

SCREENING OP DIABETES MELLITUS

WETENSCHAP

ERVARINGEN IN EERSTELIJS VERLOSKUNDIGE PRAKTIJKEN

Hoe vaak komt een verhoogde glucosewaarde voor bij zwangeren in de eerstelijns? Negen verloskundige praktijken hielden enige tijd gegevens bij van hun screening op zwangerschapsdiabetes tijdens de intake. Bij de 2943 zwangeren werd slechts één maal een nuchtere glucose gevonden boven 6,9 mmol/l.

Ank de Jonge, Angela Verbeeten,
Marlies Rijnders,
Karin van der Pal - de Bruin, Jos Lips

Methodes

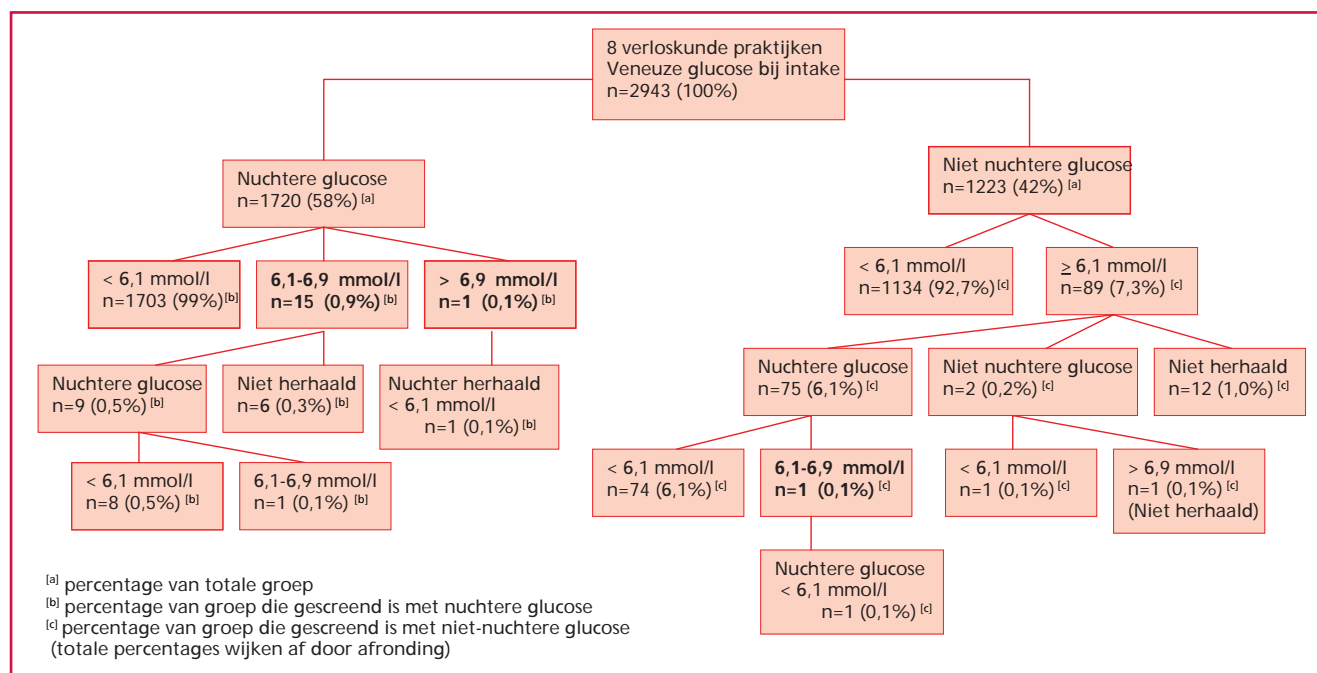
Tussen januari 2003 en september 2005 hebben in totaal negen verloskundige praktijken, één in Nieuwegein en acht in de regio Nijmegen, enige tijd gegevens bijgehouden van alle zwangeren die hun prenatale zorg startten in de eerste lijn. Alle praktijken volgden ongeveer het CBO/NIV beleid zoals elders in dit tijdschrift is beschreven. Bij intake werd gescreend door een nuchtere veneuze glucose bepaling.

