

## Empfehlungen zu Diagnostik und Therapie des Gestationsdiabetes (GDM)

### 1. ZIEL

Rechtzeitige und generelle Untersuchung aller Schwangeren auf das Vorliegen eines Gestationsdiabetes im Rahmen einer erweiterten Mutterschaftsvorsorge.

### 2. DEFINITION

GDM (ICD-10: O24.4) ist definiert als eine erstmals in der Schwangerschaft aufgetretene oder diagnostizierte Glukose-Toleranzstörung (1,2).

Die Grenzen für die Glukosetoleranz-Störung sind bisher nicht einheitlich und orientieren sich mehr am Risiko der Mutter, postpartal einen manifesten Diabetes mellitus zu entwickeln, als am Schwangerschaftsergebnis, dem sog. "fetal outcome". Bis zu einer internationalen Neubewertung der Grenzen sollen daher regional als Zwischenlösung eigene - plausible - Diagnose-Grenzen festgelegt werden.

Die Definition des Gestationsdiabetes schließt auch die Möglichkeit der Erstmanifestation eines Typ-1- oder Typ-2-Diabetes mellitus oder anderer spezifischer Formen während der Schwangerschaft ein. Ebenso können bereits präkonzeptionell manifeste, aber bisher nicht diagnostizierte Fälle von Typ-2-Diabetes mellitus vorkommen. Besonders bei Schwangeren mit einer Glukose-Toleranzstörung im ersten Schwangerschaftsdrittel besteht die Möglichkeit eines präkonzeptionell unerkannten Diabetes mellitus.

### 3. HÄUFIGKEIT

Gestationsdiabetes ist eine weltweit zunehmende Erkrankung und eine der häufigsten Schwangerschaftskomplikationen.

International schwanken die Angaben zur Häufigkeit des GDM von < 1 % bis 20 %. Die großen Unterschiede erklären sich in erster Linie durch die Häufigkeit des Typ-2-Diabetes mellitus in der untersuchten Bevölkerung, das methodische Vorgehen und - entscheidend - die unterschiedlichen Bewertungskriterien für den GDM.

In Ländern ohne generelles Screening wird GDM häufig nicht erkannt und deshalb nicht behandelt (3,4). Dies zeigen die Perinatalerhebungen in Deutschland aus den Jahren 1995-1997 mit einer Häufigkeit des GDM auf der Basis von mehr als zwei Millionen Geburten je nach Bundesland von 0,26 bis 1,44 %, im Bundesdurchschnitt von nur 0,47 %. Eine Häufigkeit des GDM unter 2 % ist nicht plausibel unter Berücksichtigung von epidemiologischen Daten zur Häufigkeit von Glukose-Toleranzstörungen und Diabetes mellitus im Reproduktionsalter (5).

### 4. FOLGEN FÜR MUTTER UND KIND

Die Häufigkeit mütterlicher, besonders aber kindlicher Komplikationen stehen in einem kontinuierlichen positiven Zusammenhang mit den mütterlichen Blutglukosewerten, ein Schwellenwert existiert nicht. So findet man bereits bei eingeschränkter Glukosetoleranz (6) (IGT\*, Synonyme: Gestations-IGT - GIGT -, Borderline-GDM, Milde Gestationshyperglykämie -MGH- [7]), d.h. nur einem erhöhten Wert im Glukosetoleranz-Test, eine dem GDM vergleichbare fetale Morbidität [8-10].

\* Impaired Glucose Tolerance

#### 4.1 Akute Folgen für die Mutter

Schwangere mit GDM haben im Vergleich zu Schwangeren mit normaler Glukosetoleranz ein erhöhtes Risiko für Harnwegsinfekte, schwangerschaftsinduzierte Hypertonie und Präeklampsie/Eklampsie (4). Bei der Geburt stehen eine erhöhte Rate an Kaiserschnitt-Entbindungen und an vaginal-operativen Entbindungen im Vordergrund (11).

#### 4.2 Langzeitfolgen für die Mutter

Nach Schwangerschaften mit GDM besteht ein Risiko von 50 % für das erneute Auftreten einer Glukosetoleranz-Störung in der folgenden Schwangerschaft (12).

Frauen mit durchgemachtem GDM haben 10 Jahre postpartal ein Risiko von 40 - 50 %, einen manifesten Diabetes mellitus - meist vom Typ-2 - zu entwickeln (13). Das Risiko nach Schwangerschaften mit GDM einen manifesten Diabetes mellitus zu entwickeln, ist erhöht bei einem Blutglukose-Nüchternwert > 95 mg/dl (> 5,3 mmol/l) kapillär / > 105 mg/dl (> 5,8 mmol/l) im venösen Plasma während der Schwangerschaft, Insulinpflichtigkeit, Diagnose des GDM vor 24 SSW, einem GDM in einer früheren Schwangerschaft (14), eingeschränkter Glukosetoleranz im postpartalen oGTT und Übergewicht (15)

#### 4.3 Akute Folgen für das Kind

Das erhöhte transplazentare Glukoseangebot der Mutter an den Feten zwingt diesen zu gesteigerter Insulinproduktion mit der Folge einer  $\beta$ -Zell-Hypertrophie/ - Hyperplasie. Der fetale Hyperinsulinismus und seine Auswirkungen auf den fetalen Organismus werden für die erhöhte Rate von Makrosomie mit Gefahr der Schulterdystokie, neonataler Hypoglykämie, Hypokalzämie, Polyglobulie, Hyperbilirubinämie und Atemnotsyndrom verantwortlich gemacht (11). Bei unbehandeltem GDM kann es zum intrauterinen Fruchttod kommen. In 28 % der pränatalen Todesfälle muss ein unerkannter GDM als Todesursache angenommen werden (16).

