

Gecombineerde leefstijlinterventies voor de behandeling van zwangerschapsdiabetes

Referentie

Brown J, Alwan NA, West J, et al. Lifestyle interventions for the treatment of women with gestational diabetes. *Cochrane Database Syst Rev* 2017, Issue 5. DOI: 10.1002/14651858.CD011970.pub2

Duiding

Katrien Benhalima, Endocrinologie, UZ Leuven

Klinische vraag

Wat is het effect op moeder en kind van gecombineerde leefstijlinterventies met of zonder farmacotherapie als behandeling voor zwangerschapsdiabetes in vergelijking met de gebruikelijke opvolging of een andere leefstijlinterventie?

Achtergrond

Zwangerschapsdiabetes is een steeds vaker voorkomende verwikkeling (1). De aandoening wordt gedefinieerd als “glucose-intolerantie of hyperglykemie ontstaan of voor het eerst vastgesteld tijdens de zwangerschap” (2). Diagnose en behandeling van zwangerschapsdiabetes zou het aantal ernstige perinatale verwikkelingen reduceren (3). Een behandeling bestaat in de eerste plaats uit voedings- en bewegingsadvies (1). Voor de meerwaarde van beide interventies bestaat er momenteel echter weinig evidentie (4,5).

Samenvatting

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- Pregnancy and Childbirth Group’s Trials Register (databank gebaseerd op een wekelijkse tot maandelijks zoektocht in CENTRAL, MEDLINE, Embase, CINAHL, een handmatige zoektocht in 30 tijdschriften en syllabi van belangrijke congressen en een wekelijkse alert van 44 tijdschriften); tot 14/05/2016
- ClinicalTrials.gov, WHO International Clinical Trials Registry Platform; tot 14/05/2016
- referentielijsten van gevonden studies
- geen taal- noch tijdsrestrictie.

Geselecteerde studies

- 15 RCT’s die gecombineerde leefstijlinterventies (combinatie van minstens 2 interventies zoals dieet, fysieke activiteit, educatie, gedragsveranderingstechnieken, zelfmonitoring van glykemie) vergelijken met gebruikelijke zorg of met een andere (gecombineerde) leefstijlinterventie
- exclusie van quasi-gerandomiseerde studies en van crossover-studies.

Bestudeerde populatie

- 4 501 zwangere vrouwen (19 tot 1 000 per studie) van gemiddeld 29 tot 35 jaar oud (bekend in 11 studies), met een gemiddelde BMI ≥ 23 kg/m² (bekend in 7 studies) en met zwangerschapsdiabetes (op basis van 6 verschillende diagnostische criteria), wel of niet onder behandeling met orale antidiabetica of insuline; 3 768 kinderen
- exclusie van patiënten met vooraf bestaande diabetes type 1 of 2.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten:
 - voor de moeders: hypertensieve aandoeningen tijdens de zwangerschap (inclusief pre-eclampsie, eclampsie en zwangerschapshypertensie), keizersnede, ontwikkeling van type 2-diabetes mellitus
 - voor de pasgeborenen: perinatale (foetaal en neonataal) sterfte en kindersterfte, macrosomie, samengesteld eindpunt van overlijden en ernstige morbiditeit bij de baby (zoals mortaliteit, schouderdystocie, botfractuur, zenuwuitval), neurosensorische stoornissen op latere kinderleeftijd
- secundaire uitkomstmaten:
 - voor de moeder op korte termijn (zoals gebruik van supplementaire medicatie, hypoglykemie, glykemiecontrole, gewichtstoename, inductie van arbeid, post-partumbloeding en -infectie, perineaal trauma/scheur, borstvoedingspercentage, levenskwaliteit) en op lange termijn (zoals postnatale depressie, postnatale gewichtsretentie, glucose-intolerantie, cardiovasculaire gezondheid)
 - foetaal en neonataal (zoals doodgeboorte, neonatale mortaliteit, macrosomie, te laag geboortegewicht, geboortetrauma, zwangerschapsduur, vroeggeboorte, Apgar-score <7 na 5 minuten, geboortegewicht, geboortelengte, adipositas, neonatale hypoglykemie, RDS, neonatale icterus)
 - als kind op latere leeftijd (zoals gewicht, lengte, adipositas, glucose-intolerantie, dyslipidemie of metabool syndroom)
 - gebruik van gezondheidszorgvoorzieningen (zoals aantal antenatale bezoeken, verwijzingen en hospitalisaties, opname op neonatale intensieve zorgen)
- subgroep- en sensitiviteitsanalyses in geval van heterogeniteit.

