

Diplomarbeit

Gestationsdiabetes

Risikofaktoren, Komplikationen und Therapie

eingereicht von

Esra Kandemir

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Lehrstuhl für Pharmakologie

unter der Anleitung von

Univ. Prof. i.R. Mag. pharm. Dr. phil. Eckhard Beubler

und

Univ.-Prof. Dr.phil. Dr.h.c. Irmgard Lippe

Graz, am 22.04.2021

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 22.04.2021

Esra Kandemir eh.

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich recht herzlich bei meinem Betreuer Univ. Prof. i. R. Mag.pharm. Dr.phil. Eckhard Beubler für die Unterstützung und Betreuung meiner Diplomarbeit bedanken.

Ebenso möchte ich mich bei Frau Univ.-Prof. Dr.phil. Dr.h.c. Irmgard Lippe bedanken, die sich bereit erklärt hat, meine Arbeit als Zweitbetreuerin zu begutachten.

Mein größter Dank gilt meinen Eltern, die mich immer wieder ermutigt haben und es mir finanziell ermöglichten, mein Medizinstudium mit gutem Erfolg zu absolvieren. Vielen Dank!

Zuletzt möchte ich mich noch bei Prof. Mag.^a Maria Birklbauer für das Korrekturlesen der fertigen Diplomarbeit recht herzlich bedanken.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	2
Glossar und Abkürzungen	4
Abbildungsverzeichnis	6
Tabellenverzeichnis	7
Zusammenfassung	8
Abstract	9
1 Einleitung	10
1.1 Definition und Prävalenz des Gestationsdiabetes	10
1.2 Klassifikation des GDM	12
1.3 Pathophysiologie	14
1.4 Screening und Diagnostik	16
1.4.1 Allgemeines Screening	16
1.4.2 Durchführung des oGTT und Grenzwerte	19
1.4.3 Risikofaktoren, die einen GDM begünstigen	20
1.5 Komplikationen eines GDM	24
1.5.1 Mütterliche Komplikationen	24
1.5.2 Kindliche Komplikationen	25
1.6 Therapie	26
1.6.1 Körperliche Aktivität	27
1.6.2 Ernährung	28
1.6.3 Medikamentöse Therapie	30
1.7 Management	35
1.8 Geburtshilfliche Betreuung	37
1.9 Geburtsplanung und Einleitung	39
1.10 Postpartale Betreuung der Mutter	42
1.11 Lebensstilinterventionen zur Vorbeugung von Typ 2 Diabetes	44
1.12 Stillen	46
1.13 Prävention	48
2 Material und Methoden	51
3 Diskussion	52
4 Literaturverzeichnis	58

Glossar und Abkürzungen

ACOG	American College of Obstetricians and Gynecologists
APGAR	Appearance-Pulse-Grimace-Activity-Respiration
BMI	Body-Mass-Index
BZ	Blutzucker
BZTP	Blutzuckertagesprofil
ca.	circa
CTG	Cardiotocography
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
DM	Diabetes mellitus
et al.	et alii, und andere
ft3	freies Trijodthyronin
ft4	freies Thyroxin
g	Gramm
GCT	Glucose Challenge Test
GDM	Gestationsdiabetes
GI	Glukoseindex
h	Stunde
HAPO	Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (Studie)
HbA1c	Hämoglobin A1c
HELLP-Syndrom	haemolysis / elevated liver enzymes / low platelets syndrome
IADPSG	International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups
ICSI	intrazytoplasmatische Spermieninjektion
ICT	intensivierte konventionelle Therapie
IUFT	intrauteriner Fruchttod
LGA	large-for-gestational-age
MBG	mittlere Blutglukose
mg/dl	Milligramm pro Deziliter
ml	Milliliter
mmol/l	Millimol pro Liter
oGTT	oraler Glukosetoleranztest
ÖGGG	Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
PCO-Syndrom	Polyzystisches Ovarialsyndrom
RCOG	Royal College of Obstetricians and Gynaecologists
RCT	randomisierte kontrollierte Studie

SGA	small-for-gestational-age
SIH	schwangerschaftsinduzierter Hypertonus
SSW	Schwangerschaftswoche
TNF α	Tumornekrosefaktor-alpha
WHO	World Health Organisation, Weltgesundheitsorganisation
/min	pro Minute

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Evidenzbasiertes Screening- und Diagnostikprocedere (5)	19
--	----

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Modifizierte Grazer Klassifikation des GDM nach Weiss (2).....	13
Tabelle 2: Grenzwerte des 75 g oGTT im venösen Plasma: Ein pathologischer Wert reicht für die Diagnose GDM (1)	20

Zusammenfassung

Der Gestationsdiabetes (GDM), auch Schwangerschaftsdiabetes genannt, ist definiert als eine Glukosetoleranzstörung, die zum ersten Mal während einer Schwangerschaft diagnostiziert wurde (1). Da der Schwangerschaftsdiabetes als die häufigste Begleiterkrankung während einer Schwangerschaft gilt, wird im Rahmen der Mutter-Kind-Pass Untersuchung in der 24. bis 28. Schwangerschaftswoche (SSW) auf eine gestörte Glukosetoleranz getestet (2). Denn ein unbehandelter Gestationsdiabetes kann sowohl zu ernsthaften Komplikationen bei der Mutter als auch bei dem Kind führen. Der GDM wird mit einem 75 g oralen Glukosetoleranztest (oGTT) diagnostiziert. Der 75 g oGTT beginnt mit einer venösen Blutabnahme und der Bestimmung des Nüchternblutzuckers. Danach trinkt die Schwangere eine Zuckerlösung mit 75 Gramm Glukose. Nach einer und nach zwei Stunden wird ihr dann noch einmal venöses Blut zur Blutzuckerbestimmung abgenommen. Ein Gestationsdiabetes liegt dann vor, wenn einer der folgenden Werte im 75 g oGTT überschritten wird (1,2):

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

Sobald bei einer Schwangeren ein GDM festgestellt wurde, sollte rechtzeitig eine Therapieeinleitung erfolgen. Bei den meisten Frauen mit Schwangerschaftsdiabetes lässt sich der Blutzuckerspiegel häufig durch eine Ernährungsumstellung und körperliche Aktivität normalisieren. Falls durch beides zusammen der Blutzuckerspiegel dennoch nicht ausreichend sinkt, ist eine medikamentöse Therapie indiziert. Ein schlecht eingestellter Schwangerschaftsdiabetes begünstigt nämlich das Auftreten von Folgeerkrankungen bei der Schwangeren. Erwähnenswert sind dabei die Hypertonie, Präeklampsie und das HELLP-Syndrom. Aber auch das Risiko für eine Frühgeburt vor der vollendeten 37. Schwangerschaftswoche ist damit erhöht. Des Weiteren kann man beim Fetus ein vermehrtes Größenwachstum (Makrosomie) im Ultraschall beobachten, wodurch auch das damit verbundene Kaiserschnittisiko erhöht ist. Zudem besteht für die Mutter ein deutlich erhöhtes Risiko, bei einer erneuten Schwangerschaft wieder einen Gestationsdiabetes zu entwickeln und im Verlauf der nächsten 10 Jahre einen Diabetes mellitus Typ 2 zu bekommen (2).

Abstract

Gestational diabetes is a form of diabetes that occurs during pregnancy and usually disappears after birth. Since gestational diabetes is considered the most common concomitant disease of a pregnancy, the mother-child pass examination tests for impaired glucose tolerance are taken in the 24th to 28th week of pregnancy. The reason is that untreated gestational diabetes can lead to serious complications for the mother and child. GDM is diagnosed by a 75 g oral glucose tolerance test (oGTT). The 75 g oGTT begins with a blood draw and determination of fasting blood glucose. Then the pregnant woman drinks a sugar solution containing 75 grams of glucose. After one and after two hours, venous blood is taken again to determine the blood sugar level. Gestational diabetes is present if one of the following values is exceeded in the 75 g oGTT:

1. fasting: ≥ 92 mg/dl (5.1 mmol/l),
2. 1 hour: ≥ 180 mg/dl (10.0 mmol/l) and
3. 2 hours: ≥ 153 mg/dl (8.5 mmol/l).

After a pregnant woman has been diagnosed with GDM, therapy should be initiated. When women suffer from gestational diabetes, their blood sugar levels can be usually normalized by dietary changes and physical activity. If the two together do not work sufficiently, drug therapy is indicated. Poorly controlled gestational diabetes promotes the occurrence of secondary diseases in pregnant women such as hypertension, pre-eclampsia and HELLP syndrome. However, the risk of premature birth before the completed 37th week of pregnancy is also increased. Furthermore, an increased growth in the size of the fetus (macrosomia) can be observed, which also increases the risk of caesarean section. For the mother, there is a significantly increased risk of developing gestational diabetes again in a new pregnancy and developing diabetes mellitus type 2 over the next 10 years.

1 Einleitung

1.1 Definition und Prävalenz des Gestationsdiabetes

Bei einem Gestationsdiabetes handelt es sich um eine Glukosetoleranzstörung, die erstmals während der Schwangerschaft diagnostiziert wird (1). Es ist wichtig zu unterscheiden, ob es sich dabei wirklich um einen Schwangerschaftsdiabetes handelt oder um einen vorbestehenden Diabetes mellitus, der in der jetzigen Schwangerschaft nun diagnostiziert wurde (1,2). Als Hinweis auf einen vorbestehenden Diabetes mellitus gilt, wenn ein HbA1c über 6,5 %, ein Nüchtern-Blutzucker über 126 mg/dl oder ein 2 h Wert im oGTT über 200 mg/dl gemessen wurde (1,2).

Die Prävalenz von Schwangerschaftsdiabetes nimmt weltweit zu, da Frauen in einem höheren Alter schwanger werden und die Zahl von Fettleibigkeit steigt (3). Die Prävalenz des GDM ist auch abhängig von den epidemiologischen Untersuchungen verschiedener Bevölkerungsgruppen und dem Zeitpunkt der Untersuchung (3). Die Häufigkeit von GDM variiert natürlich auch stark in Abhängigkeit von den verwendeten diagnostischen Kriterien und Grenzwerten. Im Jahr 2017 wurde weltweit geschätzt, dass jede siebte Lebendgeburt von GDM betroffen war. Dies entsprach 85 % der gesamten 21,3 Millionen Lebendgeburten weltweit, wo während der Schwangerschaft ein GDM diagnostiziert wurde (4). Je häufiger nach einem Gestationsdiabetes während der Schwangerschaft gesucht wird, desto höher sind die Diabeteszahlen und je niedriger die diagnostischen Grenzwerte liegen, desto wahrscheinlicher ist die Häufigkeit, dass ein GDM diagnostiziert wird (3). Die Prävalenz des Schwangerschaftsdiabetes ist in den letzten 15 Jahren weltweit deutlich angestiegen. Der Grund dafür ist einerseits die Änderung der Screeningverfahren und die Einführung neuer diagnostischer Grenzwerte, andererseits die Zunahme wesentlicher Risikofaktoren, wie zum Beispiel das mütterliche Alter oder Adipositas (3). In Österreich zählt der Gestationsdiabetes mit einer Prävalenz von circa 7 bis 10 Prozent (sogar bis zu 21 %) zu den häufigsten Schwangerschaftskomplikationen (1).

2016 wurden in Deutschland 758.783 Geburten vom Institut für Qualität und Transparenz im Gesundheitswesen erfasst, bei denen in 40 648 Fällen (5,38 %) ein Gestationsdiabetes vorlag (3).

Neue Erkenntnisse deuten darauf hin, dass Interventionen im Lebensstil (Verbesserung der körperlichen Aktivität und der Ernährung) entweder vor der Schwangerschaft oder während der Schwangerschaft die Inzidenz von GDM deutlich verringern können (6).

1.2 Klassifikation des GDM

Die Weißklassifikation (nach Dr. Priscilla White) ist ein alphabetisches System mit bezeichneten Kategorien von Diabetes in der Schwangerschaft basierend auf Alter zu Beginn, Dauer der Krankheit und Vorhandensein oder Fehlen von Gefäßkomplikationen. Das ursprüngliche Klassifizierungssystem wurde aber mehrfach überarbeitet. Experten haben die Klassen individuell modifiziert, was dazu geführt hat, dass die Klassen mit identischen Buchstaben unterschiedlich definiert wurden (5). An der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Graz wird die von Dr. Peter Weiss modifizierte Version der White-Klassifikation angewendet (6). Bei pathologischen Werten des 75 g oGTT werden danach weitere Schritte zur genaueren Klassifikation des Gestationsdiabetes eingeleitet. Dies erfolgt mit einem Blutzuckertagesprofil (BZTP) für eine Woche unter Einhaltung einer Diät (Diätberatung durch einen Diätassistenten/eine Diätassistentin) und körperliche Aktivität (mindestens dreimal eine halbe Stunde pro Woche). Beim BZTP werden in etwa sechs bis acht Blutzucker-Selbstmessungen pro Tag mit einem standardisierten Blutzuckermessgerät durchgeführt und notiert. Man misst dreimal nüchtern (Nüchtern-Blutzucker morgens, Blutzucker-Kontrolle vor dem Mittagessen und Blutzucker-Kontrolle vor dem Abendessen), dreimal postprandial (BZ-Kontrolle 2 h nach dem Frühstück, BZ-Kontrolle 2 h nach dem Mittagessen und 2 h nach dem Abendessen) und ein bis zwei Zwischenmessungen (am besten an 2 hintereinander folgenden Tage nach Wahl der Patientin z.B. um Mitternacht und um 3 Uhr in der Früh). Diese drei nüchtern sowie postprandial erhobenen Werte machen mit ein bis zwei Zwischenmessungen, dividiert durch die Anzahl der Gesamtmessungen, die mittlere Blutglukose (MBG) aus. Nach etwa einer Woche werden das BZTP und die MBG mit dem betreuenden Arzt/ der betreuenden Ärztin evaluiert und je nach White-Klassifikation eine Therapie eingeleitet. Bei einem MBG-Wert unter 100 mg/dl wird eine Lifestylemodifikation mittels Diät und Bewegung weiterhin empfohlen. Nach Überschreiten dieses Grenzwertes ist eine medikamentöse Therapie mittels Insulin oder Metformin indiziert. Dieses Vorgehen bezieht sich konkret auf die Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Graz (2,7).

Tabelle 1: Modifizierte Grazer Klassifikation des GDM nach Weiss (2)

White A	Pathologischer oGTT, unauffälliges BZTP, MBG < 100 mg/dl
White B/0	vorbestehender, in der Schwangerschaft erstdiagnostizierter Diabetes mellitus, pathologischer oGTT, auffälliges BZTP (MBG > 100 mg/dl), pathol. HbA1c (> 6,5 %) und auffälliger Nüchternblutzucker (> 125 mg/dl)
White A/B	Pathologischer oGTT und auffälliges BZTP, MBG > 100 mg/dl
White B, C, D	Vorbestehender insulinpflichtiger Diabetes mellitus

1.3 Pathophysiologie

Die Ätiologie und Pathogenese von GDM ist sehr vielfältig und komplex. Die Insulinsensitivität nimmt sowohl bei normalen als auch bei GDM betroffenen Schwangerschaften um bis zu 70 Prozent ab. GDM resultiert letztendlich aus der Unfähigkeit eines mütterlichen Insulinspiegels und den steigenden Anforderungen einer relativen beta-Zell-Dysfunktion gerecht zu werden. Diese Funktionsstörung kann entweder auf einen Autoimmunprozess, einen Zustand einer chronischen Insulinresistenz oder einer genetischen Abnormalität zurückzuführen sein, die zu einer Pathologie der Insulinsekretion führt. Von der Plazenta sezernierte Hormone tragen ebenfalls zur Insulinunempfindlichkeit bei. Während einige Studien gezeigt haben, dass die Plazenta der Hauptmediator für die Insulinfunktionsstörung ist, haben neue und aufkommende Erkenntnisse die Rolle des mütterlichen Fettgewebes und seiner Zytokinproduktion bei der Regulierung des mütterlichen Glukosestoffwechsels anerkannt (8-11).

