

Jens H. Stupin, Ute Schäfer-Graf, Michael Hummel (Hrsg.)

Diabetes in der Schwangerschaft

Jens H. Stupin, Ute Schäfer-Graf,
Michael Hummel (Hrsg.)

Diabetes in der Schwangerschaft



Praxisorientiertes Wissen zu Gestationsdiabetes,
Diabetes mellitus Typ 1 und 2, MODY

DE GRUYTER

Herausgeber

Dr. med. Jens H. Stupin

Charité – Universitätsmedizin Berlin
Campus Virchow-Klinikum
Klinik für Gynäkologie
Augustenburger Platz 1
D-13353 Berlin
E-Mail: jens.stupin@charite.de

Prof. Dr. med. Ute Schäfer-Graf

St. Joseph Krankenhaus Berlin
Berliner Diabeteszentrum für Schwangere
Wüsthoffstr. 15
D-12101 Berlin
E-Mail: ute.schaefer-graf@sjk.dev

Prof. Dr. med. Michael Hummel

Forscherguppe Diabetes
Klinikum Rechts der Isar
TU München
Ismaninger Str. 22
D-81675 München
und
Diabetologische Schwerpunktpraxis
Max-Josef-Platz 21
D-83022 Rosenheim
E-Mail: michael.hummel@lrz.uni-muenchen.de

ISBN: 978-3-11-056861-5

e-ISBN (PDF): 978-3-11-056918-6

e-ISBN (EPUB): 978-3-11-056865-3

Library of Congress Control Number: 2019951665

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliographie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Der Verlag hat für die Wiedergabe aller in diesem Buch enthaltenen Informationen mit den Autoren große Mühe darauf verwandt, diese Angaben genau entsprechend dem Wissensstand bei Fertigstellung des Werkes abzdrukken. Trotz sorgfältiger Manuskriptherstellung und Korrektur des Satzes können Fehler nicht ganz ausgeschlossen werden. Autoren und Verlag übernehmen infolgedessen keine Verantwortung und keine daraus folgende oder sonstige Haftung, die auf irgendeine Art aus der Benutzung der in dem Werk enthaltenen Informationen oder Teilen davon entsteht.

Die Wiedergabe der Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen und dergleichen in diesem Buch berechtigt nicht zu der Annahme, dass solche Namen ohne weiteres von jedermann benutzt werden dürfen. Vielmehr handelt es sich häufig um gesetzlich geschützte, eingetragene Warenzeichen, auch wenn sie nicht eigens als solche gekennzeichnet sind.

© 2020 Walter de Gruyter GmbH, Berlin/Boston

Einbandabbildung: retales botijero / Moment / Getty Images

Satz/Datenkonvertierung: L42 AG, Berlin

Druck und Bindung: CPI Books GmbH, Leck

www.degruyter.com

Vorwort

Ein neues Buch im deutschen Sprachraum, das sich sowohl den theoretischen Grundlagen als auch dem praxisrelevantem Vorgehen bei „Diabetes in der Schwangerschaft“ widmet, bedarf mangels Alternativen keiner Rechtfertigung. Was hat uns zu diesem durchaus gewagten Unternehmen in Zeiten, wo Informationen zunehmend online statt in gedruckter Form rezipiert werden, bewegt?

Diabetes in der Schwangerschaft stellt eine Risikokonstellation für Mutter und Kind und eine interdisziplinäre Herausforderung an Diabetologen, Geburtsmediziner und Neonatologen dar. Die Forderung der St. Vincent Deklaration von 1989 nach einem „normalen bzw. ähnlichen Schwangerschaftsverlauf von Schwangeren mit Diabetes mellitus im Vergleich zu Schwangeren ohne Diabetes“ ist bisher nicht verwirklicht worden [1].

Vor 8 Jahren, am 3. März 2012 wurde in Deutschland durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) nach mehr als zwei Jahrzehnten dauernden engagierten Bemühungen von Mitgliedern der DDG Arbeitsgemeinschaft „Diabetes und Schwangerschaft“ und der DGGG ein obligates Screening aller Schwangeren auf Gestationsdiabetes (GDM) als Leistung der gesetzlichen Krankenkassen in die deutschen Mutterschaftsrichtlinien aufgenommen. Dazu heißt es dort: „Jeder Schwangeren, die nicht bereits einen manifesten Diabetes hat, soll ein Screening auf Schwangerschaftsdiabetes ... angeboten werden.“ Dies ist und wird ein gesundheitspolitischer Meilenstein bleiben, auch wenn die vom G-BA gewählte Screeningmethode (50 g-Screeningtest) in Bezug auf ihre Validität durchaus kritisch zu bewerten ist. Eine aktuelle Studie aus Belgien zeigte eine Sensitivität von nur 66 % des 50 g-Screeningtests bei dem derzeit gültigen Blutglukose-Grenzwert von ≥ 135 mg/dl bzw. 7,5 mmol/l [2]. Der orale Glukosetoleranztest (oGTT) mit 75 g Glukose ist nur im Anschluss an einen pathologischen 50 g-Screeningtest vorgesehen. Dieses zweiseitige Vorgehen wird international weder durch die WHO, noch Fachgesellschaften wie die FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics), die IDF (International Diabetes Federation), ADA (American Diabetes Association) oder IADPSG (International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups) unterstützt. Zusätzlich fehlt bei diesem Screening die Nüchternblutglukose-Bestimmung. In der HAPO-Population wäre bei 33 % der Fälle die Diagnose „Gestationsdiabetes“ nur über isoliert pathologische Nüchternwerte gestellt worden [3]. Diese Schwangeren werden durch den 50 g-Screeningtest nicht erfasst.

Der Gestationsdiabetes zählt zu den häufigsten Schwangerschaftserkrankungen. Er betrifft inzwischen weltweit jede 7. Schwangerschaft. In Deutschland ist die Prävalenz seit Einführung des Screenings um 20 % auf 5,9 % aller Geburten (2017) gestiegen [4]. Beigetragen haben dazu neben dem steigenden Alter der Schwangeren bei Geburt des ersten Kindes vor allem zunehmendes Übergewicht und Adipositas, die heute bereits etwa ein Drittel aller Frauen im reproduktiven Alter betreffen. Adipositas verursacht auch eine Zunahme des Anteils von Schwangeren mit einem Diabetes mellitus Typ 2, der nicht selten erst in der Schwangerschaft diagnostiziert wird.

Dadurch ist die Prävalenz des präexistenten Diabetes mellitus bei Schwangeren insgesamt zwischen 2003 und 2017 von 0,62 auf 0,9 % angestiegen. Ein Drittel entfällt etwa auf Diabetes mellitus Typ 2 [4]. Ein Screening in der Frühschwangerschaft bei Risikogruppen für Diabetes wird in den Mutterschaftsrichtlinien nicht berücksichtigt.

Das vorliegende Buch will auf der Grundlage der gültigen Leitlinien zum Gestationsdiabetes und zum präexistenten Diabetes in der Schwangerschaft zu einem tieferen Verständnis dieser speziellen Krankheitssituation, von epidemiologischen und pathophysiologischen Aspekten als auch praktischen diagnostischen und therapeutischen Fragestellungen beitragen. Gemeinsam ist allen (unzureichend behandelten Formen) von Diabetes in der Schwangerschaft eine mütterliche Hyperglykämie, die beim Ungeborenen eine fetale Hyperinsulinämie auslöst, die sich in einer diabetischen Fetopathie mit kurzfristigen Risiken und langfristigen metabolischen Folgen für Mutter und Kind zeigen kann. In einer dem Leibnizschen Ideal angenäherten Verbindung von *theoria cum praxi* sollen durch weiterführende theoretische Beiträge zu Prävention, Stillen und Perinataler Programmierung Möglichkeiten aufgezeigt werden, im Sinne der Nachhaltigkeit das einzigartige „window of opportunity“ der Schwangerschaft für Lebensstilmodifikationen und eine Weichenstellung hin zu einer gesunden Zukunft für Mutter und Kind zu nutzen. So könnten das Risiko der Entwicklung eines manifesten Diabetes mellitus Typ 2 nach Gestationsdiabetes von bis zu 60 % innerhalb von 10 Jahren als auch der *circulus vitiosus* einer „Diabetes“-Hypothek für die Nachkommen deutlich vermindert werden.

Aber auch Themen wie Diabetes bei Schwangeren mit Migrationshintergrund und das neue Feld der Anwendung von Smartphone-basierten Apps im Rahmen der eHealth, die in den letzten Jahren verstärkt in den Fokus des klinischen und wissenschaftlichen Interesses getreten sind, sowie länderspezifische Eigenheiten (Österreich, Schweiz) werden präsentiert. Real existierende Fälle aus der Praxis und Flowcharts sowie Checklisten für Diagnostik und Therapie im Anhang sollen in der täglichen Arbeit praxisrelevante Fragestellungen beantworten helfen.

Der interdisziplinäre Ansatz des Buches, der sich in der Teamarbeit einer breiten Vielfalt von renommierten Autorinnen und Autoren verschiedener Fachdisziplinen widerspiegelt, soll ein ebenso interdisziplinäres Lesepublikum erreichen. Gleichwohl ist uns bewusst, wie wichtig es ist, stets aufs Neue Fragen zu stellen. Deshalb soll durch dieses Buch nicht nur gesichertes und abgeschlossenes Wissen vermittelt, sondern zu produktivem Selbst- und Weiterdenken, zu interdisziplinärem Diskurs und Zusammenarbeit angeregt werden.

Wenn es uns gelänge, den Lesern etwas von diesem Geist zu vermitteln, wäre die primäre Intention unseres Buchprojektes erfüllt.

Jens H. Stupin, Ute Schäfer-Graf, Michael Hummel
Berlin und München, im Januar 2020

Literatur

- [1] Diabetes care and research in Europe: the Saint Vincent declaration. *Diabet Med* 1990;7:360.
- [2] Benhalima K, Van Crombrugge P, Moyson C, Verhaeghe J, Vandeginste S, Verlaenen H, Ver-
cammen C, Maes T, Dufraimont E, De Block C, Jacquemyn Y, Mekahli F, De Clippel K, Van Den
Bruel A, Loccufier A, Laenen A, Devlieger R, Mathieu C. The Sensitivity and Specificity of the
Glucose Challenge Test in a Universal Two-Step Screening Strategy for Gestational Diabetes
Mellitus Using the 2013 World Health Organization Criteria. *Diabetes Care* 2018;41:e111-e112.
- [3] Sacks DA, Hadden DR, Maresh M, Deerochanawong C, Dyer AR, Metzger BE, Lowe LP, Coustan
DR, Hod M, Oats JJ, Persson B, Trimble ER; HAPO Study Cooperative Research Group. Frequency
of gestational diabetes mellitus at collaborating centers based on IADPSG consensus panel-
recommended criteria: the Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study.
Diabetes Care 2012;35:526-8.
- [4] Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen (IQTiG). Bundesaus-
wertung zum Erfassungsjahr 2017 – Geburtshilfe - Qualitätsindikatoren. Stand: 01.08.2018.
[https://iqtig.org/downloads/berichte/2017/QSKH_Bundesauswertung_2017-BUAW-
IN_2018-08-01.zip](https://iqtig.org/downloads/berichte/2017/QSKH_Bundesauswertung_2017-BUAW-IN_2018-08-01.zip). Zugriff: 01.05.2019

Autorenverzeichnis

Dr. med. Heinke Adamczewski

Diabetesschwerpunktpraxis Köln Ost
Rolshover Str. 99
D-51105 Köln
E-Mail: hm.adamczewski@netcologne.de
Kapitel 5.3.1, 5.3.2

Prof. Dr. med. Dr. h.c. Birgit Arabin

Clara Angela Foundation Witten & Berlin
Alfred-Herrhausen-Str. 44
D-58455 Witten
und
Charité – Universitätsmedizin Berlin
Campus Virchow-Klinikum
Klinik für Geburtsmedizin
Augustenburger Platz 1
D-13353 Berlin
E-Mail: bine.clara.angela@gmail.com
Kapitel 6.8

Faize Berger

DDG AG „Diabetes und Migranten“
August-Prell-Straße 17
D-40885 Ratingen
E-Mail: fb@faizeberger.com
Kapitel 7

