

Diagnostik und Behandlung des Gestationsdiabetes entsprechend den aktuellsten Leitlinien

U. Schäfer-Graf

Berliner Diabeteszentrum für Schwangere, Klinik für Gynäkologie & Geburtshilfe, St. Joseph Krankenhaus

Schlüsselwörter

Gestationsdiabetes, Insulinresistenz in der Schwangerschaft, diagnostische Kriterien, Insulintherapie

Zusammenfassung

Gestationsdiabetes (GDM) ist eine der häufigsten Schwangerschaftserkrankungen mit steigender Prävalenz – nicht zuletzt wegen der bedenklichen Zunahme von Adipositas unter jungen Frauen. GDM ist aber auch eine der Schwangerschaftskomplikationen, über die in den letzten Jahren am meisten diskutiert wurde – mit den größten Kontroversen insbesondere zur Frage der Diagnostik. Auch die Ansichten über die Intensität der Stoffwechselkontrolle, die Blutzuckerzielwerte und die Indikation zur Insulintherapie gingen weit auseinander, sehr zum Leidwesen der Behandler und der Schwangeren. Die letzten fünf Jahre erbrachten durch die Veröffentlichung bahnbrechender Studien einen großen Erkenntnisgewinn, der sich weltweit in neuen Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie des GDM niederschlägt. So auch in Deutschland: eine interdisziplinäre Arbeitsgruppe der Diabetologen, Geburtmediziner und Neonatologen hat in Anlehnung an diese internationalen Empfehlungen die seit 2001 gültigen Leitlinien überarbeitet. Der nachfolgende Artikel stellt die wichtigsten praktischen Aspekte für das diagnostische und therapeutische Vorgehen vor.

Keywords

Gestational diabetes, insulin resistance in pregnancy, diagnostic procedure, insulin therapy

Summary

Gestational diabetes (GDM) is one of the most common disorders in pregnancy with increasing prevalence – partly due to the alarming increase of obesity in young women. However, GDM was also one pregnancy complication with the highest need for discussion in the last decade and there was a wide controversy particularly regarding the diagnostic procedure and criteria but as well regarding intensity of glucose control, glucose goal and when to start insulin therapy. A very difficult situation for care givers and patients. Finally, publications of epoch-making studies during the last five years provided data with high level of evidence and lead to new recommendations. These are going to be adopted worldwide to create uniform criteria for the diagnosis of GDM. Germany follows the line: an interdisciplinary expert team of diabetologists, perinatologists and neonatologists revised the German guidelines from 2001 according to the international proposal. The article presents the most relevant practical aspects regarding the recommended diagnostic and therapeutic procedure.

Korrespondenzadresse

PD Dr. Ute Margaretha Schäfer-Graf
Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe,
Perinatalzentrum, St. Joseph Krankenhaus
Bäumerplan 28, 12101 Berlin
Tel. 030/7882-4214/2236, Fax -2766
E-Mail: ute.schaefer-graf@sjk.de

Diagnostic procedure and treatment of gestational diabetes according to the most recent guidelines

Adipositas 2011; 5: 121–126

Definition

Gestationsdiabetes (GDM) (ICD-10: O24.4) ist definiert als eine erstmals in der Schwangerschaft aufgetretene oder diagnostizierte Glukosetoleranzstörung. Die Definition des Gestationsdiabetes ist unabhängig davon, ob Insulin benötigt wird oder die Glukosestoffwechselstörung nach der Schwangerschaft fortbesteht. Typischerweise entwickelt sich die Stoffwechselstörung erst ab 20 Schwangerschaftswochen.

Die aktuelle Definition umfasst nicht mehr Frauen, die einen bereits vor der Schwangerschaft bestehenden Diabetes hatten, der jedoch unentdeckt war, und erst durch ein Screening in der Frühschwangerschaft (1. Trimenon) aufgrund des Vorliegens von Risikofaktoren entdeckt wurde.

Da die Überwachung und Therapie sowohl in der Gravidität als auch postpartum bei beiden Gruppen unterschiedlich ist, wurde von einem internationalen Konsensus-Gremium (IADPSG = International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups) (1) diese neue Definition geschaffen, nach der Nüchternblutzuckerwerte >125 mg/dl bzw. Spontanmessungen >200 mg/dl oder HbA_{1c} über 6,5 % in der Frühschwangerschaft als „Diabetes diagnostiziert in der Gravidität“ klassifiziert werden.

Pathophysiologie des GDM – Wie entsteht Gestationsdiabetes ?

