

# **Diplomarbeit**

## **Einfluss der Blutzuckereinstellung während der Schwangerschaft bei Patientinnen mit Diabetes mellitus Typ 1 auf maternale und fetale Komplikationen**

eingereicht von

**Janina Olynec**

Mat.Nr.: 0433095

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel

**Universitätsklinik für Innere Medizin**

unter der Anleitung von

**Dr. Gerlies Bock**

**Dr. Julia K. Mader**

**Univ. Prof. Dr. Thomas R. Pieber**

Ort, Datum .....

(Unterschrift)

## **Eidesstattliche Erklärung**

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, am .....*

*Unterschrift*

## Vorwort

Das Thema „Einfluss der Blutzuckereinstellung während der Schwangerschaft bei Patientinnen mit Diabetes mellitus Typ 1 auf maternale und fetale Komplikationen“, habe ich aus der von der Medizinischen Universität Graz zur Verfügung gestellten Themenbörse ausgewählt.

Da wir während des Studiums viel über Diabetes gelernt haben und kurzzeitig auch die Aspekte des Diabetes in der Schwangerschaft gestreift haben, war mein Interesse schnell geweckt. Die Motivation, mehr über dieses, in den Lehrbüchern oft nicht ausführlich beschriebene Thema zu erfahren, und mir das Wissen über eine optimale Blutzuckereinstellung während der Schwangerschaft anzueignen, war also vorhanden. Desweiteren war es mir ein Anliegen, gelernte Medikamente und Therapieoptionen im Alltag richtig eingesetzt zu wissen. Besonderes Interesse galt hier, den klinischen Alltag der schwangeren Frauen mit Diabetes mellitus kennen zu lernen. Die Handhabung der Insulintherapie, vor allem des Basis-Bolus Prinzips und dem entsprechenden Gebrauch des Insulinpens sowie der Insulinpumpe waren ein weiterer interessanter Aspekt.

In meiner Betreuerin, Dr. Gerlies Bock, fand ich eine überaus engagierte und kompetente Ärztin, die sich auf Diabetologie im Rahmen ihrer Facharztausbildung für Innere Medizin spezialisierte. Von ihrem Engagement und breitgefächertem Wissen konnten ich und dadurch meine Arbeit sehr profitieren.

## Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Personen bedanken, die mich bei der Erstellung der Diplomarbeit unterstützt und mich bei meinem Weg durch das Studium begleitet haben.

Dr. Gerlies Bock, Dr. Julia Mader, DGKS Barbara Semlitsch und ihren MitarbeiterInnen der Diabetesambulanz von der Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel verdanke ich die lückenlose Bearbeitung eines sehr spannenden Themas. Sie standen mir immer mit Rat und Tat zur Seite und ermöglichten mir somit einen komplikationsfreien Ablauf bei der Erstellung der Arbeit. Ein herzliches Dankeschön möchte ich an dieser Stelle noch einmal an Dr. Gerlies Bock richten, ohne deren Einwände und Ideenreichtum diese Arbeit kaum zu Stande gekommen wäre. Auch möchte ich mich beim Chef der Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel Herrn Univ. Prof. Dr. Thomas Pieber für die Bearbeitung dieses Themas bedanken.

Meiner Mutter Claude verdanke ich ein Studentenleben, das durch ihre Fürsorge, ihre aufmunternden Worte und ihre einmalige Unterstützung geprägt war. Dafür möchte ich ihr von ganzem Herzen danken.

Auch bei meinen Geschwistern Laura, Paul, Constanze und Gregor möchte ich mich für ihr Verständnis und ihre Hilfsbereitschaft bedanken.

Meinem Freund Robert, meinem treuen Wegbegleiter, möchte ich an dieser Stelle für seine unermüdlichen Motivationsschübe nicht nur während des Studiums sondern vor allem bei der Erstellung dieser Arbeit danken. Von seinen hervorragenden IT-Fachkenntnissen konnte diese Arbeit sehr profitieren.

Zum Schluss noch ein herzliches Dankeschön an alle Freunde, die mich während des Studiums begleitet haben und mir zur Seite standen.

## Zusammenfassung

**Einleitung:** Die optimale Blutzuckereinstellung während der Schwangerschaft bei Frauen mit bereits vorbestehendem Diabetes bzw. während der Gravitation erstmalig aufgetretenem Diabetes ist zur Vermeidung von maternalen und fetalen Komplikationen essentiell. Dabei sind regelmäßige Untersuchungen beim Diabetesspezialisten zur Kontrolle des Blutzuckers sowie Ultraschallkontrollen zur Überwachung des Schwangerschaftsverlaufes notwendig, um den Frauen Hilfestellung während dieser Zeit zu geben. Dabei ist auf individuelle Bedürfnisse sowie auf die verschiedenen Diabetesformen (Typ1, Typ2 und Gestationsdiabetes [GDM]) Rücksicht zu nehmen.

**Methoden:** Es erfolgte eine retrospektive Untersuchung aller schwangeren Patientinnen (2007-2010), die in der Diabetesambulanz der Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel vorstellig wurden. Die Erhebung der relevanten Daten (mütterliche Charakteristika, Geburtsverlauf, maternale und fetale Komplikationen) erfolgte aus den Patientenakteien, um den Zusammenhang von Blutzuckerkontrolle und Schwangerschaftsverlauf von Frauen mit Diabetes zu beschreiben. Die Auswertung konzentriert sich auf Frauen mit Typ 1 Diabetes (T1D). Die T1D Schwangerschaften wurden in zwei Gruppen, mit einem HbA1c < 7% (n=16) und einem HbA1c > 7% (n=11), aufgeteilt.

**Ergebnisse:** Es wurden 27 Schwangerschaften erfasst. Von insgesamt 21 Patientinnen mit T1D mit einem initialen HbA1c von  $7,5 \pm 1,5\%$  und vor der Geburt bei  $6,4 \pm 1,0\%$ . Bei 59% lag der HbA1c über 7% und nur bei 41% unter 7%. In der Gruppe mit erhöhtem HbA1c kam es zu einer höheren Anzahl an Frühgeburten, jedoch zeigte sich kein signifikanter Unterschied für maternale Komplikationen. In der ausgewerteten Gruppe kam es zu keinen Gestosen oder Malformationen bei den Lebendgeburten.

**Schlussfolgerung:** In der untersuchten Gruppe mit T1D Schwangerschaften kam es trotz dem erhöhten Anteil an Frauen mit initial unzureichender Blutzuckerkontrolle, nach rascher Absenkung des HbA1c zu keinen relevanten maternalen oder fetalen Komplikationen. Basierend auf dieser Analyse wurde das Vorgehen für die präkonzeptionelle Beratung für Frauen mit Diabetes adaptiert.

## Abstract

**Introduction:** A tight glycemic control preconceptional and during the pregnancy in women with preexisting diabetes or in women with gestational diabetes is recommended to minimize the risk for maternal and fetal complications. Regular appointments with a diabetologist for blood glucose counselling and ultrasound scans by a trained obstetrician are mandatory for pregnancy monitoring in patients with type 1, type 2 or gestational diabetes.

**Methods:** We performed a retrospective analysis of all pregnant patients, who attended the diabetes outpatient clinic at the Division of Endocrinology and Metabolism from 2007 to 2010. In order to describe the relationship of blood glucose control and pregnancy outcomes, routine data were collected from patients' charts. We focused on the analysis of all pregnant women with type 1 diabetes and this group was divided according to their initial HbA1c (<7% and >7%) for further evaluation.

**Results:** A total of 27 pregnancies from 21 women with type 1 diabetes were evaluated. The total group started with a mean HbA1c of  $7,5 \pm 1,5\%$  and decreased to  $6,4 \pm 1,0\%$  at delivery. In the group with primary elevated HbA1c (n=16) we observed a higher rate of preterm delivery. However no significant differences in maternal complications were observed. Of note no gestosis or malformations in the life births occurred.

**Conclusion:** We observed an unexpected high rate of pregnancies with primary elevated blood glucose control in the group of women with type 1 diabetes, but fortunately the rate of maternal and fetal complication was low. However we updated our preconceptional counselling for all women of childbearing potential with diabetes.

# Inhaltsverzeichnis

EIDESSTÄTTLICHE ERKLÄRUNG.....	I
VORWORT .....	II
DANKSAGUNGEN .....	III
ZUSAMMENFASSUNG .....	IV
ABSTRACT .....	V
INHALTSVERZEICHNIS .....	VI
GLOSSAR UND ABKÜRZUNGEN .....	VIII
ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....	X
TABELLENVERZEICHNIS .....	XI
1. EINLEITUNG .....	1
1.1 <i>Physiologie des Stoffwechsels in der Schwangerschaft</i> .....	1
1.1.1 Kohlenhydratstoffwechsel.....	1
2. PRÄEXISTENTE DIABETESFORMEN .....	4
2.1 <i>Diabetes mellitus Typ 1</i> .....	4
2.1.1 Definition.....	4
2.1.2 Ätiologie .....	4
2.1.3 Klinik.....	5
2.1.4 Das Problem der Hyperglykämie .....	6
2.1.5 Therapie des Diabetes mellitus Typ 1.....	7
2.1.5.1 Insulintherapie .....	7
2.1.5.2 Therapieformen .....	10
2.2 <i>Diabetes mellitus Typ 2</i> .....	11
2.2.1 Definition.....	11
2.2.2 Epidemiologie.....	11
2.2.3 Ätiologie .....	12
2.2.4 Klinik.....	13
2.2.5 Diagnose Diabetes mellitus Typ 2.....	13
2.2.6 Therapie des Diabetes mellitus Typ 2.....	16
2.2.6.1 Orale Antidiabetika .....	16
2.2.6.2 Insulintherapie .....	18
3. GESTATIONS DIABETES .....	19
3.1 <i>Definition</i> .....	19
3.2 <i>Ätiologie</i> .....	19
3.3 <i>Die Klassifikation des GDM nach White</i> .....	20
3.4 <i>Komplikationen des GDM</i> .....	21

3.5	<i>Diagnose und Screening des GDM</i> .....	22
3.5.1	Screening-Verfahren-Chronik.....	22
3.5.2	Diagnose laut der ÖDG.....	25
3.5.3	Methodik des oralen Glukosetoleranztestes.....	27
3.6	<i>Komplikationen des Schwangerschaftsdiabetes</i> .....	28
3.6.1	Fetale Komplikationen.....	28
3.6.2	Mütterliche Komplikationen.....	32
4.	THERAPIE UND MANAGEMENT DES DIABETES IN DER SCHWANGERSCHAFT.....	34
4.1	<i>Vorgehen bei T1D in der Schwangerschaft</i> .....	35
4.2	<i>Vorgehen bei T2D und GDM in der Schwangerschaft</i> .....	36
4.3	<i>Blutzucker-Richtwerte</i> .....	36
4.4	<i>Diabetologische Überwachung</i> .....	37
4.5	<i>Fetale Überwachung</i> .....	40
4.6	<i>Geburt</i> .....	41
4.7	<i>Postpartales Management</i> .....	42
5.	FRAGESTELLUNG UND ZIEL DER DIPLOMARBEIT.....	43
6.	MATERIAL UND METHODEN.....	43
7.	ERGEBNISSE.....	46
7.1	<i>T1D und Schwangerschaft</i> .....	46
7.1.1	Mütterliche Charakteristika.....	46
7.1.2	Diabetes Spätkomplikationen.....	49
7.1.3	Insulintherapie.....	50
7.1.4	HbA1c.....	52
7.1.5	Maternale Komplikationen.....	54
7.1.6	Schwangerschaft- Outcome.....	55
7.1.7	Geburtsart und Geburtsgewicht.....	56
7.2	<i>Typ 2 Diabetikerinnen</i> .....	60
7.2.1	Charakteristika der Mütter.....	60
7.2.2	Schwangerschaftsoutcome.....	61
7.3	<i>GDM-Auswertung</i> .....	63
7.3.1	Charakteristika der Mütter.....	63
7.3.2	Schwangerschaftsoutcome.....	65
8.	DISKUSSION.....	66
9.	LITERATURVERZEICHNIS.....	69

## Glossar und Abkürzungen

- ACHOIS**-Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women  
**ADA**-American Diabetes Association  
**ADIPS**-Australasian diabetes in pregnancy society  
**AGA**-Appropriate for gestational Age  
**BE**– Broteinheit  
**BGSM**– Blutglukoseselbstmessung  
**CGMS** - Continuous Glucose Monitoring System  
**CSII**-Continuous subcutaneous Insulin Infusion  
**CTG**– Kardiotokographie  
**DDG**-Deutsche Diabetes Gesellschaft  
**EASD**-European Association for the Study of Diabetes  
**GAD** - Glutamic Acid Decarboxylase  
**GDM**–Gestationsdiabetes  
**GLUT 2**- Glukosetransporter 2  
**GLUT 4**- Glukosetransporter 4  
**HAPO**- Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes  
**HbA1C**- glykolysiertes Hämoglobin A1C  
**HCG**-humanes Choriongonadotropin  
**HPL**-humanes Plazenta Lactogen  
**HWI**– Harnwegsinfekt  
**IAA** -insulin autoantibodies  
**ICA**- Islet cell antibodies  
**IDF**-Internationale Diabetes Föderation  
**IE**– Insulineinheiten  
**IGF**-Insulin like growth factors  
**IGT**-Impaired Glucose Tolerance  
**Kcal**– Kilokalorien  
**Kg**– Kilogramm  
**KG** – Körpergewicht  
**KH**– Kohlenhydrate  
**kJ**– Kilojoule  
**LADA** - Latent autoimmune Diabetes Adults, Late onset autoimmune Diabetes

**LGA**-Large for gestational Age  
**MDI**- Multiple daily Insulininjection  
**MBG**-Mittlere Blutglukose  
**NDDG** - National Diabetes Data Group  
**n.e.**- nicht erfasst  
**ÖDG**-Österreichische Diabetes Gesellschaft  
**OGTT**-Oraler Glukosetoleranztest  
**SGA**- Small for gestational Age  
**SMBG**- Self-Monitored blood Glucose  
**SS** - Schwangerschaft  
**SSW**-Schwangerschaftswoche  
**T1D**- Diabetes Typ 1  
**T2D**- Diabetes Typ 2  
**UKPDS**- United Kingdom Prospective Diabetes Study  
**WHO**-World Health Organization  
**z.B.** – zum Beispiel

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Auswirkung maternaler Hyperglykämie auf den Fetus [3] .....	3
Abbildung 2: Diagnose des Gestationsdiabetes [11] .....	26
Abbildung 3: Therapie des Gestationsdiabetes [23] .....	39
Abbildung 4: Altersverteilung der Mütter bei der Geburt.....	47
Abbildung 5: Anzahl der einfach- und mehrfachgebärenden Müttern.....	48
Abbildung 6: Gewicht bei Beginn/Ende der Schwangerschaft.....	49
Abbildung 7: Diabetische Spätkomplikationen.....	50
Abbildung 8: Verwendete Insuline .....	51
Abbildung 9: HbA1c bei Beginn/ Ende der Schwangerschaft Gruppe 1 (<7).....	52
Abbildung 10: HbA1c bei Beginn/Ende der Schwangerschaft Gruppe2 (≥7).....	53
Abbildung 11: Maternale Komplikationen .....	54
Abbildung 12: Schwangerschafts - Outcome.....	55
Abbildung 13: Geburtsarten.....	56
Abbildung 14: Perzentilaufteilung .....	57
Abbildung 15: HbA1c bei Beginn/Ende der Schwangerschaft.....	62
Abbildung 16: Gewicht bei Beginn/Ende der Schwangerschaft.....	64

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht der angewendeten Insuline in der Therapie des Diabetes mellitus Typ 1 .....	9
Tabelle 2: Norm-, Grenz- und pathologische Werte der Glukose [11] .....	14
Tabelle 3: Charakteristika antidiabetischer Therapien [17,18] .....	17
Tabelle 4: Empfohlene Werte bei 75g-oGTT [30] .....	24
Tabelle 5: Grenzwerte des Glukosetests .....	27
Tabelle 6: Stoffwechselziele während der Schwangerschaft [22] .....	35
Tabelle 7: BZ-Zielwerte unter der Therapie [33] .....	37
Tabelle 8: Übersicht der T1D-SS-Outcome .....	59
Tabelle 9: T2D-SS-Charakteristika .....	60
Tabelle 10:T2D-SS-Outcome .....	61
Tabelle 11:GDM-SS-Charakteristika .....	63
Tabelle 12: GDM-SS-Outcome .....	65

# 1. Einleitung

## 1.1 Physiologie des Stoffwechsels in der Schwangerschaft

Die schwangere Frau muss sich während der gesamten Schwangerschaftsdauer auf einen neuen funktionellen Ablauf ihres Körpers adaptieren, dabei ändern sich Parameter, wie die des Kreislaufs, der Atmung, des Stoffwechsels und des Hormonhaushaltes [1]. Durch den raschen Östrogenanstieg treten meist Unwohlsein und Erbrechen zu Beginn der Schwangerschaft in den Vordergrund und der Einfluss von Progesteron und Östrogen führt zu einer deutlichen Zunahme des Brustgewebes, des Blutvolumens und zur Einlagerung von Wasser im extravaskulären und interstitiellen Raum von bis zu 6,5l [2]. Die Zunahme des Körpergewichts fällt erst im 2. Trimenon deutlich auf, da hier besonderes Augenmerk auf das Wachstum von Fetus und Plazenta einerseits und der Bildung von Fruchtwasser andererseits gelegt wird. Am Ende der Schwangerschaft kommt es zu einer mittleren Gewichtszunahme von ca. 12kg.

In weiterer Folge wird vor allem auf die Adaptionen im Kohlenhydratstoffwechsel während der Schwangerschaft und daraus resultierende diagnostische und therapeutische Maßnahmen eingegangen.

### 1.1.1 Kohlenhydratstoffwechsel

In der Schwangerschaft kommt es zu Veränderungen der Insulinempfindlichkeit (Insulinsensitivität), welche durch einen biphasischen Verlauf gekennzeichnet ist.

**Frühschwangerschaft:** Bereits zu Beginn der Schwangerschaft steht eine durch die hormonelle Umstellung bedingte, erhöhte Insulinempfindlichkeit einer gleichzeitig vermehrten Insulinproduktion gegenüber. Wachstumsvorgänge im mütterlichen Organismus sowie Neubildung von Fettgewebe und eine

Erniedrigung des Nüchternblutzuckers sind die Folgen. Für Frauen mit präexistentem Diabetes mellitus Typ 1 bedeutet das ein erhöhtes Risiko von Hypoglykämien und eine bis zu 50%ige Reduktion ihres externen Insulinbedarfs [2].

**Spätschwangerschaft:**In dieser Phase steht die Glukose als wichtigste Energiequelle des Fetus im Vordergrund. Um Glucose in ausreichender Menge dem Fetus und der Plazenta zur Versorgung bereitzustellen, tritt hier ein Glukosesparmechanismus in Kraft. Das von Synzytiotrophoblasten in der Plazenta gebildete HPL (humanes Plazentalaktogen), wirkt bei der Mutter, ähnlich wie Adrenalin, insulinantagonistisch und damit vermehrt lipolytisch, was zu einer Konzentrationserhöhung von Fettsäuren und Ketonkörpern im Plasma führt. Somit wird gewährleistet, dass die Mutter ihre benötigten Energien vor allem aus dem Fettstoffwechselsubstrat bezieht, und die dadurch erhöhten Konzentrationen von Fettsäuren und Fetten im peripheren Blut zu einer Abnahme der Insulinsensitivität führen und damit die Glukoseaufnahme in die mütterliche Zelle erschwert ist [3].

Im Verlauf der Schwangerschaft entwickelt sich somit durch Abnahme der Insulinsensitivität eine Insulinresistenz, so dass bis zum Ende der Schwangerschaft die Insulinsekretion nach oraler Glukosebelastung bis um das 2-3fache ansteigt. Während des 3. Trimenon erreicht die Insulinresistenz einen Grad, der etwa dem Verlust von 60% der peripheren Insulinwirkung entspricht. Die vermehrte Insulinsekretion aus gesunden Betazellen gleicht diesen Wirkungsverlust wieder aus [4]. Da sich die Mutter wegen der erhöhten Substratnachfrage in einer katabolen Stoffwechsellage befindet, ist die Betazelle des Pankreas gezwungen, sich den wechselnden Veränderungen exakt anzupassen. Eine gesunde Betazelle toleriert diesen Stress auch über mehrere Schwangerschaften hindurch und reagiert mit Hyperplasie und Hypergranulation auf die erhöhten Insulinerfordernisse. Wenn es die Betazelle nicht schafft adäquat zu adaptieren, kommt es zum Anstieg des Blutzuckers der Mutter mit Folgen für das Kind (Abb. 1) [3].

Diese schwangerschaftsbedingten Veränderungen im Kohlehydratstoffwechsel sind in Betracht zu ziehen bei Patientinnen mit präexistentem T1D oder T2D bzw. bei schwangeren Frauen, wo sich während der Schwangerschaft ein Gestationsdiabetes entwickelt.

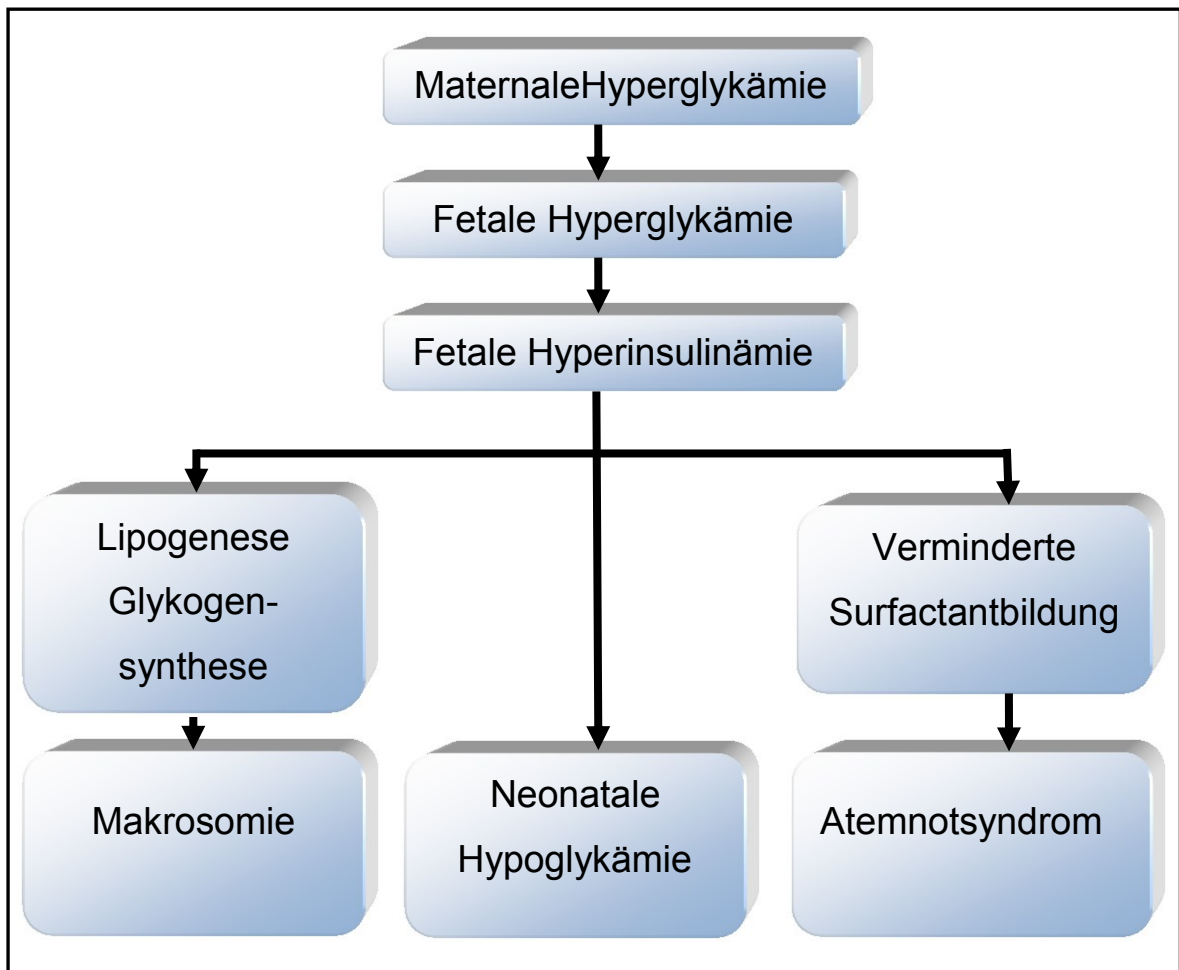


Abbildung 1: Auswirkung maternaler Hyperglykämie auf den Fetus [3]

## 2. Präexistente Diabetesformen

### 2.1 Diabetes mellitus Typ 1

#### 2.1.1 Definition

Der Diabetes mellitus Typ 1 ist über eine Betazelldestruktion in den Langerhans-Inseln des Pankreas definiert, die zu einem absoluten Insulinmangel führt. Hier unterscheidet man zwischen einem Typ 1A, bei dem die Betazelldestruktion autoimmun bedingt ist und einem Typ 1B, bei dem diese Destruktion idiopathisch vermittelt ist [5]. Eine Sonderform des Typ 1A ist der so genannte LADA (Latent autoimmune Diabetes Adults oder Lateonset autoimmune Diabetes), bei dem sich der Insulinmangel erst im späteren Lebensalter (25-40 Jahren) manifestiert und durch einen langsameren Verlauf charakterisiert ist, was die Abgrenzung zum Diabetes mellitus Typ 2 erschweren kann [6].