Dr. med. Norbert Demandt

diabetologikum kiel
Diabetes-Schwerpunktpraxis u.
Schulungszentrum
Alter Markt 11
D-24103 Kiel
E-Mail: arzt@diabetologikum-kiel.de
Kapitel 2.1.2, 2.4, 9.1, 9.2

Prof. Dr. phil. Gernot Desoye

Medizinische Universität Graz
Universitätsklinik für Frauenheilkunde und
Geburtshilfe
Auenbruggerplatz 14
A-8036 Graz
E-Mail: gernot.desoye@medunigraz.at
Kapitel 1.3

Prof. Dr. med. Claudia Eberle

Hochschule Fulda –
University of Applied Sciences
Medizin mit Schwerpunkt Innere Medizin
und Allgemeinmedizin
Leipziger Str. 123
D-36037 Fulda
E-Mail: claudia.eberle@hs-fulda.de
Kapitel 6.5, 8

Dr. med. Nina Ferrari

Kölner Zentrum für Prävention
im Kindes- und Jugendalter
Herzzentrum Universität Köln
Kerpener Str. 62
D-50931 Köln
E-Mail: nina.ferrari@uk-koeln.de
Kapitel 5.3.3

Dr. med. Guido Freckmann

Institut für Diabetes-Technologie Forschungs-
und Entwicklungsgesellschaft mbH
an der Universität Ulm
Lise-Meitner-Str. 8/2
D-89081 Ulm
E-Mail: guido.freckmann@idt-ulm.de
Kapitel 4.2

Prof. Dr. med. Ulrich Gembruch

Universitätsklinikum Bonn
Abteilung für Geburtshilfe
und Pränatale Medizin
Venusberg-Campus 1
D-53127 Bonn
E-Mail: ulrich.gembruch@ukbonn.de
Kapitel 2.2

Prof. Dr. med. Christine Graf

Sporthochschule Köln
Institut für Bewegungs- und
Neurowissenschaften
Am Sportpark Müngersdorf 6
D-50933 Köln
E-Mail: c.graf@dshs-koeln.de
Kapitel 5.3.3

PD Dr. med. Tanja Groten

Universitätsklinikum Jena
Klinik für Geburtsmedizin
Am Klinikum 1
D-07740 Jena
E-Mail: tanja.groten@med.uni-jena.de
Kapitel 4.3

Dr. med. Jürgen Harreiter

Medizinische Universität Wien
Abteilung Gender-Medizin
Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel
Universitätsklinik für Innere Medizin III
Währinger Gürtel 18–20
A-1090 Wien
E-Mail: juergen.harreiter@meduniwien.ac.at
Kapitel 6.6

Prof. Dr. med. Lutz Heinemann

Science Consulting in Diabetes GmbH
Geulenstr. 50
D-41462 Neuss
E-Mail: lutz.heinemann@profil.com
Kapitel 4.2

Prof. Dr. med. Irene Hösli

Universitätsspital Basel
Klinik für Geburtshilfe und
Schwangerschaftsmedizin
Spitalstrasse 21
CH-4031 Basel
E-Mail: irene.hoesli@usb.ch
Kapitel 10.2

Dr. med. Dieter Hüseman

Klinikum Barnim
Werner Forßmann Krankenhaus
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Rudolf-Breitscheid-Straße 100
D-16225 Eberswalde
E-Mail: dieter.hueseman@klinikum-barnim.de
Kapitel 6.2

Dr. med. Evelyn A. Huhn

Universitätsspital Basel
Klinik für Geburtshilfe und
Schwangerschaftsmedizin
Spitalstrasse 21
CH-4031 Basel
E-Mail: evelyn.huhn@usb.ch
Kapitel 10.2

Prof. Dr. med. Michael Hummel

Forschergruppe Diabetes
Klinikum Rechts der Isar
TU München
Ismaninger Str. 22
D-81675 München
und
Diabetologische Schwerpunktpraxis
Max-Josefs-Platz 21
D-83022 Rosenheim
E-Mail: michael.hummel@lrz.uni-muenchen.de
Kapitel 3, 9.4

Prof. Dr. med. Alexandra Kautzky-Willer

Medizinische Universität Wien
Abteilung Gender-Medizin
Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel
Universitätsklinik für Innere Medizin III
Währinger Gürtel 18–20
A-1090 Wien
E-Mail: alexandra.kautzky-willer@meduniwien.ac.at
Kapitel 6.6, 10.1

Prof. Dr. med. Heribert Kentenich

Fertility Center Berlin
Spandauer Damm 130
D-14050 Berlin
E-Mail: kentenich@fertilitycenterberlin.de
Kapitel 2.1.1

Dr. med. Christine Klapp

Charité – Universitätsmedizin Berlin
Campus Virchow-Klinikum
Klinik für Geburtsmedizin
Augustenburger Platz 1
D-13353 Berlin
E-Mail: christine.klapp@charite.de
Kapitel 6.7

Dr. med. Helmut Kleinwechter

c/o diabetologikum kiel
 Diabetes-Schwerpunktpraxis
 u. Schulungszentrum
 Alter Markt 11
 D-24103 Kiel
 E-Mail: hkleinwechter@gmail.com
 Kapitel 2.1.2, 2.4, 9.1, 9.2

Bettina Kraus

St. Joseph Krankenhaus Berlin
 Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
 Wüsthoffstrasse 15
 D-12101 Berlin
 E-Mail: stillen-geburtshilfe@sjk.de
 Kapitel 6.3

Prof. Dr. med. Maritta Kühnert

Universitätsklinikum Gießen/Marburg
 Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
 Baldingerstr.
 D-35043 Marburg
 E-Mail: maritta.kuehnert@med.uni-marburg.de
 Kapitel 5.2

Dr. med. Andreas Lueg

Diabeteszentrum L1 Hameln
 Diabetologische Schwerpunktpraxis KVN,
 Fußambulanz KVN, Schulungszentrum
 Lohstraße 1–2
 D-31785 Hameln
 E-Mail: lueg@doclueg.de
 Kapitel 2.3, 2.5

Dr. med. Babett Ramsauer

Vivantes Klinikum Neukölln
 Klinik für Geburtsmedizin
 Rudower Straße 48
 D-12351 Berlin
 E-Mail: babett.ramsauer@vivantes.de
 Kapitel 5.1

Prof. Dr. med. Ute Schäfer-Graf

St. Joseph Krankenhaus Berlin Tempelhof
 Berliner Diabeteszentrum für Schwangere
 Wüsthoffstr. 15
 D-12101 Berlin
 E-Mail: ute.schaefer-graf@sjk.de
 Kapitel 4.1

PD Dr. med. Dietmar Schlembach

Vivantes Klinikum Neukölln
 Klinik für Geburtsmedizin
 Rudower Straße 48
 D-12351 Berlin
 E-Mail: dietmar.schlembach@vivantes.de
 Kapitel 5.1

Prof. Dr. med. Markus Schmidt

Sana Kliniken Duisburg
 Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
 Zu den Rehwiesen 3–9
 D-47055 Duisburg
 E-Mail: markus.schmidt@sana.de
 Kapitel 5.2

Dr. rer. medic. Judith Scholler-Sachs

Diabetologische Schwerpunktpraxis
 Dr. Gernot Sachs
 Parkhofstr.64
 D-41836 Hückelhoven
 E-Mail: judithscholler@gmail.com
 Kapitel 5.4

Antje Schröder

Praxis Diabetes am Ring
 Hohenstaufenring 30
 D-50674 Köln
 E-Mail: schruethers@t-online.de
 Kapitel 5.3.1, 5.3.2

Dr. med. Jens H. Stupin

Charité – Universitätsmedizin Berlin
 Campus Virchow-Klinikum
 Klinik für Gynäkologie
 Augustenburger Platz 1
 D-13353 Berlin
 E-Mail: jens.stupin@charite.de
 Kapitel 1.1, 1.2, 1.4, 6.1, 6.4, 6.5, 9.3

Verzeichnis der Abkürzungen

A., Aa.	Arterie, Arterien
ACHOIS	Australian Carbohydrate Intolerance Study
ADA	American Diabetes Association
AFI	Amniotic Fluid Index
AU	Abdomenumfang (fetale Biometrie)
BG	Blutglukose
BGAT	Blood Glucose Awareness Training
BMI	Body-Mass-Index
bzw.	beziehungsweise
CGM	Continuous Glucose Monitoring
CSII	Continuous Subcutaneous Insulin Infusion
CTG	Kardiotokographie
DAR	Diabetes and Ramadan
DCCT	Diabetes Control and Complications Trial
DEGUM	Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin
DiabB	Diabetesberaterin
DIY-AID	Do-it-Yourself-Automated Insulin Delivery
DM	Diabetes mellitus
DMA	diabetische Makroangiopathie
DN	diabetische Nephropathie
DNP	diabetische Neuropathie
DRP	diabetische Retinopathie
DSP	Diabetes Schwerpunktpraxis
DXA	Dual Energy X-ray Absorptiometry
EPDS	Edinburgh-Postnatal-Depressions-Skala
FGM	Flash Glucose Monitoring
GADA	Glutamatdecarboxylase-Autoantikörper
GCK	Glukokinase
GCK-MODY	Glukokinase-Maturity-Onset Diabetes of the Young
GCT	Glucose Challenge Test
GDM	Gestationsdiabetes mellitus
GI	Glykämischer Index
HAPO	Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome Study
HbA1c	glykosyliertes Hämoglobin
HR	Hazard Ratio
IA2A	Autoantikörper gegen Thyrosinphosphatase IA2
IAA	Insulin-Autoantikörper
IADPSG	International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups
ICSI	intracytoplasmatische Spermieninjektion
ICT	Intensified Conventional Therapy
IDF	International Diabetes Federation
IFCC	International Federation of Clinical Chemistry
IQTIG	Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen
IUGR	intrauterine Wachstumsrestriktion-/verzögerung
IVF	In-vitro-Fertilisation
IVOM	intravitreale operative Medikation
KE	Kohlenhydrateinheit

XIV — Verzeichnis der Abkürzungen

KH	Kohlenhydrat
KHK	koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
KiGGS	Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland
KU	Kopfumfang (fetale Biometrie)
LGA	Large for Gestational Age
MARD	mittlere absolute relative Differenz
MD	Minimal Difference
MEtSy	metabolisches Syndrom
MODY	Maturity Onset Diabetes in the Young
NaF	Natriumfluorid
NAFLD	nichtalkoholische Fettlebererkrankung
NCEP-ATP-III	National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel Guidelines
NGS	next-generation sequencing
NICU	Neonatal Intensive Care Unit
NRD	Neuralrohrdefekt
OAD	orale Antidiabetika
oGTT	oraler Glucosetoleranztest
OHSS	ovarielles Überstimulationssyndrom
OR	Odds Ratio
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCOS	Syndrom der polyzystischen Ovarien
PLGS	Predictive Low Glucose Suspend
POCT	Point of Care Test
RR	Relative Risk
SGA	Small for Gestational Age
SMBG	Selbstmonitoring der Blutglukose
SOP	Standard Operating Procedure
SSW	Schwangerschaftswochen
SU	Sulfonylharnstoff
SUP	sensorunterstützte Pumpentherapie
T1DM	Typ-1-Diabetes-mellitus
T2DM	Typ-2-Diabetes-mellitus
TIR	Time in Range
RCT	Randomized Controlled Trial
WHO	Weltgesundheitsorganisation/World Health Organisation
ZnT8A	Zink-Transporter-8-Autoantikörper

Inhalt

Vorwort — V

Autorenverzeichnis — IX

Verzeichnis der Abkürzungen — XIII

1 Diabetes und Schwangerschaft — 1

- 1.1 Diabetes und Schwangerschaft: Definition und Klassifikation — **1**
- 1.2 Pathophysiologie und Risikofaktoren — **3**
 - 1.2.1 Pathophysiologie des Gestationsdiabetes und des Diabetes mellitus Typ 2 — **3**
 - 1.2.2 Risikofaktoren des Gestationsdiabetes und des Diabetes mellitus Typ 2 — **5**
 - 1.2.3 Pathophysiologie und Risikofaktoren des Diabetes mellitus Typ 1 — **8**
- 1.3 Rolle der Plazenta bei diabetischen Schwangerschaften — **12**
 - 1.3.1 Einleitung — **12**
 - 1.3.2 (Dys-)Regulation des mütterlichen Metabolismus durch plazentare Hormone / Peptide — **12**
 - 1.3.3 Veränderungen der Plazenta bei Diabetes mellitus — **13**
 - 1.3.4 Zusammenfassung — **16**
- 1.4 Epidemiologie — **19**
 - 1.4.1 Gestationsdiabetes — **19**
 - 1.4.2 Präkonzeptioneller Diabetes (Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2) und GCK-MODY — **22**