Waarden onder de 6,1 mmol/l waren normaal en bij waarden boven de 6,9 mmol/l werd verwezen naar de tweede lijn voor behandeling. Deze afkappunten zijn gebaseerd op de aanbevelingen uit de NHG-standaard ten aanzien van screening op diabetes mellitus buiten de zwangerschap^[1]. Een praktijk gebruikte de Hemocue glucosemeter op de praktijk en hield aangepaste glucosewaarden aan voor capillair prikken. De resultaten van deze praktijk zijn niet meegenomen in dit artikel. In het CBO/NIV beleid wordt aanbevolen bij een nuchtere glucose

tussen de 6,1-6,9 mmol/l een orale glucose tolerantie test (OGTT) te doen. Hierin verschilde het beleid dat in Nijmegen en Nieuwegein werd gevolgd. Bij een nuchtere glucose tussen 6,1-6,9 mmol/l werd deze herhaald en als deze nogmaals lager was dan 7,0 mmol/l werd geen actie ondernomen. Vrouwen werden dan gevraagd zich zes weken postpartum te laten testen door de huisarts. Vier praktijken lieten alle vrouwen nuchter testen en vier lieten eerst een niet-nuchtere glucose bepalen

Ank de Jonge en Marlies Rijnders zijn verloskundigen en onderzoekers bij TNO Kwaliteit van Leven; Angela Verbeeten is verloskundige in een eerstelijns praktijk in Nijmegen en Jos Lips is gynaecoloog in het Kennemer Gasthuis te Haarlem.

Figuur 1: Resultaten van glucosemetingen bij eerstelijns zwangeren



WETENSCHAP

om praktische redenen. Bij een niet-nuchtere waarde van 6,1 mmol/l of hoger werd vervolgens een nuchtere glucose bepaald.

Resultaten

De uitslagen van de glucosemetingen staan in figuur 1. Van 2943 zwangeren hebben 1720 (58%) bij intake een nuchtere glucose laten prikken en 1223 (42%) een niet-nuchtere glucose. Eén zwangere had een nuchtere glucose boven de 6,9 mmol/l. Daarnaast hadden 16 zwangeren een nuchtere glucose tussen de 6,1 en 6,9 mmol/l waarvan één zwangere in eerste instantie niet nuchter was getest. Eén

zwangere had na herhaling weer een nuchtere glucose van 6,1-6,9 mmol/l.

Van ongeveer driekwart van alle zwangeren zijn in de registratieperiode gegevens bijgehouden. Niet bij alle zwangeren is het protocol gevolgd. Na een eerste nuchtere glucose van 6,1-6,9 mmol/l is bij 6 van de 16 zwangeren niet opnieuw een nuchtere glucose getest. Na een eerste niet-nuchtere glucose van $\geq 6,1$ mmol/l is bij 12 zwangeren geen vervolgonderzoek gedaan en bij twee zwangeren is opnieuw een niet-nuchtere glucose getest in plaats van een nuchtere. Van deze laatste twee had één

zwangere een glucose boven de 6,9 en deze is vervolgens niet herhaald.

Volgens het protocol had de zwangere met een glucose boven de 6,9 mmol/l verwezen moeten worden naar de tweedelij in verband met de diagnose 'diabetes'. Zij is echter niet doorverwezen, maar de glucose is nogmaals nuchter herhaald. Toen was de uitslag 5,3 mmol/l en is verder geen actie ondernomen. Bij 25 weken amenorroe duur raakte deze zwangere in partu en zij beviel van een kind van 880g met een Apgarscore van 4 bij 1 minuut en 6 bij 5 minuten. De oorzaak voor de premature