Die Grundlage für die Behandlung von GDM ist eine gute Kenntnis des pathophysiologischen Kontextes für die Erkrankung (12). Während einer gesunden Schwangerschaft erfährt der Körper der Schwangeren eine Reihe von physiologischen Veränderungen, um die Anforderungen des wachsenden Fötus zu unterstützen. Dazu gehören Anpassungen von Herz-Kreislauf, Nieren, hämatologischen, respiratorischen und metabolischen Systemen. Eine wichtige metabolische Anpassung ist auch Insulinempfindlichkeit. Während der frühen Schwangerschaft steigt die Insulinsensitivität und fördert die Aufnahme von Glukose in den Fettspeichern zur Vorbereitung auf den Energiebedarf im Verlauf der Schwangerschaft (13). Doch ab der zweiten Schwangerschaftshälfte nimmt die Insulinempfindlichkeit der mütterlichen Zellen ab. Die von der Plazenta produzierten Hormone haben eine dem Insulin entgegengesetzte Wirkung. Warum genau die Schwangerschaft diesen vorübergehenden diabetischen Zustand auslösen kann, ist teilweise noch unbekannt. Zu den möglichen Erklärungen gehören eine verringerte Insulinsekretion, ein erhöhter Insulinabbau und eine erhöhte Sekretion von Hormonen mit Anti-Insulin-Wirkung (insbesondere Glukagon, menschliches Plazenta-Laktogen (HPL), Östrogen, Progesteron und Cortisol), verringerte Empfindlichkeit des Gewebes gegenüber Insulin oder eine Kombination dieser Mechanismen (12). Außerdem wird auch der Einfluss des niedrigeren Adiponektin-Spiegels diskutiert. Adiponektin erhöht die Insulinsensitivität durch Steigerung der Oxidation von freien Fettsäuren und durch Verringerung der intrazellulären Konzentrationen von Triglyceriden. Die genaue biologische Funktion von Adiponektin in der Schwangerschaft bleibt jedoch

ungeklärt (14). Liegt nun ein Gestationsdiabetes vor, kann der Insulinbedarf durch die eigene Produktion der mütterlichen beta-Zellen nicht ausreichend gedeckt werden und es entwickelt sich eine Hyperglykämie. Da Blutglukose aber plazentagängig ist, liegt auch im kindlichen Kreislauf ein erhöhter Blutzuckerspiegel vor und der Fetus beginnt vermehrt Insulin zu produzieren und auszuschütten, um der Hyperglykämie entgegenzuwirken (15). Die Schwangerschaft ist auch ein günstiger Zeitraum, eine längst latent vorhandene diabetische Stoffwechsellage aufzudecken, denn die Schwangerschaft fördert die physiologische Insulinresistenz (2,16). Wenn eine latente und bereits vorbestehende Glukoseintoleranz existiert, kann die Schwangerschaft den Anforderungen der Bauchspeicheldrüse zur Kompensation der peripheren Insulinresistenz nicht genügen, was zu einer Funktionsstörung der beta-Zellen führt (16). Die während der Schwangerschaft veränderte Freisetzung von Entzündungszellen wie zum Beispiel von TNF alpha, Interleukin-6 und Leptin aus der Plazenta spielt bei der Entwicklung einer Insulinresistenz von Frauen mit GDM auch eine wichtige Rolle (17).

1.4 Screening und Diagnostik

1.4.1 Allgemeines Screening

Die frühzeitige Vorhersage von Schwangerschaftsdiabetes ermöglicht die mögliche Umsetzung von Interventionen, um das Risiko unerwünschter Ergebnisse bei Mutter und Kind zu verringern. Es gibt kein standardmäßiges vereinbartes Screening-Protokoll für GDM. Viele Institute setzen entweder ein auf Risikofaktoren basierendes oder ein universelles Screening ein. Da die frühe Schwangerschaftsperiode zu einer immer wichtigeren Zeit der Befragung wird, arbeiten viele Zentren nun daran, Biomarker entweder allein oder in Verbindung mit anderen vorgeburtlichen Risikofaktoren als Vorhersagewerkzeuge für viele Erkrankungen, einschließlich GDM, zu analysieren (8).

Seit langem mangelt es auch an der internationalen Einheitlichkeit bei der Herangehensweise des Screenings und der Diagnose von GDM. Kontroversen beinhalten universelles versus selektives Screening, den optimalen Zeitpunkt für das Screening, geeignete Tests und Grenzwerte und ob ein einzeitiges oder zweizeitiges Vorgehen als Screening-Methode bezüglich eines Gestationsdiabetes durchgeführt werden sollte (18).

Verschiedene große Umfragen von Betroffenen aus vielen verschiedenen Ländern heben hervor, dass eine starke Variabilität international beim Screening, der Diagnose und dem Management von Frauen mit GDM besteht (18). Der orale Glukosetoleranztest stellt einen wichtigen Teil der Mutter-Kind-Pass-Untersuchungen dar. Hierbei werden alle Schwangeren zwischen der 24. und 28. Schwangerschaftswoche bezüglich eines Gestationsdiabetes gescreent (generelles Screening) (2).

Die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) empfiehlt eine Abklärung mittels 75 g oralem Glukosetoleranztest (oGTT), jedoch wird auch ein zweizeitiges Verfahren als Alternative akzeptiert. Bei diesem Verfahren werden die Schwangeren zwischen der 24. und 28. SSW mit einem 50 g Suchtest (Glucose Challenge Test, GCT), unabhängig von der Tageszeit und der Nahrungsaufnahme, also in einem nicht nüchternen Zustand, gescreent. Der Grenzwert der venösen Plasmaglukose ist genau mit 135 mg/dl (7,5 mmol/l) festgelegt. Ein Blutglukosewert im venösen Plasma ≥ 135 mg/dl (7,5 mmol/l) nach einer Stunde gilt schon als pathologisch. Bei Blutglukosewerten im venösen Plasma ≤ 92 mg/dl (5,1 mmol/l) sind ein präexistenter Diabetes mellitus und ein Gestationsdiabetes eindeutig auszuschließen. Ein Blutglukosewert im venösen Plasma ≥ 135 mg/dl (7,5 mmol/l) erfordert einen anschließenden diagnostischen 75 g oralen Glukosetoleranztest.

Dieses Procedere wird als zweizeitiges Screening bezeichnet, da zur Diagnosestellung ein zweiter Test durchgeführt wird. Nur wenn der Blutglukosewert nach dem 50 g Belastungstest über 200 mg/dl (11,1 mmol/l) liegt, wird die Diagnose GDM direkt gestellt. (3,19). Da jedoch der Nüchternwert die engste Korrelation zu einem ungünstigen Schwangerschaftsoutcome hat, wird empfohlen, trotz eines negativen 50 g GCT zwischen der 24. und 28 SSW ergänzend die Nüchternblutglukose zu bestimmen. Dies ist aber nicht Bestandteil der Mutterschaftsrichtlinien (19).

Der häufig verwendete diagnostische Test für GDM ist der orale 75 g Glukosetoleranztest, der in der 24. bis 28. Schwangerschaftswoche laut Richtlinien der WHO, der International Association of Diabetes Pregnancy Study Groups und der American Diabetes Association durchgeführt wird (20).

Die Ermittlung der Nüchternblutglukose ist eine alternative Screeningmethode und hat eine deutlich höhere Reproduzierbarkeit als der CGT (Glucose Challenge Test). Die Bestimmung der Nüchternblutglukose ist auch einfacher durchführbar und weniger zeitaufwendig (3). Der 75 g oGTT wird unter Standardbedingungen zwischen der 24. und 28. SSW nüchtern durchgeführt (19). Bei begründetem Verdacht auf einen präexistenten Diabetes mellitus (z.B. bei Polydipsie, Polyurie, Glukosurie) kann der oGTT auch schon vor der 24. SSW durchgeführt werden. Das ist aber dann kein Screening mehr (2). Zu den Standardbedingungen des oGTT zählen (20):

- Keine akute Erkrankung
- Keine Hyperemesis
- Keine schwere körperliche Belastung vor dem Test
- Normale Ess- und Trinkgewohnheit mit der alltäglichen Menge an Kohlenhydraten in den letzten 3 Tagen vor dem oGTT (die Schwangere soll sich nicht durch Ernährungsumstellung, vor allem durch das Vermeiden von Kohlenhydraten, auf den Test vorbereiten)
- Eine Nüchternperiode von mindestens 8 Stunden einhalten (ab ca. 22:00 Uhr am Vorabend nichts mehr essen)
- Der Testbeginn soll am folgenden Morgen nicht vor 6 Uhr und nicht nach 9 Uhr aufgrund der tageszeitlichen Abhängigkeit der Glukosetoleranz stattfinden

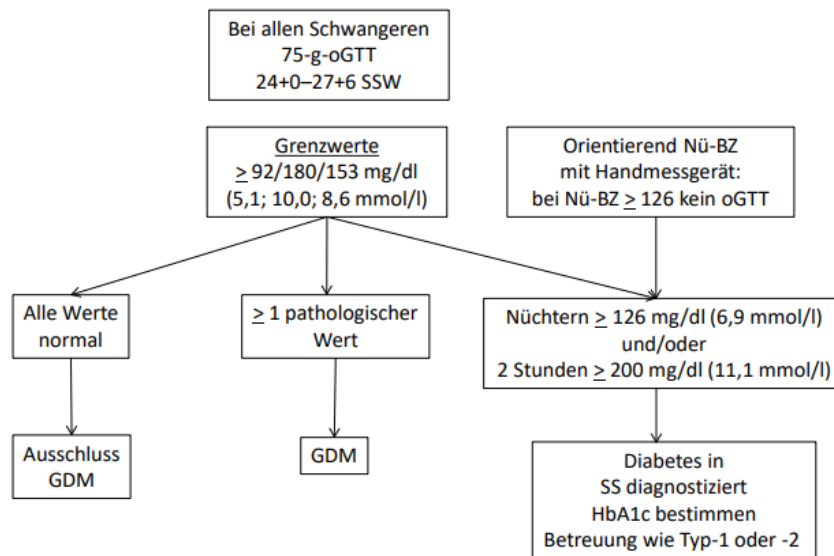
Bei stärkerer Schwangerschaftsübelkeit oder -erbrechen (Hyperemesis) muss der Test um einige Tage verschoben werden (19).

Wenn spezielle Risikofaktoren vorliegen, (siehe unter 1.4.3. Risikofaktoren, die einen GDM begünstigen) sollte eine frühzeitige Abklärung bezüglich einer bisher noch nicht diagnostizierten präexistenten Glukosestoffwechselstörung erfolgen (3). Laut *Immanuel et al.* haben Schwangere mit einer Hyperglykämie vor der 24. SSW ein fast vergleichbar hohes Risiko wie Frauen mit einem präkonzeptionell bekannten Diabetes mellitus (21). Es ist jedoch bisher noch nicht ganz klar, welches Testverfahren und welche Grenzwerte während der Frühschwangerschaft am sensitivsten und praktikabelsten sind. Laut Leitlinien der amerikanischen Fachgesellschaften und den IADPSG Empfehlungen sollte die Ermittlung von Nüchternblutzucker und eine Durchführung des oGTT erfolgen. Die WHO empfiehlt auch die Anwendung der IADPSG-Kriterien des oGTT zu jedem Zeitpunkt in der Schwangerschaft (3).

Screening mittels HbA1c hat eine eindeutig geringere Sensitivität für das Vorliegen eines pathologischen oGTT als GCT und Nüchternblutzucker. Möglicherweise hat es aber einen hohen Nutzen in der Aufdeckung von Patientinnen mit einem bisher nicht diagnostizierten präexistenten Diabetes mellitus. Eine Erforschung durch die HAPO-Studie zeigt, dass der Zusammenhang des HbA1c mit einem erhöhten Geburtsgewicht (Makrosomie) und Insulinwerten im Nabelschnurblut über der 90. Perzentile deutlich geringer ist als bei jedem Blutzuckerwert des oralen Glukosetests und somit keine sicher zuverlässige sensitive Alternative zum oGTT darstellt (3).

Als Hinweis auf einen präexistenten Diabetes mellitus Typ 2 gilt, wenn vor der 20. Schwangerschaftswoche ein HbA1c über 6,5 %, ein Nüchtern-Blutzucker-Wert über 126 mg/dl oder ein 2 h Wert im 75 g oGTT über 200mg/dl bzw. generell die Blutzuckerwerte über 200 mg/dl gemessen werden (also die allgemeinen Kriterien für manifesten Diabetes mellitus) (22).

Abbildung 1: Evidenzbasiertes Screening- und Diagnostikprocedere; GDM Diagnose nach IADPSG-Kriterien (3)



1.4.2 Durchführung des oGTT und Grenzwerte

Der 75 g oGTT muss unter Standardbedingungen (siehe oben) während der 24. bis 28. SSW am besten morgens in der Früh nüchtern durchgeführt werden (3). Der Test soll nach mindestens achtstündiger Nahrungskarenz unter Einhaltung einer normalen kohlenhydratreichen Ernährung durchgeführt werden (22). Kurz vor Testbeginn morgens wird zuerst die Nüchternblutglukose gemessen, danach trinkt die Schwangere 75 g Glukose gelöst in 300 ml Wasser innerhalb von 3 bis 5 Minuten. Danach werden weitere Glukosemessungen eine und zwei Stunden nach dem Trinken der gesamten Glukoselösung durchgeführt (3). Für die Diagnostik des Gestationsdiabetes wird das Erreichen oder auch Überschreiten von mindestens einem der drei Grenzwerte im venösen Plasma nach den IADPSG-Kriterien gewertet (siehe Tabelle 2). Ein einziger pathologischer Wert reicht bereits für die Diagnose eines GDM aus (3).

Tabelle 2: Grenzwerte des 75 g oGTT im venösen Plasma: Ein pathologischer Wert reicht für die Diagnose GDM (1)

Nüchtern	92 mg/dl	5,1 mmol/l
1 h nach oraler Glukoseaufnahme	180 mg/dl	10,0 mmol/l
2 h nach oraler Glukoseaufnahme	153 mg/dl	8,5 mmol/l

Blutglukosewerte nüchtern über 126 mg/dl (7,0 mmol/l) gelten schon als Verdacht auf einen präexistenten Diabetes mellitus. Eine weitere Bestätigung ist dann durch eine Zweitmessung der Nüchtern-Blutglukose indiziert. Die endgültige Diagnose eines manifesten Diabetes wird auch durch die Zweitmessung der Nüchtern-Blutglukose bestätigt bzw. ausgeschlossen. Der Zweistundenwert nach dem Belastungstest (oGTT) über 200 mg/dl (11,1 mmol/l) erlaubt die Diagnose eines Diabetes mellitus. Folglich ist HbA1c-Messung sinnvoll. Die weitere Betreuung der Schwangeren erfolgt dann wie bei einem präkonzeptionell, also vor der Schwangerschaft, bereits bekannten Diabetes mellitus (3).

Zur GDM Diagnostik sollen ausschließlich Blutglukosewerte in venösem Plasma gemessen werden, denn der Goldstandard der Glukosemessungen für die Primärdiagnostik eines Gestationsdiabetes ist nur die qualitätsgesicherte Analyse der Glukosekonzentration im venösen Plasma. Handmessgeräte zur Selbstmessung der Blutglukose sind für die Primärdiagnostik eines GDM absolut ungeeignet (3).

1.4.3 Risikofaktoren, die einen GDM begünstigen

Für die Entwicklung eines GDM spielen eine Reihe von Faktoren eine große Rolle wie zum Beispiel:

- ein fortgeschrittenes Alter der Mutter
- eine familiäre Diabetes Anamnese
- Gestationsdiabetes in früheren Schwangerschaften
- Makrosomie (über 4000 g Geburtsgewicht) in einer früheren Schwangerschaft

- Ernährung, Lebensstil, Übergewicht
- Rauchen
- ethnische Faktoren

Parität, Alter und Ethnizität sind unabhängige und nicht veränderbare Risikofaktoren für die Entwicklung von GDM. Das fortgeschrittene Alter von schwangeren Frauen und Zugehörigkeit zu niedrigeren sozioökonomischen Gruppen sind beides Faktoren, die mit höheren GDM-Raten verbunden zu sein scheinen (23,24). Eine Studie von *Favilli et al.* berichten über die Auswirkungen des fortgeschrittenen mütterlichen Alters auf die GDM Raten und stellen fest, dass bei Frauen über 40 Jahren, die eine Schwangerschaft planen, die Wahrscheinlichkeit, an GDM zu erkranken, deutlich erhöht ist (25). Es wird auch berichtet, dass das Wiederauftreten von GDM in nachfolgenden Schwangerschaften bei älteren Frauen ein erhöhtes Risiko darstellt (26). In Bezug auf die assistierte Reproduktion zeigt eine 2013 veröffentlichte australische Studie, dass diejenigen, die sich einer assistierten Reproduktion unterzogen hatten, ebenso statistisch höhere GDM Inzidenzen aufwiesen als diejenigen, die spontan schwanger wurden. Es handelt sich dabei um eine große retrospektive Kohortenstudie mit über 400.000 Frauen (27).

Die Adipositas der Mutter unabhängig vom GDM Status birgt auch zusätzliche Risiken für Mutter und Kind. Übergewicht ist mit einem erhöhten Risiko für GDM und hypertensiven Schwangerschaftsstörungen verbunden (28). Ein erhöhter BMI bei Müttern ist ein bekannter Risikofaktor für die Entwicklung von GDM. Frauen, die übergewichtig sind, entwickeln doppelt so häufig einen GDM als normalgewichtige Frauen (29). Die Beratung einer Risikogruppe vor der Schwangerschaft stellt eine wichtige Möglichkeit dar. Viele Frauen haben jedoch Probleme mit der Gewichtsabnahme. Ein vorsätzlicher Gewichtsverlust beinhaltet ein komplexes Zusammenspiel von Ernährung, körperlicher Aktivität und Verhaltensänderung, um ein gewünschtes Ziel zu erreichen. Eine Verringerung des Körpergewichts bei einer übergewichtigen nicht schwangeren Bevölkerung um nur 10 % ist mit erheblichen gesundheitlichen Vorteilen verbunden. Dies wurde auch bei Frauen nachgewiesen, die eine Schwangerschaft planen (8).

Die 2008 veröffentlichte HAPO-Studie ist eine wegweisende Studie, die nicht nur die diagnostischen Kriterien für Schwangerschaftsdiabetes verändert hat, sondern auch die Bedeutung und die unerwünschten Folgen hervorgehoben hat, die mit einem erhöhten Nüch-

ternblutzuckerspiegel verbunden sind. Die jüngste Literatur konzentriert sich auf Nüchternglukose und hat hervorgehoben, dass ein Nüchternplasmaglukosespiegel von ca. 5 mmol/l in der frühen Schwangerschaft einen GDM in einer späteren Schwangerschaft vorhersagen kann (30).

