

Vorbestehender Diabetes mellitus – Management bei Schwangeren

Prävention und Therapie perikonzeptionell bis postpartal

Chronische Erkrankungen in der Schwangerschaft nehmen weltweit zu - bedingt durch das steigende Alter der Frauen bei einer (ersten) Schwangerschaft, den effektiveren reproduktionsmedizinischen Techniken und der steigenden Prävalenz von metabolischen Problemen wie Übergewicht und Adipositas. In diesem Artikel werden neuere Erkenntnisse zu Risikofaktoren und Empfehlungen zur Prävention und im Schwangerschaftsmonitoring erklärt.

SOFIA AMYLIDI-MOHR



Sofia Amylidi-Mohr

Schwangere Frauen mit metabolischen Störungen weisen nach wie vor mehr Komplikationen während ihrer Gravidität und eine höhere perinatale Mortalität auf als Gleichaltrige ohne diese Grunderkrankungen. Dies liegt vor allem an der immer noch unzureichenden Schwangerschaftsvorbereitung und Blutzuckeroptimierung zu Beginn der Gravidität. Zudem begegnen wir immer mehr Schwangeren mit Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM), weil Adipositas und das mütterliche Alter bei einer ersten Schwangerschaft zunehmen.

Geschätzt wird, dass von der Gesamtzahl der an T2DM-erkrankten Frauen heute etwa 65% in der Schwangerschaft betroffen sind, im Jahr 1980 waren es noch 26%.

Perikonzeptionelle HbA_{1c}-Werte und Risiken

Der perikonzeptionelle HbA_{1c}-Wert bei Frauen mit Diabetes mellitus ist mit dem Risiko einer kongenitalen Fehlbildung ihres Kindes assoziiert. Das Risiko liegt im Mittel vierfach über demjenigen stoffwechselgesunder Frauen. Bei T2DM der Frauen ist das Risiko niedriger als bei vorbestehendem T1DM. Grundsätzlich wird ein HbA_{1c}-Wert unter 7,0% bei

Frauen mit Diabetes zu Beginn der Schwangerschaft empfohlen. Bei einem HbA_{1c}-Wert über 10% sollte man den Frauen mit Diabetes dringend von einer Schwangerschaft abraten.

Assoziierte Fehlbildungen beim Kind

Das Spektrum der mit mütterlichem Diabetes assoziierten Fehlbildungen umfasst insbesondere *angeborene Herzfehler, Neuralrohrdefekte, Skelettanomalien, Omphalozelen, Fehlbildungen der ableitenden Harnwege und Gallengangsatresien mit Milzanomalien*. Der exakte Pathomechanismus, der für die diabetische Embryopathie verantwortlich ist, ist noch nicht eindeutig geklärt. Tierexperimentelle Studien lassen vermuten, dass die *Hyperglykämie* das ausschlaggebende («major») Teratogen ist. Eine schlechte Stoffwechseleinstellung im 1. Trimenon ist nicht nur mit Fehlbildungen, sondern auch mit einer erhöhten Prävalenz von *Aborten und früher symmetrischer Wachstumsrestriktion* assoziiert.

Die Auswirkungen des Diabetes im 2. und 3. Trimenon werden durch den *fetalen Hyperinsulinismus* bestimmt. Dieser bewirkt ein übermässiges Wachstum (*fetale Makrosomie*). Als antenatale Zeichen sieht man bei der Ultraschalluntersuchung eine Verdickung des Interventrikularseptums, einen fetalen Abdominalumfang über der 90. Perzentile und vermehrtes subkutanes Fettgewebe. Des Weiteren besteht ein höherer Sauerstoffbedarf, der sich in einer gesteigerten Erythropoese und Polyzythämie mit hohem neonatalem Hämotokrit äussert. Die Polyzythämie in Kombination mit einer Unreife der Leber führt zu einer erhöhten Prävalenz von Hyperbilirubinämie beim Neugeborenen. Wegen gesteigerter Sekretion von Insulin nach chronischer Stimulation des fetalen Pankreas und entsprechender β -Zellhypertrophie kann es postpartal bei ausbleibender Zufuhr von Glu-