Tabel 1: Overzicht zwangeren met nuchtere veneuze glucose > 6,1 mmol/l

Nummer	1e nuchtere glucose	Am Duur 1e nu glucose	2e nuchtere glucose	Risico-Factoren*	Welke risico's	Leeftijd zwangere	Type bevalling	Schouderdystocie	Geboortegewicht	Apgar scores	Sterfte/aangeboren afwijkingen
1	7,0	13	5,3	?	?	35	spontaan	geen	880	4/6	nee
2	6,8	13	4,0	ja	Niet-NI	30	spontaan	geen	4030	?	bijvinger
3	6,1-6,9	16	4,1	nee		29	spontaan	geen	3820	10/10	nee
4	6,3	13	3,7	nee		21	spontaan	geen	3585	9/10	nee
5	6,2	16	nh	nee		34	spontaan	geen	3930	10/10	nee
6	6,4	13	nh	nee		31	spontaan	geen	2830	8/10	nee
7	6,5	13	< 6,1	?	?	29	?	geen	3000	10/10	nee
8	6,2	14	nh	nee		35	spontaan	geen	3620	10/10	nee
9	6,5	14	6,1-6,9	ja	Marokk.	30	?	geen	3430	10/10	nee
10	6,2	19	< 6,1	ja	niet-NI	32	?	geen	3500	8/9	nee
11	6,5	13	3,8 (cap)	nee		26	?	geen	3640	9/10	nee
12	6,2	12	6,0	ja	DM fam.	24	spontaan	geen	4000	8/9	nee
13	6,1	13	4,1	nee		28	spontaan	geen	4500	9/10	nee
14	6,1-6,9	32	nh	ja	DM fam., macrosoom, i.a., Marokk.	33	spontaan	geen	4730	8/9	nee
15	6,5	7	nh	?	?	?	miskraam	nvt	nvt	nvt	nvt
16	6,6	19	< 6,1	nee		19	?	geen	2830	10/10	nee
17	6,3	23	nh	nee		27	?	geen	3595	8/9	nee

Nh = niet herhaald, cap=capillair gemeten, niet-NI=niet Nederlandse afkomst (niet preciezer aangegeven), familie=diabetes in familie anamnese macrosoom i.a.= macrosoom in anamnese (> P95), ?=gegevens niet beschikbaar

* Risicofactoren zoals vermeld in de NVOG richtlijn, namelijk: (zwangerschaps)diabetes in de familie (broer, zus of ouder), zwangerschapsdiabetes i.a., eerder kind met geboortegewicht > P 97,5, BMI > 27 kg/m², niet-Nederlandse afkomst, in deze zwangerschap positieve dyscongruentie > 4 weken of polyhydramnion [ref + check]

partus is onbekend: er zijn geen aangeboren afwijkingen vastgesteld. Onder 2943 vrouwen zijn geen vrouwen met niet-ontdekte diabetes gevonden volgens de definitie van de NHG-standaard (diagnose gebaseerd op 2 metingen). Het 95% betrouwbaarheidsinterval is 0,00% - 0,16%. Dat wil zeggen dat, uitgaande van deze getallen, de werkelijke prevalentie van niet-ontdekte diabetes ligt tussen 0 en 1 op 625 vrouwen.

Uitgaande van één vrouw met een nuchtere glucose boven de 6,9 mmol/l onder 2943 zwangeren is het 95% betrouwbaarheidsinterval 0,00% - 0,22%. Dat betekent dat de werkelijke prevalentie van vrouwen met een nuchtere glucose boven de 6,9 mmol/l ligt tussen 0 en 1 op 455. Gaan we uit van 2 vrouwen met een glucose boven de 6,9 mmol/l dan zou het 95% betrouwbaarheidsinterval 0,01% - 0,27% zijn. Oftewel een prevalentie tussen de 1 op 10.000 en 1 op 370.