Die zu Grunde liegenden pathophysiologischen Mechanismen sind bislang nicht vollständig geklärt, sie entsprechen weitgehend denen des Typ-2-Diabetes. Kausal dürfte beim klassischen Bild des GDM eine

Adipositas 3/2011

chronische, d.h. bereits präkonzeptionell vorhandene Herabsetzung der Insulinsensitivität bestehen (2). Für die Insulinresistenz ebenso wie für die Insulinsekretionsstörung liegt teilweise eine genetische Prädisposition vor, wobei aber die Ausprägung durch Umweltfaktoren, den Lebensstil (hochkalorische Ernährung/„fast food“ und Bewegungsmangel), insbesondere Übergewicht, wesentlich beeinflusst wird. Die in der zweiten Schwangerschaftshälfte durch die antiinsulinäre Wirkung der Schwangerschaftshormone physiologisch einsetzende Insulinresistenz führt im Falle eines Gestationsdiabetes bei gleichzeitig vorliegendem Unvermögen des Pankreas zur ausreichenden kompensatorischen Steigerung des Insulinbedarfes zur Hyperglykämie in der Gravidität. Die vorbestehende Insulinresistenz mit abfallender β -Zell-Kompensation wird oft erst durch ein Glukosescreening in der Schwangerschaft entdeckt (3).

Frauen, die einen Gestationsdiabetes entwickeln, weisen die gleichen Risikofaktoren auf wie Frauen mit einem Typ-2-Diabetes (3). Ebenso wurden eine Verminderung von Adiponektin und eine Zunahme von Leptin sowie ein Anstieg von TNF beim GDM beschrieben (4). Genomweite Assoziationsstudien weisen beim GDM auf die gleichen Kandidatengene wie für den Typ-2-Diabetes hin (5).

Screening und Diagnostik

Die Fachgesellschaften empfehlen, dass alle Schwangeren einen oGTT zum Nachweis oder zum Ausschluss eines GDM mit 24–28 SSW erhalten sollten. Es ist abzusehen, dass aufgrund der aktuellen Datenlage und des Gutachtens des Institut für Qualitätssicherung und Wirtschaftlichkeit in Gesundheitswesen (IQWiG) der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) nun auch die Aufnahme eines obligaten Blutzuckerscreening in die Mutterschaftsrichtlinien beschließen wird. Welche Form des Screenings vorgeschlagen wird, ist offen.

Um die Bemühungen um eine Vereinheitlichung der diagnostischen Wege zu unterstützen, richtet sich die gemeinsame, überarbeitete Leitlinie der DDG und DGGG zur Diagnostik und Therapie des GDM nach den Empfehlungen der IADPSG-Konsensusgruppe (1; ►Abb. 1). Diese sind aktuell auch von der Amerikanischen Diabetesgesellschaft übernommen worden (6), was erfahrungsgemäß eine große weltweite Akzeptanz nach sich ziehen wird. Der bisher international und auch in Deutschland regional verbreitete **50 g-Screening-Test** (Glucose Challenge-Test, GCT) wird dort nicht mehr empfohlen, da im Gegensatz zum 75 g-oGTT keine evidenzbasierten Grenzwerte für den 50 g-Test existieren. Der Grenzwert ≥ 140 mg/dl (7,8 mmol/l)

war arbiträr gewählt, wurde regional auf 135 oder sogar 130 mg/dl abgesenkt und die falsch-negativ Rate liegt um 20 % (7). Zudem ist der Ausfall des Testes vom Abstand zur letzten Nahrungsaufnahme abhängig (8). Da jedoch die abschließende Beurteilung des IQWiGs basierend auf dem Vorgehen in beiden Interventionsstudien einen Vortest mit dem 50 g-Test mit einem Grenzwert von 135 mg/dl empfiehlt, könnte es sein, dass sich der G-BA für ein zweistufiges Vorgehen mit vorgeschaltetem 50 g-Test mit Bestimmung der Glukose im venösen Plasma entscheidet. Die Argumente des IQWiG richten sich streng nach der „Evidenzlage“, dass auf einem hohen Evidenzniveau ein Nutzen der Therapie bisher nur in zwei Studien nachgewiesen wurde, die einen Vortest verwendet haben – ergo identifiziert dieses Vorgehen ein Kollektiv, das von der Therapie profitiert. Das Problem ist,

1. dass Frauen mit isolierter Erhöhung der Nüchternblutzuckerwerte übersehen werden. Diese Gruppe machte 8,3 % der Schwangeren aus der HAPO-Population aus, auf deren Grundlage die neuen diagnostischen Kriterien entwickelt wurden.
2. Es ist abzusehen, dass weit mehr als 25 % der Schwangeren doppelt getestet werden müssen (50 g- und anschließender 75 g-Test), da die Daten dazu über 10 Jahre alt sind und sich das Risikoprofil der Schwangeren durch zunehmende Adipositas und steigendes Alter verändert hat (7, 9). Der Vorteil des 50 g-Testes ist die einfachere Terminierbarkeit, da die Schwangere nicht nüchtern zu sein braucht, der geringe Zeitaufwand, der u.a. dazu beiträgt, dass das zweistufige Vorgehen als kostengünstiger – zumindest was kanadische/amerikanische Verhältnisse angeht – eingeschätzt wird (10). Als Vorteil wird von einigen Experten (11) auch eine höhere Zuverlässigkeit von zwei hintereinandergeschalteten statt einem Test gesehen, da die Reproduzierbarkeit des oGTT bekanntlich nicht optimal ist und nun die Diagnose GDM ja schon basierend auf einem erhöhten Wert gestellt wird.