Merkmale

- **Der perikonzeptionelle HbA_{1c}-Wert bei Frauen mit Diabetes mellitus** ist mit dem Risiko einer kongenitalen Fehlbildung assoziiert.
- **Therapie der Wahl** bei vorbestehendem Diabetes in der Schwangerschaft ist weiterhin die Insulingabe.
- **Durch die kontinuierliche Gewebeglukose-Messung** können die Zielwerte besser erreicht werden und die glykämische Situation ist stabiler eingestellt.
- **Der Anstieg der Prävalenz des T2DM** in unserer Gesellschaft macht das Screening auf metabolische Krankheiten in der Frühschwangerschaft in Risikogruppen erforderlich.

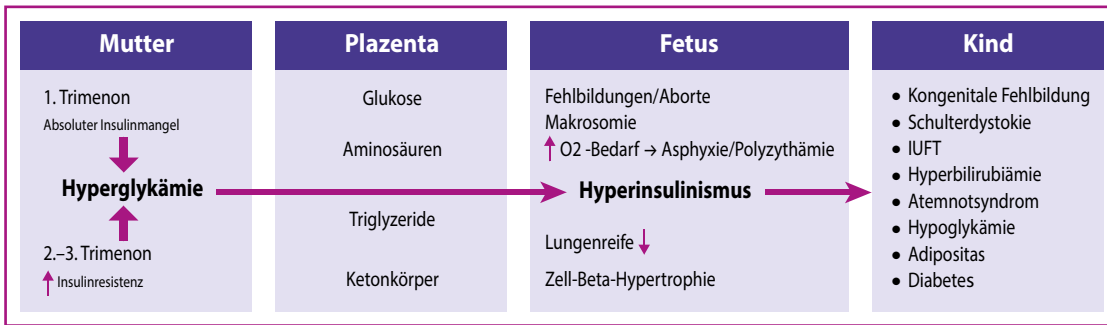


Abbildung : Pathomechanismus bei mütterlichem Diabetes mellitus (Typ 2 und 1) und Risiken auf den Fetus und das Kind.

kose zu neonataler Hypoglykämie kommen. Die Prävalenz von Hypoglykämie schwankt je nach Definition des Grenzwertes zwischen 20 und 50%.

Diese Komplikationen zusammen mit der Prävalenz des Atemnotsyndroms bei Neugeborenen können durch Einführung einer strikten Stoffwechseleinstellung deutlich gesenkt werden. Die Korrelation zwischen den mütterlichen Blutzuckerwerten und der zu erwartenden neonatalen Morbidität verläuft trotzdem nicht streng linear. Die Kinder von Frauen mit T1DM haben ein Risiko von etwa 2 bis 5% (bis 10%), in ihrem Leben ebenfalls an einem T1DM zu erkranken.

Diabetes mellitus Typ 1

Schwangere mit T1DM haben im 1. Trimenon ein **erhöhtes Hypoglykämierisiko**. Der wichtigste Risikofaktor für schwere Hypoglykämien im 1. Trimenon ist eine hierfür positive präkonzeptionelle Anamnese in den letzten vier Monaten. Diese Schwangeren sollen vor oder während der Schwangerschaft mit einem CGM-System (= Continuous Glucose Monitoring) ausgestattet werden. Auf der anderen Seite ist die **diabetische Ketoazidose (DKA)** bei diabetischer Schwangerschaft eine kritische Notfallsituation und ein wichtiger Risikofaktor für intrauterinen Fruchttod. Sie wird oft durch Emesis ausgelöst und betrifft überwiegend Frauen mit T1DM, kann aber auch bei T2DM vorkommen. Auch bei Glukosewerten unter 11,1 mmol/l und unvollständiger Symptomatik sollte an das Vorliegen einer (euglykämischen) Ketoazidose gedacht werden.