Kenmerken van de zwangeren

De kenmerken van de zwangeren staan in tabel 1. Van 2590 zwangeren van wie de etniciteit bekend was, waren 280 van niet-Nederlandse afkomst (10,8%). Landelijk zijn er naar verhouding meer zwangeren van niet-Nederlandse afkomst (circa 18%)^[2]. Van 119 zwangeren was de amenorroe duur bij intake niet bekend. Van de overige 2824 hadden 119 (4,3%) vrouwen een amenorroe duur van 20 weken of meer bij intake. Bij twee zwangeren met een nuchtere glucose boven de 6,1 mmol/l vond de intake na 20 weken plaats.

Onder de 17 vrouwen met tenminste één keer een nuchtere glucose boven de 6,1 mmol/l kwamen geen gevallen van neonatale sterfte of schouderdystocie voor (zie tabel 1). Ook werd geen neonatale hypogly-

kemie gerapporteerd na de bevaling, maar dit werd alleen gemeten op indicatie. Eén van deze 17 vrouwen kreeg een miskraam na de intake. Eén kind had een bijvingertje, verder kwamen er geen aangeboren afwijkingen voor. Behalve in bovengenoemde casus kwamen geen Apgarscores voor onder de 7 bij 1 minuut.

Van 14 van deze 17 vrouwen was geregistreerd of ze een risicofactor hadden volgens de NVOG richtlijn^[3]. Dit was het geval bij vijf van de vrouwen. De risicofactoren waren geformuleerd als:

- (zwangerschaps)diabetes in de familie (broer, zus of ouder),
- zwangerschapsdiabetes i.a.,
- eerder kind met geboortegewicht > P 97,5,
- BMI > 27 kg/m²,
- niet-Nederlandse afkomst,
- positieve dyscongruentie > 4 weken of polyhydramnion in deze zwangerschap.

Later in de zwangerschap

Er is niet routinematig gescreend in de tweede helft van de zwangerschap en het is dus niet bekend hoeveel vrouwen later in de zwangerschap diabetes gravidarum ontwikkelden. Alleen bij symptomen die wezen op diabetes is glucose getest. Eén zwangere, met een nuchtere glucose van 5,5 mmol/l bij intake, ontwikkelde bij 29 weken amenorroe klachten die wezen op diabetes mellitus. Zij had zeer hoge glucosewaarden. Na doorverwijzing naar de tweede lijn werd een intra-uterine vruchtdood vastgesteld. De vrouw beviel via een keizersnee van een macrosoom kind (> P95). Achteraf bleek dat deze vrouw al een week erg ziek was met misselijkheid en braken. Ook dronk ze vijf liter per dag en had ze de baby enkele dagen niet voelen bewegen. Daarnaast zijn

tenminste nog vier vrouwen voor behandeling verwezen naar de tweede lijn in verband met diabetes gravidarum later in de zwangerschap. Het is niet bekend waaruit de behandeling precies bestond. Deze vrouwen zijn zonder problemen bevallen.

Discussie

Het beleid om te screenen op diabetes bij intake is vooral bedoeld om vrouwen op te sporen met pre-existente diabetes mellitus, maar die dit nog niet weten. Het aantal diabetes neemt enorm toe in de westerse wereld en de ziekte manifesteert zich op steeds jongere leeftijd^[4]. Het is dus mogelijk dat steeds meer zwangeren diabetes hebben zonder het zelf te weten. Zij hebben baat bij specialistische begeleiding, net als vrouwen waarvan bekend is dat ze diabetes hebben.