2 Diabetes mellitus Typ 1/2 und Schwangerschaft — 25

- 2.1 Präkonzeptionelle Beratung — **25**
 - 2.1.1 Kinderwunsch, Reproduktionsmedizin, PCOS — **25**
 - 2.1.2 Stoffwechseloptimierung, Evaluation von Spätkomplikationen, Medikation — **31**
- 2.2 Humangenetische Beratung, Aborte, Fehlbildungen – Pränataldiagnostik — **40**
 - 2.2.1 Hintergrund — **40**
 - 2.2.2 Humangenetische Beratung — **41**
 - 2.2.3 Pathogenese der diabetischen Embryopathie — **41**
 - 2.2.4 Aborte — **44**
 - 2.2.5 Fehlbildungen — **44**
 - 2.2.6 Pränatale Diagnostik — **52**
- 2.3 Einfluss und Behandlung von Spätkomplikationen bei T1DM/T2DM in der Schwangerschaft (Retinopathie, Nephropathie, Neuropathie, Makroangiopathie, Schilddrüse) — **60**

2.3.1	Übersicht —	60
2.3.2	Diabetische Retinopathie (DRP) —	61
2.3.3	Diabetische Nephropathie (DN) —	64
2.3.4	Diabetische Neuropathie (DNP) —	68
2.3.5	Makroangiopathie (DMA) —	69
2.3.6	Schilddrüse —	70
2.3.7	Zusammenfassung Folgeschäden —	71
2.4	Therapie —	73
2.4.1	Diät (Medizinische Ernährungstherapie) —	73
2.4.2	Glukosemonitoring —	73
2.4.3	Pharmakotherapie —	78
2.4.4	Technik —	78
2.4.5	Anpassung Insulindosis —	79
2.4.6	Bewegung / Sport —	81
2.4.7	Schulung —	81
2.4.8	Hypoglykämie-Prävention —	82
2.4.9	Präeklampsie-Prophylaxe —	82
2.5	Diabetologische Notfälle —	84
2.5.1	Übersicht —	84
2.5.2	Hypoglykämien in der Schwangerschaft —	85
2.5.3	Ketoazidose in der Schwangerschaft —	86
3	Monogener Diabetes —	91
3.1	Definition —	91
3.2	Epidemiologie —	91
3.3	MODY2 —	92
3.3.1	MODY2 und Schwangerschaft —	92
3.4	MODY3 —	94
3.4.1	MODY3 und Schwangerschaft —	95
3.5	MODY1 —	95
3.6	MODY5 —	96
4	Gestationsdiabetes (GDM) —	101
4.1	Screening und Diagnostik auf Gestationsdiabetes —	101
4.1.1	Frühscreening —	101
4.1.2	Screening im 3. Trimenon —	105
4.1.3	Screening-Procedere nach Mutterschaftsrichtlinien im Vergleich zu AWMF-Leitlinie —	108
4.1.4	Diagnostik durch oralen Glukosetoleranztest —	109
4.2	Technische Aspekte der Diagnostik bei GDM (Blutproben, Messqualität, Fehler / Störfaktoren Glukosemessung) —	115
4.2.1	Einleitung —	115

4.2.2	Güte der Glukosemessung — 115
4.2.3	Einsatz von Blutzuckermesssystemen für Patienten — 115
4.2.4	Physiologische Hintergründe bei der Glukosemessung — 116
4.2.5	Blutproben – präanalytisches Vorgehen — 117
4.2.6	Durchführung der Plasmaglukosemessung — 119
4.2.7	Messqualität – Qualitätskontrolle — 119
4.3	Therapie — 122
4.3.1	Grundsätze der Therapie — 122
4.3.2	Stoffwechselziele — 123
4.3.3	Glukoseselbstmessung — 127
4.3.4	Bedeutung des HbA1c für die Therapiekontrolle — 130
4.3.5	Insulintherapie — 131
4.3.6	Orale Antidiabetika — 132
4.3.7	Metformin — 133
5	Schwangerenvorsorge und -betreuung sowie geburtshilfliche Überwachung — 143
5.1	Fetaler Ultraschall, Doppler und CTG — 143
5.1.1	Einleitung — 143
5.1.2	Kardiotokographie (CTG) — 144
5.1.3	Ultraschall — 145
5.1.4	Dopplersonographie — 149
5.2	Geburtsplanung — 154
5.2.1	Wahl der Geburtsklinik — 154
5.2.2	Entbindungsmodus — 155
5.2.3	Stoffwechseleinstellung und Kontrolle sub partu — 160
5.3	Schulung diabetischer Schwangerer — 164
5.3.1	Besonderheiten der Schulung diabetischer Schwangerer — 164
5.3.2	Beratung hinsichtlich Ernährung und Gewichtsentwicklung — 174
5.3.3	Beratung hinsichtlich körperlicher Aktivität und Sport — 182
5.4	Hebammenbetreuung diabetischer Schwangerer — 191
5.4.1	Schwangerschaftserleben nach der Diagnose GDM — 191
5.4.2	Hebammenbetreuung bei präexistentem Diabetes — 192
5.4.3	Lebensstilverbesserung — 193
5.4.4	Stillförderung — 195
5.4.5	Betreuung unter der Geburt — 196
5.4.6	Betreuung direkt nach der Geburt — 196
5.4.7	Hebammennachsorge — 197
5.4.8	Postpartale Depressionen erkennen — 199

6	Postpartale Therapie und Langzeitprognose — 201
6.1	Wochenbett und Nachsorge — 201
6.1.1	Postpartale Betreuung, Nachsorge und Prävention nach Gestationsdiabetes — 201
6.1.2	Postpartale Betreuung und Prävention bei Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 — 205
6.2	Betreuung von Kindern diabetischer Mütter — 209
6.2.1	Diabetische Embryopathie und präkonzeptionelle Faktoren — 209
6.2.2	Diabetische Fetopathie — 210
6.2.3	Neonatale Hypoglykämie — 213
6.2.4	Langzeitkomplikationen für Nachkommen diabetischer Mütter — 217
6.3	Stillen: praktische Aspekte, Stillberatung, Kolostrumgewinnung — 220
6.3.1	Präpartales Stillgespräch — 220
6.3.2	Vorzeitige Kolostrumgewinnung — 223
6.3.3	Vorgehen nach der Geburt — 223
6.4	Stillen als Prävention von Diabetes mellitus und Übergewicht/Adipositas — 225
6.4.1	Definitionen — 225
6.4.2	Vorteile des Stillens — 225
6.4.3	Laktation und Stillen bei diabetischen Müttern — 226
6.4.4	Auswirkungen des Stillens auf die Mutter — 228
6.4.5	Auswirkungen des Stillens auf das Kind — 232
6.4.6	Stillempfehlungen — 236
6.5	Perinatale Programmierung — 242
6.5.1	Definitionen und Mechanismen — 242
6.5.2	Historische Determination — 245
6.5.3	Perinatale Programmierung des Diabetes mellitus Typ 2 — 247
6.5.4	Perinatale Programmierung durch maternale Adipositas, Ernährung und Hyperglykämie — 249
6.5.5	Epigenetische Veränderungen bei Gestationsdiabetes und Adipositas auf molekularer Ebene — 252
6.5.6	HAPO (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome)-Studie und Follow-up-Studien bei Gestationsdiabetes — 253
6.5.7	Prävention — 254
6.6	Langzeitprognose Mutter — 265
6.6.1	Vorbemerkung — 265
6.6.2	Risiko für Folgekrankheiten — 265
6.6.3	Prävention von T2DM nach GDM — 271
6.7	Psychosomatik (Schwerpunkt: postpartale Depression) — 275
6.7.1	Einleitung — 275
6.7.2	Vom Baby-Blues zur Depression — 276

6.8	Gesundheit von Frauen und Kindern nach diabetischer Schwangerschaft: „window of opportunity“ — 282
6.8.1	Einführung — 282
6.8.2	Screening mit Algorithmen im 1. Trimester, Definition des metabolischen Syndroms — 283
6.8.3	Stillen — 283
6.8.4	Übergewicht, Adipositas und Gewichtszunahme in der Schwangerschaft — 284
6.8.5	Gestationsdiabetes und präexistierender Diabetes — 286
6.8.6	Gruppen mit Fertilitätsbehandlung und Sectio — 288
6.8.7	Präventive Interventionen: Lebensstil in der Schwangerschaft — 290
6.8.8	Präventive Konzepte für die Zukunft — 292
7	Diabetes und Schwangerschaft bei Migrantinnen — 301
7.1	Definitionen — 301
7.2	Ausgangssituation — 301
7.3	Migrantinnen — 302
7.4	Gestationsdiabetes und Migrantinnen — 303
7.4.1	Übergewicht / Adipositas — 305
7.4.2	Ernährung — 306
7.4.3	Polyzystisches Ovarialsyndrom — 306
7.4.4	Vitamin-D-Mangel — 307
7.4.5	Stillen — 308
8	Einsatz neuer Technologien in Diagnostik und Therapie: Diabetes-Smartphone-Apps — 311
8.1	Funktionen einer mHealth-App — 311
8.2	Mögliche Funktionen des Smartphones — 312
8.3	Therapeutischer Nutzen — 313
9	Fallbeispiele aus der Praxis — 315
9.1	Fall: Gestationsdiabetes mellitus (GDM) bei Adipositas Grad 3 nach WHO — 315
9.1.1	Fallbeschreibung — 315
9.1.2	Verlauf — 315
9.1.3	Folgende Fragen stellten sich uns — 317
9.1.4	Antworten und Fazit aus diabetologischer Sicht — 317
9.2	Fall: Typ-1-Diabetes mit multiplen Folgekomplikationen — 320
9.2.1	Fallbeschreibung — 320
9.2.2	Folgende Fragen stellten sich uns — 321
9.2.3	Antworten und Fazit aus diabetologischer Sicht — 322
9.3	Fall: GCK-MODY (MODY 2) — 324

9.3.1	Fallbeschreibung —	324
9.3.2	Woran müssen Sie bei diesem Fall denken? —	324
9.3.3	Therapiebeginn und weiterer Verlauf —	325
9.3.4	Diagnose —	326
9.3.5	Rationale der Therapie und Diskussion des therapeutischen Vorgehens —	326
9.4	Fall: Manifestation eines fulminanten Typ-1b-Diabetes in der Schwangerschaft —	330
9.4.1	Fallbeschreibung —	330
9.4.2	Diskussion —	332
9.4.3	Risikofaktor Schwangerschaft —	333
9.4.4	Klinische Einordnung —	333
9.4.5	Fazit für die Praxis —	335
10	Länderspezifische Besonderheiten im deutschsprachigen Raum —	337
10.1	Österreich —	337
10.2	Schweiz —	340
10.2.1	Gestationsdiabetes in der Schweiz —	340
10.2.2	Screening des Gestationsdiabetes —	340
10.2.3	Therapie und Management des Gestationsdiabetes —	343
10.2.4	Wahl der Geburtsklinik —	343
10.2.5	Geburtsmodus —	343
10.2.6	Postpartales Screening auf persistierenden Diabetes mellitus —	343
10.2.7	Zusammenfassung —	343
11	Anhang: Tabellen und Flowcharts für die Praxis —	345
11.1	Präexistenter Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 und Schwangerschaft —	345
11.2	Gestationsdiabetes —	347
	Stichwortverzeichnis —	361

1 Diabetes und Schwangerschaft

1.1 Diabetes und Schwangerschaft: Definition und Klassifikation

Jens H. Stupin

Der Begriff „Diabetes mellitus“ (Wortschöpfung aus altgriech. διαβήτης bzw. διαβαίνειν „hindurchgehen, durchfließen“ und lat. mellitus „honigsüß“), umfasst heterogene Störungen des Stoffwechsels, denen eine Hyperglykämie als Leitsymptom gemein ist. Die Ursache ist eine gestörte Insulinsekretion oder eine gestörte Insulinwirkung infolge Insulinresistenz bzw. eine Kombination aus beidem [1,2].