#### 4.4 Langzeitfolgen für das Kind

Eine nicht-genetisch bedingte Disposition zum Diabetes durch eine intrauterine funktionelle und morphologische Schädigung der fetalen  $\beta$ -Zellen wurde durch Langzeit-Beobachtungen nach fetalem Hyperinsulinismus nachgewiesen (Stoffwechsel-vermittelte Teratogenese) (17,18).

Kinder von Müttern mit unzureichend behandeltem GDM haben ein erhöhtes Risiko, bereits in der Pubertät oder im frühen Erwachsenenalter Übergewicht und/oder eine Glukosetoleranz-Störung/einen Diabetes mellitus zu entwickeln (19, 20, 21).

### 5. DIAGNOSTISCHES VORGEHEN

#### 5.1 Indikation

Bei *jeder* Schwangeren soll eine Untersuchung auf GDM durchgeführt werden. Dazu bieten sich zwei Vorgehensweisen an:

1. Bei allen Schwangeren erfolgt eine *einzeitige* Untersuchung mit einem 75-g oGTT zwischen 24 - 28\* SSW, *oder*:
2. Es wird bei allen Schwangeren zwischen 24 - 28 SSW *zunächst* ein Screening - Test mit 50 g Glukose durchgeführt, der bei pathologischem Ausfall durch einen 75-g oGTT *komplettiert* werden muss (*zweizeitige* Untersuchung).

Die Bestimmung der Uringlukose als Screening - Parameter ist überholt.

\* von vollendeten 24 SSW (24/0) bis zu vollendeten 28 SSW (27/6)

### 5.1.1 Frühzeitige Diagnostik bei Risiko-Faktoren für GDM

Bei Vorliegen von mindestens einem der folgenden Risiko-Faktoren für GDM sollte der oGTT schon im 1. Trimenon der Schwangerschaft durchgeführt werden:

- Übergewicht (Body – Mass - Index vor der Schwangerschaft  $\geq 27,0$  kg/m<sup>2</sup>)
- Diabetes bei Eltern / Geschwistern
- Gestationsdiabetes in einer vorangehenden Schwangerschaft
- Z.n. Geburt eines Kindes  $\geq 4.500$  g
- Z.n. Totgeburt
- schwere kongenitale Fehlbildungen in einer vorangehenden Schwangerschaft
- habituelle Abortneigung ( $\geq 3$  Fehlgeburten hintereinander)

Bei unauffälligem Ergebnis in dieser Risiko-Gruppe ist der oGTT zwischen 24 - 28 SSW angezeigt. Bei erneut unauffälligem Resultat soll der oGTT letztmalig zwischen 32 - 34 SSW wiederholt werden.

### 5.1.2 Weitere Indikationen außerhalb der angegebenen Schwangerschaftswochen

Zusätzlich soll bei Glukosurie in der Frühschwangerschaft oder Neuauftreten von Glukosurie zu einem späteren Zeitpunkt und/oder diabetesspezifischen Symptomen (Durst, Polyurie, Gewichtsabnahme unklarer Ursache) baldmöglichst ein diagnostischer oGTT durchgeführt bzw. wiederholt werden, wenn der letzte oGTT mehr als vier Wochen zurückliegt.

Ein diagnostischer oGTT ist auch bei erstmalig festgestellter Makrosomie des Feten zur Ursachenklärung erforderlich.

Jeder außerhalb der Bedingungen eines formalen oGTT bestimmte Blutglukosewert  $\geq 200$  mg/dl ( $\geq 11,1$  mmol/l) legt den Verdacht auf einen manifesten Diabetes mellitus nahe, besonders bei gleichzeitig bestehenden Symptomen. Dieser Verdacht muss durch eine zweite Blutglukose-Bestimmung, wie außerhalb der Schwangerschaft nüchtern oder postprandial, so schnell wie möglich bestätigt oder ausgeschlossen werden.

## 5.2 Methodik

### 5.2.1 Oraler 50-g Glukose-Screening-Test

Der Test kann zu jeder Tageszeit, unabhängig von der vorausgegangenen Nahrungszufuhr durchgeführt werden. Die Testlösung (50 g wasserfreie Glukose gelöst in 200 ml Wasser oder 200 ml eines entsprechenden Oligosaccharidgemisches) wird innerhalb von 3 - 5 Minuten getrunken. Bei stärkerer Schwangerschafts-Übelkeit ist eine Verschiebung des Tests um einige Tage ratsam. Die Schwangere soll während des Tests in der Praxis/Ambulanz sitzen und nicht rauchen.

#### 5.2.1.1 Bewertung

Das Blutglukose-Ergebnis eine Stunde nach Ende des Trinkens der Testlösung wird bewertet:

- bei einem Blutglukosewert im kapillären Vollblut oder venösen Plasma  $\geq 140$  mg/dl ( $\geq 7,8$  mmol/l) besteht der Verdacht auf GDM, ein 75-g oGTT muss angeschlossen werden. Ab einem Screening - Wert von  $\geq 200$  mg/dl ( $\geq 11,1$  mmol/l) [22] soll vor Durchführung des diagnostischen oGTT ein Nüchtern-

Blutglukosewert bestimmt werden. Bei einem Nüchtern-Blutglukosewert  $\geq 90$  mg/dl ( $\geq 5,0$  mmol/l) im kapillären Vollblut oder  $\geq 95$  mg/dl ( $\geq 5,3$  mmol/l) im venösen Plasma kann dann auf den oGTT verzichtet und die Diagnose GDM gestellt werden.

