwangerschap. Het is duidelijk dat daarom niet alle zwangeren met classificatie A of AID in dit na-onderzoek onder één noemer kunnen worden gebracht. De zwangeren met een aan de (eerste) zwangerschap voorafgaande of tussentijds ontstane afwijkende KH-stofwisseling vormen een groep van 14 patiënten met 22 door ons gecontroleerde zwangerschappen met classificatie A of AID (14 AID, 8 A). Deze groep is als volgt samengesteld:

– vier vrouwen met één enkele zwangerschap met classificatie A en daaraan voorafgaande een afwijkende OGTT; – drie vrouwen met één enkele zwangerschap en classificatie AID, waarvan een met een afwijkende OGTT en twee met een Type II diabetes mellitus voorafgaande aan de zwangerschap; – een vrouw met twee zwangerschappen, beide met classificatie A en voorafgaande aan de eerste zwangerschap een afwijkende OGTT; – twee vrouwen met twee opeenvolgende zwangerschappen, beide met classificatie AID en voorafgaande aan de eerste zwangerschap een afwijkende OGTT; – drie vrouwen, ieder met twee zwangerschappen met classificatie AID en een afwijkende OGTT (2 vrouwen) respectievelijk Type II diabetes mellitus (één vrouw) voorafgaande aan de tweede zwangerschap; – tenslotte

één vrouw met drie zwangerschappen, waarvan de eerste twee met classificatie A en de laatste met AID en een afwijkende OGTT voorafgaande aan de laatste zwangerschap.

Bij drie patiënten werd direct in aansluiting aan de zwangerschap met classificatie AID een Type I diabetes mellitus ontdekt op grond van gestoorde D/N curves in het kraambed (bloedsuikerwaarden  $>11$  mmol/L). Twee van deze patiënten maakten daarna in 1980 nogmaals een door ons gecontroleerde zwangerschap door. In het derde geval betrof het een zwangere, door ons gecontroleerd in 1981, die daarna niet meer zwanger is geweest.

Van 37 patiënten was, op grond van binnen het AZR-D te achterhalen medisch-administratieve gegevens, voldoende informatie bekend over de huidige KH-stofwisseling en over een eventuele volgende zwangerschap. Aan 194 (234-40) vrouwen werd in eerste instantie schriftelijk en daarna eventueel telefonisch de vraag gesteld of zij nogmaals zwanger waren geweest. Als dat het geval bleek te zijn, werd gevraagd of er in die zwangerschap gezocht was naar suikerziekte en of er op het moment van ontvangst van het vragenformulier sprake was van behandeling wegens suikerziekte. Tevens werd toestemming gevraagd om informatie in te winnen bij de huisarts. Van deze 194 vrouwen hebben er in totaal 151 (77.8%) de reeks vragen beantwoord.

## 8.2 Resultaten

In tabel 8.1 zijn de resultaten van het na-onderzoek betreffende de volgende zwangerschap bij vrouwen met zwangerschapsdiabetes in de voorgeschiedenis weergegeven. De resultaten van zwangerschappen van die vrouwen die in de onderzoeksperiode van 1973 tot 1982 ieder twee ( $n=17$ ) of drie ( $n=1$ ) door het AZR-D gecontroleerde zwangerschappen met zwangerschapsdiabetes doormaakten worden gerangschikt onder "medisch administratief bekende gegevens binnen het AZR-D". Van laatstgenoemde vrouwen werd niemand meer zwanger in 1982. Van de twee keer dat er sprake was van een abortus (Tabel 8.1) was dat in één geval een abortus provocatus. Volgens patiënte was deze ingreep haar aangeraden wegens de "nadelige gevolgen van suikerziekte in de zwangerschap". In Tabel 8.2 zijn de resultaten van het na-onderzoek betreffende de huidige koolhydraatstofwisseling van vrouwen met zwangerschapsdiabetes in de voorgeschiedenis weergegeven. De groep van 127 vrouwen met zwangerschapsdiabetes A in de voorgeschiedenis (Tabel 8.2) kan worden gesplitst in 119 vrouwen met één zwangerschap met classificatie A en 8 vrouwen met ieder twee zwangerschappen met zwangerschapsdiabetes classificatie A (totaal A: 135). De groep van 90 vrouwen met de diagnose AID in de laatste zwangerschap (Tabel 8.2) kan worden gesplitst in 80 vrouwen met één zwangerschap en classificatie AID, drie vrouwen met ieder twee zwangerschappen beide met classificatie AID, zes vrouwen met ieder twee zwangerschappen en achtereenvolgens de classificaties A en AID en tenslotte één vrouw met drie zwangerschappen gecompliceerd door zwangerschapsdiabetes met

Tabel 8.1. Resultaten van het na-onderzoek betreffende de volgende zwangerschap bij 47 vrouwen met zwangerschapsdiabetes in de voorgeschiedenis

	Diagnose tijdens de volgende zwangerschap		Diagnose voorgeschiedenis	
			A	AID
Medisch administratief bekend binnen het AZR-D	O	4	4	—
	A	8	8	—
	AID	12	7	5
	OGTT normaal	10	8	2
Schriftelijk/telefonisch verkregen gegevens	A	3	—	3
	AID	1	1	—
	Abortus	2	1	1
	OGTT normaal	6	4	2
	Onbekend	2	1	1
	Totaal aantal zwangerschappen	48*	34	14

\*Eén patiënte maakte twee volgende zwangerschappen door met zwangerschapsdiabetes AID.

Tabel 8.2. Resultaten van het na-onderzoek betreffende de huidige koolhydraatstofwisseling van vrouwen met zwangerschapsdiabetes in de voorgeschiedenis

	Huidige koolhydraatstofwisseling		Diagnose voorgeschiedenis	
			A	AID
Medisch administratief bekend binnen het AZR-D	OGTT normaal	27	18	9
	OGTT afwijkend	4	—	4
	D.M.* Type I	3	1	2
Schriftelijk/telefonisch verkregen gegevens	D.M.* Type II, dieet	6	3	3
	D.M.* Type II, orale middelen	1	—	1
	D.M.* Type I	2	—	2
	Anamnestic géén afwijkingen	135	82	53
	Géén respons	39	23	16
	Totaal aantal vrouwen	217	127	90

\*D.M.: Diabetes Mellitus.

achtereenvolgens de classificaties A, AID en AID (Totaal AID: 94, totaal A: 7). Het totale aantal zwangerschappen “verborgen” in Tabel 8.2 met classificatie A en AID is dan respectievelijk 142 en 94. De ontbrekende acht in groep A en 17 in groep AID zijn te vinden bij de drie vrouwen met classificatie AID en Type I diabetes mellitus, direct in aansluiting aan deze zwangerschap (zie 8.1) en bij de groep van 14 vrouwen met een vóór de zwangerschap aanwezige KH-stofwisselingsstoornis. De resultaten van het na-onderzoek van deze groep van 14 vrouwen zijn te pluriform om schematisch in tabelvorm te verwerken. Van drie van deze 14 vrouwen waren de medisch administratieve gegevens in het AZR-Dijkzigt bekend. Een patiënte met een zwangerschap en classificatie AID, die vóór deze zwangerschap bekend was met een Type II diabetes mellitus, had drie jaar later, na het volgen van een vermageringsdieet, een normale OGTT. Een tweede patiënte, eveneens eenmaal zwanger, met classificatie AID en een voorafgaande afwijkende OGTT bleek drie jaar na deze zwangerschap een Type I diabetes mellitus te hebben ontwikkeld. De derde patiënte tenslotte, met twee zwangerschappen, beide met classificatie AID en een tussentijds ontstane afwijkende OGTT, ontwikkelde twee jaar na de laatste zwangerschap en vier jaar na de afwijkende OGTT een Type I diabetes mellitus. Bij de resterende 11 vrouwen werd schriftelijk informatie ingewonnen; daarop werd door zeven vrouwen gereageerd. Van deze zeven bleek één vrouw, met één zwangerschap en classificatie AID, die voor de zwangerschap in 1974 een Type II diabetes mellitus had, nog steeds dieet te gebruiken. Een vrouw met twee zwangerschappen, beide AID en tussentijds een afwijkende OGTT, had sinds de laatste partus een dieet wegens afwijkende dagcurves. Eén patiënte met twee zwangerschappen, beide AID en tussentijds een Type II diabetes mellitus, gebruikte nog steeds dieet. Uit de antwoorden van de overige vier patiënten, allen bekend met een afwijkende OGTT buiten de zwangerschap bleek dat er (nog) geen sprake was van Type I of Type II diabetes mellitus.

### 8.3 *Bespreking*

In 1977 publiceerde Coelingh Bennink de resultaten van een retrospectief onderzoek bij 58 vrouwen met zwangerschapsdiabetes in de voorgeschiedenis. Het recidief percentage van zwangerschapsdiabetes bedroeg in deze groep 25, wanneer hij zijn eigen bovengrenswaarden van de OGTT hanteerde (zie 4.1.2) en 30% wanneer die van Van Riet et al. (1974) werden gebruikt. O’Sullivan en Mahan (1964) vonden bij 50% van de vrouwen die weer een zwangerschap doormaakten, een in dezelfde mate of ernstiger gestoorde OGTT. Het recidief percentage in ons materiaal is 50 (24 keer A of AID, Tabel 8.1). Het is daarom niet nodig om louter en alleen op grond van een zwangerschapsdiabetes in de voorgeschiedenis een medische indicatie te geven voor de te verwachten problemen in een volgende zwangerschap. Het feit dat een patiënte met classificatie AID een volgende zwangerschap zou zijn ontraden op grond van de “nadelige gevolgen van suikerziekte in de zwangerschap” is een voorbeeld van het misverstand dat hierover bestaat.

De incidentie van diabetes mellitus (Type I of Type II) na het optreden van zwangerschapsdiabetes lijkt in onze patiëntengroep niet hoog. Uit Tabel 8.2 blijkt dat 12 vrouwen na een zwangerschap gecompliceerd door zwangerschapsdiabetes een Type I (n=5) of Type II (n=7) diabetes mellitus hebben ontwikkeld. In de groep van 14 patiënten met een voor de zwangerschap aangetoonde stoornis in de KH-stofwisseling zijn er nog drie gevallen (zie 8.2) namelijk, eenmaal Type I en tweemaal Type II diabetes mellitus. Bij de patiënten waarvan wij de gegevens konden achterhalen is het percentage van Type I of Type II diabetes mellitus in de orde van grootte van 8 over een mediane observatieperiode van vijf jaar met een spreiding van twee tot negen jaar. Daarbij dient te worden opgemerkt dat slechts 50% van de patiënten gedurende vier jaar of meer werden vervolgd.

Literatuurgegevens met betrekking tot langdurig na-onderzoek bij vrouwen met zwangerschapsdiabetes zijn schaars. O'Sullivan en Mahan (1964), die van mening waren dat, naarmate de OGTT tijdens de zwangerschap ernstiger gestoord was, de kans op een afwijkende glucosetolerantie op latere leeftijd toenam, vonden na een periode van acht jaar in 22.6% van de gevallen volgens hun criteria manifeste diabetes mellitus. Drury en Timoney (1970) verrichtten na-onderzoek bij 220 vrouwen met zwangerschapsdiabetes over een periode van vijf jaar. Daarvan werden 65 patiënten de volle vijf jaar gecontroleerd en er werd slechts in vier gevallen een manifeste diabetes mellitus vastgesteld. Voorlopig kan over de grootte van de kans op het krijgen van diabetes mellitus na zwangerschapsdiabetes op grond van de ter beschikking staande literatuurgegevens slechts worden gespeculeerd. Dat deze kans niet zo groot is als het onderzoek van O'Sullivan en Mahan (1964) suggereert, blijkt uit longitudinale onderzoeken van Fajans et al. (1973) en Logie et al. (1974). Zij vonden bij patiënten met niet behandelde zogenaamde "chemische diabetes" respectievelijk over een onderzoeksperiode van 9 en 16 jaar in 5.6% en 10% van de gevallen Type I diabetes mellitus.

Uit de resultaten van ons na-onderzoek kan niet worden opgemaakt, bij hoeveel vrouwen, die een "zwangerschapsdiabetes" hebben gehad, op dit moment sprake is van een afwijkende OGTT. Een aantal auteurs (Khojandi et al., 1974; Jovanovic en Peterson, 1982) adviseert om zes weken post partum een OGTT te verrichten. Bij een gering aantal vrouwen bij ons onder controle wegens zwangerschapsdiabetes werd zes weken post partum een OGTT verricht. Wanneer het uitsluiten van een manifeste diabetes de enige reden is om zes weken post partum een OGTT te verrichten, lijkt dit, gezien de bovengenoemde gegevens niet zo zinvol. Mensen met een afwijkende OGTT worden niet behandeld en het gevaar van stigmatisering van die personen als "suikerzieke" is aanwezig. Een "zwangerschapsdiabetes" in de voorgeschiedenis dient als waarschuwingssignaal te worden opgevat in een eventuele volgende zwangerschap. Wellicht zou een OGTT ongeveer zes weken post partum wel zin hebben bij een adipeuze vrouw met "zwangerschapsdiabetes". Een eventuele gestoorde OGTT zou een extra motief kunnen vormen om te vermageren.

## Conclusies en aanbevelingen

Op grond van de in de voorgaande hoofdstukken besproken resultaten van opsporing, diagnostiek en behandeling van diabetes mellitus in de zwangerschap in het AZR-D zal worden getracht de in de inleiding (Hoofdstuk 1) gestelde vragen te beantwoorden. Ook zal in dit hoofdstuk kort worden ingegaan op een aantal nieuwe inzichten betreffende het opsporen van diabetes mellitus in de zwangerschap door middel van één enkele screenende bloedsuikerbepaling en op nieuwe opvattingen voor wat betreft de controle en behandeling van zwangeren met diabetes mellitus. Bij het doen van aanbevelingen voor het aanbrengen van wijzigingen in het tot nu toe door ons gevoerde beleid zal ook met deze nieuwe opvattingen rekening worden gehouden.