Die ätiologische Klassifikation unterscheidet nach der Amerikanischen Diabetesgesellschaft (ADA) vier Hauptkategorien [3]:

1. Diabetes mellitus Typ 1 (T1DM): infolge einer autoimmun-vermittelten β -Zellzerstörung, die zu einem absoluten Insulinmangel führt.
2. Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM): infolge eines progressiven Verlusts der Insulinsekretion der β -Zelle mit einer Insulinresistenz bzw. einer vorwiegenden Insulinresistenz mit relativem Insulinmangel unter meist ursächlicher Begleitung durch ein Metabolisches Syndrom.
3. Andere spezifische Diabetes-Typen: Genetische Defekte der β -Zell-Funktion, z. B. MODY (Maturity-Onset Diabetes of the Young)-Formen, Erkrankungen des exokrinen Pankreas, Endokrinopathien oder medikamentös-chemisch induzierte Typen.
4. Gestationsdiabetes (GDM).

Der Gestationsdiabetes mellitus (GDM, ICD-10: O24.4 G) wird definiert als eine „Glukosetoleranzstörung, die erstmals in der Schwangerschaft mit einem 75 g-oralen Glukosetoleranztest (oGTT) unter standardisierten Bedingungen und qualitätsgesicherter Glukosemessung aus venösem Plasma diagnostiziert wird.“ Bereits ein erhöhter Glukosewert ist für die Diagnose ausreichend.

Ein Gestationsdiabetes liegt vor, wenn zwischen 24 und 28 Schwangerschaftswochen (SSW) einer der folgenden Werte im 75 g-oGTT erreicht wird:

1. Nüchtern-Plasmaglukose: ≥ 92 mg/dl (5,1 mmol/l)
2. 1-Stunden-Plasmaglukose: ≥ 180 mg/dl (10,0 mmol/l)
3. 2-Stunden-Plasmaglukose: ≥ 153 mg/dl (8,5 mmol/l)

Diese Grenzwerte wurden im Jahr 2010 durch eine internationale Konsensbildung von Experten der International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) erarbeitet [4]. Sie beruhen auf den Ergebnissen der HAPO (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome)-Studie, einer multizentrischen Beobachtungsstudie an weltweit mehr als 23.000 Schwangeren, die einen oGTT erhalten hatten [5]. Als primäre Endpunkte wurden die Häufigkeiten maternaler, fetaler und neonataler

Komplikationen (primäre Sektionen, Geburtsgewicht > 90. Perzentile, C-Peptid im Nabelschnurblut > 90. Perzentile [fetaler Hyperinsulinismus] und neonatale Hypoglykämie) erfasst, an denen sich die Grenzwerte orientieren. Mit ansteigenden Blutglukosewerten stiegen im Sinne eines Kontinuums zwischen „gesund“ und „krank“ zugleich die Raten geburtshilflicher Komplikationen.

Die diagnostischen Kriterien nach IADPSG wurden seit 2013 durch die WHO, die FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) und die ADA übernommen, sodass bis auf wenige Ausnahmen weltweit einheitliche Diagnosekriterien gelten.

Bei einer auf diese Weise diagnostizierten Glukosetoleranzstörung kann es sich um einen GDM handeln oder einen präexistenten Diabetes mellitus, der dann als erstmals „in der Schwangerschaft diagnostizierter Diabetes“ bezeichnet und durch Bestimmung der Auto-Antikörper gegen β -Zellen bzw. einer Genanalyse in T1DM oder T2DM bzw. monogenen Diabetes GCK (Glukokinase)-MODY differenziert wird [6].

Für die Diagnose des präexistenten Diabetes mellitus gelten die Kriterien des 75 g-oGTT für einen Diabetes außerhalb der Schwangerschaft [1,2]:

- Nüchtern-Plasmaglukose: ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/l) – Zweitmessung am folgenden Tag oder HbA1c als Bestätigung nötig – oder
- 2-Stunden-Plasmaglukose: ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) und / oder
- HbA1c $\geq 6,5$ %.

Ein präkonzeptioneller Diabetes mellitus muss immer dann angenommen werden, wenn die Kriterien für einen manifesten Diabetes bereits vor der 20. SSW erfüllt werden.

Das mehrfach modifizierte Klassifikationssystem diabetischer Schwangerschaften nach Manifestationsalter, Diabetesdauer und mütterlichen Komplikationen, das von Priscilla White eingeführt wurde (White Classification of Diabetic Pregnancies) [7] hat heute für die klinische Entscheidungsfindung keine Bedeutung mehr.

Literatur

- [1] Nauck M, Petersmann A, Müller-Wieland D, Schleicher E, Müller UA, et al. Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. Diabetologie. 2018;13(2):S90-6.
- [2] Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungs-Leitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung. 1. Aufl. Version 4; 2013. zuletzt geändert: November 2014. Im Internet: http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/dm-therapie-1aufl-vers4-lang.pdf; Zugriff: 01.05.2019.
- [3] American Diabetes Association (ADA). 2. Classification and diagnosis of diabetes. Diabetes Care. 2017;40(1):S11-24.
- [4] International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel, Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, Buchanan TA, et al. International association of diabetes and preg-

- nancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care*. 2010;33(3):676-82.
- [5] HAPO Study Cooperative Research Group, Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med*. 2008;358:1991-2002.
 - [6] Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGOG). S3-Leitlinie Gestationsdiabetes mellitus (GDM), Diagnostik, Therapie und Nachsorge. 2. Aufl. AWMF-Registernummer 057-008; 2018. Im Internet: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/057-008l_S3_Gestationsdiabetes-mellitus-GDM-Diagnostik-Therapie-Nachsorge_2018-03.pdf; Zugriff: 01.05.2019.
 - [7] Hare JW, White P. Gestational diabetes and the White classification. *Diabetes Care*. 1980;3:394.

1.2 Pathophysiologie und Risikofaktoren

Jens H. Stupin

1.2.1 Pathophysiologie des Gestationsdiabetes und des Diabetes mellitus Typ 2

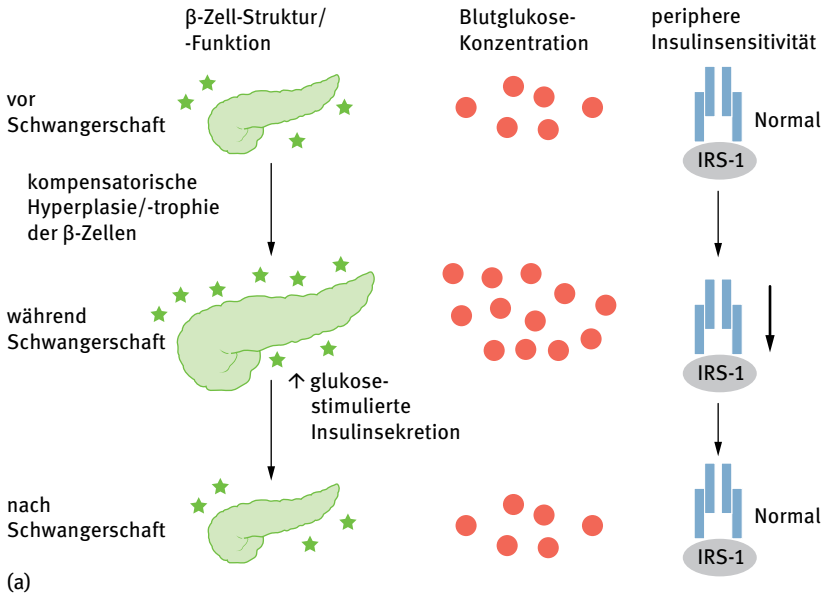
Gestationsdiabetes (GDM) und Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM) teilen sowohl Risikofaktoren wie Übergewicht / Adipositas und Lebensstilfaktoren wie Bewegungsmangel und hochkalorische Ernährung als auch das gemeinsame Leitsymptom Hyperglykämie.

Das klinische Krankheitsbild entwickelt sich auf der Grundlage einer genetischen Prädisposition. Genomweite Assoziationsstudien zeigten, dass Kandidatengene für T2DM auch beim GDM wirken, u. a. Varianten in TCF7L2, MTNR1B, KCNJ11, IGF2BP2, CDKAL1, GCK und KCNQ1 [1,2].

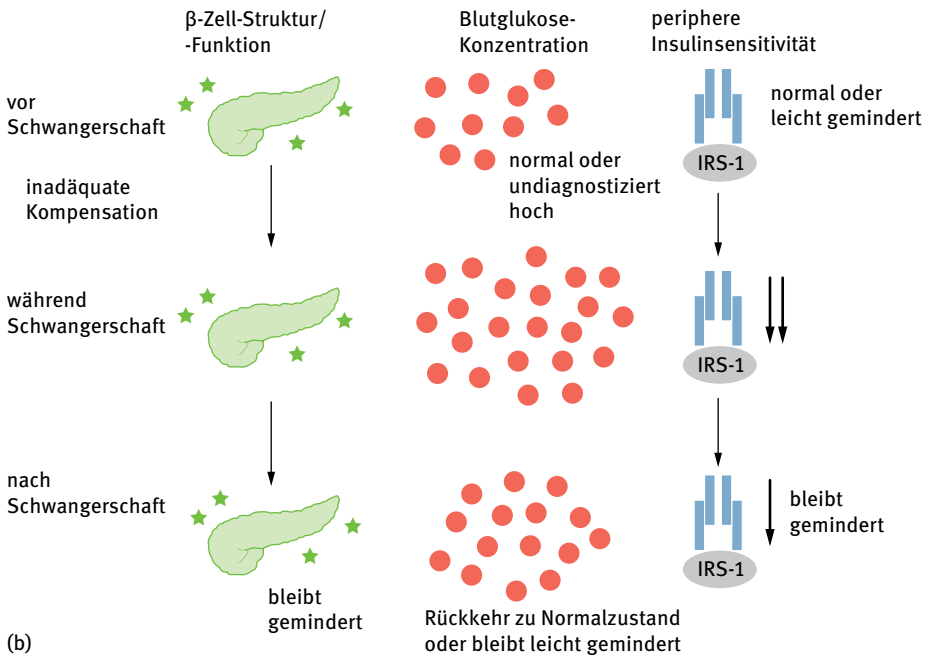
Bisher sind die zugrundeliegenden pathophysiologischen Mechanismen des GDM nicht vollständig geklärt. Die physiologischen Adaptationen von Insulinsekretion und -sensitivität während der Schwangerschaft sind entscheidend für die Aufrechterhaltung der Glukosehomöostase und stellen eine adäquate Versorgung des wachsenden Fetus sicher.

Zu einer häufig präkonzeptionell vorhandenen chronisch verminderten Insulinsensitivität gesellt sich jenseits der 20. Schwangerschaftswoche (SSW) eine zunehmende physiologisch bedingte Insulinresistenz durch Anstieg kontra-insulinärer Hormone (z. B. Progesteron, Östrogen, Prolaktin, Kortisol, plazentares Laktogen), die auch in nicht diabetischen Schwangerschaften auftritt [3]. Zusätzlich wirkt das plazentaspezifische Wachstumshormon GH-V (growth hormone variant) als Insulinantagonist und vermindert dessen Wirkung [4]. Die Insulinresistenz erleichtert die Energiezufuhr zum Fetus bei bis um das Vierfache steigendem Insulinbedarf. Eine für den GDM typische veränderte Freisetzung von Zytokinen aus Fettgewebe und Plazenta führt zu einem Anstieg von z. B. TNF- α , IL-6 und IL-1 β und löst eine subklinische Inflammation aus, die die Insulinresistenz verstärkt [5,6]. Ebenso findet man eine Veränderung im Sekretionsmuster von Adipokinen mit einer Verminderung von Adiponektin im Fettgewebe und einer Zunahme von Leptin in Fettgewebe und Pla-

normale Schwangerschaft



Gestationsdiabetes



- ◀ **Abb. 1.1:** β -Zellen, Blutglukose und Insulinsensitivität. (a) während normaler Schwangerschaft: β -Zellen entwickeln Hyperplasie und Hypertrophie, um die metabolischen Anforderungen der Schwangerschaft zu erfüllen. Die Blutglukose steigt, während die Insulinsensitivität fällt. Nach der Schwangerschaft Rückkehr zum Normalzustand. (b) während GDM: β -Zellen versagen bei der Kompensation der Anforderungen durch die Schwangerschaft. Wenn gleichzeitig eine verminderte Insulinsensitivität vorliegt, resultiert eine Hyperglykämie. Nach der Schwangerschaft Rückkehr zum Normalzustand oder bleibende Schädigung, die zu GDM in der Folgeschwangerschaft und T2DM im späteren Leben führen kann (nach [9]).

zenta, die nicht nur zur peripheren Insulinresistenz beitragen, sondern auch zentral im Hypothalamus wirken und eine erhöhte Nahrungsaufnahme fördern kann [7,8].