Neben all diesen Risikofaktoren spielen auch Plasma Vitamin D und Vitamin C Konzentrationen im Plasma eine wichtige Rolle, denn diese können ebenso ein Risikofaktor für die Entwicklung eines GDM sein. Es wurde festgestellt, dass eine Reihe von Ernährungsfaktoren nicht nur während der Schwangerschaft, sondern auch vor der Schwangerschaft signifikant mit dem GDM Risiko verbunden sind (16).

Eine kohlenhydratarme Ernährung mit viel rotem und verarbeitetem Fleisch, Süßigkeiten, Fertigprodukte wie Pizza, wenig Getreideprodukte, frittierte Lebensmittel und zuckerhaltige Getränke erhöhen das Risiko für einen GDM. In vielen Beobachtungsstudien konnte gezeigt werden, wie wichtig der Lebensstil für die Entwicklung eines Schwangerschaftsdiabetes ist (16).

Dazu kommen noch Risikofaktoren, die sich aus maternalen Vorerkrankungen ergeben (3):

- arterielle Hypertonie oder Einnahme von blutdrucksenkenden Medikamenten
- PCO-Syndrom (polyzystisches Ovarsyndrom) oder andere Erkrankungen, die mit Insulinresistenz assoziiert sind
- Abortus habitus (mehr als 3 aufeinanderfolgende Aborte)
- Zustand nach intrauterinem Fruchttod oder kongenitale Fehlbildungen
- Anamnese mit koronarer Herzkrankheit (KHK), peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK), zerebraler arterieller Durchblutungsstörung
- Einnahme von Glukokortikoiden oder anderer Medikamenten in der Schwangerschaft, die zu Hyperglykämie führen können

Das Risiko steigt besonders bei Übergewicht, unabhängig von anderen Risikofaktoren wie Alter, sozioökonomischem Status, Parität, Gewichtszunahme während der Schwangerschaft und präexistenter oder schwangerschaftsinduzierter Hypertonie, an. Gleichwertige Ergebnisse zeigte eine Studie aus dem deutschen Perinatalregister, in der gezeigt wurde, dass neben all diesen Risikofaktoren der erhöhte präkonzeptionelle BMI der wichtigste Prädiktor für die Entwicklung eines Gestationsdiabetes ist (3).

Zusammenfassend kann man sagen, dass zu den Faktoren, von denen postuliert wird, dass sie das GDM Risiko der Mutter beeinflussen, Fettleibigkeit, positive Familienanamnese von Diabetes bei Verwandten ersten Grades, Behandlung von Unfruchtbarkeit, Polyhydramnion, rezidivierende Harnwegsinfekte, Totgeburten in der Anamnese, Makrosomie, Frühgeburtlichkeit, Präeklampsie bei Multipara, Diabetes in der vorherigen Schwangerschaft und fortschreitendes Alter der Mutter gehören (31).

Wie vorhin schon erwähnt spielt auch Vitamin D Mangel eine mögliche Rolle bei der Entwicklung von GDM. Vitamin D kann die Glukosehämostasie mit verschiedenen Mechanismen beeinflussen. Eine funktionelle Veränderung der Bauchspeicheldrüse kann mit einer Infiltration von Entzündungszellen und mit daraus resultierender Entzündung verbunden sein. Vitamin D übt entzündungshemmende Eigenschaften aus und kann somit die Wiederherstellung der physiologischen Insulinsekretion vorantreiben. Vitamin D verbessert auch die renale Resorption von Calcium, die dann für die durch Insulin aktivierte intrazelluläre Signalübertragung verfügbar ist. Vitamin D kann wie vorhin erwähnt indirekt das GDM Risiko senken, indem es die üblichen Risikofaktoren wie Fettleibigkeit reduziert und die Insulinsensitivität erhöht (32).

Eine Schwangerschaft hat ebenso erhebliche physiologische Auswirkungen auf die Schilddrüse und ihre Stoffwechselfunktion. Um den erhöhten Anforderungen während der Schwangerschaft gerecht zu werden, vergrößert sich die Schilddrüse um bis zu 40 %, begleitet von einem Anstieg der Produktion von Schilddrüsenhormonen, Thyroxin (T4) und Triiodthyronin (T3). Angesichts der wichtigen Rolle, die Schilddrüsenhormone im Glukosestoffwechsel und in der Homöostase spielen, wird auch vermutet, dass eine Funktionsstörung der Schilddrüse eine Rolle bei der Ätiologie von Gestationsdiabetes spielt. Eine kontrollierte Studie zeigt die Assoziationen zwischen Schilddrüsenmarkern im ersten und zweiten Trimester und dem GDM Status. Das Verhältnis von fT3 und fT4 war in beiden Trimestern positiv mit dem GDM Risiko assoziiert. Eine isolierte Hypothyroxinämie im zweiten, aber nicht im ersten Trimester, war ebenso signifikant mit erhöhtem GDM Risiko assoziiert (33).

1.5 Komplikationen eines GDM

Die Hyperglykämie ist mit einer Reihe unerwünschter Schwangerschaftskomplikationen sowohl für die Mutter als auch für den Fetus verbunden. Viele Studien deuten auch darauf hin, dass GDM mit einer Reihe von langfristigen nachteiligen Folgen für die Mutter und für das Kind verbunden ist (4). Außerdem kann es auch zu einem Abortus, Polyhydramnion (die Glukosurie führt zu einer osmotischen Polyurie des Fötus) und zu einem vorzeitigen Blasensprung kommen (2).

1.5.1 Mütterliche Komplikationen

Das Risiko für schwerwiegende perinatale Komplikationen ist bei Frauen mit GDM erhöht. Dazu gehören die schwangerschaftsinduzierte Hypertonie, Präeklampsie, Polyhydramnion und Kaiserschnitt (4). Ein erhöhtes Risiko für Sectiones, LGA (Large for Gestational Age, also Geburtsgewicht über der 90. Perzentile) und Schulterdystokie wird in der HAPO-Studie auch bestätigt (3).

Es konnte auch gezeigt werden, dass das Risiko für Typ 2 Diabetes bei Frauen nach GDM siebenmal so hoch ist, als bei Frauen mit einer normalen Glukosetoleranz während der Schwangerschaft (4). Laut einer anderen Studie ist das Risiko, an einem Typ 2 Diabetes zu erkranken, innerhalb der ersten 3 bis 4 Jahre nach der Geburt sogar um das 40-fache erhöht. Ist der GDM während der Schwangerschaft mit Insulin behandelt worden, ist dieses Risiko sogar noch höher (22). Ein deutlich erhöhter Nüchternglukosespiegel beim oGTT ist der Faktor, der im Laufe der Zeit am engsten mit dem Risiko für die Entwicklung eines Typ 2 Diabetes korreliert (4). Je höher der BMI ist, desto höher ist auch die Prävalenz für einen Gestationsdiabetes (3). Es wurde beobachtet, dass ein zu hoher mütterlicher BMI und eine postpartal beeinträchtigte Glukosetoleranz Prädiktoren für die zukünftige Entwicklung von Typ 2 Diabetes sind (4). Nach Schwangerschaften mit Gestationsdiabetes besteht für Frauen eine 35 bis 50 %ige Wahrscheinlichkeit eines erneuten Auftretens eines GDM in einer weiteren Schwangerschaft. Deswegen sollten alle Frauen mit GDM über die Risiken und allgemein über Präventionsmöglichkeiten aufgeklärt und regelmäßig auf eine Glukosetoleranzstörung untersucht werden. Bei einer erneuten Schwangerschaft sollte am besten bereits bei der Erstvorstellung ein oGTT durchgeführt werden (22). Es wurde in Studien auch gezeigt, dass Schwangere ein erhöhtes Risiko für Harnwegsinfektionen und Candi-

dainfektionen (Pilzinfektionen) hatten. Ebenso besteht ein erhöhtes Risiko für eine Frühgeburt unter der 37+0 SSW. Die Prävalenz für eine Depression in der Schwangerschaft lag in einer Studie bei Frauen mit GDM auch signifikant höher als bei Schwangeren ohne GDM. Aber nicht nur während der Schwangerschaft, sondern auch postpartum ist das Risiko einer Depression bei Frauen mit vorangegangenem GDM erhöht (3).

Akinci et al. zeigten in einer Beobachtungsstudie, dass bei Frauen nach GDM ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines metabolischen Syndroms besteht, das mit einem deutlich höheren Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen wie zum Beispiel Koronare Herzkrankheit, Myokardinfarkt, Schlaganfall und pAVK einhergeht (34).

1.5.2 Kindliche Komplikationen

Die Hyperglykämie der Mutter führt durch das erhöhte intrauterine Glukoseangebot, da Glukose plazentagängig ist, zu einer gesteigerten fetalen Insulinsekretion. Die wachstumssteigernde Wirkung des Insulins ist mit einem erhöhten Geburtsgewicht, also mit einer Makrosomie verbunden. Makrosomie bedeutet, dass ein Geburtsgewicht von über 4000g vorliegt. Diese Definition berücksichtigt aber nicht das Schwangerschaftsalter, daher ist die Angabe LGA (large for gestational age) präziser. Diese Definition steht für ein Geburtsgewicht über der 90. Perzentile (4). Jedoch kann eine adäquate Behandlung des Gestationsdiabetes einem LGA-Geburtsgewicht deutlich vorbeugen (3). Während der Geburt kann sich durch die schlechte maternale Stoffwechsellage auch eine diabetische Fetopathie mit Hypoglykämien, Atemstörungen, Polyglobulie und Hyperbilirubinämie zeigen (2,3).

Erwachsene, deren Mütter GDM hatten, haben im Vergleich zur Normalpopulation eine verringerte Insulinsensitivität, ein erhöhtes Risiko für Prädiabetes und Diabetes, einen höheren BMI und ein erhöhtes Risiko, am metabolischen Syndrom zu erkranken (4).

1.6 Therapie

Nach der Diagnose GDM muss die Schwangere in einem ausführlichen Gespräch mit der Diagnose und den geplanten weiteren therapeutischen Schritten zuerst einmal vertraut gemacht werden. Sie wird vielleicht im Gegensatz zum präkonzeptionellen Diabetes mellitus mit dem Begriff „Diabetes“ das erste Mal konfrontiert sein (3). Bei einer Schwangerschaft bis zur 28. Schwangerschaftswoche ist die Diagnose für Frauen, die bis dahin eine normale Schwangerschaft wahrgenommen haben, oft eine Überraschung. Ganz plötzlich ist die Schwangerschaft ein hohes Risiko und Frauen werden gebeten, den Blutzucker selbst zu überwachen, sich an eine Einschränkung von Nahrungskohlenhydraten zu halten und an mehr Arztbesuchen teilzunehmen (35).

Daher ist es im Erstgespräch in einer entspannten Atmosphäre wichtig, strukturiert vorzugehen. Folgende Aspekte sollen im Gespräch angesprochen werden (3):

- die Bedeutung der Diagnose GDM für das Kind und die Mutter
- Zeitraum der einzuleitenden Maßnahmen und die regelmäßige Betreuung
- die meist ambulante Therapieführung erwähnen
- Blutglukose-Selbstkontrollen
- die Notwendigkeit der Ernährungstherapie
- Vorteile der Bewegungstherapie (dadurch wird die Insulinsensitivität erhöht)
- Mögliche Gründe für den eventuellen Einsatz einer Pharmakotherapie mit Insulin oder Metformin
- Gesprächsabschluss mit Fragen nach Sorgen und Ängsten

Die Darstellung der Therapie des Gestationsdiabetes beruht auf der Vorgehensweise der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Graz nach der modifizierten White-Klassifikation. Die Basis der Behandlung besteht für alle schwangeren Frauen mit Gestationsdiabetes aus lebensstilmodifizierenden Maßnahmen, wie Diät und körperliche Aktivität. Bei Bedarf bietet sich noch die medikamentöse Unterstützung wie zum Beispiel die Insulintherapie und zum Teil auch die Metformintherapie als off-label-use an (2).

Ist nach der Grazer Klassifikation ein Gestationsdiabetes White A vorhanden, so sind lebensstilmodifizierende Maßnahmen mit Diät und Bewegung die erste Wahl, um den Glukosespiegel zu senken (2).

1.6.1 Körperliche Aktivität

Im Verlauf der Schwangerschaft nimmt das körperliche Leistungsniveau physiologisch ab. Daher ist es wichtig, Sport während der Schwangerschaft fortzusetzen (3). Aerobic Training von 60 bis 150 Minuten pro Woche mit einer Obergrenze von 30 Minuten pro Tag wird in allen Leitlinien empfohlen (36).

Es hat sich gezeigt, dass Bewegung eine wirksame Maßnahme zur Vorbeugung und Behandlung von GDM darstellt (3). Internationale Richtlinien empfehlen schwangeren Frauen mit GDM, mindestens 3 Tage pro Woche 30 Minuten lang mit mäßiger Intensität Aerobic-Übungen zusammen mit einer medizinischen Ernährungstherapie zu machen. Sowohl Aerobic Übungen als auch widerstandsfähige Übungen sind vorteilhaft und man kann auch beide Arten kombinieren, um die glykämische Regulation zu verbessern. Untersuchungen zeigen, dass Frauen mit GDM, die sich einer körperlichen Intervention unterzogen haben, eine deutlich bessere Blutzuckerkontrolle haben und die Verwendung von Antidiabetika und/ oder Insulin verhindern, reduzieren oder verzögern können. *Allehdan et al.* zeigten in einer Beobachtungsstudie, dass Frauen mit GDM bei körperlicher Intervention den niedrigsten Body Mass Index (BMI) Anstieg während der mittleren und späten Schwangerschaft aufwiesen und ein signifikant geringeres Risiko für Frühgeburten, niedriges Geburtsgewicht und Makrosomie hatten im Vergleich mit schwangeren Frauen mit GDM ohne körperliche Intervention. Diät oder Bewegungstherapie zur Vorbeugung und Behandlung von GDM wurden umfassend evaluiert. In jüngster Zeit wurde jedoch eine Verschiebung hin zur Kombination von Diät- und Bewegungsinterventionen beobachtet (37).

Acht Interventionsstudien zeigen, dass Diät plus Trainingsinterventionen die glykämischen Ergebnisse verbesserten und den nüchtern- und postprandialen Blutzuckerspiegel bei Frauen mit GDM im Vergleich zu Diätinterventionen alleine deutlich senkten. Der HbA_{1c} (glykiertes Hämoglobin, der die längerfristige (vor 8 bis 12 Wochen) Blutzuckerkontrolle misst) verbesserte sich auch in der Diät- und Übungsgruppe im Vergleich zur Diätgruppe signifikant. Zwei systematische Übersichten fanden heraus, dass Bewegung als Ergänzung zur Standardversorgung die kapillären Blutzuckerkonzentrationen, insbesondere den postprandialen Blutzuckerspiegel bei schwangeren Frauen mit GDM, im Vergleich zur Standardversorgung deutlich verbesserte. Die Evidenz aus den 8 Interventionsstudien ergibt, dass Diät plus Trainingsinterventionen vor allem bei Frauen, bei denen GDM diagnostiziert wurde, einen positiven Einfluss auf den postprandialen Blutzuckerspiegel hat. Eine auf Verhaltenstherapie basierende Änderung des Lebensstils ist die primäre therapeutische

Strategie für Frauen mit GDM und umfasst am häufigsten eine gesunde Ernährung, Bewegung und Selbstüberwachung des Blutzuckerspiegels (37). In einer Studie konnte auch gezeigt werden, dass bei Frauen mit GDM, die eine Diät und Bewegungstherapie befolgten, weniger Insulin verschrieben wurde. Denn Sport ist mit einer verbesserten Insulinsensitivität verbunden, die sowohl die nüchtern als auch die postprandiale Glukosekonzentration verbessern und sogar bei einigen Frauen mit GDM die Notwendigkeit von Insulin vermeiden kann (37).

Bewegungstraining erhöht die Insulinwirkung durch Förderung der Glukoseaufnahme im Muskel und die zunehmende Verwendung von intrazellulären Fettsäuren. Dies verbessert die Insulinsensitivität, stimuliert die Glukoseaufnahme und führt zu einer Abnahme des Blutzuckerspiegels für mehr als 24 Stunden, aber weniger als 72 h. Die Glukoseaufnahme wird auch durch die Dauer und Intensität der durchgeführten Übung reguliert. Intensivere Übungen haben eine stärker glykämisch senkende Wirkung (37).

1.6.2 Ernährung

Die Diät wird immer individuell mit der Patientin durch einen Diätologen oder eine Diätologin zusammengestellt und besteht bei Normalgewichtigen aus folgender Nährstoffverteilung: 45 – 55 % Kohlenhydrate, 25 – 35 % Fett und 15 – 20 % Eiweiß (38).

Die medizinische Ernährungstherapie ist die Grundlage des GDM Managements zur Aufrechterhaltung einer Euglykämie, zur Optimierung der Gesundheit des Fötus bzw. des Neugeborenen und der Mutter sowie zur Förderung einer angemessenen Gewichtszunahme während der Schwangerschaft. Frauen mit GDM, die innerhalb von 2 Wochen nach Umstellung auf eine Diät eine Nüchternglukose von 95 mg/dl erreichten, bekamen seltener Insulin oder orale Antidiabetika verschrieben. Bewegung ist neben der medizinischen Ernährungstherapie eine Schlüsselkomponente im GDM Management. Die Ergänzung einer kohlenhydratarmen oder energiebeschränkten Diät mit Aerobic- oder Widerstandsübungen verbessert die Blutzuckerkontrolle und verringert den postprandialen Glukosespiegel. Energieeinschränkung ist ein diätetischer Ansatz zur Kontrolle des Blutzuckerspiegels und zur Vorbeugung von Makrosomie bei Säuglingen von Frauen mit GDM. Es wurde gezeigt, dass die Einhaltung einer kohlenhydratarmen Diät das Risiko einer postprandialen Hyperglykämie und das Risiko, dass Insulin zur Kontrolle des Blutzuckerspiegels bei schwangeren Frauen mit GDM benötigt wird, eindeutig verringert.

