



Diabetes mellitus in der Schwangerschaft

So verhindern Sie Komplikationen

UTE M. SCHÄFER-GRAF, BERLIN

Zusammenfassung

Diabetes mellitus und Schwangerschaft ist auch bei den mittlerweile sehr guten Therapieoptionen eine Sondersituation. So können Diabetikerinnen mit Kinderwunsch bereits an einer Retinopathie oder Nephropathie erkrankt sein, vor allem bei Typ-1-Diabetes. Prekär wird die Situation auch, wenn eine gesunde Frau erst in der Schwangerschaft eine diabetische Stoffwechsellage entwickelt und dies zunächst unemerkt bleibt. Dann wächst ein unreifes oder makrosomes Kind heran, das im Vergleich zu gesunden Babys viel häufiger bei der Geburt Schaden nimmt. Auch werden solche Kinder eher adipös und entwickeln ebenfalls einen Diabetes.

Die Evidenzgrundlage dafür, dass auch nur moderat erhöhte Blutzuckerwerte der Mutter dem Kind deutlich schaden, ist mittlerweile vorhanden. Ein erstattungsfähiges generelles Screening mit oralem Glukosetoleranztest zwischen der 24. und 28. Schwangerschaftswoche hat jedoch in Deutschland noch keine gesetzliche Basis. Somit sind Kollegen, die Diabetikerinnen im gebärfähigen Alter oder in der Schwangerschaft betreuen, hier besonders gefordert.

Schwangerschaft und Geburt bei Frauen mit bekanntem Diabetes Typ 1 oder 2

Risikomanagement vor Konzeption

Bei Frauen mit Diabetes und Kinderwunsch sollte die Einstellung des Stoffwechsels so optimal wie möglich sein. Besonders wichtig ist es darauf hinzuweisen, dass Spätkomplikationen des Diabetes schon vor der Konzeption behandelt werden sollten (siehe Tab. 1).

Haben Frauen einen Hypertonus, ist die Medikation anzupassen. Außerhalb der Schwangerschaft werden meist Diuretika, Betablocker und ACE-Hemmer bzw. AT₁-Blocker verordnet. Da diese bei Schwangeren nicht eingesetzt werden sollen, ist eine Umstellung auf α -Methyl-Dopa oder Nifedipin sinnvoll. Die Langzeiterfahrung für Kalziumantagonisten ist allerdings noch unzureichend. Bei fortgeschrittener Nephropathie, Z. n. Myokardinfarkt mit Linksherzinsuffizienz, KHK (Letalität der Mutter bei Herzinfarkt bis zu 50%!), schwerer diabetischer Neuropathie mit Hypoglykämiewahrnehmungsstörung und fortgeschrittener pAVK v. a. der Beckenarterien

sollte einer Frau von einer Schwangerschaft abgeraten werden. Auch eine ungenügend behandelte proliferative Retinopathie ist ein vorläufiges Argument dagegen und es sollte immer vor Konzeption therapiert werden.

Bedeutung einer guten Blutzuckereinstellung

Eine normnahe Blutzuckereinstellung bereits vor der Schwangerschaft ist der beste Schutz vor Fehlbildungen. Bei normnahe HbA_{1c} < 6,5% ist die Fehlbildungsrate fast normal. Gelingt die intensivierte Insulintherapie durch Einzelinjektionen, kann auf eine Insulinpumpe verzichtet werden.

Die Rate an kongenitalen Fehlbildungen und Aborten korreliert mit dem Grad der Hyperglykämien der Mutter im ersten Trimenon. Fehlbildungen kommen vor allen am ZNS, Herz, Urogenital- und Skelettsystem vor. Ab einem HbA_{1c} > 3,5 SD (6,5%) nimmt die Fehlbildungsrate kontinuierlich zu; bei > 15 SD (10,5%) beträgt

Tab 1: Spätkomplikationen bei Diabetes mellitus und ihre Konsequenzen in Bezug auf eine Schwangerschaft