### 5.2.2 Diagnostischer 75-g oraler Glukosetoleranz-Test (oGTT)

Der Test soll morgens nach einer mindestens achtstündigen Nahrungskarenz beginnen. Mindestens drei Tage vor dem Test darf keine Einschränkung der Kohlenhydrataufnahme erfolgen.

Bei einem Blutglukose-Wert nüchtern von  $\geq 110$  mg/dl ( $\geq 6,0$  mmol/l) im kapillären Vollblut oder  $\geq 126$  mg/dl ( $\geq 7,0$  mmol/l) im venösen Plasma soll kein Test durchgeführt und die Schwangere zu einer Diabetes-Schwerpunkteinrichtung zur weiteren Diagnostik und Betreuung überwiesen werden.

Die Testlösung (75 g wasserfreie Glukose gelöst in 300 ml Wasser oder 300 ml eines entsprechenden Oligosaccharidgemisches) wird innerhalb von 3 - 5 Minuten getrunken. Die Schwangere soll während des Tests in der Praxis/Ambulanz sitzen und nicht rauchen. Bei stärkerer Schwangerschafts-Übelkeit ist eine Verschiebung des Tests um einige Tage ratsam.

#### 5.2.2.1 Bewertung

Bewertet werden die Blutglukose-Messergebnisse vor dem Test (nüchtern) sowie eine und zwei Stunden nach Ende des Trinkens der Testlösung. Es werden die aus den Originaldaten von O'Sullivan [23] umgerechneten Grenzwerte von Carpenter und Coustan (24) angegeben. Ein GDM liegt nach dieser z.Zt. weit verbreiteten Definition vor, wenn mindestens zwei der folgenden drei Grenzwerte erreicht oder überschritten werden:

Messzeitpunkt	kapilläres Vollblut		venöses Plasma	
	(mg/dl)	(mmol/l)	(mg/dl)	(mmol/l)
Nüchtern	$\geq 90$	$\geq 5,0$	$\geq 95$	$\geq 5,3$
nach einer Stunde	$\geq 180$	$\geq 10,0$	$\geq 180$	$\geq 10,0$
nach zwei Stunden	$\geq 155$	$\geq 8,6$	$\geq 155$	$\geq 8,6$

Erreicht oder überschreitet nur ein Wert die oben angegebenen Grenzen, so liegt definitionsgemäß eine eingeschränkte Glukosetoleranz (IGT) vor, diese wird, bezogen auf die Behandlungsbedürftigkeit, wie ein diagnostizierter GDM gewertet. Weitere Ausführungen folgen unter 6.1.7.

Ein Nüchtern-Blutglukosewert größer als der Ein-Stunden-Wert kann darauf hindeuten, dass die Schwangere nicht nüchtern war. Im Zweifel sollte frühestens nach drei Tagen eine Testwiederholung durchgeführt werden.

Hiervon abweichende diagnostische Grenzwerte in regionalen Projekten/Netzwerken (25) können akzeptiert werden, wenn angestrebt wird, in solchen Projekten die Neugeborenen-Daten zu dokumentieren (möglichst im Vergleich zu Schwangeren mit normaler Glukosetoleranz).

International einheitliche und allgemein akzeptierte Kriterien zur Beurteilung der diagnostischen Schwellen im oGTT existieren zur Zeit nicht. Die von O'Sullivan 1964 etablierten Grenzwerte, die in unterschiedlichen Umrechnungen und Anpassungen verwendet werden, erfassen nicht das Risiko für kindliche Morbidität, sondern das Risiko der Mutter, nach der Schwangerschaft einen Diabetes zu entwickeln. Die von Carpenter und Coustan errechneten diagnostischen Schwellenwerte lagen nach einem direkten Vergleich der Methoden durch Sacks et al. (26) - Somogyi-Nelson im venösen Vollblut vs. Glukoseoxidase im venösen Plasma - auf der Basis einer von ihnen empirisch ermittelten Umrechnungsformel im 95 %-Vertrauensintervall der Ursprungsmethode.

Die Ergebnisse einer weltweiten multizentrischen Studie (HAPO\*-Studie) (27,28) mit dem Ziel der Evaluierung von Grenzwerten, die mit einer erhöhten kindlichen Morbidität assoziiert sind, werden frühestens im Jahr 2004 erwartet.

\* Hyperglycemia and Adverse Perinatal Outcome

### 5.3 Qualität der Blutglukose-Messung

Die Blutglukose-Messungen bei Screening und Diagnostik müssen mit einer qualitätsgesicherten Methode durchgeführt werden. Handmessgeräte, welche zur Patienten-Selbstkontrolle verwendet werden, sind ungeeignet und abzulehnen (29).

Die Diagnostik und das Screening auf GDM sollten möglichst vom betreuenden Frauenarzt durchgeführt werden:

- Empfohlen wird die *sofortige kapilläre* Blutglukosebestimmung in der gynäkologischen Praxis mit einer qualitätsgesicherten Methode.