Die Insulinresistenz wird bei stoffwechselgesunden Schwangeren durch eine Hypertrophie und -plasie der β -Zellen des Pankreas, die einen Anstieg der Insulinsekretion bewirkt, kompensiert. Schwangere mit einer eingeschränkten β -Zellkapazität sind hingegen zu dieser Adaptation nicht in der Lage [9,10]. Der GDM wird daher auch als eine Form des Prä-Typ-2-Diabetes angesehen. Glukoseintoleranz und Anstieg der Blutglukosespiegel bzw. Hyperglykämie werden durch eine Kombination aus Insulinresistenz und relativem Insulinmangel, d. h. verminderter Insulinsekretion durch die β -Zellen, hervorgerufen [9–12] (Abb. 1.1).

Die Ursachen des T2DM sind ähnlich wie beim GDM in unzureichender Insulinsekretion, unzureichender Insulinwirksamkeit (Insulinresistenz) oder einer Kombination aus beiden Störungen zu suchen. Eine Insulinresistenz in Verbindung mit einer gestörten Insulinsekretion führt zu einer Hyperglykämie. Bei Krankheitsbeginn ist die Insulinsekretion nach einem Sekretionsreiz in der Frühphase verspätet bzw. unzureichend, während das Insulin im Blut basal und in der Spätphase normal oder sogar erhöht sein kann (Hyperinsulinämie). Die endogene Insulinsekretion nimmt im Krankheitsverlauf um ca. 4 %/Jahr ab und kann in der Spätphase zum Erliegen kommen [13].

Auch der Protein-, Lipid- und Elektrolytstoffwechsel und nachfolgend zahlreiche Körperfunktionen sind betroffen. Typische Folgekomplikationen der Makroangiopathie finden sich an Herz (Ischämie, Myokardinfarkt), Hirn (Apoplexie) und Extremitäten (Diabetisches Fußsyndrom), der Mikroangiopathie an Augen (Retinopathie), Nieren (Nephropathie) und Nervensystem (Polyneuropathie) [13–15].

1.2.2 Risikofaktoren des Gestationsdiabetes und des Diabetes mellitus Typ 2

Wichtigste Risikofaktoren für einen GDM sind das Alter der Schwangeren [16] (Abb. 1.2), der Body-Mass-Index (BMI) [16] (Abb. 1.3), die Parität, eine frühere Schwangerschaft mit GDM, eine positive Familienanamnese für T2DM und eine nicht-kau-

kasische Ethnizität [17]. Diese können mit einer erhöhten Insulinresistenz und / oder einer verminderten Insulinsekretionsleistung einhergehen.

Risikofaktoren für die Entstehung eines GDM nach AWMF-Leitlinie „Gestationsdiabetes“ [1]:

- GDM in der Anamnese
- BMI > 35 kg/m²
- Alter > 40 Jahre
- Verwandte 1. Grades mit Diabetes
- Verwandte 2. Grades mit Diabetes
- Ovulationsinduktion
- nichtkaukasische Abstammung (z. B. Süd- und Südost-Asien, Lateinamerika)
- Geburtsgewicht in vorangegangener Schwangerschaft > 4.500 g
- präkonzeptionelle Stoffwechselstörung wie Prä-Diabetes (i. e. Nüchternblutzucker ≥ 100 oder 2 h-oGTT-Wert ≥ 140 mg/dl [7,8 mmol/l], HbA1c $\geq 5,7$ %) oder vor Schwangerschaft bestehende Dyslipidämie (HDL < 35 mg/dl [1,9 mmol/l], Triglyzeride > 250 mg/dl [13,9 mmol/l])
- arterielle Hypertonie oder Einnahme von blutdrucksenkenden Medikamenten
- polyzystisches Ovarsyndrom oder andere Erkrankungen, die mit Insulinresistenz assoziiert sind
- Abortus habitus (≥ 3 aufeinanderfolgende Aborte)
- Geburt eines Kindes nach intrauterinem Fruchttod oder mit kongenitalen Fehlbildungen bei unauffälligem Karyotyp
- Anamnese mit koronarer Herzkrankheit, peripherer arterieller Verschlusskrankheit, zerebraler arterieller Durchblutungsstörung
- Einnahme von Glukokortikoiden oder anderer Medikation in der Schwangerschaft, die zur Hyperglykämie führen können

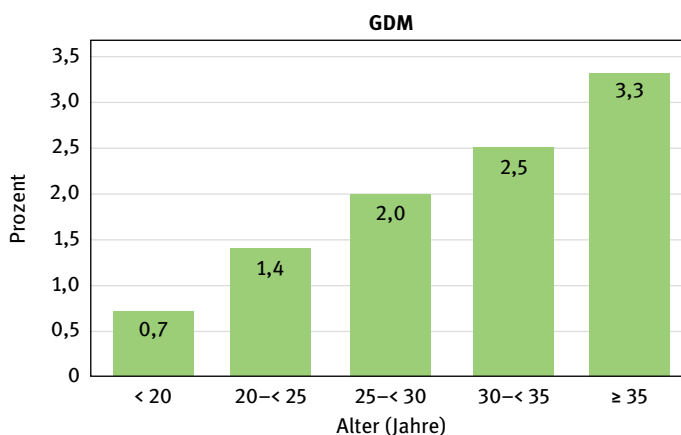


Abb. 1.2: GDM und Alter der Schwangeren, Geburtsjahrgang 2006 (668.000 Neugeborene), MIPH (Mannheimer Institute of Public Health) (nach [16]).

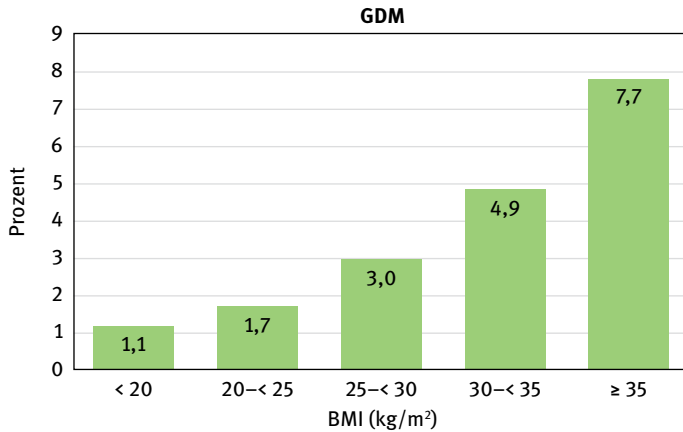


Abb. 1.3: GDM und BMI der Schwangeren, Geburtsjahrgang 2006 (668.000 Neugeborene), MIPH (Mannheimer Institute of Public Health) (nach [16]).

Ähnlich verhält es sich beim T2DM: höheres Lebensalter, familiäre Belastung, die Hauptmerkmale des metabolischen Syndroms (u. a. abdominale Adipositas, Insulinresistenz), Lebensstilfaktoren (u. a. fettreiche Ernährung, Bewegungsmangel) sowie ein GDM gelten hier als Risikofaktoren [18].

Alter

Mit zunehmendem Alter sinkt die Sekretionsleistung des Pankreas, wodurch das Risiko, einen GDM zu entwickeln, steigt. Eine zuverlässige Altersgrenze existiert bisher nicht, die Angaben schwanken zwischen > 25 bzw. > 35 Jahren [19–21]. Studien beschreiben einen stetigen Risikoanstieg (25 Jahre: 8,5 %, 35 Jahre: 14,3 %) [22] und das Alter bei kaukasischer bzw. hispanischer Ethnizität als unabhängigen Risikofaktor [21].

Body-Mass-Index

Ein steigender mütterlicher BMI, insbesondere eine Adipositas bzw. ein metabolisches Syndrom vor der Schwangerschaft, die mit einer Insulinresistenz einhergehen, zieht einen kontinuierlichen Prävalenzanstieg des GDM nach sich [21–23]. In einer Metaanalyse von 70 Studien mit 670.000 Patientinnen war das Risiko, einen GDM zu entwickeln im Vergleich zu normalgewichtigen Frauen bei untergewichtigen Frauen erniedrigt (OR 0,75), bei übergewichtigen (OR 1,97), adipösen (OR 3,01) und morbid adipösen (OR 5,55) Frauen sukzessive erhöht, mit einer Steigerung der Prävalenz um 0,9 % pro Zunahme des BMI um 1 kg/m² [22].

Frühere Schwangerschaft mit Gestationsdiabetes, positive Familienanamnese für Diabetes mellitus Typ 2

Ein vorausgegangener GDM hat ein bis zu 16-faches Risiko für die Entwicklung eines GDM in der Folgeschwangerschaft und ist damit neben Alter, BMI und Familienanam-

nese für T2DM der stärkste unabhängige Risikofaktor, während eine positive Familienanamnese für T2DM die Prävalenz fast verdoppelt [21].

In einer Metaanalyse von 18 Studien an 19.053 Frauen konnte eine Gesamtrezidivrate des GDM von 48 % gezeigt werden, wobei Frauen hispanischer, afroamerikanischer und asiatischer Ethnizität ein höheres Risiko (56 vs. 38 %) als kaukasische Frauen hatten [24].

Ethnizität

Neuere Studien bestätigen den Einfluss der Ethnizität dahingehend, dass Schwangere aus dem arabischen Raum, Süd- und Ostasien (Indien, Pakistan, Bangladesch) und Afrika gegenüber Kaukasierinnen ein höheres Krankheitsrisiko zeigen [20,21,24].

Polyzystisches Ovarsyndrom (PCOS)

Frauen mit einem Polyzystischen Ovarsyndrom (PCOS) hatten in einer populationsbasierten Studie ein 2,4-fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines GDM gegenüber Frauen ohne PCOS [25].

Ernährung

Einen großen Einfluss auf das Risiko eines GDM übt die Ernährung aus. Während eine an gesättigten Fettsäuren, raffiniertem Zucker, rotem und verarbeitetem Fleisch reiche Ernährung mit einem erhöhten GDM-Risiko korreliert [26,27], senkt eine an Ballaststoffen und mehrfach ungesättigten Fettsäuren reiche Ernährung, z. B. Fisch, das Risiko [28,29]. Die prospektive Nurses Health Study II zeigte hinsichtlich des Risikos für einen GDM die Vorteile einer vorzugsweisen Ernährung mit Obst, Gemüse, Geflügel und Fisch gegenüber einer „westlich“ dominierten Ernährung mit rotem und verarbeitetem Fleisch, Weißmehlprodukten, Süßigkeiten oder Pizza [27].

Jüngerer Datums ist eine Metaanalyse an 16.500 Patientinnen, die bei Vitamin-D-Mangel einen Anstieg des GDM-Risikos um 45 % zeigte [30]. Eine weitere Metaanalyse von 20 Beobachtungsstudien an 9.209 Patientinnen fand bei Serum-Vitamin-D-Werten < 4,93 mmol/l ein 1,53-fach erhöhtes Risiko für GDM [31].

1.2.3 Pathophysiologie und Risikofaktoren des Diabetes mellitus Typ 1

Beim Diabetes mellitus Typ 1 (T1DM) erfolgt eine progrediente, zellulär vermittelte, autoimmune Zerstörung der insulinproduzierenden β -Zellen in den Langerhans'schen Inseln des Pankreas [32,33]. Für die Diagnose ist der Nachweis von z. B. Inselzellantikörpern (ICA), Insulinautoantikörpern (IAA), Autoantikörpern gegen Glutamat-Decarboxylase der β -Zelle (GAD65A) oder Tyrosinphosphatase (IA-2A) zielführend [34].

Individuell unterschiedlich entwickelt sich über ein Vorstadium fulminant innerhalb weniger Monate oder chronisch über Jahre hinweg ein absoluter Insulinmangel. Die klassischen Symptome umfassen Polyurie, Polydipsie, Ketoazidose und Gewichtsverlust. Da die Betroffenen nicht mehr in der Lage sind, Insulin zu produzieren, benötigen sie exogenes Insulin sowohl für den basalen als auch postprandialen Bedarf.