Auch die empfohlene Aufnahme von Ballaststoffen im Bereich von 20 bis 30 g/Tag zeigte eine vorteilhafte Wirkung auf die postprandiale Blutzuckerkontrolle. Es wurde festgestellt, dass eine Diät mit niedriger glykämischer Belastung durch das Ergänzen von Ballaststoffen die postprandiale Blutzuckerkonzentration senkt und die Notwendigkeit einer Insulintherapie verringert (37).

Bei GDM wurde auch bewiesen, dass die Einschränkung von Kohlenhydraten die postprandiale Hyperglykämie, die fetale Glukoseexposition und die Makrosomie verringert (39). Die Beschränkung von Kohlenhydraten auf 30 bis 40 % kann das Überwachsen des Fötus durch Reduzierung der postprandialen Hyperglykämie mildern. Allen schwangeren Frauen werden durchschnittlich 175 g Kohlenhydrate pro Tag empfohlen, um die Plazenta zu verbessern, eine Ketose der Mutter zu verhindern und zusätzliche Glukose zur Unterstützung der Entwicklung des fetalen Gehirns zu berücksichtigen (40).

Die Ernährungstherapie sollte aus einer gesunden Ernährung mit ca. 175 g Kohlenhydraten pro Tag, verteilt auf 3 mittelgroße Mahlzeiten und 2 oder mehr Snacks, bestehen und Lebensmittel mit hohem Glukoseindex (GI) sollten durch Lebensmittel mit niedrigem GI ersetzt werden. Die Blutzuckerkontrolle wird beeinflusst, indem man die Gesamtkohlenhydrataufnahme einschränkt, die Kohlenhydratmengen auf mehrere Mahlzeiten und Zwischenmahlzeiten verteilt und Lebensmittel mit höherer Qualität und niedrigerem GI auswählt. Eine mäßige Kalorieneinschränkung (1600 bis 1800 kcal pro Tag) ist für übergewichtige oder fettleibige Frauen mit GDM geeignet.

Ein individueller und kulturell sensibler Ernährungsplan sollte von medizinischem Fachpersonal mit Fachkenntnissen in der medizinischen Ernährungstherapie von GDM bereitgestellt werden. Frauen sollten die Art, Qualität und Menge der Kohlenhydratnahrung abstimmen können (39).

Kohlenhydrate sind eine wichtige Energiequelle, erhöhen jedoch die postprandiale Glykämie (PPG) stärker als andere Makronährstoffe. Da ein Anteil von mehr als 55% an Kohlenhydraten in der Nahrungsaufnahme mit einem Anstieg des PPG verbunden ist, ist eine Reduzierung der Kohlenhydrataufnahme bei GDM angemessen. Eine Einschränkung von Kohlenhydraten ist jedoch nicht zwingend erforderlich, um die PPG zu reduzieren. Der Blutzucker wird nicht nur von der Gesamtmenge der Kohlenhydrate beeinflusst, sondern auch von der Art. Die glykämische Reaktion (GR), der glykämische Index (GI) und die glykämische Belastung (GL) sind Messgrößen für die Wirkung verschiedener Lebensmittel auf die Glykämie (41). Der glykämische Index ist eine Eigenschaft eines Kohlenhydratlebensmittels, die seine Fähigkeit zur Erhöhung des Blutzuckers beschreibt. Ein Lebensmit-

tel mit niedrigem GI hat eine geringere Fähigkeit zu einer schnellen Erhöhung der postprandialen Glukose, während Lebensmittel mit hohem GI den Blutzucker akut erhöhen. Lebensmittel mit niedrigerem GI produzieren ein höheres Sättigungsgefühl, während Lebensmittel mit höherem GI mit einem erhöhten Hunger, Insulinspiegel und einer erhöhten Energieaufnahme verbunden sind. In den letzten Jahren wurden Lebensmittel mit niedrigem GI zunehmend für die Ernährung in der Schwangerschaft empfohlen. Denn Lebensmittel mit niedrigem GI haben ein hohes Potenzial, das Risiko für LGA zu verringern (35). Zum Beispiel werden Reis und Kartoffeln als Lebensmittel mit hohem GI angesehen, da sie einen raschen Anstieg der Glykämie induzieren, der anschließend dann stark abfällt. Im Gegenteil gelten Milchprodukte und manche Obstsorten als LGI (low glyceemic index) Lebensmittel, da sie großteils Kohlenhydrate enthalten, die langsam verdaut werden und weniger PPG Erhöhungen induzieren. Lebensmittel mit hohem GI enthalten Kohlenhydrate, die stark verdaut, absorbiert und metabolisiert werden. Lebensmittel mit einem $GI \leq 55$ werden langsam verdaut, absorbiert und metabolisiert. Darüber hinaus ist der Gehalt an Ballaststoffen, pflanzlichen Kohlenhydraten, die nicht verdaulich sind, ein weiterer wichtiger Indikator für die Qualität von Diäten. In manchen Obstsorten, Gemüse und Hülsenfrüchten enthaltene Ballaststoffe sind löslich. Diese löslichen Ballaststoffe verlangsamen die Verdauung, reduzieren die PPG und Cholesterinabsorption (41).

1.6.3 Medikamentöse Therapie

1.6.3.1 Insulintherapie

Wenn nach Ausschöpfen aller Lebensstilmodifikationen (Ernährungstherapie, körperliche Aktivität) eine optimale Stoffwechsellage nicht erreicht werden kann, besteht die Indikation zu einer medikamentösen Therapie, zum Beispiel zur Insulintherapie. Blutzuckerwerte nüchtern über 110 mg/dl (6,1 mmol/l) können während der Schwangerschaft schwer diätetisch gesenkt werden. Bei mehrmaligen Glukosewerten nüchtern über 110 mg/dl sollte sogar eine sofortige Insulintherapie eingeleitet werden. Ungefähr 20 bis 30 Prozent der Schwangeren mit GDM benötigen eine Insulintherapie. Insulin ist dann indiziert, wenn innerhalb einer Woche über 50 Prozent der Selbstmessungen oberhalb der Zielwerte liegen. Die Indikation zur Insulintherapie soll sorgfältig und streng geprüft werden, da diese

Therapie neben einer Belastung der Schwangeren auch geburtsmedizinische Auswirkungen wie eine Einleitung am Geburtstermin nach sich zieht (19).

Wenn der MBG-Wert (mittlerer Blutglukose-Wert) unter Diät und körperlicher Aktivität den Grenzwert, also 100 mg/dl überschreitet, so ist grundsätzlich eine Insulintherapie indiziert. Vor Einleitung einer pharmakologischen Therapie sollte jedoch die Zuverlässigkeit der Selbstmessungen und der lebensstilmodifizierenden Maßnahmen mit der schwangeren Frau noch einmal genau überprüft werden und im Zweifelsfall sogar ein nochmaliges BZTP (Blutzuckertagesprofil) unter körperlicher Aktivität und Diät durchgeführt werden. Die Insulintherapie sollte dann allerdings innerhalb der ersten beiden Wochen nach der Diagnosestellung eingeleitet werden (38).

Die Einleitung der Insulintherapie geschieht in der Regel an der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Graz stationär (2), wobei laut der Österreichischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe Leitlinie auch eine ambulante Einleitung möglich ist (22).

ICT (intensified conventional therapy) ist das Prinzip, nach dem die Insulintherapie erfolgt. Manchmal kann aber auch nur Basalinsulin oder ein kurzwirksames Insulin nötig sein. Die Injektion von Mischinsulin ist aufgrund der fixen Kombination von kurz- und langwirksamem Insulin und einer schlechteren Steuerbarkeit nicht so effektiv. Die Insulinsubstitution mit Mischinsulin kommt meist dann in Frage, wenn Insulin notwendig ist, aber die intensivierte Therapie nicht umgesetzt oder verstanden werden kann. Bei Therapieeinleitung mit Mischinsulin muss die Schwangere angehalten werden, mehrere Mahlzeiten (ca. 6) über den Tag verteilt zu sich zu nehmen. Metformin kann als alternativ oder unterstützend dazugegeben werden. Meist ist die höchste Dosis an Kurzzeitinsulin in der Früh, also zum Frühstück, notwendig, um die morgendliche Insulinresistenz zu kompensieren. Die Insulindosen müssen laufend unter ärztlicher Kontrolle an den wechselnden Bedarf und bis zur Geburt angepasst werden. Die Insulintherapie wird individuell begonnen und von der Schwangeren selbst durchgeführt. Eine intensivierte, also eine dosisadaptierte Insulintherapie nach den Blutglukose Messergebnissen bietet meist mehr Flexibilität, verbessert die Qualität der Einstellung der Blutglukosewerte und auch das perinatale Ergebnis. Die DDG empfiehlt eine ambulante Einstellung auf die Insulintherapie (3).

Häufig wird NPH-Insulin als Basisinsulin verwendet, aber auch andere Langzeitinsuline wie Glargin oder Detemir können ohne Bedenken während der Schwangerschaft angewendet werden (42).

Insulinanaloga wie Insulin Aspart und Insulin Lispro können ebenso in der Schwangerschaft problemlos angewendet werden. Aufgrund der raschen Wirkung können sie auch postprandiale Blutzuckerspitzen vermeiden und werden aufgrund der einfacheren Handhabung vorgezogen. (3,42). Insulin Aspart wird sehr schnell resorbiert und ist daher schneller wirksam als andere Analoginsuline und wird daher auch zur Optimierung postprandialer Hyperglykämien angewendet (42).

Für Insulin Aspart und Detemir liegen schon randomisierte kontrollierte Studien vor, aber nicht für Frauen mit GDM, sondern bei Schwangeren mit Typ 1 Diabetes, die für eine Sicherheit der Anwendung während der gesamten Gravidität sprechen. Für Insulinanaloga wie Aspart, Lispro, Detemir und auch Glargin liegen ebenso bereits Metaanalysen vor, die insgesamt alle für die Sicherheit dieser Insuline sprechen. Für Insulin Lispro zeigte sich sogar eine deutlich niedrigere Inzidenz von neonatalem Ikterus und es ist auch mit einer geringeren maternalen Hypoglykämie verbunden. Die Anwendung von Insulinpumpen bei GDM ist möglich, aber selten nötig, um eine ausreichende Einstellung der Blutglukosewerte zu erreichen. Zudem ist die Pumpe aufgrund fehlender Erfahrung und kurzer Dauer der Anwendung nicht praktikabel. Die Insulineinstellung sollte von einem erfahrenen Diätologen/ von einer erfahrenen Diätologin durchgeführt werden (3).

Nach Einstellung der Insulintherapie sollen die Blutglukosewerte nüchtern unter 100 mg% und postprandial unter 130 mg% liegen (2).

1.6.3.2 Metformintherapie

Metformin gehört zu den oralen Antidiabetika der Gruppe Biguanide, die die hepatische Glukoneogenese und die Glukoseabsorption im Darm hemmt und die Aufnahme von Glukose im peripheren Gewebe fördert. Da Metformin plazentagängig ist, erreicht auch ein Teil des Medikaments den Fetus (43,44). Daher wird für den Einsatz von Metformin in der Schwangerschaft eine strenge Indikationsstellung gefordert. In Deutschland und in anderen Ländern ist Metformin während der Schwangerschaft nicht zugelassen, kann aber als Off-Label-Use verschrieben werden (3). Der Einsatz von Metformin in der Schwangerschaft nimmt weltweit zu, da Beweise für randomisierte kontrollierte Studien (RCT) entstehen, die seine Sicherheit und Wirksamkeit belegen. Studien für Metformin bei Schwangerschaftsdiabetes veränderten in vielen Ländern die Praxis und zeigten, dass Metformin ähnliche Schwangerschaftsergebnisse wie die Insulintherapie, aber mit geringerer Gewichtszunahme der Mutter und einem hohen Grad an Akzeptanz bei der Patientin hatte. Es liegen

auch Daten für die Anwendung von Metformin während der Schwangerschaft bei Frauen mit polyzystischem Ovarialsyndrom und bei nichtdiabetischen Frauen mit Adipositas vor. Es wurden keine Hinweise auf eine Zunahme angeborener Missbildungen oder Fehlgeburten beobachtet, selbst wenn Metformin vor der Schwangerschaft begonnen und bis zum Ende der Schwangerschaft fortgesetzt wurde (45).

In den letzten Jahren hat sich Metformin als sichere, wirksame und rationale Option zur Verringerung der Insulinresistenz bei schwangeren Frauen mit Typ 2 Diabetes, Schwangerschaftsdiabetes oder polyzystischem Ovarialsyndrom durchgesetzt. In Großbritannien empfiehlt das National Institute for Health and Care Excellence (NICE), den Frauen mit GDM Metformin anzubieten, wenn die Blutzuckerziele nicht innerhalb von 1 bis 2 Wochen mit Diät und Bewegung erreicht werden können. Frauen sollten jedoch darüber informiert werden, dass Metformin plazentagängig ist. Die American Diabetes Association (ADA) gibt an, dass Insulin die erste Behandlungslinie für GDM ist. Metformin wird aber als Kategorie B klassifiziert und bezieht sich auf Hinweise auf Sicherheit und Wirksamkeit aus randomisierten Studien (45).

Die wegweisende Studie Metformin in Gestational Diabetes (MiG) hatte in vielen Ländern einen großen Einfluss auf das Management von GDM. In dieser Studie wurden Frauen entweder zu Metformin oder zu einer üblichen Behandlung mit Insulin, randomisiert. Ein hoher Anteil der Frauen, denen Metformin verabreicht wurde, benötigte zusätzliches Insulin, jedoch in erheblich niedrigeren Dosen als Frauen, die nur Insulin erhielten. Die Gewichtszunahme der Mutter war bei Frauen, die Metformin einnahmen, signifikant geringer als bei Frauen, die Insulin erhielten. Andere sekundäre Endpunkte, einschließlich Geburtsgewicht und Anthropometrie bei Neugeborenen waren in den Metformin- und Insulingruppen ebenfalls ähnlich. Die Raten schwerer Hypoglykämien waren jedoch in der Metformin-Gruppe gegenüber der Insulintherapie reduziert. Die MiG-Studie ergab auch, dass die Akzeptanz der Patienten für Metformin viel höher war als für Insulin. Auf die Frage, ob sie es für nachfolgende Schwangerschaften erneut wählen würden, gaben 77 % der Frauen, die Metformin erhielten, an, dies zu tun, gegenüber nur 27 % bei Frauen, die Insulin erhielten. Im Lichte der MiG Ergebnisse wurde eine Fall-Kontroll-Beobachtungsstudie durchgeführt, in der die Schwangerschaftsergebnisse bei 100 Frauen mit ausschließlich mit Metformin behandeltem GDM im Vergleich zu 100 mit ausschließlich mit Insulin behandeltem GDM verglichen wurden, die auf Alter, Gewicht und ethnische Zugehörigkeit abgestimmt waren. Beide Gruppen hatten ähnliche mütterliche Risikofaktoren. Die Inzidenzen von Schwangerschaftshypertonie, Präeklampsie, Weheninduktion und Kaiserschnitttrate waren ähnlich,

aber wie in der MiG-Studie war die mittlere Gewichtszunahme der Mutter von der Aufnahme bis zur Geburt in der Metformin-Gruppe signifikant niedriger. Die Schwangerschaftsergebnisse bei Frauen, die nur mit Metformin behandelt wurden, zeigten eine geringere Inzidenz von Frühgeburten, Gelbsucht bei Neugeborenen und Aufnahme in die Neugeborenenabteilung mit einer allgemeinen Verbesserung der Morbidität bei Neugeborenen im Vergleich zu Frauen, die nur mit Insulin behandelt wurden. Es gab keinen signifikanten Unterschied in der Inzidenz fetaler Makrosomie zwischen den beiden Frauengruppen. Beim Vergleich von Metformin mit anderen Behandlungen können postprandiale glykämische Spiegel wichtig sein, und es ist bemerkenswert, dass in einer Metaanalyse von drei randomisierten kontrollierten Studien mit GDM-Patientinnen bei Metformin im Vergleich zu mit Insulin behandelten Patientinnen eine niedrigere postprandiale Glukose beobachtet wurde (3,45). *Hyer et al.* zeigten, dass Metformin weder die Frühgeburtenrate noch das Kaiserschnittsrisiko erhöhte. Metformin war jedoch mit einem geringen Risiko einer Hypoglykämie bei Neugeborenen und der Aufnahme auf Intensivstationen für Neugeborene verbunden (45).