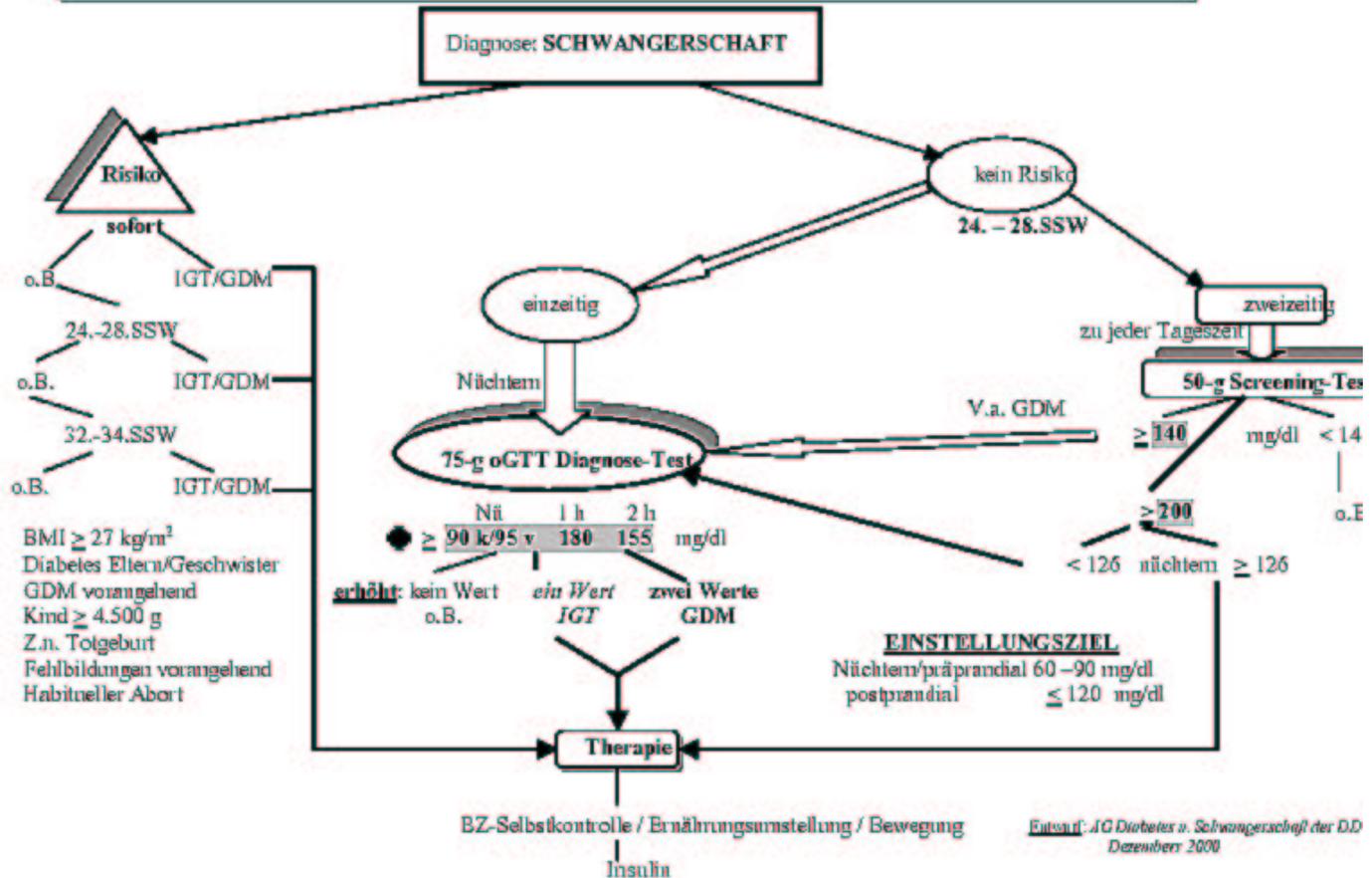
Zu beachten sind präanalytische Fehler durch Transport bzw. Zeitverzögerung (30) bis zur Messung, die zu systematischer Verminderung der Messergebnisse führen. Zum Versand in das Labor geeignet sind:

- *Kapillarblut* als Hämolytat
- *Venöses Plasma* in Versandbehältern mit Zusatz von NaFluorid zur Glykolysehemmung und EDTA oder Heparin zur Gerinnungshemmung, wenn diese Behälter bis zum Abholen durch den Transportdienst bei ca. 4°C gelagert werden und die Blutglukosebestimmung im Labor zügig gewährleistet ist. Eine weitere Optimierung kann durch sofortige Zentrifugation und Abpipettierung des Plasma - Überstandes erreicht werden.

### 5.4 Ungeeignete Methoden

HbA1c und Fructosamin sind für Screening und Diagnostik des GDM (falsch negativ) nicht geeignet ebenso wie einzelne Nüchtern- oder Gelegenheits-Blutglukosewerte.

# GESTATIONS-DIABETES ? ALLE Schwangeren RECHTZEITIG testen !



## 6. THERAPIE

### Einstellungsziele

Die kapillären Blutglukose-Werte sollen nüchtern und präprandial 90 mg/dl (5,0 mmol/l), eine Stunde nach Beginn\* der Mahlzeit 140 mg/dl (7,8 mmol/l) und zwei Stunden nach Beginn\* der Mahlzeit 120 mg/dl (6,7 mmol/l) nicht überschreiten und bei Insulintherapie präprandial 60 mg/dl (3,3 mmol/l) nicht unterschreiten.

Einstellungsziele	kapilläres Vollblut	
	(mg/dl)	(mmol/l)
Nüchtern / Präprandial	60 - 90	3,3 - 5,0
1 Stunde postprandial*	≤ 140	≤ 7,8
2 Stunden postprandial*	≤ 120	≤ 6,7

\* siehe Text

HbA1c oder Fructosamin können zur Beurteilung der Stoffwechseleinstellung wegen der zu langsamen Ansprechbarkeit als retrospektiver Parameter nur eingeschränkt herangezogen werden, sollen aber neben den Blutglukose-Selbstkontrollwerten der Patientin als patientenunabhängiger Parameter, mindestens bei Diagnosestellung, bestimmt werden. Die aktuelle Einstellung muss nach den Blutglukose-Selbstkontrollwerten erfolgen.