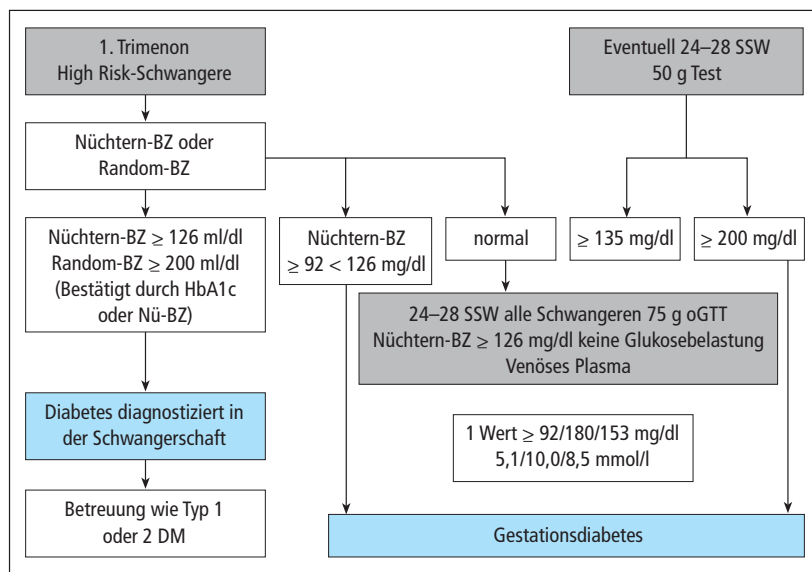


Abb. 1 GDM-Diagnostik.

Das diagnostische Vorgehen und die IADPSG-Grenzwerte werden in ►Abb. 1

dargestellt (1). Die evaluierten Grenzwerte sind aus den Daten der HAPO-Studie entwickelt worden, die mütterliche und neonatale Komplikationen bei 25 000 unabhängigen vom Ausfall des oGTTs unbehandelten Schwangeren erhoben hat (12). Die Grenzwerte sind Äquivalente einer Risikoerhöhung um 75 % (OR 1,75) für Makrosomie, neonatale Adipositas und fetaler Hyperinsulinismus. Im Falle eines Vortestes würde ein oGTT nur durchgeführt werden, wenn bei Belastung mit 50 g Glukose, die im nicht-nüchternen Zustand getrunken wird, ein Grenzwert von 135 mg/dl überschritten wird. Zur **Diagnostik** wird in jedem Fall ein 75-g-oGTT von 2 Stunden Dauer unter Standardbedingungen eingesetzt. Die Blutglukosemessung muss qualitativ gesichert erfolgen. Handmessgeräte für Patienten zur Blutglukose-Selbstkontrolle sind für die Diagnostik des GDM ungeeignet. Die HAPO-Grenzwerte sind an **Blutzuckermessungen im venösen Plasma** erhoben worden (12). In Deutschland wurde, im Gegensatz zu anderen Ländern, bisher für den oGTT kapilläres Vollblut verwendet. Um die Validität der Grenzwerte nicht zu gefährden und die Gefahr falsch-positiver Tests zu verringern, wird analog zu den aktuellen Leitlinien zur Diagnostik des Diabetes außerhalb der Schwangerschaft die Bestimmung im venösen Plasma empfohlen (einzusehen unter www.deutschediabetes-gesellschaft.de). In Deutschland wird das Gros der oGTTs in den Frauenarztpraxen durchgeführt. Präanalytische Fehler mit fälschlich niedrigen Glukosewerten durch Lagerungsfehler und verzögertem Transport ins Labor stellen wahrscheinlich ein logistisches Problem dar. Trotz Zugabe von Natriumfluorid sinkt die Glukosekonzentration. Alternativ wäre die Messung durch spezielle Point-of-care Blutzucker-Messgeräte vorstellbar, die von einigen Firmen ausschließlich für die ärztliche Anwendung hergestellt werden und über eine höhere Genauigkeit verfügen als die Glukometer zur patientenorientierten Eigenanwendung. Die so im venösen Vollblut bestimmte Glukosekonzentration wird vom Gerät mit dem Faktor +11 % in einen Plasmawert umgerechnet. Diese von der IFCC vorgeschlagene generelle Umrechnung venöser Vollblutmessungen mit einem Faktor von 1,11 (+11 %) in venöse

Plasmawerte ist für diagnostische Zwecke beim GDM zulässig (13). Handmessgeräte zur Selbstmessung sind jedoch weiterhin obsolet.

Erreicht bereits der Nüchternblutzucker vor oGTT 126 mg/dl darf keine Glukosebelastung mehr erfolgen, da das Risiko für eine schwere Hyperglykämie besteht. Sinnvoll ist daher vor Belastung eine Parallelmessung mit einem Handmessgerät. Es besteht der hochgradige Verdacht auf unerkannten präexistenten Diabetes. Der Verdacht sollte durch eine HbA1c-Messung erhärtet werden (Grenze 6,5 %). Das Gleiche gilt für einen 2-Stundenwert ≥ 200 mg/dl. Wenn das Konzept des Screenings von High risk-Schwangeren konsequent umgesetzt wird, dürfte es diese Fälle eigentlich kaum noch geben.