Diabetes mellitus Typ 2

Optimale glykämische Ziele sind während der Schwangerschaft mit T2DM oft leichter zu erreichen als mit T1DM, können jedoch viel höhere Insulindosen erfordern. Wie beim T1DM sinkt der Insulinbedarf bei T2DM-Betroffenen nach der Entbindung dramatisch. Das Risiko für assoziierten Bluthochdruck und andere Komorbiditäten kann bei T2DM genauso hoch oder höher sein wie bei T1DM, selbst wenn der Diabetes besser behandelt wird.

Blutzuckerkontrolle und Zielwerte

Auch während der Gravidität muss eine möglichst normoglykämische Stoffwechsellage gewährleistet sein. Folgende **Blutglukose-Zielwerte** sollten während der Schwangerschaft (kapilläre Selbstmessungen) angestrebt werden:

- Nüchtern und präprandial: 3,8–5,2 mmol/l
- 1 Stunde nach Beginn der Mahlzeit: 8 mmol/l
- 2 Stunden nach Beginn der Mahlzeit: ≤ 7 mmol/l.

Der HbA_{1c}-Wert sollte im Verlauf der Schwangerschaft unter Beachtung des Hypoglykämierisikos im oberen Normbereich gehalten werden.

Insulinpumpentherapie nach CGM-System

Darüber hinaus konnte in der CONCEPTT-Studie bei der Verwendung des CGM-Systems in der Schwangerschaft bei Frauen mit T1DM ein besseres neonatales Outcome im Vergleich zur kapillären Blutzuckerselbstmessung gezeigt werden. Bei Nutzung eines CGM-Systems sollte bei schwangeren Frauen mit T1DM eine TIR (= time-in-range: 3,5–7,7 mmol/l) der Sensorglukose von mindestens 70% angestrebt werden. Grundsätzlich richtet sich der individuelle Insulinbedarf nach dem Glukoseverlauf, und die Therapie sollte der physiologischen Insulinsekretion entsprechen. Um dieses zu erzielen, besteht die Insulintherapie meistens aus einem langwirkenden Insulin (= Basis, z. B. mit Levemir, Lantus, Tresiba, Toujeo) und einem schnellwirkenden Insulin (= Bolus, z. B. mit Novorapid), welche diskontinuierlich gegeben werden (basiert auf den individuellen Glukosewerten).

Eine Insulinpumpentherapie gilt heute als ein etabliertes Verfahren zur Insulinsubstitution und wird dann empfohlen, wenn die individuellen Therapieziele mit anderen Strategien der Insulinsubstitution nicht erreicht werden. Möglicherweise wird diese in der Zukunft im Rahmen von neuen technischen Lösungen, wie beispielsweise (Hybrid-)Closed-Loop-Systeme, weitere Verbreitung finden.

Schwangerschaft und Geburt

Im 1. Trimenon ist mit einer höheren Rate an schweren Hypoglykämien zu rechnen. Daher soll bei Notwendigkeit das **glykämische Einstellungsziel** aus

mütterlicher Indikation individuell angepasst werden. Der Insulinbedarf steigt ab dem 2./3. Trimenon um 50 bis 100%, bei adipösen Patientinnen mit T2DM ist oft ein noch grösserer Anstieg zu erwarten. Die Algorithmen für die Insulindosis sollen sich nach den Glukosewerten richten. Bei sehr insulinresistenten und stark übergewichtigen Frauen mit T2DM kann auch eine zusätzliche Therapie mit Metformin anvisiert werden, um den Stoffwechsel zu verbessern und die Insulinresistenz zu mildern. Jedoch ist Metformin plazentagängig und es liegen bezüglich Langzeitfolgen bei den Nachkommen noch wenige Erkenntnisse vor.