Het is niet bekend hoeveel zwangeren in Nederland niet eerder ontdekte diabetes hebben. In een studie van Cundy et al werden vrouwen met diabetes gravidarum zes weken na de bevalling getest door middel van een 75g OGTT^[5]. Van hen hadden 178 vrouwen (ongeveer 1 op 500) diabetes mellitus en de auteurs gingen ervan uit dat de meeste van hen al diabetes hadden vóór de zwangerschap. Onder 2943 zwangeren hebben we bij intake geen diabetes gevonden en dit is minder dan we op grond van Cundy's studie verwachtten. Cundy's studie vond plaats in Nieuw Zeeland. Er werden meer diabetes gevonden onder vrouwen van niet-Europese afkomst, zoals Maori's. Het aantal vrouwen van niet-Nederlandse afkomst in onze groep is laag vergeleken met de Nederlandse populatie. Met name onder Hindoestanen en Zuid-Aziaten maar ook onder bijvoorbeeld Afrikaanse Surinamers,

WETENSCHAP

Turken en Marokkanen komen diabetes en zwangerschapsdiabetes meer voor¹⁶. In praktijken met een groot aantal vrouwen uit deze bevolkingsgroepen zullen naar verwachting meer vrouwen met diabetes gevonden worden.

Het is mogelijk dat we diabeten gemist hebben om verschillende redenen. Ten eerste werd het protocol niet altijd gevolgd en zijn niet van alle zwangeren gegevens genoteerd. Ten tweede zullen niet alle zwangeren met diabetes een verhoogde nuchtere glucosewaarde hebben bij een eenmalige screening. Tenslotte kwamen sommige vrouwen pas bij 20 weken amenorroe duur of later op intake. Naarmate de zwangerschap vordert, wordt de nuchtere glucosespiegel lager en nemen de glucosewaarden na glucosebelasting toe¹⁷. Het is mogelijk dat bij deze vrouwen een hogere nuchtere glucosewaarde gevonden zou zijn als ze vroeg in de zwangerschap op intake waren gekomen. Om de prevalentie van niet ontdekte diabetes in het eerste trimester bij zwangeren in de eerste lijn nauwkeuriger te meten is onderzoek nodig onder een veel grotere groep zwangeren. Een idee zou zijn om in de LVR twee jaar lang diabetes-screening als apart onderwerp te registreren. Voorwaarde daarvoor is wel dat voldoende praktijken screening bij intake eenduidig uitvoeren.

Opvallend is het grote verschil tussen de eerste en tweede nuchtere glucosewaarden. Van de elf zwangeren bij wie de nuchtere glucose herhaald is, had slechts één opnieuw een waarde boven de 6,1 mmol/l (9%). Een aantal zwangeren was mogelijk niet nuchter toen ze de eerste keer getest werden.

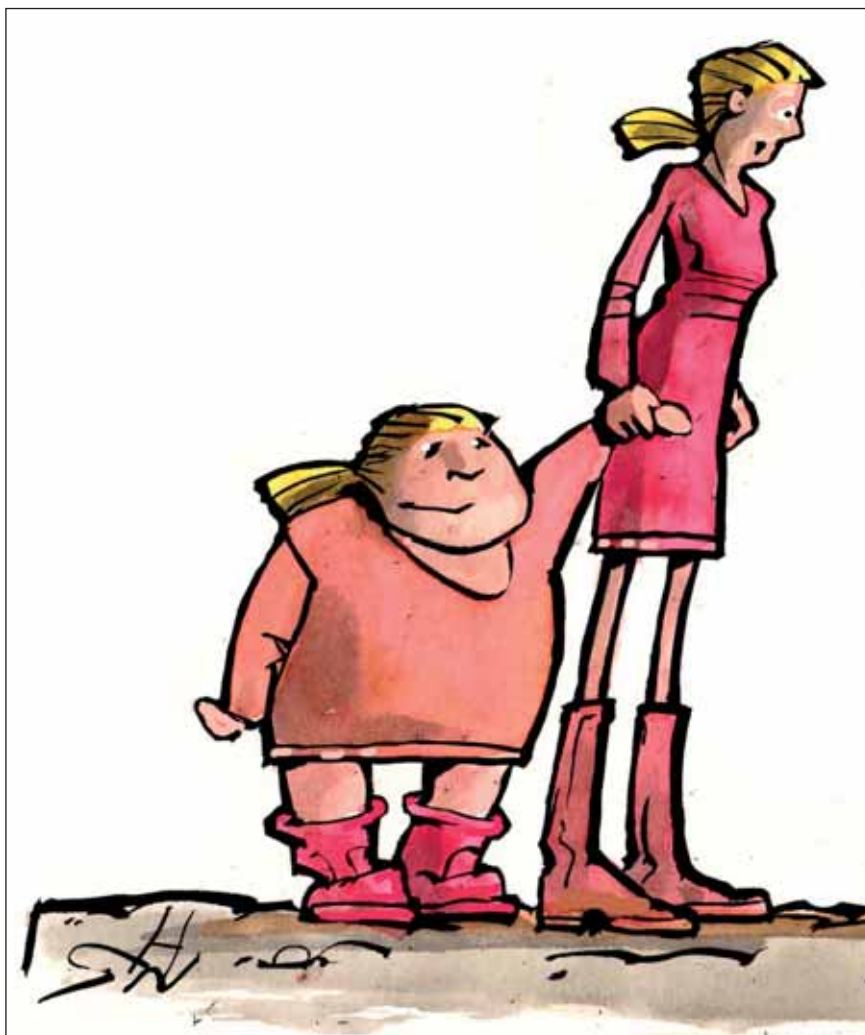
Daarnaast illustreert het een groot probleem van screeningstesten voor diabetes gravidarum, namelijk