Bei vorab definierten Risiken (►Kasten) für GDM wird ein Test bereits im 1. Trimenon der Schwangerschaft empfohlen. Die Definition einer neuen Klassifikation „Diabetes diagnostiziert in der Schwangerschaft“ beruht nicht auf den Daten der HAPO-Studie, da der oGTT erst mit 24–32 SSW durchgeführt wurde. Sie war aber notwendig, um auf das zunehmende Problem nicht-diagnostizierter Fälle von Typ-

2-Diabetes bei jungen Frauen zu reagieren und klarzustellen, dass diese Frauen eine intensivere Betreuung benötigen als die klassische Gestationsdiabetikerin.

Studienlage zum Nutzen der Therapie des GDM

Bis 2005 publizierte Daten zu den Komplikationen von unbehandeltem GDM beschränkten sich auf retrospektive Beobachtungsstudien oder Kollektive mit eingeschränkter Glukosetoleranz unterhalb der Definition für GDM. Aus ethischen Gründen sind Studien, die eine etablierte Therapie vorenthalten, insbesondere in der Geburtsgeschichte, sehr problematisch. Nun gibt es jedoch zwei prospektive randomisierte Therapiestudien mit großen Untersuchungskollektiven, die auf einem hohen Evidenzniveau (1B) eindeutig zeigen, dass ein unbehandelter GDM mit einer signifikant höheren Rate an schwerwiegenden Schwangerschaftskomplikationen, einschließlich intrauterinen Todesfällen, einhergeht als ein adäquat behandelte GDM (15, 16).

In der randomisierten multizentrischen Studie von Crowther et al. (Synonym ACHOIS) wurden 1 000 Schwangere zwischen 24 und 34 SSW mit GDM entweder einer Interventionsgruppe (n=490) oder einer Routinegruppe (n=510) zugeordnet. Berücksichtigt wurden Frauen mit einem im venösen Plasma bestimmten Nüchternblutzucker < 140 mg/dl und einem 2-h-Wert nach Belastung mit 75 g Glukose von 140–199 mg/dl. Diese Kriterien basierten auf der zu Studienbeginn gültigen WHO-Klassifikation für Diabetes und Glukosetoleranzstörung von 1985. In der Interventionsgruppe gab es signifikant weniger schwere perinatale Komplikationen im Vergleich zur Routinegruppe (4 % vs. 1 %, OR 0,33, 95 %-CI 0,14–0,75) bei gleicher Sektiorate. In der Routinegruppe traten 5 kindliche Todesfälle auf, während in der Interventionsgruppe kein Kind starb. Zudem wurden 3 vs. 0 Fälle von Plexusparesen beschrieben. Eine Befragung der Mütter sechs Wochen nach Studienaufnahme und 12 Wochen postpartal zeigte in der Interventionsgruppe in fast allen Bereichen einen besseren physischen, seelischen und sozialen Gesundheitszustand.

Risikofaktoren, die eine Blutzuckertestung bereits in der Frühschwangerschaft erfordern:

- Alter > 45 Jahre
- Präkonzeptioneller BMI > 30 kg/m²
- Populationen mit hoher Diabetesdisposition (z.B. Asien, Lateinamerika)
- Z.n. Geburt eines Kindes mit $> 4 500$ g oder schweren Fehlbildungen
- Rezidivierende Frühaborte
- Z.n. GDM
- RR $> 140/90$ mmHg oder antihypertensive Therapie
- PCOS
- Frühere Glukoseintoleranz
- Klinische Insulinresistenz
- KHK, pAVK, zerebral-arterielle Makroangiopathie
- Kontrainsulinäre Medikation (z.B. Glukokortikoide)

Die 2009 erschienene randomisierte Interventionsstudie (n=920) aus Amerika verwendete dahingegen die diagnostischen Kriterien von Carpenter & Coustan, die fast identisch sind mit den neuen IADPSG-Kriterien (1). Daher hat diese Studie z.Z. die größte Relevanz. In der Interventionsgruppe gab es signifikant weniger makrosome Neugeborene und weniger Sectiones, Schulterdystokien und mütterliche Präeklampsien. Die Studie schloss Frauen mit Nüchternblutzucker >95 mg/dl, Z.n. GDM und internistischen Vorerkrankungen aus. Vermutlich wäre die Komplikationsrate in der unbehandelten Gruppe noch höher, wenn nicht nur Frauen mit „mild GDM“ aufgenommen worden wären.

Basierend auf diesen beiden Studien kam das Gutachten des IQWiG, das vom Gemeinsamen Bundesausschuss in Auftrag gegeben wurde, zum Schluss, dass „ein Beleg auf einen Nutzen einer GDM-spezifischen Therapie hinsichtlich der Reduktion perinataler Komplikationen besteht und daraus indirekt ein Hinweis abgeleitet werden kann, dass ein Screening auf Gestationsdiabetes zu einer Reduktion von perinatalen Komplikationen führt“ (www.iqwig.de). Die wichtigsten Aspekte sind als Review und Meta-Analyse auch zur Veröffentlichung angenommen (17).

