

Präkonzeptionelle Beratung und Lifestyle-Änderungen ab 1. Trimenon sind hilfreich

Diabetes in der Schwangerschaft

Die Inzidenz von metabolischen Erkrankungen wie Glucosestoffwechselstörungen, Übergewicht und Adipositas nimmt eine pandemische Form an. Die Schweiz wird dabei nicht verschont (1). In der Schwangerschaft unterscheiden wir vorbestehende von schwangerschaftsassozierten Diabetesformen. Bei den vorbestehenden handelt es sich meistens um Diabetes mellitus (DM) Typ 1 (oder Sonderformen davon) oder Typ 2.

+ L'incidence de troubles métaboliques, tels que les troubles du métabolisme du glucose, le surpoids et l'obésité, prend une forme pandémique. La Suisse n'est pas épargnée (1). Pendant la grossesse, on distingue les formes de diabète préexistantes ou associées à la grossesse. Dans les formes préexistantes, il s'agit surtout du diabète sucré (DM) de type 1 (ou des formes particulières de celui-ci) ou de type 2.

Die Inzidenz in der Schwangerschaft für DM Typ 1 liegt bei 1% und bei Typ 2 bei 2–3%. Diese Frauen benötigen eine gute präkonzeptionelle Beratung (2). Trotz optimaler Blutzuckereinstellung sind die fetalen und neonatalen Komplikationen v.a. beim Typ 1 DM mindestens doppelt so hoch verglichen mit einer Normalbevölkerung. Präkonzeptionell sollte ein HbA_{1c}-Wert <7% (ideal <6.5%) angestrebt werden da dabei die niedrigsten Komplikationsraten beschrieben werden (3,4). Ein zusätzlicher wichtiger Faktor, auf den man die Frauen aufmerksam machen muss, ist das Ausgangskörpergewicht und die Gewichtszunahme während der Schwangerschaft. Die Kombination von vorbestehendem Diabetes und Übergewicht/ Adipositas erhöht die perinatale Morbidität um das 5-fache (5,6). Auch ohne Diabetes ist das Risiko für Fehlbildungen bei einem BMI > 30 signifikant höher als in einem normalgewichtigen Kollektiv.

Bei Frauen welche Risikofaktoren für DM Typ 2 aufweisen sollte ein Screening bereits im ersten Trimenon durchgeführt werden. In unserer Klinik bestimmen wir deswegen das HbA_{1c} bei der ersten



Dr. med. Sofia Amylidi-Mohr
Bern



Prof. Dr. med. Luigi Raio
Bern

Konsultation in der Frühschwangerschaft. Dabei können wir vorbestehende Diabetesformen aufdecken oder ausschliessen aber auch Frauen mit Prädiabetes erfassen (7). In unserer Studie konnten wir zeigen, dass Frauen mit einem Erstrimester-HbA_{1c}-Wert im Prädiabetesbereich (5.7–6.4%) in 33% und bei einem HbA_{1c} >6% in 100% zum Zeitpunkt des klassischen Screenings mit dem 75 g oralen Glucosetoleranztest (oGTT) die diagnostischen Kriterien für einen Gestationsdiabetes (GDM) erfüllten. Umgekehrt wurde bei einem HbA_{1c} <4.5% in keinem Fall später ein GDM festgestellt (8). Diese Risikostratifizierung anhand des HbA_{1c} im ersten Trimenon könnte hilfreich sein und durch frühe Intervention zur Senkung der fetalen/neonatalen Komplikationen führen. Dabei könnten Lifestyle-Modifikationen (diätetisch, Bewegung) bereits ab dem ersten Trimenon eine wirksame Strategie darstellen um die metabolische Dysregulation zu dämpfen und damit die ungünstigen intrauterinen Einflüsse zu reduzieren. Das erste Trimenon könnte daher zu einem wichtigen Zeitraum für Prädiktion und modifizierende Interventionen bei metabolischer Alteration werden.