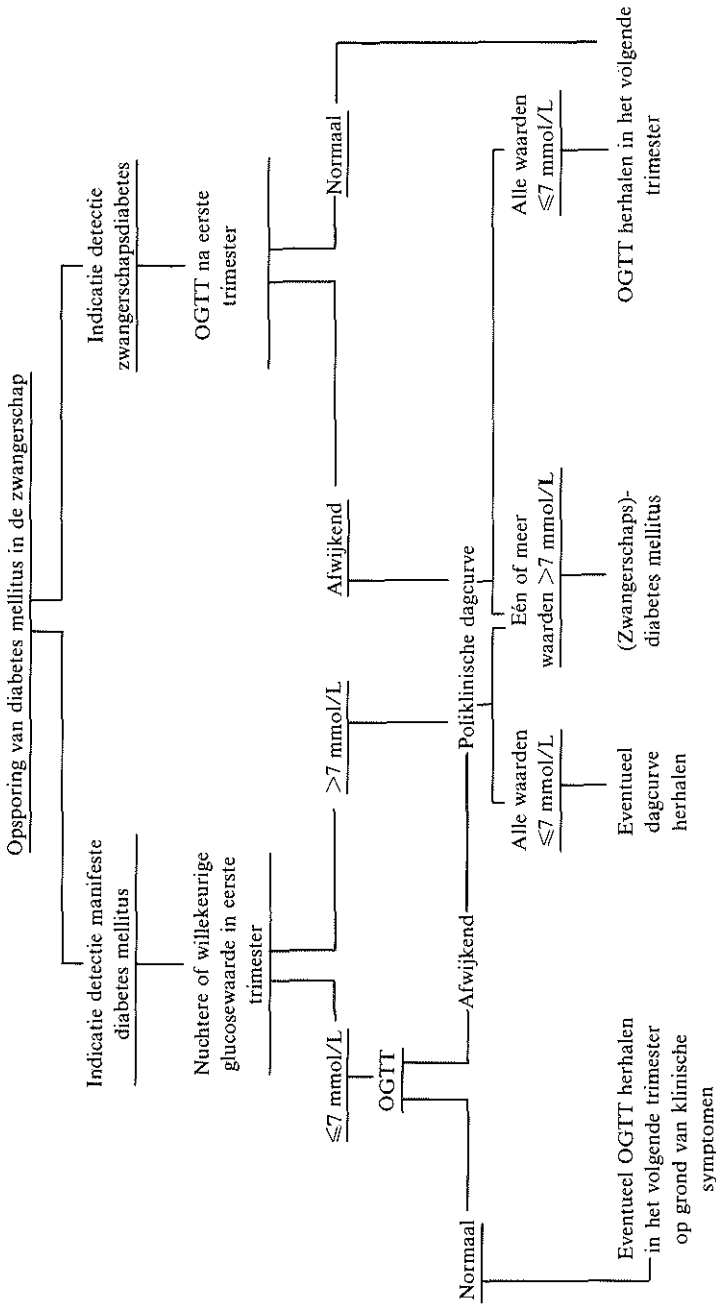
Voor wat betreft het hanteren van risicofactoren voor het opsporen van diabetes mellitus in de zwangerschap mag men op grond van de daarvoor in de literatuur gehanteerde criteria concluderen, dat dit zowel in de periode vóór als vanaf 1977 heeft voldaan aan de daaraan te stellen eisen. De indicaties voor het verrichten van een OGTT werden op grond van literatuurgegevens in 1977 aangepast. Hierbij kunnen met betrekking tot enkele risicofactoren een aantal aanvullende opmerkingen worden gemaakt. De indicatie glucosurie lijkt, tengevolge van de veranderde renale fysiologie met het vorderen van de zwangerschap een steeds minder belangrijke opsporende waarde te hebben. De indicaties leeftijd en adipositas van de zwangere zijn daarentegen voor het opsporen van zwangerschapsdiabetes van groot belang. Wanneer er sprake is van een combinatie van risicofactoren neemt de kans op het vinden van een gestoorde KH-stofwisseling toe. De glucosetolerantie kan reeds in het eerste trimester worden getest, indien er sprake is van een indicatie voor het opsporen van manifeste diabetes mellitus ("Eenmalige" indicatie). Bij voorkeur dient dan eerst een oriënterende nuchtere of postprandiale glucoseconcentratie in het bloed te worden bepaald. Omdat de glucosetolerantie afneemt naarmate de zwangerschap vordert, lijkt het testen van de glucosetolerantie op een indicatie ter detectie van zwangerschapsdiabetes ("Herhaalde" indicatie) vooral zinvol in de loop van het tweede trimester. Het rendement van een OGTT in het eerste trimester is, voor wat betreft het opsporen van zwangerschapsdiabetes, klein.

Het belangrijkste verschil tussen de twee in ons onderzoek bestudeerde periodes is het feit, dat de diagnose zwangerschapsdiabetes in de periode vanaf 1977 pas werd gesteld wanneer zowel een OGTT als een D/N curve afwijkend waren. De OGTT werd vanaf die tijd gebruikt als screeningstest, de uiteindelijke diagnose werd gesteld op een afwijkende D/N curve bij een normaal dieet. De argumenten

voor deze diagnostiek, die afwijkt van de in alle overige centra gebruikelijke, zijn naar voren gebracht in hoofdstuk 4. Ondanks het feit dat vanaf 1977 bij 29% van de zwangeren met een afwijkende OGTT een normale D/N curve werd gevonden en de diagnose zwangerschapsdiabetes dus niet werd gesteld, was het percentage zwangerschapsdiabetes van 2.9 op de totale populatie zwangeren hoger dan het percentage van 1.2 in de daaraan voorafgaande periode. Het verschil van 1.7% is mogelijk deels te verklaren door een meer intensieve screening in de periode vanaf 1977, deels door het niet meer verrichten van een zogenaamde “verkorte” OGTT. Op grond van onze in 4.2.2.1 besproken resultaten mag worden geconcludeerd, dat de opsporende waarde van een “verkorte” OGTT gering is. Daarom lijkt het besluit om de “verkorte” OGTT in de periode vanaf 1977 niet meer te gebruiken een verbetering te zijn geweest ten opzichte van de periode daarvoor. Uit onze resultaten voor wat betreft de opsporende waarde van de OGTT in de periode vanaf 1977 (Tabel 4.7) blijkt, dat de diagnose zwangerschapsdiabetes slechts in vier gevallen zou zijn gemist, wanneer tijdens de OGTT geen twee-uurswaarde zou zijn behaald. Als screeningstest kan de “4 punts” OGTT daarom worden vervangen door een “3 punts” OGTT met een nuchtere, een half-uurs- en een één-uurswaarde. De nuchtere waarde is daarbij ook een belangrijke maat voor de ernst van de eventuele aanwezige KH-stofwisselingsstoornis en een controle of de zwanger nuchter is.

Voor het stellen van de diagnose zwangerschapsdiabetes kan op grond van onze resultaten (zie 4.2.3.1) de klinische D/N curve worden vervangen door een poliklinische dagcurve. Het stellen van de diagnose is namelijk in geen enkel geval afhankelijk geweest van de glucoseconcentratie om 22.00, 02.00 of 06.00 uur. Bovengenoemde veranderingen van de OGTT en de D/N curve kunnen daarom worden ingevoerd zonder afbreuk te doen aan de kwaliteit van opsporing en diagnostiek van zwangerschapsdiabetes. De opsporing en de diagnostiek zou dan kunnen worden uitgevoerd zoals weergegeven in Figuur 9.1.

De laatste 10 jaar hebben verschillende onderzoekers het nut van één enkele bepaling van de glucoseconcentratie in het bloed voor het opsporen van diabetes mellitus in de zwangerschap bestudeerd en beschreven. In Tabel 9.1 zijn deze onderzoeken schematisch weergegeven. O’Sullivan et al. (1973) zijn de enigen die, zowel bij een positieve (afwijkende) als bij een negatieve (normale) uitslag van de screenende bloedsuikerwaarde, een OGTT verrichtten. Daardoor kunnen zij een uitspraak doen over de gevoeligheid en de specificiteit van de gevolgde procedure. De gevoeligheid was in hun onderzoek 79% bij 752 zwangeren en de specificiteit 87%. Wanneer uitsluitend zwangeren met een leeftijd ouder dan 25 jaar bij het onderzoek werden betrokken, waardoor de populatie te screenen zwangeren met meer dan de helft werd teruggebracht, was de gevoeligheid 88% en de specificiteit 82%. Een nadeel van dit onderzoek is echter dan 389 van de 752 onderzochte zwangeren uitsluitend in het eerste en tweede trimester van de zwangerschap werden gescreend (O’Sullivan, 1980). Het is niet onaannemelijk, dat vanwege de afnemende glucosetolerantie naarmate de zwangerschap vordert, in het derde trimester nog gevallen van diabetes mellitus zouden kunnen worden gediagnosticeerd.



Figuur 9.1. Voorgestelde wijze van opsporing en diagnose van diabetes mellitus in de zwangerschap.



Tabel 9.1. Waarde van een screenende bloedsuikerbepaling voor het opsporen van diabetes mellitus in de zwangerschap

	Zwangerschaps- duur (trimester)	Belasting	Tijd	Medium	Criterium mmol/L	GTT indien screenende bepaling negatief	Selectie op screenings- factoren
Chen et al. (1972)	onbekend	ontbijt	120'	veneus bloed	>5.6	neen	ja
O'Sullivan et al. (1973)	1-3	50 gram glucose	60'	veneus plasma	≥7.2	ja	neen
Amankwah (1976)	3	50 gram glucose	60'	veneus plasma	≥7.2	neen	neen
Gillmer et al. (1980)	1-3	50 gram glucose	60'	veneus bloed	≥7.7	neen	ja/neen
Merkatz et al. (1980)	2-3	75 gram glucose	120'	capil. bloed	≥6.7	neen	neen
Mestman (1980)	1-3	100 gram glucose	120'	veneus plasma	≥7.8	neen	ja
Lavin et al. (1981)	1-3	50 gram glucose	60'	veneus plasma	≥8.4	neen	ja/neen
Que et al. (1983)	2	ontbijt	0-120'	capil. bloed	variabel	neen	neen

In 1980 publiceerden Freinkel en Josimovich de conclusies van een workshop over zwangerschapsdiabetes, gehouden onder auspiciën van de American Diabetes Association. Ten aanzien van de opsporing en diagnostiek werden ambitieuze aanbevelingen gedaan. In principe zou iedere zwangere minstens éénmaal, in de 24-28e zwangerschapsweek, op het voorkomen van een gestoorde KH-stofwisseling door middel van één enkele screenende bloedsuikerbepaling moeten worden getest. De methoden van O'Sullivan et al. (1973), Merkatz et al. (1980) en Mestman et al. (1980) (Tabel 9.1) werden geschikt geacht. Na een positieve (afwijkende) screenende waarde zou een OGTT volgens de criteria van O'Sullivan en Mahan (1964) moeten worden uitgevoerd. Guttorm (1974) en Macafee en Beischer (1974) vonden in een groep zwangeren zonder risicofactoren in respectievelijk 0.3% en 0.1% van de gevallen een gestoorde OGTT. Het rendement van screenen van een niet-geselecteerde groep zwangeren zonder risicofactoren zal daarom gering zijn. Het is twijfelachtig of de kosten en de moeite die met deze intensieve screeningsmethode gepaard gaan opwegen tegen de voordelen van enkele extra gediagnostiseerde gevallen van zwangerschapsdiabetes. Vooral nog lijkt het zinvoller het aantal OGTT's in een zwangerenpopulatie te beperken door het afmeten van de grootte van het risico op een gestoorde KH-stofwisseling per individu.

De metabole controle en behandeling van vrouwen met diabetes mellitus in de zwangerschap onderscheidde zich in de periode vanaf 1977 in diverse opzichten van die in de periode daarvoor. Uit de resultaten beschreven in hoofdstuk 5 blijkt dat de controle en behandeling vanaf 1977 meer intensief werd uitgevoerd, de behandeling met dieet meer was aangepast aan de daarvoor in de literatuur gestelde criteria, de benodigde hoeveelheden insuline hoger waren, de duur van klinische opname van zwangeren met diabetes mellitus lager was en de bereikte gemiddelde glucoseconcentraties in het bloed lager waren dan in de periode vóór 1977. De controle was intensiever omdat alle zwangeren met een vorm van diabetes mellitus (A t/m H) d.m.v. D/N curves werden gecontroleerd. Het belang van een meer gestroomlijnde administratieve verwerking van de gegevens werd ingezien. Voor wat betreft de glucosurie en/of acetonurie was de administratie in beide onderzoeksperiodes onvoldoende. Evaluatie van deze gegevens was daardoor niet mogelijk.

Voor wat betreft de bereikte gemiddelde glucoseconcentraties mag worden geconcludeerd dat deze in beide onderzoeksperiodes aan de door ons gestelde criteria hebben voldaan. Dit werd echter, vooral in de periode vanaf 1977, bereikt met soms zeer hoge doseringen insuline en ten koste van hypoglycemiën en langdurige klinische opname. In hoofdstuk 5 werd reeds gesuggereerd, dat dit ten dele zou kunnen worden veroorzaakt door het aanpassen van de insulinedosering, uitsluitend op grond van postprandiale glucoseconcentraties in het bloed. Wellicht zou een meer voorzichtige instelling, waarbij meer rekening wordt gehouden met preprandiale glucosewaarden om 11.30 uur en 16.30 uur, zowel de frequentie van aanvallen van hypoglycemie als ook de benodigde hoeveelheid insuline kunnen doen afnemen. Omdat onze populatie zwangeren voor minstens 40% is samengesteld uit oorspronkelijk niet uit Nederland afkomstige zwangeren met communicatieproblemen en socio-culturele verschillen, is een periode van klinische opname vaak niet te voorkomen.

De metabole controle en behandeling van zwangeren tijdens de baring en het kraambed behoeven, gezien de bereikte resultaten, niet te worden aangepast. Wel dient tijdens de baring met de toediening van glucose enige voorzichtigheid te worden betracht.

De laatste zes jaar hebben zelfcontrole, zelfregulatie en systemen voor continue insuline infusie nieuwe mogelijkheden voor behandeling van patiënten met diabetes mellitus geschapen (Sönksen, 1977; Howe-Davies et al., 1978; Peacock et al., 1979; van Ballegooie et al., 1983). De patiënt met diabetes mellitus kan sinds enige tijd op eenvoudige wijze zelf de glucoseconcentratie in bloed, verkregen door een vingerprik, controleren, bijvoorbeeld door gebruik te maken van glucose-oxydase-peroxidase bevattende strips (Haemo-Glukotest®). Afgezien van het gemak voor de patiënt, arts en laboratorium en het aspect van de kostenbesparing heeft zelfcontrole het grote voordeel, dat de glucoseconcentratie frequent en onder voor de patiënt normale levensomstandigheden (werk, rust, ontspanning enz.) kan worden gecontroleerd. Tevens kan de patiënt worden geleerd zelf het dieet en/of de insulinedosering aan te passen. Door deze zelfregulatie wordt de patiënt veel minder afhankelijk van de arts en andere behandelende deskundigen. Belangrijk voor het slagen van deze methoden is de volledige medewerking van zowel de patiënt als van het behandelende team deskundigen. De problemen ontstaan vooral in de eerste 2 à 3 maanden van de zelfregulatie, als gevolg van onervarenheid of onoplettendheid van de patiënt (van Ballegooie, 1981, persoonlijke mededeling).

Met betrekking tot zwangeren lijkt de methode van zelfcontrole in combinatie met zelfregulatie voorbehouden aan vrouwen met een reeds langer bestaande Type I diabetes mellitus, die al jaren bekend zijn met de problemen, die door hun ziekte en door intensieve behandeling kunnen worden veroorzaakt (Gabbe, 1981b). Het is de vraag of het lonend is om vrouwen met een – tijdelijke – zwangerschapsdiabetes AID te motiveren voor en te trainen in zelfcontrole en zelfregulatie. De gemiddelde duur van een dergelijke trainingsperiode ligt rond de twee tot drie maanden; omstreeks het tijdstip dat de zwangere op verantwoorde wijze in staat zal zijn tot zelfcontrole en zelfregulatie is de zwangerschap – en daarmee het probleem – voorbij. Wel kan worden overwogen om vrouwen met zwangerschapsdiabetes groep A uitsluitend zelfcontrole te laten uitvoeren. Aan de hand van de door de patiënte in het diabetes dagboek genoteerde glucosewaarden kan dan worden besloten of het aanvullend (poli)klinisch bepalen van glucoseconcentraties al dan niet nodig is.

In 1977 publiceerden Pickup et al. de eerste ervaringen met Continue Subcutane Insuline Infusie (CSII) met behulp van een draagbaar pompje. Sindsdien mag zich deze techniek in een toenemende populariteit verheugen en is er sprake van steeds nieuwe technische ontwikkelingen op het gebied van insuline infusiepompjes. Voor een uitgebreid overzicht wordt verwezen naar Van Ballegooie (1983). CSII is, vooral in het begin, een zeer arbeidsintensieve behandelingswijze, zowel voor de arts als voor de patiënt. Alleen patiënten, die met conventionele behandeling met 2 tot 4 subcutane insuline injecties per dag niet stabiel zijn in te stellen en die op de hoogte zijn van alle voor- en nadelen, komen in aanmerking voor een insuline

infusiepompje (Nelson et al., 1980; ADA, 1982). CSII lijkt voor die mensen een aanwinst te kunnen betekenen, vooral wanneer een scherpe regulatie gewenst is, bijvoorbeeld in de zwangerschap. Vaak voorkomende problemen zijn het te laat verwisselen van batterij, spuit of naaldje, het vergeten van de bolusinjecties vóór de maaltijden, en onvoldoende aanpassing van de insulinedosering aan gewijzigde omstandigheden (ziekte, lichamelijke inspanning). Ook kan zich een aantal technische problemen voordoen, zoals onvoldoende of geen werking van de batterij, defecte motor/te langzaam of te snel lopen van de pomp, losraken van het naaldje, lekkage van insuline langs de aansluiting van het catheterspuitje, verstopping van het naaldje en afknikken van het catheterslangetje. De meeste problemen veroorzaken, als ze niet tijdig worden ontdekt, een bloedsuikerstijging. Hypoglycemieën kunnen ontstaan door plotselinge, sterke lichamelijke inspanning. Ook kan teveel insuline worden toegediend, bijvoorbeeld door een te hoge basale infusiesnelheid. Omdat soms ernstige calamiteiten in de vorm van keto-acidotisch- of hypoglycemisch coma kunnen optreden is een 24-uurs telefoon-wachtdienst absolute noodzaak. Tenslotte moet het behandelend team beschikken over voldoende tijd voor begeleiding en instructie en moet er voldoende materiaal (reservepompen) aanwezig zijn.