Eine prädisponierende Rolle spielen genetische Faktoren. So bestehen Assoziationen mit bestimmten HLADR/DQA sowie HLADR/DQB-Allelen, aber auch Non-HLA-Genen, die ein Risiko für T1DM darstellen [35]. Eine positive Familienanamnese liegt bei etwa 10 % der Erkrankten vor [36].

Die auslösende Ursache des autoreaktiven Prozesses ist nach wie vor ungeklärt, exogene Faktoren, wie z. B. virale Infektionen, Nahrungsproteine, Toxine, Vitamin-D-Mangel, werden vermutet [32,37,38]. Zu den Viren, die zytolytisch auf β -Zellen wirken können, gehören dsRNA-Viren, während andere (Entero-, Rota- oder Zytomegalie-Viren) als indirekte Trigger der Autoimmunreaktion fungieren [38,39]. Werden Kinder jünger 3 Monate mit glutenhaltigen Nahrungsmitteln (Zerealien) oder Kuhmilch ernährt, kann dies zur Bildung von Inselzellantikörpern bzw. Insulinautoantikörpern führen [40,41].

Neuere Untersuchungen zeigen auch einen Einfluss des Mikrobioms des Darmes. Die Reduktion bestimmter Bakterien, die suppressiv auf autoimmune Prozesse wirken, kann einen Prozess der Immunzellaktivierung gegen sich selbst in Gang setzen [42].

Literatur

- [1] Watanabe RM, Allayee H, Xiang AH, Trigo E, Hartiala J, et al. Transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) is associated with gestational diabetes mellitus and interacts with adiposity to alter insulin secretion in Mexican Americans. *Diabetes*. 2007;56:1481-5.
- [2] Kleinberger JW, Maloney KA, Pollin TI. The genetic architecture of diabetes in pregnancy: implications for clinical practice. *Am J Perinatol*. 2016;33:1319-26.
- [3] Buchanan TA, Xiang AH. Gestational diabetes mellitus. *J Clin Invest*. 2005;115:485-91.
- [4] Newbern D, Freemark M. Placental hormones and the control of maternal metabolism and fetal growth. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2011;18:409-16.
- [5] Worda C, Leipold H, Gruber C, Kautzky-Willer A, Knöfler M, et al. Decreased plasma adiponectin concentrations in women with gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191:2120-4.
- [6] Friedman JE, Kirwan JP, Jing M, Presley L, Catalano PM. Increased skeletal muscle tumor necrosis factor- α and impaired insulin signaling persist in obese women with gestational diabetes mellitus 1 year postpartum. *Diabetes*. 2008;57:606-13.
- [7] Williams MA, Qiu C, Muy-Rivera M, Vadachkoria S, Song T, et al. Plasma adiponectin concentrations in early pregnancy and subsequent risk of gestational diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:2306-11.
- [8] Honnorat D, Disse E, Millot L, Mathiotte E, Claret M, et al. Are third-trimester adipokines associated with higher metabolic risk among women with gestational diabetes? *Diabetes Metab*. 2015;41:393-400.

- [9] Plows JF, Stanley JL, Baker PN, Reynolds CM, Vickers MH. The pathophysiology of gestational diabetes mellitus. *Int J Mol Sci.* 2018;19(11).
- [10] Kautzky-Willer A, Prager R, Waldhausl W, Pacini G, Thomaseth K, et al. Pronounced insulin resistance and inadequate beta-cell secretion characterize lean gestational diabetes during and after pregnancy. *Diabetes Care.* 1997;20:1717-23.
- [11] Catalano PM, Kirwan JP, Haugel-de Mouzon S, King J. Gestational diabetes and insulin resistance: role in short- and long-term implications for mother and fetus. *J Nutr.* 2003;133(2):1674S-83S.
- [12] Barbour LA, McCurdy CE, Hernandez TL, Kirwan JP, Catalano PM, et al. Cellular mechanisms for insulin resistance in normal pregnancy and gestational diabetes. *Diabetes Care.* 2007;30(2):S112-9. Erratum in: *Diabetes Care.* 2007;30:3154.
- [13] Chatterjee S, Khunti K, Davies MJ. Type 2 diabetes. *Lancet.* 2017;389:2239-51.
- [14] U.K. Prospective Diabetes Study Group. U.K. prospective diabetes study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. *Diabetes.* 1995;44:1249-58.
- [15] Brunton S. Pathophysiology of type 2 diabetes: the evolution of our understanding. *J Fam Pract.* 2016;65(4).
- [16] Kleinwechter H, Schäfer-Graf U. Diabetes und Schwangerschaft. In: Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) und diabetesDE – Deutsche Diabetes-Hilfe, Hrsg. Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2019 – Die Bestandsaufnahme. Mainz: Kirchheim; 2019.
- [17] Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGOG). S3-Leitlinie Gestationsdiabetes mellitus (GDM), Diagnostik, Therapie und Nachsorge. 2. Aufl. AWMF-Registernummer 057–008; 2018. Im Internet: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/057-008l_S3_Gestationsdiabetes-mellitus-GDM-Diagnostik-Therapie-Nachsorge_2018-03.pdf; Zugriff: 01.05.2019.
- [18] Schulze MB, Hoffmann K, Boeing H, Linseisen J, Rohrmann S, et al. An accurate risk score based on anthropometric, dietary, and lifestyle factors to predict the development of type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2007;30:510-5.
- [19] Mohan MA, Chandrakumar A. Evaluation of prevalence and risk factors of gestational diabetes in a tertiary care hospital in Kerala. *Diabetes Metab Syndr.* 2016;10:68-71.
- [20] Pu J, Zhao B, Wang EJ, Nimbal V, Osmundson S, et al. Racial/ethnic differences in gestational diabetes prevalence and contribution of common risk factors. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2015;29:436-43.
- [21] Teede HJ, Harrison CL, Teh WT, Paul E, Allan CA. Gestational diabetes: development of an early risk prediction tool to facilitate opportunities for prevention. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2011;51:499-504.
- [22] Torloni MR, Betr  n AP, Horta BL, Nakamura MU, Atallah AN, et al. Prepregnancy BMI and the risk of gestational diabetes: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Obes Rev.* 2009;10:194-203.
- [23] Bouthoorn SH, Silva LM, Murray SE, Steegers EA, Jaddoe VW, et al. Low-educated women have an increased risk of gestational diabetes mellitus: the Generation R Study. *Acta Diabetol.* 2015;52:445-52.
- [24] Schwartz N, Nachum Z, Green MS. The prevalence of gestational diabetes mellitus recurrence--effect of ethnicity and parity: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;213:310-7.
- [25] Lo JC, Feigenbaum SL, Escobar GJ, Yang J, Crites YM, et al. Increased prevalence of gestational diabetes mellitus among women with diagnosed polycystic ovary syndrome: a population-based study. *Diabetes Care.* 2006;29:1915-7.
- [26] Bowers K, Tobias DK, Yeung E, Hu FB, Zhang C. A prospective study of prepregnancy dietary fat intake and risk of gestational diabetes. *Am J Clin Nutr.* 2012;95:446-53.

- [27] Zhang C, Schulze MB, Solomon CG, Hu FB. A prospective study of dietary patterns, meat intake and the risk of gestational diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2006;49:2604-13.
- [28] Taschereau-Charron A, Da Silva MS, Bilodeau JF, Morisset AS, Julien P, et al. Alterations of fatty acid profiles in gestational diabetes and influence of the diet. *Maturitas*. 2017;99:98-104.
- [29] Zhang C, Liu S, Solomon CG, Hu FB. Dietary fiber intake, dietary glycemic load, and the risk for gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2006;29:2223-30.
- [30] Lu M, Xu Y, Lv L, Zhang M. Association between vitamin D status and the risk of gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2016;293:959-66.
- [31] Zhang MX, Pan GT, Guo JF, Li BY, Qin LQ, et al. Vitamin D deficiency increases the risk of gestational diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. *Nutrients*. 2015;7:8366-75.
- [32] Saberzadeh-Ardestani B, Karamzadeh R, Basiri M, Hajizadeh-Saffar E, Farhadi A, et al. Type 1 diabetes mellitus: cellular and molecular pathophysiology at a glance. *Cell J*. 2018;20:294-301.
- [33] DiMeglio LA, Evans-Molina C, Oram RA. Type 1 diabetes. *Lancet*. 2018;391:2449-62.
- [34] Schlosser M, Mueller PW, Torn C, et al. Diabetes antibody standardization program: evaluation of assays for insulin autoantibodies. *Diabetologia*. 2010;53:2611-20.
- [35] Cordell HJ, Todd JA. Multifactorial inheritance in type 1 diabetes. *Trends Genet*. 1995;11:499-504.
- [36] Cantor AB, Krischer JP, Cuthbertson DD, et al. Age and family relationship accentuate the risk of insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) in relatives of patients with IDDM. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80:3739-43.
- [37] Rewers M, Ludvigsson J. Environmental risk factors for type 1 diabetes. *Lancet*. 2016;387:2340-8.
- [38] Knip M, Simell O. Environmental triggers of type 1 diabetes. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012;2:a007690.
- [39] von Herrath M. Can we learn from viruses how to prevent type 1 diabetes? The role of viral infections in the pathogenesis of type 1 diabetes and the development of novel combination therapies. *Diabetes*. 2009;58:2-11.
- [40] Ziegler AG, Schmid S, Huber D, Hummel M, Bonifacio E. Early infant feeding and risk of developing type 1 diabetes-associated autoantibodies. *JAMA*. 2003;290:1721-8.
- [41] Virtanen SM, Nevalainen J, Kronberg-Kippilä C, Ahonen S, Tapanainen H, et al. Food consumption and advanced β cell autoimmunity in young children with HLA-conferred susceptibility to type 1 diabetes: a nested case-control design. *Am J Clin Nutr*. 2012;95:471-8.
- [42] Itoh A, Ridgway WM. Targeting innate immunity to downmodulate adaptive immunity and reverse type 1 diabetes. *Immunotargets Ther*. 2017;6:31-8.

1.3 Rolle der Plazenta bei diabetischen Schwangerschaften

Gernot Desoye

1.3.1 Einleitung

Die Lage der Plazenta zwischen Mutter und Fetus prädestiniert sie für Einflüsse auf beide Individuen. Dies ist allerdings keine Einbahnstraße, sondern wirkt bidirektional, d. h. auch Mutter und Fetus wirken auf die Plazenta. Die Auswirkungen auf Plazentastruktur und -funktion ändern sich jedoch im zeitlichen Verlauf der Schwangerschaft: Während zunächst die Mutter und mütterliche Signale stark mit der Plazenta interagieren, nimmt vor allem in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft der Einfluss des Fetus zu [1]. Beispiele dafür sind die abnehmende Wirkung mütterlichen Insulins auf die Plazenta bei gleichzeitiger Zunahme derjenigen des fetalen Insulins [2]. Die molekulare Grundlage dafür liegt in der Verschiebung der Lokalisation der Insulinrezeptoren: Zunächst sind sie vor allem an derjenigen Seite der Plazenta, die der mütterlichen Zirkulation zugewandt ist (Synzytiotrophoblast), während sie im Verlauf der Schwangerschaft immer mehr an den Endothelzellen der fetoplazentaren Zirkulation zu finden sind und damit die Plazenta bzw. die plazentaren Gefäße dem fetalen Einfluss unterliegen. Ein weiteres Beispiel ist die sinkende Produktion von mütterlichem, hypophysärem Wachstumshormon (hGH) bis zur Mitte der Schwangerschaft und die zunehmende Sekretion des plazentaren Wachstumshormons (hGH-V) in der zweiten Schwangerschaftshälfte. Teleologisch betrachtet reduziert die Plazenta mit diesen Verschiebungen mögliche „störende“, mütterliche Einflüsse auf die fetoplazentare Einheit.

Im Folgenden wird die potenzielle Rolle der Plazenta für metabolische Veränderungen der Mutter und damit potenzielle Beiträge zur Entstehung von Gestationsdiabetes (GDM) beschrieben. Danach werden die strukturellen und funktionellen Veränderungen der Plazenta bei Diabetes sowie die möglichen Auswirkungen auf den Fetus diskutiert. Aus Platzgründen können nur die am wesentlichsten erscheinenden Phänomene beschrieben werden. Für tiefergehende Erörterungen wird auf umfangreichere Übersichtsarbeiten verwiesen.