Risiko	Maßnahmen	Bemerkungen
Retinopathie Entstehung/irreversible Progredienz (Risiko korreliert mit dem Befund bei Konzeption, Geschwindigkeit der BZ-Normalisierung, Stoffwechsellage der Schwangeren, schwangerschaftsinduzierter Hypertonie)	<ul style="list-style-type: none"> • Präkonzeptionelle Fundusskopie zur Diagnosesicherung mit Therapieoption vor Konzeption, • Befundkontrolle durch Fundusskopie in jedem Trimenon 	Sektio oder Vakuumex-traktion zur Verhinderung von retinalen Einblutungen beim Pressen werden nicht mehr empfohlen
Neuropathie Verminderte Wahrnehmung von Hypoglykämien (Adrenalinausschüttung fehlt)	Hypoglykämie-Wahrnehmungstraining vor Konzeption	Schwankender Blutzucker und strenge Blutzuckereinstellung erhöhen die Hypoglykämiegefahr
Nephropathie Fetale Wachstumsretardierung, Frühgeburt und Präeklampsie/Eklampsie	Von einer Schwangerschaft ist abzuraten ab Kreatininwert > 2,0 mg/dl und Kreatinin-clearance < 50 ml/min	Gute präkonzeptionelle Blutdruckeinstellung hält Progression in der Schwangerschaft gering und bessert Outcome

das Risiko 8% [1]. Bei Nüchternwerten von 120 mg/dl ist mit einer Abortrate von 30% und Fehlbildungsrate von 8% zu rechnen.

Einstellung der Mutter auf Insulin

In der Schwangerschaft werden präprandiale Blutzuckerwerte von < 90 mg/dl angestrebt, eine Stunde postprandial maximal 140 mg/dl und nach zwei Stunden maximal 120 mg/dl. Postprandiale Messungen sind obligat und die Zeit gilt ab Beginn der Mahlzeit. Der HbA_{1c}-Wert sollte bei 5,4 – 6,0% (im oberen Referenzbereich) in der ersten Schwangerschaftshälfte liegen und < 5,3% (im unteren Referenzbereich) in der 2. Hälfte. Im 1. Trimenon schwanken die Blutzuckerwerte sehr, der Insulinbedarf sinkt bei einigen Frauen unter den vor der Schwangerschaft. Dies erzeugt eine hohe Hypoglykämiegefahr. Im Verlauf der Schwangerschaft werden immer mehr antiinsulinär wirksame Hormone gebildet, weshalb der Insulinbedarf etwa ab der 20. Woche ständig steigt. Eine Vorstellung beim Diabetologen sollte mindestens alle 14 Tage erfolgen und das Insulin muss im 3. Trimenon bis zu 50% höher dosiert werden als vor Konzeption. Unmittelbar nach der Geburt der Plazenta sinkt der Insulinbedarf abrupt, und es besteht ein hohes Hypoglykämierisiko, wenn die Insulingabe nicht sofort reduziert wird.

Kurz wirksame Insulinanaloga können bei Schwangeren inzwischen zum Teil unbedenklich eingesetzt werden. So hat sich etwa Insulinaspart bei Typ-1-Diabetikerinnen als ebenso sicher und effektiv erwiesen wie Humaninsulin [6]. Die langwirksamen Analoga Insulin glargin und Insulindetemir sollten in der Schwangerschaft wegen der unklaren Datenlage weiterhin zurückhaltend verwendet werden; ebenfalls Insulinglulisin, mit entsprechender Aufklärung kann bei Eintreten einer Schwangerschaft die Therapie aber fortgeführt werden.

Orale Antidiabetika (Sulfonamide, Biguanide, Glitazone) sind bei Schwangeren kontraindiziert. Die Gründe sind die nicht sicher ausgeschlossene Teratogenität und die mögliche Plazentagängigkeit. Zudem ist die Stoffwechseleinstellung für diese Situation nicht ausreichend und das Outcome des Neugeborenen ist dementsprechend schlechter. Diabetikerinnen mit Kinderwunsch sollten daher auf eine Insulintherapie umgestellt werden.

Komplikationen bei der Mutter

Diabetikerinnen haben ein höheres Infektionsrisiko als gesunde Frauen. Vaginale und Harnwegsinfektionen können eine vorzeitige Wehentätigkeit oder Frühgeburt verursachen. Daher sind eine engmaschige Infektionskontrolle (Zervixabstrich, Urin-tests) und eine konsequente Therapie nötig.