Eine Stoffwechsel-Einstellung mit Blutglukose-Mittelwerten  $< 87 \text{ mg/dl}$  ( $< 4,8 \text{ mmol/l}$ ), errechnet aus drei prä- und drei postprandialen Werten eines Tagesprofils, führt zu einer Verdoppelung des Risikos für hypotrophe Feten und sollte vermieden werden (31).

## **6.1 Diabetologische Betreuung**

Nach Diagnose eines GDM ist durch den betreuenden Frauenarzt für eine sofortige Weiterüberweisung in eine ambulante Diabetes-Schwerpunkteinrichtung Sorge zu tragen. Zeitverzögerungen zwischen Diagnose eines GDM und Behandlungsbeginn sind konsequent zu vermeiden.

Der mitbetreuende Diabetologe soll regelmäßig Schwangere mit GDM betreuen und ausreichende Erfahrungen bei der Behandlung insulinbehandelter Schwangerer (GDM und Typ-1 Diabetes mellitus) haben.

### **6.1.1 Schulung**

Die begleitende Schulung ist vom Aufwand der Therapie abhängig und soll sofort, flexibel und individuell möglich sein.

Bei einem in der Frühschwangerschaft auftretenden, symptomatischen GDM mit der Notwendigkeit einer intensivierten Insulintherapie empfiehlt sich die Teilnahme an einer vollständigen, strukturierten Gruppen-Schulung.

### **6.1.2 Selbstkontrolle**

Die Schwangere soll am Tag der Vorstellung in der Diabetes-Schwerpunkteinrichtung die Blutglukose-Selbstkontrolle mit einem Handmessgerät erlernen und Blutglukose-Werte vor den drei Hauptmahlzeiten und eine Stunde nach Beginn der Mahlzeiten messen und dokumentieren (6 Werte pro Tag). Häufigkeit und Zeitpunkt der Selbstkontrollen sind dem Verlauf und dem Aufwand der Therapie kontinuierlich anzupassen.

Anlässlich des Erst-Besuches beim Diabetologen, beim ersten Folgebesuch und danach möglichst in vierwöchentlichem Abstand ist durch Vergleichsmessungen mit der Referenzmethode die Messgenauigkeit der Schwangeren zu überprüfen. Die Messergebnisse sollen im Bereich von  $60 - 140 \text{ mg/dl}$  ( $3,3 - 7,8 \text{ mmol/l}$ ) nicht mehr als 10 % von der Labormethode abweichen.

Die Kontakte zur Diabetes-Schwerpunkteinrichtung sind individuell zu handhaben. Eine persönliche Besprechung der Blutglukose-Protokolle sollte im allgemeinen nicht seltener als alle zwei Wochen stattfinden.

Die Harnzucker-Selbstkontrolle zur Beurteilung der Stoffwechseleinstellung ist überholt.

Harnaceton-Selbstkontrollen können übermäßigen Katabolismus und Ketonämie bei Verordnung einer kalorienreduzierten Kost bei übergewichtigen Schwangeren mit GDM aufdecken. Ein Harnacetonergebnis von ++ oder +++ sollte besonders bei gleichzeitiger Gewichtsabnahme eine Überprüfung der Ernährung (KH-Anteil und Gesamt-Tageskalorienmenge) veranlassen.

### **6.1.3 Ernährungsumstellung**

Am Anfang der Therapie des GDM steht immer die Ernährungsberatung. Die Kostverordnung soll die persönlichen Vorlieben der Schwangeren, ihren Tagesrhythmus, ihr Körpergewicht, ihre sozio - ökonomische Situation und ihren kulturellen Status berücksichtigen.

Empfohlen wird eine Ernährung, die eine für die Bedürfnisse der Schwangerschaft adäquate Kalorienmenge und Zusammensetzung enthält. Der Kalorienbedarf für eine Schwangere im 2. und 3. Trimenon beträgt ca.  $30 \text{ kcal/kg}$  Körpergewicht. Bei Frauen mit einem Body – Mass -

Index  $> 27 \text{ kg/m}^2$  am Beginn der Schwangerschaft sollte die Kalorienmenge auf  $25 \text{ kcal/kg}$  Körpergewicht reduziert werden [32]. Eine gezielte Gewichtsabnahme ist zu vermeiden. Hingegen ist eine Gewichtsstagnation bzw. leichte Gewichtsreduktion von  $1 - 2 \text{ kg}$  zu Beginn der Ernährungsumstellung unbedenklich. Die Beschränkung der Kohlenhydratmenge zur Verminderung der postprandialen Hyperglykämie soll  $40 \%$  der Tageskalorien nicht unterschreiten [33].

Die Kostverordnung soll von einer ausgebildeten Fachkraft nach Kohlenhydrat-Einheiten (KE) quantifiziert werden. Die Beratung wird durch Mitgeben geeigneten schriftlichen Materials unterstützt, bei Bedarf ist eine Intensivierung und Wiederholung sinnvoll.

#### **6.1.4 Insulin-Therapie**

Kann das Einstellungsziel diätetisch nicht erreicht werden, ist Insulin indiziert. Orale Antidiabetika sind kontraindiziert. Nähere Erläuterungen zu oralen Antidiabetika und Glibenclamid bei 6.1.5.

Die Frage der Indikation zur Insulinbehandlung sollte nach Ausschöpfen der konservativen Maßnahmen (Ernährungsumstellung und körperliche Aktivität) im allgemeinen innerhalb von zwei Wochen gestellt werden.