1.7 Management

Das Ziel bei der Behandlung von Frauen mit GDM besteht darin, die Blutglukosewerte zu normalisieren. Die wichtigsten Empfehlungen für das Management sind in Tabelle 3 aufgeführt. Idealerweise werden Frauen, bei denen GDM diagnostiziert wurde, innerhalb einer Woche in einer gemeinsamen Diabetes- und Geburtsklinik überprüft. Es sollte über kurz- und langfristige Auswirkungen der Diagnose aufgeklärt werden. Man empfiehlt allen Frauen mit GDM die Glukoseüberwachung zu Hause. Frauen, die mehrmals täglich Insulin injizieren, sollen täglich ihre Glukosespiegel vor dem Essen, eine Stunde nach dem Essen und vor dem Schlafengehen kontrollieren. Frauen, die eine Diät- und Bewegungstherapie, eine orale medikamentöse Therapie oder eine Einzeldosis von Insulin erhalten, sollten nüchtern und den Glukosespiegel eine Stunde nach der Mahlzeit messen. Das Ziel der Nüchternglukose beträgt 5,3 mmol/l und das Ziel eine Stunde nach der Mahlzeit liegt bei 7,8 mmol/l. In der Schwangerschaft sinkt HbA1c auf natürliche Weise, aufgrund eines Anstiegs des Umsatzes roter Blutkörperchen, und ein „normales“ HbA1c spiegelt möglicherweise die postprandialen Glukoseexkursionen, die zur Makrosomie beitragen können, nicht vollständig wider. In dieser Hinsicht wird HbA1c typischerweise nicht zur Überwachung der Blutzuckerkontrolle während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters verwendet. Beobachtungsdaten bei Frauen mit Typ 1 Diabetes legen jedoch nahe, dass ein HbA1c Wert unter 6,0 % (42mmol/l) in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft mit dem geringsten Risiko für unerwünschte Folgen verbunden ist, und dies gilt wahrscheinlich auch für Frauen mit GDM. Frauen sollten während der restlichen Schwangerschaft 1- bis 2-mal wöchentlich mit ihrem Arzt/ ihrer Ärztin in Kontakt stehen, um die Blutzuckerkontrolle gemeinsam zu beurteilen (46).

Tabelle 3: Wichtige Empfehlungen für das Management von GDM (46)

Pränatal

- Kontrollen alle 1 bis 2 Wochen
- Tägliche Glukoseüberwachung zu Hause
- Ziel der Nüchternglukose 5,3 mmol/l
- Ziel der Glukose eine Stunde nach der Mahlzeit 7,8 mmol/l
- Medizinische Ernährungstherapie für alle Frauen mit GDM

- Zusätzliche pharmakologische Intervention, falls erforderlich nach 1 bis 2 Wochen
- Regelmäßige Bewegung
- Informationen über eine angemessene Gewichtszunahme
- Ultraschallüberwachung alle 4 Wochen (28. bis 36. SSW)

Geburtsplanung

- Besprechung über Geburtsplanung und Geburtseinleitung
- Empfehlung einer vaginalen Entbindung, wenn eine gute Blutzuckerkontrolle und keine zusätzlichen Komplikationen vorliegen

Postpartum

- Beurteilung des Glukosestatus 6 bis 12 Wochen nach der Geburt
- Lebenslange jährliche Beurteilung des Glukosestatus der Mutter

1.8 Geburtshilfliche Betreuung

Da Frauen mit GDM ein deutlich erhöhtes Risiko für verschiedene Komplikationen wie Präeklampsie, Schulterdystokie, LGA (Large for gestational age) und Kaiserschnitt haben, ist das Ziel der pränatalen, also vor der Geburt, Überwachung, diese Risiken zu minimieren (3). Leider liegen bisher noch keine randomisierten Studien vor, die bei schwangeren Frauen mit Gestationsdiabetes die Häufigkeit der Ultraschalluntersuchungen, das Intervall der CTG (Cardiotocography)-Überwachungen und den Einsatz des mütterlichen und fetalen Dopplers prospektiv untersucht haben. Die meisten Ergebnisse von Fall-Kontrollstudien und Kohortenstudien sind leider auch uneinheitlich. Zurzeit ist die fetale Überwachung vom Schweregrad der mütterlichen Hyperglykämie und von zusätzlichen Risikofaktoren abhängig (3). Einige Kliniken führen schon eine Ultraschalluntersuchung kurz nach der Diagnose eines Schwangerschaftsdiabetes und nach der Beurteilung der Blutzuckerkontrolle der Mutter durch. Viele Ärzte/ Ärztinnen machen aber erst am Ende der Schwangerschaft einen Ultraschall, um das geschätzte Gewicht des Fötus und die Optionen für den Zeitpunkt und die Art der Entbindung zu ermitteln (47). Bei Schwangeren, die einen diätetisch eingestellten Gestationsdiabetes haben, sollte ab der 36+0 SSW eine wöchentliche CTG-Kontrolle durchgeführt werden. Bei Vorhandensein einer Insulintherapie des Gestationsdiabetes ist die Überwachung gleich wie bei einer Schwangeren mit Typ 1 Diabetes, also entsprechend der Leitlinien der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG), sind CTG-Kontrollen ab der 32+0 SSW auf die individuelle Situation mit angepasstem Intervall zu empfehlen. Sind andere Risikofaktoren wie Adipositas, arterielle Hypertonie, LGA oder IUGR vorhanden, muss die fetale Überwachung früher und intensiver erfolgen (3).

Da schwangere Frauen mit GDM ein erhöhtes Risiko haben, während der Schwangerschaft eine Gestationshypertonie oder Präeklampsie zu entwickeln, sind regelmäßige Blutdruck- und Urinkontrollen notwendig (3). Denn GDM wird häufig als Risikofaktor für die Entwicklung einer Präeklampsie aufgeführt. Eine randomisierte Kontrollstudie von *Weissgerber et al.* ergab bei einer Behandlung des GDM im Vergleich zu keiner Behandlung bei fast 1000 Frauen, dass die Behandlung mit einem um 55 % verringerten Präeklampsierisiko verbunden war (48).

Weissgerber et al. fanden auch heraus, dass eine schlechte Blutzuckerkontrolle und Fettleibigkeit während der Schwangerschaft mit einem erhöhten Risiko für schwangerschaftsinduzierten Bluthochdruck verbunden waren (48).

Schwangere mit gut eingestellten Blutglukosewerten haben im Vergleich zur normalen Bevölkerung kein erhöhtes Risiko für einen intrauterinen Fruchttod (IUFT) und weisen daher auch kein erhöhtes geburtshilfliches Risiko auf (2,3). Das Risiko ist jedoch bei Schwangeren höher, bei denen der Gestationsdiabetes medikamentös behandelt wird. In den letzten Jahren ist die Zahl an IUFT ab der 20+0 SSW aufgrund besserer Einstellung der Blutglukosewerte und interdisziplinärer Zusammenarbeit deutlich zurückgegangen (3).

1.9 Geburtsplanung und Einleitung

Der Zeitpunkt des Entbindungstermins ist ein kritischer Aspekt bei der Verwaltung von GDM. Eine Verzögerung der Entbindung kann das Risiko für fetale Makrosomie, Schulterdystokie, Geburtstrauma und Totgeburt erhöhen. Der optimale Zeitpunkt für die Geburtseinleitung ist noch uneinheitlich und frühere Studien zur Bewertung dieses Themas haben sich in ihren Empfehlungen geändert. Alte und aktuelle Literatur reichen nicht aus, um eine evidenzbasierte Empfehlung abzugeben. Die aktuelle Empfehlung basiert auf Expertenmeinungen, die durch begrenzte oder inkonsistente wissenschaftliche Evidenz gestützt werden. Alle Risiken wie intrapartale Komplikationen, Kaiserschnitt, Frühgeburtlichkeit und Makrosomie sollten in der Literatur berücksichtigt werden (3,49).

Vilchez et al. zeigten, dass die Risiken einer operativen vaginalen Entbindung und eines Kaiserschnitts in der 39. SSW am niedrigsten waren. Die Makrosomie war in der 37. SSW am niedrigsten, stieg aber im Verlauf der Wochen an und erreichte in der 41. SSW ihren Höhepunkt. Das Risiko für einen niedrigen APGAR-Score (Appearance-Pulse-Grimace-Activity-Respiration) und die Aufnahme auf die Intensivstation war nach 39. SSW am niedrigsten (49). Der APGAR-Score dient zur Beurteilung des klinischen Zustandsbildes eines Neugeborenen. Fünf wichtige Parameter (Hautkolorit, Herzfrequenz, Reaktion beim Absaugen, Muskeltonus und Atmung) werden somit in der ersten, fünften und zehnten Lebensminute beurteilt und dokumentiert. Pro Beurteilungskriterium kann der Arzt/ die Ärztin 0 bis 2 Punkte vergeben (50).

American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) empfiehlt, dass der Zeitpunkt der Entbindung bei Frauen mit GDM, die unter einer Diättherapie sind, nicht vor der 39. Schwangerschaftswoche liegen sollte. Bei solchen Frauen ist eine Behandlung bis zu 40. Schwangerschaftswoche unter ärztlichen Kontrollen im Allgemeinen angemessen. Bei insulinpflichtigem Gestationsdiabetes sollte die Geburtseinleitung gemäß ACOG zwischen der 39+0 und 39+6 Schwangerschaftswoche erfolgen (51). Für die Geburtseinleitung wird in den meisten Studien nicht unterschieden, ob der GDM diätetisch oder mittels Insulintherapie behandelt wurde (3). Aus dem Geburtsregister in Ontario wurden bei rund 280 000 schwangeren Frauen, davon 8392 Patientinnen mit GDM, das Outcome im Hinblick auf Einleitung versus expektativem Vorgehen bis zur 41+6 SSW analysiert. Schwangere, die bei 38+0 SSW bis 38+6 SSW eingeleitet wurden, hatten ein geringeres Sectionrisiko, aber eine erhöhte Rate an Verlegungen auf die Neonatologie und eine signifikante Erhöhung der Hypoglykämie (3).

Melamed et al. zogen die Schlussfolgerung, dass eine geplante Einleitung vor der 39+0 SSW nicht durchgeführt werden sollte, um das neonatale Risiko möglichst gering zu halten. In der Studie von *Melamed et al.* von 100 000 schwangeren Frauen mit diätetisch eingestelltem GDM wurde errechnet, dass bei einer Einleitung in der 38+0 bis 38+6 SSW einige intrauterine Todesfälle vermieden werden könnten. Bei Einleitung ab 40+0 SSW ist die Zahl der intrauterinen Fruchttode deutlich höher als die kindlichen Todesfälle, bei Einleitung in der 41+0 SSW sogar noch höher (52).

Es wird diskutiert, zu welchem Zeitpunkt eine elektive Sectio durchgeführt werden sollte, um das Risiko für eine Schulterdystokie zu minimieren. Jedoch liegen hierzu noch keine randomisierten Studien vor. Bei Schwangeren mit präkonzeptionellem Diabetes steigt das Risiko ab einem Geburtsgewicht von 4250g für eine Schulterdystokie deutlich, wobei sich die Daten zwischen Gestationsdiabetes und präexistentem Diabetes nicht unterscheiden. Zurzeit wird ab einem Schätzwert über 4500g eine Sectio empfohlen und bei einem Schätzwert zwischen 4000 und 4499g sollte eine ausführliche Aufklärung der Schwangeren über das individuell erhöhte Schulterdystokie Risiko erfolgen, vor allem bei ausgeprägter Kopf-Abdomen-Differenz im Ultraschall (53).

Der GDM allein soll jedoch nicht als Kontraindikation für eine vaginale Geburt bei einer zuvor stattgefundenen Sectio gelten (3).

Witkop et al. verglichen in ihrem systematischen Review die Geburtseinleitung mit exspektativem Management bei Gestationsdiabetes am Termin. Es wurde gezeigt, dass bei exspektativem Prozedere wesentlich häufiger Babys mit einem Geburtsgewicht über der 90. Perzentile auf die Welt gebracht wurden als bei einer geplanten Geburtseinleitung. Die Sectio-Raten waren jedoch in beiden Gruppen annähernd gleich. Stattdessen hat sich aber ein hochsignifikanter Unterschied bezüglich des Auftretens einer Schulterdystokie gezeigt. Bei schwangeren Frauen, die mit exspektativem Management und Geburt nach der 40. Schwangerschaftswoche entbunden haben, zeigte sich eine Schulterdystokierate von ca. 10 Prozent, bei schwangeren Patientinnen, die zwischen 38. und 39. Schwangerschaftswoche eingeleitet wurden, betrug die Zahl nur 1,4 Prozent (54).

Rosenstein et al. führten eine retrospektive Kohortenstudie bezüglich des optimalen Zeitpunktes der Geburtseinleitung durch, um einen intrauterinen Fruchttod zu vermeiden. Es wurde gezeigt, dass mit dem fortschreitenden Gestationsalter auch der Anteil der IUFT-

Rate kontinuierlich anstieg. Die Rate der intrauterinen Fruchttode war bei schwangeren Frauen mit GDM im Vergleich zur Gesamtpopulation eindeutig höher. Die Arbeit zeigt auch, dass das Risiko für einen intrauterinen Fruchttod während der 39. und 40. Schwangerschaftswoche statistisch signifikant erhöht war (55).

2017 erschien eine multizentrische Studie, die bei 425 Schwangeren mit Gestationsdiabetes untersuchte, ob und auch welche Komplikationen durch eine Geburtseinleitung zwischen der 38+0 Schwangerschaftswoche und 39+0 Schwangerschaftswoche verhindert werden können. Hinsichtlich des neonatalen Outcomes konnte festgestellt werden, dass bei den Neugeborenen, deren Mütter eingeleitet wurden, verstärkt Hyperbilirubinämien auftraten (56).

Viele verschiedene Studien, die in den letzten Jahren veröffentlicht wurden, beschäftigen sich mit dem Thema Geburtseinleitung bei GDM. Jedoch braucht es noch weitere Studien, um eine evidenzbasierte Empfehlung bezüglich eines idealen Zeitpunkts einer Geburtseinleitung treffen zu können (3).

1.10 Postpartale Betreuung der Mutter

In ca. 13 bis 40 % der Fälle kommt es vor, dass sich die Glukosetoleranzstörung nach der Entbindung nicht vollständig zurückbildet. Wie schon erwähnt, besteht für die Frauen nach einem GDM ein 7- bis 8-fach erhöhtes Risiko an Typ 2 Diabetes zu erkranken. Das Risiko ist sogar noch höher unter bestimmten Faktoren wie präkonzeptionelle Adipositas, eine positive Familienanamnese für Diabetes mellitus, Insulintherapie eines GDM und ein höheres Alter. Nach einem Gestationsdiabetes erkranken 35 bis 60 % (laut manchen Studien sogar bis zu 80 %) der Frauen innerhalb von 10 Jahren an einen Diabetes mellitus (2,3). Schon im ersten Jahr nach der Schwangerschaft zeigen rund 20 % der Frauen verschiedene Formen von Glukosestoffwechselstörungen auf (3).

Da das Risiko für das Manifestieren eines Diabetes mellitus so hoch ist, sollte auch bei postpartal normalen Blutglukosewerten 6 bis 12 Wochen nach der Geburt ein 75 g oGTT durchgeführt werden. Dabei gelten dann die Grenzwerte für den oGTT außerhalb einer Schwangerschaft. Man bestimmt die Blutglukose nüchtern und zwei Stunden nach Belastung, also nach den Leitlinien der WHO. Ein Diabetes mellitus liegt dann vor, wenn die nüchtern Plasmaglukose über 126 mg/dl ($> 7,0$ mmol/l) und/oder der 2 h Wert im oGTT aus dem venösen Plasma über 200 mg/dl ($> 11,1$ mmol/l) liegt (3).

Die reine Bestimmung des HbA1c nach 6 bis 12 Wochen postpartal wird zur Diagnostik nicht empfohlen, da es zu falsch niedrigen Werten des HbA1c durch eine noch bestehende peripartale Anämie kommen kann. Auch auf die rechtzeitige Durchführung des postpartalen oGTT ist zu achten. Bei einem Versäumen des vorgesehenen Zeitraumes ist die Ausführung des oGTT dennoch erforderlich. Alle Frauen nach einem Gestationsdiabetes sollten intensiv über Lebensstilmodifikationen zur Risikoreduktion des Diabetes aufgeklärt werden, ebenso über die Konversion in einen manifesten Diabetes mellitus und über Risikoreduktion von mikro- und makrovaskulären Erkrankungen (3).

Eine regelmäßige Überwachung ist wichtig für die Früherkennung von Typ 2 Diabetes. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) empfiehlt den Frauen in-

nerhalb 4 bis 12 Wochen nach der Geburt einen oGTT durchzuführen. Wenn die Ergebnisse normal sind, wird empfohlen, dass Frauen im Rahmen der lebenslangen Überwachung alle 1 bis 3 Jahre getestet werden. Frauen, bei denen nach der Geburt ein Typ 2 Diabetes diagnostiziert wurde, wird empfohlen, zur rechtzeitigen und angemessenen Nachsorge überwiesen zu werden. Die Schätzungen für das postpartale Diabetes Screening liegen je nach Datenerhebungsmethode und untersuchter Population zwischen 3,4 % und 51,7 %. Insgesamt scheint das postpartale Diabetes-Screening nicht optimal zu sein, was darauf hindeutet, dass Möglichkeiten zur Diagnose, Überwachung und Bereitstellung angemessener medizinischer Versorgung oder Interventionen zur Behandlung von Typ 2 Diabetes verpasst wurden oder dass Frauen möglicherweise nicht zu Typ 2 Diabetes übergehen. Hindernisse für das postpartale Diabetes Screening kann z. B. mit Ärzten/ Ärztinnen zusammenhängen, die keine geeigneten Überweisungen für den Diabetes-Screening-Test bereitstellen oder Frauen, die den Grund für postpartale Tests nicht verstehen, keine Zeit haben oder nicht in der postpartalen Phase getestet werden möchten, nachdem sie während der Schwangerschaft auf GDM getestet wurden. Bei Frauen mit durchgemachtem GDM ist die Herstellung einer Kommunikation zwischen Geburtshelfern/ Geburtshelferinnen und Erstversorgern/ Erstversorgerinnen der Schlüssel zur Verbesserung des Screenings und der Überwachung von Diabetes nach der Geburt. Möglicherweise muss ein mehrstufiger Ansatz in Betracht gezogen werden, der ein in elektronische Patientenakten integriertes Erinnerungssystem und ein effektives Übergabesystem für Patientenakten umfassen kann, in welche eine Vielzahl von Gesundheitseinrichtungen, Fachgebieten und Ebenen von Ärzten eingebunden ist. Die Identifizierung alternativer Ansätze für das postpartale Diabetes Screening kann die Screening Raten verbessern. In einer Studie, in der das Diabetes Screening 6 Wochen nach der Geburt mit postnatalen Ergebnissen verglichen wurde, stellten die Forscher fest, dass das Diabetes Screening bei der Entbindung eine Sensitivität von 100 % und eine Spezifität von 94 % aufwies. Daher kann das Screening während der Entbindung im Krankenhaus eine praktikable Alternative zum Screening später in der Zeit nach der Geburt sein. Innovative Methoden sind erforderlich, um Hindernisse für das postpartale Screening zu beseitigen und die damit verbundene Überwachung des postpartalen Diabetes-Screenings zu verbessern (57).