1.3.2 (Dys-)Regulation des mütterlichen Metabolismus durch plazentare Hormone / Peptide

Gestationsdiabetes ist charakterisiert durch inadäquate Betazell-Kompensation der vorherrschenden Insulinresistenz. Beide, Betazell-Entwicklung und Insulinresistenz, werden unter anderem von Plazentahormonen beeinflusst. Unter diesen sind das Plazenta-Laktogen (hPL) und hGH-V die am besten untersuchten. Andere Faktoren, wie Choriongonadotropin, Hepatozyten-Wachstums-Faktor, Leptin und Kisspeptin,

tragen vermutlich auch zu den Veränderungen in der Mutter bei (Tab. 1.1). Allerdings stammen die meisten Daten von experimentellen Modellsystemen (Tiermodelle, Gewebe, Zellen) und mögen daher wenig Aussagekraft für humane Schwangerschaft haben. Für diese ist die Datenlage weniger überzeugend, vermutlich wegen der Vielzahl an bekannten und unbekannten Einflussfaktoren in klinischen Studien. Allerdings gibt es doch Ergebnisse, die eine Rolle der plazentaren Hormone und Peptide zumindest für die Betazell-Adaptation in der Schwangerschaft unterstützen.

Tab. 1.1: Effekte plazentarer Hormone / Peptide auf Betazell-Adaptation und Insulinresistenz.

Hormone / Peptide	Effekt	Veränderung bei Diabetes	Referenz
Humanes Plazenta-Laktogen (hPL)	stimuliert β -Zell-Expansion in der Mutter	Bei GDM: Serumkonzentration = mehr mRNA in Plazenta	[28–32]
Plazentavariante des humanen Wachstums-hormones (hGH-V)	erhöht mütterliche Insulinresistenz	Korrelation mit mütterlicher Nüchtern- und post-load-Glukosekonzentration in T1DM und T2DM, aber nicht in GDM	[33,34]
Humanes Chorion-gonadotropin (hCG)	stimuliert Insulin-sekretion in der Mutter	Serumkonzentration reduziert im ersten Trimester von Frauen, die später GDM entwickeln	[35,36]
Hepatozyten-Wachstumsfaktor (HGF)	stimuliert β -Zell-Expansion in der Mutter	Serumkonzentration erhöht bei Frauen mit Adipositas	[37,38]
Leptin	erhöht mütterliche Insulinresistenz reduziert Insulin-synthese in der Mutter	Serumkonzentration erhöht in GDM	[39–42]
Kisspeptin	stimuliert Insulin-sekretion in der Mutter	Serumkonzentration reduziert in GDM	[43,44]

1.3.3 Veränderungen der Plazenta bei Diabetes mellitus

Mütterliche Einflüsse

Wie schon oben ausgeführt, spielen die mütterlichen Einflüsse auf die Plazenta vor allem am Anfang der Schwangerschaft eine Rolle. Die Plazenta wächst am stärksten um die 10.–12. Schwangerschaftswoche. Es ist bekannt, dass schnellwachsende Gewebe besonders anfällig für Störeinflüsse sind. Die Veränderungen der Spiralarterien zu dieser Zeit führen zu einer Zunahme des Sauerstoffpartialdrucks im intervillösen Raum, weil nach Weitstellung der Spiralarterien volloxygeniertes, mütterliches Blut in den intervillösen Raum gelangt. Dies ist mit physiologischem oxidativen Stress verbunden [3]. Bei Typ-1-Diabetes-mellitus (T1DM) führt die Hyperglykämie, die trotz bester metabolischer Kontrolle zumindest temporär immer vorhanden ist, zu zusätz-

lichem oxidativen Stress, dessen Auswirkungen unklar sind [4]. Ältere Studien legen den Schluss nahe, dass dieser zu reduziertem Wachstum von Plazenta und Fetus führen kann [5]. Dies würde ein zeitlich beschränktes Phänomen sein, denn zumindest das fetale Wachstum bei T1DM ist bi-phasisch mit Aufholwachstum zwischen der 14. und 27. Schwangerschaftswoche [6].

Nicht nur Glukose, sondern möglicherweise auch Insulin, kann plazentares Wachstum beeinflussen. So korreliert der mütterliche Insulinresponse auf einen intravenösen Glukosetoleranztest in der 12.–14. Schwangerschaftswoche mit dem Plazentagewicht, nicht jedoch der Insulinresponse vor oder im letzten Trimester der Schwangerschaft [7]. Molekular aktiviert Insulin eine Protease (MMP14), die die Fusion des Zytotrophoblasten mit dem Syncytiotrophoblasten stimuliert [8]. Diese Protease ist bei T1DM-Plazenten des ersten Trimesters hinaufreguliert, wobei dessen Menge mit der täglichen Insulindosis der schwangeren Frauen mit Typ-1-Diabetes korreliert [9]. Dieser insulin-stimulierte Fusionsprozess kann zu einer Vergrößerung der Oberfläche, und damit vermutlich des Plazentavolumens, führen. Dies ist deshalb von Bedeutung, da das Plazentavolumen zwischen der 11. und 17. Schwangerschaftswoche mit anthropometrischen Parametern des Fetus der 36. Schwangerschaftswoche sowie mit dem Geburtsgewicht assoziiert [10–12]. Damit hätten frühe Faktoren, die das Plazentawachstum und vermutlich auch dessen Funktion beeinflussen, langfristige Auswirkungen auf die Plazenta und den Phänotyp des Neugeborenen.

Grundlage für diesen frühen Einfluss der Plazenta auf den fetalen und neonatalen Phänotyp kann frühe Hyperinsulinämie des Fetus sein. Diese wäre das Ergebnis kontinuierlicher Überstimulation des fetalen Pankreas mit Glukose, denn In-vitro-Daten zeigen einen hochregulierenden Effekt von Insulin auf den ubiquitären Glukosetransporter GLUT1 im Trophoblasten des ersten Trimesters [13].

Fetale Hyperinsulinämie führt zu verstärkter Extraktion von Glukose aus der fetalen Zirkulation und dessen Aufnahme in periphere Gewebe. Damit sinkt vorübergehend die Konzentration an zirkulierender Glukose und der materno-fetale Konzentrationsgradient für Glukose wird steiler. Daraus resultiert ein vermehrter Glukosefluss von der Mutter zum Fetus, ohne dass die mütterliche Glukosekonzentration eine Rolle spielt. Ist diese auch noch erhöht, wie postprandial oder bei suboptimal eingestellter mütterlicher Glukosehomöostase, dann erfolgt ein ausgeprägter Glukosefluss zum Fetus mit allen nachteiligen Konsequenzen [14].

Dieser Logik folgend ist es also essenziell schon möglichst früh für adäquate metabolische Balance zu sorgen, vor allem aber ein homöostatisches Ungleichgewicht zu entdecken. Dies gilt nicht nur für Typ-1-Diabetikerinnen, sondern auch für diejenigen, die schon frühe Betazell-Dysfunktion zeigen bzw. diese schon vor der Schwangerschaft hatten [15], unabhängig davon, ob sie später mit GDM diagnostiziert werden oder nicht.

Nach derzeitigem Wissen ist die Plazenta am Anfang der Schwangerschaft empfindlich für metabolische, und vermutlich auch inflammatorische, Störungen in der Mutter. Diese könnten zu gestörtem Plazentawachstum und vermehrtem materno-fetalem Glukosetransport führen, auch wenn dies noch zu bestätigen ist.

Fetale Einflüsse

Zum Unterschied der frühen Schwangerschaft, sind für das dritte Trimester bzw. die Zeit um die Geburt viele strukturelle, funktionelle und molekulare Veränderungen in der Plazenta beschrieben worden, die mit GDM assoziiert sind [16–19]. Es würde zu weit führen, alle diese experimentellen Befunde zu besprechen, vor allem auch, weil es in den allermeisten Fällen unklar ist, ob sie Auswirkungen auf den Fetus haben, oder Anpassungen der Plazenta auf die metabolischen Veränderungen vor allem im Fetus darstellen. Exemplarisch sind im Folgenden zwei Beispiele herausgegriffen, die diese Anpassungsfähigkeit der Plazenta demonstrieren:

Bei GDM- aber auch T1DM-Schwangerschaften finden sich erhöhte Erythropoietinkonzentrationen ebenso wie vermehrt fetale Erythrozyten im Nabelschnurblut [20,21]. Diese lassen auf reduzierte Sauerstoffversorgung schließen. Dies ist vermutlich ein Ergebnis erhöhten Sauerstoffbedarfs als Konsequenz des durch Insulin verstärkten fetalen Metabolismus. In vielen Fällen reagiert die Plazenta darauf mit einer Vergrößerung der Austauschflächen für Sauerstoff. Dies wird erzielt durch Hypervaskularisierung als Folge verstärkter Angiogenese. Diese ist ein komplexer Prozess, der durch multiple pro- und anti-angiogene Faktoren reguliert wird, die fein aufeinander abgestimmt agieren müssen. Fetales Insulin ist einer der pro-angiogenen Faktoren. Dessen Konzentration korreliert mit der Gefäßoberfläche der Plazenta [22]. Die zugrundeliegenden molekularen Wirkmechanismen in der Plazenta wurden zum Großteil identifiziert. Wir haben kürzlich auch einen anti-angiogenen Faktor identifiziert, der bei GDM in geringerer Menge von der Plazenta produziert wird, und damit auch indirekt zur Hypervaskularisierung und zur besseren Sauerstoffversorgung des Fetus beitragen kann.

Bei einigen metabolischen Störungen der Mutter, wie z. B. Typ-1-Diabetes-mellitus oder Hyperlipidämie, wurden prä-atherosklerotische Läsionen (akute Atherose, Schaumzellen) auf der mütterlichen Seite der Plazenta (Spiralarterien, intervillöser Raum) sowie in fetalen Aorten gefunden. In der gesamten Literatur fehlen aber Hinweise, dass solche Läsionen auch in plazentaren Gefäßen, d. h. solchen des fetoplazentaren Gefäßsystems vorkommen. Dies ist das Ergebnis von äußerst effizienten Mechanismen in der Plazenta, vor allem in den plazentaren Endothelzellen, Cholesterin auszuschleusen und im Fetus zu ‚entsorgen‘. Diese Mechanismen sind deswegen auch von besonderer Bedeutung, weil bei GDM mehr Cholesterin in diesen Endothelzellen produziert wird. In der fetalen Zirkulation sind die Konzentrationen von Oxidationsprodukten von Cholesterin, den Oxysterolen, bei GDM erhöht vor allem wegen des verstärkten oxidativen Stresses. Gemeinsam mit Insulin und vermutlich anderen noch zu identifizierenden Faktoren, tragen diese zur Entfernung des Cholesterins aus den Endothelzellen bei [23–26].

1.3.4 Zusammenfassung

Diese beiden Beispiele zeigen, dass Veränderungen in der Plazenta bei GDM nicht notwendigerweise nachteilig für den Fetus sein müssen. Die Kapazität der Plazenta zu diesen Anpassungsmechanismen hat natürlich ihre Grenzen. Bei ausgeprägten metabolischen Störungen können sie versagen [27]. Ob daraus unmittelbare Konsequenzen für den Fetus resultieren ist derzeit noch unerforscht. Interessant ist jedenfalls, dass die Signale, die diese Anpassungsmechanismen ermöglichen, nicht nur oftmals vom Fetus selbst kommen, sondern auch als unmittelbare Konsequenz von GDM vermehrt vorhanden sind, wie z. B. Oxysterole, Insulin.

Die Zukunft wird zeigen, ob auch andere Veränderungen in der Plazenta bei GDM und anderen Formen mütterlichen Diabetes, die am Ende der Schwangerschaft beschrieben werden, als Anpassungsmechanismen zu betrachten sind, oder ob sie Auswirkungen auf den Fetus und dessen Entwicklung haben. Derzeit gibt es noch keine Hinweise dafür.