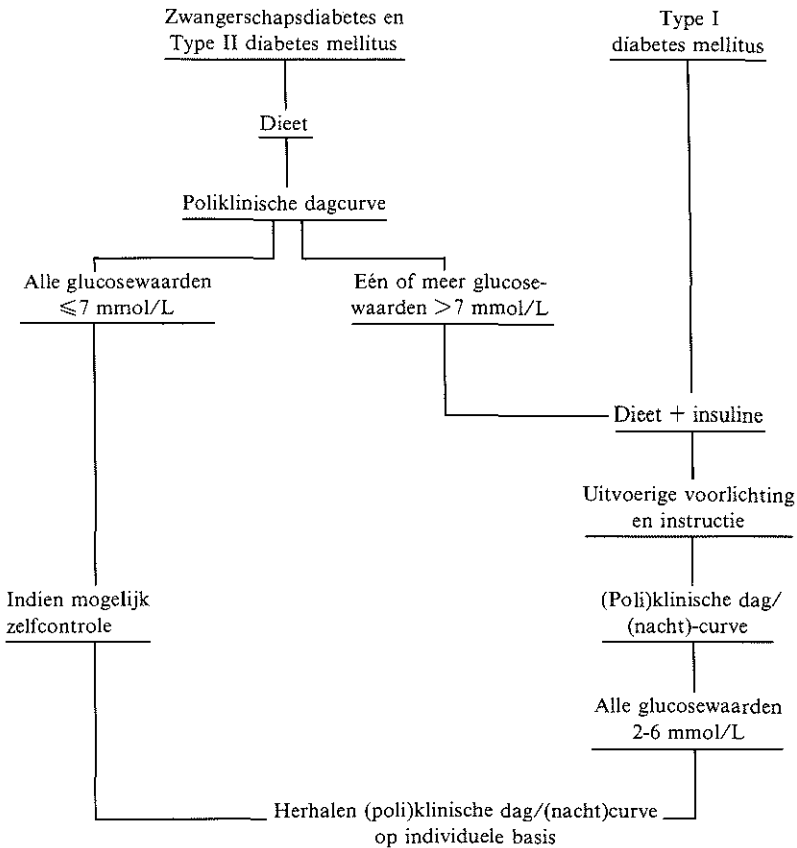
Er zijn nog weinig aanwijzingen dat behandeling met humane insuline, verkregen door recombinant DNA technieken of door modificatie van varkensinsuline, belangrijke voordelen biedt boven behandeling met sterk gezuiverde varkensinsuline (Home en Alberti, 1982; Skyler, 1982; Jacobs, 1983).

Voor wat betreft het gebruik van geglycosyleerd hemoglobine als maat voor de gemiddelde glucoseconcentratie in de zwangerschap kunnen op grond van het in hoofdstuk 7 besprokene enkele conclusies worden geformuleerd. De bepaling van het percentage HbA<sub>1</sub> als methode voor opsporing van een gestoorde KH-stofwisseling lijkt niet zinvol. Voor de controle van de metabole behandeling van zwangeren met Type I diabetes mellitus kan de bepaling van het percentage HbA<sub>1</sub> worden gebruikt als een aanvulling op de controle door middel van het meten van glucoseconcentraties in het bloed. Een HbA<sub>1</sub> waarde binnen normale grenzen is geen garantie voor een optimale diabetes regulatie; te hoge waarden zijn een waarschuwing dat men niet de juiste therapeutische weg bewandelt. Bij vrouwen met Type I diabetes mellitus lijkt bepaling van het percentage HbA<sub>1</sub> ter controle van de behandeling voorafgaande aan de zwangerschap nuttig met het oog op het eventueel voorkómen van congenitale afwijkingen. Uitgebreid prospectief onderzoek of deze laatste overweging gerechtvaardigd is dient te worden verricht. Tenslotte lijkt de bepaling van het percentage HbA<sub>1</sub> in relatie tot het geboortegewicht van de pasgeborene weinig praktische waarde te hebben.

Op grond van onze resultaten en de hierboven beschreven nieuwe inzichten kan de in Figuur 5.2 weergegeven methode van controle en behandeling van zwangeren met diabetes mellitus op een aantal onderdelen worden gewijzigd. Al naar gelang de ernst van de (zwangerschaps)diabetes en de (in)stabiliteit van de instelling kan de controle van de glucoseconcentraties in het bloed d.m.v. een poliklinische dagcurve dan wel een klinische D/N curve worden uitgevoerd. Voor de zwangerschaps-

diabetes groep A lijkt het bepalen van een poliklinische dagcurve met enkele postprandiale- en eventueel preprandiale waarden voldoende. De diagnose AID zal daardoor niet worden gemist. Of de zwangere met diabetes mellitus groep A in staat is tot zelfcontrole zal voor iedere patiënte individueel moeten worden uitgemaakt. Zeker is dat dit een aanzienlijke kostenbesparing zal betekenen, gepaard gaande met een vermindering van de belasting voor de patiënten.

In Figuur 9.2 is de voorgestelde wijze van controle en behandeling schematisch weergegeven. Voor wat betreft de tijdstipen waarop glucosebepalingen dienen te worden uitgevoerd lijkt het, gezien onze resultaten en de overwegingen betreffende de hoeveelheden insuline, de frequentie van hypoglycemiën en de duur van klinische opname (Hoofdstuk 5) in de groepen AID t/m H zinvol aan de in de periode vanaf 1977 gehanteerde tijdstippen twee preprandiale bepalingen om 11.30 uur en 16.30 uur toe te voegen. Het volledige tijdschema wordt dan: 10.00, 11.30, 14.00, 16.30 en 19.00 uur voor de dagcurve, met daarbij 22.00, 02.00 en 06.00 voor de D/N curve.



Figuur 9.2. Voorgestelde wijze van controle en behandeling van diabetes mellitus in de zwangerschap.

Voor het realiseren van een geslaagde metabole controle en behandeling van een zwangere met diabetes mellitus is een volledige inzet van de zwangere alsook van de behandelend geneeskundige noodzakelijk. Bij het beantwoorden van de vraag welk type specialist deze controle moet verrichten dient het belang van een strikte controle en behandeling voorop te staan. Hoewel dit op grond van ons onderzoek niet kan worden aangetoond, lijkt het aan te bevelen dat een zwangere met een ernstige vorm van Type I diabetes mellitus in principe wordt behandeld en begeleid in een ziekenhuis waar met de problematiek rond diabetes mellitus in de zwangerschap voldoende ervaring bestaat.

Voor wat betreft de wijze waarop de obstetrische zorg voor zwangeren met diabetes mellitus in de jaren 1973-1982 werd uitgevoerd zijn, gezien de eisen die daaraan in de literatuur worden gesteld en de bereikte resultaten, geen veranderingen noodzakelijk.

De aantallen behandelde patiënten in de periode vóór 1977 t.o.v. de periode daarna zijn te klein, om een uitspraak te doen over het resultaat van de verlaging van de grens van de glucoseconcentratie van 8 mmol/L naar 7 mmol/L, waarboven behandeling met insuline werd ingesteld. Wel lijkt foetale macrosomie tengevolge van een meer strikte metabole behandeling minder vaak voor te komen, gezien de gevonden verschillen tussen de groepen AID I en AID II. De obstetrische resultaten van de patiëntengroepen en de referentiegroepen zijn in het algemeen niet verschillend. Het aantal zwangeren met classificatie O is te klein om over het verschijnsel macrosomie in deze groep een uitspraak te doen. Het vrij hoge percentage macrosomie in deze groep kan enerzijds worden veroorzaakt door selectie van zwangeren, die op genetische basis grote kinderen krijgen. Anderzijds blijft het mogelijk, hoewel onwaarschijnlijk, dat een licht afwijkende OGTT zonder afwijkende D/N curve toch gepaard gaat met een hoger dan gemiddeld aanbod van glucose aan de foetus. Op grond van onze obstetrische resultaten is het niet noodzakelijk de obstetrische zorg voor zwangeren met diabetes mellitus te wijzigen.

Voor wat betreft de beantwoording van de laatste in hoofdstuk 1 geformuleerde vraagstelling wordt verwezen naar paragraaf 8.3.

## Samenvatting

In *Hoofdstuk 1* wordt een kort historisch overzicht gegeven van de resultaten van controle en behandeling van zwangeren met diabetes mellitus. Vervolgens worden de doelstellingen omschreven van de toetsing van de methode van opsporing en behandeling van zwangeren met diabetes mellitus in het AZR-Dijkzigt in de periode van 1973 tot 1982. Tenslotte worden de vraagstellingen van het onderzoek geformuleerd.

In *Hoofdstuk 2* wordt ingegaan op recente inzichten betreffende de classificatie van diabetes mellitus in het algemeen en van zwangerschapsdiabetes in het bijzonder. De classificatie van White werd door ons enigszins gewijzigd; zwangeren met insuline-afhankelijke zwangerschapsdiabetes werden ondergebracht in groep AID (A, Insulin-Dependent). De overwegingen, die tot deze aanpassing hebben geleid, worden besproken.

In *Hoofdstuk 3* wordt beschreven hoe de gegevens voor het onderzoek werden verzameld, geregistreerd en verwerkt. De patiëntengroep bestaat uit representatieve- (n=321) en niet-representatieve (n=23) zwangeren met een vorm van diabetes mellitus. Via de methode van "matched controls" werd op basis van vijf variabelen of voorwaarden een referentiegroep (n=321) samengesteld. Voor de zogenaamde niet-representatieve patiënten werden geen controle-zwangeren geselecteerd.

In *Hoofdstuk 4* worden de methoden en resultaten beschreven van het opsporen en de diagnostiek van diabetes mellitus in de zwangerschap in het AZR-Dijkzigt van 1973 tot en met 1976 en van 1977 tot 1982. Ingegaan wordt op de indicaties of risicofactoren, die in de bovengenoemde twee perioden werden gehanteerd om een OGTT te verrichten. In de periode vanaf 1977 was voor de diagnose zwangerschapsdiabetes, behalve een afwijkende OGTT, ook een afwijkende zogenaamde dag-en-nacht-curve noodzakelijk. Daarbij werd onder afwijkend verstaan het voorkomen van glucosewaarden hoger dan 7 mmol/L. De overwegingen, die hebben geleid tot de veranderingen in de diagnostische criteria in de laatste periode worden aan de hand van de relevante literatuur besproken. De frequentie van het voorkomen van de verschillende indicaties voor het verrichten van een OGTT voor het opsporen van diabetes mellitus werd vergeleken met gegevens uit de literatuur. De voorspellende waarde van de OGTT als geheel en van de afzonderlijke glucosewaarden werd nader onderzocht. In 73% van de gevallen bleek bij een te hoge glucoseconcentratie een half uur of één uur na orale belasting met 50 g glucose de diagnose diabetes mellitus op grond van de dag-nacht-curve te kunnen worden gesteld. Bij combinatie van twee of meer afwijkende waarden steeg dit percentage tot 82%. Bij de dag-nacht-curve werd de meeste informatie verkregen uit de

glucoseconcentratie om 10.00 uur (na het ontbijt) en om 19.00 uur (na de avondmaaltijd). De nachtwaarden droegen niet bij aan het stellen van de diagnose. Tenslotte wordt de samenstelling van de patiëntengroepen in een Tabel weergegeven.

In *Hoofdstuk 5* wordt allereerst de uitvoering van de controle van de glucoseconcentraties in het bloed ("metabole controle") en van de regulatie van de bloedsuikerwaarden ("metabole behandeling") tijdens de zwangerschap, baring en kraambed besproken en getoetst aan gegevens uit de literatuur. De resultaten van de metabole controle en behandeling voor wat betreft het dieet, de hoeveelheden insuline, de glucoseconcentraties en tenslotte de duur van de klinische observatie van zwangeren met diabetes mellitus in de groepen AID en B-H worden beschreven, in tabelvorm weergegeven en getoetst aan vergelijkbare literatuurgegevens. Uit onze resultaten blijkt dat de streef-glucosewaarden van 8 mmol/L vóór 1977 en 6 mmol/L vanaf 1977 in de groepen AID en B-H in het merendeel van de gevallen werden bereikt. Dit ging gepaard met het gebruik van relatief grote hoeveelheden insuline en met een vaak langdurige klinische opname van de patiënt.

In *Hoofdstuk 6* wordt de wijze van uitvoering besproken van de obstetrische zorg bij zwangeren met diabetes mellitus tijdens de zwangerschap, baring en kraambed. De resultaten van de obstetrische zorg worden per onderzochte periode en per groep volgens de classificatie van White vergeleken met de resultaten, verkregen bij zwangeren uit de overeenkomstige referentiegroepen. Vergelijkbare literatuurgegevens worden bij de bespreking van de resultaten betrokken.

Een belangrijke conclusie is, dat met de verlaging van de streef-glucosewaarde van 8 mmol/L naar 6 mmol/L bij zwangeren met insuline-afhankelijke (zwangerschaps)diabetes mellitus het percentage pasgeborenen met macrosomie significant afnam. De algemene conclusie is, dat bij het merendeel van de zwangeren met een vorm van diabetes mellitus met strikte regulatie van de glucoseconcentraties en een intensieve obstetrische controle en neonatale zorg obstetrische en perinatale resultaten kunnen worden verkregen, die vergelijkbaar zijn met die bij zwangeren zonder een aangetoonde koolhydraatstofwisseling.

In *Hoofdstuk 7* wordt de betekenis besproken van de bepaling van het percentage geglycosyleerd hemoglobine ( $HbA_{1c}$ ) in de zwangerschap. Een door ons verricht prospectief, transversaal onderzoek wordt beschreven, waarin referentiewaarden werden vastgesteld voor de fysiologische zwangerschap. De mogelijkheden en grenzen van de klinische toepassing van de bepaling van geglycosyleerd hemoglobine als maat voor de hoogte en variabiliteit van de glucoseconcentraties in het bloed vóór, tijdens en kort na de zwangerschap worden besproken, voornamelijk aan de hand van gegevens uit de literatuur. De klinische waarde van  $HbA_{1c}$  bepalingen tijdens de zwangerschap bij patiënten met diabetes mellitus lijkt in het algemeen beperkt. Wel lijkt het zinvol om bij vrouwen met een bekende diabetes mellitus vóór de conceptie een  $HbA_{1c}$  bepaling te verrichten. Op grond daarvan kan



een indruk worden verkregen van de regulatie van de diabetes mellitus over de voorgaande weken en kan de behandeling zo nodig worden bijgesteld. Er zijn aanwijzingen dat op deze wijze het voorkomen van aangeboren afwijkingen bij kinderen van vrouwen met diabetes mellitus kan worden verminderd.