1.11 Lebensstilinterventionen zur Vorbeugung von Typ 2 Diabetes

Für Frauen mit einer GDM Diagnose in der Vorgeschichte ist die postpartale Periode eine Gelegenheit, das Risiko für die Entwicklung von Typ 2 Diabetes zu verringern, indem sie sich gesund ernähren und sich körperlich betätigen und wieder zum Gewicht vor der Schwangerschaft zurückkehren. Frauen werden ermutigt, zu ihrem Schwangerschaftsgewicht zurückzukehren, da das während der Schwangerschaft zugenommene und nach der Geburt beibehaltene Gewicht den Body-Mass-Index und das GDM Risiko in nachfolgenden Schwangerschaften erhöhen kann. Darüber hinaus kann die Gewichtserhaltung nach der Geburt bei Frauen mit GDM das Risiko erhöhen, dass sie später im Leben an Typ 2 Diabetes erkranken. Beispielsweise verfolgte eine Studie von *Kim et al.* Frauen 18 Jahre lang und stellte fest, dass für jede Gewichtszunahme von 5 kg nach Diagnose von GDM das Risiko, an Typ 2 Diabetes zu erkranken, um 27 % zunahm. Es wurde gezeigt, dass Lebensstilinterventionen, die Ernährung und körperliche Aktivität umfassen, die Gewichtserhaltung nach der Geburt verringern und das Risiko für die Entwicklung von Typ 2 Diabetes deutlich vermindern. Die Mütter sind jedoch mit vielen Hindernissen für Lifestyle-Interventionen konfrontiert, darunter Zeitbeschränkungen, Kinderbetreuungspflichten und Müdigkeit. Um diesen Herausforderungen zu begegnen, finanzierten die CDC (Centers for Disease Control and Prevention) ein Lifestyle Interventionsprogramm für Frauen mit einer kürzlich von GDM betroffenen Schwangerschaft namens „Balance After Baby“. Dieses einjährige Pilotprogramm bot Frauen in der Interventionsgruppe einen Lifestyle Coach, einen Schrittzähler und Zugang zu Online Modulen, die dem Diabetes-Präventionsprogramm nachempfunden waren. Darüber hinaus enthielt das Programm Ernährungsvorschläge zur Unterstützung des Übergangs von einer GDM-Diät zu einer Übungskomponente mit Aktivitäten, an denen das Baby beteiligt war. Frauen in der Kontrollgruppe wurden von ihren Gesundheitsdienstleistern wie gewohnt betreut. Die Pilotergebnisse zeigten, dass Frauen in der Interventionsgruppe 6 Wochen bis 12 Monate nach der Geburt durchschnittlich 2,8 kg verloren, verglichen mit der Kontrollgruppe, die durchschnittlich 0,5 kg zugenommen hatte. Die Studie wurde auf weiteren Websites, englischen und spanischen Sprachversionen sowie einem zwei Jahre Follow-up erweitert, um die Auf-

rechterhaltung des Gewichtsverlusts nach Abschluss der Intervention zu untersuchen. „Balance After Baby“ wurde speziell für Frauen im ersten Jahr nach der Geburt entwickelt, mit dem Ziel, die Gewichtsretention nach der Geburt zu reduzieren und letztendlich zu verhindern, dass Frauen künftigen Prädiabetes oder Typ 2 Diabetes entwickeln. Frauen mit GDM in der Vorgeschichte oder Frauen, die an Prädiabetes leiden, können jedoch auch am Nationalen Programm zur Diabetesprävention (National DPP) teilnehmen, das ein einjähriges Programm zur Änderung des Lebensstils zur Vorbeugung von Typ 2 Diabetes umfasst (57).

Wie oben schon erwähnt haben Frauen im gebärfähigen Alter nach einem GDM ein 7- bis 8-fach erhöhtes Risiko an Typ 2 Diabetes zu erkranken. Durch gezielte Interventionsmaßnahmen kann jedoch die Langzeitprognose bei Frauen mit Gestationsdiabetes positiv beeinflusst werden. Als entscheidende Maßnahme wird die Lebensstil-Modifikation propagiert. Durch eine intensive Lebensstilmodifikation mit Augenmerk auf eine kalorienarme- und fettreduzierte Diät, mit mediterraner Kost und Leistungssteigerung der körperlichen Aktivität auf mind. 150 Minuten pro Woche, kann sich der Diabetes-Anteil um 58 % reduzieren. Patientinnen mit einer Glukosetoleranzstörung nach Gestationsdiabetes profitieren eindeutig von vorzeitig eingeleiteten Interventionsmaßnahmen zur Prävention von Diabetes und makroangiopathischen Komplikationen. Frauen mit GDM sollten motiviert werden zur Einhaltung einer individuellen Ernährung, Gewichtsnormalisierung und zu regelmäßiger körperlicher Bewegung. Des Weiteren sollten BMI, Blutglukose, Blutdruck und Lipide regelmäßig kontrolliert und evaluiert werden (3).

1.12 Stillen

Eine systematische Überprüfung durch die Weltgesundheitsorganisation (WHO) ergab, dass gestillte Säuglinge mit einer um 35 % geringeren Wahrscheinlichkeit an Typ 2 Diabetes erkranken. Frauen mit GDM, die mindestens 3 Monate stillten, hatten das niedrigste postpartale Diabetes Risiko. Die hohe Rate an Fettleibigkeit und geburtshilflichen Komplikationen bei Frauen mit GDM kann für einige der Laktationsschwierigkeiten verantwortlich sein. Darüber hinaus werden Säuglinge, die von Müttern mit GDM geboren wurden, häufiger durch Kaiserschnitt oder Frühgeburt entbunden und leiden entweder unter einem niedrigen Geburtsgewicht oder unter Makrosomie und anschließender Intensivpflege. Erwiesenermaßen sind die Stillraten bei Müttern mit GDM niedriger als bei Müttern ohne GDM. Um die Vorteile des Stillens zu fördern, hat die WHO empfohlen, Säuglinge innerhalb der 1. Stunde nach der Geburt an die Brust anzulegen und dann in den nächsten 6 Monaten nur durch Muttermilch zu ernähren. Ausschließliches Stillen ist definiert als Stillen ohne andere Nahrungs- oder Flüssigkeitsgabe, nicht einmal Wasser, mit Ausnahme von Tropfen oder Sirupen, die aus Vitaminen, Mineralstoffzusätzen oder Arzneimitteln bestehen (20).

Ausschließliches Stillen ist bei Müttern mit GDM im Vergleich zu anderen Müttern weniger verbreitet. Dies kann auf Insulinresistenz bei Müttern mit GDM, unzureichende β -Zellfunktion, hormonelle Veränderungen und genetische Veranlagung sowie auf die Notwendigkeit einer besonderen Betreuung der Säuglinge nach der Geburt zurückzuführen sein, was zu geringeren Raten des ausschließlichen Stillens führen kann. Die Unterstützung und Förderung des Stillens bleibt eine Priorität für das Hebammenmanagement von GDM. Internationale Richtlinien für das Management von Hypoglykämie bei Neugeborenen legen besonderen Wert auf den Schutz und die Förderung des ausschließlichen Stillens, um die Infektions- und Krankenhausraten zu minimieren, die Muttermilchproduktion zu steigern und das Mikrobiom zu schützen. Tatsächlich hat sich gezeigt, dass Hebammeninterventionen die Stillergebnisse deutlich verbessern. Es ist auch wichtig, den frühen Hautkontakt zu fördern, die Trennung zwischen Müttern und Neugeborenen zu verringern und den Frauen mit Still Schwierigkeiten eine zusätzliche Unterstützung anzubieten (20).

Eine Vielzahl von Studien belegen positive Auswirkungen des Stillens auf den mütterlichen Stoffwechsel, wie z.B. eine Verbesserung der Glukosehomöostase, der Insulinsensitivität und des Fettstoffwechselmetabolismus. Einige Studien wiesen sogar darauf hin, dass das Risiko für Diabetes mellitus Typ 2 und für das metabolische Syndrom bei Müttern mit Gestationsdiabetes, die ihre Babys gestillt haben, deutlich verringert war. Der protektive Effekt war sogar unabhängig vom mütterlichen BMI und vom Lifestyle der Mutter wie körperlicher Aktivität und Ernährung. Aufgrund der positiven Effekte der Laktation sowohl auf die mütterliche als auch auf die kindliche Gesundheit, sollen Frauen mit GDM besonders zum Stillen ihrer Babys ermutigt und dabei auch unterstützt werden. Diese Thematik sollte bei Gelegenheit bereits vor der Entbindung besprochen werden. Empfehlungen für die Dauer der Laktation unterscheiden nicht zwischen Frauen mit präexistentem Diabetes, Müttern mit GDM und Müttern ohne eine diabetische Stoffwechsellaage. Generell empfiehlt man ein ausschließliches Stillen für 4 bis 6 Monate, anschließend weiteres Stillen in Ergänzung mit der Einführung von Beikost (3).

1.13 Prävention

Hyperglykämische Ernährung, Inaktivität und übermäßige Gewichtszunahme während der Schwangerschaft sind veränderbare Risikofaktoren für GDM. Daher haben viele randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) versucht, GDM durch Ernährung, Bewegung oder kombinierte Interventionen während der Schwangerschaft zu reduzieren. In einer durchgeführten Metaanalyse von *Guo et al.* wurden 29 RCTs zusammengefasst, in denen Diät-, Bewegungsinterventionen oder Kombinationen von beidem durchgeführt wurden, und es wurde eine signifikante Verringerung des GDM festgestellt. In den Studien wurde die Auswirkung von Ernährung, Bewegung oder beidem auf die GDM Prävention bewertet. Die Interventionen begannen in der 7. bis 20. Schwangerschaftswoche und richteten sich an verschiedene Bevölkerungsgruppen. In der Mehrzahl der Studien wurden Teilnehmer rekrutiert, die vor oder während der frühen Schwangerschaft übergewichtig oder fettleibig waren, während in einigen Studien Teilnehmerinnen mit anderen Risikofaktoren für GDM rekrutiert wurden. Präventive Interventionen von GDM sollten so früh wie möglich begonnen werden. Nach Studien, die das Training förderten, konnte ein Training mit mäßiger Intensität für 50 bis 60 Minuten zweimal pro Woche zu einer Verringerung des GDM um etwa 24 % und zu einem Rückgang des GDM um 35 % führen, wenn die Schwangeren dreimal pro Woche körperlich aktiv waren (58). Das RCOG (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists) empfiehlt 30 Minuten leichte bis mäßige körperliche Aktivität täglich in einer ansonsten unkomplizierten Schwangerschaft. Die Vorteile von Bewegung für das körperliche und geistige Wohlbefinden sind in der Schwangerschaft gut beschrieben. Regelmäßiges Aerobic- und Krafttraining wirkt sich positiv auf die Stoffwechsellage aus, indem es die Glukosehomöostase und die Insulinsensitivität deutlich verbessert. Sport verbessert die Reaktion der Skelettmuskulatur auf Insulin- und Glukoseaufnahme und fördert somit eine normale Stoffwechsellage (Normoglykämie). Wie bei Typ 2 Diabetes wird körperliche Aktivität als Ergänzung zur medizinischen Ernährungstherapie bei der Behandlung von GDM eingesetzt. Es ist daher zu vermuten, dass durch Sportinterventionen in der frühen Schwangerschaft die Inzidenz von GDM verringert werden könnte.

Die Evidenz ist jedoch aufgrund der Heterogenität und des Zeitpunkts verschiedener Studien wahrscheinlich etwas widersprüchlich (8).

Tobias et al. berichteten in einer systematischen Überprüfung und Metaanalyse, dass ein höheres Maß an körperlicher Aktivität vor oder während der Schwangerschaft mit einem signifikant geringeren Risiko für die Entwicklung von Schwangerschaftsdiabetes verbunden war. Eine von *Russo et al.* durchgeführte systematische Überprüfung und Metaanalyse randomisierter Studien, die nur Interventionen bei körperlicher Aktivität umfassten, hat eine bescheidene Schutzwirkung von Bewegung in der Schwangerschaft bei der Entwicklung von GDM gezeigt. Bei denjenigen, die an regelmäßiger körperlicher Aktivität teilnahmen, wurde im Vergleich zur Kontrollgruppe eine Risikoreduktion von 28 % beobachtet. Alle Trainingsinterventionen bestanden aus einer aeroben Komponente, wobei einige anaerobes Training in Form von Krafttraining kombinierten (8,59,60). In vielen Ländern besteht die routinemäßige Schwangerschaftsvorsorge nicht aus standardisierten detaillierten Ernährungsempfehlungen. Frauen mit GDM in der Vorgeschichte haben bekanntermaßen eine geringere Ernährungsqualität als Frauen ohne GDM. Daher erscheint es logisch, dass eine vorkonzeptionelle oder vorgeburtliche Ernährungsmanipulation die Inzidenz von GDM verringern könnte. Die medizinische Ernährungstherapie bei Frauen, die GDM entwickeln, konzentriert sich auf die Reduzierung der Glykämie der Mutter und der postprandialen Glukose, um die metabolischen Auswirkungen der Hyperglykämie auf Mutter und Fetus abzuschwächen. Kohlenhydrate sind die Hauptquelle für Glukose, wobei sowohl die Art als auch die Menge, die verbraucht werden, bei einem Individuum unterschiedliche glykämische Reaktionen hervorrufen können. Der glykämische Index von Lebensmitteln ist ein Bewertungsinstrument, mit dem die unterschiedlichen glykämischen Reaktionen gemessen werden, die beim Verzehr verschiedener Arten von Lebensmitteln auftreten. Lebensmittel mit hohem GI produzieren schnell höhere Blutzuckerkonzentrationen, während Lebensmittel mit niedrigem GI eine gleichmäßige Glukosefreisetzung bewirken. Daher ist es sinnvoll, diese Diät als potenzielles vorgeburtliches Ziel zu betrachten. Eine solche Studie in einer euglykämischen Kohorte zeigte, dass eine ernährungsbedingte Intervention mit niedrigem GI in der Schwangerschaft die Glukoseintoleranz und die Gewichtszunahme während der Schwangerschaft verringerte (8).

Die Vorhersage und Vorbeugung von Schwangerschaftsdiabetes ist weiterhin schwierig und stellt eine erhebliche Herausforderung in der Schwangerschaft dar. Die vorgeburtliche Prävention von Schwangerschaftsdiabetes mit einer kombinierten (Diät und Bewegung) oder einer individuellen (Diät oder Bewegung) Intervention ist vielversprechend. Zukünf-

tige Forschungen müssen jedoch unterschiedliche methodische Ansätze verfolgen, um in der Schwangerschaft Ratschläge für einen gesunden Lebensstil zu geben. Das Screening im ersten Trimester hat sich insbesondere in Bezug auf Biomarker als vielversprechend erwiesen. Die Entwicklung von Vorhersagemodellen zur Unterstützung der Entwicklung hochempfindlicher und spezifischer Tests muss im Mittelpunkt der künftigen Forschung stehen. Darüber hinaus müssen Lebensstilinterventionen vor der Schwangerschaft das nächste Ziel sein und sich auf die Reduzierung des BMI in der Frühschwangerschaft, wenn möglich sogar vor der Schwangerschaft konzentrieren, einem der wenigen veränderbaren Risikofaktoren für Schwangerschaftsdiabetes in der Frühschwangerschaft (8).

2 Material und Methoden

Die vorliegende Diplomarbeit ist eine Übersichtsarbeit, die auf der Grundlage einer systematisch durchgeführten Literaturrecherche erstellt wurde.

Die klinische Relevanz des Themas hat mein Interesse für diese Arbeit sehr geweckt und somit begann die Einarbeitung in Lehrbücher und wissenschaftliche Artikel bezüglich dieses Themengebiets. Nach Festlegung des Titels wurden detaillierte Informationen aus verschiedenen Fachbüchern beschafft. Die spezifische Literaturrecherche basiert zu einem großen Teil auf wissenschaftlichen Studien, Metaanalysen und Reviews der Meta-Datenbank der US National Library for Medicine über die Internetplattform PubMed.gov und der Suchmaschine Google Scholar. Außerdem wurden sowohl Leitlinien der Österreichischen Diabetes Gesellschaft (ÖDG), der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG), wie zum Beispiel die „S3 Leitlinie Gestationsdiabetes mellitus, Diagnostik, Therapie und Nachsorge“ und sowohl Artikel aus wissenschaftlichen Zeitschriften als auch Fachbücher und Fachzeitschriften einbezogen. Dadurch wurde bereits bekanntes Allgemeinwissen durch wissenschaftliche Daten ergänzt und belegt.