Präventionstherapien

Das **Risiko einer Gestationshypertonie/Präeklampsie** liegt bei Frauen mit einem Diabetes mellitus im Vergleich zu stoffwechselgesunden Frauen deutlich höher (Inzidenz: 2–7 % vs. T1DM 15–20% vs. T2DM 15–20%), wobei folgende Faktoren eine schwangerschaftsinduzierte Hypertonie und/oder eine Präeklampsie zusätzlich begünstigen:

- chronische Hypertonie
- vorbestehende Mikroalbuminurie/Proteinurie respektive neu aufgetretene Proteinurie in der Frühschwangerschaft
- manifeste diabetische Nephropathie
- diabetische Retinopathie
- hyperglykämische Stoffwechsellage in der Frühschwangerschaft.

Auf Basis vorliegender Leitlinien wird bei bestehendem Diabetes und hypertensiver Schwangerschafts-erkrankung die **Einleitung einer medikamentösen Behandlung** bei systolischem Blutdruck > 150 mmHg oder diastolischem Blutdruck > 95 mmHg empfohlen. Unter Therapie sollten **Zielblutdruckwerte** zwischen 130–150 mmHg systolisch und 80–100 mmHg diastolisch angestrebt werden.

Das Vorliegen einer **diabetischen Nephropathie** erhöht das Risiko von Schwangerschaftskomplikationen, insbesondere von **Präeklampsie und Frühgeburtslichkeit**. Das Verhältnis Mikroalbuminurie versus Normoalbuminurie war präkonzeptionell der beste Prädiktor für eine Präeklampsie (58% vs. 7%). In der Schwangerschaft kommt es zu ausgeprägten physiologischen Adaptierungen mit Absinken des Serumkreatinins sowie der Harnsäure und zu einem Anstieg der glomerulären Filtrationsrate; dies muss bei der Interpretation von Laborergebnissen berücksichtigt werden. Bei Frauen mit Nephropathie sollte die Therapie mit ACE-Hemmern oder Angiotensin-1-Rezeptorantagonisten bis zur sicheren Bestätigung der Schwangerschaft fortgeführt werden.

Die nationalen und internationalen Leitlinien empfehlen Schwangeren mit vorbestehendem Diabetes auch **eine Retinauntersuchung nach der Erstvorstellung** im ersten Trimenon **und eine Kontrolle** in der 28. Schwangerschaftswoche (SSW), wenn der Erstbefund

normal war. Liegt eine Retinopathie gleich welchen Grades vor, wird eine zusätzliche Kontrolle in der SSW 16 bis 20 empfohlen. Eine medikamentöse Mydriasis mit dem Parasympatholytikum Tropicamid ist auch in der Schwangerschaft möglich und erforderlich. Sowohl eine nichtproliferative als auch eine proliferative Retinopathie sollen per se keine Indikation zur Sectio darstellen.

Die peripartale Überwachung des Feten sollte zusätzlich zu den regelmässigen **sonografischen Kontrollen per CTG** erfolgen. Der Beginn ist dabei abhängig von der Diabetesform der Mutter, der Insulinabhängigkeit und der erreichten Blutzuckerwerte im Zielbereich. Die Häufigkeit der CTG-Kontrollen sollte unter Berücksichtigung zusätzlich vorhandener Risikofaktoren wie SGA («small for gestational age»), LGA («large for gestational age»), Hypertonie oder Adipositas gewählt werden (zweiwöchentlich, wöchentlich oder häufiger).

Einleitung und Geburt

Die Wahl des Geburtszeitpunkts bei T1DM/T2DM hängt von mehreren Faktoren ab. Bestehen schon maternale Folgeerkrankungen des Diabetes wie eine Vaskulopathie oder Neuropathie, ist der Diabetes schlecht eingestellt oder hatte die Patientin zuvor bereits einen IUFT, sollte eine **Einleitung ab 37 + 0 SSW erwogen** werden. Ansonsten ist eine Einleitung zwischen 38 + 0 SSW und 40 + 0 SSW empfohlen. Eine längere Terminüberschreitung sollte vermieden werden.