In *Hoofdstuk 8* wordt een na-onderzoek beschreven van vrouwen, bij wie tijdens de periode van 1973-1982 een zwangerschapsdiabetes werd vastgesteld. Het doel was na te gaan hoeveel van deze vrouwen in een eventuele volgende zwangerschap weer zwangerschapsdiabetes ontwikkelden en bij hoeveel er tot en met het jaar 1982 sprake was van een aangetoonde Type I of Type II diabetes mellitus. Het percentage recidief zwangerschapsdiabetes in volgende zwangerschappen was 50. Bij 8% van onze zwangeren met een gestoorde koolhydraatstofwisseling tijdens de zwangerschap bleek zich later een Type I of Type II diabetes mellitus te hebben ontwikkeld. Daarbij moet erop worden gewezen, dat de follow-up in ons onderzoek relatief kort is.

In *Hoofdstuk 9* worden, op grond van de in de voorgaande hoofdstukken besproken resultaten van opsporing, diagnostiek en behandeling van zwangeren met diabetes mellitus in het AZR-Dijkzigt, de in hoofdstuk 1 gestelde vragen beantwoord. In het kort wordt ingegaan op een aantal nieuwe inzichten betreffende het opsporen van diabetes mellitus in de zwangerschap door middel van één enkele screenende bloedsuikerbepaling en op nieuwe opvattingen betreffende de controle en behandeling van zwangeren met diabetes mellitus. Op grond van de resultaten van het onderzoek wordt een aantal aanbevelingen gedaan om te komen tot een optimale behandeling van zwangeren met diabetes mellitus, daarbij rekening houdend met de genoemde recente opvattingen en inzichten.

## Summary

In *Chapter 1* a brief history is presented of the results of control and treatment of pregnant women with diabetes mellitus. Then the objectives are defined of the evaluation of the methods of diagnosis and treatment of pregnant women with diabetes mellitus in the AZR-Dijkzigt in the period of time from 1973 to 1982. Finally, the questions to be answered in this study are put forward.

In *Chapter 2* recent concepts of classification of diabetes mellitus in general and of pregnancy-induced diabetes in particular are discussed. White's classification was modified in that pregnant women with insulin-dependent diabetes were classified in group AID (A, Insulin-Dependent). The grounds for such an adjustment are discussed.

In *Chapter 3* the methods of collection, registration and assessment of data are described. The patient group consists of representative (n=321) and non-representative (n=23) patients with a type of diabetes mellitus. A reference group (n=321) was composed by means of "matched controls"; healthy pregnant women were matched with women with diabetes mellitus on the basis of five variables or conditions. No control women were selected for the nonrepresentative patients.

In *Chapter 4* the methods and results are presented of the detection and diagnosis of diabetes mellitus in pregnancy in the AZR-Dijkzigt from 1973 to 1977 and from 1977 to 1982. The indications, or risk factors, used in these two periods to perform an OGTT are discussed. After 1977 the diagnosis pregnancy-induced diabetes mellitus required, except an abnormal OGTT, also an abnormal so-called day-and-night glucose profile. Abnormal was defined as the occurrence of glucose values of higher than 7 mmol/L. The reasons for this change in diagnostic criteria in the last period are discussed against the background of the pertinent literature. The frequency of occurrence of the various indications for an OGTT to detect value of the OGTT as a whole and of the separate glucose values is evaluated. The glucose values on half hour and one hour after the 50 grams glucose load appeared to be the most predictive ones (73%). For the day-and-night glucose profile most information was obtained from the 10 a.m. (after breakfast) and from the 7 p.m. (after dinner) values. Glucose values obtained during the night did not contribute to making the diagnosis. Finally, the composition of the patient groups is presented in a table.

In *Chapter 5* the methods used to check the glucose concentrations in blood ("metabolic control") and to regulate glucose concentrations ("metabolic regulation") during pregnancy, delivery and in the puerperium are presented, and

discussed against the background of data from the literature. The results of our metabolic control and regulation in the patient groups AID and B-H are described with regard to the diet, the amount of insulin used, the glucose concentrations and the duration of the clinical observation. The results are evaluated against comparable data from the literature. It appears that the target glucose concentrations – 8 mmol/L before 1977 and 6 mmol/L after 1977 – in the patient groups AID and B-H were reached in the majority of cases. This was accompanied with the use of relatively large amounts of insulin and with often prolonged hospitalization of the patient.

In *Chapter 6* the methods are discussed of obstetric care for pregnant women with diabetes mellitus during pregnancy and delivery, and in the puerperium. The results of the obstetric care are evaluated in each patient group according to White's classification in each of the two study periods and compared with the results obtained in the reference groups. Comparable data from the literature are drawn into the discussion. One of the important conclusions is that lowering of the target glucose value from 8 mmol/L to 6 mmol/L in pregnant patients with insulin-dependent gestational diabetes mellitus resulted in a significant decrease in the relative number of infants with macrosomia. The general conclusion is, that in the majority of pregnant women with diabetes mellitus strict regulation of glucose concentrations and intensive obstetric and neonatal care lead to obstetric and perinatal results which are comparable with those obtained in pregnant women without a demonstrable disturbance of the carbohydrate metabolism.

In *Chapter 7* the significance of determination of the percentage of glycosylated hemoglobin (HbA<sub>1</sub>) in pregnant women is discussed. The results are presented and discussed of a prospective cross-sectional study in which reference values were established in women with uncomplicated pregnancies. The possibilities and limitations of a clinical application of the determination of glycosylated hemoglobin as a measure of the level and variability of blood glucose concentration before, during and shortly after pregnancy are discussed, mainly on the basis of data from the literature. In general, the clinical value of HbA<sub>1</sub> determinations during pregnancy in patients with diabetes mellitus seems to be limited. On the other hand, it seems useful to determine the percentage of HbA<sub>1</sub> in women with known diabetes mellitus prior to conception. This provides an estimate of the regulation of the diabetes mellitus during the preceding weeks and, if necessary, treatment can be adjusted. There is evidence that with this approach the incidence of congenital abnormalities in infants of diabetic women can be lowered.

In *Chapter 8* a follow-up study is described involving women in whom pregnancy-induced diabetes mellitus was diagnosed during the study period of 1973-1982. The objective was to investigate how many of these women again developed pregnancy-induced diabetes in subsequent pregnancies and how many of these women developed Type I or Type II diabetes mellitus. The results of this study show that

the recurrence rate of pregnancy-induced diabetes mellitus is in the order of magnitude of 50 per cent. Only 8 per cent of women with pregnancy-induced diabetes mellitus appeared to have developed Type I or Type II diabetes, although the period of follow-up was rather short.

In *Chapter 9* an answer is given to the questions raised in chapter one, on the basis of the results of detection, diagnosis and treatment of pregnant women with diabetes mellitus in the AZR-Dijkzigt. Some new concepts with regard to detection of diabetes mellitus in pregnancy by means of a single screening test of the blood glucose concentration and with respect to the control and regulation of diabetes mellitus in pregnancy are described and discussed. On the basis of the results of this investigation and considering recent thoughts and concepts recommendations are presented to achieve optimal treatment of pregnant women with diabetes mellitus.

## Literatuurlijst

- Abbel DA, Beischer NA. The relationship between maternal glucose tolerance and the fetal size at birth. *Austr NZJ Obstet Gynaec* 1976a; 16: 1.
- Abbel DA, Beischer NA. The effects of hypoglycemia and hyperglycemia on pregnancy outcome. *Austr NZJ Obstet Gynaec* 1976b; 16: 75.
- American Diabetes Association. Committee on statistics of American Diabetes Association. Standardization of the glucose tolerance test. *Diabetes* 1969; 18: 299.
- American Diabetes Association. Indications for the use of continuous intravenous insulin delivery systems and self-measurement of blood glucose. *Diabetes Care* 1982; 5: 140.
- Adam PAJ, Schwartz R. Diagnosis and treatment: should oral hypoglycemic agents be used in pediatric and pregnant patients. *Pediatrics* 1968; 42: 819.
- Adashi EY, Pinto H, Tyson JE. Impact of maternal euglycemia on fetal outcome in diabetic pregnancy. *Am J Obstet Gynec* 1979; 133: 268.
- Aleyassine H. Low proportions of glycosylated hemoglobin associated with hemoglobin S and hemoglobin C. *Clin Chem* 1979; 25/8: 1484.
- Amankwah KS. Screening for gestational diabetes by plasma glucose levels. *Am J Obstet Gynec*. 1976; 126: 1052.
- Artner J, Isigler K, Ogris E, Rosenkranz A. Diabetes und Schwangerschaft. *Z Geburtsh u Perinat* 1981; 185: 125.
- Assche van FA. The fetal endocrine pancreas. In: Carbohydrate metabolism in pregnancy and the newborn: p. 68. Sutherland HW, Stowers JM. Edinburgh, London, New York, Churchill Livingstone, 1975.
- Ayromlooi J, Mann LI, Weiss RR, Tejani NA, Paydar M. Modern management of the diabetic pregnancy. *Obstet Gynec* 1977; 49: 137.
- Ballegooie van E. De plaats van insuline infusiepompjes bij de behandeling van diabetes mellitus. Vraag en antwoord *Journal* 3: nr. 6, Medical World Press, 1983.
- Ballegooie van E, Reitsma WD, Sluiter WJ, Doorenbos H. De verbetering van de diabetes mellitus bij patiënten die zich zelf controleren en reguleren onder poliklinisch toezicht. *Ned T Geneesk* 1983; 127: 44.
- Barentsen R. Human Placental Lactogen en Alfa Foeto Proteïne in serum van zwangeren. Een klinisch onderzoek in de tweede helft van de zwangerschap. Proefschrift, Rotterdam, 1977.
- Bennet PH, Webner C, Miller M. Congenital anomalies and the diabetic and prediabetic pregnancy. In: *Pregnancy Metabolism, Diabetes and the Fetus*: p. 207. Ciba Foundation Symposium 63 (new series). Excerpta Medica Amsterdam, 1979.
- Bernstein RF. Glycosylated hemoglobins: Hematological considerations determine which assay for glycohemoglobin is advisable. *Clin Chem* 1980; 26: 174.
- Berger M, Cuppers HJ, Hegner H, Jörgens V, Berchtold P. Absorption kinetics and biologic effects of subcutaneously injected insulin preparations. *Diabetes Care* 1982; 5/2: 77.
- Bleicher SJ, Pang SJ. Oxygen transport and the role of erythrocyte 2,3 diphosphoglyceraat. In: *Early diabetes in early life* p. 243. Camerini-Davalos RA, Cole HS. Academic Press Inc. New York, 1975.
- Bloom ME, Mintz DH, Field JB. Insulin-induced posthypoglycemic hyperglycemia as a cause of "brittle" diabetes: clinical clues and therapeutic implications. *Am J Med* 1969; 47: 891.
- Bolli GM, Compagnucci P, Cartechini MG, De Feo P, Santeusano F, Brunetti P. Analysis of short-term changes in reversibly and irreversibly glycosylated haemoglobin A<sub>1</sub>: Relevance to diabetes mellitus. *Diabetologia* 1981; 21: 70.

- Borberg C, Gillmer DG, Brunner EJ, Gunn PJ, Oakley NW, Beard RW. Obesity in pregnancy: The effect of dietary advice. *Diabetes Care* 1980; 3: 476.
- Brooks AP, Metcalfe J, Day JL, Edwards MS. Iron deficiency and glycosylated hemoglobin A<sub>1c</sub>. *Lancet* 1980; 2: 141.
- Brudenell M, Beard RW. Diabetes in Pregnancy. *Clin Endocrinol Metabol* 1972; 1/3: 673.
- Bruining GJ. Etiologie van diabetes mellitus. PAOG symposium: De dagelijkse praktijk van diabetes mellitus. Erasmus Universiteit Rotterdam, 1981.
- Bunn HF, Haney DN, Kamin S, Gabbay KH, Gallop PM. The biosynthesis of human hemoglobin A<sub>1c</sub>. Slow glycosylation of hemoglobin in vivo. *J Clin Invest* 1976; 57: 1652.
- Bunn HF, Gabbay KH, Gallop PM. The glycosylation of hemoglobin. Relevance to diabetes mellitus. *Science* 1978; 200: 21.
- Bunn HF. Evaluation of glycosylated haemoglobin in diabetic patients. *Diabetes* 1981; 30: 613.
- Burke BJ, Dixon G, Savage PE, Owens C, Pennock CA, Sherriff RJ. Glycosylated haemoglobin in the assessment of diabetic control in pregnancy. *J Obstet Gynecol* 1981; 1: 153.
- Burnhill MS, Danezis J, Cohen J. Uterine contractility during labor studied by intra-amniotic fluid pressure recordings Part I. Effect of age, parity, duration of pregnancy, quality of the cervix, sedation, position, dose level, and amount of oxytocics on the course of labor. *Am J Obstet Gynec* 1962; 83: 561.
- Burt RL, Davidson IWF. Insulin-half life and utilization in normal pregnancy. *Obstet Gynec* 1974; 54: 161.
- Campbell CD. Possible teratogenic effect of tolbutamide in pregnancy. *Lancet* 1961; 1: 891.
- Caplan RH, Pagliara AS, Beguin EA, Smiley CA, Bina-Frymark M, Goettl KA, Hartgan JM, Tankersley JC, Peck TM. Constant intravenous insulin infusion during labor and delivery in diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1982; 5: 6.
- Carstensen LL, Frost-Larsen K, Fugleberg S, Nerup J. Does pregnancy influence the prognosis of uncomplicated insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1982; 5/1: 1.
- Casparie AF, Reerink E. Intercollegiale toetsing in een ziekenhuis. *Ned T Geneesk* 1977; 121: 666.
- Cassady G, Hinkley C, Bailey P, Blake M, Younger B. Amniotic fluid creatinine in pregnancies complicated by diabetes. *Am J Obstet Gynec* 1975; 122: 13.
- Cassar J, Gordon H, Dixon HG, Cummings M, Joplin GF. Simplified management of pregnancy complicated by diabetes. *Br J Obstet Gynaecol* 1978a; 85: 585.
- Cassar J, Kohner EM, Hamilton AM, Gordon H, Joplin GF. Diabetic retinopathie and pregnancy. *Diabetologia* 1978b; 15: 105.
- Chen W, Palav A, Tricomi V. Screening for diabetes in a prenatal clinic. *Obstet Gynec* 1972; 40: 567.
- Chen W, Sese L, Tantakasen P, Tricomi V. Pregnancy associated with renal glycosuria. *Obstet Gynec* 1976; 47: 37.
- Churchill JA, Berendes HW, Nemore J. Neuropsychological deficits in children of diabetic mothers. *Am J Obstet Gynec* 1969; 105: 257.
- Coelingh Bennink HJT. Recurrence of gestational diabetes. *Europ J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1977; 7/6: 359.
- Coelingh Bennink HJT. Zwangerschapsdiabetes. Proefschrift, Utrecht, 1980.
- Coen RW, Porreco R, Cousins L, Sandler JA. Postpartum glycosylated hemoglobin levels in mothers of large-for-gestational age infants. *Am J Obstet Gynec* 1980; 136: 380.
- Coetzee EJ, Jackson WPU, Berman PA. Ketonuria in pregnancy: With special reference to calorie-restricted food intake in obese diabetics. *Diabetes* 1980; 29: 177.
- Collea JV, Hollis WM. The contraction stress test. *Clin Obstet Gynec* 1982; 25/4: 707.
- Cornblath MC, Schwartz R. Infant of the diabetic mother. In: *Fetal and Maternal Medicine*: p. 609. Quilligan EJ, Kretchmer N. Wiley Medical New York, Chichester, Brisbane, Toronto, 1980.
- Cousins L, Rigg L, Hollingsworth D, Brink G, Aurand J, Yen SSC. The 24-hour excursion and diurnal rhythm of glucose, insulin and C-peptide in normal pregnancy. *Am J Obstet Gynec* 1980; 136: 483.