3 Diskussion

Der Zustand des GDM ist mit ungünstigen Schwangerschaftsergebnissen wie Makrosomie, Totgeburt und Stoffwechselstörungen bei Neugeborenen verbunden. Nachkommen von Müttern mit GDM haben ein deutlich erhöhtes Risiko für Diabetes und Fettleibigkeit. Mütter mit GDM entwickeln in den nächsten Jahren nach der Schwangerschaft viel häufiger Typ 2 Diabetes als Frauen ohne GDM. Es gibt weiterhin Kontroversen hinsichtlich des mit GDM verbundenen Risikograds, der besten geeigneten diagnostischen Kriterien, der Fähigkeit zur Identifizierung und der Behandlung zur Verbesserung der Schwangerschaftsergebnisse und der Kosten gegenüber dem Nutzen solcher Bemühungen (61).

Obwohl die Insulintherapie in der Vergangenheit das pharmakologische Mittel der Wahl zur Behandlung von Hyperglykämie bei GDM nach Ernährung und körperlicher Aktivität war, ist sie nicht unproblematisch. Das Insulinmanagement bleibt eine Herausforderung für viele schwangere Frauen mit Schwierigkeiten im Zusammenhang mit Gewichtsmanagement, ausgewogener Dosierung, Ernährung und Aktivität und für einige mit der Häufigkeit hypoglykämischer Episoden. Viele versuchen, die Nadel zu vermeiden, obwohl dies häufig dadurch behoben werden kann, dass Frauen vor oder zum Zeitpunkt der Aufklärung über Insulinkonsum in die Selbstverabreichung einbezogen werden. Bei vielen Frauen mit GDM besteht die Notwendigkeit, die postprandiale Hyperglykämie zu behandeln und bei anderen kann die Gesamtdosis so hoch sein, dass die Verabreichung am besten unter Verwendung einer kontinuierlichen subkutanen Insulintherapie erfolgt. Insulin ist eine teure Therapie. Daher verwenden einige Länder seit vielen Jahren orale Wirkstoffe. Es gibt schnell- und langwirksame Insulinanaloga. Zu den schnell wirksamen Analoga gehören Insulin Lispro, Aspart und Glulisin. Des Weiteren werden auch langwirksame Insulinanaloga verwendet wie z.B. Insulin Glargin, Insulin Levemir und Insulin Degludec. Es wird angenommen, dass keines der Insulinanaloga die Plazenta weder alleine noch als Antikörper-Insulin-Komplex bei einer schwangeren Frau passiert. Es ist auch nicht bekannt, dass es in die Muttermilch übergeht (62).

Obwohl Insulin nach wie vor die erste Wahl in der medikamentösen Therapie eines GDM darstellt, ist auch die Behandlung mit Metformin, einem oralen Antidiabetikum, durchführbar. Dieses ist aufgrund unterschiedlicher Faktoren, wie zum Beispiel weniger Hypoglykämien und besserer Akzeptanz, deutlich von Vorteil (62).

Metformin kann als off-label-use als orales Antihyperglykämie-Mittel zur Behandlung von GDM angesehen werden, um der schwangerschaftsbedingten Verschlechterung der Gluko-

sekontrolle aufgrund von Veränderungen sowohl des prä- als auch des postprandialen Glukosestoffwechsels und der Insulinresistenz entgegenzuwirken. Es wurde vermutet, dass die Kontrolle der postprandialen Hyperglykämie während der Schwangerschaft von besonderer Bedeutung ist, da Spitzen höherer Glukosewerten nach den Mahlzeiten zu einer höheren Glukosekonzentration im Fruchtwasser und seiner anschließenden Reabsorption/Rezirkulation führen kann. Die MiG-Studie (Metformin bei Schwangerschaftsdiabetes) lieferte wesentliche Daten zur Sicherheit, Akzeptanz und Wirksamkeit der Metformin-Behandlung im zweiten und dritten Trimester. Frauen wurden nach der 20. SSW bis zur 33. Woche entweder einer Metformin- oder einer Insulintherapie unterzogen. Ca. 43 % der mit Metformin behandelten Patientinnen benötigten eine zusätzliche Insulintherapie. Die auf Metformin und Insulin basierenden Strategien hatten vergleichbare perinatale und geburtshilfliche Ergebnisse, aber die Behandlung mit Metformin war mit einer geringeren Gewichtszunahme vor der Aufnahme und einem höheren Gewichtsverlust von der Aufnahme bis zur Geburt verbunden. Bei Frauen, die randomisiert einer Metformin-Therapie unterzogen wurden und eine zusätzliche Insulintherapie zur Behandlung ihrer Hyperglykämie benötigten, wurde festgestellt, dass sie etwas weniger Insulin benötigten. Bei dieser Kombinationstherapie wurden keine Nebenwirkungen berichtet. Frauen gaben an, dass sie sich bei Bedarf eher für eine Metformin-Therapie entscheiden würden und mehr als die Hälfte der mit Metformin behandelten Frauen gaben an, die Tablette einzunehmen. Eine Fall-Kontroll-Studie von *Simmons et al.*, in der Frauen mit GDM, die mit Metformin behandelt wurden, Frauen mit einer Insulintherapie gegenüberstanden, ergab, dass Metformin mit weniger Präeklampsie und weniger vorzeitiger Entbindung assoziiert war. Das Geburtsgewicht war ebenso geringer und die Babys hatten weniger Gelbsucht (62).

Außerdem werden Metformin sowohl kurz- als auch langfristig positive Ergebnisse auf den Glukosestoffwechsel von Mutter und Kind, eine eventuelle Risikoreduktion bezüglich der Entstehung einer Insulinresistenz und den daraus folgenden metabolischen Folgen, wie eine Entwicklung eines Typ 2 Diabetes im späteren Leben des Kindes, zugeschrieben (63). Es wäre interessant zu wissen, wie sich sowohl die Insulintherapie als auch die Metformintherapie bzw. die Kombination von beiden auf das kindliche Geburtsgewicht, das Risiko eines Kaiserschnitts und von Komplikationen auswirkt.

In der Studie von *Niromanesh et al.* (64) waren die Neugeborenen von insulinpflichtigen Müttern mit Gestationsdiabetes signifikant schwerer als die der Frauen in der Metformintherapie.

Kjos et al. (65) stellten ebenfalls fest, dass Patientinnen mit einer Insulintherapie deutlich schwerere Kinder auf die Welt gebracht hatten als Frauen, denen nur Diät und Bewegung als Therapie empfohlen wurde.

In den Arbeiten von *Simeonova-Krstevska et al.* (66) wurde wiederum gezeigt, dass das Geburtsgewicht der Kinder von Patientinnen, die eine Insulintherapie erhielten, deutlich niedriger war als das jener Säuglinge, deren Mütter mit lifestylemodifizierenden Möglichkeiten oder mit Metformin behandelt wurden. Dies könnte aber wiederum durch den höheren Anteil an Frühgeburten unter einer Insulintherapie dieser Studie erklärt werden.

Gandhi et al. (67) kamen zu dem Ergebnis, dass Frauen mit Metformintherapie signifikant seltener ein Baby mit einem Geburtsgewicht über der 90. Perzentile auf die Welt gebracht hatten als Frauen mit einer Insulintherapie. Zu einem ähnlichen Resultat kamen *Simeonova-Krstevska et al.* (66), in deren Studie Frauen unter Metformintherapie seltener ein LGA-Kind geboren hatten als Frauen mit einer Diät- oder Insulintherapie.

Goh et al. (68) kamen jedoch auf das Ergebnis, dass Patientinnen in einer Insulingruppe gehäuft ein LGA-Neugeborenes zur Welt gebracht hatten als Frauen aus der Diät- oder Metformingruppe.

Eine mögliche Erklärung der niedrigeren LGA-Kinder in den Diätgruppen könnte der mittlere niedrigere BMI sein. *Catalano et al.* (69) zeigten in ihrer HAPO-Studie, dass das Vorhandensein eines GDM bei gleichzeitigem Übergewicht der Mutter mit einem erhöhten Risiko für ein nachteiliges Schwangerschaftsoutcome inklusive LGA-Babys vergesellschaftet ist als beim Existieren dieser Risikofaktoren alleine. Außerdem weisen Schwangere, die keine medikamentöse Therapie gebrauchen, um in eine euglykämische Stoffwechsellage zu gelangen, im Schnitt eine weniger ausgeprägte Insulinresistenz auf als Frauen mit pharmakologischer Therapie. Dadurch ergibt sich auch eine bessere glykämische Überwachung bei Schwangeren in Diätgruppen, die wiederum ein geringeres Risiko für LGA-Babys bedingt. Mit dieser Assoziation sind auch die niedrigen LGA-Raten in manchen Metformin-Studien zu erklären. Metformin vermindert die Insulinresistenz und führt damit in eine glykämische Stoffwechsellage.

In einer anderen Studie von *Silva et al.* wurde die Diätgruppe gegenüber einer Insulin-, einer Metformin- und einer Kombinationstherapie (Metformin plus Insulin) gegenübergestellt und man kam zu dem Ergebnis, dass die Zahl an SGA (Small for Gestational Age)-Babys in der Metformingruppe deutlich minimaler war als in der Diätgruppe, wobei zwischen der Diät- und Insulin- und der Diät- und Kombinationsgruppe keine deutliche Unterscheidung zwischen den SGA-Raten erkennbar war (70).

Durch die Hyperglykämie der Mutter und daraus resultierendem fetalem Hyperinsulinismus kommt es zu einer deutlich vermehrten fetalen Entwicklung, primär im Bereich des Fettgewebes und der inneren Organe und somit zu einer Makrosomie (71).

Bei Verdacht auf eine Makrosomie, also ab einem Geburtsgewicht des Kindes von über 4500 g, wird öfters ein Kaiserschnitt angestrebt, um eventuellen mütterlichen und kindlichen Geburtsverletzungen und somit auch Komplikationen, wie Schulterdystokie, Geburtsstillstand etc., zu entgehen. Diese Vorgehensweise wird jedoch derzeit noch kontrovers diskutiert, da es an notwendigen Studiendaten mangelt (72). In der Arbeit von *Simeonova-Krstevska et al.* wurde gezeigt, dass die mit Insulin behandelten Frauen im Durchschnitt früher entbinden (66). *Behalima et al.* (73) analysierten ebenfalls das Schwangerschaftsoutcome von Gestationsdiabetikerinnen mit Lebensstilmodifikation und Insulintherapie und zeigten ein ähnliches Ergebnis. Laut Empfehlungen des ACOG (American collage of Obstetricians and Gynecologists) 2017 (74) sollte bei einem mit Lebensstilmodifikation, also mit Diät- und Bewegungstherapie behandelten Gestationsdiabetes eine Entbindung vor der 39. Schwangerschaftswoche nicht angestrebt werden, während befürwortet wird, dass Patientinnen mit medikamentös behandeltem GDM zwischen der 39+0 und 39+6 Schwangerschaftswoche entbinden. Ist der Gestationsdiabetes jedoch schlecht einstellbar, kann eine Entbindung zu einem früheren Zeitpunkt in Erwägung gezogen werden (38,74), jedoch ist dies individuell mit der Patientin zu entscheiden und sollte nicht vor der 38+0 Schwangerschaftswoche passieren (72). In manchen Studien kam man zum Ergebnis, dass Frauen unter einer Insulintherapie häufiger eine Frühgeburt hatten als Patientinnen mit einer anderen Behandlung bezüglich des GDM (66,68). In anderen Arbeiten wurde jedoch genau das Gegenteil gezeigt, dass Frauen mit der Metformintherapie eine deutlich höhere Rate an Frühgeburten hatten (75,76).

In Bezug auf den Geburtsmodus unterscheiden sich die Studien ebenfalls. So konnte zum Beispiel in der Arbeit von *Benhalima et al.* (73) gezeigt werden, dass eine erhöhte Anzahl an Schnittentbindungen unter einer Insulintherapie, verglichen mit der Lifestylemodifikationsgruppe, vorkamen. *Goh et al.* (68) bemerkten, dass Patientinnen mit einer Insulintherapie gehäufiger durch Schnittentbindungen ein Kind auf die Welt gebracht hatten, als jene Frauen mit lifestyle-modifizierenden Ansätzen oder einer Metformintherapie. In manch anderen Studien zeigten sich jedoch keine statistisch signifikante Diskrepanz hinsichtlich einer Sectio im Vergleich der verschiedenen Therapiemöglichkeiten (67,70,75).

Koning et al. (77) stellten nur einen deutlichen Unterschied hinsichtlich der geplanten Sectiones fest. In der Insulingruppe befand sich eine höhere Rate an Patientinnen mit geplantem Kaiserschnitt als in der Lifestylemodifikationsgruppe. Das Resümee der Studie von *Ijäs et al.* (78) ergab eine höhere Rate an Schnittentbindungen in der Metformin-Gruppe und eine erhöhte Anzahl an Spontangeburt in der Insulingruppe. *Simeonova-Krstevska et al.* (66) konnte in ihrer Studie dagegen keine signifikante Diskrepanz zwischen den drei Behandlungsmöglichkeiten (Insulin-, Metformin- und Kombinationstherapie) hinsichtlich der Zahl an assistierten Geburten feststellen. Bezüglich der Anzahl an Sectiones und vaginalen Spontangeburt zeigte sich ebenfalls keine signifikante Relevanz im Verhältnis der Metformin- mit der Insulingruppe. Im Gegensatz dazu ergaben die Ergebnisse, dass deutlich mehr Schwangere, die nur durch lebensstilmodifizierende Maßnahmen wie Diät und körperliche Aktivität eine normoglykämische Stoffwechsellage erzielten, eine vaginale Spontangeburt hatten als jene, die medikamentös therapiert werden mussten. Diese divergierenden Resultate könnten eventuell auch dadurch zustande kommen, dass die aktuelle Datenlage noch keine einheitlichen Richtlinien hinsichtlich einer elektiven Sectio bei Frauen mit GDM zulässt und dies daher in den verschiedenen Ländern und Kliniken anders gehandhabt wird (72).

Wenn der Blutzucker der schwangeren Frau nicht optimal im Zielbereich eingestellt ist, kann es dadurch zu einer diabetischen Fetopathie des Säuglings mit postnatalen Komplikationen wie Atemstörungen, Hypoglykämien, Hyperbilirubinämie, Hypomagnesiämie, Hypokalzämie und Polyglobulie kommen (79).

Aufgrund der aktuellen Datenlage konnte gezeigt werden, dass Frauen mit GDM auch ein erhöhtes Risiko für eine hypertensive Erkrankung während der Schwangerschaft aufweisen (80-82). *Goh et al.* weist darauf hin, dass es bei Frauen unter Metformintherapie, die mit zusätzlichem Insulin behandelt wurden, höhere Raten von Schwangerschaftshypertonie vorkamen als bei Frauen, die nur mit Metformin behandelt wurden (68). Bei der Bewertung anderer Studien beobachtete man, dass einige Resultate keine eindeutigen Unterschiede unter den verschiedenen Therapiemodalitäten hinsichtlich des Auftretens einer hypertensiven Erkrankung während der Schwangerschaft zeigten (73,77,83), wobei man in anderen Arbeiten zu divergenten Ergebnissen kam. So stellte zum Beispiel *Simeonova et al.* (66) in ihrer Arbeit fest, dass Frauen in einer Diätgruppe deutlich weniger eine Präeklampsie entwickelten als Schwangere in einer Metformin- oder Insulingruppe.

Gui et al. (84) konnten jedoch, bezogen auf die Präeklampsie-Prävalenz, keine deutliche Signifikanz zwischen der Insulin- und der Metformingruppe feststellen, allerdings ließ sich in den Ergebnissen der Studie eine deutlich niedrigere SIH-Prävalenz (schwangerschaftsinduzierte Hypertonie) in der Metformingruppe feststellen. *Brown et al.* (85) beurteilten in ihrem Review viele verschiedene Publikationen zum Thema „Insulin in der Therapie von Frauen mit Gestationsdiabetes“. Vier dieser Studien zeigten ein häufigeres Auftreten von hypertensiven Erkrankungen, die nicht näher beschrieben wurden, bei schwangeren Frauen mit einer Insulintherapie, verglichen mit Patientinnen, die mit oralen Antidiabetika therapiert wurden.