#### 2.1.2 Ätiologie

Bei der autoimmunbedingten Zerstörung der Betazellen kommt es zur Infiltration von T-Lymphozyten in die Inselzellen, was sich zu einer Insulitis weiterentwickelt und es zur Bildung von Autoantikörper gegen das Inselgewebe (ICA) und/oder gegen das Insulin (IAA) kommt [7]. Im Rahmen dieser Autoimmunvorgänge kann es auch zu einer direkten Schädigung der Insulinsekretion bzw. Insulinbildung im Betazell - Apparat kommen, die in den positiven Autoantikörpern wie GAD, IA2 und Zinkrezeptor nachweisbar ist. Die Auslöser (Trigger) für diesen Autoimmunprozess sind noch nicht bekannt, jedoch sind Virusinfektionen wie z.B. Mumps, Rubeolen, CoxsackieB4, bzw. Umweltfaktoren wie z.B. frühe Kuhmilchingungestion, Vitamin D Mangel oder Toxine mit der Entstehung des T1D assoziiert. 20% der Typ-1-Diabetiker haben eine positive Familienanamnese,

Kinder mit zwei an T1D erkrankten Elternteilen haben ein deutlich erhöhtes Risiko, und bei >90% der Patienten kommen HLA-Antigene (HLA-DR3 und HLA-DR4) gehäuft vor [6]. Man kann also zusammenfassend sagen, dass Autoantikörper (ICA, GADA, Anti-IA-2-AK, IAA) immunhistochemisch bei 60-80% der Typ-1-Diabetiker nachweisbar sind.

### 2.1.3 Klinik

Wenn ca. 70-80% aller Betazellen zerstört sind, kommt es zum Anstieg des Blutzuckers und innerhalb von wenigen Wochen zur klinischen Symptomatik der Hyperglykämie bestehend aus Polyurie, Polydipsie, Müdigkeit, Leistungsminderung, Gewichtsverlust, Kopfschmerzen und Sehstörungen. In bis zu 20% aller Fälle manifestiert sich die Erkrankung durch eine Ketoazidose, wobei sich die Symptome durch zusätzliche Infektionen oder Stresssituationen (z.B. Unfall) rasch ausbilden können [7]. Aufgrund des absoluten Insulinmangels kommt es nicht nur zu Stoffwechselstörungen in Zellen der Leber, des Muskels und des Fettgewebes, sondern auch zu Verschiebungen im Wasser-, Elektrolyt- und Säure/Basenhaushalt, was die Ausbildung von Exsikkose und metabolischer Azidose zur Folge hat.

Die ketoazidotische Entgleisung äußert sich zusätzlich durch Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen sowie Leistungsschwäche und Einschränkung der Vigilanz, was bis zum Koma führen kann. Bei der klinischen Untersuchung fallen tiefe, schnelle Atemzüge auf, wobei die Ausatemungsluft von einem Acetongeruch begleitet ist. Weiters weisen die Patienten deutliche Zeichen der Exsikkose, niedrige Blutdruckwerte und abgeschwächte Reflexe auf, was eine sofortige Therapie mit Hydrierung, intravenöser Insulingabe und Elektrolytausgleich notwendig macht [8].

## 2.1.4 Das Problem der Hyperglykämie

Das Peptidhormon Insulin hat nicht nur die Senkung des Blutglukosespiegels zur Aufgabe, sondern hat, da es ein anaboles Hormon ist, auch Einfluß auf den Eiweiß- und Fettaufbau sowie Effekte auf Wachstum und Differenzierung unserer Zellen. Dadurch werden Energiedepots angelegt, die auf Nachfrage wieder abgebaut werden können. Dazu benötigt das Insulin den geeigneten Insulinrezeptor GLUT 4, der z.B. in den Muskel- und Fettzellen vorkommt. In der Leber und im Pankreas wird Glukose über den GLUT 2 Rezeptor insulinabhängig aufgenommen. Insulin fördert die Aufnahme von Glucose in die Zelle, führt zum Abbau der Glukose durch Glykolyse, Speicherung der Glukose durch Glykogenaufbau und hemmt die Glukoneogenese in der Leber und im Muskel. Außerdem wird die Energie genutzt um Proteine und Lipide aufzubauen. Der wichtigste Gegenspieler in der Regulation der Blutglukose ist das Glukagon. Das Wachstumshormon Somatostatin spielt in den Langerhans Inseln eine parakrine Rolle und die beiden Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin sind bei Stress und Hypoglykämien bedeutsam.

Folgend des absoluten Insulinmangels bei T1D:

- Glukoseverwertungsstörungen: Verminderte Glukoseaufnahme in die Zelle sowie vermehrte Glukoneogenese und Glykogenabbau in der Leber führen zu einem Glukoseüberschuss im Blut, der Hyperglykämie. Neben der extrazellulären Anhäufung von Glukose kommt es zu einem Transportüberschuss an Glukose in der Niere mit Energieverlust durch die Glukosurie und vermehrten Flüssigkeitsverlust im Rahmen der Polyurie.
- Proteolyse: Durch den erhöhten Proteinabbau kommt es zu einer Aminoazidämie und einer negativen Stickstoffbilanz, die sich durch Muskelschwäche äußert.
- Lipolyse: Der absolute Insulinmangel führt zu einem erhöhten Fettabbau, wodurch reichlich Acetyl-CoA in der Leber anfällt, das zu Ketonkörpern umgebaut wird. Durch die Ketonämie und die Elektrolytstörung findet sich meist eine metabolische Azidose mit der typischen Kussmal-Atmung [9].

## 2.1.5 Therapie des Diabetes mellitus Typ 1

Die einzige und wichtigste Therapie des absoluten Insulinmangels im Rahmen des T1D ist die Gabe von Insulin, das bedeutet für den Patienten die tägliche subkutane Injektion von langwirksamem Insulin für den Basalinsulinbedarf (Basisinsulin) und kurzwirksamem Insulin für die Mahlzeiten und zur Blutzucker-Korrektur (Bolusinsulin). Da der typische Patient mit T1D meist normalgewichtig ist, steht hier nicht die Diät an erster Stelle, sondern die optimal aufeinander abgestimmte Zufuhr von Nahrung und Insulin, und dafür ist die Abschätzung des Kohlenhydratanteiles in der Kost und die Schulung auf Kohlenhydrateinheiten notwendig. In unseren Breiten werden Broteinheiten (BE) dafür als Berechnung verwendet. 1 BE entspricht 12g KH / 1g KH entspricht 4,1kcal entspricht 17,2 kJ [6]. Der individuelle Insulinbedarf pro BE hängt von vielen Einflüssen ab, zB Energieverbrauch durch körperliche Bewegung im Rahmen der Arbeit oder Sport, hormonelle Einflüsse wie die Menstruation, Schwangerschaft, Schilddrüsenerkrankungen oder Stresssituationen wie Prüfungen, und liegt durchschnittlich zwischen 1-3 IE/BE.

Diese individuelle Anpassung des Insulins ist nur im Rahmen einer intensivierten (IIT) oder flexiblen (FIT) Insulintherapie möglich. So ergibt sich für jeden Patienten ein individuelles Therapieschema, das Kenntnisse über die pharmakokinetische und pharmakodynamische Eigenschaft des verwendeten Insulin voraussetzt.

### 2.1.5.1 Insulintherapie

Der tatsächliche Insulinbedarf bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 leitet sich bei absolutem Insulinmangel von der physiologischen Insulinsekretion ab [12]. Die Insulinsekretion aus den Betazellen der Langerhans-Inseln des Pankreas wird in erster Linie durch die Glukosekonzentration im Blut gesteuert. Das bedeutet, dass nach der Nahrungsaufnahme die Insulinsekretion stimuliert wird und bei Verminderung der Glukosekonzentration, wie beim Fasten, die Ausschüttung

gehemmt wird. Dieser Prozess läuft in zwei Phasen ab. Bereits in den ersten Minuten nach der Nahrungsaufnahme kommt es zu einer maximalen Insulinausschüttung der bereits gebildeten Insulingranula. In einer zweiten Phase, nach ca. zehn Minuten, erfolgt eine anhaltende Erhöhung der Insulinausschüttung. Diese pulsatile Sekretion ist für die Effektivität von Insulin und dessen Rezeptorenfunktion wichtig [7].

Um nun eine erfolgreiche Insulintherapie durchführen zu können, benötigt es für die Insulingabe eine Abstimmung der Ernährung mit der körperlichen Aktivität und der genauen Kenntnisse der Insulinwirkung. Nur so lässt sich das Auftreten von Hypoglykämien und Hyperglykämien mit Ketoazidosen vermeiden. Langfristig kann eine dauerhafte Senkung des BZ-Durchschnittes (HbA1c) das Risiko für Spätkomplikationen wie kardiovaskuläre Folgeerkrankungen sowie diabetische Retino-, Nephro- und Neuropathie minimieren [12].

An dieser Stelle folgt eine kurze Übersicht der in der Therapie des Diabetes mellitus Typ 1 anwendbaren Insuline.

Insulin	Handelsnamen (Wirkstoff)	Wirkbeginn [h]*	Wirkmaximum [h]*	Wirkdauer [h]*	Zulassung SS
<b>Langwirksame Insulin-Analoga</b>	Lantus (Glargin)	1-2	10-16	24	nein
	Levemir (Detemir)				nein ***
<b>Kurzwirksame Insulinanaloga**</b>	Humalog ( I Lispro)	Sofort-0,25	1-1,5	2-3	ja
	NovoRapid ( I Aspart)				ja
	Apidra (I Glulisin)				ja
<b>Normalinsulin (Altinsulin)</b>	Actrapid (HI)	0.5	2	4.6	ja
	Insuman RAPID (HI)				ja
	Lilly normal (HI)				ja
<b>Basal-Insulin (Verzögerungs- insulin)</b>	Lilly basal (NPH I)	1-2	4-6	8-12	ja
	Insuman Basal				ja
	Insulatard				ja
<b>Mischinsuline****</b>	Comb Typ 25	0,5	4-6	8-12	
	Humalog Mix 25				
	Novomix 30				

**Tabelle 1: Übersicht der angewendeten Insuline in der Therapie des Diabetes mellitus Typ 1**

\*Wirkungsbeginn, -maximum und –dauer sind dosisabhängig.

\*\*Durch die Insulinanaloga entfällt der Spritz-Ess-Abstand aufgrund eines schnelleren Wirkungsbeginnes [45].

\*\*\* Eine randomisiert kontrollierte Studie erfolgte für die Verwendung in der Schwangerschaft, Daten sind noch ausständig.

\*\*\*\*Mischinsuline werden vor allem bei Kindern mit T1D oder wenn ein einfaches Therapieschema notwendig ist z.B. bei geistigen Behinderungen verwendet.

## 2.1.5.2 Therapieformen

- **Intensivierte Insulintherapie (IIT):**

Diese Basis-Bolus Therapie ermöglicht dem Patienten eine individuelle Einnahme der Mahlzeiten und ihrer Menge, sowie den Zeitpunkt der Einnahme. Beim Basisinsulin verwendet man ein Verzögerungsinsulin und damit soll ca. 40%-50% des Tagesbedarfs abgedeckt werden. Das Bolusinsulin, das vor den Mahlzeiten injiziert wird, wird abhängig vom individuellen Bedarf 1-3 IE pro BE verabreicht. Die zusätzlichen Gaben der Korrekturereinheiten für die Senkung erhöhter Blutglukosewerte sind wiederum abhängig von der Insulinsensitivität und man berechnet, dass eine Insulineinheit eine Reduzierung von ca.  $50 \pm 30$  mg/dl der Blutglukose ausmacht. Umgekehrt heben 1 BE (12g Glukose) die Blutglukose um ca. 50mg/dl [12].

- **Insulinpumpen/Kontinuierliche subkutane Insulininfusion (CSII):**

Bei der CSII werden ausschließlich kurz wirksame Insuline (Normal-Insuline oder Insulinanaloga) verwendet. Dabei wird eine Teflonkanüle oder eine Stahlnadel (selten), in das Unterhautfettgewebe am Bauch oder an den Flanken gelegt, die durch einen Abgabeschlauch mit der Insulinpumpe verbunden ist. Die Pumpe appliziert dann kontinuierlich Insulin was eine feinere Einstellung der basalen Insulinrate ermöglicht. Ebenso werden auch Korrektur- und Bolus-Insulin über die Pumpe abgegeben. Indiziert ist die Insulinpumpe vor allem bei Typ 1 Diabetikern, bei Patienten mit ausgeprägter Hypoglykämieeigung sowie in der Schwangerschaft und bei Patienten mit dem Dawn-Phänomen, bei dem nachts eine Absenkung der Basalrate erfolgt und früh morgens wieder eine höhere Programmierung erforderlich ist [13].

- **Konventionelle Therapie (KIT):**

Bei dieser Therapieform werden zweimal täglich fixe Insulindosen verwendet. Dabei wird eine Insulinmischung aus dem Verzögerungsinsulin und dem Normalinsulin verabreicht (z.B. Novomix 30, Comb Typ 25, Humalog Mix 25). Die Startdosis beginnt z.B. morgens mit 12-16 IE und abends mit 8 IE. Auftitriert wird nach den Blutzuckerwerten und der

geschätzte Tagesbedarf beträgt 0,5-1,2 IE/kg KG. Der tatsächliche Bedarf hängt allerdings vom jeweiligen Lebensstil des Patienten ab, was das Körpergewicht, die Bewegung und die Ernährung miteinschließt. Diese Therapie wird bei Patienten mit T1D nur vorübergehend oder bei Umständen wo ein einfaches Insulinschema notwendig ist, angewendet [12].

## **2.2 Diabetes mellitus Typ 2**

### **2.2.1 Definition**

Der Diabetes mellitus Typ 2 präsentiert sich primär mit einer Insulinresistenz und nur einem relativem Insulinmangel, aufgrund einer Störung der Glukose-abhängigen Insulinsekretion [52]. Sekundär kommt es zu einem Versagen der Insulinsekretion mit Notwendigkeit einer Insulintherapie. Meist ist diese Diabetesform mit Problemen des metabolischen Syndroms assoziiert [10].

### **2.2.2 Epidemiologie**

In Österreich werden ca. 90% aller Diabetiker dem Typ 2 zugeordnet und die restlichen 10% dem Typ-1-Diabetes und anderen selteneren Diabetesformen. Weltweit bewohnen beinahe 50% aller an Diabetes mellitus Typ 2 erkrankten Menschen ein und dieselbe sogenannte „rote Zone“. Sie erstreckt sich von der Nord-tropischen Zone mit Nordafrika über den Südwesten, Süden, Südosten und den östlichen Teil von Asien. In dieser Zone gibt es viele Entwicklungsländer, die von der Globalisierung betroffen sind und einen Anstieg an Diabetes mellitus Typ 2 verzeichnen. Die Internationale Diabetes Föderation (IDF) hat eine Liste mit den Top 10 Ländern, die die höchste Rate an Menschen mit Typ 2 Diabetes zwischen 20 und 79 Jahren haben, veröffentlicht. Unter den ersten fünf findet man neben

Indien, China und Japan auch Pakistan und Ägypten [14]. In der Österreichischen Bevölkerung beträgt die Prävalenz derzeit 5%. Beide Geschlechter sind im gleichen Ausmaß betroffen. Dennoch muss man die hohe Dunkelziffer der nicht-diagnostizierten Typ-2-Diabetiker, mit bereits erhöhtem Risiko für makrovaskuläre Erkrankungen, beachten [15]. Ab dem 45. Lebensjahr sowie bei jüngeren Risikopersonen wird daher empfohlen, einen oralen Glukose-toleranztest durchzuführen, um im Behandlungsfall so früh wie möglich agieren zu können [16]. Da Patienten mit T2D immer jünger werden, sind wir im zunehmenden Ausmaße mit Schwangerschaften von Frauen mit T2D konfrontiert.

### 2.2.3 Ätiologie

Der primär nicht insulinpflichtige T2D, ist die häufigste Form des Diabetes mellitus. Hier liegt im Gegensatz zum Typ 1 Diabetes ein relativer Mangel an Insulin vor. Die Insulinausschüttung kann normal oder gesteigert sein. Die Zielorgane weisen eine verminderte Empfindlichkeit dem Insulin gegenüber auf. Genetische Veranlagungen, sowie eine ungesunde Lebensweise mit Gewichtszunahme durch vermehrte Zufuhr von Kalorien und verminderter körperlichen Aktivität spielen hier eine wichtige Rolle in der Pathogenese des T2D. All diese Faktoren fördern nicht nur das Auftreten von Diabetes mellitus Typ 2, sondern auch Fettleibigkeit, Dyslipidämie und arterielle Hypertonie, die man unter dem Sammelbegriff „metabolisches Syndrom“ zusammenfasst [7].

Bewegungsarmut, hyperkalorische Ernährung sowie genetische Disposition sind die wichtigsten Ursachen für die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2. Das Risiko steigt mit dem Lebensalter an. Verwandte oder Nachkommen von Typ-2-Diabetikern sowie Frauen mit Gestationsdiabetes weisen ein erhöhtes Risiko einen T2D zu bekommen.

## 2.2.4 Klinik

Frühe Stadien sind meist asymptomatisch und werden erst bei Blutzuckerspiegeln von  $\geq 200$ mg/dl klinisch auffällig. Polyurie, unerklärlicher Gewichtsverlust, generalisierter Juckreiz, verminderte Sensibilität, erhöhte Infektanfälligkeit sowie Wundheilungsstörungen und Sehstörungen gehören hier zur Hauptsymptomatik.

### Das metabolische Syndrom

Zumindest drei der folgenden Kriterien müssen zutreffen:

- Abdominelle Adipositas mit einem Bauchumfang bei Männern  $>102$ cm und bei Frauen  $>88$ cm
- Triglyzeride  $> 150$ mg/dl
- HDL-Cholesterin bei Männern  $< 40$ mg/dl und bei Frauen  $< 50$ mg/dl
- Blutdruck  $\geq 130/85$ mmHg
- Nüchtern-Plasmaglukose  $> 100$ mg/dl
- Typ 2 Diabetes

Weist der Patient nur einen Nüchtern Blutzucker von 100-125mg /dl auf, dann sollte ein oGTT durchgeführt werden [6,15].

## 2.2.5 Diagnose Diabetes mellitus Typ 2

Nach den neuen Praxis-Leitlinien der Deutschen Diabetes-Gesellschaft von Oktober 2010 werden neben dem Gelegenheits-Plasmaglukosewert von  $\geq 200$ mg/dl, der Nüchtern-Plasmaglukose von  $\geq 126$ mg/dl und dem oGTT-2-h-Wert im venösen Plasma  $\geq 200$ mg/dl, neuerdings auch der HbA1c  $\geq 6,5\%$  zur Diabetes Diagnose herangezogen [10]. Ein internationales Expertenkomitee hat diese Empfehlung aufgrund der Beurteilbarkeit des chronischen Glykämieverlaufes und der Variabilität der Glukosebestimmung, herausgegeben. Demnach soll die Diagnose bei Werten von  $\geq 6,5\%$  gestellt werden und bei Werten von  $\geq 6,0\%$  und  $\leq 6,5\%$ , Maßnahmen zur Prävention gesetzt werden. Laut der Österreichischen

Gesellschaft für Diabetes ist diesem neuen Glied der Diagnose aber nicht viel Beachtung zu schenken, da die Aussagekraft des HbA1c unter bestimmten Bedingungen (Hämoglobinopathien, Anämien, Urämie, Hemmung der Glykierung, Schwangerschaft) eingeschränkt ist und die analytischen Methoden nicht ausreichend standardisiert sind [11]. Zur besseren Orientierung folgt an dieser Stelle noch einmal eine Tabelle mit den Norm-, Grenz- und pathologischen Werten der Glukose.

		Plasma		Vollblut	
		Venös	Kapillär	Venös	Kapillär
<b>Nüchtern- Wert</b>					
Normal	mg/dl	<b>&lt;100</b>	<100	<90	<90
	mmol/l	<b>&lt;5.6</b>	<5.6	<5.0	<5.0
Gestörte Nüchtern-Glukose	mg/dl	<b>100-125</b>	100-125	90-109	90-109
	mmol/l	<b>5.6-6.9</b>	5.6-6.9	5.0-6.1	5.0-6.1
Diabetes mellitus	mg/dl	<b>≥126</b>	≥126	>110	>110
	mmol/l	<b>≥7.0</b>	≥7.0	>6.1	>6.1

<b>2-h Wert (75 g OGTT)</b>					
Normal	mg/dl	<b>&lt;140</b>	<160	<120	<140
	mmol/l	<b>&lt;7.8</b>	<8.9	<6.7	<7.8
Gestörte Glukosetoleranz	mg/dl	<b>140-199</b>	160-219	120-179	140-199
	mmol/l	<b>7.8-11.1</b>	8.9-12.1	6.7-9.9	7.8-11.1
Diabetes mellitus	mg/dl	<b>≥200</b>	≥220	≥180	≥200
	mmol/l	<b>≥11.1</b>	≥12.2	≥10.0	≥11.1

**Tabelle 2: Norm-, Grenz- und pathologische Werte der Glukose [11]**

### Diagnosekriterien des Diabetes mellitus:

- Klassische Diabetes-Symptome wie Polyurie, Polydipsie, Gewichtsverlust, ein HbA1c von  $\geq 6,5\%$ , eine Nicht-Nüchtern-Glukose von  $\geq 200\text{mg/dl}$  ( $11,1\text{ mmol/l}$ )
- Nicht-Nüchtern-Glukose von  $\geq 200\text{mg/dl}$  an mindestens zwei verschiedenen Tagen
- Nüchtern-Glukose  $\geq 126\text{mg/dl}$  ( $7,0\text{mmol/l}$ ) an mindestens zwei verschiedenen Tagen
- Glukose  $\geq 200\text{mg/dl}$  , 2 Stunden nach 75g Glukose (OGTT)

Bei Werten der Nüchtern-Glukose von  $100\text{-}125\text{mg/dl}$  und/oder Werten der Glukose von  $140\text{-}199\text{mg/dl}$  2 Stunden nach 75g Glukose (OGTT), wird eine gründliche Aufklärung über das Diabetesrisiko, Behandlung von Risikofaktoren und eine erneute Risikobestimmung nach einem Jahr durchgeführt.