- Coustan DR, Lewis SB. Insulin therapy for gestational diabetes. *Obstet Gynec* 1978; 51: 306.
- Coustan DR. Recent advances in the management of diabetic pregnant women. *Clin Perinatol* 1980; 7/2: 299.
- Coustan DR, Berkowitz RL, Hobbins JC. Tight metabolic control of overt diabetes in pregnancy. *Am J Med* 1980; 68: 854.
- Curet LB, Olson RW, Schneider JM, Zachman RD. Effect of diabetes mellitus on amniotic fluid lecithin /sphingomyelin ratio and respiratory distress syndrome. *Am J Obstet Gynec* 1979; 135: 10.
- Dahlenburg GW, Martin FIR, Jeffrey PE, Horacek I. Amniotic fluid lecithin/sphingomyelin ratio in pregnancy complicated by diabetes mellitus. *Br J Obstet Gynaecol* 1977; 84: 294.
- Davies DP, Gomersall R, Robertson R, Gray OP, Turnbull AC. Neonatal jaundice and maternal oxytocin infusion. *Br Med J* 1973; 3: 476.
- Davies DM, Welborn TA. Glycosylated haemoglobin in pregnancy. *Aust NZJ Obstet Gynaec.* 1980; 20: 147.
- Day RE, Insley J. Maternal diabetes mellitus and congenital malformations. *Arch Dis Child* 1976; 51: 935.
- Delaney JJ, Ptacek J. Three decades of experience with diabetic pregnancies. *Am J Obstet Gynec* 1970; 106: 550.
- Deuchar EM. Experimental evidence relating fetal anomalies to diabetes. In: *Carbohydrate Metabolism in pregnancy and the Newborn* 1978: p. 247. Sutherland HW, Stowers JM. Springer-Verlag Heidelberg, New York.
- Driscoll SG, Benirschke K, Curtis GW. Neonatal death among infants of diabetic mothers. *Am J Dis Child* 1961; 100: 818.
- Drury MI, Timoney FJ. Latent diabetes in pregnancy. *J Obstet Gynaec brit Cwlth* 1970; 77: 24.
- Drury MI, Grene AT, Stronge JM. Pregnancy complicated by clinical diabetes mellitus. A study of 600 pregnancies. *Obstet Gynec* 1977; 49: 519.
- Dunn PJ, Cole RA, Soeldner JS, Gleason RE, Kwa E, Firoozabadi H, Younger D, Graham CA. Temporal relationship of glycosylated hemoglobin concentrations to glucose control in diabetics. *Diabetologia* 1979; 17: 213.
- Duraiswami PK. Insulin-induced skeletal abnormalities in developing chickens. *Br Med J* 1959; 2: 384.
- Edwards LE, Dickes WF, Alton IR, Hakanson EY. Pregnancy in the massively obese: Course, outcome, and obesity prognosis of the infant. *Am J Obstet Gynec* 1978; 131: 479.
- Essen van LH. Geglycosyleerd Haemoglobine. Een nieuwe parameter voor diabetes regulatie? Proefschrift, Groningen, 1982.
- Essex NL, Pyke DA, Watkins PJ, Brudenell JM, Gamsu HR. Diabetic Pregnancy. *Br Med J* 1973; 4: 89.
- Evertson LR, Paul RH. Antepartum fetal heart rate testing: the non stress test. *Am J Obstet Gynec* 1978; 132: 895.
- Fadel HE, Hammond SD, Huff TA, Harp RJ. Glycosylated hemoglobins in normal pregnancy and gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynec* 1979; 54: 322.
- Fajans SS, Conn JW. The early recognition of diabetes mellitus. *Ann NY Acad Sci* 1959; 82: 208.
- Fajans SS, Floyd JC, Pek S, Conn JW. Studies on the natural history of asymptomatic diabetes in young people. *Metabolism* 1973; 22: 327.
- Farquhar JW. The infant of the diabetic mother. *Clin Endocrinol Metabol* 1976; 5: 237.
- Farrel PM. Fetal lung development and the influence of glucocorticoids on pulmonary surfactant. *J Steroid Biochem* 1977; 8: 463.
- Felig Ph. Maternal and fetal fuel homeostasis in normal pregnancy. *Am J Clin Nutr* 1973; 26: 998.
- Felig Ph. Diabetes Mellitus. In: *Medical complications during pregnancy: chapter 5*. Burrow GN, Ferris Th.F, Saunders WB. Philadelphia, London, Toronto, 1975.
- Felig Ph. Body fuel metabolism and diabetes mellitus in pregnancy. *Med Clin N Am* 1977; 61/1: 43.
- Fitzgerald MG, Keen H. Diagnostic classification of diabetes. *Br Med J* 1964; 1: 1568.
- Fitzgibbons JF, Koler RD, Jones RT. Red cell age-related changes of hemoglobins  $A_{1a+b}$  and  $A_{1c}$  in normal and diabetic subjects. *J clin Invest* 1976; 58: 820.
- Floyd JC, Fajans SS, Pek S, Thiffault ChA, Knopf RF, Conn JW, Arbor A. Synergistic effect of essential amino acids and glucose upon insulin secretion in man. *Diabetes* 1970; 19: 109.

- Flynn AM, Kelly J. Evaluation of fetal wellbeing by antepartum fetal heart monitoring. *Br Med J* 1977; 1: 936.
- Freinkel N, Josimovich J. Workshop conference on gestational diabetes: Summary and recommendations. *Diabetes Care* 1980; 3: 499.
- Friedman EA, Sachtleben MR. Neonatal jaundice in association with oxytocin stimulation of labor and operative delivery. *Br Med J* 1976; 1: 198.
- Gabbe SG, Dizerega GS, Mestman JH. Remission of diabetes mellitus during pregnancy. *Am J Obstet Gynec* 1976a; 125: 264.
- Gabbe SG, Mestman JH, Hibbard LT. Maternal mortality in diabetes mellitus. An 18-year survey. *Obstet Gynec* 1976b; 48: 549.
- Gabbe SG. Congenital malformations in infants of diabetic mothers. *Obstet Gynecol Surv* 1977; 32: 125.
- Gabbe SG, Mestman JH, Freeman RK, Goebelsmann U, Löwensohn RI, Nochimson D, Cetrulo C, Quilligan EJ. Management and outcome of diabetes mellitus, Classe B-R. *Am J Obstet Gynec* 1977a; 129: 723.
- Gabbe SG, Mestman JH, Freeman RK, Anderson GV, Löwensohn RI. Management and outcome of class A diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynec* 1977b; 127: 465.
- Gabbe SG, Löwensohn RI, Mestman JH, Freeman RK, Goebelsmann U. Lecithin sphingomyelin ratio in pregnancies complicated by diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynec* 1977c; 128: 757.
- Gabbe SG. Diabetes in pregnancy: clinical controversies. *Clin Obstet Gynec* 1978; 21/2: 443.
- Gabbe SG. The diagnosis of glucose intolerance in pregnancy: its impact on the fetus and the neonate. In: *Early detection of potential diabetics: The problems and the promise*: p. 131. Grave GG. Raven Press New York, 1979a.
- Gabbe SG. Application of scientific rationale to the management of the pregnant diabetic. In: *The Diabetic Pregnancy. A perinatal perspective*: p. 45. Merkatz IR, Adam PAJ. Grune and Stratton Inc. New York, 1979b.
- Gabbe SG. Management of diabetes in pregnancy: Six decades of experience. In: *Year book of obstetrics and gynecology*, p. 37. Pitkin RM, Zlatnik FJ. Year book medical publishers Inc. Chicago, London, 1980.
- Gabbe SG. Diabetes mellitus in pregnancy: Have all the problems been solved? *Am J Med* 1981a; 70: 613.
- Gabbe SG. Optimal diabetes control = new techniques + physician enthusiasm + patient interest. *Contemp Ob/Gyn* 1981b; 18: 105.
- Gabbe SG, Quilligan EJ. General obstetric management of the diabetic pregnancy. *Clin Obstet Gynec* 1981; 24/1: 91.
- Gale EAH, Kurtz AB, Tattersal RB. In search of the Somogyi effect. *Lancet* 1980; 2: 279.
- Ganda OP, Day JL, Soeldner JS, Connors JJ, Gleason RE. Reproducibility and comparative analysis of repeated intravenous and oral glucose tolerance test. *Diabetes* 1978; 27: 715.
- Garel MC, Blouquit Y, Molko F, Rosa J. HbA<sub>1c</sub>: A review on its structure, biosynthesis, clinical significance and methods of assay. *Biomedicine* 1979; 30: 234.
- Gellis SS, Hsia DY. The infant of the diabetic mother. *Am J Dis Child* 1959; 97: 1.
- Gillmer MDG, Beard RW, Brooke, Oakley NW. Carbohydrate metabolism in pregnancy: I Diurnal plasma glucose profile in normal and diabetic women. *Br Med J* 1975a; 3: 399.
- Gillmer MDG, Beard RW, Brooke FM, Oakley NW. Carbohydrate metabolism in pregnancy: II Relation between maternal glucose tolerance and glucose metabolism in the newborn. *Br Med J* 1975b; 3: 402.
- Gillmer MDG, Beard RW, Oakley NW, Brooke FM, Eiphick MC, Hull D. Diurnal plasma free fatty acid profiles in normal and diabetic pregnancies. *Br Med J* 1977; 2: 670.
- Gillmer MDG, Persson B. Metabolism during normal and diabetic pregnancy and its effects on neonatal outcome. In: *Pregnancy, Metabolism, Diabetes and the Fetus*: p. 93. Ciba Foundation Symposium 63 (new series) Excerpta Medica Amsterdam, 1979.
- Gillmer MDG, Oakley NW, Beard RW, Nithyananthan R. Screening for diabetes during pregnancy. *Br. J Obstet Gynaecol* 1980; 87: 377.



- Gluck L, Kulovich MV, Borer RC, Bremer PH, Andersen GG, Spellacy WN. Diagnosis of respiratory distress syndrome by amniocentesis. *Am J Obstet Gynec* 1971; 109: 440.
- Gluck L, Kulovich MV. Lecithin/sphingomyelin ratios in amniotic fluid in normal and abnormal pregnancy. *Am J Obstet Gynec* 1973; 115: 539.
- Goebelsmann U, Freeman RK, Mestman JH, Nakamura RM, Woodling BA. Estriol in pregnancy: II Daily urinary estrol assays in the management of the pregnant diabetic women. *Am J Obstet Gynec* 1973; 115: 795.
- Goldman JA. Glucose tolerance in mothers of offspring with congenital malformations. *Isr J Med Sci* 1974; 10: 1434.
- Goldstein DE, Peth SB, England JD, Hess RL, Da Costa J. Effects of acute changes in blood glucose on HbA<sub>1c</sub>. *Diabetes* 1980; 29: 623.
- Gonen B, Rochman H, Rubenstein AH. Metabolic control in diabetic patients. Assessment by hemoglobin A<sub>1c</sub> values. *Metabolism* 1979; 28: 448.
- Granat M, Sharf M, Cooper A. Glucose intolerance during pregnancy. I A reappraisal of alleged screening criteria. *Obstet Gynec* 1979; 53: 157.
- Gross TH, Sokol RJ, King KC. Obesity in pregnancy: Risks and outcome. *Obstet Gynec* 1980; 56: 446.
- Gugliucci CL, O'Sullivan MJ, Opperman W, Gordon M, Stone ML. Intensive care of the pregnant diabetic. *Am J Obstet Gynec* 1976; 125: 435.
- Guttorm E. Practical screening for diabetes mellitus in pregnant women. *Acta Endocrinol (suppl 182)* 1974; 75: 11.
- Gyves MT, Rodman HM, Little AB, Fanaroff AA, Merkatz IR. A modern approach to management of pregnant diabetics: A two-year analysis of perinatal outcomes. *Am J Obstet Gynec* 1977; 128: 606.
- Hadden DR. Glucose tolerance test in pregnancy. In: *Carbohydrate Metabolism in Pregnancy and the Newborn*: p. 19. Sutherland HW, Stowers JM. Churchill Livingstone, Edinburgh, 1975.
- Hadden DR. Endocrine and metabolic disorders. *Clin in Obstet Gynaecol* 1982; 9/1: 29.
- Harding PE, Oakley NW, Wynn V. Reproducibility of oral glucose tolerance data in normal and mildly diabetic subjects. *Clin Endocr* 1973; 2: 387.
- Hare JW, White P. Pregnancy in diabetes complicated by vascular disease. *Diabetes* 1977; 26: 953.
- Harrison GG, Udall JN, Morrow G. Maternal obesity, weight gain in pregnancy and infant birth weight. *Am J Obstet Gynec* 1980; 136: 411.
- Haukkaa M, Nilsson CG, Luukainen T. Screening Management and outcome of pregnancy in diabetic mothers. *Obstet Gynec* 1980; 55: 596.
- Hennemann G. *Nederlands leerboek der endocrinologie*: p. 121. Bunge, Utrecht, 1982.
- Heding LG, Persson B, Stangenberg M. B-cell function in newborn infants of diabetic mothers. *Diabetologia* 1980; 19: 427.
- Hercules BL, Wozencroft M, Gayed II, Jeacock J. Peripheral retinal ablation in the treatment of proliferative retinopathy during pregnancy. *Br J Ophthalmol* 1980; 64: 87.
- Heringa GM, Smorenberg-Schoorl ME. Diabetes mellitus en zwangerschap. In: *Voortgang en Visie. 25 jaar verloskunde en gynaecologie*: p. 171. Treffers PE, Schutte MF, Bleker OP, Alten van D, Hamerlynck JVThH, Wering van JH. Bohn, Scheltema en Holkema, Utrecht/Antwerpen, 1983.
- Hertogh de R. Evaluation of placental steroids in diabetic pregnancy. In: *Carbohydrate metabolism in pregnancy and the newborn*: p. 277. Sutherland HW, Stowers JM. Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York, 1979.
- Hill DE. Fetal endocrine pancreas. *Clin Obstet Gynec* 1980; 23/3: 837.
- Hoet JJ, Beard RW. Clinical perspectives in the care of the pregnant diabetic patient. In: *Pregnancy Metabolism, Diabetes and the Fetus*: p. 283. Ciba Foundation Symposium 63 (new series). Excerpta Medica Amsterdam, 1979.
- Hon EH. The electronic evaluation of the fetal heart rate. *Am J Obstet Gynec* 1958; 75: 1215.
- Home PD, Alberti KGMM. Human insulin. *Clin Endocrin Metab* 1982; 11/2: 453.
- Horvat M, Maclean H, Goldberg L, Crock GW. Diabetic retinopathy in pregnancy in 12 year prospective survey. *Br J Ophthalmol* 1980; 64: 398.