Das Gutachten wird weisend sein für die Entscheidung des G-BA, ein Blutzuckerscreening in die Mutterschaftsrichtlinien aufzunehmen.

Behandlung des GDM

Nach Diagnosestellung sollte eine sofortige Überweisung an eine ambulante Diabetes-schwerpunkteinrichtung mit ausreichender Erfahrung in der Betreuung insulinbehandelter Schwangerer erfolgen. Der alleinige Hinweis auf eine zuckerfreie Ernährung ist nicht ausreichend.

Die Therapie des Gestationsdiabetes beruht, wie außerhalb der Schwangerschaft, auf den vier Säulen

- Ernährungsumstellung,
- körperliche Aktivität,
- Blutzuckerkontrolle vor und nach den Mahlzeiten und
- bei Bedarf Insulintherapie.

Tab. 1 Einstellungsziele in der Schwangerschaft.

Zeitpunkt	Plasmaglukoseäquivalente
Nüchtern/präprandial	60–95 mg/dl
1 h postprandial	<130–140 mg/dl
2 h postprandial	<120 mg/dl

Bei jeder Beratung und Intervention sollte die Prämisse sein, die Belastung für die Mutter möglichst gering zu halten und das positive Empfinden für die Schwangerschaft und das Zutrauen der Schwangeren in eigene Fähigkeit, ein gesundes Kind zu gebären, nicht zu gefährden. Das betrifft sowohl eine eventuell notwendige Umstellung der Ernährungsgewohnheiten, die Frequenz von Blutzuckerkontrollen und insbesondere die Indikation zur Insulintherapie. Es wäre wünschenswert, der Schwangeren am Ende ihrer Schwangerschaft das Gefühl hat, etwas über einen gesunden Lebensstil mit einem guten Körpergefühl gelernt zu haben. Die Schwangere sollte dieses Wissen auch langfristig in die Familie hinein tragen und nicht die GDM-Therapie primär als zeitlich limitierte Belastung empfinden.

Ernährungsberatung

Im Vordergrund steht eine Ernährungsberatung, die einer gesunden Ernährungsweise von gesunden Erwachsenen entspricht unter Berücksichtigung der Bedürfnisse der Schwangerschaft und der individuellen Lebensumstände der Frau. Es muss deutlich werden, dass es sich nicht um eine Reduktionsdiät handelt und Kohlenhydrate nicht gänzlich verboten sind, sondern mit Bedacht gewählt und auf drei Haupt- und drei Zwischenmahlzeiten verteilt werden sollen. Der Kalorienbedarf für eine Schwangere im 2. und 3. Trimenon beträgt ca. 30 kcal/kg KG; das berücksichtigt den erhöhten Kalorienbedarf von 300 kcal/Tag ab dem 2. Trimenon. Der Kohlenhydratanteil sollte nicht unter 40% betragen, da es sonst zu kindlicher Wachstumsretardierung kommen kann (18). Eine gezielte Gewichtsabnahme ist zu vermeiden, eine Re-

gulierung der Gewichtszunahme dahingegen erstrebenswert (► Tab. 1). Die gewünschte Gewichtszunahme in der Schwangerschaft orientiert sich am präkonzeptionellen BMI. Das Institute of Medicine (19) empfiehlt bei Untergewicht (BMI <18,5 kg/m²) eine Gewichtszunahme von 12,5–18 kg, bei Normalgewicht (BMI 18,5–24,9 kg/m²) 11,5–16 kg, bei Übergewicht (BMI 25–29,9 kg/m²) 7–11,5 kg und bei Adipositas (BMI ≥30 kg/m²) 5–9 kg.

Zwei große populationsbasierte Kohortenstudien untersuchten bei adipösen Schwangeren den Zusammenhang zwischen präkonzeptionellem BMI, Gewichtszunahme in der Schwangerschaft und dem Auftreten von Schwangerschaftskomplikationen (Präeklampsie, Sectio, SGA- und LGA-Kinder). Die niedrigste Komplikationsrate fand sich bei einem BMI zwischen 30–34,9 kg/m² mit einer Gewichtszunahme von 4,5–11,5 kg, bei einem BMI zwischen 35–39,9 kg/m² mit einer Gewichtszunahme von 0–4,5 kg (20). Ähnlich wird in der Studie von Crane (21) das beste Schwangerschaftsergebnis bei Adipositas Grad 3 und Gewichtszunahme von <6,7 kg beschrieben.

Blutzuckerselbstkontrolle

Die Kosten für die Teststreifen werden in der Schwangerschaft von den Krankenkassen übernommen. Die geforderte Frequenz der BZ-Kontrollen variierte bisher erheblich, je nach Betreuer von täglich sieben Messungen bis zu zwei Tagesprofilen pro Woche. Selbstverständlich ist die empfohlene Häufigkeit und Tageszeit von BZ-Kontrollen der individuellen Situation anzupassen. Um jedoch eine Vereinheitlichung und eine Beschränkung der Selbstkontrollen auf das entscheidungsrelevante Minimum zu erreichen, wurde für die neue Leitlinie basierend auf der Evidenz der beiden Interventionsstudien (15, 16) folgendes Schema entworfen:

- Nach Schulung zwei Wochen tägliche Profile mit einer morgendlichen, nüchternen und drei postprandialen Blutzuckermessungen 1 **oder** 2 Stunden nach Beginn der Hauptmahlzeit (4-Punkte-Profil).
- Bei stabilen Werten im Zielbereich dann eine Messung täglich zu alternierenden

Zeitpunkten; zusätzlich kann alle 1–2 Wochen ein 4-Punkte-Profil sinnvoll sein.