## 2.2.6 Therapie des Diabetes mellitus Typ 2

Etwa einem Drittel aller Patienten kann durch Diät und regelmäßige Bewegung die initiale Gabe von oralen Antidiabetika- oder Insulintherapie erspart bleiben. Mittels Ernährungs-, Bewegungs- und Raucherberatung werden erste Grundsteine für eine optimale Basis-Therapie gelegt. Gelingt trotz dieser Maßnahmen keine zufriedenstellende Blutzuckereinstellung und ist der HbA1c-Wert  $\geq 6,5\%$  (abhängig vom individuellen Therapieziel), wird eine medikamentöse antidiabetische Therapie angestrebt.

### 2.2.6.1 Orale Antidiabetika

Zurzeit stehen insgesamt fünf verschiedene Substanzklassen der oralen Antidiabetika zur Verfügung. Sie unterscheiden sich in Wirkmechanismus, Effizienz, Nebenwirkungen und durchschnittlicher HbA1c- Senkung.

Metformin wurde in den ADA-EASD-Guidelines als initiale medikamentöse Therapie in Kombination mit Lebensstilmodifikation für alle Patienten unabhängig von ihrem Körpergewicht empfohlen [18]. Sollte der HbA1c aber über  $>9\%$  liegen, dann wird eine Kombinationstherapie von Metformin mit einer anderen Substanz aus der Tabelle angestrebt. Bei Patienten, die bereits mit zwei verschiedenen Substanzklassen behandelt wurden und deren HbA1c immer noch unbefriedigend eingestellt ist, wird ein drittes orales Antidiabetikum verabreicht oder eine Insulintherapie empfohlen. Die Österreichische Diabetes Gesellschaft empfiehlt einen Zielwert des HbA1c von unter  $6,5\%$  für Typ-2-Diabetiker. Besonders hingewiesen wird in der aktuellen Leitlinie allerdings darauf, dass man den HbA1c Ziel-Wert bei Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen und langer Diabetesdauer auch höher ansetzen kann [17]. Für die Schwangerschaft ist derzeit keines der oralen Antidiabetika zugelassen.

Wirkstoff	HbA1c Reduktion	Hypoglykämierisiko
<b>Biguanide (Metformin)</b>	1-1.5%	Nein
<b>Vorteile:</b>	<b>Nachteile:</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gewichtsneutral</li> <li>• Reduktion makrovaskulärer Ereignisse</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gastrointestinale Nebenwirkungen (Diarrhoe)</li> <li>• Gefahr Laktacidose</li> <li>• KI: bei NINS, Leberinsuffizienz</li> </ul>	
<b>Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid, Glimepirid)</b>	1-1,5%	Ja
<b>Vorteile:</b>	<b>Nachteile:</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Positive Endpunktdaten für mikrovaskuläre Komplikationen bei Glibenclamid</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mögliche Gewichtszunahme</li> <li>• Hypoglykämiegefahr</li> <li>• Kombination mit Metformin erhöht kardiovaskuläres Risiko bei kardiolog.Pat. lt.UKPDS</li> </ul>	
<b>α-Glukosidase-Hemmer (Acarbose)</b>	0.5-1%	Nein
<b>Vorteile:</b>	<b>Nachteile:</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gewichtsneutral</li> <li>• Keine Hypoglykämie Gefahr</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Häufig gastrointestinale NW</li> <li>• Geringe HbA1c Senkung</li> </ul>	
<b>PPAR-γ- Liganden (Pioglitazon)</b>	1-1.5%	Nein
<b>Vorteile:</b>	<b>Nachteile:</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mögliche β-Zell Protektion</li> <li>• Reduktion makrovaskulärer Ereignisse</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gewichtszunahme</li> <li>• Periphere Ödeme</li> <li>• Frakturen bei Frauen</li> <li>• Rosiglitazon wurde von EMEA von Markt genommen, wegen erhöhtem kardiovaskulärem Risiko.</li> <li>• KI: Herzinsuffizienz</li> </ul>	
<b>DPP IV Inhibitoren (Gliptine)</b>	1-1.5%	Nein
<b>Vorteile:</b>	<b>Nachteile:</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gewichtsneutral</li> <li>• Hypoglykämiegefahr in Kombination mit Sulfonylharnstoffen</li> <li>• Günstiges Nebenwirkungsprofil</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine Langzeiterfahrung</li> </ul>	
<b>GLP-1 Agonisten (Exenatide, Liraglutide)</b>	0.8-1.1%	Nein
<b>Vorteile:</b>	<b>Nachteile:</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gewichtsabnahme</li> <li>• Blutdrucksenkung</li> <li>• Positive Effekte auf β-Zellfunktion und – Masse</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gastrointestinale Nebenwirkung</li> <li>• Keine Langzeiterfahrung</li> <li>• Antikörperbildung mit fraglicher Wirkungsabschwächung</li> </ul>	
<b>Insulin</b>	≥2%	Ja
<b>Vorteile:</b>	<b>Nachteile:</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine Dosisobergrenze</li> <li>• Viele Typen</li> <li>• Flexible Regelung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gewichtszunahme</li> </ul>	

**Tabelle 3: Charakteristika antidiabetischer Therapien [17,18]**

## 2.2.6.2 Insulintherapie

- **Konventionelle Therapie (KIT):**

Bei der KIT wird ein Mischinsulin verwendet (Tab.1) wobei am Morgen ungefähr 2/3 und vor dem Abendessen ca. 1/3 des Tagesbedarfs an Insulin appliziert wird [6]. Wichtig dabei ist die regelmäßige Mahlzeiteinnahme, da es ansonsten zu Hypoglykämien kommen kann.

- **Prandiale Insulintherapie (PIT):**

Die Insulintherapie besteht aus der prandialen Gabe von kurzwirksamen Insulinen und ermöglicht eine flexible Einnahme von Mahlzeiten, jedoch muß noch genügend basale Insulinsekretion für den Basisbedarf vorhanden sein [6]. Sollte dies nicht mehr der Fall sein, wird zusätzlich eine Basisinsulin appliziert.

- **Intensivierte Insulintherapie (IIT):**

Bei dieser Therapieform dominiert das Basis-Bolus Prinzip mit Applikation von kurzwirksamen Insulin zum Essen und Basisinsulin vor allem abends. Nähere Angaben zu dieser Insulintherapie wurden in Kapitel 2.1.5.2 beschrieben.

## 3. Gestationsdiabetes

### 3.1 Definition

Der Gestationsdiabetes, ist eine **erstmalig** in der Schwangerschaft aufgetretene oder diagnostizierte Glukosetoleranzstörung. Bei der Mehrzahl der betroffenen Frauen verschwindet der GDM nach Beendigung der Schwangerschaft wieder, bei Manchen kann sich allerdings ein Typ 2 Diabetes, selten auch ein Typ 1 Diabetes, entwickeln [19]. In der Schwangerschaft ist es durch den gesteigerten Insulinbedarf einfach, bereits latent vorhandene diabetische Stoffwechselprobleme ausfindig zu machen. Wie bereits angeführt, wirken die von der Plazenta produzierten Hormone diabetogen und tragen somit zu einer Erhöhung des Blutzuckers bei. 3-5% aller Schwangerschaften sind von diesen Stoffwechselproblemen betroffen [20].

### 3.2 Ätiologie

Die Ursache des Schwangerschaftsdiabetes ist bis heute noch nicht ausreichend geklärt. Klar ist, dass in der Schwangerschaft der Bedarf an Insulin erhöht ist (siehe Kapitel 1). Die Umstellung des Hormonhaushaltes wird als ursächlicher Grund herangezogen. Insulin und die in der Schwangerschaft in hoher Konzentration vorliegenden Hormone wie Östrogen, Progesteron und HCG interagieren vermutlich miteinander. Frauen mit positiver familiärer Diabetes Anamnese, einem Gestationsdiabetes in einer vorangegangenen Schwangerschaft, Übergewicht oder einem Geburtsgewicht von über 4500g in vorangegangenen Schwangerschaften haben ein erhöhtes Risiko, einen Schwangerschaftsdiabetes zu entwickeln [21]. Nach Schwangerschaften mit GDM besteht ein 50% Risiko einer erneuten Glukosetoleranzstörung. Des Weiteren besteht bis zu 10 Jahren nach der Entbindung das Risiko einen manifesten Diabetes mellitus, in den meisten Fällen, einen Typ 2, zu entwickeln [19].

### 3.3 Die Klassifikation des GDM nach White

Die Klassifikation nach **Priscilla White** (17.03.1900-16.12.1989), einer amerikanischen Diabetologin, wurde vor mehr als 50 Jahren definiert. In dieser Einteilung nahm man auf Manifestationsalter, Diabetesdauer und mütterliche Komplikationen Rücksicht. In erster Linie wollte man damit den Entbindungszeitpunkt festlegen. Nach mehreren Jahren wurde die Klassifikation aber modifiziert, um Patientinnen von verschiedenen Institutionen vergleichbar zu machen [22]. Anzumerken ist, dass die Einteilung nach White nicht nur den während der Schwangerschaft erstmalig aufgetretenen Diabetes beinhaltet, sondern auch preexistente Diabetesformen v.a. T1D mit einschließt.

- **White A:** Diätische Therapie bei jeglicher Manifestation oder Dauer, keine Insulinpflicht, 1 Blutzucker- Grenzwert des oGTT überschritten
- **White B:** Beginn >20. Lebensjahr oder Dauer ≤ 10 Jahren, Insulinpflicht
- **White C:** Manifestation im 10.-19. Lebensjahr oder Dauer unter 10-19 Jahre
- **White D:** Beginn <10.Lebensjahr oder Dauer >20 Jahre oder chronische Hypertonie oder diabetische Retinopathie
- **White E:** Arteriosklerose der Beckenarterien
- **White F:** diabetische Nephropathie (Kimmelstiel- Wilson)
- **White G:** Viele Komplikationen
- **White H:** Koronarsklerose
- **White R:** proliferative Retinopathie oder Glaskörperblutung
- **White T:** Status nach Nierentransplantation

In Graz auf der Abteilung für Geburtshilfe hat man eine weitere Unterteilung vorgenommen:

- **White A/0:** Erstmanifestation während der Schwangerschaft, diätische Therapie (ca.84%)
- **White A/B:** 2 oder mehrere pathologische oGTT-Werte, mittlerer Blutglukose- Wert >90mg/dl
- **White B/0:** Erstmanifestation in der Schwangerschaft, Nüchtern-Blutzucker >95mg/dl [2,20]

### 3.4 Komplikationen des GDM

Da der Gestationsdiabetes meist asymptomatisch verläuft, ist es schwierig ihn rechtzeitig oder meist überhaupt zu diagnostizieren. Zeichen wie Polyurie, Durst, vermehrte Gewichtszunahme in der Schwangerschaft, sowie höheres Alter, Hypertonie oder die Zugehörigkeit zu ethnischen Gruppen mit hoher Diabetesprävalenz (insbesondere asiatischer Herkunft) und ein metabolisches Syndrom, können an einen Gestationsdiabetes denken lassen [11]. Harnwegsinfekt, Hydramnion, Sektio und Präeklampsie sind die häufigsten Komplikationen bei Schwangeren mit Gestationsdiabetes. Durch die vorherrschende Glukosurie, die zu einer osmotischen Polyurie führt, ist der Schluckreflex des Fötus vermindert und ein Hydramnion die Folge. Durch den erhöhten Blutzuckerspiegel und dessen Folgen wie dem Bluthochdruck, kann die Plazenta minderversorgt werden oder sogar absterben. Das kann einerseits zu einem intrauterinen Fruchttod oder zu einer Frühgeburt vor der 37. Schwangerschaftswoche führen [20]. Weiteres haben Gestationsdiabetikerinnen ein erhöhtes Risiko, nach Beendigung der Schwangerschaft einen manifesten Diabetes mellitus, in den meisten Fällen einen Diabetes mellitus Typ 2, zu entwickeln. Aufgrund dieser Gefahr werden Frauen angehalten, nach der Schwangerschaft regelmäßige Stoffwechselkontrollen (HbA1c), zumindest halbjährlich, zu machen. Regelmäßige Bewegung und Gewichtsreduktion werden ebenfalls angeraten [23]. Immerhin besteht nach Schwangerschaften mit GDM bei 50% der Frauen das Risiko, an einer erneuten Glukosetoleranzstörung in der Folgeschwangerschaft zu erkranken [19].

Die fetale Entwicklung kann, wenn der Blutzucker der Mutter nicht optimal eingestellt ist, erheblich gestört werden. Durch die Hyperglykämie der Mutter reagiert der Fötus mit einer erhöhten Insulinausschüttung, was nach der Geburt zu einer Hypoglykämie des Neugeborenen führen kann. Diese Unterzuckerung ist besonders für das Gehirn schädlich - zentralnervöse Schädigungen können die Folgen sein. [21] Durch die schlechte Stoffwechseleinstellung kommt es auch zu einer Makrosomie des Feten. Diese Komplikation wird bei der Wachstumskurve

über der 90. Perzentile angegeben und ist mit ein Grund für die höhere Sectio- und Schulterdystokierate bei GDM-Patientinnen.

Neben dem Hyperinsulinismus und der Hypoglykämie leiden die Neugeborenen auch unter Hyperbilirubinämie und Hypokalzämie. Diese Kinder haben im späteren Leben ein erhöhtes Risiko übergewichtig zu werden und ein metabolisches Syndrom bis hin zu einem Diabetes zu entwickeln, da das fetale Pankreas in utero überbeansprucht worden ist [20].

Bei ca. 10% der Schwangeren mit GDM wird nach der Geburt ein Diabetes mellitus Typ 2 diagnostiziert [30]. Auch laufen diese Frauen Gefahr, ein metabolisches Syndrom zu entwickeln. Bei jungen Frauen mit GDM zeigt sich im Gegensatz zu Frauen ohne GDM in der Anamnese dazu auch ein erhöhtes Risiko an kardiovaskulären Komplikationen [26].

Bereits kurz nach der Geburt konnten vaskuläre Störungen wie endotheliale Dysfunktion und eine zunehmende Intima-Media Dicke der Karotis Arterien verzeichnet werden [30].

## **3.5 Diagnose und Screening des GDM**

### **3.5.1 Screening-Verfahren-Chronik**

Bereits im Jahre 1964 haben O'Sullivan und Mahan nach möglichen Zusammenhängen zwischen einer gestörten Glukosetoleranz in der Schwangerschaft und einem nach der Schwangerschaft auftretenden Diabetes mellitus geforscht. Frauen, deren Glukose- Werte während der Schwangerschaft über der Norm waren, wurde ein hohes Risiko einen manifesten Diabetes mellitus, 8 Jahre nach Schwangerschaftsbeendigung zu entwickeln, eingeräumt [24]. 1982 wurden die Originaldaten dann von Carpenter und Coustan adaptiert. Da sich die Messmethode aber auch die Probenaufbereitung veränderte, wurden auch die Grenzwerte neu definiert. O'Sullivan führte die Messungen noch mit der Somogyi-

Nelson-Methode aus Vollblut durch, die einen Abzug von 5 mg/dl zur Folge hatte. Dies sollte der aktuell üblichen Methodik mit der Messung aus venösem Plasma einen Zuschlag von 14 Prozent. Die neuen Grenzwerte waren 95/180/155 mg/dl [25]. Diese Daten wurden bei dem 4. Internationalen Workshop des GDM in Chicago 1997 von der American Diabetes Association (ADA) und der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) akzeptiert und übernommen. Die DDG und ÖDG übernahmen diese Werte jedoch mit der Ausnahme, dass ein pathologischer Glukosewert ausreicht, um eine gestörte Glukosetoleranz (IGT) zu diagnostizieren [26]. 2008/2009 wurden die Ergebnisse der HAPO-Studie von einer Experten-Kommission verifiziert, analysiert und aufgrund dessen, neue Werte festgelegt.

Bei dieser Studie wurden zwischen Juli 2000 und April 2006, über 25.000 schwangere Frauen in 15 Zentren verteilt auf neun Länder, einem 75g oGTT zwischen der 24. und der 32. Schwangerschaftswoche unterzogen. Ein direkter Zusammenhang zwischen dem Auftreten GDM-assoziierter Komplikationen und den Glukosewerten während eines zweistündigen 75g oGTT, konnte bewiesen werden. Primäre Endpunkte waren ein Geburtsgewicht über der 90. Perzentile, primärer Kaiserschnitt, neonatale Hypoglykämie und eine kindlich gemessene C-Peptid Konzentration ebenfalls über der 90. Perzentile. Sekundäre Endpunkte waren Frühgeburt (vor der 37. Schwangerschaftswoche), Schulterdystokie oder Geburtsverletzungen anderer Art, Hyperbilirubinämie, Notwendigkeit zur Intensivmedizinischen Überwachung und Präeklampsie.

Die Studie konnte Beziehungen zwischen den steigenden Werten von Nüchtern, 1h und 2h Plasma Glukose oGTT und den primär festgelegten Endpunkten aufzeigen, ausgenommen der primäre Kaiserschnitt und die klinische neonatale Hypoglykämie. Bei diesen beiden konnten aber trotzdem schwächere Assoziationen hergestellt werden [27]. Nach Veröffentlichung dieser Studienergebnisse wurden im Rahmen zweier Konsensus Konferenzen (Passadena 2008, Sorrento 2009) die Klassifikation der Bewertung des 75g oGTT festgelegt (siehe Kapitel 2.5.2.). Im November 2009 wurde diese Klassifikation im Rahmen der 37. Jahrestagung der ÖDG in die „Leitlinien für die Praxis“ aufgenommen [26]. Jedoch ist zu berücksichtigen, dass die WHO noch derzeit an internationalen Empfehlungen zum Screening auf GDM arbeitet.

Dazu hat Priv. Doz. OA Dr. Karl Horvath ein interessantes systematisches Review verfasst, wo der Nutzen eines generellem Screening auf GDM in Frage gestellt wird [32].

Referenz	Plasma Glukose (mmol/l)			
	nüchtern	1h	2h	3h
O'Sullivan & Mahan (1964)	≥ 5.0	≥ 9.2	≥ 8.1	≥ 6.9
NDDG (1979)	≥ 5.8	≥ 10.6	≥ 9.2	≥ 8.0
Carpenter & Coustan (1982)	≥ 5.3	≥ 10	≥ 8.6	≥ 7.8
Finnische Richtlinien (2008)	≥ 5.3	≥ 10	≥ 8.6	-
WHO (1990)	≥ 7.0	-	≥ 7.8	-
Australien (1998)	≥ 5.5	-	≥ 8.0	-
Neuseeland (1998)	≥ 5.5	-	≥ 9.0	-

**Tabelle 4: Empfohlene Werte bei 75g-oGTT [30]**

(1mmol/l=18,0182mg/dl)

### 3.5.2 Diagnose laut der ÖDG

Die Diagnose des GDM erfolgt mittels eines 75g oGTT zwischen der 24.-28. Schwangerschaftswoche. In dieser Zeit ist die Kapazität des fetalen Pankreas schon stark beansprucht, dennoch bleibt noch genügend Zeit um einem fetalen Hyperinsulinismus entgegenzuwirken. Dieser Test ist seit 2010 in Österreich verpflichtend im Rahmen der Mutter-Kind-Pass Untersuchung zu erledigen. Die Kriterien sind weltweit nicht einheitlich festgelegt, aber in Europa wird der 75g-oGTT durchgeführt. Wenn allerdings ein hohes Risiko für GDM oder für vorbestehende unerkannte Stoffwechselstörungen besteht, sollte bereits im 1. Trimenon, zwischen der 12. und 16. Schwangerschaftswoche, ein 75g-oGTT bzw. zumindest eine Nüchtern-blutglukosemessung einschließlich einer HbA1c - Bestimmung durchgeführt werden. Bei Werten innerhalb der Norm wird der oGTT zwischen der 24.-28. Schwangerschaftswoche wiederholt [19].

#### **Risikofaktoren:**

- Übergewicht (BMI  $\geq 27,0$  kg/m<sup>2</sup>)
- GDM in einer vorangehenden Gravidität
- Diabetes bei Eltern/Geschwistern
- Geburt eines Kindes  $\geq 4500$ g
- Totgeburt
- Kongenitale fetale Fehlbildungen in einer vorangehenden Gravidität
- Habituelles Abortus ( $\geq 3$  Fehlgeburten hintereinander)

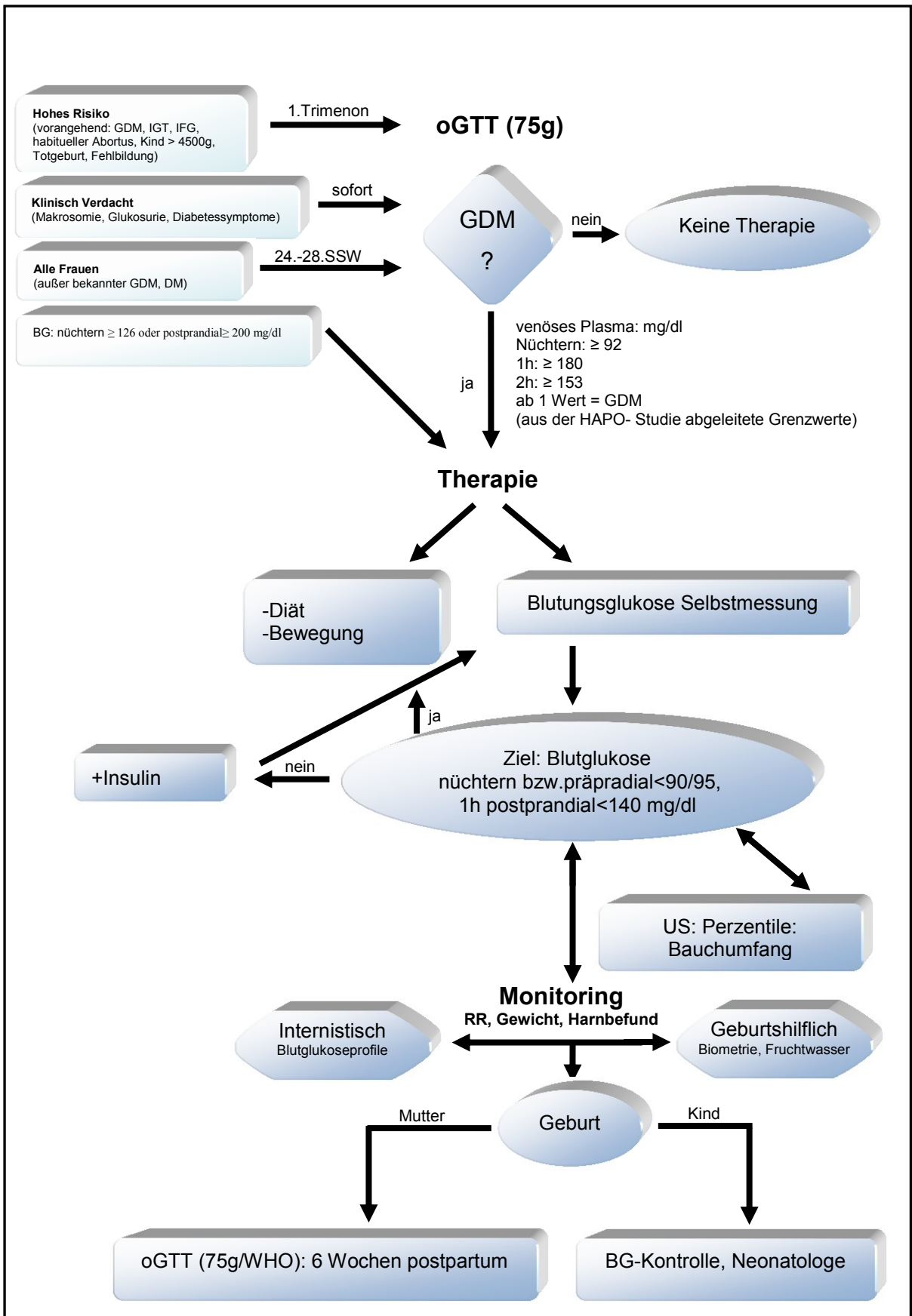


Abbildung 2: Diagnose des Gestationsdiabetes [11]

### 3.5.3 Methodik des oralen Glukosetoleranztestes

Der Test sollte morgens nach achtstündigem Fasten erfolgen. Drei Tage vor dem Test soll eine normale Mischkost eingenommen werden und Sport nur mäßig betrieben worden sein. Bei Nüchternblutzuckerwerten von  $>126$  mg/dl oder einem postprandialen Blutglukosewert von  $> 200$ mg/dl kann auf die Durchführung eines oGTT verzichtet werden, da diese Werte eindeutig auf einen manifesten Diabetes mellitus hinweisen. Die Glukose-Lösung (75g in 300ml Wasser) soll die Schwangere innerhalb von 3-5 min. trinken. Während des Testes soll sie sitzen, nicht rauchen und sonst keine zusätzlichen Flüssigkeiten zu sich nehmen. Weitere Blutglukosebestimmungen erfolgen 60min. und 120min. nach Trinkbeginn.