- Horii K, Watanabe G, Ingalls T. Experimental diabetes in pregnant mice: Prevention of congenital malformation in offspring by insulin. *Diabetes* 1966; 15: 194.
- Howe-Davies S, Holman RR, Philips M, Turner RC. Home blood sampling for plasma glucose assay in control of diabetes. *Br Med J* 1978; 2: 596.
- Huisman THJ, Dozy AM. Studies on the heterogeneity of hemoglobin. Binding of hemoglobin with oxidized glutathione. *J Lab clin Med* 1962; 60: 302.
- Huisman W, Kuijken JPJA, Tan-Tjong HL, Duurkoop EP, Leijnse B. Unstable glycosylated hemoglobin in patients with diabetes mellitus. *Clin chim Acta* 1982; 118: 303.
- Hytten FE, Lind T. Diagnostic Indices in pregnancy. Ciba-Geigy, Basel, 1973.
- Jacobs Ph. Humane insuline, een stap vooruit? *Pharmaceutisch weekblad* 1983; 118: 2.
- James TM, Davis JE, McDonald JM, Santiago JV, Ladenson JH. Comparison of hemoglobin A<sub>1c</sub> and hemoglobin A<sub>1</sub> in diabetic patients. *Clin Biochem* 1981; 14: 25.
- Jervell J, Moe N, Skjaeraasen J, Blystad W, Egge K. Diabetes mellitus and pregnancy: Management and results at Rikshospitalet, Oslo 1970-1977. *Diabetologia* 1979; 16: 151.
- Johnston GP. Pregnancy and diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1980; 90/4: 519.
- Jonge de H. Inleiding tot de medisch statistiek. Deel I. Wolters-Noordhoff, N.V., Groningen, 1963.
- Jovanovic L, Peterson CM, Saxena BB, Dawood MJ, Saudek CD. Feasibility of Maintaining normal glucose in insulin-dependent pregnant diabetic women. *Am J Med* 1980; 68: 105.
- Jovanovic L, Peterson ChM. The clinical utility of glycosylated hemoglobin. *Am J Med* 1981; 70: 331.
- Jovanovic L, Druzin M, Peterson CM. Effect of euglycemia on the outcome of insulin-dependent diabetic women as compared with normal control subjects. *Am J Med* 1981; 71: 921.
- Jovanovic L, Peterson ChM. Optimal insulin delivery for the pregnant diabetic patient. *Diabetes Care* 5 suppl. 1982; 1: 24.
- Kahlil MA, Brinkman CR, Bashore RA. Lecithin Sphingomyelin ratio in pregnancies complicated by insulin-dependent diabetes mellitus. *Obstet Gynec* 1982; 59: 353.
- Kalkhoff RK, Kissebah AH, Kim HJ. Carbohydrate and lipid metabolism during normal pregnancy: Relationship to gestational hormone action. *Seminars in perinatology* 1978; 2/4: 291.
- Kalkhoff RK. Nutrition and Metabolism. In: *Pregnancy Metabolism, Diabetes and the Fetus*: p. 307. Ciba Foundation Symposium 63 (new series). Excerpta Medica Amsterdam, 1979.
- Karlsson K, Kjellmer I. The outcome of diabetic pregnancies in relation to the mother's blood sugar level. *Am J Obstet Gynec* 1972; 112: 213.
- Kayshyap ML, Sivasamboo R, Sothy SP, Cheah JS, Gartside PS. Carbohydrate and lipid metabolism during human labor: Free fatty acids, glucose, insulin and lactic acid metabolism during normal and oxytocin-induced labor for postmaturity. *Metabolism* 1976; 25: 865.
- Kemball ML, McIver C, Milner RDG, Nourse CH, Schiff D, Tiernan JR. Neonatal hypoglycemia in infants of diabetic mothers given sulphonylurea drugs in pregnancy. *Arch Dis Child* 1970; 45: 696.
- Khojandi M, Tsai AYM, Tyson JE. Gestational diabetes, the dilemma of delivery. *Obstet Gynec* 1974; 43: 1.
- Kitzmler JL, Cloherty JP, Younger MD, Tababai A, Rothchild SB, Sosenko I, Epstein MF, Singh S, Neff RK. Diabetic pregnancy and perinatal morbidity. *Am J Obstet Gynec* 1978; 131: 560.
- Kjaergaard JJ, Ditzel J. Hemoglobin A<sub>1c</sub> an index of long term blood glucose regulation in diabetic pregnancy. *Diabetes* 1979; 28: 694.
- Kjaergaard JJ, Hansen P, Madsen H, Ditzel J. Hemoglobin A<sub>1c</sub> as an indicator of long term blood glucose levels in diabetes with special reference to diabetic pregnancy. *Acta Endocrin suppl.* 1980; 238: 25.
- Kloosterman GJ. On intrauterine growth. *Int J Gynaec Obstet* 1970; 8: 895.
- Koenig RJ, Peterson ChM, Kilo Ch, Cerami A, Williamson JR. Hemoglobin A<sub>1c</sub> as an indicator of the degree of glucose intolerance in diabetics. *Diabetes* 1976; 25: 230.
- Koivisto VA, Felig Ph. Alteration in insulin absorption and blood glucose control associated with varying insulin injection sites in diabetes patients. *Ann Intern Med* 1980; 92: 59.
- The Lancet. Abnormal infants of diabetic mothers. *Lancet* 1980; 1: 633.
- Larsson Y, Sterky G. Possible teratogenic effects of tolbutamide in a pregnant prediabetic. *Lancet* 1960; 2: 1424.

- Lavery JP. Nonstress fetal heart rate testing. *Clin Obstet Gynec* 1982; 25/4: 689.
- Lavin JP, Barden TP, Miodovnik M. Clinical experience with a screening program for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynec* 1981; 141: 491.
- Leslie RDG, John PN, Pyke DA, White JM. Hemoglobine A<sub>1</sub> in diabetic pregnancy. *Lancet* 1978; 2: 958.
- Leveno KJ, Hauth JC, Gilstrap LC, Whalley PJ. Appraisal of "rigid" blood glucose control during pregnancy in the overtly diabetic women. *Am J Obstet Gynec* 1979; 135: 853.
- Lev-Ran A, Goldman JA, Tileva P. Brittle diabetes in pregnancy. *Diabetes* 1977; 26: 926.
- Lewis SB, Wallin JD, Kuzuya H, Murray WK, Coustan DR, Daane TA, Rubenstein AH. Circadian variation of serum glucose, C-peptide, immunoreactivity and free insulin in normal and insulin-treated diabetic pregnant subjects. *Diabetologia* 1976; 12: 343.
- Light IJ, Keenan WJ, Sutherland JM. Maternal intravenous glucose administration as a cause of hypoglycemia in the infant of the diabetic mother. *Am J Obstet Gynec* 1972; 113: 345.
- Lind T, Cheyne GA, Billewicz WZ, Fairweather DVI. Observations on the oral glucose tolerance test in pregnancy. *J Obstet Gynaec brit Cwlth* 1968; 75: 450.
- Lind T, Hytten FE. The excretion of glucose during normal pregnancy. *J Obstet Gynaec brit Cwlth* 1972; 79: 961.
- Lind T, Billewicz WZ, Brown G. A serial study of changes occurring in the oral glucose tolerance test during pregnancy. *J Obstet Gynaec brit Cwlth* 1973; 80: 1033.
- Lind T, Cheyne GH. Effect of normal pregnancy upon the glycosylated haemoglobins. *Br J Obstet Gynaecol* 1979; 86: 210.
- Lind T, McDougall AN. Antenatal screening for diabetes mellitus by random blood glucose sampling. *Br J Obstet Gynaecol* 1981; 88: 346.
- Logie AW, Stowers JM, Dingwall-Fordyce I. Longitudinal study of untreated chemical diabetes. *Br Med J* 1974; 4: 630.
- Löwensohn RI, Gabbe SG. The value of lecithin/sphingomyelin ratios in diabetes: A critical review. *Am J Obstet Gynec* 1979; 134: 702.
- Lucas A, Adrian TE, Aynsley-Green A, Bloom A. Iatrogenic hyperinsulinism at birth. *Lancet* 1980; 1: 144.
- Macafee CAJ, Beischer NA. The relative value of the standard indications for performing a glucose tolerance test in pregnancy. *Med J Austr* 1974; 1: 911.
- Martin TR, Allen AC, Stinson D. Overt diabetes in pregnancy. *Am J Obstet Gynec* 1979; 133: 275.
- McDonald GW, Fisher GF, Burnham C. Reproducibility of the oral glucose tolerance test. *Diabetes* 1965; 14: 473.
- McDonald MJ, Shapiro R, Bleichman M, Solway J, Bunn HF. Glycosylated minor components of human adult hemoglobin. Purification, identification and partial structural analysis. *J Biol Chem* 1978; 253: 2327.
- McIntyre N, Holdsworth CD, Turner DS. Intestinal factors in the control of insulin secretion. *J Clin Endocrin* 1965; 25: 1317.
- Meinert CL. Standardization of the oral glucose tolerance test. *Diabetes* 1972; 21: 1197.
- Mendiola J, Grylack LJ, Scanlon JW. Effects of intrapartum maternal glucose infusion on the normal fetus and newborn. *Anesth Analg* 1982; 61: 32.
- Merimee TJ, Rabin D. A survey of growth hormone secretion and action. *Metabolism* 1973; 22: 1235.
- Merkatz IR, Adam PAJ. *The Diabetic Pregnancy. A perinatal perspective.* Grune and Stratton New York, London, Toronto Sydney, San Francisco, 1979.
- Merkatz IR, Duchon MA, Yamashita TS, Houser HB. A pilot community-based screening program for gestational diabetes. *Diabetes Care* 1980; 3: 453.
- Mestman JH, Anderson GV, Barton P. Carbohydrate metabolism in pregnancy. A study of 658 patients with the use of the oral glucose tolerance test and the prednisolone glucose test. *Am J Obstet Gynec* 1971; 109: 41.
- Mestman JH. Outcome of diabetic screening in pregnancy and perinatal morbidity in infants of mothers with mild impairment in glucose tolerance. *Diabetes Care* 1980; 3/3: 447.

- Metzger BE, Freinkel N. Regulation of protein metabolism and gluconeogenesis in the fasted state. In: *Early diabetes in early life*: p. 303. Camerini-Davalos, RA, Cole HS. Academic Press, New York, 1975.
- Miedema K. Hemoglobin A<sub>1c</sub> ontwikkeling van een bepalingsmethode en enige klinische toepassingen. Proefschrift, Groningen, 1981.
- Miller JM, Crenshaw C, Welt SI. Haemoglobin A<sub>1c</sub> in normal and diabetic pregnancy. *JAMA* 1979; 242: 2785.
- Miller E, Hare JW, Cloherty JP, Dunn PJ, Gleason RE, Soeldner JS, Kitzmiller JL. Elevated maternal hemoglobin A<sub>1c</sub> in early pregnancy and major congenital anomalies in infants of diabetic mothers. *New Eng J Med* 1981; 304: 1331.
- Miller NE, O'Sullivan MJ, Skyler JS. Nutritional management of diabetes in pregnancy. *Perinatology-Neonatology* 1983; 7/1: 37.
- Mintz DH, Stock R, Finster JL. The effect of normal and diabetic pregnancies on growth hormone responses to hypoglycemia. *Metabolism* 1968; 17: 54.
- Modanlou HD, Dorchester WL, Thorosian A, Freeman RK. Macrosomia- maternal, fetal, and neonatal implications. *Obstet Gynec* 1980; 55: 420.
- Molnar GD, Taylor WF, Longworthy A. On measuring the adequacy of diabetes regulation: Comparison of continuously monitored blood glucose patterns with values at selected time points. *Diabetologia* 1974; 10: 139.
- Molnar GD, Marien GJ, Hunter AN, Harley CH. Methods of assessing diabetic control. *Diabetologia* 1979; 17: 5.
- Mølsted-Pedersen L. Pregnancy and diabetes. A survey. *Acta Endocrin (suppl 238)* 1980; 94: 13.
- Mowat J, Lindsay AC, McKiddie MT. Blood sugar and plasma insulin levels in pregnancy. *J Obstet Gynaec brit Cwlth* 1970; 77: 241.
- Mueller-Heubach E, Caritis SN, Edelstone DI, Turner JH. Lecithin/sphingomyelin ratio in amniotic fluid and its value for the prediction of neonatal respiratory distress syndrome in pregnant diabetic women. *Am J Obstet Gynec* 1978; 130: 28.
- Mylvaganam R, Stowers JM, Steel JM, Wallace J, MacHendry JC, Wright AD. Insulin immunogenicity in pregnancy: Maternal and fetal studies. *Diabetologia* 1983; 24: 19.
- National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979; 28: 1039.
- Natras M, Alberti KGMM, Dennis KJ, Gillibrand PN, Letchworth AT, Bucke ALJ. A glucose-controlled insulin infusion system for diabetic women during labor. *Br Med J* 1978; 2: 599.
- Naeye RL. The outcome of diabetic pregnancies. A prospective study. In: *Pregnancy, Metabolism, Diabetes and the Fetus*: p. 227. Ciba Foundation Symposium 63 (new series) Excerpta Medica Amsterdam, 1979.
- Navarette VN, Rojas CE, Alger CR, Pandiagua HE. Subsequent diabetes in mothers delivered of a malformed infant. *Lancet* 1970; 2: 993.
- Nelson JD, Marliss EB, Albisser AM. Role of continuous component in subcutaneous "open loop" insulin delivery. *Lancet* 1980; 1: 1383.
- Niederau CM, Pothoff S, Reinauer H. Hyperglykemie als risikofaktor in der Schwangerschaft. *Geburtshilfe perinatol* 1981; 185/3: 137.
- Obenshain SS, Adam PAJ, King KC, Teramo K, Raivo KO, Raiha N, Schwartz R. Human fetal insulin response to sustained maternal hyperglycemia. *N Eng J Med* 1970; 283: 566.
- Oh W. Neonatal care and long-term outcome of infants of diabetic mothers. In: *The Diabetic Pregnancy. A perinatal perspective*: p. 195. Merkatz IR, Adam PAJ, Grune and Stratton, Inc. New York, 1979.
- O'Shaughnessy R, Russ J, Zuspan FP. Glycosylated hemoglobins and diabetes mellitus in pregnancy. *Am J Obstet Gynec* 1979; 135: 783.
- O'Shaughnessy R. Role of the glycohemoglobins (Hemoglobin A<sub>1c</sub>) in the evaluation and management of the diabetic pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1981; 24/1: 65.
- lefsky JM, Reaven GM. Insulin and glucose response to identical oral glucose tolerance tests performed forty-eight hours apart. *Diabetes* 1974; 23: 449.

- O'Sullivan JB, Mahan CM. Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. *Diabetes* 1964; 13: 278.
- O'Sullivan JB, Mahan CM. Glucose tolerance test: Variability in pregnant and non-pregnant women. *Am J Clin Nutr* 1966; 19: 345.
- O'Sullivan JM. Gestational diabetes and its significance. In: *Advances in Metabolic Disorders Suppl. I*: p. 339. Camerini Davalos RA, Academic Press New York, 1970.
- O'Sullivan JB, Mahan CM, Charles D, Dandrow RV. Screening criteria for high risk gestational diabetic patients. *Am J Obstet Gynec* 1973; 116: 895.
- O'Sullivan J. Establishing criteria for gestational diabetes. *Diabetes Care* 1980; 3: 437.
- Peacock EM, Hunter JC, Walford S, Allison SP, Davison J, Clarke P, Symonds M, Tattersal RB. Self-Monitoring of blood glucose in diabetic pregnancy. *Br Med J* 1979; 2: 1333.
- Pedersen J. *Diabetes and Pregnancy: Blood sugar of newborn infants*. Thesis Copenhagen, Danish Science, 1952.
- Pedersen J. Glucose content of the amniotic fluid in diabetic pregnancies. *Acta Endocr* 1959; 15: 342.
- Pedersen LM, Tygstrup I, Pedersen J. Congenital malformations in newborn infants of diabetic women. *Lancet* 1964; 1: 1124.
- Pedersen J, Pedersen LM. Prognosis of the outcome of pregnancies in diabetics. A new classification. *Acta Endocrinol (Kbh)* 1965; 50: 70.
- Pedersen J, Mølsted Pedersen L, Andersen BJ. Perinatal foetal mortality in 1245 diabetic pregnancies. *Acta chir Scand (suppl)* 1973; 433: 191.
- Pedersen J, Pedersen LM, Andersen B. Assessors of fetal perinatal mortality in diabetic pregnancy. *Diabetes* 1974; 23: 302.
- Pedersen J. *The Pregnant Diabetic and her Newborn. Problems and Management*. Munksgaard, Copenhagen, 1977.
- Peel J. A historical review of diabetes and pregnancy. *J Obstet Gynaec brit Cwlth* 1972; 79: 385.
- Persson B. Assessment of metabolic control in diabetic pregnancy. In: *Size at Birth*: p. 247. Ciba Foundation Symposium 27, Excerpta Medica Amsterdam, 1974.
- Persson B, Lunell NO. Metabolic control in diabetic pregnancy. *Am J Obstet Gynec* 1975; 122: 737.
- Peters FD, Roemer VM. *Diabetes mellitus und Schwangerschaft. Theorie und Praxis*. Geburtsh u Frauenheilk 1977; 37: 357.
- Phelps RL, Metzger BE, Freinkel N. Carbohydrate metabolism in pregnancy. XVII Diurnal profiles of plasma glucose, insulin free fatty acids, triglycerides, cholesterol and individual aminoacids in late normal pregnancy. *Am J Obstet Gynec* 1981; 140: 730.
- Pickup JC, Keen H, Parsons JA. The use of continuous insulin infusion to achieve normoglycaemia in diabetic patients. *Diabetologia* 1977; 13: 425A.
- Pildes RS, Cornblath M, Warren I, Page-El E, Menza di S, Merrit DM. A prospective controlled study of neonatal hypoglycemia. *Pediatrics* 1974; 54: 5.
- Pollak A. *Die glycosylierung des Hämoglobins: Bedeutung für den Diabetes Mellitus*. Wilhelm Maudrich Verlag, Wien-München-Bern, 1980.
- Posner NA, Silverstone FA, Pomerance W, Weiss H, Weinstein H, Breuer J. The outcome of pregnancy in class A diabetes mellitus. *Am J Obstet gynec* 1971; 111: 886.
- Que DG, Landman H, Huisjes HJ, Fidler V. De ontbijttest, een eenvoudige methode ter opsporing van diabetes mellitus bij zwangeren. *Ned T Geneesk* 1983; 127: 412.
- Queenan JT, Hohler ChW, O'Brien G, Platt LD. The role of ultrasound in high-risk obstetrics: A symposium. *Contemp Ob/Gyn* 1981; 18/5: 44.
- Renaer MJ, Mastboom JL. In: *De voortplanting van de mens. Leerboek voor Obstetrie en Gynaecologie*: p. 297. Kloosterman GJ, Centen, Haarlem, 1981.
- Riet HG van, Kal J, Haspels AA. Diabetes en graviditeit. *Capita Selecta. Ned T Geneesk* 1974; 118: 131.
- Robert MF, Neff RK, Hubbel JP, Tausch HW, Avery ME. Association between maternal diabetes and the respiratory distress syndrome in the newborn. *N Engl J Med* 1976; 294: 351.