Anhaltspunkt zur Einleitung der Insulintherapie sind mehrfache Überschreitungen der Zielwerte (mindestens zwei präprandial und/oder postprandial erhöhte Werte pro Tagesprofil an mindestens zwei Tagen) innerhalb von einer Woche unter Berücksichtigung der individuellen Stoffwechselsituation und Messgenauigkeit der Schwangeren im Vergleich zur Referenzmethode.

Bei grenzwertig erhöhten Blutglukose-Werten soll das Vorliegen einer fetalen Makrosomie in die Entscheidung einbezogen werden. Bei Überschreiten der 90. Perzentile des fetalen Abdominalumfangs (nach Hadlock) im Ultraschall (34,35) sollte in diesen Fällen eine Insulintherapie begonnen werden. Andere Ansätze mit Berücksichtigung fetaler statt mütterlicher Kriterien bei der Behandlung des GDM verwenden die Höhe des fetalen Insulins im Fruchtwasser nach Amniozentese als Indikation zur Insulintherapie (36). Dies stellt jedoch die invasive, risikoreichere Methode dar.

Die Insulintherapie soll individuell begonnen und von der Schwangeren selbst durchgeführt werden. Kein Insulinregime ist dem anderen überlegen, entscheidend sind die erzielten Blutglukose-Ergebnisse. Eine intensiverte, nach Blutglukose-Messergebnis dosisadaptierte Insulintherapie bietet in vielen Fällen die erforderliche Flexibilität. Die Insulintherapie kann ambulant begonnen werden.

Als Präparate stehen Human - Insuline zur Verfügung. Insulinanaloga (InsulinAspart [NovoRapid®], InsulinGlargin [Lantus®] oder LisPro [Humalog®]) sind zur Zeit in der Schwangerschaft nicht zugelassen. Begrenzte Erfahrungen liegen zum Insulinanalogon LisPro (Humalog®) vor (37).

#### **6.1.5 Orale Antidiabetika**

Das Biguanidpräparat Metformin (z.B. Glucophage®), die Disaccharidase-Hemmstoffe Acarbose (Glucobay®) oder Miglitol (Diastabol®) und die Thiazolidinedione, sog. "Glitazone" oder "Insulin-Sensitizer", Rosiglitazone (Avandia®) oder Pioglitazone (Actos®) sind während Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert.

Das Sulfonylharnstoff-Präparat Glibenclamid (z.B. Euglucon N®) wurde in einer randomisierten Studie (38) bei 404 selektionierten Schwangeren (Alter:  $18 - 44$  Jahre) mit Dosierungen bis  $20 \text{ mg/Tag}$  im Vergleich zu einer einzigen Insulinstrategie geprüft. Die Autoren dieser Studie folgerten aus ihren Daten, dass Glibenclamid eine wirksame und sichere Alternative zur Insulintherapie darstelle, da keine signifikanten Unterschiede beim "fetal outcome" zu verzeichnen waren.

Nach unserer Auffassung müssen an größeren Patientinnenzahlen noch die Fragen der Teratogenität von Glibenclamid, das Risiko protrahierter Hypoglykämien der Mutter sowie das Risiko eines fetalen Hyperinsulinismus mit der Gefahr einer iatrogenen Fetopathia diabetica und neonatalen Hypoglykämien geklärt werden. Diese Auffassung entspricht unter anderem auch den Empfehlungen der American Diabetes Association (39), in denen weitere Studien zur Beurteilung der Sicherheit von Glibenclamid bei GDM gefordert werden. Schließlich ist darauf hinzuweisen, dass Schwangerschaft und Stillzeit nach wie vor in Deutschland (ebenso wie in den USA) eine Kontraindikation für die Therapie mit Glibenclamid und anderen Sulfonylharnstoff - Präparaten bei Gestationsdiabetes und auch Typ-2-Diabetes mellitus darstellen. Außerhalb kontrollierter Studien muss also davon abgeraten werden, Glibenclamid bei Schwangeren mit GDM anzuwenden. Dies gilt auch für die neuen, kurzwirksamen, insulinotropen Nicht-Sulfonylharnstoff-Präparate Repaglinide (Novonorm®) und Nateglinide (Starlix®).

### **6.1.6 Muskularbeit/Sport**

Körperliche Aktivität unterstützt die Normalisierung erhöhter Blutglukose-Werte durch den direkten Energieverbrauch und eine Verbesserung der Insulinsensitivität. Geeignet sind Ausdauersportarten, insbesondere postprandial durchgeführt. Geburtshilfliche Kontraindikationen sind zu beachten.

### **6.1.7 Eingeschränkte Glukosetoleranz (IGT)**

Eine eingeschränkte Glukosetoleranz, gekennzeichnet durch Erreichen oder Überschreiten nur eines Grenzwertes) im oGTT, kann mit einer dem GDM vergleichbaren fetalen/neonatalen Morbidität einhergehen, ohne dass hiermit die Diagnose-Kriterien eines GDM erfüllt sind ([7, 8, 9, 10). Selbst unterhalb der zur Zeit festgelegten Grenzwerte nach Carpenter und Coustan besteht ein positiver Zusammenhang von mütterlichem Blutglukose-Ergebnis und fetaler Morbidität (40). Es wird deshalb empfohlen, dass Schwangere mit IGT ebenfalls die Blutglukose-Selbstkontrolle erlernen und eine Ernährungsberatung erhalten sollen.