<b>Bewertung: OGTT 75 g</b>	
<i>Zeitpunkt</i>	<i>venöses Plasma (mg/dl)</i>
Nüchtern	$\geq 92$
1 h	$\geq 180$
2 h	$\geq 153$

**Tabelle 5: Grenzwerte des Glukosetestes**

Wird nun ein Wert überschritten, liegt eine gestörte Glukosetoleranz vor. Werden zwei Blutglukosewerte erreicht oder überschritten, so liegt ein manifester GDM vor [21]. Empfohlene Messmethoden sind die kapilläre Blutglukosebestimmung mit sofortiger qualitätsgesicherter Methode oder das Kapillarblut als Hämlysat oder Venöses Blut ( Na Fluorid).

Bei pathologischem oGTT geht man in der Diabetesambulanz an der Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel des Uniklinikums Graz folgendermaßen vor:

1. Routineblutabnahme (Blutbild, Leber-, Nierenwerte, Lipidstatus, Schilddrüse) und Harnbefund inkl. Mikroalbumin.
2. Ernährungsberatung
3. Einschulung auf Blutzuckerselbstkontrolle und Dokumentation der BZ-Werte

4. 1 bis 2 mal wöchentliche Besprechung des eigenständig geführten Blutzucker-Protokollheftes und des Ernährungsprofils, Kontrollen abhängig von den BZ-Werten 1-2mal wöchentlich
5. Bereitstellung von telefonischer Erreichbarkeit und/oder e-Mail Kontakten

## 3.6 Komplikationen des Schwangerschaftsdiabetes

Im Kapitel 3.4 wurden bereits die mütterlichen und kindlichen Komplikationen oberflächlich beschrieben. In diesem Kapitel will ich nun näher auf beide Komponenten eingehen.

### 3.6.1 Fetale Komplikationen

#### Frühgeburt

Die Frühgeburt wird laut Pschyrembel definiert als eine vor der Beendigung der 37.Schwangerschaftswoche eingetretene Geburt.

Bei schwangeren Frauen, die einen präexistenten Diabetes mellitus Typ 1 aufweisen, zeigte eine französische Multicenter Studie einen Anstieg der Frühgeburtenrate bei schlechter Stoffwechseleinstellung von 25%, bei guter Blutglukoseeinstellung und auf 58% bei schlechter Stoffwechseleinstellung (HbA1c >8%) [22].

In der HAPO Studie wurden 1608 von den letztendlich 23.316 Teilnehmerinnen, das sind 6,9%, mit einer Frühgeburt, egal ob spontan oder eingeleitet, verzeichnet. Verglichen mit 9,6% der Säuglinge, die eine Makrosomie aufwiesen und 8,0% die eine intensive postpartale Betreuung benötigten, machen die Frühgeburten einen geringen Prozentsatz aus. Auch konnte die Studie keine eindeutigen Zusammenhänge zwischen erhöhter Blutglukose und Frühgeburt zeigen.

Vielmehr wird der Zusammenhang von GDM und Frühgeburt bei der Präeklampsie und anderen hypertensiven Erkrankungen wie intrauteriner Wachstumsretardierung, in der Schwangerschaft gesucht [31].

### **Embryopathia diabetica**

Für die Entstehung von Missbildungen ist es entscheidend, wie die Blutzuckereinstellung zum Zeitpunkt der Konzeption ist. Hier spielen sowohl die Hyperglykämie und die Ketoazidose als auch die Hypoglykämie und die mögliche Hypoxie eine Rolle [2]. Durch die Normoglykämie vor und während der Konzeption kann das Fehlgeburtenrisiko bis auf 0,8% gesenkt werden [3,43]. Verschlussstörungen im Bereich des Neuralrohrs, kardiovaskuläre Fehlbildungen und das kaudale Regressionssyndrom kennzeichnen die diabetische Embryopathie [2].

### **Fetopathia diabetica**

Die chronische mütterliche und fetale Hyperglykämie wirken stimulierend auf das fetale Pankreas und seine Insulinproduktion. Es kommt zu einem Hyperinsulinismus der die Fetteinlagerung beim Fetus fördert.<sup>1</sup> Fetale Makrosomie sowie Retardierung funktioneller Reifungsprozesse, wie der Ossifikation und dem Blutbildungssystem sind Zeichen einer diabetischen Fetopathie.

### **Hydramnion**

Ursache des Polyhydramnion kann die schlechte Stoffwechseleinstellung der Mutter sein. Bei Vorliegen eines solchen Problems sollte sorgfältig sonographisch nach fetalen Fehlbildungen vor allem im Bereich von Ösophagus, Magen und Darms gesucht werden [3].

<sup>1</sup>Albrecht Pfeleiderer, Meinert Breckwolddt, Gerhard Martius , Gynäkologie und Geburtshilfe. Stuttgart, New York: Thieme,2000:325

## **Makrosomie**

Die Makrosomie bzw. LGA (Large for gestational age) wird als fetales Gewicht >4000g oder als Geburtsgewicht >4500g definiert. Thoraxapertur und eine Abdomenzirkumferenz  $\geq$  90. Perzentile im Ultraschall sind die beiden Hauptkriterien für die Diagnose einer Makrosomie. Nach Ursachen wird nach wie vor gesucht, dennoch können neben der mütterlichen Hyperglykämie, Kortikoiderhöhung und IGF, schon einige Faktoren herangezogen werden. Das Makrosomierisiko ist bei bereits geringgradig veränderten hyperglykämischen Blutzuckerwerten signifikant [23]. Eine mittlere Blutglukose von >110mg/dl kann bereits zu einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Makrosomie führen [39]. In der Sonographie ist eine solche Komplikation zwischen der 26. und 28. Schwangerschaftswoche feststellbar. Makrosome Kinder haben mehr Körperfett wegen der erhöhten Glukosezufuhr, jedoch sind Kopfgröße und Gehirnmasse unverändert. Bei ausgeprägter Makrosomie besteht ein erhöhtes Risiko für perinatale Mortalität und intrauterinem Fruchttod [23]. Es ist wissenschaftlich belegt, dass Kinder mit Makrosomie einem erhöhten Risiko für Adipositas im späteren Leben ausgesetzt sind. Auch weisen diese Kinder einen gestörten Glukosestoffwechsel sowie eine gestörte Betazellfunktion auf [26].

## **Schulterdystokie**

Bei bestätigter Makrosomie ist das Risiko einer Schulterdystokie beim Geburtsvorgang gegeben. Dies zeigt eine Sekundäranalyse der ACHOIS-Studie, bei der die Fragestellung verfolgt wurde, ob die Behandlung von Frauen mit Gestationsdiabetes das Risiko perinataler Komplikationen reduziert. Bei der Schulterdystokie unterscheidet man einen hohen Schultergeradstand, bei dem es zu einem Verhaken der vorderen Schulter vor der Symphyse kommt und der Kopf nach Austritt nicht freigegeben wird, von einem tiefen Schulterquerstand, bei dem die äußere Drehung des Kopfes nicht stattfindet. Im Gegensatz zum hohen Schultergeradstand ist die Entwicklung des Kindes hier nicht beeinträchtigt. Um dieses Risiko zu reduzieren, wird derzeit über eine elektive Sectio kontrovers diskutiert [38,39].

### **Intrauterine Retardierung**

Wachstumsverzögerungen finden sich hauptsächlich bei Schwangeren mit vaskulären Problemen. Auch hat man bei Diabetikerinnen der Gruppe White D, R und F überwiegend diese Retardierung gefunden. Die chronische Plazenta-insuffizienz kann zu einer intrauterinen Retardierung führen.

Ein zusätzlicher Hinweis neben Abdomen- und Kopfumfang sowie Gewichtsbestimmung, ist das Oligohydramnion, das zu 90% mit der intrauterinen Retardierung vergesellschaftet ist [23].

### **Neonatale Hypoglykämie**

In der HAPO-Studie wurde die neonatale Hypoglykämie folgendermaßen definiert:

<30,6mg/dl Glukose in den ersten 24h nach Geburt

45mg/dl Glukose nach den ersten 24h nach Geburt

Lediglich 480 von den 23.316 Frauen (2,1%) hatten Neugeborene mit Hypoglykämie [31].

Durch die Abnabelung kommt es zur Substratunterbrechung. Nur mehr geringe Glykogenreserven und ein niedriger Anteil an Glukagon und Katecholaminen stellen ein hohes Hypoglykämierisiko dar. Die niedrigsten Werte sind 1-3 Stunden postpartal zu erwarten, verlaufen aber meistens symptomlos [23].

## 3.6.2 Mütterliche Komplikationen

### **Maternale Hypoglykämien**

Aufgrund einer verstärkten Insulinsensibilität, die insbesondere im 1. Trimenon auftritt, besteht in dieser ersten Phase ein verstärktes Hypoglykämierisiko mit Gefahr von schweren Unterzuckerungen bei Frauen mit T1D. Zusätzlich befindet sich die schwangere Frau durch die strenge normnahe Blutzuckereinstellung immer auf einer Gradwanderung zur Unterzuckerung [22].

### **Infektionen**

Die im 2. und 3. Trimenon auftretende Insulinresistenz ist für die Verstärkung der Hyperglykämie verantwortlich. Außer den Stoffwechselschwankungen besteht auch noch eine erhöhte Infektionsneigung vor allem im Bereich des Urogenitaltraktes [2].

### **Gestationshypertonus, Präeklampsie und Eklampsie**

Frauen mit Schwangerschaftsdiabetes haben eine erhöhte Inzidenz an hypertensiven Erkrankungen während der Schwangerschaft wie Schwangerschaftshochdruck, Präeklampsie und Eklampsie bzw. Verschlechterung eines bereits chronisch vorliegendem Hypertonus. Die Prävalenz dieser Erkrankungen variiert von Studie zu Studie. Bei der HAPO-Studie hatten 2,5% chronische Hypertension, 5,9% Schwangerschaftshochdruck und 4,8% hatten Präeklampsie. Die ACHOIS Studie berichtet sogar von 15% ihrer Frauen mit GDM, die an Präeklampsie litten. Faktoren, die eine mögliche Rolle bei der Entstehung der Erkrankung spielen, sind das mütterliche Alter, BMI, Rauchen, Alkoholkonsum, Diabetes in der Familienanamnese, Gestationsalter bei oGTT und Geschlecht des Kindes [30].

### **Tod der Mutter**

In jedem Notfall, der während der Schwangerschaft auftreten kann, angefangen von Blutungen über Stoffwechselentgleisungen bis hin zur Eklampsie, muss in erster Linie ein engmaschiges Stoffwechselmonitoring durchgeführt werden. Bei

Infektionen oder ähnlichen Komplikationen sollte die Indikation zur Einweisung ins Krankenhaus großzügig gestellt werden [22].

### **Sektio**

Der Kaiserschnitt hat im Laufe der Geschichte des Schwangerschaftsdiabetes stark zugenommen. Man will in erster Linie Geburtstraumen wie die Schulterdystokie vermeiden. Nicht nur beim Schwangerschaftsdiabetes hat dieses Verfahren seine Anhänger gefunden, auch bei Schwangeren mit normalem Stoffwechsel gibt es einen Anstieg der Sektiorate. In der HAPO-Studie haben sich 16% der Frauen mit GDM einer primären Sectio unterzogen. Ob nun aber jede Frau, deren Ungeborenes erhöhtes Gewicht anzeigt, einen Kaiserschnitt als Geburtsmechanismus wählen muss, ist zur Zeit noch nicht klar festgelegt. In der Toronto Tri-Hospital Studie hatten Frauen mit behandeltem GDM eine niedrigere Rate an Makrosomie, als Frauen deren Glukose Werte verblindet waren. Doch Frauen mit GDM hatten ein zweifach erhöhtes Risiko eines Kaiserschnittes. Die Operation selbst ist mit mehreren mütterlichen Begleiterkrankungen verbunden. So können Wundinfektion und -Naht, postpartale Infektionen und Blutungen sowie tiefe Venenthrombosen den Eingriff verkomplizieren. Diese Komplikationen sind bei Frauen mit Adipositas und älteren Frauen nochmals erhöht [30].

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass eine optimale Blutzuckereinstellung bereits vor der Konzeption und während der gesamten Schwangerschaft notwendig ist, um das Risiko von Komplikationen bei den Frauen und des Ungeborenen zu reduzieren.

## 4. Therapie und Management des Diabetes in der Schwangerschaft

Damit nun die maternalen und fetalen Risiken reduziert werden können, bedarf es eines gut eingespielten Teams bestehend aus Diabetologen, Diabetesberatern, Gynäkologen, Geburtshelfern und Neonatologen um eine optimale Stoffwechseleinstellung sowie Überwachung der Schwangeren und des Feten zu gewährleisten. Wichtig ist auch die Einbeziehung der Patientinnen mit individuellen Therapieadaptionen, um eine möglichst gute Compliance der Patientinnen zu erreichen. Abhängig von der Blutzuckereinstellung sind regelmäßige (wöchentlich) Blutzuckerbesprechungen durchzuführen. Monatliche Kontrolluntersuchungen, bei denen neben der Besprechung der Blutzuckerwerte, auch Blutwerte inklusive der Schilddrüsenparameter, die Harnweißeausscheidung, das Körpergewicht und der Blutdruck engmaschig überprüft werden, sind zur Komplikationsvermeidung unabdingbar. Weiteres wird empfohlen, mindestens 1-mal pro Schwangerschaft eine Funduskontrolle beim Augenarzt zu machen. Allen Typ 1 Diabetikerinnen wird nahe gelegt, jedes Trimenon die augenärztliche Untersuchung durchzuführen, vor allem, wenn bereits eine Retinopathie besteht bzw. die Blutzuckereinstellung initial zu hoch und eine rasche Absenkung notwendig war.

### Augenmerk: Blutdruck-Management

Das Blutdruckmanagement ist im Hinblick auf eine mögliche Präeklampsie, bei der eine Hypertonie in Kombination mit einer Proteinurie besteht, besonders wichtig. Es kann bei der Frau zu Plazentaablösungen kommen und in weiterer Folge dann zu disseminierten Gerinnungsstörungen, Nierenversagen, Lungenödem und Schlaganfall. Für das Kind steigt das Risiko einer Frühgeburt. Als Therapieziel wird ein stabilisierter Wert unter 140/90 mmHg angestrebt.

Methyldopa hat die längste klinische Erfahrung und wird am häufigsten verschrieben, dabei sind die häufigsten Nebenwirkungen Mundtrockenheit und Müdigkeit [40].

## 4.1 Vorgehen bei T1D in der Schwangerschaft

Da im ersten Trimenon die Gefahr der Hypoglykämien steigt, ist es wichtig, dass die schwangeren Frauen gut in der Insulintherapie geschult sind. Besonderes Augenmerk sollte auf die Vermeidung von schweren Hypoglykämien gelegt werden, was mit vermehrten Blutzuckerkontrollen verbunden ist, dabei kann der tägliche Verbrauch an Blutzuckerstreifen auch bis zu 14 Stück betragen. Mittlerweile ist die Verwendung von subkutanen Glukosesensoren zum zusätzlichen Blutzucker-Monitoring möglich [49].

Die Angehörigen werden auf den Umgang mit dem Glucagonkit vertraut gemacht, damit sie im Falle einer schweren Hypoglykämie handeln können. Besondere Herausforderung ist die Insulindosierung beim morgendlichem Erbrechen. Die Insulinadaptation ist durch die Verwendung einer Insulinpumpe mit feiner Einstellung der Basalrate leichter möglich. Abhängig von der Patientin erfolgt die individuelle Insulindosisanpassung engmaschig und gemeinsam mit dem Diabetesteam [23].

Gesellschaft Jahr	präprandial	1 Stunde	2 Stunden	HbA1c
	(mg/dl)	(mg/dl)	(mg/dl)	
DDG* 1997	60-90	< 140	< 120	bis 20 SSW: obere Hälfte Normbereich
Kap. Vollblut	3,3-5,0	< 7,7	< 6,6	ab 20 SSW: untere Hälfte Normbereich
ADA** 2004	80-110	-	< 155	< 1% oberhalb Normbereich
Kap. Plasma	4,4-6,1	-	< 8,6	alle 4-8 Wochen
ADIPS***2005	72-99	< 144	< 126	< 1% oberhalb Normbereich (7%)
Kap.Vollblut	4,0-5,5	< 8,0	< 7,0	keine Angabe
*Deutsche Diabetes Gesellschaft				
**American Diabetes Association				
***Australien Diabetes in Pregnancy Society				

**Tabelle 6: Stoffwechselziele während der Schwangerschaft [22]**

## 4.2 Vorgehen bei T2D und GDM in der Schwangerschaft

Wenn die Schwangerschaft geplant ist, dann wird bereits vor der Konzeption von oralen Antidiabetika auf Insulin umgestellt. Laut den aktuellen Leitlinien der Deutschen Diabetes Gesellschaft sollen Sulfonylharnstoff-Präparate wie z.B. Glibenclamid und das Biguanidpräparat Metformin bei Patientinnen mit GDM nicht gegeben werden. Dies gilt auch für die Schwangeren mit Typ 2 Diabetes. Daher ist eine präkonzeptionelle Schulung und Umstellung von oralen Antidiabetika auf Insulin laut den Leitlinien empfohlen. Dennoch zeigten die Österreichischen Leitlinien von 2009, dass in größeren randomisierten Untersuchungen, wo der Einsatz von Glibenclamid und Metformin getestet wurde, keine wesentlichen Unterschiede zwischen der oralen Behandlung und einer Insulintherapie bestehen. Im Hinblick auf ihr Risikoprofil sind die Typ 2 Diabetikerinnen mehr gefährdet als alle anderen Diabetesformen, bedingt durch zusätzliche Adipositas, arterielle Hypertonie und asymptotische vaskuläre Begleiterkrankungen. Das Problem liegt hier darin, dass eine ungeplante Schwangerschaft und somit eine nicht optimal eingestellte Blutglukose das Risiko von kongenitalen Fehlbildungen sowie die perinatale Morbidität und Mortalität erhöht [22]. ACE-Hemmer sowie Statine müssen für die Schwangerschaft abgesetzt werden.

## 4.3 Blutzucker-Richtwerte

### Prä/Konzeption

Das größte Risiko einer nicht normnahen Blutglukose zu Beginn der Schwangerschaft bei präexistentem Diabetes (T1D oder T2D) ist die diabetische Embryopathie. Laut den Leitlinien für die Praxis der Österreichischen Diabetes Gesellschaft wird ein HbA1c <6,5% oder zumindest <7% bei Konzeption angestrebt, um dieser Komplikation zu entgehen. Bei einem HbA1c > 8% ist das Risiko jedenfalls bereits stark erhöht, so der Wortlaut der Ausgabe von 2009.

### Erste Schwangerschaftshälfte

In dieser Phase der Schwangerschaft ist es angebracht engmaschig Blutzuckerkontrollen durchzuführen. Nüchtern kann der Wert zwischen 60-90mg/dl variieren und 1h postprandial darf der Blutzucker 130mg/dl nicht überschreiten, nach 2h soll der postprandiale Blutzucker <120mg/dl sein. Der HbA1c- Wert sollte während der Schwangerschaft im unteren Referenzbereich liegen. Typisch für diese Zeit ist, dass die Werte häufig schwanken und das Risiko für schwere Unterzuckerungen bei T1D am größten ist.

### Zweite Schwangerschaftshälfte

In dieser Hälfte ist der Blutzucker etwas stabiler und einfacher einzustellen als in der vorigen Phase. Jedoch kommt es zum Anstieg des Insulinbedarf mit Steigerung der Insulindosis oft bis auf das 3-fache. Der HbA1c ist innerhalb einer Standardabweichung des normalen Mittelwertes zu suchen [23,11].

## 4.4 Diabetologische Überwachung

Jede Patientin mit T1D sollte eine Auffrischung der BE Einschätzung bekommen und eine Beratung bezüglich Vermeidung erhöhter postprandialer Blutzuckerwerte durch bestimmte Kohlehydrate bekommen. Frauen mit T2D und GDM bekommen initial eine Ernährungsberatung und werden gleichzeitig auf Blutglukose-selbstmessung( BGSM) geschult.

Einstellungsziel	Kapilläres Vollblut
Nüchtern/präprandial	< 95 mg/dl
1h postprandial	< 130 mg/dl
2h postprandial	<120 mg/dl

**Tabelle 7: BZ-Zielwerte unter der Therapie [33]**

Bei Überschreitung dieser Grenzwerte unter Diät bei GDM, ist es unabdingbar, eine individuell angepasste Insulintherapie zu beginnen. Meist kommt hier eine konventionell intensivierete Therapie, mit getrennter Gabe von basalem und prandialem Insulin zum Einsatz [33].

Verwendet werden intermediär wirkenden Insuline wie NPH-Insuline und kurzwirksame Insulinanaloga wie Novorapid oder Humalog, das dem Humaninsulin durch einen schnelleren Wirkungseintritt überlegen ist. Eine große randomisierte Studie, die Humaninsulin mit Aspart bei 322 Schwangeren mit T1D verglich, bestätigte Aspart als sicheres und effektives Insulinanalogon. Auch das kurzwirksame Insulinanalogon Lispro (Humalog) ist zugelassen. Neben den langwirksamen Insulinanaloga sind auch die oralen Antidiabetika nicht in der Gravidität empfohlen [34]. Unter der Gabe von Metformin wurde ab der 20. Schwangerschaftswoche eine niedrigere Rate an Hypoglykämien verzeichnet, jedoch eine höhere Rate an Frühgeburten [11].