- Rochard F, Schiffrin BS, Legrand H, Blottiere J, Sureau C. Nonstressed fetal heart rate monitoring in the antepartum period. *Am J Obstet Gynec* 1976; 126: 699.
- Rodman HM, Singerman LJ, Aiello LM, Merkatz IR. Diabetic retinopathy and its relationship to pregnancy. In: *The Diabetic Pregnancy. A perinatal perspective*: p. 73. Merkatz IR, Adam PAJ, Grune and Stratton, Inc. New York, 1979.
- Roversi GD, Gargiulo M, Nicolini U, Pedretti E, Marini A, Barbarini V, Peneff P. A new approach to the treatment of diabetic pregnant women. Report of 479 cases seen from 1963 to 1975. *Am J Obstet Gynec* 1979; 135: 567.
- Sabbagha RE, Turner JH, Rockette H, Mazer J, Orgill J. Sonar BPD and fetal age. *Obstet Gynec* 1974; 43: 7.
- Saling E. A new method of safeguarding the life of the fetus before and during labor. *J Int Fed Gynec Obstet* 1965; 3: 101.
- Schiff D, Aranda JV, Stern L. Neonatal thrombocytopenia and congenital malformations associated with administration of tolbutamide to the mother. *J Pediatr* 1970; 77: 457.
- Schreyer P, Tamir I, Bukovsky I, Weinraub Z, Caspi E. Amniotic fluid total phospholipids versus lecithin/sphingomyelin ratio in the evaluation of fetal lung maturity. *Am J Obstet Gynec* 1974; 120: 909.
- Seeds AE, Knowles HC. Metabolic control of diabetic pregnancy. *Clin Obstet Gynec* 1981; 24/1: 51.
- Senior B. Neonatal hypoglycemia. *N Eng J Med* 1973; 289: 790.
- Service FJ, Molnar GD, Rosevaer Ackerman E, Gatewood LE, Taylor WF. Mean amplitude of glycemic excursions, a measure of diabetic instability. *Diabetes* 1970; 19: 644.
- Shah BD, Cohen AW, May C, Gabbe SG. Comparison of glycohemoglobin determination and the one-hour oral glucose screen in the identification of gestational diabetes. *Am J Obstet Gynec* 1982; 144: 774.
- Silfen SL, Wapner RJ, Gabbe SG. Maternal outcome in class H diabetes mellitus. *Obstet Gynec* 1980; 55: 749.
- Simpson J. Genetics of diabetes mellitus and anomalies in offspring of diabetic mothers. In: *The Diabetic Pregnancy. A perinatal perspective*: p. 235. Merkatz IR, Adam PAJ. Grune and Stratton Inc. New York, 1979.
- Sims EAH. Renal function in normal pregnancy. *Clin Obstet Gynec* 1968; 11: 461.
- Skyler JS. Human insulin of recombinant DNA origin: Clinical potential. *Diabetes Care* 1982; 5 supplement: 181.
- Slikke van der JW. *Antepartum cardiocografie. Klinische toepassing bij enige vormen van obstetrische pathologie*. Proefschrift, Amsterdam, 1981.
- Sluiter WJ, Essen van LH, Reitsma WD, Doorenbos H. Glycosylated haemoglobin and iron deficiency. *Lancet* 1980; 2: 531.
- Smith BT, Giroud CJP, Robert MF, Avery ME. Insulin antagonism of cortisol action on lecithin synthesis by cultured fetal lung cells. *J Pediatr* 1975; 87: 953.
- Soler NG, Malins JM. Prevalence of glucosuria in normal pregnancy. *Lancet* 1971a; 1: 619.
- Soler NG, Malins JM. Indications for oral glucose tolerance tests during pregnancy. *Lancet* 1971b; 2: 724.
- Soler NG, Malins JM. Diabetic pregnancy: Management of diabetes on the day of delivery. *Diabetologia* 1978; 15: 441.
- Somogyi M. Exacerbations of diabetes by excess insulin action. *Am J Med* 1959; 26: 169.
- Sönksen PH. The evolution of insulin treatment. *Clin Endocrin Metab* 1977; 6/2: 481.
- Spellacy WN, Goetz FC. Insulin antibodies in pregnancy. *Lancet* 1963; 2: 222.
- Stallone LA, Ziel HK. Management of gestational diabetes. *Am J Obstet Gynec* 1974; 119: 1091.
- Stangenberg M, Persson B, Fredholm BB, Linblad BS. Insulin-induced hypoglycemia in diabetic women during late pregnancy and one year post partum. *Br J Obstet Gynaec* 1981; 88: 619.
- Steel JM, Thomson P, Johnstone F, Smith AF. Glycosylated haemoglobin concentrations in mothers of large babies. *Br Med J* 1981; 282: 1357.
- Stebens JA, Baker GL, Kitchell M. Outcome at ages one, three and five years of children born to diabetic women. *Am J Obstet Gynec* 1977; 127: 408.

- Sutherland HW, Stowers JM, McKenzie C. Simplifying the clinical problem of glucosuria in pregnancy. *Lancet* 1970; 1: 1069.
- Sutherland HW, Stowers JM, Cormack JD, Bewsher PD. Evaluation of chlorpropamide in chemical diabetes diagnosed during pregnancy. *Br Med J* 1973; 3: 9.
- Svendsen PAa, Christiansen JS, Welinder BS, Nerup J. Fast glycosylation of haemoglobin. *Lancet* 1979; 1: 603.
- Svendsen PAa, Christiansen JS, Søgaard U, Welinder BS, Nerup J. Rapid changes in chromatographically determined haemoglobin A<sub>1c</sub> induced by short-term changes in glucose concentrations. *Diabetologia* 1980; 19: 130.
- Sutherland HW, Stowers JM. *Carbohydrate Metabolism in Pregnancy and the Newborn* 1978. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York, 1979.
- Tagatz GE, Arnold NI, Goetz FC, Najarian JS, Simmons RL. Pregnancy in a juvenile diabetic after renal transplantation. (Class T diabetes mellitus). *Diabetes* 1975; 24: 497.
- Tchobroutsky C, Amiel-Tison C, Cedard L, Eschwege E, Rouvillois JL, Tchobroutsky G. The lecithin/sphingomyelin ratio in 132 insulin-dependent diabetic pregnancies. *Am J Obstet Gynec* 1978; 130: 754.
- Tchobroutsky C. Fetal assesment in diabetic pregnancy using non-steroid assesments. In: *Carbohydrate metabolism in pregnancy and the newborn*: p. 304. Sutherland HW, Stowers JM, Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York, 1979.
- Tsang RC, Brown DR, Steichen JJ. Diabetes and calcium: Calcium disturbancies in infants of diabetic mothers. In: *The Diabetic Pregnancy. A perinatal perspective*: p. 207. Merkatz IR, Adam PAJ. Grune and Stratton, Inc. New York, 1979.
- Tsang RC, Ballard J, Braun C. The infant of the diabetic mother: Today and tomorrow. *Clin Obstet Gynecol* 1981; 24/1: 125.
- Tyson JE, Hock RD. Gestational and pregestational diabetes. An approach to therapy. *Am J Obstet Gynec* 1976; 125: 1009.
- Tyson JE, Felig P. Medical aspects of diabetes in pregnancy and the diabetogenic effects of oral contraceptives. *Med Clin N Am* 1971; 55: 947.
- Unger RH, Eisentraut AM. Entero-insular axis. *Arch Intern Med* 1969; 123: 261.
- Unger RH. Meticulous control of diabetes: Benefits, risks and precautions. *Diabetes* 1982; 31: 479.
- Usher RH, Allen AC, McLean FH. Risk of respiratory distress syndrome related to gestational age, route of delivery, and maternal diabetes. *Am J Obstet Gynec* 1972; 111: 826.
- Vierhout ME. *De electieve inleiding van de baring. Een prospectief obstetrisch en psychologisch onderzoek.* Proefschrift, Rotterdam, 1983.
- Vintzileos AM, Thompson JP. Glycohemoglobin determinations in normal pregnancy and insulin-dependent diabetics. *Obstet Gynec* 1980; 56: 435.
- Visser GHA, Huisjes HJ. Diagnostic value of the unstressed antepartum cardiocogram. *Br J Obstet Gynaecol* 1977; 84: 321.
- Wallenburg HCS, Wladimiroff JW. The amniotic fluid II Polyhydramnios and oligohydramnios. *J Perinat Med* 1977; 6: 233.
- Weingold AB. Diabetes in pregnancy. In: *Advances in obstetrics and gynecology*: p. 163. Caplan RM, Sweeney WJ. Williams and Witkins-Baltimore, 1978.
- Weiss PAM, Winter R. Der anstieg des insulinbedarfes bei der schwangeren diabetikerin. *Geburtsh u Frauenheilk* 1982; 42: 91.
- West TET, Lowy C. Control of blood glucose during labor in diabetic women with combined glucose and low-dose insulin infusion. *Br Med J* 1977; 1: 1252.
- White P. Pregnancy complicating diabetes. *Am J Med* 1949; 7: 609.
- White P. Pregnancy and Diabetes. Medical aspects. *Med Clin N Am* 1965; 49: 1015.
- White P. Diabetes mellitus in pregnancy. *Clin Perinatol* 1974; 1: 331.
- White P. Classification of obstetric diabetes. *Am J Obstet Gynec* 1978; 130: 228.
- W H O. Expert Committee on Diabetes Mellitus. Second Report. Tech Rep Ser 646, Geneva, 1980.
- Widness JA, Schwartz C, Thompson D, King KC, Kahn ChB, Oh W, Schwartz R. Glycohemoglobin (HbA<sub>1c</sub>): A predictor of weight in infants of diabetic mothers. *J Pediatr* 1978a; 92,1: 8.

- Widness JA, Schwartz HC, Thompson D, Kahn ChB, Oh W, Schwartz R. Hemoglobin A<sub>1c</sub> in pregnancy: An indicator of glucose control and fetal size. *Br J Obstet Gynaecol* 1978b; 85: 812.
- Widness JA, Rogler-Brown TL, McCormick KL, Petzold KS, Susa JB, Schwartz HC, Schwartz R. Rapid fluctuations in glycohemoglobin (hemoglobin A<sub>1c</sub>) related to acute changes in glucose. *J Lab clin Med* 1980a; 95: 386.
- Widness JA, Schwartz HC, Kahn ChB, Oh W, Schwartz R. Glycohemoglobin in diabetic pregnancy: A sequential study. *Am J Obstet Gynec* 1980b; 136: 1024.
- Williams JW. *Obstetrics*: p. 533. Appleton-Century-Crofts, New York, 1920.
- Williams RH. *Textbook of Endocrinology*: p. 758. Saunders, WB. Philadelphia-London-Toronto, 1981.
- Wladimiroff JW, Bloemsma CA, Wallenburg HCS. Ultrasonic assesment of fetal head and body size in relation to normal and low fetal growth. *Am J Obstet Gynec* 1978a; 131: 857.
- Wladimiroff JW, Bloemsma CA, Wallenburg HCS. Ultrasonic diagnosis of the large-for-dates infants. *Obstet Gynec* 1978b; 52: 285.
- Wladimiroff JW, Niermeyer MF, van Egmond-Linden A, Jahoda M. Present role of diagnostic ultrasound in prenatal diagnosis of congenital abnormalities. In: *Human Genetics, Part B Medical Aspects*: p. 539. Liss, AR, Inc., New York, 1982.
- Yeast JD, Poveco RP, Ginsberg HN. The use of continuous insulin for the peripartum management of the pregnanc diabetic women. *Am J Obstet Gynec* 1978; 131: 861.
- Zarowitz H, Newhouse S. Renal glycosuria in normoglycemic glycosuric pregnancy: A Quantitative Study. *Metabolism* 1973; 22: 755.



# Unstable glycosylated hemoglobin in patients with diabetes mellitus

W. Huisman, J.P.J.A. Kuijken, Hoey L. Tan-Tjong, Else P. Duurkoop  
and B. Leijnse

Departments of Chemical Pathology, Obstetrics and Gynaecology and Internal Medicine I,  
Erasmus University, P.O. Box 1738, 3015 GE Rotterdam (The Netherlands)

Published in: *Clinica Chimica Acta* 1982; 118: 303-309

## *Summary*

Incubation of washed erythrocytes for 4 h at 37°C in saline resulted in the disappearance of an unstable glycosylated fraction.

In a reference group, its amount was very small, but its presence had a significant influence on the upper level of the reference range.

In non-diabetic pregnant women, the unstable fraction was significantly higher than in the non-pregnant individuals, which resulted in a lower reference range for the stable HbA<sub>1</sub>. In diabetic patients, the average unstable HbA<sub>1</sub> was about 10% of the "unincubated" level, which marked differences between individuals (0-30%), even in patients with a slightly elevated HbA<sub>1</sub>. Therefore it is important to determine the concentration of stable HbA<sub>1</sub>.

## *Introduction*

Hemoglobin can be glycosylated to HbA<sub>1</sub>. The percentage of Hb that is glycosylated depends on the concentration of glucose in plasma. For this reason the concentration of HbA<sub>1</sub> can be used as an indicator of the glucose control in patients with diabetes mellitus (1).

The length of the related period has been controversial. It was shown in some studies that the concentration of HbA<sub>1</sub> in diabetic patients was correlated with the mean glucose level in the previous 4-8 weeks, and gradually returned to its baseline level by strict glucose regulation (2). Other authors, however, reported rapid fluctuations of the supposedly stable HbA<sub>1</sub> within days (3, 4). These conflicting results appeared to be due, at least in part, to the presence of an unstable glycoslated hemoglobin, probably the Schiff's base, which is in equilibrium with the blood glucose concentration of the previous hours. It is measured together with the stable keto-amine complex, the actual HbA<sub>1</sub>. This does not occur when the blood sample

is dialyzed for at least 24 h at 4°C (5, 6), is incubated at normal pH in saline at 37°C for 4-6 h (5, 7, 8), or is incubated at 20°C overnight (9) or at pH 5.0 for 1 h (10). In the original macrocolumn technique of Trivelli (11), the hemolysates were dialyzed; usually this procedure is not applied when microcolumns are used.