- Bei einer Insulintherapie sollten tägliche Messungen mit einem 4-Punkte-Profil oder 6-Punkte-Profil erfolgen.

Körperliche Aktivität

Auch in der Schwangerschaft ist ein körperliches Training (Ausdauersportarten wie Schwimmen, Walking, Fahrradfahren etc.) zur Verbesserung der Insulinsensitivität zur Reduzierung der postprandialen Blutzuckerwerte sinnvoll. Geburtshilfliche Kontraindikationen sind zu beachten, ein speziell für Schwangere entwickeltes Armsportprogramm reduziert das Risiko aktivitätsbedingter vorzeitiger Wehentätigkeit (www.schwangerschaftsdiabetes.de). Durch Training auf einem Fahrradergometer für 45 min 3-mal/Woche konnte im Rahmen einer randomisierten, klinischen Studie mit insulinpflichtigen Gestationsdiabetikerinnen in der Sportgruppe trotz Verzicht auf Insulintherapie ein der mit Insulin behandelten Standardgruppe vergleichbares neonatales Outcome erreicht werden (22).

Insulintherapie

Je nach Ausprägung der Insulinresistenz in der untersuchten Bevölkerung und den angewandten Kriterien zur Insulintherapie benötigen 20–40% der Gestationsdiabetikerinnen zusätzlich eine Insulintherapie. Der Insulinbedarf ist aufgrund der peripheren Insulinresistenz in der Schwangerschaft meist deutlich höher als bei Typ-1-Diabetikerinnen. Häufig werden 1 IE/kg KG benötigt. Eine Therapie mit Insulindosen <8 IE ist ineffektiv und zieht unnötiger Weise eine intensivierte geburts-hilfliche Intervention wie Einleitung am Termin nach sich.

Die Indikation zur Insulintherapie basiert nicht nur auf den Blutzuckerwerten der Frau sondern berücksichtigt in optimaler Weise auch die individuelle Lebenssituation, die Anamnese (z.B. Adipositas oder Z.n. GDM) und das fetale Wachstum als fetale Kriterium. Der präkonzeptionelle BMI der Schwangeren hat, unabhängig von der Einstellungsqualität der Blutgluko-

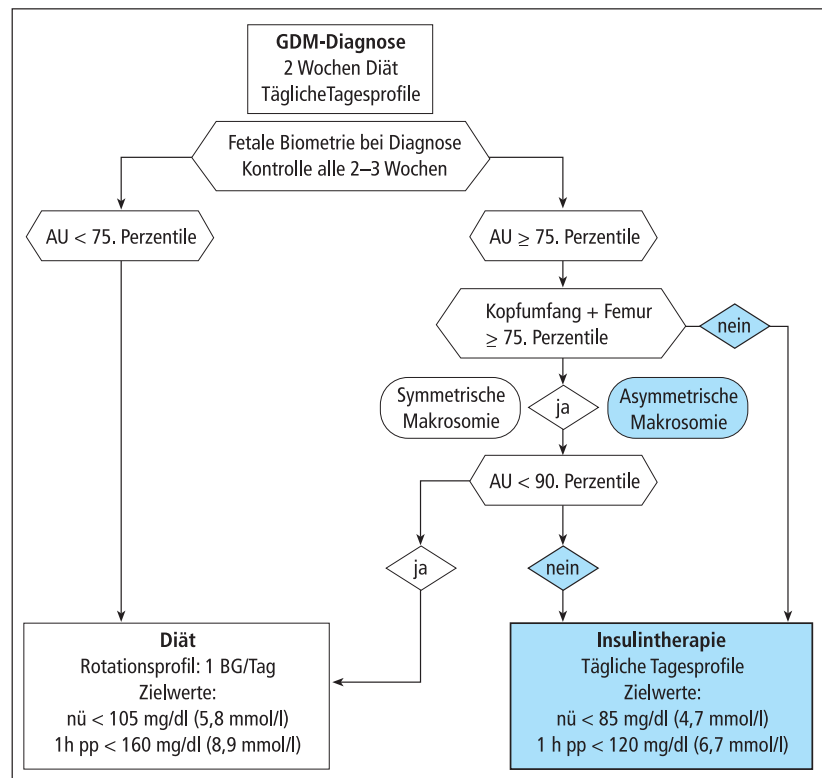


Abb. 2 Empfehlung für praktisches Vorgehen der Therapieführung unter Berücksichtigung des fetalen AU auf der Grundlage der Studien von Bonomo, Buchanan, Kjos und Schäfer-Graf. (AU=Abdominalumfang des Fetus, BG=Blutglukose, KU=Kopfumfang, pp=postprandial)

se, einen gravierenden Einfluss auf das Schwangerschaftsergebnis. So hatten diätetisch gut eingestellte Schwangere mit präkonzeptioneller Adipositas ein 2–3-fach höheres Risiko für Schwangerschaftskomplikationen als zusätzlich mit Insulin behandelte Frauen, trotz vergleichbar guter BZ-Kontrolle (23). Auf der anderen Seite kann eine zu großzügige Insulineinstellung mit generell sehr strengen Zielwerten ohne Berücksichtigung des fetalen Wachstums zu einer hohen Rate an wachstumsretardierten Neugeborenen führen mit erheblichen neonatalen Problemen, wie in einer Studie aus Hannover beschrieben; 21% der Schwangeren mit Adipositas hatten zu kleine Kinder (24).