4 Literaturverzeichnis

- (1) Jakse H, Grieb B, Möseneder L. Versorgungskonzept - Gestationsdiabetes in Österreich. November 2014.
- (2) Petru Edgar. Gestations-Diabetes. In: Sevicebetrieb ÖH-Uni Graz GmbH, editor. Geburtshilfe. 8th ed. 2017. p. 140.
- (3) S3-Leitlinie Gestationsdiabetes mellitus (GDM), Diagnostik, Therapie und Nachsorge . Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften; 2018.
- (4) Johns EC, Denison FC, Norman JE, Reynolds RM. Gestational Diabetes Mellitus: Mechanisms, Treatment, and Complications. *Trends Endocrinol Metab* 2018 Nov;29(11):743-754.
- (5) Sacks DA, Metzger BE. Classification of diabetes in pregnancy: time to reassess the alphabet. *Obstet Gynecol* 2013 Feb;121(2 Pt 1):345-348.
- (6) Weiss PAM. Gestational Diabetes. 1st ed. Wien: Springer Verlag; 1988.
- (7) Cervar-Zivkovic M, Magnet E, Mayer-Pickel K, Stern C, Antonia L-P, Kolovetsiou-Kreiner V, et al. Anleitung für Gestationsdiabetes mellitus (GDM): ' Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Landeskrankenhaus-Universitätsklinikum Graz; 2018.
- (8) Kennelly MA, McAuliffe FM. Prediction and prevention of Gestational Diabetes: an update of recent literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016 Jul;202:92-98.
- (9) McIntyre HD, Zeck W, Russell A. Placental growth hormone, fetal growth and the IGF axis in normal and diabetic pregnancy. *Curr Diabetes Rev* 2009 Aug;5(3):185-189.
- (10) McIntyre HD, Serek R, Crane DI, Veveris-Lowe T, Parry A, Johnson S, et al. Placental growth hormone (GH), GH-binding protein, and insulin-like growth factor axis in normal, growth-retarded, and diabetic pregnancies: correlations with fetal growth. *J Clin Endocrinol Metab* 2000 Mar;85(3):1143-1150.
- (11) Barbour LA, Shao J, Qiao L, Pulawa LK, Jensen DR, Bartke A, et al. Human placental growth hormone causes severe insulin resistance in transgenic mice. *Am J Obstet Gynecol* 2002 Mar;186(3):512-517.
- (12) Kühl C, Hornnes PJ, Andersen O. Etiology and pathophysiology of gestational diabetes mellitus. *Diabetes* 1985 Jun;34 Suppl 2:66-70.
- (13) Plows JF, Stanley JL, Baker PN, Reynolds CM, Vickers MH. The Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci* 2018 Oct 26;19(11):3342. doi: 10.3390/ijms19113342.
- (14) Worda C, Leipold H, Gruber C, Kautzky-Willer A, Knöfler M, Bancher-Todesca D. Decreased plasma adiponectin concentrations in women with gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 2004 Dec;191(6):2120-2124.

- (15) Claudi-Böhm S BB. Diabetes und Schwangerschaft. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2012.
- (16) Zhang C, Rawal S, Chong YS. Risk factors for gestational diabetes: is prevention possible? *Diabetologia* 2016 Jul;59(7):1385-1390.
- (17) Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, de Leiva A, Dunger DB, Hadden DR, et al. Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2007 Jul;30 Suppl 2:S251-60.
- (18) Benhalima K, Devlieger R, Van Assche A. Screening and management of gestational diabetes. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2015 Apr;29(3):339-349.
- (19) Schäfer-Graf U, Laubner K, Hummel S, et al. Gestationsdiabetes mellitus (GDM) – Diagnostik, Therapie und Nachsorge. *Diabetologie und Stoffwechsel*. 2019 Oct; (S 02):S196–S206.
- (20) Nguyen PTH, Pham NM, Chu KT, Van Duong D, Van Do D. Gestational Diabetes and Breastfeeding Outcomes: A Systematic Review. *Asia Pac J Public Health* 2019 Apr;31(3):183-198.
- (21) Immanuel J, Simmons D. Screening and Treatment for Early-Onset Gestational Diabetes Mellitus: a Systematic Review and Meta-analysis. *Curr Diab Rep* 2017 Oct 2;17(11):115-017-0943-7.
- (22) Bancher-Todesca D, Worda C, Klein K, Kautzky-Willer A, Repa A. Leitlinie Gestationsdiabetes. Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe; 2010.
- (23) Islam MM, Bakheit CS. Advanced Maternal Age and Risks for Adverse Pregnancy Outcomes: A Population-Based Study in Oman. *Health Care Women Int* 2015;36(10):1081-1103.
- (24) Jenum AK, Mørkrid K, Sletner L, Vangen S, Torper JL, Nakstad B, et al. Impact of ethnicity on gestational diabetes identified with the WHO and the modified International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups criteria: a population-based cohort study. *Eur J Endocrinol* 2012 Feb;166(2):317-324.
- (25) Favilli A, Pericoli S, Acanfora MM, Bini V, Di Renzo GC, Gerli S. Pregnancy outcome in women aged 40 years or more. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012 Aug;25(8):1260-1263.
- (26) Kim C, Berger DK, Chamany S. Recurrence of gestational diabetes mellitus: a systematic review. *Diabetes Care* 2007 May;30(5):1314-1319.
- (27) Wang YA, Nikravan R, Smith HC, Sullivan EA. Higher prevalence of gestational diabetes mellitus following assisted reproduction technology treatment. *Hum Reprod* 2013 Sep;28(9):2554-2561.
- (28) Vassilaki M, Chatzi L, Georgiou V, Philalithis A, Kritsotakis G, Koutis A, et al. Pre-gestational excess weight, maternal obstetric complications and mode of delivery in the Rhea cohort in Crete. *Eur J Public Health* 2015 Aug;25(4):632-637.

- (29) Chu SY, Callaghan WM, Kim SY, Schmid CH, Lau J, England LJ, et al. Maternal obesity and risk of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2007 Aug;30(8):2070-2076.
- (30) HAPO Study Cooperative Research Group, Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008 May 8;358(19):1991-2002.
- (31) Bhat M, K NR, Sarma SP, Menon S, C VS, S GK. Determinants of gestational diabetes mellitus: A case control study in a district tertiary care hospital in south India. *Int J Diabetes Dev Ctries* 2010 Apr;30(2):91-96.
- (32) Rizzo G, Garzon S, Fichera M, Panella MM, Catena U, Schiattarella A, et al. Vitamin D and Gestational Diabetes Mellitus: Is There a Link? *Antioxidants (Basel)* 2019 Oct 25;8(11):511. doi: 10.3390/antiox8110511.
- (33) Rawal S, Tsai MY, Hinkle SN, Zhu Y, Bao W, Lin Y, et al. A Longitudinal Study of Thyroid Markers Across Pregnancy and the Risk of Gestational Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2018 Jul 1;103(7):2447-2456.
- (34) Akinci B, Celtik A, Yener S, Yesil S. Prediction of developing metabolic syndrome after gestational diabetes mellitus. *Fertil Steril* 2010 Mar 1;93(4):1248-1254.
- (35) Hernandez TL, Mande A, Barbour LA. Nutrition therapy within and beyond gestational diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2018 Nov;145:39-50.
- (36) Savvaki D, Taousani E, Goulis DG, Tsiro E, Voziki E, Douda H, et al. Guidelines for exercise during normal pregnancy and gestational diabetes: a review of international recommendations. *Hormones (Athens)* 2018 Dec;17(4):521-529.
- (37) Allehdan SS, Basha AS, Asali FF, Tayyem RF. Dietary and exercise interventions and glycemic control and maternal and newborn outcomes in women diagnosed with gestational diabetes: Systematic review. *Diabetes Metab Syndr* 2019 Jul-Aug;13(4):2775-2784.
- (38) Kleinwechter H, Schäfer-Graf U, Bühner C, Hoesli I, Kainer F, Kautzky-Willer A, et al. Gestationsdiabetes mellitus (GDM)—Diagnostik, Therapie und Nachsorge. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2016;11(S 02):S182-S194.
- (39) Mahajan A, Donovan LE, Vallee R, Yamamoto JM. Evidenced-Based Nutrition for Gestational Diabetes Mellitus. *Curr Diab Rep* 2019 Aug 31;19(10):94-019-1208-4.
- (40) Farabi SS, Hernandez TL. Low-Carbohydrate Diets for Gestational Diabetes. *Nutrients* 2019 Jul 27;11(8):1737. doi: 10.3390/nu11081737.
- (41) Filardi T, Panimolle F, Crescioli C, Lenzi A, Morano S. Gestational Diabetes Mellitus: The Impact of Carbohydrate Quality in Diet. *Nutrients* 2019 Jul 9;11(7):1549. doi: 10.3390/nu11071549.
- (42) Kautzky-Willer A, Harreiter J, Winhofer-Stöckl Y, Bancher-Todesca D, Berger A, Repa A, et al. Gestational diabetes mellitus (Update 2019). *Wien Klin Wochenschr* 2019 May;131(Suppl 1):91-102.

- (43) Eyal S, Easterling TR, Carr D, Umans JG, Miodovnik M, Hankins GD, et al. Pharmacokinetics of metformin during pregnancy. *Drug Metab Dispos* 2010 May;38(5):833-840.
- (44) Flory J, Lipska K. Metformin in 2019. *JAMA* 2019 May 21;321(19):1926-1927.
- (45) Hyer S, Balani J, Shehata H. Metformin in Pregnancy: Mechanisms and Clinical Applications. *Int J Mol Sci* 2018 Jul 4;19(7):1954. doi: 10.3390/ijms19071954.
- (46) Egan AM, Dunne FP. Optimal management of gestational diabetes. *Br Med Bull* 2019 Sep 19;131(1):97-108.
- (47) Mack LR, Tomich PG. Gestational Diabetes: Diagnosis, Classification, and Clinical Care. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2017 Jun;44(2):207-217.
- (48) Weissgerber TL, Mudd LM. Preeclampsia and diabetes. *Curr Diab Rep* 2015 Mar;15(3):9-015-0579-4.
- (49) Vilchez GA, Dai J, Hoyos LR, Gill N, Bahado-Singh R, Sokol RJ. Labor and neonatal outcomes after term induction of labor in gestational diabetes. *J Perinatol* 2015 Nov;35(11):924-929.
- (50) Koletzko B, editor. *Kinder- und Jugendmedizin*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2013.
- (51) Hochberg A, Pardo A, Oron G, Krispin E, Amikam U, Wiznitzer A, et al. Perinatal outcome following induction of labor in patients with good glycemic controlled gestational diabetes: does timing matter? *Arch Gynecol Obstet* 2019 Aug;300(2):299-303.
- (52) Melamed N, Ray JG, Geary M, Bedard D, Yang C, Sprague A, et al. Induction of labor before 40 weeks is associated with lower rate of cesarean delivery in women with gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 2016 Mar;214(3):364.e1-364.e8.
- (53) Langer O, Berkus MD, Huff RW, Samueloff A. Shoulder dystocia: should the fetus weighing greater than or equal to 4000 grams be delivered by cesarean section? *Am J Obstet Gynecol* 1991 Oct;165(4 Pt 1):831-837.
- (54) Witkop CT, Neale D, Wilson LM, Bass EB, Nicholson WK. Active compared with expectant delivery management in women with gestational diabetes: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2009 Jan;113(1):206-217.
- (55) Rosenstein MG, Cheng YW, Snowden JM, Nicholson JM, Doss AE, Caughey AB. The risk of stillbirth and infant death stratified by gestational age in women with gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 2012 Apr;206(4):309.e1-309.e7.
- (56) Alberico S, Erenbourg A, Hod M, Yogev Y, Hadar E, Neri F, et al. Immediate delivery or expectant management in gestational diabetes at term: the GINEXMAL randomized controlled trial. *BJOG* 2017 Mar;124(4):669-677.
- (57) Kim SY, Deputy NP, Robbins CL. Diabetes During Pregnancy: Surveillance, Preconception Care, and Postpartum Care. *J Womens Health (Larchmt)* 2018 May;27(5):536-541.

- (58) Guo XY, Shu J, Fu XH, Chen XP, Zhang L, Ji MX, et al. Improving the effectiveness of lifestyle interventions for gestational diabetes prevention: a meta-analysis and meta-regression. *BJOG* 2019 Feb;126(3):311-320.
- (59) Tobias DK, Zhang C, van Dam RM, Bowers K, Hu FB. Physical activity before and during pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2011 Jan;34(1):223-229.
- (60) Russo LM, Nobles C, Ertel KA, Chasan-Taber L, Whitcomb BW. Physical activity interventions in pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2015 Mar;125(3):576-582.
- (61) Coustan DR. Gestational diabetes mellitus. *Clin Chem* 2013 Sep;59(9):1310-1321.
- (62) Simmons D. Safety considerations with pharmacological treatment of gestational diabetes mellitus. *Drug Saf* 2015 Jan;38(1):65-78.
- (63) Rowan JA, Rush EC, Obolonkin V, Battin M, Wouldes T, Hague WM. Metformin in gestational diabetes: the offspring follow-up (MiG TOFU): body composition at 2 years of age. *Diabetes Care* 2011 Oct;34(10):2279-2284.
- (64) Niromanesh S, Alavi A, Sharbaf FR, Amjadi N, Moosavi S, Akbari S. Metformin compared with insulin in the management of gestational diabetes mellitus: a randomized clinical trial. *Diabetes Res Clin Pract* 2012 Dec;98(3):422-429.
- (65) Kjos SL, Schaefer-Graf U, Sardesi S, Peters RK, Buley A, Xiang AH, et al. A randomized controlled trial using glycemic plus fetal ultrasound parameters versus glycemic parameters to determine insulin therapy in gestational diabetes with fasting hyperglycemia. *Diabetes Care* 2001 Nov;24(11):1904-1910.
- (66) Simeonova-Krstevska S, Bogoev M, Bogoeva K, Zisovska E, Samardziski I, Velkoska-Nakova V, et al. Maternal and Neonatal Outcomes in Pregnant Women with Gestational Diabetes Mellitus Treated with Diet, Metformin or Insulin. *Open Access Maced J Med Sci* 2018 May 13;6(5):803-807.
- (67) Gandhi P, Bustani R, Madhuvrata P, Farrell T. Introduction of metformin for gestational diabetes mellitus in clinical practice: Has it had an impact? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012 Feb;160(2):147-150.
- (68) Goh JE, Sadler L, Rowan J. Metformin for gestational diabetes in routine clinical practice. *Diabet Med* 2011 Sep;28(9):1082-1087.
- (69) Catalano PM, McIntyre HD, Cruickshank JK, McCance DR, Dyer AR, Metzger BE, et al. The hyperglycemia and adverse pregnancy outcome study: associations of GDM and obesity with pregnancy outcomes. *Diabetes Care* 2012 Apr;35(4):780-786.
- (70) Silva AL, Amaral AR, Oliveira DS, Martins L, Silva MR, Silva JC. Neonatal outcomes according to different therapies for gestational diabetes mellitus. *J Pediatr (Rio J)* 2017 Jan-Feb;93(1):87-93.

- (71) Schneider H, Husslein P-W, Schneider KTM, editors. Die Geburtshilfe. Springer Berlin Heidelberg 2011.
- (72) Cervar-Zivkovic M, Magnet E, Mayer-Pickel K, Stern C, Antonia L-P, Kolovetsiou-Kreiner V, et al. Anleitung für Gestationsdiabetes mellitus (GDM): Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Landeskrankenhaus-Universitätsklinikum Graz 2018.
- (73) Benhalima K, Robyns K, Van Crombrugge P, Deprez N, Seynhave B, Devlieger R, et al. Differences in pregnancy outcomes and characteristics between insulin- and diet-treated women with gestational diabetes. BMC Pregnancy Childbirth 2015 Oct 23;15:271-015-0706-x.
- (74) Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. Practice Bulletin No. 180: Gestational Diabetes Mellitus. Obstet Gynecol 2017 Jul;130(1):e17-e37.
- (75) Gui J, Liu Q, Feng L. Metformin vs insulin in the management of gestational diabetes: a meta-analysis. PLoS One 2013 May 27;8(5):e64585.
- (76) Rowan JA, Hague WM, Gao W, Battin MR, Moore MP, MiG Trial Investigators. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. N Engl J Med 2008 May 8;358(19):2003-2015.
- (77) Koning SH, Hoogenberg K, Scheuneman KA, Baas MG, Korteweg FJ, Sollie KM, et al. Neonatal and obstetric outcomes in diet- and insulin-treated women with gestational diabetes mellitus: a retrospective study. BMC Endocr Disord 2016 Sep 29;16(1):52-016-0136-4.
- (78) Ijäs H, Väärasmäki M, Morin-Papunen L, Keravuo R, Ebeling T, Saarela T, et al. Metformin should be considered in the treatment of gestational diabetes: a prospective randomised study. BJOG 2011 Jun;118(7):880-885.
- (79) Cordero L, Treuer SH, Landon MB, Gabbe SG. Management of infants of diabetic mothers. Arch Pediatr Adolesc Med 1998 Mar;152(3):249-254.
- (80) Xiong X, Saunders LD, Wang FL, Demianczuk NN. Gestational diabetes mellitus: prevalence, risk factors, maternal and infant outcomes. Int J Gynaecol Obstet 2001 Dec;75(3):221-228.
- (81) Shand AW, Bell JC, McElduff A, Morris J, Roberts CL. Outcomes of pregnancies in women with pre-gestational diabetes mellitus and gestational diabetes mellitus; a population-based study in New South Wales, Australia, 1998-2002. Diabet Med 2008 Jun;25(6):708-715.
- (82) Mirghani Dirar A, Doupis J. Gestational diabetes from A to Z. World J Diabetes 2017 Dec 15;8(12):489-511.
- (83) Balani J, Hyer SL, Rodin DA, Shehata H. Pregnancy outcomes in women with gestational diabetes treated with metformin or insulin: a case-control study. Diabet Med 2009 Aug;26(8):798-802.

(84) Gui J, Liu Q, Feng L. Metformin vs insulin in the management of gestational diabetes: a meta-analysis. PLoS One 2013 May 27;8(5):e64585.

(85) Brown J, Grzeskowiak L, Williamson K, Downie MR, Crowther CA. Insulin for the treatment of women with gestational diabetes. Cochrane Database Syst Rev 2017 Nov 5;11(11):CD012037.