Bei einem fetalen Schätzwert von 4000 bis 4500 g am Termin sollten die Schwangere über das erhöhte Schulterdystokierisiko aufgeklärt und eine Entbindung per Sectio angeboten werden. Liegt das Schätzwert (sonografisch und klinisch) > 4500 g, **ist eine Entbindung per primärer Sectio** empfohlen. Bei einem vorbestehenden T1DM unter Insulinpumpentherapie sollte unter der Geburt die Basalrate auf 50% reduziert werden. **Grosse Blutzuckerschwankungen** sollten – auch im Hinblick auf die Hypoglykämiegefahr des Kindes postnatal – **vermieden** werden. Bei einem vorbestehenden T2DM ist eine Insulintherapie unter Geburt meist nicht nötig, bei einem T1DM hingegen immer. Die Blutzuckerüberwachung unter der Geburt sollte stündlich erfolgen, der Blutzuckerzielwerte liegt zwischen 5,0 und 7,0 mmol/l.

Zur Therapie sollten subpartu entweder kurz wirk-same Insuline subkutan oder eine kontinuierliche Infusion intravenös verabreicht werden, wobei hier die Flussrate je nach gemessenem Blutzuckerwert angepasst werden muss. In jedem Fall muss der Glukoseverlauf engmaschig überwacht werden. Bei einem zu starken Abfall der Werte wird mit Glukoseinfusion gegengesteuert.

Postpartale Betreuung

Postpartal sind die Algorithmen der funktionellen Insulintherapie individuell neu anzupassen, wobei das Schema meist dem vor der Konzeption entspricht.

Zur **Vermeidung einer neonatalen Hypoglykämie** in der ersten Lebensstunde sollte ein erstes Ansetzen an die Brust bereits 30 Minuten nach der Geburt erfolgen. Ist dies nicht möglich, sollte alternativ Formulamilch oder bereits präpartal gewonnenes Kolostrum verabreicht werden. Die **Messung des Blutzuckers** soll 2 bis 3 Stunden nach der Geburt erfolgen und ab da nüchtern vor jeder Mahlzeit, bis der Blutzuckerwert bei einem asymptomatischen Kind zweimal in Folge > 2,5 mmol/l liegt. Bei einem Wert < 2,0 mmol/l sollte zusätzlich Formulamilch oder Muttermilch/Kolostrum verabreicht werden. Bei einem Blutzuckerwert < 1,7 mmol/l oder Hypoglykämie-Symptomatik ist die Verlegung auf eine neonatologische Station und die Behandlung mit einer kontinuierlichen intravenösen Glukoseinfusion angezeigt.

Kinder von Typ-2-Diabetespatientinnen haben ein erhöhtes Risiko für Adipositas und Glukoseintoleranz mit konsekutiv erhöhtem Risiko für ein metabolisches Syndrom und Herzerkrankungen. Aus diesem Grund wird **Stillen** grundsätzlich empfohlen, da es dieses Risiko senkt.

Diskussion

Aufgrund der wachsenden Epidemie von T2DM in der Schwangerschaft werden wir mehr und mehr mit der Problematik konfrontiert. Die höheren Raten von T2DM bei Schwangeren bringt höhere mütterliche und fetale Morbidität mit sich. Eine **bessere Anerkennung dieser wachsenden Problematik** durch Hausärzte und Internisten in der **Grundversorgung**, die diese Patientinnen vor der Schwangerschaft sehen, könnte zu einer besseren Beratung bei Kinderwunsch über die präkonzeptionelle glykämische Kontrolle führen. Ein Screening von Frauen in Hochrisikopopulationen, entweder vor der Schwangerschaft oder zu Beginn des ersten Trimesters, würde helfen, diese Frauen von Frauen mit Schwangerschaftsdiabetes zu unterscheiden. Dieses gehört zur heutigen Vorsorgemedizin und sollte im Alltag nicht ungenutzt bleiben. ■