Resultaten

- primaire uitkomstmaten: met gecombineerde leefstijlinterventies versus controle was er minder kans op macrosomie (RR 0,60 met 95% BI van 0,50 tot 0,71; N=6, n=2 994; I²=4%); er was geen verschil in hypertensieve aandoeningen tijdens de zwangerschap, risico van keizersnede, ontwikkeling van type 2 diabetes mellitus bij de moeder, perinatale mortaliteit en samengesteld eindpunt van overlijden en ernstige morbiditeit bij de baby; geen gegevens over het risico van neurosensorische stoornissen op latere kinderleeftijd
- secundaire uitkomstmaten:
 - bij de moeders die een gecombineerde leefstijlinterventie kregen was er een toename in gebruik van supplementair insuline (RR 2,54 met 95% BI van 1,19 tot 5,42; N=9, n=3254; I²=80%), meer glykemiecontrole (daling van postprandiale glykemie met een MD van -27,11 mg/dl (95% BI van -44,62 tot -9,61; N=4, n=588; I²=97%) en daling van HbA1c met een MD van -0,33 mmol/mol (95% BI van -0,47 tot -0,19; N=6, n=532; I²=66%), minder gewichtstoename (MD -1,30 kg met 95% BI van -2,26 tot -0,35; N=4, n=2930; I²=80%), minder kans op postnatale depressie (RR 0,49 met 95% BI van 0,31 tot 0,78; N=1); geen verschil in toename van hypoglykemie (N=1), inductie van arbeid (N=4), post-partumbloeding (N=2) en -infectie (N=1), perineaal trauma/scheur (N=1), borstvoedingspercentage (N=2), postnatale gewichtsretentie (N=1), glucose-intolerantie (N=1), cardiovasculaire gezondheid (N=1)
 - bij de pasgeborenen was er minder kans op macrosomie (RR 0,64 met 95% BI van 0,48 tot 0,87; N=7, n=3422; I²=65%), schouderdystocie (RR 0,38 met 95% BI van 0,21 tot 0,66; N=5, n=2894, I²=0%), vroeggeboorte (RR 0,71 met 95% BI van 0,53 tot 0,96; N=4, n=1797, I²=27%), er was ook een lager geboortegewicht (MD -109,64 g met 95% BI van -149,77 tot -69,51; N=6, n=3071, I²=0%) en vetmassa (MD -37,30 g met 95% BI van -63,97 tot -10,63; N=1, n=958); geen verschil in doodgeboorte (N=4), neonatale sterfte (N=5), te laag geboortegewicht (N=4), zwangerschapsduur (N=5), Apgar-score <7 na 5 minuten (N=1), geboortelengte, neonatale hypoglykemie (N=6), RDS (N=4), neonatale icterus (N=4)

- op latere kinderleeftijd was er geen verschil in gewicht (N=1), lengte (N=1), adipositas (N=3), glucose-intolerantie (N=1), dyslipidemie of metabool syndroom (N=1)
- er was geen verschil in antenatale bezoeken en verwijzingen (N=1), noch in opname op neonatale intensieve zorgen (N=3); er waren wel meer bezoeken bij een diëtist en diabeteseducator (N=1).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat vrouwen die een leefstijlinterventie kregen, minder postnatale depressies ontwikkelden en meer de post-partumgewichtstreefcijfers bereikten. Leefstijlinterventies verlaagden ook het risico van macrosomie en neonatale adipositas. Langetermijnvoordelen en -nadelen voor moeder en kind zijn slecht gerapporteerd en moeten verder onderzocht worden. Verder onderzoek moet ook achterhalen welke interventies het meest kosteneffectief zijn en door welke gezondheidswerkers ze best uitgevoerd worden.

Financiering van de studie

Funding werd gerapporteerd in 7 studies en geen enkele studie werd gefinancierd door de farmaceutische industrie.

Belangenconflicten van de auteurs

Dit werd gerapporteerd in 4 studies en bij 1 auteur werd een belangenconflict vermeld.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