Der Insulinbedarf steigt generell von der 22. bis zur 26.SSW an. In der Regel ist der Bedarf an Insulin am Morgen am höchsten. Initial beginnt man mit einer Dosierung von 0,7IE/kg/Tag basierend auf dem Gewicht der Schwangeren. Allerdings ist dieser Ansatz immer abhängig von dem BMI, dem Glukosewert und dem Lebensstil der jeweiligen Patientin [35].

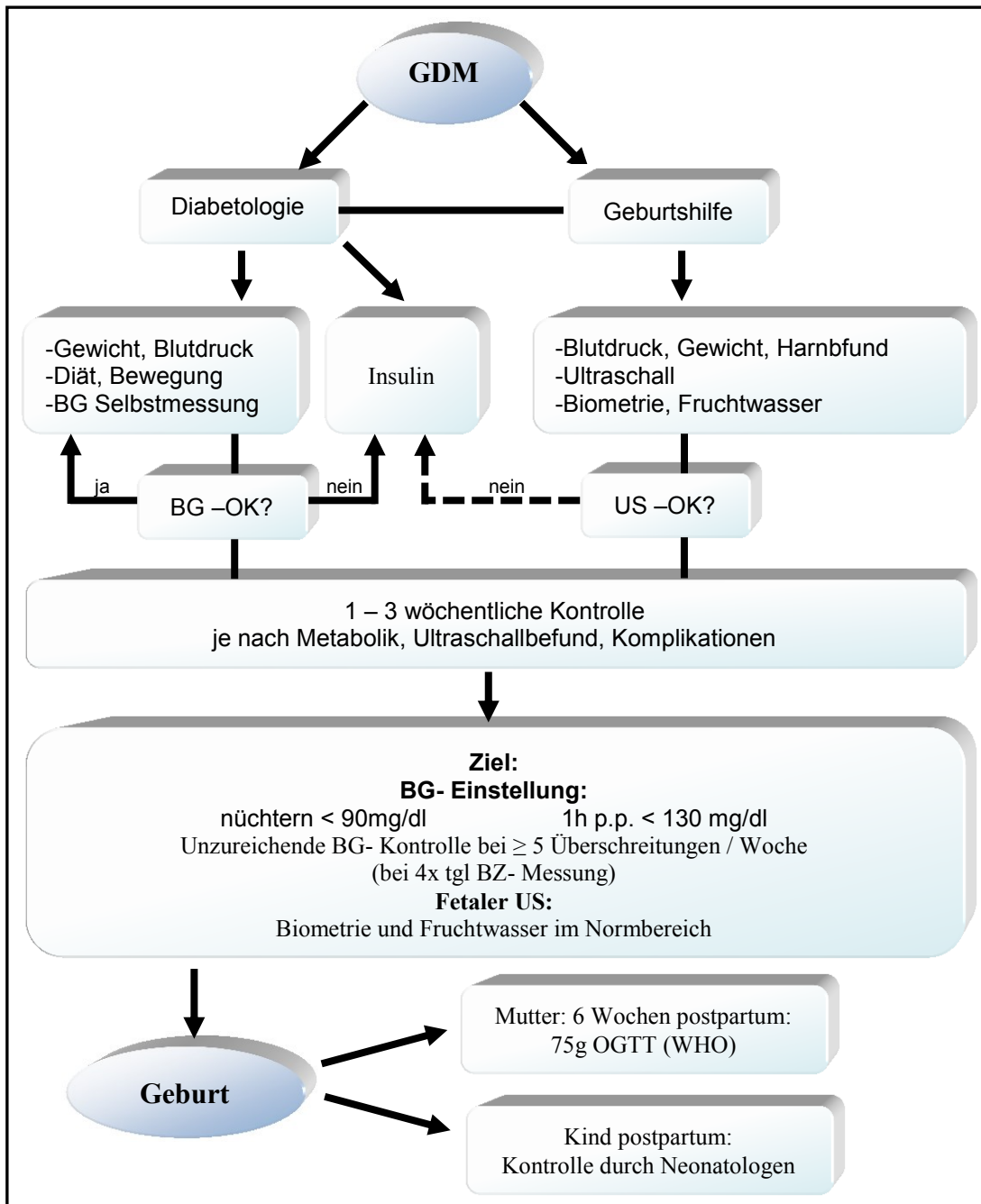


Abbildung 3: Therapie des Gestationsdiabetes [23]

## 4.5 Fetale Überwachung

Die geburtshilfliche Überwachung umfasst die regelmäßigen Ultraschallkontrollen sowie CTG Kontrollen. Je nach Einstellung des Blutzuckers sollte die Patientin in 1-3 wöchentlichen Abständen klinisch kontrolliert werden.

Hierbei werden auf die Gewichtszunahme, den Blutdruck, den Harn- sowie Labor Befunde, ein besonderes Augenmerk gelegt. Mit Hilfe dieser Kontrollen kann man Risiken wie Schwangerschaftshypertonie, Präeklampsie und Infektionen rechtzeitig entgegenwirken [33].

### **Ultraschall**

Bei GDM wird empfohlen, ab der 24.SSW. zumindest monatliche Ultraschall-Kontrollen durchzuführen. In der 20.-22.SSW. wird eine genaue Ultraschall-Untersuchung (Organsceening) zum Ausschluss von Fehlbildungen durchgeführt. Dieses Fehlbildungsscreening wird dann empfohlen, wenn bereits im 1.Trimenon eine Hyperglykämie und somit der Verdacht auf einen bereits vor der Schwangerschaft bestehenden DM besteht. Auf eine eventuelle asymmetrische Wachstumszunahme des Abdomens (Hydramnion) muss geachtet werden. Hierbei handelt es sich um abnorm vermehrtes Fruchtwasser über 2000ml, was letztendlich zu einer Frühgeburt führen kann [42]. Der Blutzucker muss in diesem Fall besonders streng eingestellt werden, da hier die Entwicklung eines fetalen Hyperinsulinismus angenommen werden kann. Eine fetale Insulinbestimmung aus dem Fruchtwasser mittels Amniozentese zur Indikationsstellung einer Insulintherapie der Mutter wird international wegen fehlender Evidenz nicht empfohlen [33].

### **CTG**

Bei suspektem CTG ist eine mütterliche Hypoglykämie auszuschließen. Die Ergebnisse des CTG's korrelieren mit der Qualität des Stoffwechsels. Empfohlen wird es ab der 32.SSW zweimal pro Woche [23].

## 4.6 Geburt

Die St. Vincent Deklaration (Oktober 1989) empfahl, dass Diabetikerinnen während ihrer Schwangerschaft an einem dafür spezialisierten Zentrum behandelt und die Entbindung auch dort durchgeführt wird. Ein optimales Zusammenspiel aller beteiligten Fachspezialisten wird hier vorausgesetzt. Die Entbindung sollte an einem Perinatalzentrum mit Maximalversorgung sowie angeschlossener Kinderklinikerfolgen.

Allein der Schwangerschaftsdiabetes ist keine Indikation zur geplanten Sectio oder vorzeitigen Geburtseinleitung. Eine Überschreitung des Geburtstermines ist bei Diabetes mellitus allerdings zu vermeiden. Bei geplanter frühzeitiger Geburtseinleitung wegen Makrosomie sollte die Ungenauigkeit der sonographischen Bestimmung des Schätzwertes beachtet werden. Bei einem Schätzwert von über 4500g ist eine primäre Sectio wegen der drohenden Schulterdystokie zu erwägen [22].

Die Blutzuckerwerte sollten während der Geburt zwischen 80 und 140 mg/dl liegen und 1-2-stündlich kontrolliert werden. Vor der Entbindung sollte nur kurzwirksames Insulin (subkutan oder intravenös) gegeben werden, damit eine leichtere Steuerbarkeit des Blutzuckers erhalten bleibt [22].

## 4.7 Postpartales Management

Der Insulinbedarf sinkt nach der Geburt wieder rasch ab und liegt eine Woche postpartum wieder ungefähr bei dem Level vor der Geburt. Bei Typ 1 Diabetikerinnen erhöht sich erneut die Gefahr der Unterzuckerungen in der Stillzeit, aufgrund des Energieverlustes durch die Muttermilch.

8 bis 12 Wochen nach der Geburt muss bei Patientinnen mit GDM ein neuerlicher oGTT mit der 75gramm Glukose durchgeführt werden, um frühzeitig einen evtl. manifesten Diabetes mellitus Typ 2 zu erkennen. Bei normalen Werten sollte im Abstand von 2 bis 3 Jahren ein Glukosetoleranztest durchgeführt werden. Sind die Glukosewerte über der Norm, wird eine Diät und vermehrte körperliche Aktivität angeraten. Auch sollten reine Gestagen-Präparate insbesondere in der Stillzeit vermieden werden, da sie das Risiko zur Manifestation eines Diabetes erhöhen [11].

Frauen, die schlank sind und keine besonderen Risikofaktoren für T2D haben, sollten über die Möglichkeit einen autoimmunen Typ 1 Diabetes (GAD, IA2 Antikörper) zu bekommen, aufgeklärt werden. Etwa 2 % der GDM-Patientinnen haben einen klinisch evident neu aufgetretenen Typ 1 Diabetes, oder sind positiv für zwei oder mehr der Antikörper die mit dem Autoimmundiabetes in Verbindung gebracht werden [36].

Frauen die einmal an einem GDM erkrankt sind, haben ein bewiesenes Risiko, an kardialen Folgeerkrankungen inklusive dem metabolischen Syndrom zu erkranken. So sollten Faktoren wie Rauchen, Adipositas, Hypertonie und Hyperlipidämie so gut wie möglich ausgelöscht werden [34]. Den Frauen muss gesagt werden, dass bei weiteren Schwangerschaften erneut ein GDM auftreten kann und deswegen die Schwangerschaft genau geplant werden muss, um Komplikationen wie früher Abort oder kongenitale Malformationen zu vermeiden.

Wenn der Verdacht eines Typ 2 Diabetes nach der Schwangerschaft bestätigt wird, kann während der Stillzeit Insulin weitergegeben werden und anschließend auf das Biguanid Metformin umgestellt werden [37].

## 5. Fragestellung und Ziel der Diplomarbeit

Die Literaturrecherche und Hospitation in der Diabetesambulanz zeigte, dass eine optimale Blutzuckereinstellung von Patientinnen mit Diabetes in der Schwangerschaft essentiell ist zur Vermeidung von maternalen und fetalen Komplikationen. Ziel dieser Arbeit war es, den Einfluß der Blutzuckereinstellung der betreuten schwangeren Patientinnen auf maternale und fetale Outcomes von Schwangerschaften bei vorliegendem Diabetes mellitus Typ 1, Typ 2 oder GDM zu erheben, und das derzeitige Procedere in der Behandlung dieser Patientinnen zu evaluieren.

## 6. Material und Methoden

Diese Untersuchung wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz genehmigt und die Daten GCP-konform erhoben. In einer retrospektiven Untersuchung wurden alle schwangeren Patientinnen, welche die Diabetesambulanz der Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel im Zeitraum von 2007 bis 2010 zumindest einmal aufsuchten, evaluiert. Dabei konnten 27 schwangere Frauen in die Analyse eingeschlossen werden.

Folgende Routinedaten wurden aus der Patientenakte sowie dem elektronischem Files erhoben:

- Charakteristika der Mutter (Alter bei Geburt, Gewicht, BMI, Diabetes Typ, Diabeteslaufdauer)
- Diabetische Spätkomplikationen der Mutter (Nephropathie, Retinopathie, Neuropathie)
- Diabetestherapie (Diät, Insulintherapie [MDI oder CSII])
- Laborparameter (HbA1c, Kreatinin, Mikroalbumin)
- Maternale Komplikationen (Gestose, schwere Hypoglykämien, Tod)

- Fetale Komplikationen (Abort, IUFT, Frühgeburt, perinataler Tod, Makrosomie, Poly/Oligohydramnion)
- Geburtsgewicht
- Art der Geburt (spontan, primäre oder sekundäre Sektio)

### **Definitionen:**

#### Diabetische Spät komplikationen

Diabetische Nephropathie: Positive Ausscheidung von Mikroalbumine im Harn und/oder Kreatininerhöhung.

Diabetische Retinopathie: Augenhintergrund mit Microaneurysmen, nicht proliferativen oder proliferativen Gefäßveränderungen, St.p. Blutungen oder Vitrektomie.

Diabetische Neuropathie: Reduziertes Vibrationsempfinden (<5/8 Stimmgabel) und Lageempfinden (negatives Monofilament).

### **Laborbestimmungen:**

Die Bestimmung von HbA1c und Kreatinin erfolgte aus dem venösen Vollblut im Rahmen der Routineuntersuchung und wurde im Block Labor des LKH Graz analysiert.

HbA1c: Normbereich: 4,3-5,9%; Methode: HPLC ( High Perfomance Liquid Chromatography)

Kreatinin: Normbereich: 0,7-1,2 mg/dl; Methode: Photometrie

Harn-Albumin: Normbereich: 0-20 mg/l; Methode: Immunphelometrie

### **Maternale Komplikationen:**

Gestose: Präeklampsie, Eklampsie, HELLP-Syndrom

Schwere Unterzuckerung: Fremdhilfe notwendig (iv. Glucose oder Glukagon)

### Fetale Komplikationen

Abort: Fehlgeburt im ersten Trimenon

IUFT: Fehlgeburt in zweiten Trimenon

Frühgeburt: Entbindung vor Vollendung der 37. SSW

Perinataler Tod: Tod des Kindes im Rahmen der Geburt

Makrosomie: Geburtsgewicht über 4000g [51]

Poly/Oligohydramnion: Vermehrte/verminderte Fruchtwassermenge

### **Statistik und Datenauswertung**

Die elektronische Eingabe und Speicherung der Studiendaten der Patientinnen erfolgte unter der jeweiligen Studiennummer jedoch ohne Eingabe des Namens oder anderer Daten die die Patientinnen auch ohne Namenseingabe zweifelsfrei identifizieren könnten. Die Auswertung wurde mit dem Programm Macros durchgeführt und ein T-Test für unabhängige Stichproben angewendet. Ergebnisse mit einem P-Wert unter 0,05 werden als statistisch signifikant gewertet.

## 7. Ergebnisse

Es wurden 27 Patientinnen erfasst, davon hatten 21 Frauen Diabetes mellitus Typ 1, 3 Frauen Diabetes mellitus Typ 2 und 4 Frauen Gestationsdiabetes. Von den 27 Patientinnen waren 8 Mehrfachgebährende, deshalb evaluierten wir insgesamt 34 Schwangerschaften.

Aufgrund der höheren Prävalenz von GDM würde man einen höheren Anteil an Frauen mit GDM in der Diabetesambulanz erwarten. Hier ist anzumerken, dass die Gebärklinik des LKH Uniklinikum eine eigene Diabetessprechstunde hat, wo ein Teil der GDM Patientinnen alleinig betreut wird.

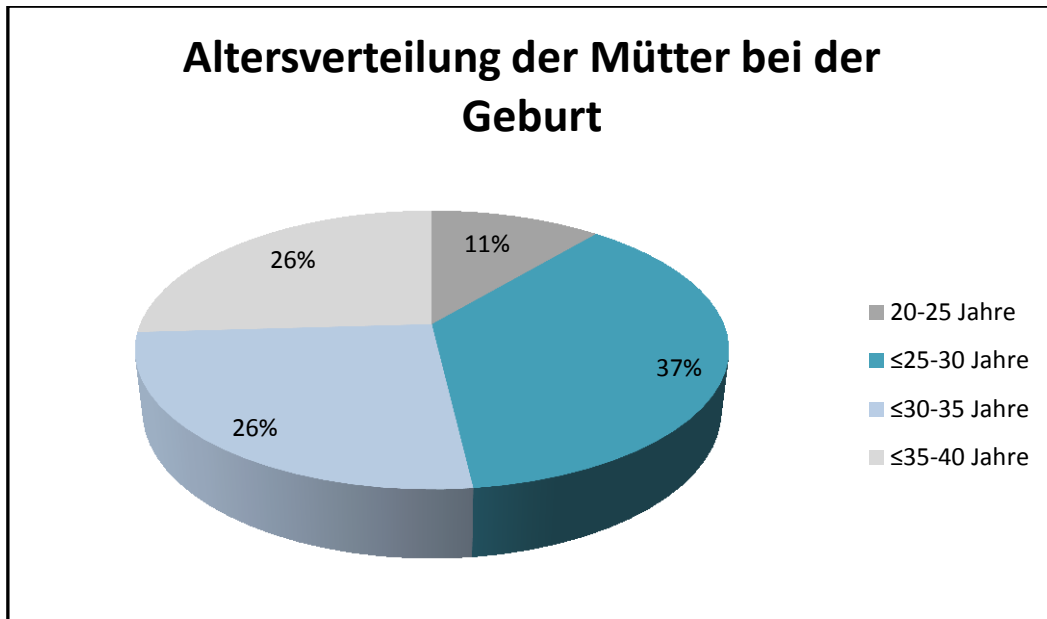
Wir konzentrierten uns auf Auswerten der Schwangerschaften von Frauen mit T1D und haben aufgrund der geringen Fallzahl die Verläufe der Schwangerschaften von Frauen mit T2D und GDM nur zusammengefasst.

### 7.1 T1D und Schwangerschaft

#### 7.1.1 Mütterliche Charakteristika

27 Schwangerschaften von insgesamt 21 Frauen mit T1D wurden erhoben, dabei war es für 6 Frauen bereits die 2. Schwangerschaft (Abb. 5).

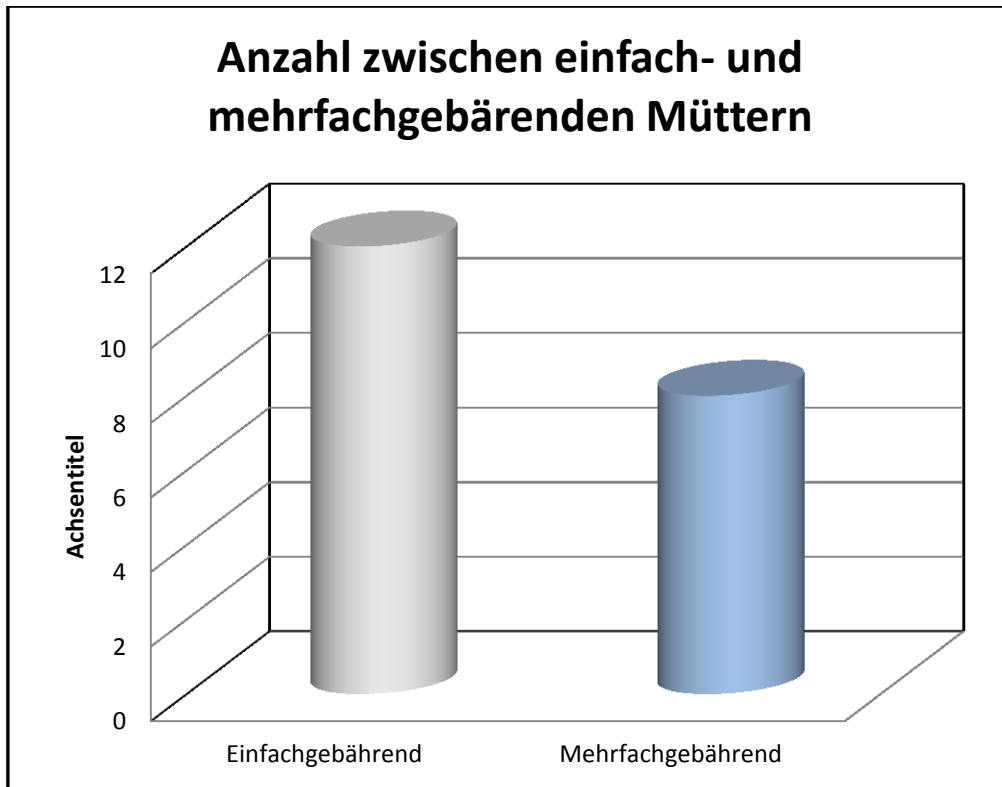
Die Erstvorstellung in der Diabetesambulanz erfolgte im Durchschnitt in der 9.SSW $\pm$ 5,7, mit einem Minimum von der Vorstellung in der 3.SSW und einem Maximum in der 30.SSW. Letztere war eine Patientin aus der Obersteiermark mit sehr guter Blutzuckerkontrolle, welche sich initial nur telefonisch in der Ambulanz gemeldet hat.



**Abbildung 4: Altersverteilung der Mütter bei der Geburt**

Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Erstvorstellung der schwangeren Frauen mit T1D lag bei  $31 \pm 5$  und reichte von 21 bis 41 Jahre. Bei 14 Schwangerschaften (54%) lag das Alter der Mutter über 30 Jahren (Abb.4). Der allgemeine Trend mit Kinderwunsch im höheren Lebensalter spiegelt sich auch bei unserer Population von Typ 1 Diabetikerinnen zu.

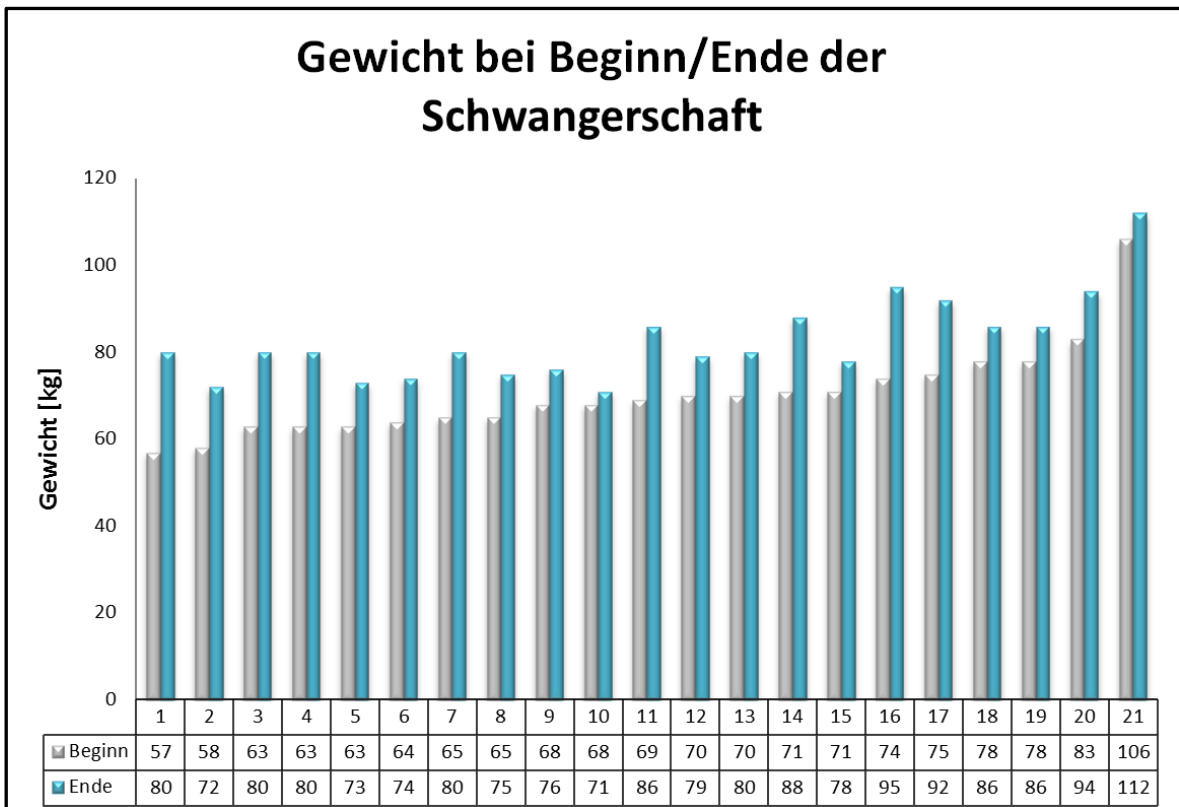
Die Diabeteslaufdauer (Jahr in dem erstmal der Diabetes diagnostiziert wurde bis zum Zeitpunkt der Schwangerschaft) reichte von 10 bis 31 Jahren und lag im Durchschnitt bei  $19 \pm 6$  Jahren.