Die Entscheidung zur Insulinbehandlung bei mehrfacher, systematischer Überschreitung der Zielwerte, unter Berücksichtigung der individuellen Compliance in der Ernährungsumstellung und Messgenauigkeit der Schwangeren, wird im Allgemei-

nen innerhalb von zwei Wochen gestellt werden, nach Ausschöpfen der Optimierung durch Ernährungsumstellung und körperlicher Aktivität. In Abhängigkeit von der Höhe der Blutzuckerwerte kann auch eine sofortige Einstellung notwendig sein. Nüchtern-Blutzuckerwerte über 110 mg/dl (6,1 mmol/l) können in der Schwangerschaft diätetisch kaum beeinflusst werden.

Indikation zur Insulintherapie unter Berücksichtigung des fetalen Wachstums

Messungen des fetalen Abdominalumfangs bei Amniozentese zur Bestimmung des Insulins im Fruchtwasser zeigten eine signifikante Korrelation der Perzentile des fetalen Abdominalumfangs mit der Höhe des fetalen Insulins. Ein fetaler Abdominalumfang <75. Perzentile schließt mit hoher Sicherheit einen schwerwiegenden fetalen Hyperinsu-

linismus aus, geringgradig erhöhte Insulinwerte können auch mit normalem Wachstum des Abdomens einhergehen (25, 26).

Auf einem hohen Evidenzniveau (Level 1A) konnte inzwischen belegt werden, dass es sinnvoll ist, das fetale Wachstum zu berücksichtigen (Meta-Analyse)(27). Studien, die das Management von GDM basierend auf dem fetalen Wachstum untersuchten, konnten zeigen, dass bei normalem Wachstum mit einem Abdominalumfang (AU) <75. Perzentile eine moderate maternale Hyperglykämie toleriert werden kann ohne Erhöhung der neonatalen Morbidität. Im Gegenteil, die Rate an wachstumsretardierten Neugeborenen war deutlich geringer als in der Studiengruppe mit strenger Stoffwechseleinstellung. Bei makrosomem Wachstum mit AU >75. Perzentile verringert eine Insulintherapie aus fetaler Indikation bei grenzwertigen maternalen Blutzuckerwerten die Rate an neonataler Makrosomie und assoziierten Problemen wie Hypoglykämie und Sectioentbindung (28–31).

Basierend auf den vorhandenen Studien wird eine Modifikation der BZ-Zielwerte je nach fetalem Wachstumsverhalten vorgeschlagen: nüchtern ± 10 mg/dl und postprandial ± 20 mg/dl (► Abb. 2). Bei fetaler Makrosomie wird eine Einstellung nüchtern unterhalb der Blutzuckerzielwerte angestrebt, um durch maximal tolerable Reduzierung der maternalen Blutzuckerwerte das Substratangebot für den Transfer von Glukose zum Feten zu verringern. Es wird vermutet, dass bei fetalem Hyperinsulinismus der Transport von Glukose zum Feten gesteigert ist (Glukose-steal-Phänomen) (32).

Orale Antidiabetika

Orale Antidiabetika werden von den Fachgesellschaften in Deutschland während der Schwangerschaft und Stillzeit weiterhin nicht empfohlen. Der Einsatz von Metformin (33) oder Glibenclamid (34) hat sich in Studien als unbedenklich erwiesen, es fehlen jedoch noch Nachuntersuchungen zur psychomotorischen und metabolischen Entwicklung der Kinder. Zu bedenken ist, dass Metformin hochgradig plazenta-täglich ist. In Ausnahmefällen mit unzu-

reichender Einstellung und extrem hohem Insulinbedarf insbesondere bei adipösen, insulinresistenten Schwangeren kann als off-label-use zusätzlich Metformin gegeben werden.