De auteurs van deze systematische review gebruikten een bestaande databank die regelmatig wordt geüpdatet met nieuw studiemateriaal uit 4 elektronische bronnen en 74 artikels. Daarnaast gingen ze ook op zoek naar (nog) niet gepubliceerde studies. Slechts 45 publicaties met resultaten van 15 verschillende RCT's konden geselecteerd worden. De kleinste studie includeerde slechts 19 deelnemers, de 2 grootste studies allebei ongeveer 1 000 deelnemers en de overgrote meerderheid van studies 300 of minder deelnemers. Voor veel primaire en secundaire uitkomstmaten was het aantal beschikbare studies om een betrouwbare meta-analyse uit te voeren dus te beperkt. Wat betreft de primaire uitkomstmaten waren voor het risico van keizersnede (10 studies) en macrosomie (6 studies) het grootste aantal studies beschikbaar. Voor perinatale mortaliteit, ontwikkeling van type 2-diabetes mellitus bij de moeder en een samengesteld eindpunt van overlijden en ernstige morbiditeit bij de baby waren telkens slechts 2 studies beschikbaar. Voor heel wat secundaire uitkomstmaten werd er slechts 1 bruikbare studie gevonden. Geen enkele studie rapporteerde over neurosensorische problemen bij het kind op latere leeftijd of over de ontwikkeling van diabetes mellitus en adipositas op volwassen leeftijd. Naast de onnauwkeurigheid door een te klein aantal studies liggen ook de inconsistentie van de resultaten en het hoog risico van bias aan de basis van een lage tot zeer lage graad van evidentie voor de meeste uitkomstmaten. De 2 grootste RCT's, die de resultaten van deze systematisch review domineren (3,6), hebben een laag risico van **bias**. Voor de andere studies is het risico van bias veel hoger wegens onduidelijkheid over allocation concealment, blinding van de uitkomstevaluatie en selectieve rapportering van uitkomstmaten. Door het beperkte aantal studies per meta-analyse is er slechts 1 funnel plot (voor het risico van keizersnede) uitgevoerd om publicatiebias op te sporen. Tussen de geïncludeerde studies was er een belangrijke **klinische heterogeniteit**. Men gebruikte 6 verschillende diagnostische criteria voor de diagnose van zwangerschapsdiabetes. Er was bovendien ook een grote variatie in de samenstelling van de interventies. Het is dan ook onmogelijk om na te gaan welke interventie voor welke groep van patiënten het meeste effectief is.

Interpretatie van de resultaten

De meta-analyse toont aan dat gecombineerde leefstijlinterventies, bestaande uit dieet, oefeningen, zelfmonitoring van glykemie en/of diabeteseducatie, het risico van macrosomie verminderen (matige **GRADE**). Deze winst vertaalt zich niet in een reductie van het aantal keizersnedes (lage **GRADE**),

inducties van de arbeid (hoge GRADE), perineale traumata/scheuren (matige GRADE), perinatale sterfte (lage GRADE) en een samengesteld eindpunt van overlijden en ernstige morbiditeit bij de baby (zeer lage GRADE). Men zag een daling van neonatale adipositas (lage GRADE) maar geen daling van adipositas op kinderleeftijd (matige GRADE). Bij de moeders had de interventie geen effect op hypertensieve aandoeningen (lage GRADE), maar er was wel een lager risico van postnatale depressie (lage GRADE) en een hogere kans op het bereiken van de post-partumgewichtstreefcijfers (lage GRADE). Het sneller weer op gewicht komen na de bevalling kan belangrijk zijn omdat gewichtsretentie na de bevalling geassocieerd is met meer risico van zwangerschapsverwikkelingen in een volgende zwangerschap en met meer risico van ontstaan van overgewicht bij de moeder later (7). De eerder teleurstellende resultaten van gecombineerde interventies versus gebruikelijke zorg zou men kunnen verklaren met het feit dat het starten van dieet- en bewegingsadvies (die als component in de meeste interventies aanwezig zijn) tijdens de zwangerschap te laat is om nog een significant effect op zwangerschapsverwikkelingen te kunnen hebben. Het is dan ook waarschijnlijk effectiever dat vrouwen met overgewicht of obesitas hun zwangerschap plannen en reeds voor de zwangerschap begeleid worden om te vermageren. Een grote Vlaamse RCT is momenteel lopende om bij vrouwen met overmatige gewichtstoename na de eerste zwangerschap het effect van leefstijlinterventies te evalueren op de preventie van zwangerschapsverwikkelingen tijdens een volgende zwangerschap (8).

Besluit van Minerva

Uit deze methodologisch correct uitgevoerde systematische review en meta-analyse kunnen we besluiten dat een gecombineerde leefstijlinterventie voor de behandeling van zwangerschapsdiabetes het risico van macrosomie vermindert. Verder onderzoek is nodig om de potentiële effecten op korte en op lange termijn bij moeder en kind te evalueren.

Voor de praktijk

Het toepassen van leefstijlmaatregelen (dieet- en bewegingsadvies) vormt de belangrijkste hoeksteen voor de behandeling van zwangerschapsdiabetes (1). Bij onvoldoende controle met leefstijlmaatregelen alleen is behandeling met insuline noodzakelijk (1,9-13). De huidige systematische review toont de meerwaarde aan van een gecombineerde interventie bestaande uit dieetadvies, opdrijven van fysieke activiteit, diabeteseducatie en zelfmonitoring van glykemie. Het implementeren van deze interventies vraagt om een multidisciplinaire aanpak van zwangerschapsdiabetes met het inschakelen van diabeteseducator, diëtist, endocrinoloog, vroedvrouw, gynaecoloog en huisarts.

Referenties zie website