**Abbildung 5: Anzahl der einfach- und mehrfachgebärenden Müttern**

Der mittlere BMI der 21 Patientinnen betrug am Anfang der Schwangerschaft  $25 \pm 3,7$ .

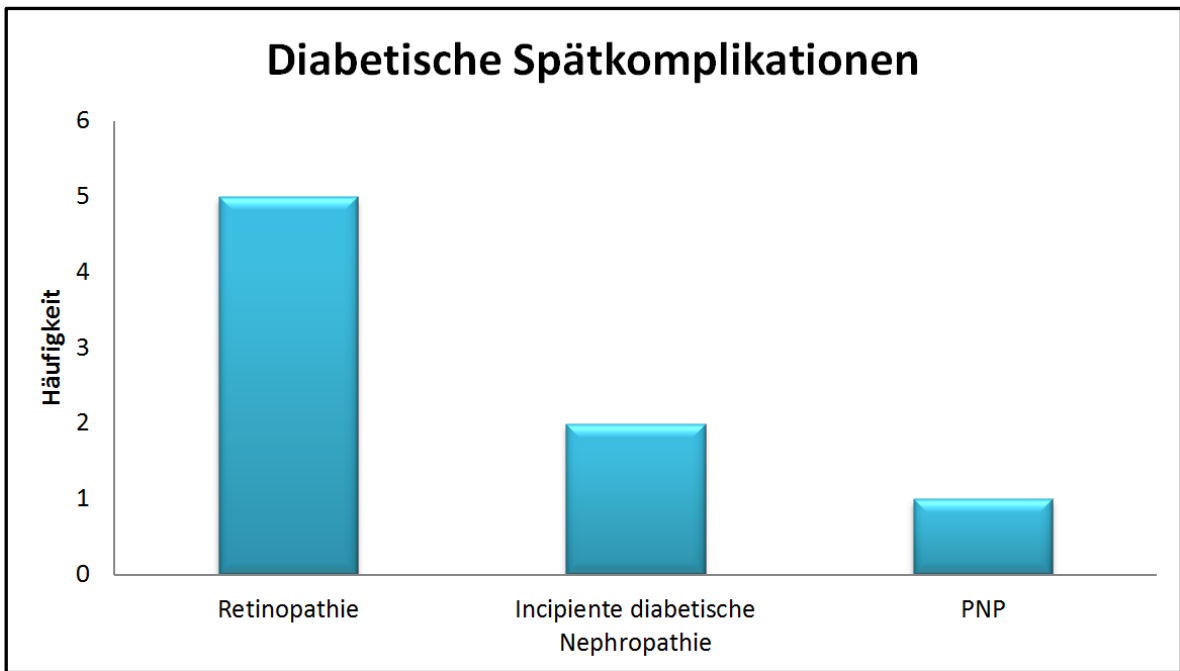
Das KG zum Zeitpunkt der Erstvorstellung betrug  $70 \pm 10$ kg und es kam zu einer durchschnittlichen Gewichtszunahme von  $12 \pm 5$ kg, sodass am Ende der Schwangerschaft das mittlere KG der Frauen bei  $83 \pm 10$ kg lag. Die individuellen Gewichtszunahmen sind in Abb. 6 dargestellt, wobei bei 6 Patientinnen aufgrund von Fehlgeburten bzw. fehlender Angabe des KG vor Geburt nicht dargestellt ist. Die maximale Gewichtszunahme betrug 23kg. 57,1% der Frauen nahmen zwischen 10kg und 20kg zu und bilden somit die größte Gruppe. 33,3% blieben mit der Zunahme unter 10kg und 9,5% schafften es über 20kg hinaus.



**Abbildung 6: Gewicht bei Beginn/Ende der Schwangerschaft**

### 7.1.2 Diabetes Spätkomplikationen

Von den 21 Frauen mit T1D hatten fünf Patientinnen eine milde nicht proliferative diabetische Retinopathie, bei zwei Patientinnen bestand bereits zu Schwangerschaftsbeginn eine vermehrte Ausscheidung von Mikroalbumin im Harn und bei einer Patientin wurde ein vermindertes Vibrationsempfinden erhoben. Davon hatte eine Patientin zwei diabetische Spätkomplikationen (Retinopathie und incipiente Nephropathie). Keine der T1D Frauen hatten schwerwiegende diabetische Spätkomplikationen und bei keiner der Patientinnen kam es zu einer Progredienz während der Schwangerschaft.

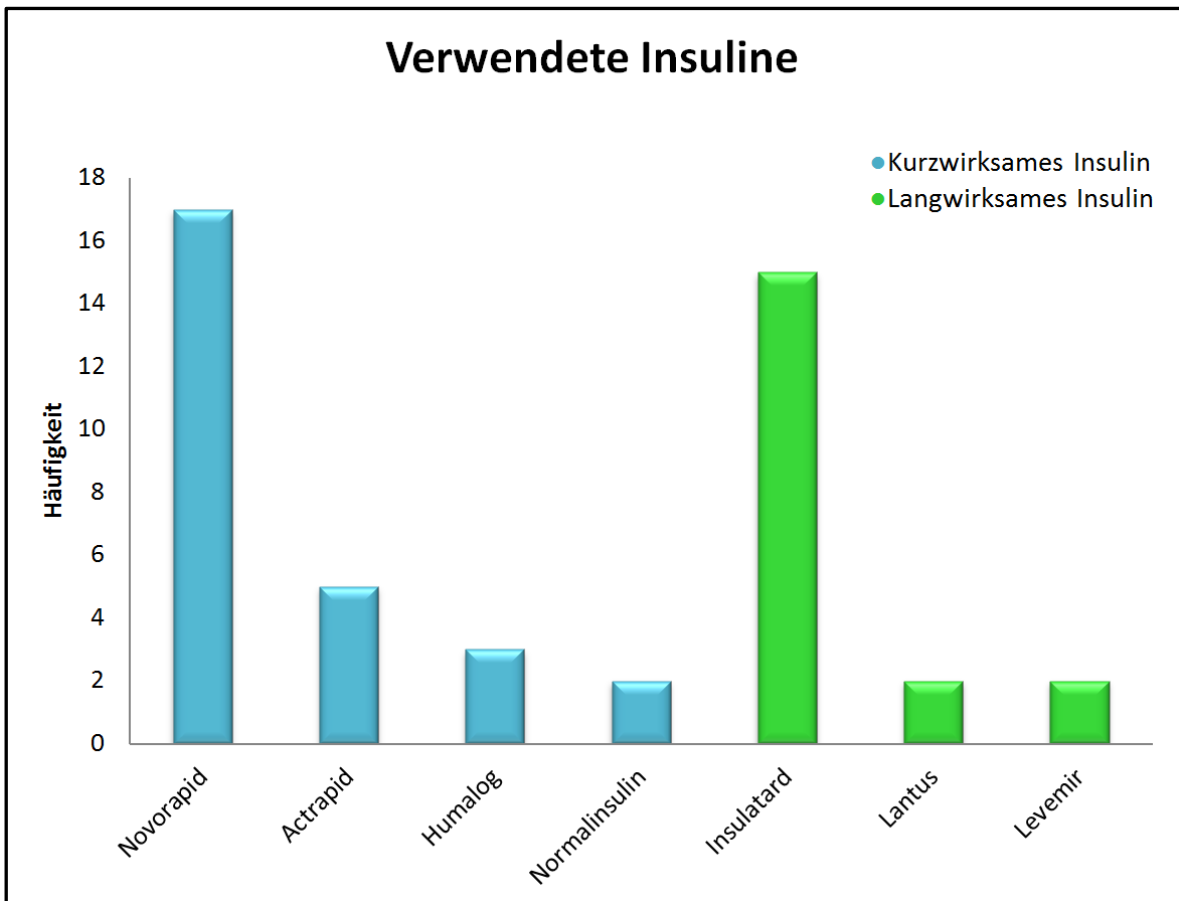


**Abbildung 7: Diabetische Spätkomplikationen**

(Angabe von 21 T1D Patientinnen)

### 7.1.3 Insulintherapie

Alle Patientinnen mit T1D hatten eine intensivierete Insulintherapie (IIT), davon verwendeten 20 Frauen MDI mit Insulinpens und nur 7 Patientinnen hatten eine Insulinpumpe zur subkutane kontinuierliche Insulininfusion (CSII). Die Insulinpumpenträgerinnen hatten bereits vor Schwangerschaftsbeginn diese Therapieform und es wurde keine Patientin während der Schwangerschaft auf eine Insulinpumpe umgestellt.

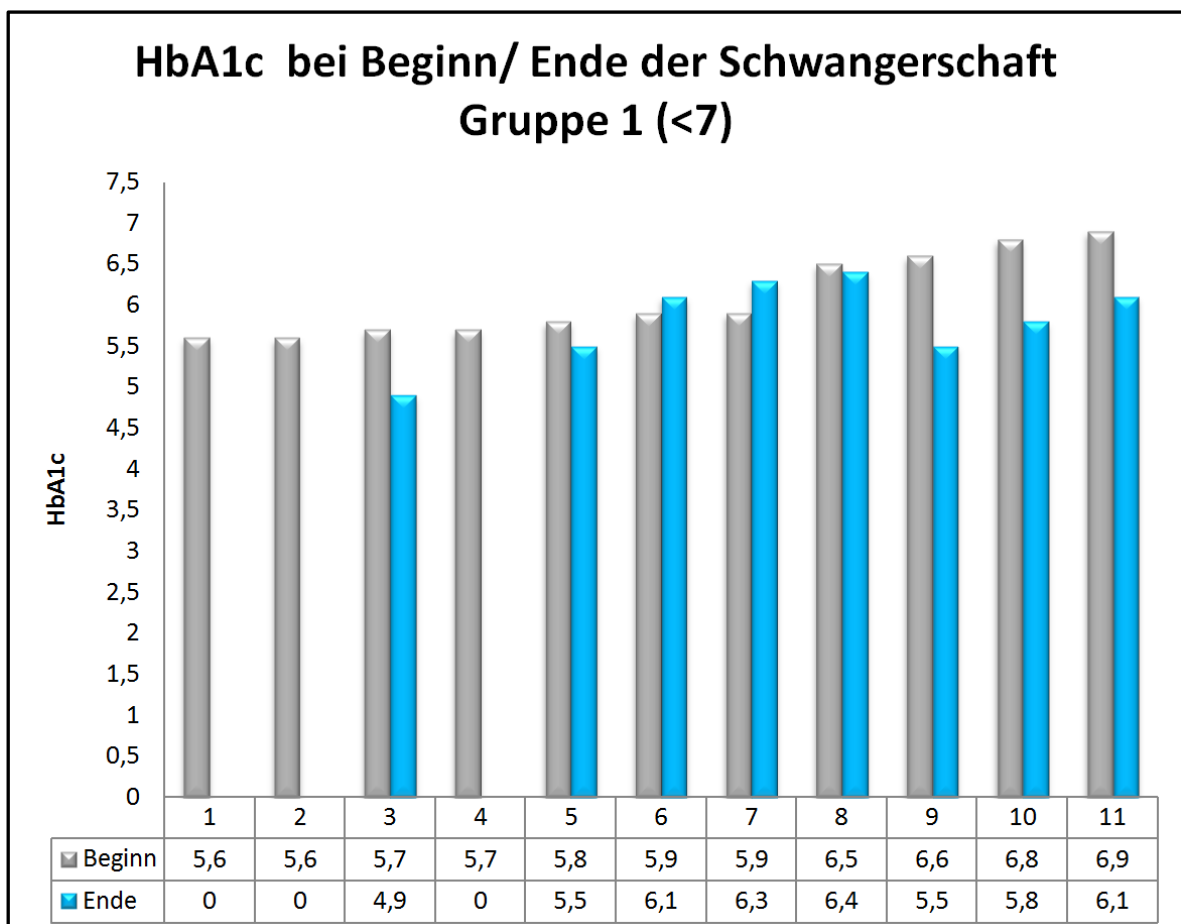


**Abbildung 8: Verwendete Insuline**

In Abb. 8 sind die zu Beginn der Schwangerschaft verwendeten Bolus- sowie Basalinsuline angeführt. Am meisten wurde die Kombination eines kurzwirksamen Insulinanalogs und eines NPH Insulins (Insulatard®) von den Frauen verwendet. Jeweils bei einer Patientin wurde das langwirksame Insulinanalog Lantus® und Levemir® mit Einverständnis der Patientinnen, aufgrund der besseren Insulinkinetik weiter eingesetzt. Bei zwei Patientinnen wurde bei bekannt werden der Schwangerschaft aufgrund der fehlenden Zulassung für die Schwangerschaft von einem langwirksamen Insulinanalog auf ein NPH Insulin umgestellt.

## 7.1.4 HbA1c

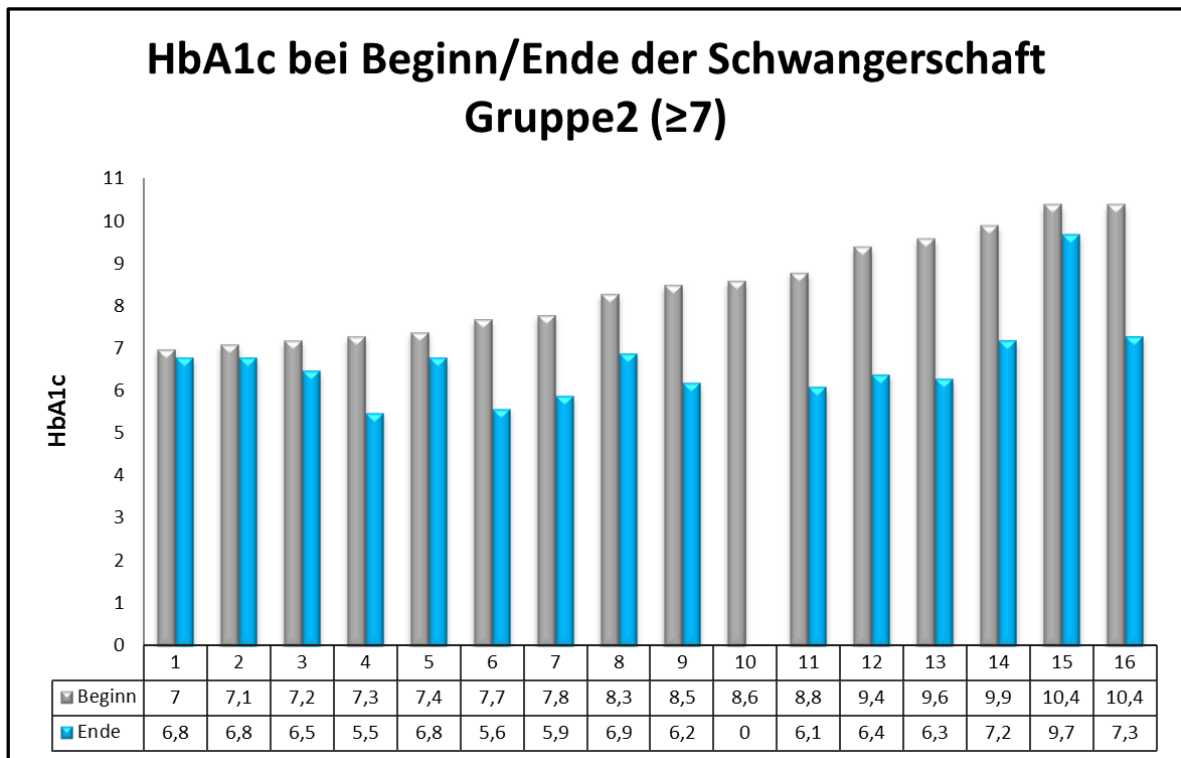
Der initiale mittlere HbA1c bei den 27 Schwangerschaften mit T1D lag bei  $7,5 \pm 1,5\%$  und lag vor der Geburt bei  $6,4 \pm 1,0\%$ . Bei 59% lag der initiale HbA1c über 7% und nur bei 41% unter 7% zum Zeitpunkt der Erstvorstellung. Diese beiden Gruppen wurden im Vergleich auf maternale und fetale Komplikationen weiter analysiert. Die individuellen HbA1c Werte sind in Abb. 9 und 10 angeführt.



**Abbildung 9: HbA1c bei Beginn/ Ende der Schwangerschaft Gruppe 1 (<7)**

Bei elf Schwangerschaften lag der HbA1c unter 7% zu Beginn der Schwangerschaft, dabei betrug der Mittelwert 6,1% und die Standardabweichung 0,5%. Bei drei von den elf Schwangerschaften kam es zu einem Abort im ersten Trimenon. Der Mittelwert lag am Ende der acht erfolgreichen Schwangerschaften

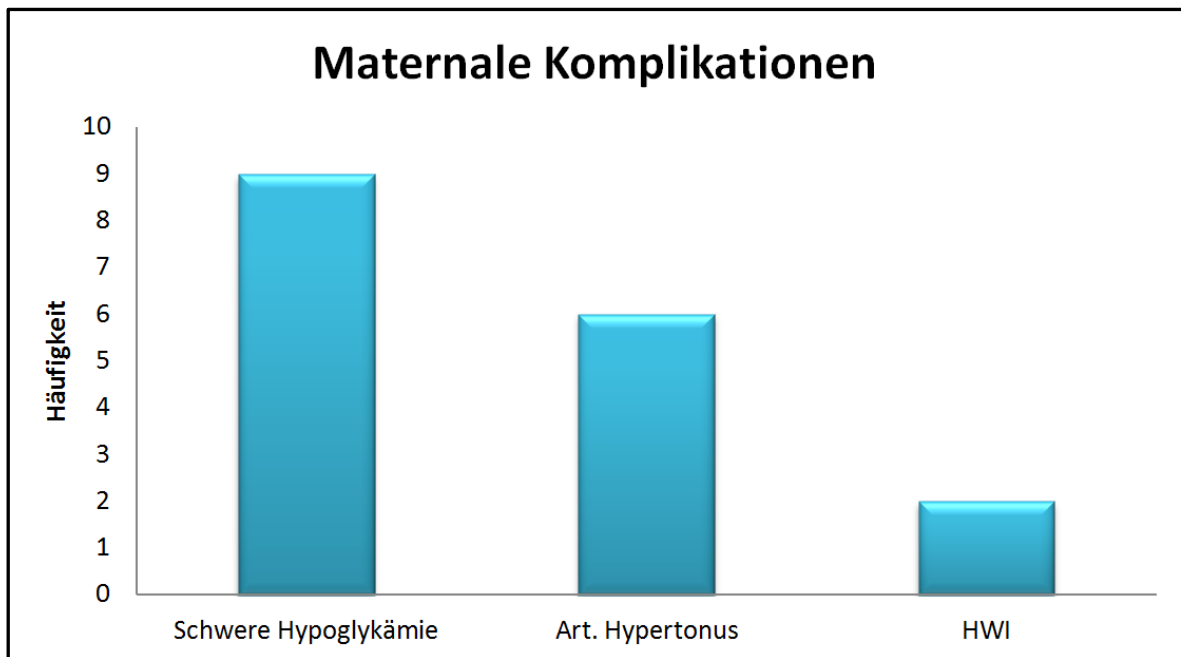
bei 5,8% und die Standardabweichung bei 0,5%. Die größte Absenkung schaffte eine Patientin von 6,6% auf 5,5% mit einer Differenz von 1,1%.



**Abbildung 10: HbA1c bei Beginn/Ende der Schwangerschaft Gruppe2 ( $\geq 7$ )**

In der Gruppe mit einem initialen HbA1c über 7% lagen 16 Schwangerschaften von 14 Patientinnen mit T1D. Mit einem initialen HbA1c Mittelwert von 8,5% und einer Standardabweichung von 1,2% lag diese Gruppe deutlich außerhalb der erwünschten Blutzuckereinstellung. In der Abb. 10 ist jedoch ersichtlich dass jede Patientin es geschafft hat den HbA1c abzusenkten. Am Ende der Schwangerschaft konnte die Gruppe mit einem Mittelwert von 6,1% und einer Standardabweichung von 0,5% die Blutzuckereinstellung verbessern. Den höchsten Sprung schaffte eine Patientin von 10,4% auf 7,3%. Eine beachtenswerte Differenz von 3,1%. Jedoch wie in Abb. 10 ersichtlich hatte Patientin 15 aufgrund fehlender Compliance eine katastrophale Blutzuckereinstellung, wo es auch wie später angeführt wird, zu einem IUFT im 8. Schwangerschaftsmonat kam.

## 7.1.5 Maternale Komplikationen



**Abbildung 11: Maternale Komplikationen**

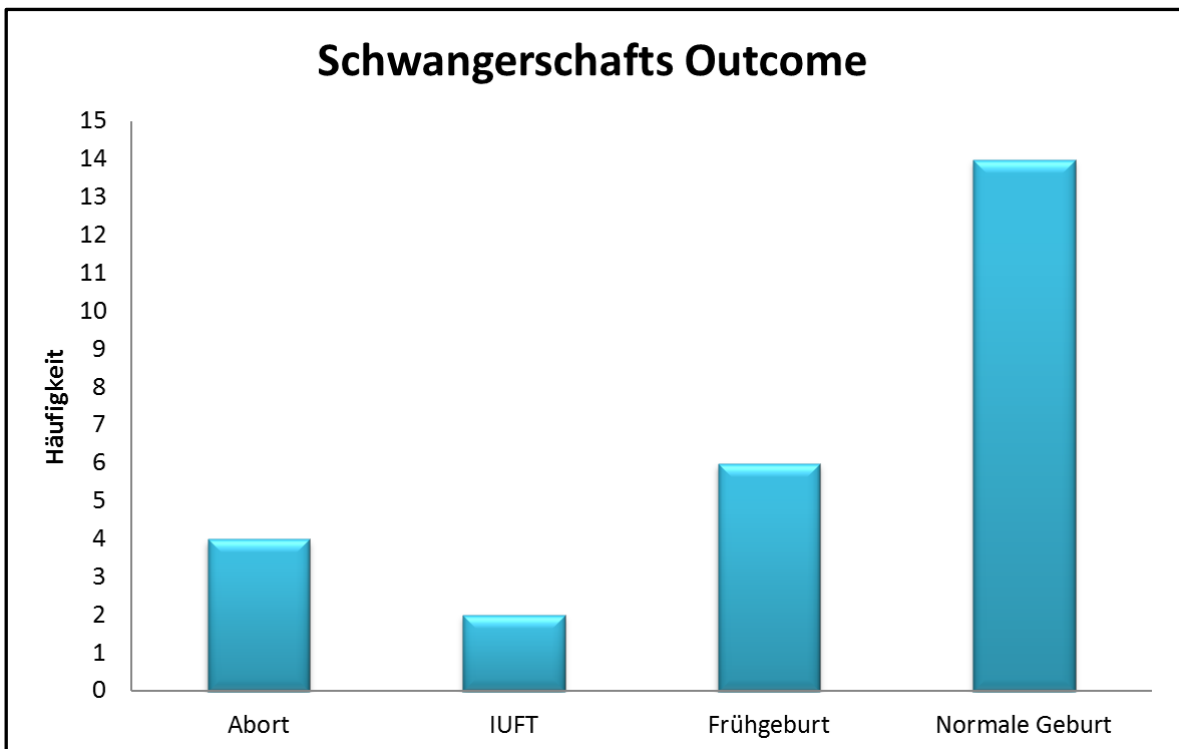
Die häufigsten Komplikationen für die Mutter waren das Auftreten von schweren Unterzuckerungen. Bei neun von insgesamt 27 Schwangerschaften trat zumindest eine schwere Hypoglykämie auf. Dabei kam es aber zu keinen Verletzungen oder Krampfanfällen.