Literatur

- [1] Desoye G, Hauguel-de Mouzon S. The human placenta in gestational diabetes mellitus. The insulin and cytokine network. *Diabetes Care*. 2007;30(2):S120-6.
- [2] Hiden U, Maier A, Bilban M, Ghaffari-Tabrizi N, Wadsack C, et al. Insulin control of placental gene expression shifts from mother to foetus over the course of pregnancy. *Diabetologia*. 2006;49(1):123-31.
- [3] Hoch D, Gauster M, Hauguel-de Mouzon S, Desoye G. Diabetes-associated oxidative and inflammatory stress signalling in the early human placenta. *Mol Aspects Med*. 2019;66:21-30.
- [4] Gauster M, Majali-Martinez A, Maninger S, Gutschi E, Greimel PH, et al. Maternal Type 1 diabetes activates stress response in early placenta. *Placenta*. 2017;50:110-6.
- [5] Pedersen JF, Molsted-Pedersen L, Mortensen HB. Fetal growth delay and maternal hemoglobin A1c in early diabetic pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1984;64(3):351-2.
- [6] Siddiqi TA, Miodovnik M, Mimouni F, Clark EA, Khoury JC, et al. Biphasic intrauterine growth in insulin-dependent diabetic pregnancies. *J Am Coll Nutr*. 1989;8(3):225-34.
- [7] O'Tierney-Ginn P, Presley L, Myers S, Catalano P. Placental growth response to maternal insulin in early pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(1):159-65.
- [8] Hiden U, Ghaffari-Tabrizi N, Gauster M, Tam-Amersdorfer C, Cetin I, et al. Membrane-type matrix metalloproteinase 1 regulates trophoblast functions and is reduced in fetal growth restriction. *Am J Pathol*. 2013;182(5):1563-71.
- [9] Hiden U, Glitzner E, Ivanisevic M, Djelms J, Wadsack C, et al. MT1-MMP expression in first-trimester placental tissue is upregulated in type 1 diabetes as a result of elevated insulin and tumor necrosis factor-alpha levels. *Diabetes*. 2008;57(1):150-7.
- [10] Effendi M, Demers S, Giguere Y, Forest JC, Brassard N, et al. Association between first-trimester placental volume and birth weight. *Placenta*. 2014;35(2):99-102.
- [11] Plasencia W, Akolekar R, Dagklis T, Veduta A, Nicolaides KH. Placental volume at 11-13 weeks' gestation in the prediction of birth weight percentile. *Fetal Diagn Ther*. 2011;30(1):23-8.
- [12] Thame M, Osmond C, Bennett F, Wilks R, Forrester T. Fetal growth is directly related to maternal anthropometry and placental volume. *Eur J Clin Nutr*. 2004;58(6):894-900.

- [13] Gordon MC, Zimmerman PD, Landon MB, Gabbe SG, Kniss DA. Insulin and glucose modulate glucose transporter messenger ribonucleic acid expression and glucose uptake in trophoblasts isolated from first-trimester chorionic villi. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;173(4):1089-97.
- [14] Desoye G, Nolan CJ. The fetal glucose steal: an underappreciated phenomenon in diabetic pregnancy. *Diabetologia.* 2016;59(6):1089-94.
- [15] Buchanan TA, Xiang AH, Page KA. Gestational diabetes mellitus: risks and management during and after pregnancy. *Nat Rev Endocrinol.* 2012;8(11):639-49.
- [16] Desoye G, van Poppel M. The feto-placental dialogue and diabetes. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2015;29(1):15-23.
- [17] Gauster M, Desoye G, Totsch M, Hiden U. The placenta and gestational diabetes mellitus. *Curr Diab Rep.* 2012;12(1):16-23.
- [18] Hiden U, Glitzner E, Hartmann M, Desoye G. Insulin and the IGF system in the human placenta of normal and diabetic pregnancies. *J Anat.* 2009;215(1):60-8.
- [19] Desoye G, Shafir E. Placental metabolism and its regulation in health and diabetes. *Mol Asp Med.* 1994;15(6):505-682.
- [20] Widness JA, Susa JB, Garcia JF, Singer DB, Sehgal P, et al. Increased erythropoiesis and elevated erythropoietin in infants born to diabetic mothers and in hyperinsulinemic rhesus fetuses. *J Clin Invest.* 1981;67(3):637-42.
- [21] Yeruchimovich M, Mimouni FB, Green DW, Dollberg S. Nucleated red blood cells in healthy infants of women with gestational diabetes. *Obstet Gynecol.* 2000;95(1):84-6.
- [22] Nelson SM, Coan PM, Burton GJ, Lindsay RS. Placental structure in type 1 diabetes: relation to fetal insulin, leptin, and IGF-I. *Diabetes.* 2009;58(11):2634-41.
- [23] Stefulj J, Panzenboeck U, Becker T, Hirschmugl B, Schweinzer C, et al. Human endothelial cells of the placental barrier efficiently deliver cholesterol to the fetal circulation via ABCA1 and ABCG1. *Circ Res.* 2009;104(5):600-8.
- [24] Scholler M, Wadsack C, Metso J, Chirackal Manavalan AP, Sreckovic I, et al. Phospholipid transfer protein is differentially expressed in human arterial and venous placental endothelial cells and enhances cholesterol efflux to fetal HDL. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(7):2466-74.
- [25] Scholler M, Wadsack C, Lang I, Etschmaier K, Schweinzer C, et al. Phospholipid transfer protein in the placental endothelium is affected by gestational diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(2):437-45.
- [26] Sun Y, Kopp S, Strutz J, Gali CC, Zandl-Lang M, et al. Gestational diabetes mellitus modulates cholesterol homeostasis in human fetoplacental endothelium. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids.* 2018;1863(9):968-79.
- [27] Desoye G. The human placenta in diabetes and obesity: friend or foe? The 2017 Norbert Freinkel Award Lecture. *Diabetes Care.* 2018;41(7):1362-9.
- [28] Lombardo MF, De Angelis F, Bova L, Bartolini B, Bertuzzi F, et al. Human placental lactogen (hPL-A) activates signaling pathways linked to cell survival and improves insulin secretion in human pancreatic islets. *Islets.* 2011;3(5):250-8.
- [29] Donadel G, Pastore D, Della-Morte D, Capuani B, Lombardo MF, et al. FGF-2b and h-PL transform duct and non-endocrine human pancreatic cells into endocrine insulin secreting cells by modulating differentiating genes. *Int J Mol Sci.* 2017;18(11).
- [30] Newbern D, Freemerk M. Placental hormones and the control of maternal metabolism and fetal growth. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2011;18(6):409-16.
- [31] Muralimanoharan S, Maloyan A, Myatt L. Mitochondrial function and glucose metabolism in the placenta with gestational diabetes mellitus: role of miR-143. *Clinical Sci (London).* 2016;130(11):931-41.

- [32] Retnakaran R, Ye C, Kramer CK, Connelly PW, Hanley AJ, et al. Evaluation of circulating determinants of Beta-Cell function in women with and without gestational diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(7):2683-91.
- [33] McIntyre HD, Serek R, Crane DI, Veveris-Lowe T, Parry A, et al. Placental growth hormone (GH), GH-binding protein, and insulin-like growth factor axis in normal, growth-retarded, and diabetic pregnancies: correlations with fetal growth. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(3):1143-50.
- [34] Liao S, Vickers MH, Stanley JL, Baker PN, Perry JK. Human placental growth hormone variant in pathological pregnancies. *Endocrinology.* 2018;159(5):2186-98.
- [35] Parkash J, Lei Z, Rao CV. The presence of human chorionic gonadotropin / luteinizing hormone receptors in pancreatic beta-cells. *Reprod Sci.* 2015;22(8):1000-7.
- [36] Donovan BM, Nidey NL, Jasper EA, Robinson JG, Bao W, et al. First trimester prenatal screening biomarkers and gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *PLoS one.* 2018;13(7):e0201319.
- [37] Visiedo F, Bugatto F, Carrasco-Fernandez C, Saez-Benito A, Mateos RM, et al. Hepatocyte growth factor is elevated in amniotic fluid from obese women and regulates placental glucose and fatty acid metabolism. *Placenta.* 2015;36(4):381-8.
- [38] Simpson S, Smith L, Bowe J. Placental peptides regulating islet adaptation to pregnancy: clinical potential in gestational diabetes mellitus. *Curr Opin Pharmacol.* 2018;43:59-65.
- [39] Seufert J, Kieffer TJ, Leech CA, Holz GG, Moritz W, et al. Leptin suppression of insulin secretion and gene expression in human pancreatic islets: implications for the development of adipogenic diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(2):670-6.
- [40] Bajoria R, Sooranna SR, Ward BS, Chatterjee R. Prospective function of placental leptin at maternal-fetal interface. *Placenta.* 2002;23(2-3):103-15.
- [41] Hauguel-de Mouzon S, Lepercq J, Catalano P. The known and unknown of leptin in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194(6):1537-45.
- [42] Uzelac PS, Li X, Lin J, Neese LD, Lin L, et al. Dysregulation of leptin and testosterone production and their receptor expression in the human placenta with gestational diabetes mellitus. *Placenta.* 2010;31(7):581-8.
- [43] Izzi-Engbeaya C, Comninou AN, Clarke SA, Jomard A, Yang L, et al. The effects of kisspeptin on beta-cell function, serum metabolites and appetite in humans. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(12):2800-10.
- [44] Cetkovic A, Miljic D, Ljubic A, Patterson M, Ghati M, et al. Plasma kisspeptin levels in pregnancies with diabetes and hypertensive disease as a potential marker of placental dysfunction and adverse perinatal outcome. *Endocr Res.* 2012;37(2):78-88.

1.4 Epidemiologie

Jens H. Stupin

1.4.1 Gestationsdiabetes

Im Jahr 2017 waren nach Schätzungen der International Diabetes Federation (IDF) weltweit 21,3 Millionen Geburten (16,2 %) durch Hyperglykämie in der Schwangerschaft betroffen, davon 18 Millionen (14 %) durch einen Gestationsdiabetes (GDM) [1]. Je nach untersuchter Region variieren die altersadjustierten Prävalenzen für einen GDM zwischen 24,2 % (Südostasien) und 10,5 % (Afrika) [1].

Die länderspezifischen GDM-Prävalenzen zeigen in Abhängigkeit von der untersuchten Population, insbesondere der Ethnizität, eine Varianz zwischen 1,9 und 25 % [2–6]. Zu den Bevölkerungsgruppen mit dem höchsten Risiko zählen Frauen aus dem Mittleren Osten, der Aborigines in Australien und der Pazifischen Insulaner [7].

In den USA stieg die Prävalenz des GDM zwischen 2012 und 2016 von 5,2 auf 6,0 % an, während sie für einen präexistenten Diabetes mellitus stabil blieb (0,8–0,9 %) [8]. Innerhalb der USA sind Frauen mit asiatischer, hispanischer, afro-amerikanischer Ethnizität sowie Native Americans von einem höheren GDM-Risiko betroffen als Kaukasierinnen [9,10].

Die Prävalenz des GDM in der HAPO (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome)-Studie betrug im Mittel 17,8 % mit einer Spanne von 9,3–25,5 % in den verschiedenen Studienzentren (field centers) in 10 Ländern [11]. Hier lag ein 75 g-oGTT nach den aktuellen, aus dieser Studie hervorgegangenen Kriterien der IADPSG (International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups) ohne vorgeschalteten Screening-Test der Diagnose zugrunde [12].

Einen Einfluss auf die Prävalenz des GDM scheint auch die jeweilige Jahreszeit zu haben, mit einer höheren Zahl an Diagnosen im Sommer als im Winter [13].

Zum weltweit beobachteten Prävalenzanstieg des GDM in den vergangenen 20 Jahren [2,3,5,14–16] trugen sowohl die Einführung eines generellen Glukoseintoleranz-Screenings nach den neuen diagnostischen Grenzwerten der IADPSG [12] als auch eine Zunahme von diabetes-assoziierten Risikofaktoren wie Alter und Adipositas [14,17] (siehe Kap. 1.2) der Mütter, sowie der Prävalenzen von Adipositas und Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM) in der Allgemeinpopulation bei [18,19].

Da die von der IADPSG festgelegten Grenzwerte niedriger als die anderer Guidelines sind und nur ein pathologischer Wert für die Diagnosestellung ausreicht, sind die Zahl der diagnostizierten Fälle und die Behandlungskosten deutlich gestiegen. Allerdings würde eine Beschränkung des Screenings auf Schwangere mit Risiken (erhöhtes Alter, Übergewicht/ Adipositas, nicht-kaukasische Ethnizität, positive Familienanamnese für T2DM) eine erhebliche Zahl von Fällen mit GDM verpassen ohne signifikant die Kosten reduzieren zu können [20–22].