Auch wenn schwangere Diabetikerinnen keine Hypertoniker sind, ist ihr Risiko für Hypertonus/

Präeklampsie/HELLP-Syndrom stark erhöht. Eine medikamentöse Blutdrucksenkung sollte bereits ab einem Blutdruck von diastolisch 100 mmHg und systolisch 160 mmHg begonnen werden, bei Frauen mit Nephropathie bei noch niedrigeren Werten (Leitlinien der Dtsch. Ges. für Gyn. und Geburtshilfe). Mit der Dopplersonografie der maternalen Aa. uterina kann das Präeklampsierisiko ermittelt werden. Stellt sich dabei ein „Notch“ (postsystolische Kerbe) dar, ist es sehr wahrscheinlich erhöht. Eine Therapie mit 100 mg ASS am Tag senkt die Präeklampsieinzidenz bei Risikoschwangeren. Die Schwangerenvorsorge sollte alle 14 Tage, ab 36 Schwangerschaftswochen (SSW) jede Woche erfolgen.

Komplikationen beim Fetus

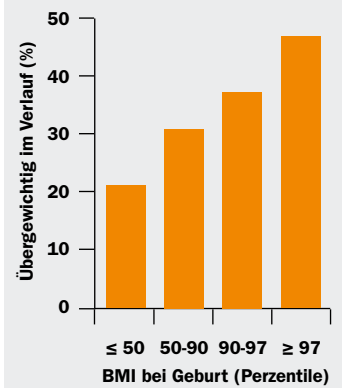
Im ersten Trimenon ist der Fetus bei Hyperglykämie der Mutter durch kongenitale Fehlbildungen und Abort gefährdet. Im zweiten und dritten Trimenon kann das Kind durch fetalen Hyperinsulinismus geschädigt werden, weil sein Pankreas auf das übermäßige Glukoseangebot durch die Mutter reagiert. Die größte Komplikation ist der intrauterine Fruchttod, wobei mehrere Faktoren über eine akute Hypoxie zum Absterben des Fetus führen. Die perinatale Mortalität liegt bei Typ-1-Diabetes etwa bei 0,7%. Das Risiko steigt mit schlechter Blutzuckereinstellung, kongenitalen Fehlbildungen und diabetischen Späterkrankungen der Mutter.

Durch die Insulinwirkung wachsen sensible Gewebe stärker als normal. Dazu gehören das Fettgewebe und die Herzmuskulatur. Es kann zu myokardialer Hypertrophie und einem extrem hohen Geburtsgewicht (Makrosomie) kommen. Ist das Kind sehr groß, treten häufiger Geburtstraumata wie Plexusparese und Klavikulafrakturen auf. Auch muss häufig per Sektio entbunden werden.

Andererseits können vaskuläre Spätkomplikationen oder ein Hypertonus zur uterinen Minderperfusion und so trotz Hyperinsulinismus zu einem retardierten Wachstum des Kindes führen. Unreife von Leber und Lunge fördern die postpartale Hyperbilirubinämie und das Auftreten eines Atemnotsyndroms. Die intrauterin entstandene Betazellhypertrophie mit hoher Insulinsekretion kann bei der Geburt durch Wegfallen der maternalen Glukose zur Hypoglykämie führen, die das ZNS schädigt. Auch langfristig kann der Hyperinsulinismus den Kindern schaden. Sie neigen bereits im Schulalter zu gestörter Glukosetoleranz und Übergewicht. Damit das Gestationsalter exakt bestimmt werden kann und zur Bewertung von Wachstumsstörungen



Schwer bei Geburt – dick im Schulalter



Quelle: Schäfer-Graf

Abb. 1: Zusammenhang zwischen Body-Mass-Index bei Geburt und Übergewicht nach im Schnitt 5,4 Jahren bei 324 Kindern nach Gestationsdiabetes der Mutter.

Oben: Makrosomes Baby einer Mutter mit Gestationsdiabetes.

sind regelmäßige Sonografien nötig (Tabelle 2). Für eine invasive Pränataldiagnostik ist Diabetes allein aber keine Indikation, da er nicht mit Chromosomenaberrationen assoziiert ist. Kardiotokografie (CTG) zur Beurteilung der fetalen Herztöne wird ab der 32. SSW ein- bis zweimal wöchentlich empfohlen. Ähnlich wie die Dopplersonografie schließt ein normales CTG eine akute Plazentainsuffizienz bei diabetischer Fetopathie aber nicht aus. Es kann jedoch auf eine besondere Gefährdung hinweisen.