In dieser Stichprobe von evaluierten Schwangerschaften wurde kein Auftreten einer Gestoseform wie Präeklampsie oder Eklampsie erhoben und alle Patientinnen überlebten die Schwangerschaft.

Sechs Schwangerschaften waren kompliziert durch eine arterielle Hypertonie. Davon war bei fünf der Patientinnen der Bluthochdruck schon vor der Schwangerschaft bestehend. Eine Patientin entwickelte die Hypertonie erst während der Schwangerschaft. Zwei von ihnen benötigten eine antihypertensive Therapie und wurden mit Aldometil, einem in der Schwangerschaft zugelassenem Antihypertensivum, behandelt.

Einen Harnwegsinfekt entwickelten zwei der Patientinnen, wobei dieser jeweils antibiotisch behandelt wurde.

## 7.1.6 Schwangerschaft- Outcome



**Abbildung 12: Schwangerschafts - Outcome**

Von den evaluierten Schwangerschaften, kam es bei vier zum Abort im 1. Trimenon. Die Ursache eines Aborts war eine genetische Malformation mit einer Omphalocele. Bei den anderen drei Schwangerschaften konnte keine eindeutige Ursache festgestellt werden.

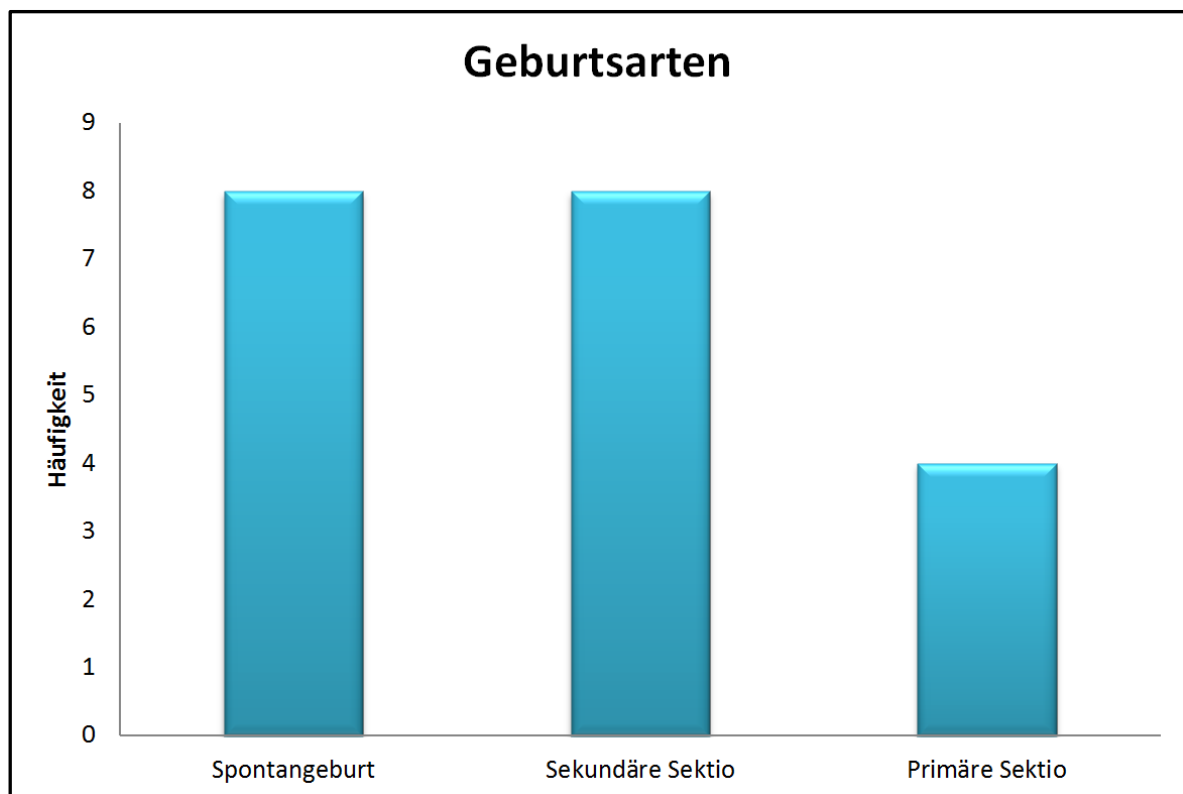
Zwei Schwangerschaften endeten leider mit einem intrauterinen Fruchttod (IUFT). Ein IUFT trat während einer Zwillingsschwangerschaft in der 20.SSW ein und eine weitere Patientin erlitt eine IUFT im 8. Schwangerschaftsmonat (35. SSW). Diese Patientin hatte während der gesamten Schwangerschaft eine schlechte Blutzuckereinstellung, es bestand zusätzlich ein chronischer Nikotinabusus sowie fehlende Compliance mit der Schilddrüsenmedikation. Weiters entwickelte diese Patientin ein Polyhydramnion während der Schwangerschaft

Bei sechs Schwangerschaften kam es zu einer Frühgeburt mit Entbindung zwischen der 30. und 36. SSW. Davon hatte ein Kind einen APGAR-Wert von

6/7/8. Eine mittelschwere Asphyxie, die nach zehn Minuten behoben werden konnte. Zwei andere hatten einen Wert von 7/10/10. Der APGAR-Score wird in den ersten Lebensminuten und zwar nach einer, fünf und zehn Minuten gemessen. Beurteilt werden dabei folgende fünf Qualitäten: Hautfarbe, Atmung, Herzschläge, Muskeltonus und Reflexe beim Absaugen [20].

Die Mehrheit der Babies (n= 15) wurden zeitgerecht entbunden, bei einer mittleren SSW von  $38,2 \pm 1,2$ .

### 7.1.7 Geburtsart und Geburtsgewicht



**Abbildung 13: Geburtsarten**

Die Geburtsart der Schwangerschaften (Frühgeburten / „term delivery“) teilte sich wie in Abb. 13 dargestellt folgendermaßen auf: Neun Spontangeburt (2/7), drei primäre Sectios (2/1) und neun sekundäre Sectios (3/6). Von den Spontangeburt wurde bei einer Geburt die Vakuumextraktion zu Hilfe

genommen. Die Ursachen für die sekundäre Sectios erfolgte aufgrund Geburtsstillstand, Veränderung der kindlichen Herztöne oder wegen einem schwangerschaftsinduzierten Hypertonus.

Das Geburtsgewicht konnte bei insgesamt 21 Babies erhoben werden. Dies ergab einen Mittelwert von 3160g mit einer Standardabweichung von  $\pm 542g$ . Dieser Wert kam zustande unter Berücksichtigung aller Geburten, auch der Frühgeburten. Das leichteste Kind wog 2020g und wurde in der 32.SSW. mittels primärer Sectio zur Welt gebracht. Das höchste Gewicht lag bei 3860g und wurde in der 40.SSW. wegen Komplikation bei Wehen mittels sekundärer Sectio geboren. Bei Betrachtung aller zwischen der 37. und 40. Schwangerschaftswoche zur Welt gebrachten Kinder kam ein durchschnittliches Geburtsgewicht von 3332g mit einer Standardabweichung von  $\pm 417g$  zustande.

Um diese Werte besser darzustellen, gibt es drei Untergruppen, in die die Neugeborenen laut Gewicht eingeteilt werden können. Es sind dies: large for gestational Age-LGA ( $> 90.$ Perzentile), appropriate for gestational age-AGA (zwischen der 10. und 90.Perzentile) und small for gestational age-SGA ( $< 10.$ Perzentile).

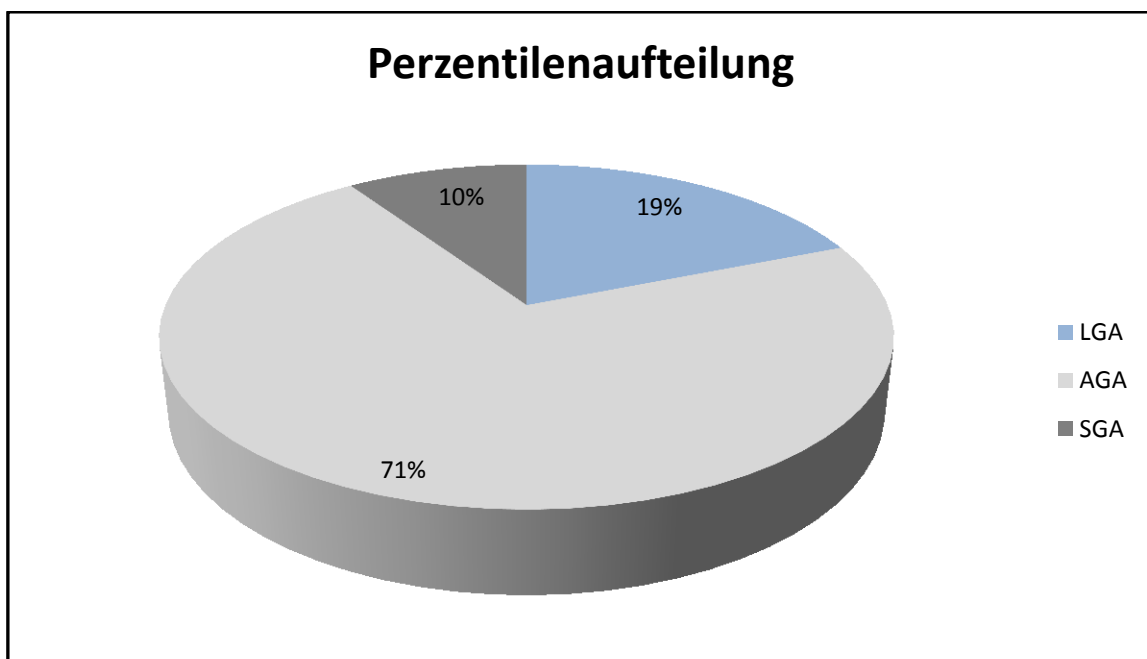


Abbildung 14: Perzentilaufteilung

Fünfzehn der 21 Neugeborenen waren mit ihrem Gewicht im Normbereich, also zwischen der 10. und 90. Perzentile. Diese Gruppe hatte mit 71,5% auch den größten Teil ausgemacht. Sieben von den 15, die im AGA Bereich waren, siedelten sich in unmittelbarer Nähe zur 90. Perzentile an und ein Neugeborenes war am Rande der 20. Perzentile. Vier der Babys waren eindeutig über der 90. Perzentile und somit im LGA-Bereich zu suchen. Jedoch keines hatte ein Geburtsgewicht >4000g. Zwei der Neugeborenen waren unter der 10. Perzentile und hatten somit weniger als 2500g.

Bei zwei Babies gibt es keine Dokumentation über die postnatale Periode. Zwanzig von den insgesamt 22 Babies sind gesund und haben keine dokumentierten Fehlbildungen.

In Tab. 8 wurden die Schwangerschaften basierend auf ihren initialen HbA1c (< 7% bzw. >7%) bezüglich der mütterlichen Charakteristika, Insulintherapie, maternalen Komplikationen sowie Schwangerschaftsoutcome verglichen.

Das HbA1c initial war signifikant höher ( $p < 0,05$ ) zwischen den beiden Gruppen und es kam in beiden Gruppen zu einer Absenkung, wobei sich der HbA1c vor der Geburt nicht mehr signifikant unterschied. Im Alter, Diabeteslaufdauer, Geburtsgewicht zeigte sich kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen. In der Gruppe mit dem erhöhten initialen HbA1c kam es zu einer vermehrten Anzahl von Frühgeburten.

Auffällig war auch die vermehrte Verwendung von der CSII in der Gruppe mit guter Blutzuckereinstellung, was wiederum einen Vorteil der Insulinpumpentherapie unterstreicht.

	HbA1c > 7%	HbA1c < 7%
<b>Schwangerschaften (n)</b>	16 (59%)	11 (41%)
<b>Anfangs HbA1c (mean ±SD)</b>	8,5 ± 1,1	6,1 ± 0,5
<b>Vor Geburt HbA1c (mean ±SD)</b>	6,6 ± 0,9	5,8 ± 0,5
<b>Alter (mean ±SD)</b>	30,7 ± 5,9	31,1 ± 4,1
<b>Diabetesdauer (mean ±SD)</b>	17,1 ± 5,6	20,4 ± 6,1
<b>Geburtsgewicht zwischen 37-40 SSW[g] (mean ±SD)</b>	3346 ± 439	3318 ± 503
<b>Abort, IUFT, Frühgeburt</b>	2/2/4	2/1/2
<b>Sectio (primär/sekundär)</b>	4/4	0/4
<b>Fetale Komplikationen**</b>	0	1 ***
<b>Maternale Komplikationen: Schwere Hypos/HWI</b>	6 (38%); 4/2	5 (45%); 5/0
<b>Arterielle Hypertension/RR Therapie</b>	6/2	0/0
<b>Diabeteskomplikation*</b>	5 (31,3%)	3 (27,3%)
<b>Insulintherapie MDI/CSII</b>	13/2	7/4

**Tabelle 8: Übersicht der T1D-SS-Outcome**

\* RP, NP, PNP

\*\* Frühgeburt mit Hypoglykämien und Hyperbilirubinämie

\*\*\* IUFT: mit Polyhydramnion

## 7.2 Typ 2 Diabetikerinnen

In dem erhobenen Zeitraum von 2007 bis 2010 wurden drei schwangere Frauen mit T2D betreut. Aufgrund der geringen Fallzahl werden die individuellen Daten der drei Schwangerschaften angeführt.

### 7.2.1 Charakteristika der Mütter

	Pat. 1	Pat. 2	Pat 3
<b>Alter [Jahre]</b>	26	38	35
<b>BMI [kg/m<sup>2</sup>]</b>	31,7	36,2	25,7
<b>Diabeteslaufdauer (Jahre)</b>	0,4	8	4
<b>Diabeteskomplikationen</b>	keine	keine	keine
<b>weitere Risikofaktoren</b>	Art.Hypertonus Nikotin Adipositas, Hyperlipidämie	Adipositas	keine
<b>HbA1c zu Beginn [%]</b>	5,6	7,9	6,3

**Tabelle 9: T2D-SS-Charakteristika**

Bei allen drei Frauen handelte es sich um Mehrfachgebährende.

Die Diabetestherapie erfolgte bei allen 3 Frauen mit einer Insulintherapie basierend auf dem Basis Bolus Prinzip. Die Kombination aus Novorapid® und Insulatard® wurden bei zwei Patientinnen eingesetzt und bei einer Patientin wurde die Kombination aus Actrapid® und Insulatard® verwendet.

## 7.2.2 Schwangerschaftsoutcome

	Pat. 1	Pat. 2	Pat 3
Hba1c vor Geburt [%]	5,1	5,7	5,5
Gewichtszunahme [kg]	4	2	6
Blutdrucktherapie	ja	nein	nein
Schwere Hypos	nein	nein	nein
SSW bei Entbindung[Wochen]	35	38	37
Geburtsart	prim.Sectio	prim.Sectio	sek.Sectio
Geburtsgewicht [g]	3530	3608	n.e.

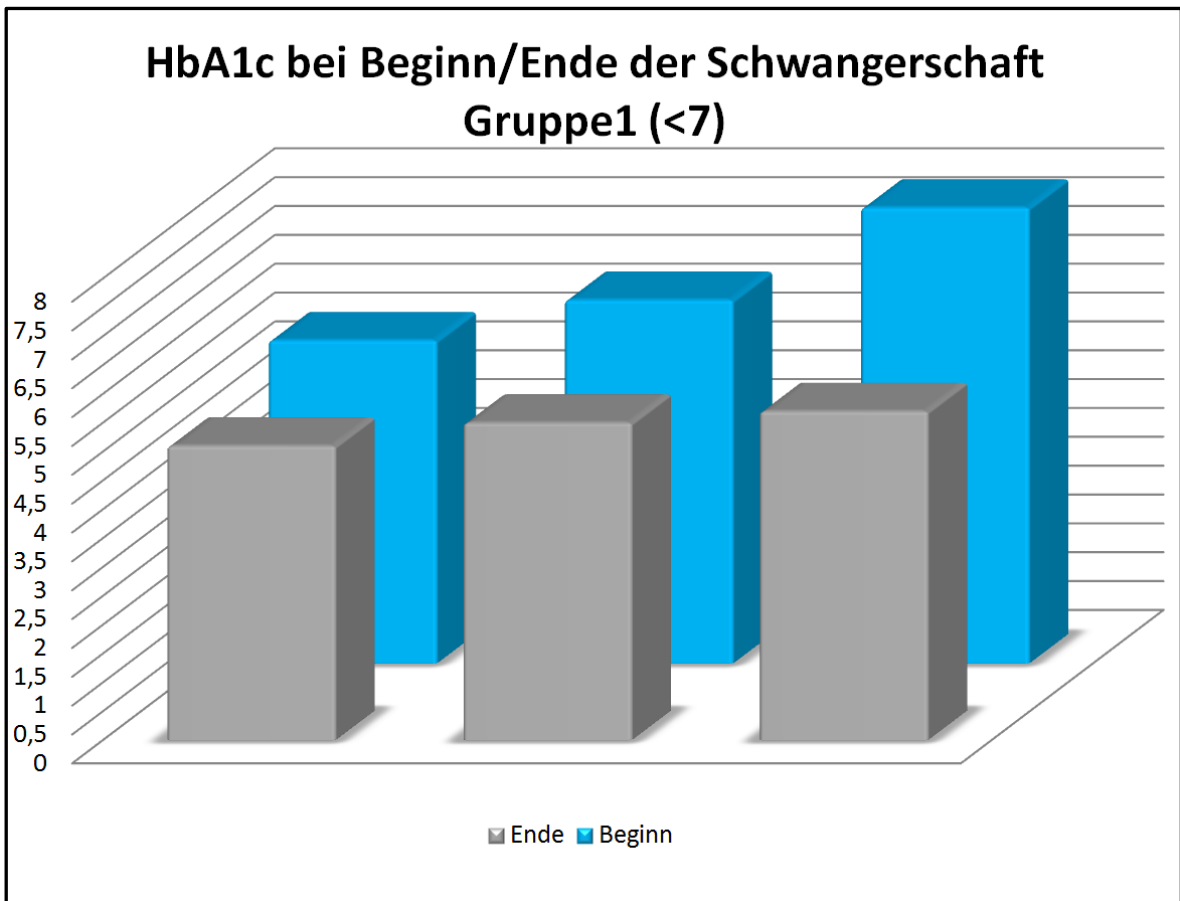
**Tabelle 10:T2D-SS-Outcome**

Bei keiner der Frauen mit T2D traten maternale Schwangerschaftskomplikationen wie Präeklampsie, schwere Hypoglykämien oder Polyhydramnion auf, ebenso kam es zu keinem Abort, Fehlbildungen oder Makrosomie.

Die Schwangerschaftsdauer betrug zwischen 35 Wochen und 38 Wochen. Zwei der Geburten waren Frühgeburten in der 35. Woche und in der 37. Woche. Die Geburtsart war bei zwei der Patientinnen eine geplante primäre Sectio, bei der dritten Frau wurde eine sekundäre Sectio durchgeführt.

Das Geburtsgewicht konnte bei zwei Kindern festgehalten werden. Eines mit 3530g und eines mit 3608g.

Der HbA1c-Wert konnte bei allen drei Patientinnen im Verlauf der Schwangerschaft erfolgreich gesenkt werden.



**Abbildung 15: HbA1c bei Beginn/Ende der Schwangerschaft**

In Abb. 15 zeigt sich bei jeder Patientin eine Absenkung des HbA1c in den Normalbereich. Den niedrigsten HbA1c erzielte eine Patientin mit 5,1.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sowohl der Schwangerschaftsverlauf als auch das Schwangerschafts-Outcome als sehr positive gewertet werden kann. Die Neugeborenen waren alle gesund und hatten ein zufriedenstellendes Gewicht. Der Diabetes der Mütter konnte ausreichend gut eingestellt werden, dank optimaler Therapie und guter Compliance.

## 7.3 GDM-Auswertung

Wie schon eingangs im Kapitel Ergebnisse/Resultate erwähnt, verfügt das Landeskrankenhaus Graz über eine eigene Diabetes-Sprechstunde auf der Gebärklinik, dadurch erklärt sich der geringere Anteil an Frauen mit GDM. Wir konnten vier Patientinnen mit einem erstmals in der Schwangerschaft aufgetretenem Diabetes festhalten.

### 7.3.1 Charakteristika der Mütter

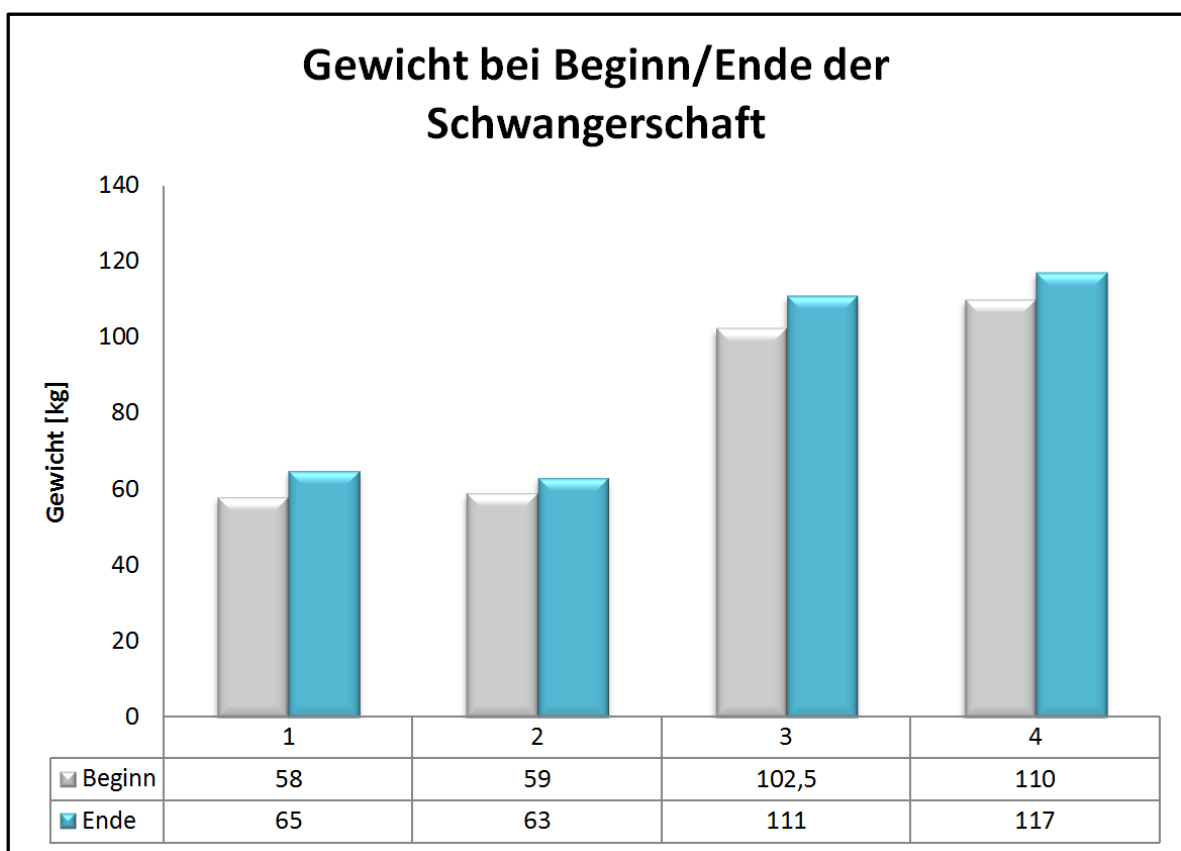
	Pat. 1	Pat. 2	Pat. 3	Pat. 4
<b>Alter [Jahre]</b>	31	25	36	33
<b>BMI [kg/m<sup>2</sup>]</b>	33,9	22,6	22,2	40,4
<b>Pos. Familienanamnese für T2D</b>	ja	nein	ja	nein
<b>weitere Risikofaktoren</b>	Art. Hypertonie, Adipositas	Art. Hypertonie	keine	Adipositas
<b>HbA1c zu Beginn [%]</b>	6,1	5	5,1	5

Tabelle 11:GDM-SS-Charakteristika

Generelle Risikofaktoren zur Entwicklung eines GDM wie Adipositas, vorangegangene Schwangerschaften mit GDM, arterieller Hypertonie oder eine positive Familienanamnese bezüglich Diabetes konnten wie folgt dargestellt werden. Bei zwei Frauen wurde eine arterielle Hypertonie während der Schwangerschaft diagnostiziert und bei Patientin eins und vier lag eine Adipositas vor. Eine positive Familienanamnese konnte ebenfalls bei zwei der vier

Patientinnen erhoben werden. Bei den drei Mehrfachgebärenden wurde in den vorangegangenen Schwangerschaften kein GDM diagnostiziert.