Der GDM ist eine Störung des Glucosestoffwechsels, der in der Schwangerschaft erstmals diagnostiziert wird und nach der Geburt

TAB. 1	Screening und Diagnose Kriterien für GDM nach Gesellschaft/Organisation				
	Jahr	Bei wem Screening?	Screening Methode	Glucose cut offs (mmol/L) nü/ 1-h/ 2-h/ 3-h	Ab welchem Wert pathologisch
ADA	2003	Hochrisiko Frauen	50-g GCT, 100g oGTT	5.3/ 10.0/ 8.6/ 7.8	≥2
C & C	1982	–	–	5.3/ 10.0/ 8.6/ 7.8	≥2
IADPSG	2010	Alle	75-g oGTT	5.1/ 10.0/ 8.5	≥1
NICE	2015	Individuell	75-g oGTT	5.6/ -/ 7.8	≥1
WHO	2013	Alle	75-g oGTT	5.1/ 10.0/ 8.5	≥1
SGGG	2011	alle	75-g oGTT	5.1/ 10.0/ 8.5	≥1

in der Regel wieder verschwindet (6). Ähnlich wie ein vorbestehender Diabetes hat ein nicht entdeckter GDM kurz- und langfristig einen ungünstigen Einfluss auf den Schwangerschaftsverlauf, die Geburt und Gesundheit des Kindes (9). Die Inzidenz in der Schwangerschaft variiert zwischen 2 und 14%, und steigt bei der adipösen Population auf 40% an. Diese grosse Spannweite in der Inzidenz dieser metabolischen Störung ist bedingt durch unterschiedliche diagnostische Kriterien und Blutzuckergrenzwerte (10). Die Carpenter Coustan (C&C) Kriterien wurden von der American Diabetes Association (ADA) 1990 (11) und das American College of Obstetrics and Gynecology (ACOG) im 2001 (12) offiziell als Screening eingeführt. In der klinischen Praxis wird normalerweise vor dem diagnostischen 100 g oGTT, ein 50 g Glucose-Challenge-Test (GCT) als Screening Methode durchgeführt. In der Tabelle 1 sind mehrere verschiedene GDM Definitionen und Screening-Empfehlung von internationalen Gesellschaften aufgelistet. Die meisten haben die Empfehlungen zum Screening nach GDM von der IADPSG (International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups) übernommen (13,14). Diese stützen sich auf die Resultate der HAPO (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes) Studie (9), welche ein generelles Screening in der Schwangerschaft empfiehlt basierend auf einem 75 g oGTT in der 24.–28. Schwangerschaftswoche (13). Diese Screeningmethode wurde auch in der Schweiz übernommen (13). 15–50% der Frauen mit GDM entwickeln später im Leben einen Typ 2 DM (15). Diese Prävalenzdaten stützen sich jedoch auf Kohorten wo der GDM mit dem 100 g oGTT definiert wurde (16). Wir wissen heutzutage (noch) nicht wie hoch die Prävalenz eines Typ 2 DM in der «75 g oGTT-Kohorte» ist. Ein wichtiger Grund wieso die ACOG und das NIH weiterhin nicht die IADPSG-Kriterien übernommen haben bzw. nicht unterstützen, liegt darin, dass weiterhin grosse randomisierte Studien fehlen welche zeigen, dass das Screening mit dem 75 g oGTT und die Behandlung eines GDM bei überschreiten der definierten Grenzwerte tatsächlich die perinatale und maternale Morbidität reduziert. Solche Studien existieren für das Screening nach den C&C-Kriterien. Metaanalysen zeigen aber, dass das Screening von schwangeren Frauen mit den IADPSG-Kriterien und die Behandlung tatsächlich schwangerschaftsassozierte Komplikationen wie Präeklampsie, Schulterdystokie und Makrosomie zu senken vermag (9). Dieses international uneinheitliche Screeningverfahren hat aber auch politische und wirtschaftliche Gründe. Es ist klar, dass verglichen mit dem C&C-Screening, nach den IADPSG-Kriterien deutlich mehr Frauen den Label GDM erhalten werden und entsprechend das Gesundheitssystem zusätzlich belastet wird. Darum ist es nicht verwunderlich, dass z.B. in England, mit dem national gesteuerten Gesundheitssystem (NHS) höhere oGTT-Normwerte empfohlen werden und das Screening nicht generell empfohlen wird. Nach unseren Erfahrungen in Bern ist die Inzidenz eines GDM definiert nach den IADPSG-Kriterien 12% (eigene nicht publizierte Daten). Die eingesetzten Ressourcen um diese Schwangeren zu instruieren, zu überwachen und zu behandeln sind tatsächlich nicht unerheblich. Nach Diagnosestellung «GDM» erfolgt primär eine Ernährungsberatung mit dem Ziel den Kohlenhydratanteil zu senken, eine Instruktion zur selbständigen Blutzuckerkontrolle sowie die Empfehlung die körperliche Aktivität zu steigern. Die Überwachung erfolgt mittels systematischer Blutzuckermessung (Plasmareferenzierte BZ-Zielwerte: nüchtern: $\leq 5,3$ mmol/l, 1 Std. postprandial: $\leq 8,0$ mmol/l, 2 Std. postprandial: $\leq 7,0$ mmol/l) von 4–6 Messungen