Geburt bei diabetischer Stoffwechsellage

Schwangere mit präexistentem Diabetes oder insulinpflichtigem Gestationsdiabetes sollten in einer Geburtsklinik mit Neonatologie gebären [4]. Bei guter Einstellung und fehlenden geburtshilflichen Komplikationen ist eine vorstationäre Aufnahme zwei Wochen vor Entbindung zur engen CTG- und Blutzuckerkontrolle nicht nötig. Die Entbindung sollte möglichst am errechneten Termin stattfinden, eine frühzeitige Einleitung die Ausnahme bleiben. Diabetes allein ist keine Indikation zur primären Sektio. Sie ist aber wegen des hohen Schulterdystoquierisikos ratsam bei einem Schätzwicht des Babys von >4500 g, bei kleinen Frauen ab 4200 g. Beim Neugeborenen sollte nach 1, 3, 6 und 12 Stunden der Blutzucker kontrolliert werden und nach dem Anlegen im Kreißsaal ist eine Fütterung mit Maltodextrin 15% sinnvoll, um Hypoglykämien zu vermeiden.

Während Einleitung und Entbindung sollten die Blutzuckerwerte der Mutter zwischen 70 und 110 mg/dl liegen. Der Blutzucker sollte subpartu kurzfristig kontrolliert und mit kurz wirksamem Insulin korrigiert werden. Auch eine Infusion von 5% Glukose mit 125 ml/h wird zur Stabilisierung empfohlen. Nach der Geburt der Plazenta kann es zu Hypoglykämie bei der Mutter kommen, wenn die Insulinzufuhr nicht sofort reduziert wird. Etwa drei bis fünf Tage post partum wird wieder die gleiche Insulindosis wie präkonzeptionell benötigt. Stillen wird empfohlen bei Diabetikerinnen, beim Stillen können aber bis zu 25% weniger Insulin nötig werden.

Tab 2: **Sonografie zur fetalen Überwachung bei Diabetikerinnen**

6.–12. SSW: frühzeitigen Bestimmung des Gestationsalters und regelmäßige Vitalitätsprüfung
11.–14. SSW : Abklärung größerer Fehlbildungen (z.B. Anenzephalus), Messung der Nackentransparenz (Trisomie-21-Risiko)
19.–22. SSW Organdiagnostik
Ab 22. SSW alle vier Wochen Prüfung des fetalen Wachstums, bei Abdominalumfang über 90. Perzentile V. a. Hyperinsulinismus und Makrosomie (Insulinanpassung!)
Dopplersonografie wegen möglicher Hinweise auf Gefährdung des Feten bei Wachstumsretardierung empfohlen
Erhebung des Schätzwichts vor Entbindung

Gestationsdiabetes

Definition, Pathophysiologie und Diagnostik

Gestationsdiabetes (GDM) wird definiert als eine erstmals in der Schwangerschaft aufgetretene oder diagnostizierte Glukosetoleranzstörung. Sie bildet sich nach der Geburt meist zurück, es besteht aber ein erhöhtes Risiko, später einen Typ-2-Diabetes zu entwickeln. Mit einer Prävalenz von etwa 2,5% (Perinatalerhebung in Deutschland 2005) und Inzidenz von 3-5% ist GDM eine der häufigsten Schwangerschaftserkrankungen, Tendenz steigend. Das liegt daran, dass inzwischen konsequenter diagnostiziert wird, häufiger ein Blutzuckerscreening erfolgt und es immer mehr adipöse junge Frauen gibt. Pathophysiologisch entspricht GDM einem Typ-2-Diabetes. Durch den antiinsulinären Effekt einiger Schwangerschaftshormone (Progesteron, humanes plazentares Laktogen, Prolaktin) steigt ab Mitte des zweiten Trimenons die Insulinresistenz. Kann das Pankreas die Insulinproduktion nicht kompensatorisch steigern, kommt es zur Glukoseintoleranz und Hyperglykämie bei der Schwangeren (rel. Insulinmangel).