het fenomeen van regressie naar het gemiddelde. Extreme waarden (laag en hoog) hebben een grote kans om na herhaling dicht bij het gemiddelde uit te komen. Dit is één van de redenen waarom in de CBO/NIV richtlijn de nadruk ligt op diagnostiek als diabetes wordt vermoed, en niet op screening. En hoewel zelfs de OGTT slechts in 76-78% bij herhaling een zelfde uitslag geeft^{18, 91}, geldt deze test nog steeds als de 'gouden' standaard waarmee screeningstesten worden vergeleken.

Ook de 16 zwangeren met een nuchtere glucose waarde tussen de 6,1 en 6,9 mmol/l zouden volgens het beleid van de CBO/NIV richtlijn een OGTT krijgen. In deze steek-

proef zou dat betekenen dat 1 op 184 vrouwen een OGTT gehad zou hebben na screening bij intake. Volgens de CBO/NIV richtlijn zouden de vrouwen met een afwijkende uitslag verwezen moeten worden voor behandeling in de tweedelij.

De intra-uterine vruchtdood bij 29 weken illustreert dat ook bij een vrouw met een normale glucose bij intake later in de zwangerschap diabetes mellitus kan ontstaan. Ongeacht of screening is verricht, wordt in de CBO/NIV richtlijn daarom een OGTT aanbevolen bij symptomen of klachten die kunnen wijzen op hyperglykemie, zoals een positieve dyscongruentie en polyhydramnion eventueel in combina-



tie met polydypsie en polyurie. Men zal hier alerter op dienen te zijn bij vrouwen van Surinaamse, Zuid Aziatische, Turkse en Marokkaanse afkomst en bij diabetes in de familie anamnese en naarmate vrouwen ouder zijn of meer overgewicht hebben. Ook een eenmalige nuchtere glucose boven de 6,1 mmol/l bij een eventuele screening bij intake is een waakzaamheidsfactor.

Evaluatie

De verloskundigen in Nijmegen waren aanvankelijk huiverig om alle zwangeren te screenen bij intake uit angst voor onnodige medicalisering. Voorheen volgden de meeste praktijken min of meer de NVOG-richtlijn en screenden vrouwen bij 24 tot 28 weken amenorroe. Ook toen werd diabetes gravidarum soms gemist. In de registratieperiode werden echter veel minder OGTT's uitgevoerd en verwezen verloskundigen minder vaak naar de tweede lijn voor diabetes gravidarum. Er is besloten het beleid voort te zetten.