täglich. Die fetale Überwachung wird im dritten Trimenon intensiviert. Eine medikamentöse Therapie mit Insulin wird bei wiederholten BZ-Ausreissern trotz eingehaltener Diät eingeleitet. Orale Antidiabetika sind in der Schweiz bis anhin nicht für diese Indikation zugelassen. Es bestehen aber mehrere Studien welche die günstigen Eigenschaften der oralen Antidiabetika – und hier ist v. a. das Metformin zu nennen – belegen (17, 18). Auch wenn Beobachtungsstudien keinen kurzfristig negativen Effekt auf die Kinder zeigen konnten, sind die oralen Antidiabetika durch die Swissmedic in der Schwangerschaft wegen fehlenden Langzeitstudien weiterhin als off label Medikamente deklariert (19–22).

Ähnlich wie bei Frauen mit Zustand nach schwerer Präeklampsie sollte man auch bei Frauen mit einem GDM 2–3 Monate nach der Geburt eine Normalisierung des Glucosestoffwechsels beweisen bzw. einen vorbestehenden ausschliessen. Es wird dabei empfohlen, dies erneut mit einem 75 g oGTT zu machen wobei hier der nüchterne ($< 5,6$ mmol/l) und der 2h-Wert ($< 7,8$ mmol/l) massgebend sind. Falls diese Werte erhöht sind, so werden sie den Diabetologen zur weiteren Abklärung/Betreuung zugewiesen. Wichtig dabei ist es, durch geeignete Anpassungen des Lebensstils wie Gewichtsreduktion bzw. -kontrolle, gesunde Ernährung und genügend Bewegung der Entwicklung eines Typ 2 DM und nicht zuletzt auch anderen kardiovaskulären Erkrankungen vorzubeugen.

Dr. med. Sofia Amylidi-Mohr

Prof. Dr. med. Luigi Raio

Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Inselspital Bern
Effingerstrasse 102, 3010 Bern
sophia.amylidi@gmail.com

+ **Interessenkonflikt:** Die Autoren haben keinen Interessenkonflikt im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Messages à retenir

- ◆ Les femmes avec un diabète préexistant bénéficient d'un bon counselling préconceptionnel
- ◆ Les contrôles répétés du fœtus au troisième trimestre facilitent la détection d'une croissance déviante (23)
- ◆ Le choix du mode d'accouchement dépend du bien-être de l'enfant, des comorbidités maternelles et du déroulement de la grossesse (24)
- ◆ Des critères de dépistage et de diagnostic standardisés facilitent la comparaison des approches thérapeutiques et réduisent les incertitudes au niveau national
- ◆ Après la naissance une réévaluation de l'état métabolique de la mère doit être planifiée

Take-Home Message

- ◆ Frauen mit vorbestehendem Diabetes profitieren von einer guten präkonzeptionellen Beratung
- ◆ Serielle fetale Kontrollen im dritten Trimenon erleichtern die Detektion eines devianten Wachstums (23)
- ◆ Die Wahl des Geburtsmodus richtet sich nach dem kindlichen Zustand, der maternalen Co-Morbidität und dem Schwangerschaftsverlauf (24)
- ◆ Einheitliche Screening- und Diagnosekriterien erleichtern den Vergleich von therapeutischen Ansätzen und reduzieren Unsicherheiten auf nationaler Ebene
- ◆ Nach der Geburt sollte eine Reevaluation der Stoffwechsellage geplant werden

Literatur:

1. Raio L. Diabetes und Schwangerschaft. Frauenheilkunde aktuell 2016 Jan. www.frauenheilkunde.ch
2. Wahabi HA, Rasmieh AA, Esmail SA Pre-pregnancy care for women with pre-gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. BMC Public Health 2012, 12:792
3. Tennant PWG, Glinianaia SV, Bilous RW et al. Pre-existing diabetes, maternal glycosylated haemoglobin, and the risks of fetal and infant death: a population-based study. Diabetologia (2014) 57:285–294
4. Jensen DM, Korsholm L, Ovesen O et al. Peri-Conceptional A1C and Risk of Serious Adverse Pregnancy Outcome in 933 Women With Type 1 Diabetes. Diabetes Care 2009;32:1046-48
5. Kawakita T, Bowers K, Coviello E, Miodovnik M, Ehrlich S, Rosenn B, Khoury JC. Prepregnancy Weight in Women with Type I Diabetes Mellitus: Effect on Pregnancy Outcomes. Am J Perinatol. 2016 Nov;33(13):1300-1305. Epub 2016 Aug 3.
6. Standards of medical care in diabetes. Diabetes Care 2016;39(Suppl. 1):S1–S2 | DOI: 10.2337/dc16-S001
7. Fong A, Serra AE, Gabby L, Wing DA, Berkowitz KM. Use of hemoglobin A1c as an early predictor of gestational diabetes mellitus. Am J Obstet Gynecol. 2014;211:641.e1–7.
8. Amylidi S, Mosimann B, Stettler C et al. First-trimester glycosylated hemoglobin in women at high risk for gestational diabetes. Acta Obstet Gynecol Scand 2016;95:93-7
9. Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, Coustan DR, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. N Engl J Med 2008;358(19):1991-2002
10. Kennelly M.A., McAuliffe F.M. Prediction and prevention of Gestational Diabetes: an update of recent literature. Gestational Diabetes Mellitus. Diabetes Care 1990; 13: 5–6.
11. ACOG Practice Bulletin No. 30: gestational Diabetes. Obstet Gynecol 2001; 98: 528– 538.
12. Gestational Diabetes Mellitus. Diabetes Care 1990; 13: 5– 6.
13. Expertenbrief 37: Scening des Gestationsdiabetes in der Schwangerschaft. www.SGGG.ch
14. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. Diabetes Care 2010;33:676-82.
15. Practice Bulletin No. 137: gestational diabetes mellitus. Obstet Gynecol 2013; 122: 406– 416.
16. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2009;373:1773-1779.
17. Gui J, Liu Q, Feng L (2013) Metformin vs Insulin in the Management of Gestational Diabetes: A Meta-Analysis. PLoS ONE 8(5): e64585. doi:10.1371
18. Ijas H, Vaarasmaki M, Morin-Papunen L, Keravuo R, Ebeling T, et al. (2011) Metformin should be considered in the treatment of gestational diabetes: a prospective randomised study. BJOG 118: 880–885.
19. Kovo M, Haroutiunian S, Feldman N, Hoffman A, Glezerman M (2008) Determination of metformin transfer across the human placenta using a dually perfused ex vivo placental cotyledon model. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 136: 29–33.
20. Nicholson W, Baptiste-Roberts K (2011) Oral hypoglycaemic agents during pregnancy: The evidence for effectiveness and safety. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 25: 51–63.
21. Kirpichnikov D, McFarlane SI, Sowers JR (2002) Metformin: an update. Ann Intern Med 137: 25–33.
22. Glueck CJ, Goldenberg N, Pranikoff J, Loftspring M, Sieve L, et al. (2004) Height, weight, and motor-social development during the first 18 months of life in 126 infants born to 109 mothers with polycystic ovary syndrome who conceived on and continued metformin through pregnancy. Hum Reprod 19: 1323–1330.
23. Ogata ES, Sabbagha R, Metzger BE et al. Serial ultrasonography to assess evolving fetal macrosomia. Studies in 23 pregnant diabetic women. JAMA 1989;243:2405-8
24. Raio L, Ghezzi F, Di Naro E et al. Perinatal outcome of fetuses with a birth weight greater than 4500g: an analysis of 3356 cases. Eur J Obstet Reprod Bil 2003;109:160-5