## **6.2 Geburtshilfliche Betreuung**

### **6.2.1 Überwachung während der Schwangerschaft**

Die Mutterschaftsvorsorge bei diätetisch eingestellten Schwangeren mit GDM ohne zusätzliche Komplikationen entspricht den üblichen Richtlinien. Bei Insulintherapie des GDM ist die Überwachung identisch wie bei einer Schwangeren mit Typ-1-Diabetes mellitus, entsprechend der Stellungnahme der AG Diabetes und Schwangerschaft (41).

Nach Stellung der Diagnose GDM - besonders bei stark erhöhten Nüchtern-Blutglukosewerten - ist im Hinblick auf das erhöhte Fehlbildungsrisiko sicherzustellen, dass eine qualifizierte Ultraschallorgandiagnostik durchgeführt wird (42). Empfohlen werden ab 24 Schwangerschaftswochen monatliche Ultraschalluntersuchungen, um die Entstehung einer fetalen Makrosomie zu erfassen und ein Ultraschall vor der Entbindung zur Erhebung eines Schätzwertes. Zusätzliche dopplersonografische Untersuchungen sind nicht indiziert, es sei denn es liegen andere geburtshilfliche Risiken vor, die eine dopplersonografische Abklärung erfordern. Bei der Mutter ist insbesondere auf Anzeichen von Harnwegs- und Vaginal-Infektionen, Hypertonus und Präeklampsie zu achten.

Der Einsatz von Glukokortikoiden (z.B. Celestan®) zur Induktion der fetalen Lungenreife und der Verordnung von  $\beta$ -Mimetika (z.B. Partusisten®) zur Tokolyse kann kurzfristig zu erheblicher Dekompensation der Blutglukose-Werte führen und sollte nach strenger Indikation erfolgen. Die Insulindosis muss individuell adaptiert oder eine Insulinbehandlung erstmals begonnen werden.

Eine stationäre Stoffwechselkontrolle und geburtshilfliche Überwachung ein bis zwei Wochen vor der Entbindung ist als Routine bei GDM im Allgemeinen nicht angezeigt.

### **6.2.2 Überwachung unter der Geburt**

Schwangere mit GDM sind Risiko-Schwangere. Die Entbindungsklinik sollte über besondere diabetologische Erfahrungen verfügen. Entbindungsabteilungen, die den beschriebenen Standards nicht nachkommen können, sollen alle Schwangeren mit GDM zur Entbindung an diabetologisch erfahrene Kliniken überweisen.

GDM allein ist für sich weder eine Indikation zur geplanten Sectio - Entbindung noch zur vorzeitigen Geburtseinleitung. Für die Entscheidungen über das geburtshilfliche Vorgehen sind spezifisch geburtshilfliche Gesichtspunkte maßgebend. Eine Überschreitung des errechneten Geburtstermins ist bei insulinpflichtigem GDM möglichst zu vermeiden. Bei unbefriedigender Stoffwechseleinstellung kann aus diabetologischer Sicht eine Einleitung vor dem Termin indiziert sein. Schwangere mit insulinpflichtigem GDM sollen unbedingt in einer Geburtsklinik mit Neonatologie entbunden werden, um eine optimale Primärversorgung des Kindes zu gewährleisten. Schwangere mit diätetisch eingestelltem GDM sollten über die Vorteile der Entbindung in einer Geburtsklinik mit Neonatologie zumindest informiert werden.

Bei geplanter Sectio wird empfohlen, am Morgen der OP kein Insulin mehr zu geben. Wird die Geburt eingeleitet, sind kurzwirksame Insuline zur besseren Steuerbarkeit einzusetzen. Bei Beginn regelmäßiger Wehentätigkeit soll kurzwirksames Insulin nur nach vorheriger Blutglukose-Messung injiziert werden. Zur Stoffwechselüberwachung bei Schwangeren mit insulinpflichtigem GDM empfiehlt sich eine zweistündliche Messung der Blutglukose-Werte, die Zeitintervalle sind bei Bedarf individuell anzupassen.

Die Blutglukose soll unter der Geburt kapillär zwischen 70 und 110 mg/dl (3,8 - 6,1 mmol/l) liegen.

### **6.2.3 Neugeborenes (43\*)**

Die neonatale Morbidität ist bei suboptimaler, gelegentlich aber auch bei optimaler Diabetesführung in der Schwangerschaft durch Stoffwechselstörungen wie Hypoglykämie, Hypokalzämie, Hypomagnesiämie, Hyperbilirubinämie und Polyglobulie charakterisiert. Dabei können die Kinder äußerlich unauffällig wirken.

Jedes Neugeborene einer Mutter mit GDM muss daher (unabhängig von der Therapie der Mutter mit oder ohne Insulin) in besonderer Weise überwacht werden. Dies gilt grundsätzlich auch für jedes Neugeborene mit einem Gewicht oberhalb der 95. Perzentile der Gewichts-Tragzeitkurven.

Ein Neonatologe muss in Problemsituationen sofort hinzugezogen werden können. Bei zu erwartenden Komplikationen (Makrosomie, suboptimale Diabetesführung in der Schwangerschaft) soll er schon vor der Entbindung über den mütterlichen Diabetes informiert werden.

Eine Behandlung des Neugeborenen in der neonatologischen Intensivpflegeeinheit erfolgt in Abhängigkeit vom Zustand des Kindes in Anlehnung an die Empfehlungen für die Betreuung der Neugeborenen diabetischer Mütter [43], obligatorisch ist sie bei Atemstörungen, Makrosomie mit Hypoglykämie und Fehlbildungen. Eutrophe, am Termin geborene Kinder können in der Regel auf der Entbindungsabteilung bleiben. Voraussetzung dafür sind:

- Bestimmung der Blutglukose postnatal nach 1 Stunde, nach 3 und 12 Stunden und ggf. später.