Conclusie

Gedurende de registratieperiode werd één keer bij intake een nuchtere glucose gevonden boven 6,9 mmol/l en deze was bij herhaling niet verhoogd. Dit is minder dan we op grond van internationaal onderzoek verwachtten. Het is mogelijk dat diabetesen zijn gemist doordat bijvoorbeeld niet altijd het protocol is gevolgd. Een prospectief onderzoek onder een grote groep zwangeren in heel Nederland zou

meer inzicht geven in de werkelijke prevalentie van diabetes bij zwangeren in het begin van de zwangerschap.

De CBO/NIV richtlijn geeft screening bij intake ter overweging naast diagnostiek bij klachten of symptomen. Deze aanbeveling is met opzet vrijblijvend geformuleerd omdat nog niet vaststaat of deze screening meer voor- dan nadelen biedt. Tot meer gegevens beschikbaar zijn uit groot en goed opgezet onderzoek lijkt op basis van onze gegevens deze vrijblijvendheid gerechtvaardigd.

Dankwoord

Wij willen de verloskundigen en assistentes van alle praktijken in kring Nijmegen en omstreken en van de praktijk in Nieuwegein bedanken voor het verzamelen van de gegevens. Ook veel dank aan verpleegkundige Rieneke Rispens voor het invoeren van de gegevens in de database. □

Verwijzingen

- [1] Rutten GEHM, Grauw de WJC, Nijpels G, Goudswaard AN, Uitewaal PJM, Does van der FEE, Heine RJ, Ballegooie van E, Verduijn MM, Bouma M. NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2: tweede herziening. *Huisarts en Wetenschap* 2006; 49(3): 137-152.
- [2] Stichting Perinatale Registratie Nederland. *Vrouwen bevallen in 2003*. In: Huis van AM, Miranda de E, Bruinse HW, Tamminga P, Brouwers HAA, Ravelli ACJ, Bonsel GJ & Eskes M (red). *Perinatale Zorg in Nederland 2003*. Bilthoven: Stichting Perinatale Registratie Nederland, 2006: 17-33.
- [3] Peeters LLH. Richtlijn No 32. *Diabetes*

mellitus en zwangerschap. Utrecht: Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie.

[4] Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, et al. *Diabetes trends in the US: 1990-1998*. *Diabetes Care* 2000;23:1278-83. Feig DS, Palda VA. *Type 2 diabetes in pregnancy: a growing concern*. *Lancet* 2002;359:1690-2.

[5] Cundy T, Gamble G, Townend K, et al. *Perinatal mortality in type 2 diabetes mellitus*. *British Diabetic Association. Diabetic Medicine* 2000;17:33-9.

[6] Bruijnzeels MA, Kumar B, Agyemang C, Stronks K. *Diabetes Mellitus type II in immigrant groups in Western European countries: Norway, Netherlands and UK*.

In: Tellnes G. *Urbanisation and health: New challenges to health promotion and prevention*. 2005. Oslo: Oslo Academic Press.

[7] Bruijnzeels MA, Kumar B, Agyemang C, Stronks K. *Diabetes Mellitus type II in immigrant groups in Western European countries: Norway, Netherlands and UK*. In: Tellnes G. *Urbanisation and health: New challenges to health promotion and prevention*. 2005. Oslo: Oslo Academic Press.

[8] Boer K, Visser GHA, Donders GGG. *Ziekte en zwangerschap*. In: Heineman MJ, Bleker OP, Evers JLH, Heintz APM, red. *Obstetrie en gynaecologie. De voortplanting van de mens; 5e dr. Maarsse: Elsevier/Bunge, 2004: 401-37*.

[9] Catalano PM, Avallone DA, Drago NM, Amini SB. *Reproducibility of the oral glucose tolerance test in pregnant women*. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 1993;169:874-81.

[10] Harlass FE, Brady K, Read JA. *Reproducibility of the oral glucose tolerance test in pregnancy*. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:564-8.