Dr. med. Sofia Amylidi-Mohr
Universitätsklinik für Frauenheilkunde
Inselspital
3010 Bern
E-Mail: sofia.mohr@insel.ch

Interessenkonflikte: keine

Quellen:

1. Kitzmiller JL, Block JM, Brown FM, et al.: Managing preexisting diabetes for pregnancy: summary of evidence and consensus recommendations for care. *Diabetes Care*. 2008;31(5):1060-1079. <https://doi.org/10.2337/dc08-9020>.
2. Feig DS, Palda VA.: Type 2 diabetes in pregnancy: a growing concern. *Lancet*. 2002;359(9318):1690-1692. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(02\)08599-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(02)08599-9).
3. Engelgau MM, Herman WH, Smith PJ, German RR, Aubert RE.: The Epidemiology of Diabetes and Pregnancy in the U.S. *Diabetes Care* 1995; 18 (7): 1029-1033. <https://doi.org/10.2337/diacare.18.7.1029>
4. Chou HH, Chiou MJ, Liang FW, Chen LH, Lu TH, Li CY.: Association of maternal chronic disease with risk of congenital heart disease in offspring. *CMAJ*. 2016 Dec 6;188(17-18):E438-E446. doi: 10.1503/cmaj.160061. Epub 2016 Oct 11. PMID: 27729382; PMCID: PMC5135520.
5. Vinceti M, Malagoli C, Rothman KJ, Rodolfi R, et al.: Risk of birth defects associated with maternal pregestational diabetes. *Eur J Epidemiol*. 2014 Jun;29(6):411-8. doi: 10.1007/s10654-014-9913-4. Epub 2014 May 27. PMID: 24861339.
6. Chew EY, Mills JL, Metzger BE, et al.: Metabolic control and progression of retinopathy. The Diabetes in Early Pregnancy Study. National Institute of Child Health and Human Development Diabetes in Early Pregnancy Study. *Diabetes Care* 1995;18:631-637.
7. Feig DS, Donovan LE, Zinman B, et al.: MiTy Collaborative Group. Metformin in women with type 2 diabetes in pregnancy (MiTy): a multicentre, international, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020;8:834-844.
8. Clausen TD, Mathiesen E, Ekborn P, Hellmuth E, Mandrup-Poulsen T, Damm P.: Poor pregnancy outcome in women with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:323-328.
9. Nuha A, ElSayed, Grazia Aleppo, Vanita R. Aroda, Raveendhara R. et al. (on behalf of the American Diabetes Association): 15. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Care in Diabetes 2023. *Diabetes Care* 1 January 2023; 46 (Supplement_1): S254-S266. <https://doi.org/10.2337/dc23-S015Therapieansätze>
10. Yamamoto JM, Murphy HR.: Emerging technologies for the management of type 1 diabetes in pregnancy. *Curr Diab Rep*. 2018 Jan 30;18(1):4. doi: 10.1007/s11892-018-0973-9. PMID: 29383544; P
11. Do NC, Vestgaard M, Ásbjörnsdóttir B, et al.: Unchanged prevalence of pre-eclampsia after implementation of prophylactic aspirin for all pregnant women with preexisting diabetes: A prospective cohort study. *Diabetes Care*. 2021 Aug 15;dc211182. doi: 10.2337/dc21-1182. Epub ahead of print. PMID: 34400481.MCID: PMC5790845.
12. American College of Obstetricians and Gynecologists.: ACOG practice bulletin No. 190: gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 2018; 131(2):e49-e64.
13. Langer O, Berkus MD, Huff RW, Samueloff A.: Shoulder dystocia: Should the fetus weighing ≥4000 grams be delivered by cesarean section? *Am J ObstetGynecol* 1991; 165(4):831-837.
14. Bühner C, Segerer H, Kapellen T.: S2k-Leitlinie Betreuung von Neugeborenen diabetischer Mütter. 2011; 051:202-2011.