Literatur

1. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Recommendations on the Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Pregnancy. *Diabetes Care* 2010; 33: 676–682.
2. Kautzky-Willer A et al. Pronounced insulin resistance and inadequate beta-cell insulin secretion characterize lean gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20: 1717–1723.
3. Xiang A et al. Detailed Physiological Characterization of the Development of Type 2 Diabetes in Hispanic Women With Prior Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2010; 59: 2625–2630.
4. Kautzky-Willer A et al. Decreased plasma adiponectin concentrations in women with gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 2120–2124.
5. Watanabe R et al. Transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) is associated with gestational diabetes mellitus and interacts with adiposity to alter insulin secretion in Mexican American. *Diabetes* 2007; 56: 1481–1485.
6. American Diabetes Association : Standards of Medical Care in Diabetes—2011. *Diabetes Care* 2011; 34 (1): S11–S61.
7. Naylor C, Sermer M, Chen E, Farine D. Selective screening for gestational diabetes mellitus. Toronto Trihospital Gestational Diabetes Project Investigators. *N Engl J Med* 1997; 27: 1591–1596.
8. Sermer M et al. Impact of time since last meal on the gestational glucose challenge test. The Toronto Tri-Hospital Gestational Diabetes Project. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 17: 607–616.
9. Bühlhng KJ, Stein U, Dudenhausen JW. Evaluation des 50 gr-Glukose-Screeningtest an 1416 Schwangeren. *Geburtsh. u. Frauenheilk.* 1998; 58: 100–109.
10. Meltzer S et al. Gestational diabetes mellitus screening and diagnosis: a prospective randomised controlled trial comparing costs of one-step and two-step methods. *BJOG* 2010; 117: 407–415.
11. Ryan E: Diagnosing Gestational Diabetes. *Diabetologia* Jan 4. [Epub ahead of print], 2011.
12. Metzger B et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *NEJM* 2008; 358: 2061–2063.
13. D’Orazio P et al., the International Federation of Clinical Chemistry Scientific Division Working Group on Selective Electrodes and Point of Care Testing (IFCC-SD W-S: Approved IFCC Recommendation on Reporting Results for Blood Glucose (Abbreviated). *Clin Chem* 2005; 1: 1573–1576.
14. Crowther C et al. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcome. *NEJM* 2005; 352: 2477–2486.
15. Landon M et al. A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. *NEJM* 2009; 361: 1339–1348.
16. Horvath K et al. Effects of treatment in women with gestational diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010; 340: c1395. doi: 1310.1136/bmj.c1395.
17. Major CA, Henry MJ, De Veciana M, Morgan MA: The effects of carbohydrate restriction in patients with diet-controlled gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 1998; 91: 600–604.
18. (IOM) IoM: Weight gain during pregnancy: Re-examining the guidelines. Washington D, Ed., The National Academies Press, 2009.
19. Kiel D et al. Gestational weight gain and pregnancy outcomes in obese women: How much is enough? *Obstet Gynecol* 2007; 110: 752–758.
20. Crane J, White J, Murphy P, Burrage L, D.H. The effect of gestational weight gain by body mass index on maternal and neonatal outcomes. *J Obstet Gynaecol Can* 2009; 31: 28–35.
21. Bung P, Artal R, Khodiguan N, Kjos S. Exercise in gestational diabetes. An optional therapeutic approach? *Diabetes* 1991; 40 (Suppl.2): 182–185.
22. Langer O, Yogev Y, Xenakis E, Brustman L. Overweight and obese in gestational diabetes: the impact on pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192:1768–1776.
23. Kessel S et al. Gestational diabetes under clinical conditions in aspired normoglycemia: investigation for correlation of blood glucose daily profiles and fetometric ultrasound parameters. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2007; 211: 185–189.
24. Schaefer-Graf U et al. Amniotic fluid insulin levels and fetal abdominal circumference at time of amniocentesis in pregnancies with diabetes. *Diabetic Med* 2003; 20: 349–355.
25. Kainer F, Weiss PAM, Hüttner U, Haas J. Ultrasound growth parameters in relation to levels of amniotic fluid insulin in women with diabetes type I. *Early Hum Dev* 1997; 49: 113–121.
26. Kjos S, Schaefer-Graf U. Modified therapy for gestational diabetes using high-risk and low-risk fetal abdominal circumference growth to select strict versus relaxed maternal glycemic target. *Diabetes Care* 2007; 30: S200–205.
27. Kjos S, Schäfer-Graf UM et al. A randomized controlled trial using glycemic plus fetal ultrasound parameters versus glycemic parameters to determine insulin therapy in gestational diabetes with fasting hyperglycemia. *Diabetes Care* 2001; 24: 1904–1910.
28. Schaefer-Graf U et al. A randomized trial evaluating a predominately fetal growth-based strategy to guide management of gestational diabetes in Caucasian women. *Diabetes Care* 2004; 27: 297–302.
29. Bonomo M et al. Flexible treatment of gestational diabetes modulated on ultrasound evaluation of intrauterine growth: a controlled randomized clinical trial. *Diabetes Metab* 2004; 30: 237–244.
30. Buchanan TA et al. Use of fetal ultrasound to select metabolic therapy for pregnancies complicated by mild gestational diabetes. *Diabetes Care* 1994; 17: 275–283.
31. Weiss P, Scholz H, Haas J, Tamussino K. Effect of fetal hyperinsulinism on oral glucose tolerance test results in patients with gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184(3): 470–475.
32. Rowan J, Hague W, Goa W, Investigators fIMT. Metformin versus Insulin for the treatment of Gestational Diabetes. *NEJM* 2008; 358: 2003–2015.
33. Langer O, Conway D, Berkus M. A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes. *NEJM* 2000; 343: 1134–1138.