Die Diagnose erfolgt über einen 75 g oralen Glukosetoleranztest (oGTT). Bei Überschreiten von mindestens zwei Grenzwerten spricht man von GDM (Abb. 2). Die Grenzwerte für die Glukosetoleranzstörung in der Schwangerschaft sind bisher international nicht einheitlich. Den Ergebnissen der Hyperglycemia-Adverse-Pregnancy-Outcome (HAPO-) Studie zufolge steigen die Risiken für das Baby mit dem Blutzuckerwert der Mutter jedoch kontinuierlich an. So stieg in HAPO etwa das Makrosomierisiko mit der Nüchternglukose der Mutter von 75 bis 105 mg/dl um den Faktor vier bis sechs. Im Juni 2008 wird es voraussichtlich ein Treffen internationaler Experten geben, bei dem neue Grenzwerte benannt werden sollen. Bis dahin gelten die Grenzwerte der Deutschen und der US-amerikanischen Diabetesgesellschaften DDG und ADA. Bislang gibt es in den Mutterschaftsrichtlinien keine Angaben, wann ein oGTT überhaupt erfolgen soll. Für die Praxis ist es sinnvoll, sich an die Empfehlung der Fachgesellschaften (DDG, DGGG) zu halten (Abb. 2).

Durch die derzeitige selektive Diagnostik werden derzeit nur 50% der Schwangeren mit GDM erfasst. Die Bestimmung der Uringlukose, das einzige vorgeschriebene Screening, hat eine Sensitivität von unter 10% [2]. Daher wird von den Fachgesellschaften bei allen Schwangeren in der 24.-28. SSW eine Testung empfohlen. Dies kann einzzeitig durch den 75 g oGTT erfolgen oder es kann der 50 g-Test als Screening vorgeschaltet werden. Bei über 140 mg/dl besteht starker Verdacht auf GDM (Sensitivität 80%, Spezifität 87%) und es muss ein 75g oGTT erfolgen [3].

Folgen eines GDM für Mutter und Kind

Die Folgen eines GDM für Mutter und Kind entsprechen denen einer Schwangerschaft bei präexistetem Diabetes, sind aber oft weniger gravierend, da die maternale Hyperglykämie geringer ist. Dennoch sind die Folgen nicht zu unterschätzen. Die perinatale Morbidität ist bei Kindern von Frauen mit unbehandeltem GDM um ein Mehrfaches höher als bei behandeltem oder in der Kontrollgruppe [7, 8]. Das Risiko für kongenitale Fehlbildungen ist bei GDM aber nicht erhöht, da die Störung meist erst lange nach der Organogenese entsteht. Liegen die Nüchternwerte bei Diagnose > 120 mg/dl, muss aber mit einem erhöhten Fehlbildungsrisiko gerechnet werden, da dann V.a. nicht diagnostizierten präexistenten Typ-2-Diabetes besteht [5]. Im Sinne einer epigenetischen intrauterinen Prägung zeigt sich zudem bei Kindern aus unzureichend behandelten Schwangerschaften mit GDM (Abhängigkeit von fetalen Insulinspiegeln) schon im Schulalter eine Tendenz zu Adipositas und Glukoseintoleranz (s.a. Abb. 1) [2]; die Mädchen haben später häufiger selbst einen GDM. Stillen verringert das Risiko für späteres Übergewicht des Kindes, v. a. bei Kindern adipöser Mütter [9].

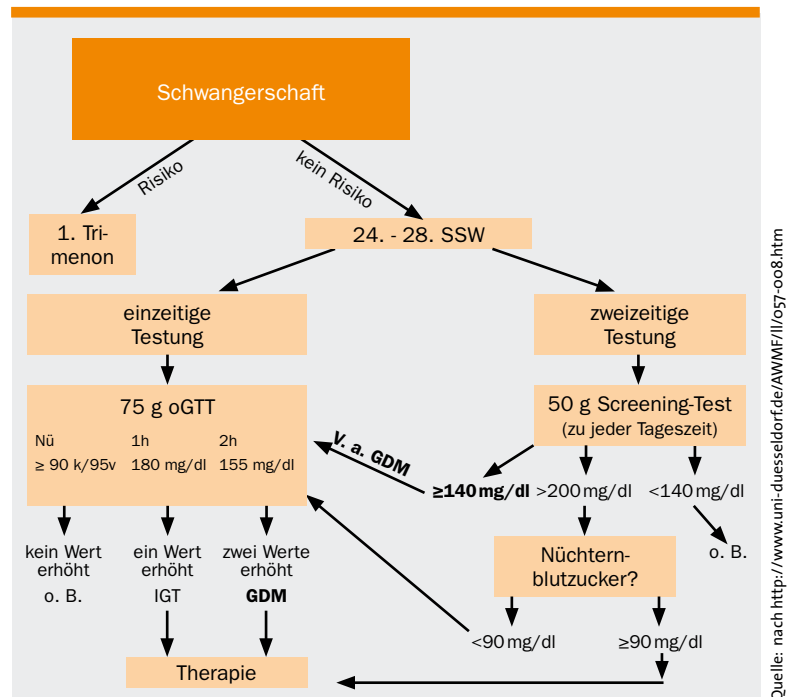
Frauen, die in der Schwangerschaft einen GDM hatten, erkranken viel früher und häufiger als Kontrollkollektive an Typ-2-Diabetes. Nach zehn bis 15 Jahren wird er bei 50% diagnostiziert. Daher wird sechs bis zwölf Wochen nach der Entbindung ein oGTT empfohlen mit Kontrollen in zweijährigen Abständen. Durch Gewichtskontrolle und aktiven Lebensstil lässt sich die Insulinsensitivität bessern und das Diabetesrisiko der Mutter vermindern.