Bei Kindern von insulinbehandelten Schwangeren mit GDM, besonders solchen mit klinischen Zeichen einer Fetopathia diabetica, sind postnatale Bestimmungen von Hämoglobin, Hämatokrit, Serumkalzium (auch ohne klinische Auffälligkeiten am 2. und 3. Tag), Serummagnesium bei Hypoglykämien und des Serumbilirubins zwischen dem 3. und 5. Tag erforderlich.

Im Kreißsaal werden die Blutglukose-Bestimmungen vorwiegend mit Teststreifen und Handmessgeräten durchgeführt. Für die Anwendung bei Neugeborenen sind diese Geräte nicht

brauchbar. Die Richtigkeit und Präzision trockenchemischer Bestimmungen sind - vor allem bei niedrigen Glukosekonzentrationen und hohem Hämatokrit - häufig unbefriedigend. Daher sollen Blutglukosewerte des Neugeborenen mit qualitätsgesicherter Methodik kontrolliert werden.

Zur Prophylaxe von Hypoglykämien (kapilläre Blutglukose < 30 mg/dl / < 1,7 mmol/l) bei Neugeborenen diabetischer Mütter wird die Frühstfütterung in häufigen kleinen Portionen empfohlen. Eine prophylaktische Infusion von Glukose ist nicht indiziert. Frauen mit GDM wird empfohlen zu stillen.

\* Die Überarbeitung der Neugeborenen-Empfehlungen von Müttern mit Typ-1-Diabetes mellitus sowie GDM ohne und mit Insulin ist geplant.

## 7. NACHSORGE, LANGZEITPROGNOSE, PRÄVENTION

### 7.1 Mutter

Der Gestationsdiabetes bildet sich nach der Schwangerschaft meistens - aber nicht immer - wieder zurück. Bei Wöchnerinnen mit insulinpflichtigem GDM sollen Blutglukose-Bestimmungen am 2. Tag nach der Geburt nüchtern und ca. 2 Stunden nach dem Frühstück durchgeführt werden. Ergeben sich kapilläre Werte  $\geq 110$  mg/dl ( $\geq 6,1$  mmol/l) nüchtern und/oder  $\geq 200$  mg/dl ( $\geq 11,1$  mmol/l) postprandial, sollte sich unmittelbar eine diabetologische Weiterbetreuung anschließen.

Bei postpartal normalen Blutglukosewerten soll ein oraler Glukose-Toleranztest 6 - 12 Wochen nach der Entbindung - unabhängig davon, ob die Mutter stillt oder nicht -, durchgeführt und bei normalem Ergebnis mindestens alle zwei Jahre wiederholt werden. Der oGTT soll bei GDM mit hohen Nüchtern-Glukosewerten in der Schwangerschaft, Insulinpflichtigkeit, Diagnose des GDM im 1. Trimenon, Adipositas oder postpartal gestörter Nüchternglukose und/oder gestörter Glukosetoleranz bereits nach einem Jahr, ansonsten nach individuellen Gesichtspunkten, durchgeführt werden.

Das Ergebnis des postpartalen oGTT wird wie folgt bewertet (44, 45):

Messzeitpunkt	kapilläres Vollblut		venöses Plasma		Bewertung
	(mg/dl)	(mmol/l)	(mg/dl)	(mmol/l)	
Nüchtern	< 100	< 5,5	< 110	< 6,0	normal
	100 - 109	5,6 - 5,9	110 - 125	6,1 - 6,9	gestörte Nüchternglukose
	$\geq 110$	$\geq 6,0$	$\geq 126$	$\geq 7,0$	Diabetes mellitus
nach 2 Stunden	$\leq 140$	$\leq 7,8$	$\leq 140$	$\leq 7,8$	normal
	140 - 199	7,9 - 11,0	140 - 199	7,9 - 11,0	gestörte Glukosetoleranz
	$\geq 200$	$\geq 11,1$	$\geq 200$	$\geq 11,1$	Diabetes mellitus

Die alleinige Bestimmung eines Nüchtern-Blutglukosewertes, der zur Diagnosesicherung eines Diabetes ohnehin ein zweites Mal gemessen werden muss, ist nicht ausreichend und führt zur Unterschätzung der postpartalen Häufigkeit von Glukosetoleranz-Störungen und manifestem Diabetes mellitus [46].

Empfehlungen zur generellen Bestimmung von Autoantikörpern gegen  $\beta$ -Zellen (Anti-GAD, Anti-IA2, Anti-ICA) bei allen Müttern mit GDM zum Zeitpunkt der Geburt zur Abschätzung des postpartalen Risikos für einen Typ-1-(Autoimmun-)Diabetes können gegenwärtig noch

nicht abgegeben werden. Die Bestimmungen sollten daher bei hohem Risiko für die Entwicklung eines Typ-1-Diabetes mellitus erfolgen (47).

Empfohlen wird die Information über und das Einleiten von diabetes- und makroangiopathisch präventiven Maßnahmen wie Gewichtsabnahme bei Übergewichtigen, regelmäßige Muskelarbeit (aktiver Lebensstil mit Verbesserung der Fitness) und bei Notwendigkeit Nichtraucher-Training. In die Umsetzung dieser Maßnahmen soll die primärärztliche/hausärztliche Versorgungsebene einbezogen werden.

## **7.2 Kind**

Der betreuende Kinderarzt soll über einen entsprechenden Eintrag in das Kinderheft informiert werden, dass die Mutter des Kindes einen GDM hatte, da Kinder von Müttern mit Gestationsdiabetes ein erhöhtes Diabetes- und Adipositasrisiko tragen (17, 18, 19, 20, 21).