Von den vier Patientinnen waren drei Frauen über 30 Jahre alt. Die älteste Patientin war 36 zum Zeitpunkt der Geburt und die Jüngste, die einen GDM entwickelte, 25 Jahre. Drei von ihnen gehörten der Kategorie Mehrfachgebärende an und für eine Frau (Pat. 2) von ihnen war dies die erste Geburt.



**Abbildung 16: Gewicht bei Beginn/Ende der Schwangerschaft**

Diese Grafik beschreibt bei jeder Schwangerschaft eine Gewichtszunahme mit einem Minimum von 4kg Zunahme bis zu einem Maximum von 8,5kg. Die in dieser Grafik als Patientin drei und vier dargestellten Säulen zeigen eine deutliche Adipositas bei einem BMI von 33,9 bzw. 40,4kg/m<sup>2</sup>.

### 7.3.2 Schwangerschaftsoutcome

	Pat. 1	Pat. 2	Pat 3	Pat 4
<b>Hba1c vor Geburt [%]</b>	5,7	5,8	n.e.	4,5
<b>Gewichtszunahme[kg]</b>	8,5	7	4	7
<b>Blutdrucktherapie</b>	nein	nein	nein	nein
<b>Schwere Hypos</b>	nein	nein	nein	nein
<b>SSW bei Entbindung</b>	37	38	38	39
<b>Geburtsart</b>	sek.Sektio	sek.Sektio	prim. Sektio	n.e.
<b>Geburtsgewicht [g]</b>	n.e.	3920	3290	3400

**Tabelle 12: GDM-SS-Outcome**

Der HbA1c-Wert war zu Beginn der Schwangerschaft bei den vier Patientinnen zwischen 5% und 6,1%. Gesenkt werden konnte er bei zwei Patientinnen. Bei Patientin Nummer zwei war eine fehlende Compliance der Grund der nichterfolgten Senkung.

Alle Patientinnen hatten eine prandiale Insulintherapie mit kurzwirksamen Insulinen Novorapid® oder Actrapid®.

Bei zwei Patientinnen trat eine Präeklampsie mit Hypertonie, Proteinurie und Ödemen auf, wovon eine Patientin ein HELLP-Syndrom in der 38. SSW entwickelte. Das HELLP-Syndrom ist eine Sonderform der Präeklampsie, bei der eine Hämolyse und erhöhte Leberwerte im Vordergrund stehen.

Angaben zum Geburtsgewicht waren von drei Babies vorhanden, welche zwischen der 10. und 90. Perzentile lagen und somit als AGA gelten.

## 8. Diskussion

Im Rahmen dieser Diplomarbeit erfolgte eine retrospektive Evaluierung von allen betreuten Schwangerschaften der Diabetesambulanz im Zeitraum von 2007 bis 2010. Da der größte Anteil davon Frauen mit T1D waren, konzentriert sich die Diskussion vor allem auf diese Gruppe, wobei zum einen ein Fokus auf der IST-Stand Erhebung lag und zum anderen der Vergleich im Schwangerschaftsoutcome zwischen der Gruppe mit initial erhöhtem HbA1c größer 7% und der Gruppe mit initialem HbA1c kleiner als 7%.

Die Analyse zeigte, daß bei fast 60% der Frauen mit T1D der initiale HbA1c über 7% lag, dies war zum einen aufgrund ungeplanter Schwangerschaft bedingt, bzw. in Planung jedoch die Blutzuckereinstellung war noch nicht im therapeutischen Zielbereich für die Konzeption. Internationale und nationale Leitlinien empfehlen präkonzeptionell eine normnahe Blutglukoseeinstellung um das Risiko an maternalen und fetalen Komplikationen zu reduzieren [22]. So konnten die perinatale Mortalität, die in den 30er Jahren noch 40% der Schwangerschaften betraf, auf einen heutigen Prozentsatz von 1-2% gesenkt werden [23].

Trotz des hohen Anteils an Schwangerschaften mit initial unzureichender Blutzuckereinstellung, konnte bei den meisten Patientinnen durch ein rasches Absenken der Blutzuckerwerte maternale sowie fetale Komplikationen vermieden werden. Jedoch wurde auch wieder bestätigt, im Falle der Patientin mit IUFT im 8. Schwangerschaftsmonat, dass eine gute Blutzuckereinstellung während der gesamten Schwangerschaft essentiell für ein positives Schwangerschaftsoutcome ist.

In unserer Patientengruppe spiegelt sich auch der Trend zu Schwangerschaften im höheren Lebensalter wieder, da über 50% der Frauen schon älter als 30 Jahre waren. Dadurch haben wir bei unseren Frauen auch eine lange mittlere Diabeteslaufdauer von 20 Jahren. Jedoch trotz dieser langen Diabeteslaufdauer hatten diese evaluierten Frauen im Verhältnis nur eine geringe Rate an diabetischen Spät komplikationen, was sich auf das Risiko für Mutter und Kind in der Schwangerschaft positiv auswirkt.

Frauen mit Diabetes mellitus Typ 1 haben ein erhöhtes Risiko für Spontanaborte, was vor allem mit der präkonzeptionellen Blutzuckereinstellung korreliert [46,47]. Weiters ist das Risiko von Fehlbildungen im Mittel ca. 4-fach erhöht gegenüber stoffwechselgesunden Frauen, dabei kommt es vor allem zu Herzfehlern, Neuralrohrdefekten, Skelettanomalien, Omphalocelen sowie Fehlbildungen der ableitenden Harnwege und Gallengängen [22]. In unsere Population von T1D Frauen kam es zu vier Aborten, wobei jedoch nur eine Patientin davon eine unzureichende Stoffwechselkontrolle zum Zeitpunkt der Konzeption hatte.

Basierend auf dieser Erhebung wurde die präkonzeptionelle Aufklärung und Information adaptiert, sodass bei jeder gebärfähigen Frau mit T1D das Thema angesprochen wird, die aktuelle Verhütung nach gefragt wird und eine Dokumentation darüber stattfindet. Frauen mit Kinderwunsch werden engmaschiger kontrolliert, um das Stoffwechselziel vor der Konzeption zu erreichen.

Die Auswertung hat auch gezeigt, dass nur ein geringer Anteil (27%) der schwangeren Frauen mit T1D die Insulinpumpentherapie verwendeten. T1D Patientinnen welche die Insulinpumpe verwendeten, waren aber eher in der Lage ihre Blutzuckerwerte schon zu Beginn der Schwangerschaft in den gewünschten Bereich abzusenken. Diese Therapieform hat in mehreren Arbeiten einen Vorteil in der Insulindosisadaption sowie Vermeidung von schweren Unterzuckerungen gezeigt [48]. Weiters wurde noch bei keiner Schwangerschaft ein kontinuierliches Blutzuckermesssystem verwendet. Eine Studie der Medizinischen Universität Utrecht untersuchte die Vor- und Nachteile einer kontinuierlichen Glukose Messung mittels „Continuous Glucose Monitoring System“ (CGMS) und einer Glukose-Selbstmessung „Self-Monitored blood Glucose“ (SMBG) bei schwangeren Frauen mit Typ 1 Diabetes. Das Ergebnis zeigte, dass die CGMS-Variante, bei einer 24h Messung mit 288 Zählungen viel mehr hyper-und hypoglykämische Episoden erfasste, als die SMBG-Variante [44]. Das Team der Diabetesambulanz hat dies zum Anlass genommen, ein neues Konzept für die Betreuung von Frauen mit T1D in der Schwangerschaft zu entwickeln mit Fokus auf Insulinpumpentherapie und den gezielten Einsatz von kontinuierlicher Blutzuckergeräte, vor allem bei Patientinnen mit Hypoglykämieproblemen sowie zur Findung der Basalrate [49].

Erfreulich war, dass in dieser Gruppe von schwangeren Patientinnen mit T1D es zu keiner Gestose kam, obwohl die durchschnittliche Diabeteslaufdauer bei 20 Jahren lag und in sechs Schwangerschaften zusätzlich ein arterieller Bluthochdruck bestand, was das Risiko einer Pfropfpräeklampsie mit sich bringt und dadurch Mutter und Kind gefährden kann. Zudem sind lange Diabeteslaufdauer, unzureichende Blutzuckereinstellung in der Frühschwangerschaft, sowie vorbestehende Mikroalbuminurie und diabetische Retinopathie begünstigende Faktoren für die Entwicklung einer Präeklampsie [22].

Bei Diabetikerinnen ist eine erhöhte Frühgeburtlichkeitsrate bekannt, welche bei schlechter Blutzuckereinstellung weiter ansteigt [22]. In der Arbeit von Lepercq et al wurde gezeigt, dass bei Frauen mit T1D die Rate für Frühgeburten von 25% (6-mal höher als in der allgemeinen Bevölkerung) bei guter Stoffwechseleinstellung im ersten Schwangerschaftsdrittel (HbA1c <8%) auf 58% bei schlechter Stoffwechseleinstellung (HbA1c >8%) anstieg [50]. Auch in unserer Erhebung zeigte sich eine höhere Rate an Frühgeburten in der Gruppe mit initialem HbA1c größer als 7%.

Im Allgemeinen waren die Frauen mit T1D bis auf wenige Ausnahmen sehr motiviert während der Schwangerschaft, jedoch was die Hospitation in der Diabetesambulanz zeigte, sind individuelle Therapieadaptionen für jede Frau notwendig, um auf die jeweiligen Bedürfnisse einzugehen. Dabei ist ein gut geschultes Team an ÄrztInnen, DiabetesberaterInnen und DiätassistentInnen sowie eine gute Kooperation mit den KollegInnen der Geburtshilfe Voraussetzung, um diese Risikoschwangerschaften zu betreuen und positive Schwangerschaftsverläufe zu ermöglichen.

Aufgrund der geringen Fallzahl wurde auf den GDM und T2D nicht näher eingegangen, jedoch ist damit zu rechnen, dass die Frauen mit T2D im gebärfähigen Alter zunehmen werden und damit neue Herausforderungen in der Betreuung solcher Schwangerschaften durch zusätzliche Faktoren wie massive Adipositas, Hyperlipidämie und vaskulären Schäden bestehen [51].

## 9. Literaturverzeichnis

- [1] Rainer Klinke und Stefan Silbernagl, Lehrbuch der Physiologie. New York: Thieme,1996:502-504
- [2] Albrecht Pfeleiderer, Meinert Breckwoldt, Gerhard Martius , Gynäkologie und Geburtshilfe. Stuttgart, New York: Thieme,2000:273-284
- [3] H.G.Bender, K.Diedrich, W.Künzel, Schwangerschaft II, München,Jena: Urban & Fischer Verlag 2002: 157-172
- [4] H.Mehnert, E.Standl, K.H.Usadel, H.U.Häring, Diabetologie in Klinik und Praxis, Stuttgart: Thieme 2003:346
- [5] P. Nawroth ,R. Ziegler, Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel. Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York 2001:653-671
- [6] G.Herold und Mitarbeiter, Innere Medizin. Gerd Herold, Köln 2008:658-685
- [7] S. Silbernagel, F. Lang, Taschenatlas der Pathophysiologie. Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart 2005:286-293
- [8] H.Stobbe, G. Baumann, Innere Medizin.Ullstein Mosby GmbH&Co.KG, Berlin/Wiesbaden 1996:880-893
- [9] F.Horn, I.Moc.,N.Schneider, C.Grillhösl, S.Berghold, G.Lindenmeier, Biochemie des Menschen. Georg Thieme Verlag KG,Stuttgart 2005:352-358
- [10] M.Kellerer, T.Danne im Auftrag der DDG; Diabetologie und Stoffwechsel, Georg Thieme Verlag KG Stuttgart, New York 2010: 107-192
- [11] T.C.Wascher, B.Ludvik, Österreichische Diabetes Gesellschaft; Diabetes mellitus-Leitlinien für die Praxis, Wiener Klinische Wochenschrift 121, Springer Verlag 2009,Available from: <http://www.oedg.org/leitlinien.html> (Abgerufen am 08.01.2011)

- [12] W.A. Scherbaum, R. Landgraf , Evidenzbasierte Leitlinie- Therapie des Diabetes mellitus Typ 1 , Available from: <http://www.reanitrain.com/notfalltraining/leitlinien/Notfaelle/internistische%20Notfaelle/metabolische%20Notfaelle/Hypoglykaemie/Therapie%20des%20Diabetes%20mellitus%20Typ%20I.pdf> (Abgerufen am 06.01.2011)
- [13] T.R.Weihrauch, Internistische Therapie 2006, 2007, Urban & Fischer Verlag München, 16.Auflage 2006 :959-961
- [14] International Journal of Diabetes Mellitus 2 (2010) 1-2; Type 2 diabetes mellitus red zone, Available from: [http://www.elsevier.com/wps/find/homepage.cws\\_home](http://www.elsevier.com/wps/find/homepage.cws_home) (Abgerufen am 16.01.2011)
- [15] E.Rebhandl, R.Weitgasser, Österreichische Gesellschaft für Allgemein- und Familienmedizin (ÖGAM), Früherkennung und Management des Diabetes mellitus Typ 2 in der Allgemeinmedizinischen Praxis (2010), Available from: <http://www.oedg.org/> (Abgerufen am 16.01.2011)
- [16] C. Köhler, T. Temelkova-Kurktschiev, F. Schaper, K. Fücker, M. Hanefeld; Prävalenz von neuentdecktem Typ 2 Diabetes, gestörter Glukosetoleranz und gestörter Nüchtern glukose in einer Risikopopulation: Daten der RIAD-Studie nach Anwendung neuer Diagnosekriterien für Diabetes; Georg Thieme Verlag KG Stuttgart, New York
- [17] Kaser S., Ebenbichler C., Orale Antidiabetika im Rahmen der ÖGD-Leitlinien 2009, Austrian Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft 2010; 3 (3), 18-24
- [18] S. Matthaei, R. Bierwirth, A. Fritsche, B. Gallwitz, H.-U. Häring, H.-G. Joost, M. Kellerer, C. Kloos, T. Kunt, M. Nauck, G. Schernthaner, E. Siegel, F. Thienel, Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 , Diabetologie 2009; 4:32-64, Available from: [http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/EBL\\_Dm\\_Typ2\\_Update\\_2008.pdf](http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/EBL_Dm_Typ2_Update_2008.pdf) (Abgerufen am 16.01.2011)

- [19] W.Rath, K.Friese, Erkrankungen in der Schwangerschaft, Georg Thieme Verlag KG Stuttgart 2005:268-281
- [20] E.Petru, Geburtshilfe; Servicebetrieb ÖH-Uni Graz GmbH, 6.Auflage: Dezember 2007 :109-113
- [21] M.Stauber, T.Weyerstahl, Gynäkologie und Geburtshilfe, Georg Thieme Verlag 1.Auflage 2001, aktualisiert 06/2009
- [22] W.A.Scherbaum, T.Haak, Diabetes und Schwangerschaft, Evidenzbasierte Leitlinien der Deutschen Diabetes-Gesellschaft: Available from: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/057-023\\_S3\\_Diabetes\\_und\\_Schwangerschaft\\_04-2008\\_04-2011.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/057-023_S3_Diabetes_und_Schwangerschaft_04-2008_04-2011.pdf) (Abgerufen am 23.01.2011)
- [23] M.Berger, Diabetes mellitus, Urban& Fischer Verlag München, Jena, 2.Auflage 2000:701-727
- [24] D.A.Sacks, Gestational Diabetes-Whom do we treat?; The New England Journal of Medicine, October 2009, Available from [www.nejm.org](http://www.nejm.org) 361;14:1396-1398 (Abgerufen am 25.11.2010)
- [25] K.J.Bühling, Screening, Diagnostik und Therapie des Gestationsdiabetes- unter Berücksichtigung des kontinuierlichen Glukoseprofils, Habilitationsschrift, Klinik für Geburtsmedizin, Charite-Universitätsmedizin Berlin, November 2004
- [26] K.Leitner, Gestationsdiabetes, physiologische Grundlagen und die Somatometrie betroffener Neonaten, Diplomarbeit an der Universität Wien, Juni 2010
- [27] HAPO Study Cooperative Research Group; BE Metzger, LP Lowe, AR Dyer, ER Trimble, U. Chaovarindr, DR Coustan, DR McCance, M.Hod, HD McIntyre, JJ Oats, B.Persson, MS Rogers, DA Sacks; Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes, 358:1991-2002 May 2008, Available from: [www.nejm.org](http://www.nejm.org) , (Abgerufen am 3.02.2011)
- [28] H.Schneider, P.Husslein, KTM Schneider; Die Geburtshilfe, Springer Medizin Verlag Heidelberg 2006, 3.Auflage 402-413

- [29] MK Pöyhönen-Alho, KA Teramo, RJ Kaaja, VK Hiilesmaa; 50 gram oral glucose challenge test combine with risk factor-based screening for gestational diabetes; european journal of obstetrics&Gynecology; 121:34-37 , July 2005, Available from: <http://www.ejog.org>, (Abgerufen am 13.02.2011)
- [30] R.Kaaja, T.Rönnemaa; Gestational Diabetes: Pathogenesis and Consequences to Mother and Offspring; The Review of Diabetic Studies, 5(4):194-202, February 2009, Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2664679/> (Abgerufen am 13.02.2011)
- [31] C.Kim, Gestational diabetes: risks, management, and treatment options; International Journal of Womens's Health, Oktober 2010:2 330-351 (Abgerufen am 15.02.2011)
- [32] K.Horvath, K.Koch, K.Jeitler, E.Matyas, R.Bender, H.Bastian, S.Lange, A.Siebenhofer, Effetcts of treatment in women with gestational diabetes mellitus:Systemic review and meta-analysis; BMJ 2010:340:c1395
- [33] D.Bancher-Todesca, A.Kautzky-Willer, Therapie des Gestationsdiabetes; Speculum-Zeitschrift für Gynäkologie und Geburtshilfe 2003; 21 (3) 14-19
- [34] N.W. Cheung; The management of gestational Diabetes; Centre for Diabetes andEndocrinology Research, Westmead Hospital, and University of Sydney,NSW, Australia; Vascular Health and Risk Management 2009:5 153-164
- [35] D.C.Serlin, R.W.Lash; Diagnosis and Management of Gestational Diabetes Mellitus, American Family Physician 2009, 1;80(1): 57-62
- [36] G.Ross, Gestational Diabetes; Australian Family Physican Vol.35, No.6:373-462, Juni 2006
- [37] J.L. Kitzmiller, L. Dang-Kilduff, M.M. Taslimi; Gestational Diabetes after Delivery-short term management and long term risks, Juli 2007,vol.30 no.Supplement 2:225-235, Diabetes Care
- [38] J.Baltzer, K.Friese, M.Graf, F.Wolff; Praxis der Gynäkologie und Geburtshilfe; Georg Thieme Verlag KG Stuttgart 2004, 1.Auflage 290

- [39] M.Kellerer, T.Danne, R.Kreienberger; Gestationsdiabetes mellitus (GDM) , 2011, Available from: <http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/leitlinien.php> (Abgerufen am 17.03.2011)
- [40] B.Stanek, Blutdruckmedikamente in der Schwangerschaft; Speculum – Zeitschrift für Gynäkologie und Geburtshilfe 2003;21 (2), 11-15
- [41] R.Taylor, J.M.Davison, Type 1 diabetes and pregnancy; BMJ 2007; 334: 742-5
- [42] M.Bach, Pschyrembel; Walter de Gruyter Verlag, Berlin, New York; 260.Auflage 2004:800
- [43] K.Fuhrmann, H.Reiher, K.Semmler et al.: Prevention of congenital malformations in infants of insulin dependent diabetic mothers. Diabetes Care 6 (1983) 219.
- [44] A.Kerssen, H.W.de Valk, G.H.A. Visser, Do HbA1c levels and the self-monitoring of blood glucose levels adequately reflect glycaemic control during pregnancy in women with type 1 diabetes mellitus?; Diabetologia (2006) 49: 25-28 , Springer-Verlag 2005
- [45] B.Ludvik, Insulinanaloga bieten Vorteile in der Diabetestherapie, Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel 2009; 2(2),28
- [46] T.Lorenzen, F.Pociot, J.Johannesen, O.Kristiansen, J.Nerup; A population-based survey of frequencies of self-reported spontaneous and induced abortions in Danish women with Type 1 diabetes mellitus. Danish IDDM Epidemiology and Genetics Group. Diab.Med.1999; 16:472-476
- [47] J.Mills, J.Simpson, S.Driscoll, L.Jovanovic-Peterson, M.Van-Allen, J.Aarons, B.Metzger,F. Bieber, R.Knopp, L.Holmes; Incidence of spontaneous abortion among normal women and insulin – dependent diabetic women whose pregnancies were identified within 21 days of conception; N.Engl.J.Med.1988;319:1617-1623

- [48] A.Chico, I.Saigi, A.Garcia-Patterson, M.D.Santos; Glycemic Control and Perinatal Outcomes of Pregnancies Complicated by Type 1 Diabetes: Influence of Continuous Subcutaneous Insulin Infusion and Lispro Insulin; Diabetes Technology and Therapeutics; 10.1089/dia.2010.0111
- [49] H.R.Murphy , G.Rayman , K.Lewis, S.Kelly, B.Johal, K.Duffield, D.Fowler,P.J.Campbell, R.C.Temple; Effectiveness of continuous glucose monitoring in pregnant women with diabetes: randomised clinical trial; BMJ 2008;337:1680
- [50] J.Leberecq, J.Coste, A.Theau, D.Dubois-Laforgue, J.Timsit; Factors associated with preterm delivery in women with type 1 diabetes, Diabetes Care 2004;27:2824-2828
- [51] M.A.Zamorski, W.S.Biggs, Management of suspected fetal Macrosomia; American Family Physican;2001: 63;302
- [52] G.Bock, C.Dalla Man C; M.Campioni, E.Chittilapilly, R.Basu, G.Toffolo, C.Cobelli, R.Rizza; Effects of nonglucose nutrients on insulin secretion and action in people with pre-diabetes; Diabetes 2007, 56:1113