Therapie bei GDM

Die Therapie bei GDM besteht aus

- Ernährungsberatung (25-30 kcal/kg KG),
- Motivation zu körperlicher Aktivität, angepasst an die Beschränkungen in der Schwangerschaft,
- BZ-Selbstkontrolle mit 2 Tagesprofilen/Woche,
- zusätzlicher Insulintherapie bei Nüchternwerten > 90 mg/dl oder Werten > 140 mg/dl eine Stunde bzw. > 120 mg/dl zwei Stunden postprandial.

Bei etwa 30% der Frauen ist eine Insulintherapie nötig. Insulinaloga sind bei GDM keine Therapie der ersten Wahl. Die Indikation zur Insulintherapie sollte unter Berücksichtigung des fetalen Wachstums erfolgen. Studien dazu haben ergeben, dass bei normalem fetalem Wachstum mit einem Abdominalumfang (AU) < 75 . Perzentile eine moderate maternale Hyperglykämie toleriert werden kann, ohne dass sich die neonatale Morbidität erhöht. Bei makrosomem Wachstum mit AU > 75 . Perzentile senkt eine Insulintherapie aus fetaler Indikation auch bei normalem Blutzucker der Mutter deutlich die Rate an neonataler Makrosomie und assoziierten Problemen wie Hypoglykämie und Sektio [2].



Quelle: nach <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/057-008.htm>

Abb. 2: Empfehlungen der AWMF zur Testung auf Gestationsdiabetes (GDM) bei Schwangeren ohne bekanntes Diabetesrisiko.

Conclusio

Bei Frauen mit bekanntem Diabetes ist die Feststellung und möglichst präkonzeptionelle Therapie bereits eingetretener Spätschäden ein für Mutter und Kind entscheidender Punkt, ebenso die strenge Einstellung des Blutzuckers vor und während der Schwangerschaft. Das Kind sollte nicht invasiv engmaschig überwacht werden. Bei allen Schwangeren ist ein konsequentes effektives Blutzucker-Screening auf GDM anzustreben. Denn so lassen sich nicht nur die akuten geburtshilflichen Probleme bei GDM-Schwangerschaften verringern, sondern auch Diabetes – bei den Kindern als Primär- und bei den Müttern als Sekundärprävention.

Korrespondenzadresse:

PD Dr. Ute M. Schäfer-Graf
Vivantes Kompetenzzentrum Diabetes u. Schwangerschaft
Rudower Str. 48, D-12351 Berlin
ute.schaefer-graf@vivantes.de

- *Diskussion der neuen DDG-Leitlinien auf den DDG-Internetseiten unter Leitlinien-Diskussionsentwürfe*

Literatur

1. Ryan, EA. Evidence based Diabetes Care 2001; 345–36
2. Schaefer-Graf U M, Kjos SL et al. Diabetes Care 2004;27: 297–302.
3. AWMF-Leitlinie 057/008: Gestationsdiabetes
4. AWMF-Leitlinie 024/006: Betreuung von Neugeborenen diabetischer Mütter
5. Schaefer-Graf U M, Songster G et al. Am j Obstet Gynecol 1997;177:1165–1171.
6. Mathiesen ER et al. Diabetes Care 2007 Apr; 304:771ff
7. Crowther CA et al. ACHOIS Trial Group. N Engl J Med. 2005;352(24):2477–86.
8. Langer O et al. Am J Obstet Gynecol. 2005;192(4):989ff
9. Schaefer-Graf U M Pawliczek J et al. Diabetes Care 2005; 28: 1745–1750.