The percentage of unstable glycosylated hemoglobin is reported to be low in normal individuals (5, 7), small in strictly controlled diabetic patients (12) and variable in less well-controlled diabetic patients. In this last group some authors report percentages of less than 15 (7, 12, 13), others find up to 30% (5).

We investigated the concentration of unstable HbA<sub>1</sub> in normal individuals, in normal pregnant women, in strictly controlled pregnant diabetic women, and in a group of non-pregnant diabetic patients using insulin or oral antidiabetic agents. For each of these groups the unstable hemoglobin is reported for different HbA<sub>1</sub> levels, which are considered as an indicator of diabetic control.

### *Materials and methods*

The reference group consisted of volunteer blood donors without known diabetes. The non-diabetic pregnant women had at least one normal oral glucose tolerance test during pregnancy. The diabetic pregnant women had an abnormal oral glucose tolerance test based on the criteria of Coelingh Bennink (14) and at least one glucose concentration of 7 mmol/l or more during the day; they entered a programme in which the blood glucose was kept between 2 and 6 mmol/l by diet and insulin administration, if required. In all pregnant women the duration of the amenorrhoea had been more than 20 weeks on entering the study. The non-pregnant diabetic patients were under a regime of insulin or oral antidiabetic agents.

Venous blood was collected in EDTA, cooled at 4°C within 2-3 h and stored at this temperature. The concentration of HbA<sub>1</sub> was determined within 5 days after sampling.

HbA<sub>1</sub> was determined with the Biorad kit (Biorad hemoglobin A<sub>1</sub> by column test-catalog number 191-7001) according to the manufacturer's instructions. The columns were mounted in a water-jacketed microcolumn holder (15) connected with a thermostated water bath (Brown Thermomix 1420). The temperature was kept at 22.0°C ± 0.1°C and checked with a digital thermometer. Because of the relatively low temperature, the water bath reservoir was also cooled with a loop connected to running tap water. The absorbance of the column eluates was measured in a Vitatron UPS with a 413 nm interference filter.

In the incubation experiments the blood was centrifuged with 9 vols. of 0.15 mol/l saline for 5 min at 600 x g. The supernatant was removed by suction; the cells were washed again with 9 vols. of saline and after removal of the supernatant incubated in 9 vols. of fresh saline at 37°C for 4 h. The supernatant was removed, and 0.1 ml of cells were hemolyzed.

The relative effect of incubation on the concentrations of HbA<sub>1(a+b)</sub> and HbA<sub>1c</sub>, respectively, was measured using the Biorad microcolumn, with 5% ethanol in the elution buffer for (a+b), as described by Betton (16).

The effect of incubation was examined with isoelectric focusing on PAG ampholine plates (LKB, catalog number 1804-131) with the use of an LKB Multiphor system (catalog number 2117) and power supply (catalog No. 2103). The manufacturer's instructions were followed. The plates were fixed in trichloroacetic acid/sulfosalicylic acid or protein stained with Coomassie brilliant blue G 250, as described by Jeppson et al. (17). Statistical significance of differences was tested at the  $p=0.05$  level with the Student t test for paired samples.

## Results

### *Determination of stable and unstable HbA<sub>1</sub>*

In whole blood collected in EDTA tubes and stored at 4°C, HbA<sub>1</sub> appeared to be stable for at least 7 days. After this period the concentration showed a gradual increase.

Under strict control of the temperature the intra-batch SD (standard deviation) of the percentage HbA<sub>1</sub>, was 0.18% (n=20), and the inter-batch SD was 0.20% (n=20).

Washed cells of normal and diabetic individuals were incubated as indicated under "Materials and methods" for 1 to 6 h at 37°C. A stable HbA<sub>1</sub> level was obtained in 3 h, but to be on the safe side an incubation time of 4 h was chosen. The percentage of stable HbA<sub>1</sub> in fresh blood was the same as in blood kept at 4°C for 7 days. Isoelectric focusing was performed on cells incubated for 0, 1 and 4 h. A small band, just anodic to HbA<sub>1c</sub> was visible in some diabetic samples before incubation; after 4 h it was absent. Appearance of new bands, or thickening of faint pre-existing ones did not occur. When HbA<sub>1(a+b)</sub> and HbA<sub>1c</sub> were determined separately on the microcolumn, the unstable HbA<sub>1</sub>, disappearing with incubation, was predominantly present in the c fraction.

### *Concentration of the unstable HbA<sub>1</sub>*

Table I gives the means, SD and ranges of the concentrations of HbA<sub>1</sub> expressed as percentages of the total Hb concentrations in the various patient groups before and after incubation. The difference, i.e. the concentration of unstable HbA<sub>1</sub>, is small in the reference group. In normal pregnant women and in strictly controlled pregnant diabetic women it is significantly higher. Before entering the programme of strict glucose control, glyco-Hb levels of 10 to 13% were sometimes noticed in these pregnant diabetic women. The mean concentration of HbA<sub>1</sub> in the non-pregnant diabetic group is much higher than in the normal individuals. Patients treated with oral antidiabetic agents tended to have a somewhat lower HbA<sub>1</sub> level than those who received insulin, but the difference was not significant.

Table II gives the distribution of the unstable fraction for the different groups as

Table I. Comparison of HbA<sub>1</sub> before and after incubation (expressed as % of total Hb) in different groups of patients

Group	Number of patients	Direct			After incubation			Difference	
		mean	SD	range	mean	SD	range	mean	range*
Normal individuals	40	6.81	0.56	5.5-8.1	6.62	0.41	5.7-7.5	0.19	-0.4-1.5
Normal pregnant women	36	6.89	0.65	5.6-8.4	6.32	0.70	5.0-8.2	0.57	-0.2-1.4
Pregnant diabetic women	30	7.25	0.90	5.8-9.1	6.86	0.66	5.5-8.3	0.39	-0.3-2.0
Non-pregnant diabetic patients	130	12.16	3.06	7.6-20.7	11.19	2.41	7.7-18.6	0.97	-0.5-3.8

\*The lowest and highest value in each group;

\*\*p, the significance (t test) of the difference before and after incubation.

Table II. Distribution (in % of total number of individuals) of the unstable glycosylated hemoglobin at different HbA<sub>1</sub> levels in various groups

HbA <sub>1</sub> range	Group	Average % unstable HbA <sub>1</sub>	% Distribution		
			-0.5-0.4% unstable HbA <sub>1</sub>	0.5-1.4% unstable HbA <sub>1</sub>	>2.5% unstable HbA <sub>1</sub>
5.5-7.9	normal individuals	0.15	75	20	
	normal pregnant women	0.5	50	41.5	
	pregnant, diabetic women	0.35	44	31.5	
	non-pregnant diabetic patients	-0.15	1.5		
8.0-9.9	normal individuals	1.0	—	5	—
	normal pregnant women	0.0	5.5	3	
	pregnant diabetic women	0.95	9	9	4.5
	non-pregnant diabetic patients	0.4	10	9	
10.0-11.9	non-pregnant diabetic patients	1.1	3	17	7
12.0-14.9	non-pregnant diabetic patients	1.2	4.5	17	12.5
>15.0	non-pregnant diabetic patients	1.9	1.5	4	7.5

a function of the non-incubated level, which is divided into five classes: normal (5.5-7.9%), slight above normal (8.0-9.9%), relatively well controlled (10.0-11.9%), relatively uncontrolled (12.0-14.9%), and badly controlled ( $>15\%$ ).

Except for the reference group and the small number of very well-controlled diabetic patients, the average of the unstable fraction is about 10% at each level. However, it may fluctuate between 0 and 30%. This holds true even for the relatively well-controlled diabetics (HbA<sub>1</sub> 10-12%). The amount of unstable HbA<sub>1</sub> is similar in diabetic patients receiving insulin, and in those treated with hypoglycaemic agents.

In most cases, the unstable fraction is responsible for the fast decrease in the concentration of HbA<sub>1</sub> seen to occur when patients were hospitalized for better glucose control. In a group of seven patients we found an average decrease of 2.0% (range 0.8-3.9%) of the concentration of non-incubated HbA<sub>1</sub> within 5 days, whereas the incubated value decreased only 0.3% (range 0.0-0.8%). This indicates that the HbA<sub>1</sub> value is relatively stable.

### *Discussion*

By strict temperature control of the thermostated microcolumn it is possible to obtain an acceptable day-to-day precision for the assay of HbA<sub>1</sub>. The calculated reference range (mean  $\pm$  2 SD) of the normal individuals is 5.7-7.9% before and 5.8-7.5% after incubation. The difference for the upper level is statistically significant. These ranges are in accordance with those published in the literature (1, 2).

As reported in the literature, we found a stable HbA<sub>1</sub> fraction after incubation for 4 h at 37°C (5, 7). The disappearance of the unstable fraction is visible with iso-electric focusing (8). The amount of the unstable fraction is small in the reference group; the average of 0.2% is similar to that reported by Svendsen (7) for HbA<sub>1c</sub>, and somewhat lower than that reported by Goldstein (5). However, in some of our normal individuals an unstable fraction of about 1% was noticed.

In normal pregnant women the average amount of the unstable HbA<sub>1</sub> is significantly higher than in non-pregnant individuals. This results in a reference range for this group which is only significantly lower than for non-pregnant individuals after incubation. This might explain why some authors did not find a significant fall in the concentration of glyco-Hb during pregnancy, whereas others did (see 18). In women who were again investigated postpartum we found that the incubated values had returned to normal levels, and the unstable fraction became smaller.

In non-pregnant diabetic patients the average amount of the unstable fraction is about 10% of the non-incubated value. Its range is, however, quite variable. Even for the relatively low HbA<sub>1</sub> levels (8-12%), we sometimes noticed an unstable fraction of 3% HbA<sub>1</sub>, which is more than usually reported (7, 12, 13). Widness (6) showed for two individual cases a comparable result: a decrease in glyco-Hb of 2.0% and 2.6%, respectively, after 48 h of dialysis. This finding explains that the

“unincubated” HbA<sub>1</sub>, measured from day to day can fluctuate considerably in some individuals as shown in the “Results” section, whereas the incubated value remains quite stable. The strong individual variation in the amount of unstable HbA<sub>1</sub> makes quite clear that one has to determine the stable HbA<sub>1</sub> level, if one is to consider HbA<sub>1</sub> as a valuable indicator of glucose control over the previous weeks.

### References

1. Gonen B, Rubenstein AH. Haemoglobin A<sub>1</sub> and diabetes mellitus. *Diabetologia* 1978; 15: 1-8.
2. Bolli G, Cartechini MG, Compagnucci P et al. Modification of glycosylated haemoglobin concentration during artificial endocrine pancreas treatment of diabetics. Evidence for a short term effect on HbA<sub>1(a+b+c)</sub> levels. *Diabetologia* 1980; 18: 125-130.
3. Leslie RDG, Pyke DA, John PN, White JM. Fast glycosylation of haemoglobin. *Lancet* 1979; i: 773-774.
4. Svendsen PA, Christiansen JS, Welinder B, Nerup J. Fast glycosylation of haemoglobin. *Lancet* 1979; i: 603.
5. Goldstein DE, Peth SB, England JD, Hess RL, da Costa J. Effects of acute changes in blood glucose on HbA<sub>1c</sub>. *Diabetes* 1980; 29: 623-628.
6. Widness JA, Rogler-Brown TL, McCormick KL et al. Rapid fluctuations in glycohemoglobin (hemoglobin A<sub>1c</sub>) related to acute changes in glucose. *J Lab Clin Med* 1980; 95: 386-394.
7. Svendsen PA, Christiansen JS, Soegaard U, Welinder BS, Nerup J. Rapid changes in chromatographically determined haemoglobin A<sub>1c</sub> induced by short-term changes in glucose concentrations. *Diabetologia* 1980; 19: 130-136.
8. Welinder BS, Svendsen PA. Heterogeneity of the haemoglobin A<sub>1c</sub>-band in isoelectric focussing. *Diabetologia* 1980; 19: 465-467.
9. Paisey R. Rapid glycosylation of haemoglobin. *Diabetologia* 1981; 20: 80.
10. Niederau CM, Herberz L, Reinauer H. Estimation of the aldimine and ketoamine form of fast haemoglobin in diabetic patients. *Diabetologia* 1980; 19: 302.
11. Trivelli LA, Ranney HM, Lai HT. Hemoglobin components in patients with diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1971; 284: 353-357.
12. Bottermann P. Rapid fluctuations in glycosylated haemoglobin concentration. *Diabetologia* 1981; 20: 159.
13. Compagnucci P, Cartechini MG, Billi G, Santeusano F, Brunetti P, Calabrese G. Rapid variations of HbA<sub>1</sub>: relevance to the control of diabetes. *Diabetologia* 1980; 19: 266.
14. Coelingh Bennink HJT. Pregnancy diabetics. Thesis Utrecht 1980.
15. Mosca A, Carenini A, Samaja M, Saibene V. Temperature control in assays of glycosylated hemoglobins. *Clin Chem* 1980; 26: 1106-1107.
16. Betton D, Chretien P, Matray F. Détermination spécifique de l'hémoglobine A<sub>1c</sub> sur microcolonne de Biorex 70. *Ann Biol Clin* 1980; 38: 375-377.
17. Jeppsson JO, Franzen B, Nilssen KO. Determination of the glycosylated hemoglobin fraction HbA<sub>1c</sub> in diabetes mellitus by thin-layer electrofocusing. *Science Tools* 1978; 25: 69-72.
18. Jovanovic L, Peterson CM. The clinical utility of glycosylated hemoglobin. *Am J Med* 1981; 70: 331-338.

## Curriculum vitae

De schrijver van dit proefschrift werd in 1949 geboren te Eindhoven. In 1968 behaalde hij het diploma Gymnasium- $\beta$  aan het Gymnasium Augustinianum te Eindhoven. In 1976 werd het artsexamen afgelegd aan de Rijks Universiteit te Utrecht. Op 1 mei 1977 begon hij zijn opleiding tot vrouwenarts op de afdeling Obstetrie en Gynaecologie (Opleider: Dr. H.F. Heins) van het Ikaziaziekenhuis te Rotterdam waar hij sinds 1 augustus 1976 werkzaam was. De opleiding werd voortgezet op 1 maart 1978 op de afdeling Obstetrie en Gynaecologie (Opleider: Prof. Dr. A.C. Drogendijk) van het Academisch Ziekenhuis Rotterdam Dijkzigt (AZR-D). Gedurende het laatste gedeelte van zijn opleiding was hij vanaf 1 juli 1981 werkzaam op de afdeling Obstetrie en Gynaecologie van het Ikaziaziekenhuis. Op 1 mei 1982 werd hij als vrouwenarts ingeschreven in het Specialisten Register. Van 1 mei 1982 tot 1 maart 1983 voltooide hij dit proefschrift in het AZR-D. Vanaf 1 maart is hij als gynaecoloog werkzaam in het Ikazia- en het Havenziekenhuis te Rotterdam.





Classificatie volgens White (1978), gemodificeerd

klasse	leeftijd bij begin ziekte (jr)	duur in jaren	insuline	angiopathie
A	(zwangerschaps)diabetes	—	—	—
A1D	(zwangerschaps)diabetes	—	+	—
B	$\geq 20$	$< 10$	+	—
C	10-20	10-20	+	—
D	$< 10$	$\geq 20$	+	benigne retinopathie
F	—	—	+	diabetische nephropathie
R	—	—	+	proliferatieve retinopathie
T	—	—	+	niertransplantatie
H	—	—	+	ischemische hartziekte